

İDRAR ANALİZLERİNDE TANISAL YENİLİKLER

Prof.Dr.Figen NARİN

**İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Biyokimya Anabilim Dalı**

WHO'YA GÖRE BİYOBELİRTEÇLER;

- Vücutta veya ürünlerinde ölçülebilir,
- Sonuç veya hastalık insidansını etkiler veya tahmin eder
- Biyobelirteçleri kullanmanın birçok avantajından biri, öznel olan hastalık semptomlarının aksine, biyobelirteçlerin hastalığı karakterize etmek için objektif ve ölçülebilir bir yol sağlamasıdır
- Genellikle kan veya idrar örneklerinden ölçülerek klinisyenlerin karmaşık invaziv prosedürlerden kaçınmasına yardımcı olurlar

İDRAR;

- İdrar; zengin bir hücresel metabolit kaynağı ve de önemli, kolay erişilebilir bir biyolojik sıvıdır ve rutin testler için en yararlı biyosıvılardan biridir .
- *Gelişen proteomik ve genomik teknolojilerle birlikte sağlık alanında büyüyen bir role sahip*

ANCAK;

- Karmaşık bileşimi ve bireyler arası değişkenliği nedeniyle zorluklar yaratır .
- İdrardaki bazı biyobelirteçler düşük konsantrasyonlarından dolayı tespit edilebilirliklerini artırmak için ek işlem adımları gerektirir.
- Bir başka sorun, toplama veya taşıma sırasında kontaminasyon riskidir , bu da biyobelirteç tespitinin doğruluğunu etkileyebilir.

İDRARDA BULUNAN MADDELER

- Bileşiminin büyük kısmı su
- Kalan bileşenler organik bileşikler, organik amonyum tuzları, inorganik tuzlar, üre, çeşitli amino asitler
- İdrarın bileşimi birtakım faktörlere bağlı olarak değişken
- İdrardaki çözünen maddelerin konsantrasyonu, bireysel diyet seçimlerine bağlı olarak değişmekte

İDRAR ANALİZİ EK METABOLİTLERİN VARLIĞINI DA ORTAYA KOYAR

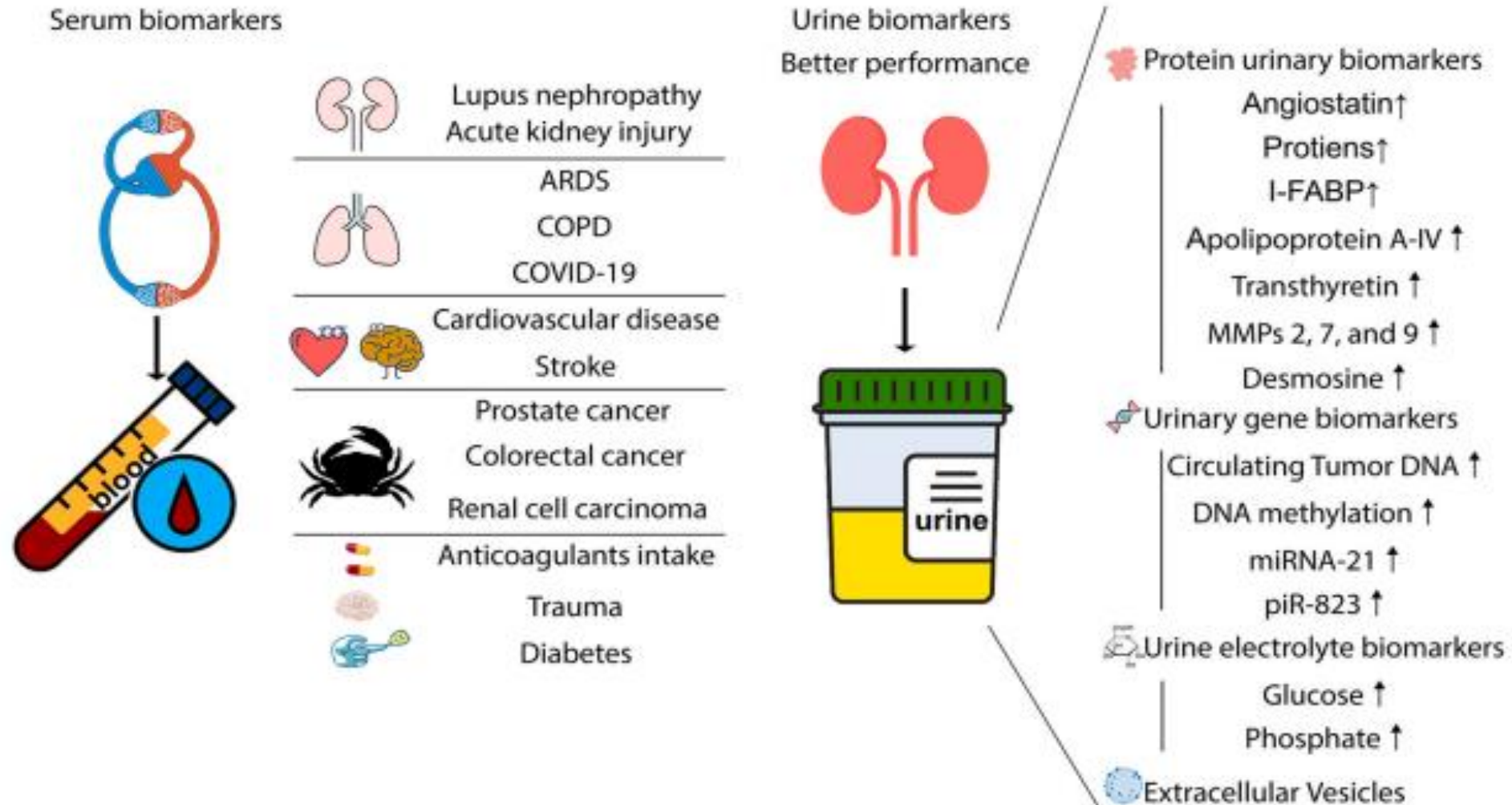
- Nükleositler,
- Nükleobazlar,
- Karbonhidratlar
- Trikarboksilik asit (TCA) ara ürünleri
- Ayrıca;
- Kortizol, testosteron, östrojen, progesteron, hCG gibi hormonlar
- Bazı yiyecek ve içecek kaynaklı metabolitler
- Yasadışı maddelerin metaboliti
- Bazı metabolik bozuklukların tesbiti
- Sporcularda veya anti-doping düzenlemelerine tabi kişilerde anabolik steroidler ve peptit hormonları gibi performans arttırıcı maddelerin varlığı

BIYOLOJİK NUMUNELERİN ÖZELLİKLERİ;

- Vücudun homeostatik sistemleri nedeniyle kan nispeten sabit olup, idrar vücutta zamanla meydana gelen değişiklikleri kaydetmekte ve bu da onu erken biyobelirteçlerin üstün bir kaynağı haline getirmektedir.
- Kandaki bir değişiklik, karaciğer ve böbrek gibi organlar tarafından çeşitli mekanizmalar yoluyla azaltılırken, idrar bu değişikliği kandan daha iyi yansıtabilmektedir.
- Her iki biyolojik numunedeki belirteçlerin birleşik analizi, hastalık tanı ve takibinde daha kapsamlı ve güvenilir sonuçları ortaya koyar.

	İdrar Biyobelirteçleri	Serum Biyobelirteçleri
Toplama Süreci	Avantaj: İnvaziv olmayan ve nispeten kolay toplanabilir.	Avantaj: Rutin testlerde yaygın ve kolayca uygulanabilir.
Duyarlılık	Avantaj: Bazı belirteçler daha duyarlı olabilir ve erken hastalık veya organ hasarını tespit edebilir.	Avantaj: Belirli hastalıklar için iyi tanımlanmış belirteçler vardır, bu da doğru ölçümler sağlar.
Özgüllük	Avantaj: Belirli organ sistemleri veya hastalıklar için oldukça özgül olabilir.	Avantaj: Belirli hastalıklar için yerleşik özgüllük.
Kaynağa Yakınlık	Avantaj: Organ fonksiyonu veya hasarındaki yakın değişiklikleri yansıtabilir.	Dezavantaj: Erken değişiklikleri veya organ/sistem disfonksiyonunu yansıtmayabilir.
Belirsizlik	Dezavantaj: Filtrasyon süreçlerinden dolayı idrar, spesifik olmayan biyobelirteçler içerebilir.	Avantaj: Serum belirteçleri genellikle daha stabildir ve diyet veya hidrasyon durumundan daha az etkilenir.
Biyobelirteç Erişimi	Dezavantaj: Spesifik idrar biyobelirteçlerinin bulunabilirliği sınırlı olabilir.	Avantaj: Farklı hastalıklar için serum biyobelirteçlerinin daha geniş erişilebilirliği vardır.
Maliyet Etkinliği	Avantaj: İdrar biyobelirteçlerinin toplanması ve analiz edilmesi maliyet açısından etkin olabilir.	Dezavantaj: Özel ekipman gerektirebilir ve daha yüksek maliyetli olabilir.
Değişkenlik	Dezavantaj: İdrar bileşimi diyet veya hidrasyon gibi faktörlere göre değişkenlik gösterebilir.	Avantaj: Serum biyobelirteçleri genellikle daha az değişkenlik gösterir.
Doğrulama & Araştırma	Dezavantaj: Klinik uygulamalar için daha fazla araştırma ve doğrulama gerekebilir.	Avantaj: Serum biyobelirteçlerinin daha uzun bir araştırma ve doğrulama geçmişi vardır.

İDRAR BIYOBELİRTEÇLERİ



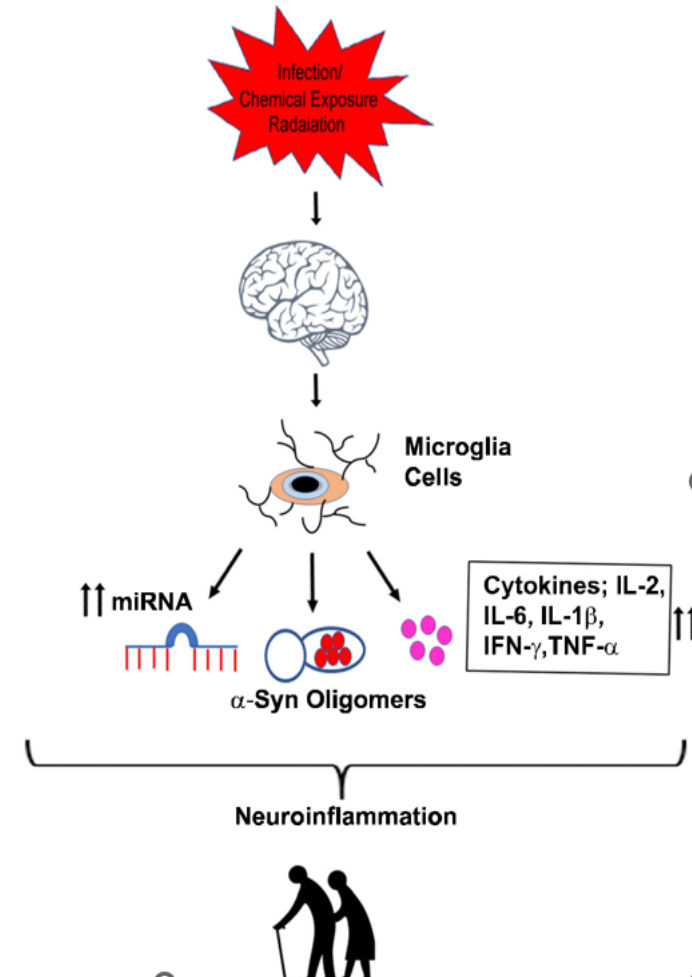
NÖROLOJİK HASTALIKLARDA İDRAR BİYOBELİRTEÇLERİ

• DEMANS

- Alzheimer hastalığı (AH) da dahil olmak üzere demans, ileri yaşlarda görülen ciddi bir sorun
- Tanı için bilinen testler dışında hasta için daha uygun yeni bir biyobelirteç;
 - **AC-Acro (akrolein-lizin konjugatı) ve Taurin ölçümü**
- İdrardaki bu maddeler: Yapılan çalışmalarda;
 - Kontrollerde yüksek,
 - Orta bilişsel bozukluğu olan hastalarda orta,
- **Alzheimer hastalarında en düşük düzeyde**
- Amaç;
- **ERKEN TESBİT-TAKİP-YAŞAM KALİTESİNİN KORUNMASI**

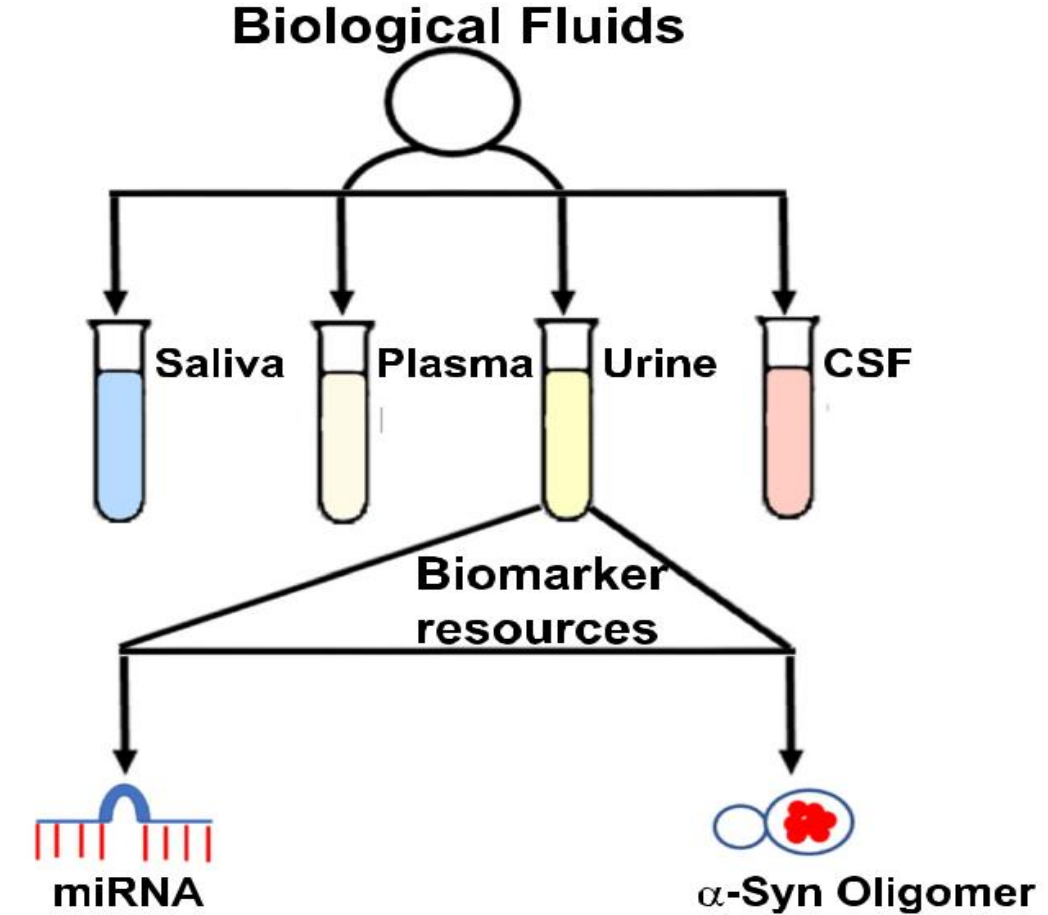
PARKINSON HASTALIĞI

- Alzheimer'dan sonra en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalık.
- Genellikle 60 yaş üstünde görülür, motor (titreme, rijidite vb.) ve motor dışı (koku kaybı, kabızlık, REM bozukluğu) belirtiler gösterir.
- Beyindeki dopamin üreten hücrelerin kaybı ve **Lewy cisimcikleri** (α -Syn birikimi) ile ilişkilidir.



PARKİNSON HASTALIĞI

- **Alfa-Sinüklein (α -Syn):** Normalde presinaptik sinir hücrelerinde bulunur. Yanlış katlandığında toksik oligomerler oluşturur ve hastalığın patolojisinde rol alır.
- **miRNA:** Gen ekspresyonunu düzenleyen kısa RNA'lar. PH dahil birçok nörodejeneratif hastalıkta bozulmuş şekilde bulunur.
- İdrarda bu moleküllerin tespit edilmesi, hastalığın erken tanısında yardımcı olabilir.
- Yeni teknolojiler (örneğin, kağıt tabanlı mikrokışkan cihazlar, LC-MS/MS) bu biyobelirteçleri yüksek doğrulukla analiz edebilmektedir.



PARKINSON HASTALIĞI

- α -Syn ve miRNA tesbiti motor semptomlar başlamadan tanıya yardımcı olur.
- Çeşitli miRNA türlerinin (örn. miR-133b, miR-7, miR-153) seviyeleri değişir ve eksozomlar içinde taşınarak idrarda tespit edilir.
- İdrar analizleri, özellikle yaşlı bireyler için daha uygulanabilir, konforlu, non-invaziv, erken tanı için umut vaat eden bir yaklaşımdır.

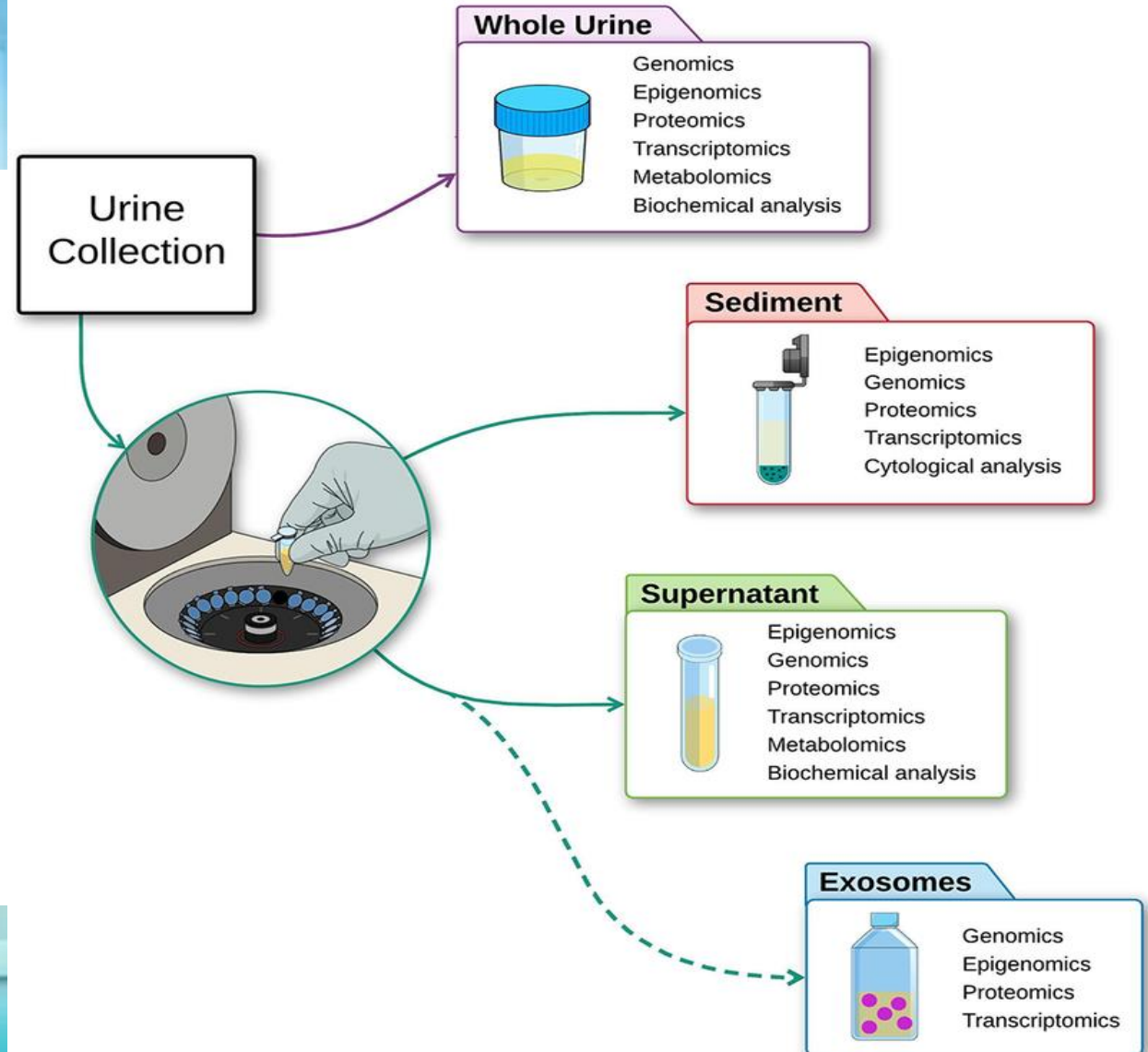
ÇEŞİTLİ KANSER TÜRLERİNDE İDRAR BİYOBELİRTEÇLERİ

• PROSTAT KANSERİ

- En yaygın tanı yöntemi serum prostat spesifik antijen (PSA) testi
- Serumdaki yüksek PSA seviyeleri prostat kanserini gösterebilir, ancak bir tarama aracı olarak PSA yeterli özgüllüğe sahip değildir
- Son zamanlarda DNA, RNA, proteinler, ekzosomlar ve hücresel metabolitler dahil olmak üzere idrar analitleri ümit verici aday belirteçleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

PROSTAT KANSERİ

- İdrarın Avantajları
- Kolay toplama yöntemi.
- Prostata yakınlığı sayesinde prostat hücreleri ve salgıları içerme potansiyeli yüksek.
- Hücresel ve hücresiz komponentlerin (RNA, DNA, proteinler, ekzosomlar) zenginliği.



PROSTAT KANSERİ

- RNA tabanlı biyobelirteçler prostat kanseri tespiti için idrar nükleik asitlerinin en yaygın araştırılan alt tipi
- Prostate CAncer gene 3 (PCA3) ve TMPRSS2:ERG füzyonları en kapsamlı şekilde çalışılanlar
- PCA3 Testi: Prostat Kanseri Antijeni 3'ün (PCA3) varlığını tespit eden idrar bazlı bir moleküler test, prostat kanseri hücrelerinde aşırı ifade edilen bir gendir. (Prostat kanseri için FDA tarafından onaylanan ilk ve tek idrar biyobelirteci)
- Tüm prostat hücrelerinden ziyade prostat kanseri hücrelerine özgüdür ve idrarda mevcudiyeti, prostat kanserinin göstergesi.

PROSTAT KANSERİ

- İdrar DNA tabanlı belirteçler arasında;
- tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler),
- kopya sayısı varyasyonları,
- heterozigotluğun kaybı,
- gen amplifikasyonu,
- mikrosatelit instabilitesi ve promotör bölgesi metilasyonunda değişiklik
- Glutatyon S-transferaz pi 1'deki (GSTP1) epigenetik değişikliklerin ölçümü, prostat kanseri için en kapsamlı çalışılmış idrar DNA belirtecidir.

PROSTAT KANSERİ

- Nükleik asitler hem sağlıklı bireylerde hem de kanserli kişilerde idrarın normal bileşenleridir. Santrifüjlemeden sonra idrarın hücresel kısmında ve hücre dışı olarak hücre dışı nükleik asitler olarak süpernatantta bulunurlar; veya hücre dışı veziküller içinde bulunabilirler
- İdrar nükleik asitlerinin profillenmesi, prostat kanseri tespiti için umut verici bir yol

PROSTAT KANSERİ

- Çalışmalarda ayrıca yer alan diğer biyobelirteçler;
- α -metilasil-koenzim-A rasemaz (AMACR)
- Annexin A3
- Engrailed-2 (EN2)
- Çinko α -2 glikoprotein (ZAG)
- golgi membran proteini 1 (GOLM1),
- Human telomeraz ters transkriptaz (hTERT),
- homeobox C6 (HOXC6)

PROSTAT KANSERİ

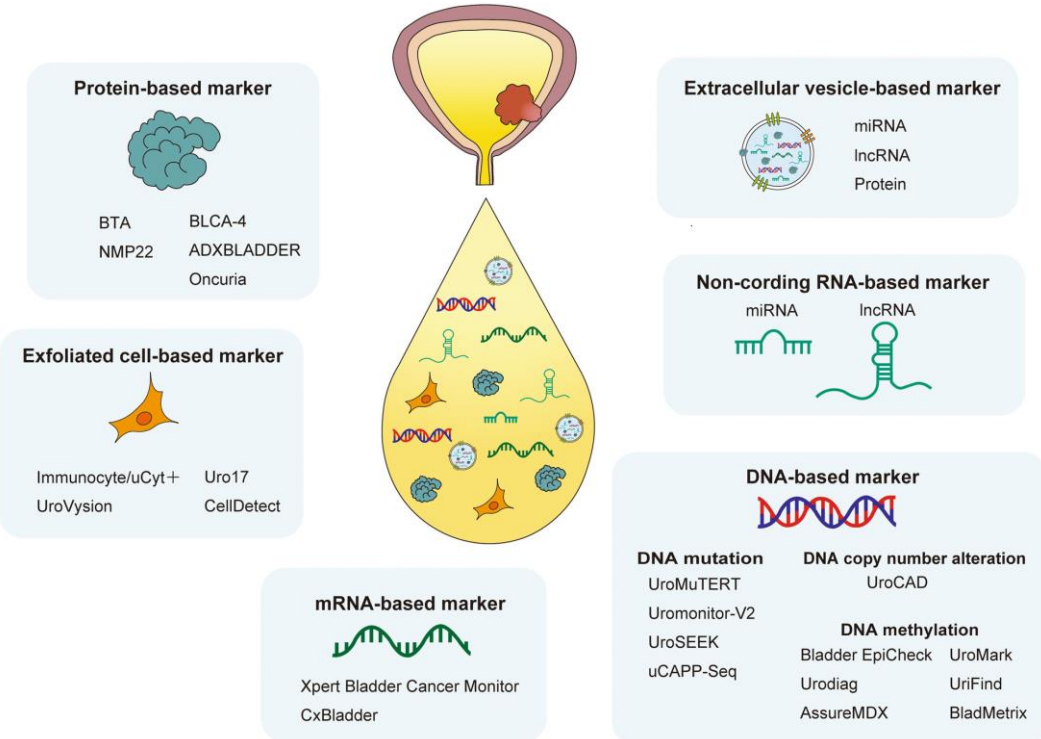
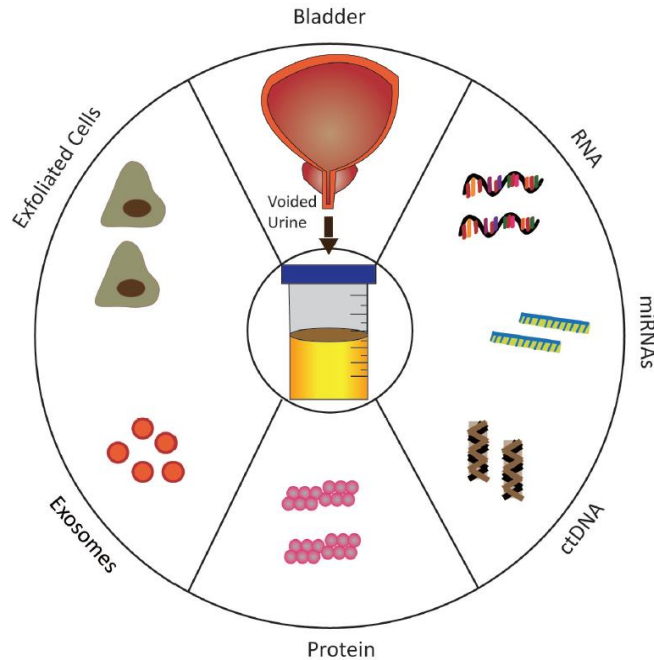
- Prostat spesifik membran antijeni (PSMA)
- Sarkosin prostat kanseri ile ilişkilendirilmiş, ancak çalışmalar arasında sonuçlar çelişkili
- Uçucu Organik Bileşikler (VOC'ler), klinik kullanımı pratik olmasa da araştırmalar devam etmekte. (farklı kanser türlerine özgü volatil bileşikler tesbit edilebilir)
- çok sayıda mikroRNA ve uzun kodlamayan RNA

PROSTAT KANSERİ

- **miRNA'lar**, özellikle **miR-30a-5p**, **miR-27b-3p**, **miR-125b-5p**, ve **miR-574-3p**, prostat kanseri için **güçlü, non-invaziv biyobelirteçler**
- Uzun RNA'lar daha az güvenilirdir; miRNA'lar, stabilite ve kolay ölçülebilirlik açısından avantajlı
- PSA testine kıyasla **daha spesifik ve hassas tanı yöntemlerinin geliştirilmesine** katkı sağlarlar

MESANE KANSERİ

- Mesane kanseri (BCa), yüksek tekrarlama oranı ve kötü prognozuyla dikkat çeken bir kanser türü
- Geleneksel tanı yöntemleri (sistoskopi ve idrar sitolojisi)



MESANE KANSERİ

- Yeni Nesil İdrar Biyobelirteçleri
- 1. **MCM5 (Mikrokromozom Bakım Proteini 5)**
 - DNA replikasyon belirteci, **Normalde:** Sadece bazal hücre tabakasında ifade edilir, idrarda bulunmaz.
 - **BCa'da:** Tüm ürotelyuma yayılır → idrarda MCM5+ hücre saptanabilir.
 - **Test:** ELISA tabanlı, Orta düzey tanısal doğruluk; ileri klinik çalışmalara ihtiyaç var

MESANE KANSERİ

- **2. CK20 (Sitokeratin 20)**
- Epitel hücrelerinde düşük düzeyde bulunan, tümörde artan bir sitokeratin.
- PCR yöntemiyle idrarda CK20-mRNA saptanabilir
- Özgüllüğü yüksek, uroteliyal mesane kanseri (UBC) tanısında özellikle hassas
- **3. AG31 (Anormal Glikozile Integrin $\alpha3\beta1$)**
- BCa hücre zarında anormal glikozillenmiş integrin.
- Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip.
- Tümör evresiyle pozitif korelasyon gösterir.
- Hem iyi huylu hem de diğer tümörlerden ayırt edici.

MESANE KANSERİ

- 4. Tümör M2-PK
- **Tanım:** Pirüvat kinaz kas izoenzimi M2'nin dimer formu; Tümör progresyonu ve kötü prognozla bağlantılı.
- **Yorum:** İmmünohistokimyasal analizlerle ilişkilendirilmiş ancak spesifik idrar testi yaygın değil.
- 5. miRNA'lar: 18-22 nükleotidlik kısa, kodlamayan RNA'lar.
- **BCa'ya özgü miRNA'lar:**
 - ↑ miR-149-5p, miR-146a-5p, let-7b-5p, miR-423-5p
 - ↓ miR-125b, miR-145, miR-183, miR-221 (miRNA panelleri, BCa'nın erken tanısı ve sağkalım tahmini için oldukça güçlü sinyaller sunar)

MESANE KANSERİ

- 6. DNA Metilasyon Belirteçleri
 - Epigenetik deęişim göstergeleri.
 - Özellikle küçük rezidüel ve erken evre tümörlerde etkili.
- 7. Ekzosomal Belirteçler
 - Ekzosomlar idrarda bol bulunur ve CA9 mRNA, lncRNA taşırlar.
 - CA9 mRNA: duyarlık, özgüllük yüksek, lncRNA lar tanıda rol oynar.
 - Ekzosom izolasyonundaki teknik zorluklar sınırlayıcı faktör.

MESANE KANSERİ

- **8. TERT Promotör Mutasyonları**
 - Ürotelyal karsinomlarda sık görülür, **özüllüğü yüksek**
 - Tek başına veya sitolojiyle kombinasyon önerilir.
- **9. İdrar Hücre Serbest DNA (cfDNA)**
 - İnsan vücudunda önemli biyolojik testlerden biri
 - İdrar hücre serbest DNA'sı (cfDNA), dökülebilen ve apoptoz veya nekroza uğrayarak hücrelerden DNA'yı serbest bırakabilen üriner sistemdeki ürotelyal hücrelerden gelir.
 - Normal hücrelerin aksine, tümör hücreleri daha yüksek DNA bütünlüğüne sahip daha uzun DNA parçaları salar

MESANE KANSERİ

- Çalışmalar, yüksek oranda idrar cfDNA'nın tümör hücrelerinin varlığını yansıtabileceğini doğruladı
- "Zikzak uçlar" olarak adlandırılan idrar cfDNA'sının yapısal özelliği, BCa tanısını destekleyebilir.
- Ekstrakromozomal Dairesel DNA (eccDNA):
 - Yeni bir biyobelirteç olarak incelenmektedir, mesane kanseriyle ilişkili bazı yapılar gösterilmiştir.

MESANE KANSERİ

- **Mikrosatellit analizi:** Genetik dengesizlik göstergesi olarak mesane kanserinde araştırılan potansiyel biyomarkırlar arasında
- Mikrosatellitler, DNA'da tekrar eden kısa dizilerdir.
- **MMR (Mismatch Repair) sistemi**, bu tekrarlar sırasında oluşan hataları düzeltir.
- MMR proteinlerinde bir eksiklik varsa, **Mikrosatelit İnstabilitesi (MSI)** gelişir → DNA hataları birikir.

MESANE KANSERİ

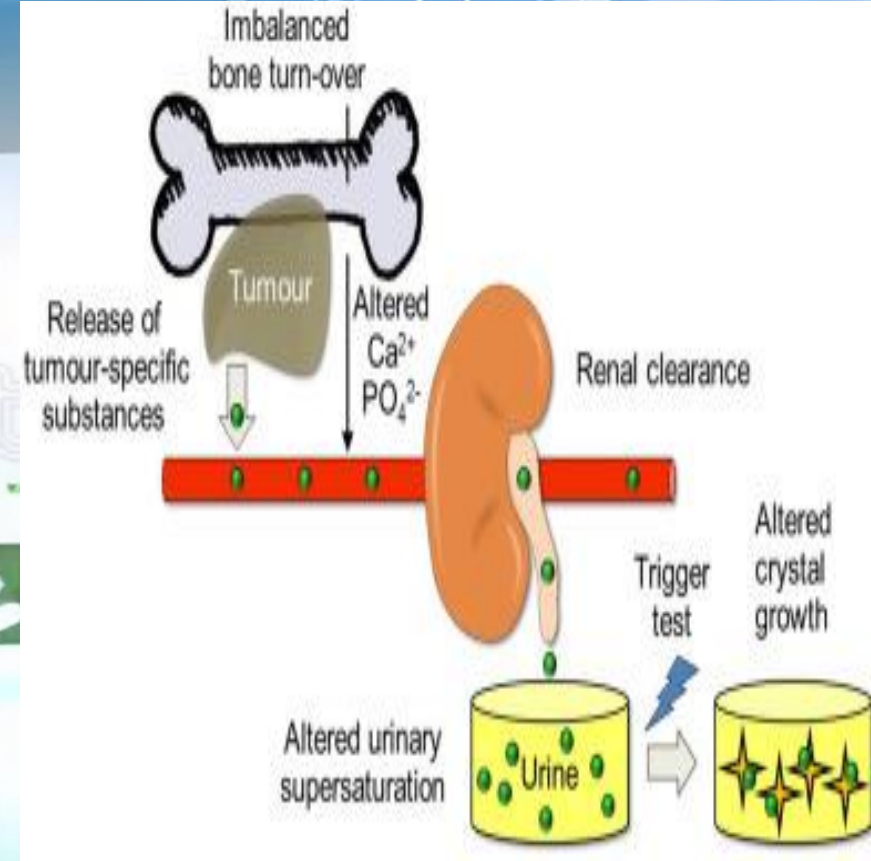
- **Mesane tümörü hücreleri**, idrara dökülebilir → bunlar izole edilerek MSI analizi yapılabilir. SONUÇ:
İnvaziv olmayan tanı şekli.
Erken tekrar riski tahmin edilebilir.
- Çalışmalarda , idrar örneklerinden yapılan MSI analizlerinin duyarlılığı yüksek
- **Volatil Organik Asitler:** Benzalaldehit, toluen, piridin gibi bileşikler tespit edilmiş, (%90 hassasiyet ve özgüllük)

İdrarda indüklenen kristal oluşumu tümör evresinin kolayca erişilebilir bir göstergesi midir?

- **İdrarda kristalleşme riski** ölçümü (özellikle kalsiyum oksalat kristalleri) tümör evresiyle nasıl bağlantılı; Hipotez:
- Kemik metastazları → hiperkalsemi → artmış idrar kalsiyumu (hiperkalsiüri) → artmış kristal oluşumu potansiyeli
- Bu zincirleme biyolojik olayın, idrarda kristal oluşumu riskiyle (BRI: BONN Risk İndeksi) ölçülebileceği öngörülmekte.
- Kristalleşme riski sadece kalsiyum düzeyi ile değil, **tümör kaynaklı biyolojik maddelerin** idrara yansıyan etkileriyle ilişkili olup; Yaklaşım, klasik tümör belirteçlerinden bağımsız olarak tümör aktivitesini **dolaylı şekilde** izleyebilmek.

Tümör aktivitesini izlemek için önerilen prensip taslağı;

- Neoplastik doku tarafından metabolize edilen ve salgılanan moleküler ürünler tarafından idrar bileşiminde meydana gelen değişiklikler, genellikle idrarın kristal oluşturma eğilimini etkiler
- Bu (dolaylı veya doğrudan tümöre özgü biyobelirteçler olsun) idrar bileşenlerinin - **hormonlar, antijenler, amino ve nükleik asitler, enzimler, poliaminler ve özgül hücre zarı proteinleri ve lipidleri dahil** - oluşumunun potansiyel olarak bir idrar tuzunun (örn. CaOx) indüklenen büyümesiyle tespit edilebileceği varsayılmaktadır.
- Yeterli duyarlılık durumunda, hastanın tümör evresindeki ve derecesindeki değişiklikler daha sonra idrar bileşimindeki değişikliklerle ve böylece ölçülen kristal oluşumu riskiyle hızlı bir şekilde tespit edilebilir ve bu da ilerleme parametresi olarak yorumlanabilir



KOLOREKTAL KANSERLER

- MMP'lerin kolorektal kanserlerin gelişimi ve ilerlemesinde aşırı ekspresyonu doğrulanmıştır ve idrarda analizi serumdan daha iyi tanı değerine sahiptir.

World J Gastrointest Surg. May 27, 2023; 15(5): 931-939

Published online May 27, 2023. doi: [10.4240/wjgs.v15.i5.931](https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i5.931)

Diagnostic value of matrix metalloproteinases 2, 7 and 9 in urine for early detection of colorectal cancer

Liu Peng, Xin Zhang, Man-Li Zhang, Tao Jiang, Peng-Jun Zhang

Liu Peng, Xin Zhang, Peng-Jun Zhang, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Interventional Therapy, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Yumurtalık Kanseri



biomedicines



Article

Comparison of Serum and Urine as Sources of miRNA Markers for the Detection of Ovarian Cancer

Tomas Kupec * , **Andreas Bleilevens**, **Birgit Klein**, **Thomas Hansen**, **Laila Najjari**, **Julia Wittenborn** , **Elmar Stickeler**  and **Jochen Maurer** 

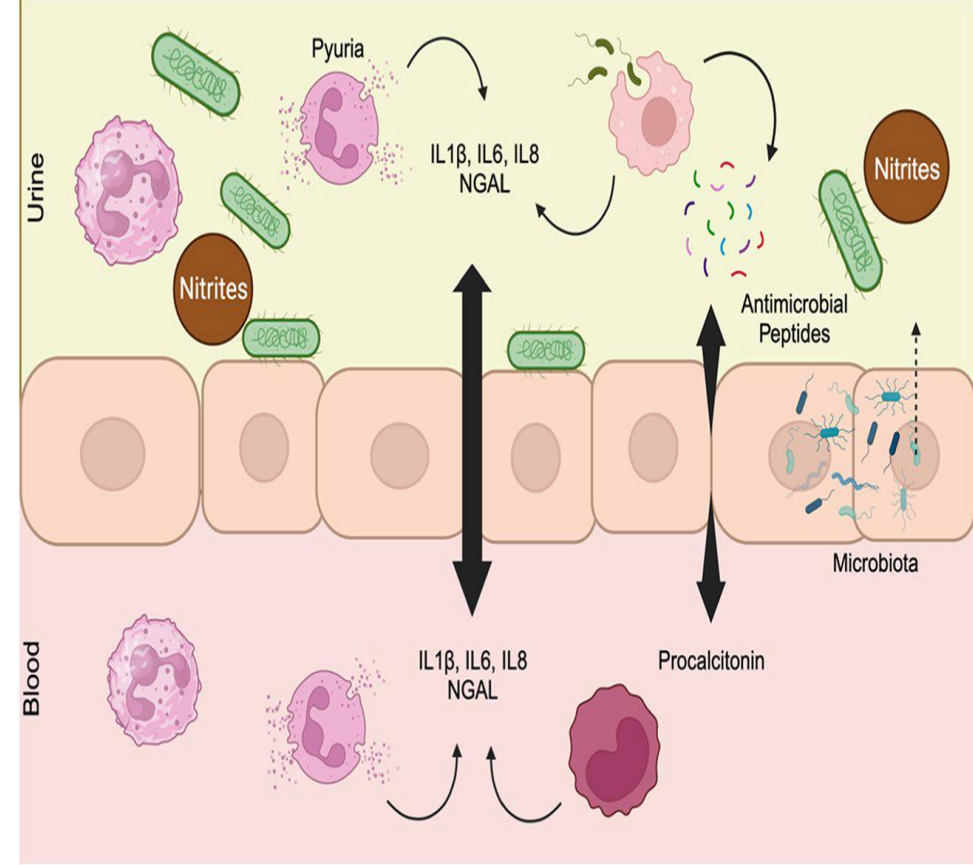
Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital RWTH Aachen, 52074 Aachen, Germany

* Correspondence: tkupec@ukaachen.de

- Yumurtalık kanserinde yeni biyobelirteçler arayışında mikrodizi çipi ile miRNA profillemesi için biyomalzeme olarak idrarın serumdan daha uygun olduğu ileri sürülmüştür

İdrar Yolu Enfeksiyonlarında İdrar Biyobelirteçleri

- İYE sırasında bakteriler mesaneye veya böbreğe girer, tübülde toplanır ve üroepitele bağlanır.
- Bağlanma sonrası patojenler; proinflamatuvar sitokinler ve antimikrobiyal peptitler üretmek için bağışıklık hücrelerini ve üroepitel hücrelerini ortaya çıkarır.
- İmmün hücrelerin idrara alınması ve idrar nitritlerinin tespiti klinik olarak İYE'leri tespit etmek için kullanılır.
- Prokalsitonin, sistit ve piyelonefritin saptanmasında umut vaat eden klinik olarak mevcut bir biyobelirteçtir.
- IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler, NGAL gibi antimikrobiyal peptitler ve yerleşik mikrobiyotadaki değişiklikler yeni İYE biyobelirteçleri olarak işlev görebilir.



ADRENAL GLAND
KIDNEY
RENAL PELVIS AND URETER

Microbiology
Lymphocytes
Macrophages
Eosinophils
Neutrophils
40-60%
20-40%
5-10%
1-5%
60-70%

İdrar Yolu Enfeksiyonlarında İdrar Biyobelirteçleri

- **İdrar temelli mevcut biyobelirteçler:**
 - **Piyüri (idrar WBC artışı):** Tanıda yardımcı ama her zaman güvenilir değil.
 - **Lökosit Esteraz (LE):** Nötrofillerle ilişkili, testin duyarlılığı %79 civarında.
 - **Nitrit:** Gram negatif bakterileri saptar ama özellikle küçük çocuklarda duyarlılığı düşüktür.

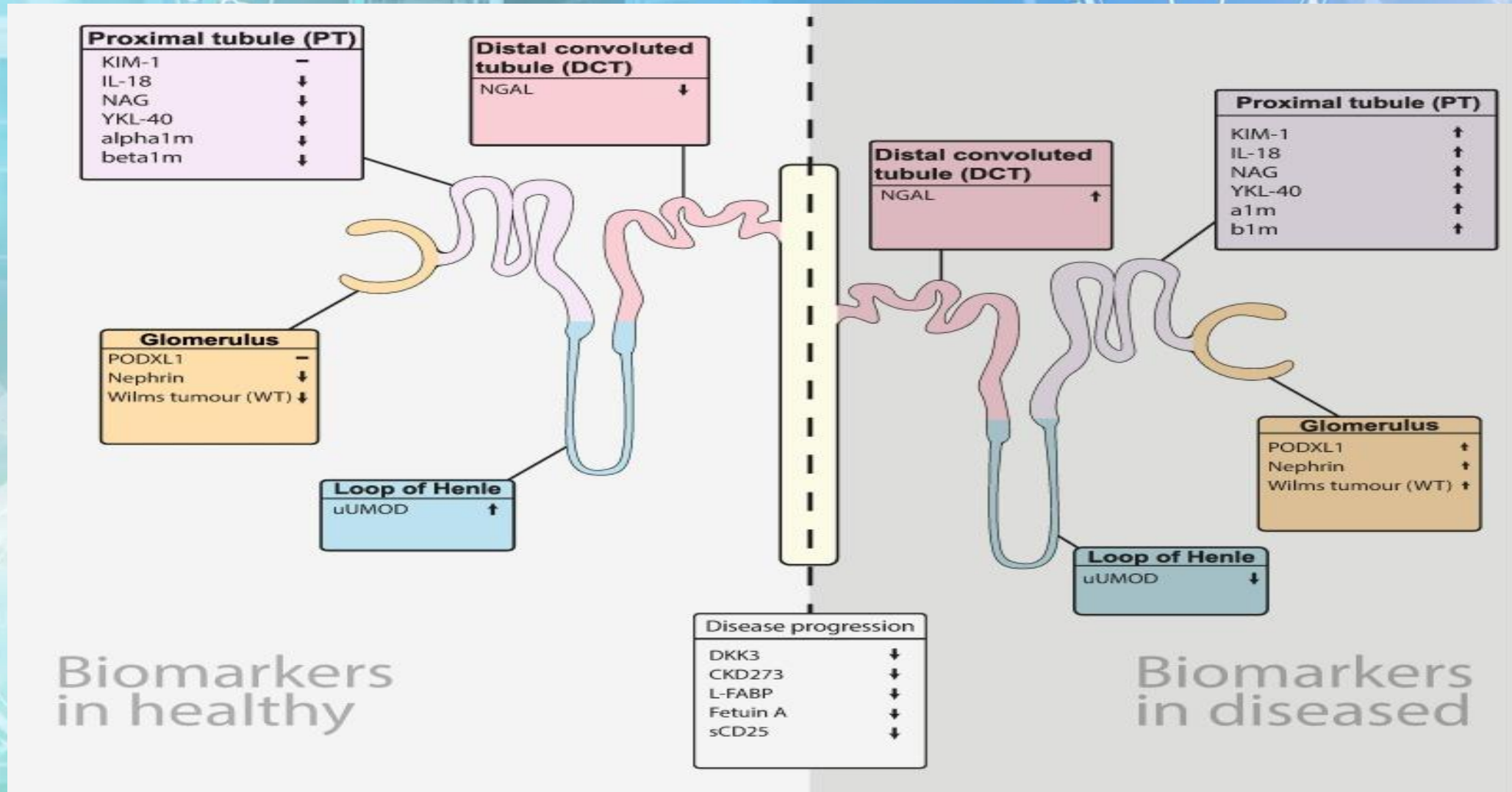
İdrar Yolu Enfeksiyonlarında İdrar Biyobelirteçleri

- **Yeni ve Umut Vadeden Biyobelirteçler:**
- **NGAL (Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin):**
 - Ürotelyum ve böbrek hasarıyla ilişkili. Enfeksiyonlarda yükselir, tanı açısından başarılı
- **Sitokinler ve Kemokinler:**
- **IL-6 ve IL-8:** İdrarda artış gösterir, İYE'yi diğer ateşli hastalıklardan ayırmada faydalı olabilir.
- **IL-1 β , CXCL1 (kemokin ailesinden bir peptid):** Yeni çalışmalar umut vadediyor ancak standart kullanım için erken.
- Özellikle 2 yaş altı çocuklarda kalprotektin ve akut faz proteini YKL40 hızlı ve güvenilir teşhisi sağlayabilir.

İdrar Yolu Enfeksiyonlarında İdrar Biyobelirteçleri

- Daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulan belirteçler;
- **Heparin Bağlayıcı Protein (HBP)** Üst/alt İYE ayrımında etkili
- **Alfa-defensinler (HD5, HNP1-3)**: Lökosit esterez testine ek olarak tanı doğruluğunu artırabilir, nötrofiller ve üroepitel hücreleri tarafından üretilen antimikrobiyal peptitler
- **HSP70 (ısı şoku proteini)**: Geleneksel testlerden daha yüksek tanı doğruluğu göstermiştir.
- **Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein (LBP)**: %96 duyarlılık, %100 özgüllük (çocuklarda)

Böbrek Hastalıklarında İdrar Biyobelirteçleri



ADRENAL GLAND

KIDNEY

RENAL PELVIS AND URETER

Neutrophils: 40–60%
Lymphocytes: 20–40%
Monocytes: 1–3%
Eosinophils: 1–4%
Basophils: 0.5–1%

Böbrek Hastalıklarında İdrar Biyobelirteçleri

- Erken teşhis hayati öneme sahip, ancak mevcut tanı yöntemleri (örneğin kreatinin ve eGFR) yetersiz.
- İdrar biyobelirteçleri, non-invaziv ve daha sık ölçülebilir olmaları sebebiyle umut verici
- Biyobelirteçler dört kategoride değerlendirildi:
- **Tanı,**
- **İlerleme,**
- **Mortalite Riski,**
- **Nefrotoksisite Riski.**

Böbrek Hastalıklarında İdrar Biyobelirteçleri

- Tanısal Biyobelirteçler
- Öne Çıkan Biyobelirteçler:
 - **KIM-1**: Proksimal tübül hasarında yükselir. Erken CKD göstergesi olabilir.
 - **$\alpha 1M$ / $\beta 2M$** : Hasarlı tübüllerde emilim bozulur, idrarda artar. Ancak geç evrelerde artar, erken tanıda sınırlı.
 - **NAG**: Enzimdir, hücre hasarında salınır. Değişkenliği yüksektir.
 - **NGAL**: Distal tübül hasarında artar. eGFR ile iyi korelasyon gösterir ama bireyler arası varyasyonu fazladır.
 - KIM-1 ve NGAL en umut verici tanısal belirteçlerdir.

Böbrek Hastalıklarında İdrar Biyobelirteçleri

- Progresyon Belirteçleri
- Öne Çıkanlar:
- **DKK3**: eGFR düşüşüyle artar, hastalık ilerlemesini öngörebilir.
- **L-FABP**: Proksimal tübül hasarında yükselir, karaciğer hastalığıyla karışabilir.
- **UMOD**: Henle'nin kalın çıkan kolundan salınır, düşük seviyeleri kötü böbrek fonksiyonunu gösterir.
- **CKD273**: 273 idrar peptidinden oluşur, özellikle diyabetik nefropati için umut verici.
- **DKK3** ve **UMOD**, ilerleme belirtici olarak ön plana çıkmaktadır.

Böbrek Hastalıklarında İdrar Biyobelirteçleri

- **Mortalite Riski Belirteçleri**
- **Öne Çıkanlar:**
 - **YKL-40:** Tübüler hasarda artar. Hastaneye yatış riskiyle ilişkili.
 - **IL-18:** Proksimal tübülde immün hücrelerce salınır. VC (vasküler kalsifikasyon) ile ilişkili olabilir.
- **Sonuç:**
Her iki belirteç de hastaneye yatış riskini gösterebilir.

Böbrek Hastalıklarında İdrar Biyobelirteçleri

- Nefrotoksisite Riski Belirteçleri
- Öne Çıkanlar:
 - IL-18, α 1M, MCP-1(monosit kemoatraktan protein 1)
- Sonuç:
Tedavi takibi ve ilaç güvenliği açısından değerlidirler.

Nefropatilerde Biyobelirteç Kaynağı Ekzozomlar

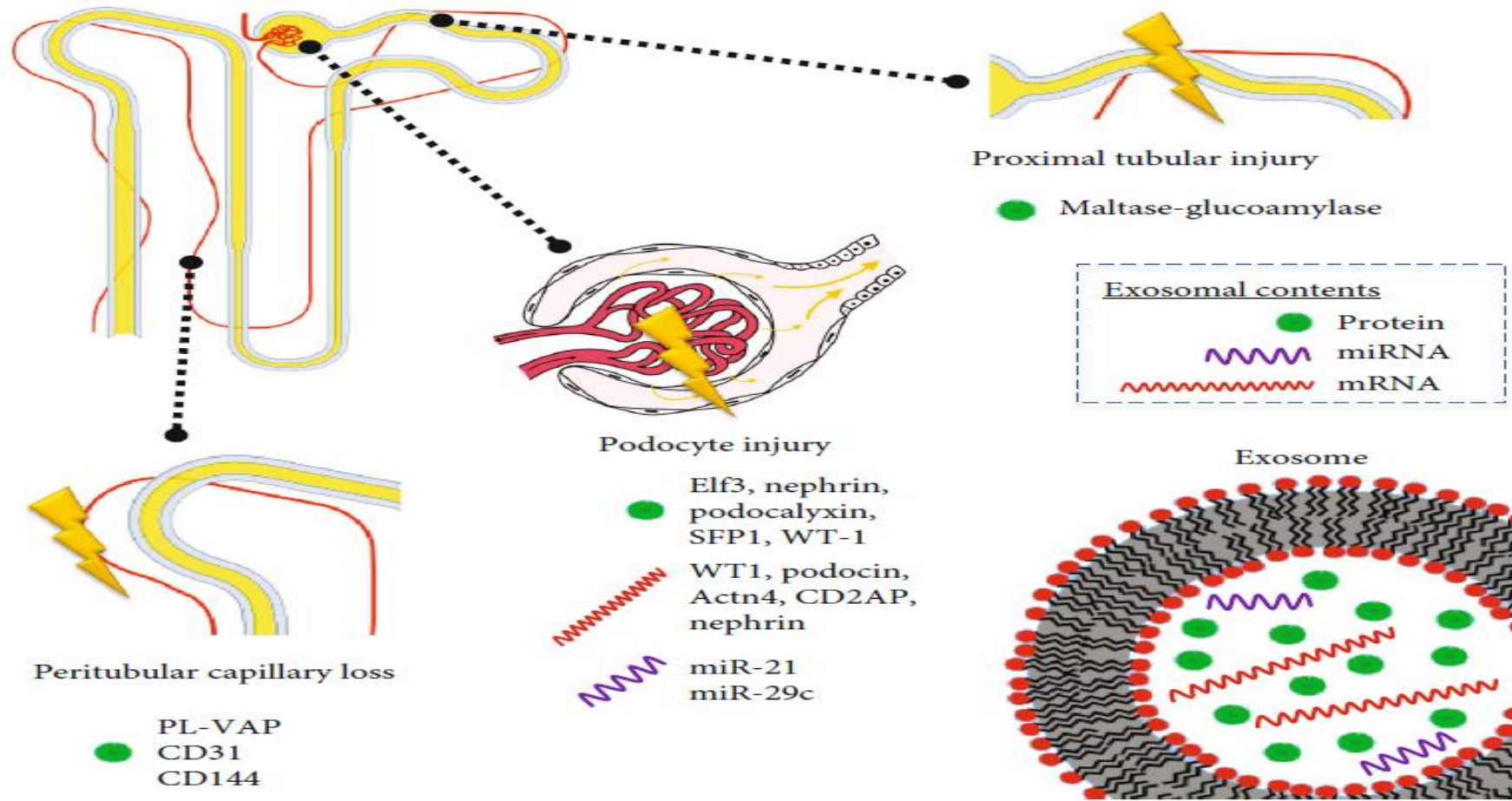


FIGURE 1: Exosomal biomarkers reflecting alterations in compartments of the nephron.

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR



Original Article | [Open Access](#) |

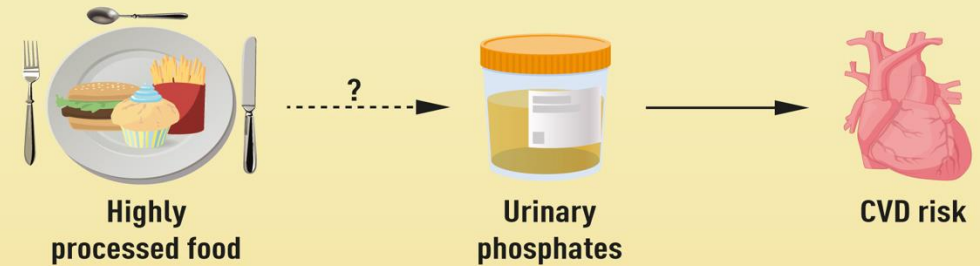
Urinary phosphate is associated with cardiovascular disease incidence

Carolina Donat-Vargas , Pilar Guallar-Castillon, Jenny Nyström, Susanna C. Larsson, Maria Kippler, Marie Vahter, Gerd Faxén-Irving, Karl Michaelsson, Alicja Wolk, Peter Stenvinkel, Agneta Åkesson

First published: 18 June 2023 | <https://doi.org/10.1111/joim.13686> | Citations: 1

Urinary phosphate is associated with cardiovascular disease incidence

JIM Journal of Internal Medicine
Founded in 1863



Swedish Mammography Cohort-Clinical 1,625 women
Median follow-up 9.4 years
164 CVD cases

Highest levels of urinary phosphate were associated with a 1.6-fold increased risk of CVD, compared to lowest levels (P-trend 0.037)

The JIM Graphical Abstract is a concise visual summary of the main concept of the article. Please read the article for the full story.

Nonalkolik Steatohepatit

Jo et al. *Molecular Medicine* (2024) 30:232
<https://doi.org/10.1186/s10020-024-00992-8>

Molecular Medicine

RESEARCH

Open Access



TAT as a new marker and its use for noninvasive chemical biopsy in NASH diagnosis

Sihyang Jo¹, Jin-Mo Kim¹, Minshu Li¹, Han Sun Kim^{1,2}, Yong Jin An^{1*} and Sunghyook Park^{1*}

- **NASH (Nonalkolik steatohepatit)**, ciddi karaciğer hasarına ve hatta siroz ve karaciğer kanserine neden olabilen, yaygın bir karaciğer hastalığıdır.
- **NASH tanısı** için altın standart **karaciğer biyopsisidir**, ancak bu yöntem invaziv, riskli ve pahalıdır. Bu çalışma, **idrarla atılan tirozin metabolitlerini** temel alan yeni, noninvaziv bir **kimyasal biyopsi yöntemi** geliştirerek NASH'in tanısını kolaylaştırmayı amaçlar.
- **TAT**, tirozin metabolizmasında görevli bir karaciğer enzimidir.
- NASH hastalarında **TAT seviyesi azalır**, bu da tirozin metabolizmasında aksamalara yol açar.

Obstrüktif Uyku Apnesi



antioxidants



Article

Urine 5-Eicosatetraenoic Acids as Diagnostic Markers for Obstructive Sleep Apnea

Hyun-Woo Shin ^{1,2,3,4,5,6,†} , Kumsun Cho ^{2,6,7,†}, Chae-Seo Rhee ⁵, Il-Hee Hong ⁸, Seok Hyun Cho ⁹,
Sung Wan Kim ¹⁰ , Jiyoung Kim ^{1,2,6} , Daeho So ^{1,2}, Joo-Youn Cho ^{2,6,7}  and Jong-Wan Park ^{1,2,3,4,6,*}

Obstrüktif Uyku Apnesi

- Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA), yaşamı tehdit eden kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir ve tanısı çoğunlukla invaziv ve pahalı polisomnografi ile konur.
- **hipoksiye bağlı olarak idrarda artan 5-HETE ve 5-oxoETE metabolitleri**, inflamasyon ve oksidatif stresin göstergeleri olarak OSA tanısında kullanılabilecek yeni nesil idrar biyobelirteçleridir
- idrar 5-HETE ve 5-oxoETE üretimlerinin hipoksiye maruz kalan insan mononükleer hücrelerinden kaynaklanmakta ve idrar seviyeleri OSA hastalarında hipoksik şiddet ile pozitif korelasyon göstermektedir
- Bu metabolitler, **düşük maliyetli, non-invaziv ve yüksek duyarlılığa sahip** tarama araçları olarak öne çıkmaktadır.

Stool



FI

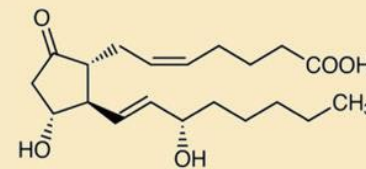


Blood



Albumin

Urine



Journal of Translational Gastroenterology 2024 vol. 2(2) | 61–75
DOI: 10.14218/JTG.2024.00001



Review Article

Fecal, Blood, and Urinary Biomarkers in Inflammatory Bowel Diseases

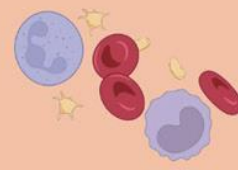


Sarah Bencardino¹, Ferdinando D'Amico^{1,2*} , Alessandra Zilli¹, Tommaso Lorenzo Parigi¹, Mariangela Allocca¹, Gionata Fiorino^{1,3}, Silvio Danese¹ and Federica Furfaro¹

Lipocalin 2

miRNA

CPa9-HNE



Blood cells

ST2

Gene
expression/Transcriptomic
markers

Microphages: 40–60%
Lymphocytes: 20–40%
Macrophages: 1–10%
Eosinophils: 1–10%
Neutrophils: 0.5–1%

İnflamatuar Barsak Hastalıklarında İdrar Belirteçleri

- İdrar biyobelirteçleri, İBH aktivitesini değerlendirmede sınırlı fayda göstermiştir;
- Ancak; idrar hastalık aktivitesi için potansiyel bir non-invaziv biyokimyasal gösterge kaynağı olarak araştırılmıştır.
- Prostaglandinler, araşidonik asidin fosforilasyonunu katalize eden A2 fosfolipazın etkisiyle sentezlenir. Bu süreç çeşitli enflamatuar tetikleyiciler tarafından tetiklenir.
- Özellikle mukozal inflamasyonda ve enflamatuar hücrelerin toplanmasında prostaglandinler çok sayıda işleve hizmet eder. PGE2, başta Tetranor-prostaglandin E metaboliti olmak üzere çeşitli işlenmiş metabolitler şeklinde idrarla atılır.
- Tetranor-prostaglandin E metabolitinin idrar konsantrasyonlarını değerlendiren çalışmalar, ülseratif kolitdeki aktif inflamasyonu tanımlamada fekal kalprotektin ile iyi bir uyum göstermiştir.

Prediyabet Tanısında İdrarda Cinsiyete Özgü Tanı

frontiers | Frontiers in Endocrinology

ORIGINAL RESEARCH

published: 14 July 2022

doi: 10.3389/fendo.2022.935016



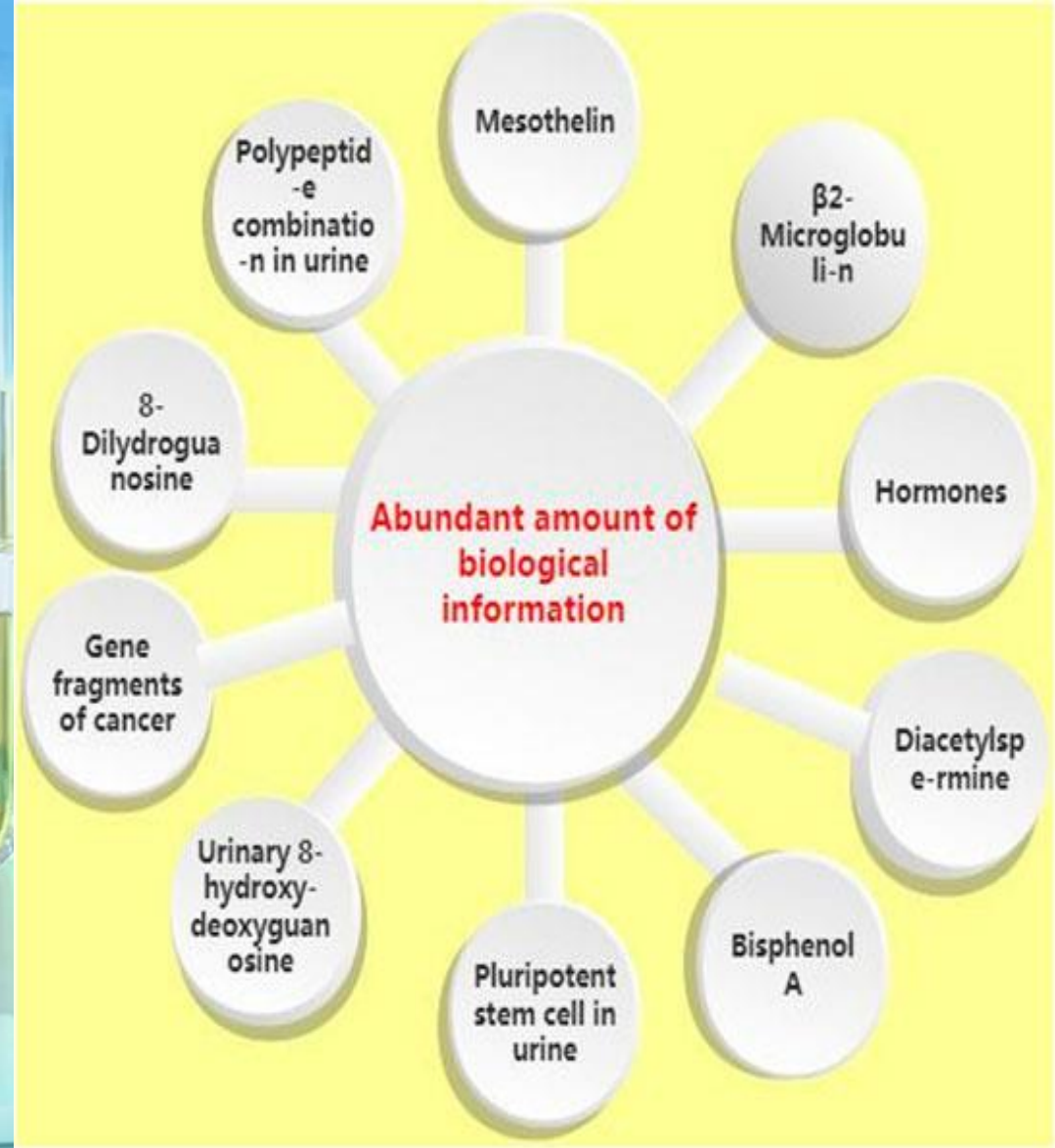
Diagnostic Performance of Sex-Specific Modified Metabolite Patterns in Urine for Screening of Prediabetes

Zaifang Li^{1,2,3†}, Yanhui Zhang^{4†}, Miriam Hoene⁵, Louise Fritsche^{6,7}, Sijia Zheng^{1,2,3}, Andreas Birkenfeld^{6,7,8}, Andreas Fritsche^{6,7,8}, Andreas Peter^{5,6,7}, Xinyu Liu^{1,2,3}, Xinjie Zhao^{1,2,3}, Lina Zhou^{1,2,3}, Ping Luo^{1,2,3}, Cora Weigert^{5,6,7}, Xiaohui Lin^{4*}, Guowang Xu^{1,2,3*} and Rainer Lehmann^{5,6,7*}

Prediyabet Tanısında İdrarda Cinsiyete Özgü Tanı

- **İdrarda, cinsiyete özgü, modifiye metabolit paternlerinin**, prediyabet tanısı için kullanılabilirliği araştırılmıştır
- **İdrarda modifiye metabolit paternleri**, açlık plazma glukozu, HbA1c ve insüline kıyasla bozulmuş glukoz toleransını daha iyi saptadı.
- Kadın paterninin tanı gücü daha düşük, bu farklılığın hormonal durum ve metabolomik çeşitlilikten kaynaklanabileceği düşünülüyor.
- Metabolitler arasında şunlar yer almaktadır:
 - **AGE ürünleri:** pentosidin-glukuronid, glutamil-lizin-sülfat
 - **Mikrobiyota ilişkili bileşikler:** indoksil sülfat, dihidroksifenil-gama-valerolakton-glukuronid
 - **Hormonlar ve ketozis belirteçleri:** glukokortikoidler, suberik asit, MHPG-S
 - **Yeni nesil otomatik LC-MS cihazları**, bu tanı paternlerinin rutin laboratuvar uygulamasına geçirilmesini mümkün kılabilir.

- İdrar, biyolojik bilgi açısından zengindir.
- Biyoteknolojinin gelişmesiyle birlikte idrarda bulunan zengin biyolojik bilgi yavaş yavaş keşfedilmektedir.
- idrar biyobelirteçleri üzerinde daha fazla araştırma yapılması çeşitli hastalıkların erken teşhisini, önlenmesini, tedavisini ve prognozunu büyük ölçüde destekleyecektir.



REFERANSLAR

- Urine biomarkers can outperform serum biomarkers in certain diseases **Urine (2023)**
- Urinary Amino Acid-Conjugated Acrolein and Taurine as New Biomarkers for Detection of Dementia **Journal of Alzheimer's Disease 92 (2023)**
- Emerging urinary alpha-synuclein and miRNA biomarkers in Parkinson's disease **Metabolic Brain Disease (2022)**
- APPROACHES TO URINARY DETECTION OF PROSTATE CANCER **Prostate Cancer Prostatic Dis. 2019**
- Extracellular RNAs from Whole Urine to Distinguish Prostate Cancer from Benign Prostatic Hyperplasia **Int. J. Mol. Sci. 2024**
- Research Progress of New Urine Markers in the Diagnosis of Bladder Cancer **Annals of Urologic Oncology 2024**
- Microsatellite Instability in Urine: Breakthrough Method for Bladder Cancer Identification **Biomedicines 2024**
- Induced crystal formation in urine as an easily accessible indicator of tumor stage? - A translational explorative study **Urine (2023)**
- Biomarkers for urinary tract infection: present and future perspectives **Pediatric Nephrology (2024)**
- Urinary biomarkers in kidney disease **Clinica Chimica Acta 555 (2024)**
- Exosomes in Nephropathies: A Rich Source of Novel Biomarkers **Disease Markers Volume 2020**



NECESSARY TEST LIST

URINE TEST

URINARY BLOOD COUNT
URINARY PROTEIN
URINARY GLUCOSE

Urine Test Overview

SAMPLE C

SAMPLE A

ADRENAL GLAND

KIDNEY

RENAL PELVIS AND URETER

15-20%
Blood count is abnormal. Source of infection is unknown.
Microscopic examination of blood smear shows
leukocytosis with neutrophilia.
When blood count is normal and leukocytosis is not
seen, pyelonephritis is unlikely.

Neutrophils:	40-60%
Lymphocytes:	20-40%
Monocytes:	1-8%
Eosinophils:	1-6%
Basophils:	0.5-1%