

İDRAR STİKLERİ İLE İDRARIN KİMYASAL ANALİZİ HERZAMAN YETERLİ Mİ ?

İsmail KURT¹, Muhittin A. SERDAR¹, Mohammed Wail ABUGHOUSH¹

IS CHEMICAL ANALYSIS OF URINE USING DIPSTICK ALWAYS SUFFICIENT?

Özet: Son yıllarda idrar stiklerinin klinik biyokimya laboratuvarlarında yaygın kullanılması, "klasik kimyasal idrar analizleri gereksiz mi?" sorusunu gündeme getirmiştir. Burada sadece rutin idrar stikleri ile idrarın kimyasal analizi yapıldığında tanı konamayan "atlanılan", fakat "klasik kimyasal idrar analizleri" ile laboratuvar tanısı alan 4 vaka takdim edilmiştir: galaktokinaz eksikliği (klinitest ile), alkaptonüri (homogentizik asit testi ile), porfiriya (idrara porfirin taraması ile), "beetüri"- kırmızı pancar yenmesi sonucu idrarın kırmızıya boyanması (idrara spektrofotometrik taraması ile) İdrar stikleri, klinik biyokimya laboratuvarlarının rutin idrar analizi nedeniyle artan iş yükünü çok azaltırlarsa da idrarın kimyasal analizi için her zaman tek başlarına yeterli değildirler. Hastanın klinik bulgularını ve idrarının fiziksel özelliklerini göz önünde tutularak yapılacak klasik kimyasal idrar analizleri her zaman idrar stiklerine yardımcı veya alternatif olarak kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İdrar analizi, idrar stiki, galaktokinaz eksikliği, alkaptonüri, beetüri, porfiriya

Summary: Widespread usage of urine dipstick in clinical biochemistry laboratory have brought the question of whether the usage of classical chemical urinalysis is necessary. Four cases, which were misdiagnosed when the chemical analysis of urine were made only by routine urine dipstick, but could diagnosed by classical chemical urine analysis, have been reported: galactokinase deficiency (by clinitest), alkaptonuria (by homogentisic acid test), porphyria (by urine porphyrin screening), beetüri (by spectrophotometric screening of urine) Urine dipsticks are not completely sufficient for chemical analysis of urine, although they reduce the increasing burden of work caused by routine urinalysis on clinical biochemistry laboratory. Classical chemical urinalysis made by considering the clinical findings of patient and physical characteristics of the urine should always be used complementary or as alternative urine dipstick analysis.

Key Words: Urinalysis, dipstick, galactokinase deficiency, alkaptonuria, beetüri, porphyria

GİRİŞ

Rutin idrar analizi diğer adıyla tam idrar analizi, günümüzde hastaneye başvuran hemen hemen herkese yapılan ana tarama testlerinden birisidir. Klasik rutin idrar analizi idrarın fiziksel (görünüş, renk, dansite), kimyasal (glukoz, keton, protein, bilirübin, ürobilinojen) ve mikroskopik analizinden (hücresel elemanlar-eritrosit, lökosit, bakteri ve kristallerin aranması) oluşur.

İdrarın tanısal amaçla incelenmesi (üroskopi), eski Çinde başlamış ve Mezopotomya uygarlıkları,

Hippokrat, Galen ve İbni Sina'nın yazılı metinlerinde üzerinde önemle durulmuştur. İdrarın kimyasal analizi ise 19. Yüzyılda Frederick Dekkers'in ısı ve asetik asit yardımıyla proteinüriyi saptaması ile başlamış, bunu 1848 de Henry Bence Jones'in kendi adıyla anılan idrar proteinini bulması ve aynı yıl Herman Christian von Fehling'in bazı idrarlarda redüktan maddelerin varlığını göstermesi izlemiştir. 1860 da idrardaki en az 20 maddenin kantitatif analizi yapılabilir hale gelmiştir.

Daha sonraki yıllarda kimya ve teknolojiye ileri-lemelere paralel olarak idrarın kimyasal analizinde de

gelişmeler olmuştur: Kimyasal analiz yapılan maddelerin sayısındaki artışlara ilaveten (porfirin, hormon metabolitleri vb.) çözelti halinde kullanılan bazı reaktiflerin tablet formları (örn, klinitest vb.) geliştirilerek dayanırlıkları artırılmış ve böylece kullanımları kolaylaşmıştır (1,2).

Enzimlerin test reaktiflerinde kullanılmaya başlanması ve kuru kimya teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak, sonuçta idrar stikleri geliştirilmiştir. Başlangıçta idrarda her bir kimyasal analiz için geliştirilen bireysel stikler, bugün multistik halinde rutin idrar analizlerinde kullanılmaktadır (3).

İdrar stiklerinde test için gerekli reaktifler, özel absorban materyale emdirilmiş halde plastik çubuğa tutturulmuş ve indikatör sistemlerle gözle görülebilen renk oluşturacak şekilde kombine edilmiştir. Stikteki reaktifin, idrardaki kimyasal madde ile reaksiyonu sonucu, stikte konsantrasyonla orantılı renk değişimi olmakta ve bu renk kalibrasyon skalası ile karşılaştırılarak değerlendirilmektedir(4). İdrar multistikleri, rutin idrar analizinde incelenen en az 10 parametrenin hızlı bir şekilde ve birlikte değerlendirilmesine imkan verir. Bunlar idrarın kimyasal analizi ilgili parametrelerin yanısıra mikroskopik incelemede saptanan bazı hücresel elementler (eritrosit, lökosit) ve bakterilerin kimyasal saptanmasına (nitrit ve lökosit esteraz stikleri ile) da olanak sağlar (3).

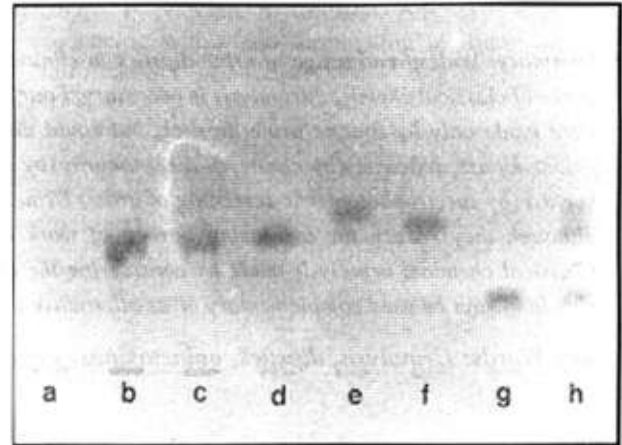
Günümüzde idrar multistiklerinin, rutin idrar laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmaya başlanması klasik kimyasal idrar analizleri artık gereksiz mi? sorusunu gündeme getirmiştir. Bu çalışmada rutin idrar stikleri ile idrar analizinde saptanamayan (atlanılan) ancak klasik kimyasal idrar analizleri ile tanı alan 4 vaka sunularak (galaktokinaz eksikliği, alkaptonüri, porfiriya, kırmızı pancar yenmesi sonucu kırmızı renkli idrar çıkarma) idrar stiklerinin rutin idrar analizindeki sınırlamaları ve yararları vurgulanacak, klasik kimyasal idrar analizlerinin idrar analizlerindeki önemine değinilecektir.

GEREÇ, YÖNTEM VE SONUÇLAR

Vaka-1: Galaktokinaz Eksikliği

İki yaşında kız çocuğu olan hasta bilateral katarakt oluşumu nedeniyle 3 kez ameliyat olmuş ve 4. ameliyata hazırlık aşamasında şüphe üzerine redüktan madde testi istenmiştir. Rutin idrar analizinde stikle glukoz analizi negatif, klinitest ile redüktan madde analizi pozitif çıkmıştır. İdrarda glukoz dışı redüktan maddeyi saptamak için ince tabaka kromatografisi ile yapılan şeker kromatografisinde oldukça yüksek galaktozürü saptanmıştır(5). (Şekil-1)

Şekil 1: Hastanın idrar şeker kromatografisi a-) Normal idrar, b-) Hasta idrarı, c-) 1/5 dilue edilmiş hasta idrarı., şeker standartları (1 g/l) : d-) Galaktoz, e-) Glukoz, f-) Fruktöz, g-) laktoz, h-) Karışık standart



Galaktozürü nedenlerinin belirlenmesi için yapılan laboratuvar çalışmalarında rutin idrar ve kan analizleri, plazma ve idrar amino asit kromatografisinde normal sonuçlar alındı. İdrar galaktoz, ince tabaka tabaka kromatografisinde > 2000 mg/L (Normalde saptanamaz), kan galaktoz florimetrik yöntemle 485 mg/L (normal değer: < 60 mg/L), kan galaktoz-1 fosfat florimetrik yöntemle 20 mg/L (Normal değer < 150 mg/L) (6), ve eritrosit galaktoz-1 fosfat uridil transferaz eksikliği tarama testi (Beutler metod ile) (7) normal bulundu. Hastanın bilateral katarakt oluşumu dışında herhangi bir şikayeti olmaması ve galaktoz- 1 fosfat üridil transferaz tarama testinin

sonucunun normal olması üzerine klasik galaktozemi tanısı dışlanarak galaktokinaz ön tanısı kondu. Kesin tanı, eritrosit galaktokinaz aktivitesi (Dr. J. Allen Bristol, İngiltere tarafından yapıldı) düşüklüğü (0.16 μmol /saat/gr Hb, Normal değer 0.9- 2.0 μmol /saat/gr Hb,) gösterilerek konuldu (8). Laktoz ve laktoz ürünlerinden kısıtlı diyet verilen hasta yaklaşık iki yıldır takip edilmektedir. Bu süre içinde herhangi bir katarakt oluşumu gözlenmedi (9).

Vaka -2 : Alkaptonüri

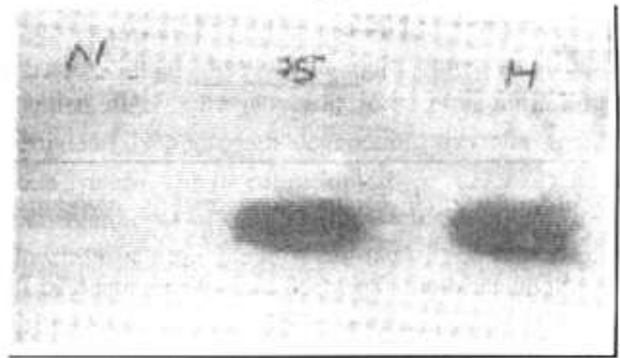
İki yaşında erkek çocuk olan hasta henüz iki aylıkken ailesi, bezlerinde kırmızılık ve karama farkederek doktora müracat etmiş. Yapılan incelemelerde gelişme geriliği tespit edilerek buna yönelik tedaviye başlanmıştır. Çocuğun bezlerinde renk değişikliğinin devam etmesi üzerine 1.5 yaşında tekrar doktora müracat eden hastaya serum, idrar amino asit analizleri yapılmış ancak normal sonuçlar bulunmuş. Hasta bezlerindeki renk değişiminin porfiriya kaynaklı olabileceği düşünülerek laboratuvar incelenmesi istenmiştir. Laboratuvar çalışmaları sırasında idrar total porfirini 150 nmol/L. (Normal değer < 300 nmol/L) bulunmuştur. Porfiriüri açısından sonucun normal çıkması üzerine çocuğun bezleri laboratuvara istenerek incelendiğinde engeç birgün içinde bezin siyahlaştığı farkedilerek alkaptonüriden şüphelenilmiş ve homogentizik asit tarama testi yapılmıştır (10). Sonucun pozitif çıkması üzerine yapılan ince tabaka kromatografisinde(11) aşırı homogentizik asit artışı tespit edilerek (Şekil-2) alkaptonüri laboratuvar tanısı konmuş(12) ve proteinden fakir diyet (1.5 gr/Kg /gün) (13) ve C vitamini tedavisi (200mg/gün) önerilmiştir(14,15). (Şekil 2)

Vaka-3: Porfiriya Cutanea Tarda

20 yaşındaki erkek hastada 2-3 yaşından beri yüz, el ve önkol bölgelerinde güneşte artan su kabarcıkları oluşmakta ve 15-20 gün içinde kabuklaşarak iyileşmekte olan deri lezyonları vardı. Hastada el, önkolun sırt kısımları ve yüzde 0.3-1 cm çaplı oval krutlu lezyonlar, deri çizgilerinde belirginleşme, deri kalınlaşması, hiperpigmentasyon, sklerotik alanlar ve

hipertrikoz mevcuttu. Hasta uzun süre atopik dermatit, impetigo, piyodermi, ekstradermal displazi gibi tanılarla izlenmiş idi . Anne baba arasında uzak akrabalık bulunan hasta dermatoloji servisi tarafından porfiriya şüphesi ile ilgili analizler yapılmak üzere laboratuvara gönderilmiştir.

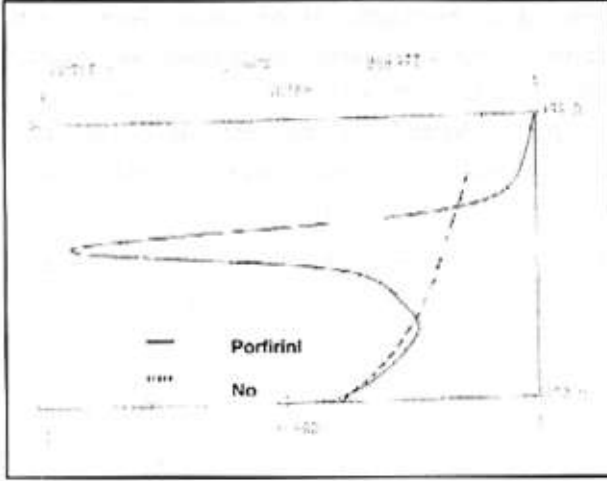
Şekil-2: Alkaptonüri hastası (H), standart (St) ve normal idrarın (N) ince tabaka kromatografisinde görünümü



Hastadan alınan idrar, hafif kırmızı olmasına rağmen rutin idrar stiki ve mikroskopisi sonucu herhangi bir anormallik saptanamadı. Hastadan alınan kan, plazma, 24 saatlik idrar, ve gaita örneklerinde porfirin analizleri (16) sonuçları (Tablo - I, Şekil-3) verildi.

Tablo-1: Porphyria Cutanea Tarda'lı hastanın porfirin analiz sonuçları

Analiz-İdrar	Bulunan Değer	Normal değer
δ Aminolevülinat	12	< 50 $\mu\text{mol/L}$.
Porfobilinojen	8	< 10 $\mu\text{mol/L}$.
Total porfirin	19600	< 300 nmol/L.
Porfirin fraksiyonasyonu		
Uroporfirin	30%	
Heptaporfirin	8%	
Heksaporfirin	5%	
Pentaporfirin	22%	
Koproporfirin	35%	
Kan		
Kan total porfirin	2.3	< 1.4 $\mu\text{mol/L}$ eritrosit
Plazma total porfirin	292	< 10 nmol/L.
Gaita		
Total porfirin	1265	< 200 nmol/gr kuru gaita
Porfirin fraksiyonasyonu		
Isokopro	5%	
Koproporfirin	80%	
Protoporfirin	15%	



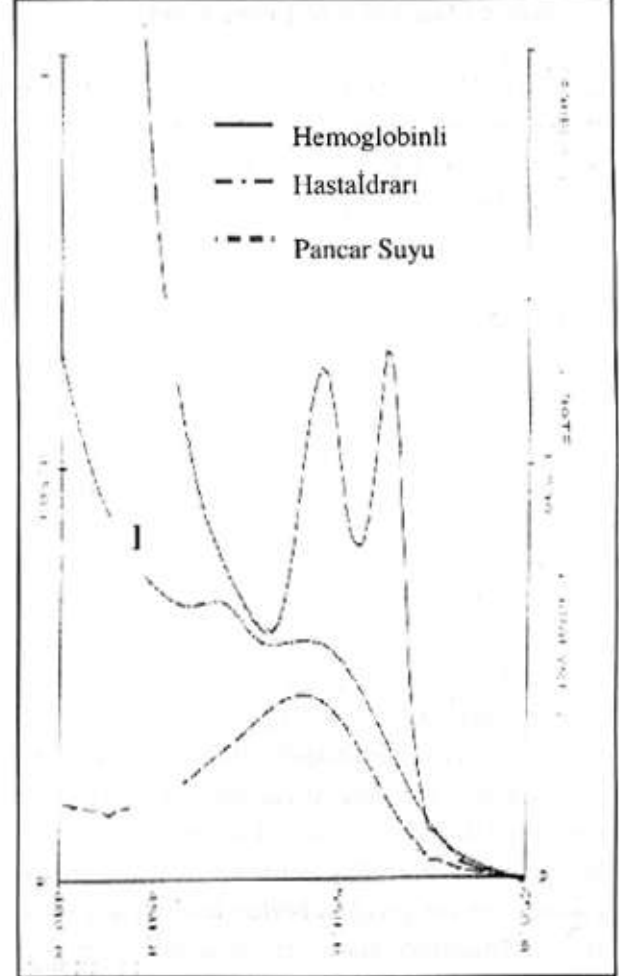
Şekil-3: Porfiriyalı hastanın idrar porfirin absorpsiyon spektrumu

Sonuçta idrarda spektrofotometrik tarama testi ile (17) aşırı artmış idrar porfirinleri ve karakteristیک idrar porfirin fraksiyon paterni (uroporfirin yanında heptaporfirin, ve daha az oranda altı, beş ve dört karboksilli porfirin fraksiyonlarında artış ve gaitada isokoproporfirin varlığı sonucu hastaya porphyria cutanea tarda laboratuvar tanısı kondu (18).

Vaka -4: Kırmızı Pancar Yenmesi Sonucu Kırmızı Renkli İdrar Çıkarma

Glomerulonefrit ve böbrek taşı hikayesi bulunan 45 yaşındaki erkek hasta, sabah idrarının kırmızı olduğunu farkederek doktora müracat etmiş ve hasta idrarında idrar stiki ile yapılan incelemede hemoglobin negatif bulunmuştur. Hastaya ait taze idrar örneğinde test tekrarlanmış aynı sonuç bulunması üzerine kırmızı rengin açıklanması için hasta laboratuvara müracat etmiştir.

Hastanın hikayesi tekrar alındığında önceki akşam yemekte kırmızı pancar turşusu yediği belirlendi. Yapılan literatür incelemesinde kırmızı pancar yiyen bazı kişilerin idrarının kırmızıya boyanabildiği saptandı (19). Hemoglobinli idrar, hasta idrarı ve kırmızı pancar turşu suyunun absorpsiyon spektrumları tarandığında turşu suyu ile hastanın idrarlarının aynı spektrumda, hemoglobinin ise farklı spektrum verdiği gözlemlendi (Şekil-4).



Şekil-4: Hasta idrarının absorpsiyon spektrumu

Literatür incelemelerinde turşu suyu içinde bulunan ve idrarı boyayan maddenin betalaine olduğu ve pH ve redoks indikatörü gibi davrandığı belirlendi. Hasta idrarı ve turşu suyu hidroklorik asit ile asitlendirildiğinde betalaine ait pikin kaybolduğu gözlemlendi.(20)

Laboratuvar sonuçları, kırmızı pancar yenmesi sonucu hasta idrarının kırmızıya boyandığını gösterdi. Hasta kırmızı pancar yemediğinde idrar rengi normalleşirken, tekrar belli miktar üzerinde kırmızı pancar yediğinde idrarının yine kırmızılaştığı gösterildi.

SONUÇ VE TARTIŞMA

İdrar multistikleri, rutin idrar analizinde incelenen en az 10 parametrenin hızlı bir şekilde, birlikte değerlendirilmesine imkan vermektedir.

İdrar multistikleri, idrarın kimyasal analizi ile ilgili parametrelerin yarı kantitatif değerlendirmelerine olanak sağlamalarının yanısıra eski (klasik) rutin idrar analizinde fiziksel inceleme içinde yer alan özgül ağırlık ve mikroskopik inceleme içinde yer alan hematüri, lökositüri ve bakteriyürinin kimyasal tanısına olanak sağlamaktadır. (Tablo-II)

Tablo-II: Klasik rutin idrar analizi ile multistik yardımıyla yapılan kimyasal idrar analizinin karşılaştırılması

Eski (Klasik) Rutin İdrar Analizi	Multistikle Kimyasal Analiz
Fiziksel	
Özgül ağırlık (Dansite)	Özgül ağırlık
Kimyasal	
pH	pH
Redüktan madde	Glukoz
Keton	Keton
Protein	Protein
Bilirübin	Bilirübin
Ürobilinojen	Ürobilinojen
Mikroskopik	
Hematüri	Kan (Hemoglobin)
Lökositüri	Lökosit esteraz (Lökosit)
Bakteriyüri	Nitrit (Bakteri)

Özgül Ağırlık

İdrar özgül ağırlık stikleri bir katyon değiştirici ile alkali formda bir pH indikatörü olmak üzere iki reaktiften oluşur. Katyonlar varlığında, katyon değiştirici proton salar ve buna bağlı olarak pH indikatöründe renk değişimi olur. Stik rengi, renk skalası ile karşılaştırılarak 1.000- 1.030 aralığında örneğin özgül ağırlığı indirekt yolla ölçülmüş olur.

İdrarın iyonik gücünü ölçen idrar özgül ağırlık stikleri, iyonize olmayan idrar içerikleri (glukoz, üre vb) ile reaksiyon vermez, bu nedenle glukozüri gibi durumlarda özgül ağırlığı olması gerekenden düşük ölçerler. Yine bu stikler x-kontrast maddeler ile

reaksiyon vermez. İdrar özgül ağırlık stikleri alkali ortamda düşük neticeler verir. Bu nedenle idrar pH>7.0 olduğu durumlarda sonuca 0.005 ilave edilmesi gerekir. Ayrıca orta derecede protein içeren idrarlarda (1-5 gr/L) yüksek neticeler alınabilir. (21)

Ürinometre ile stikle özgül ağırlık ölçümü 90% örnekte ± 0.005 ünit içinde uyum içindedir. Pratikte böbrek taşı hastalarda sıvı alımında artışın göstergesi olarak değerli olduğu (22) ve idrarın seyreltik veya derişik olduğu durumlarda rutin idrar analizinde ölçülen diğer parametrelerin (örn, proteinüri, idrar sedimenti) sonuçlarının değerlendirilmesinde genellikle yeterli kabul edilmekteyse de (23, 24) son zamanlarda stikle özgül ağırlık ölçümünün, idrar pH düzeltilmesi yapıldıktan sonra dahi hasta başı özgül ağırlık ölçümlerinde yeterli olmadığı, ve bu amaçla sadece refraktometre kullanılması gerektiği (25), diğer parametrelerin idrarın seyreltik veya derişik olmasına bağlı düzeltmeleri için ise özgül ağırlık yerine idrar kreatinin kullanılması ve bunun stiklere parametre olarak girilmesi gerektiğini bildiren araştırmacılar vardır. (26) Daha doğru ve duyarlı özgül ağırlık ölçümü gerektiren böbreğin dilüsyon konsantrasyon kapasitesinin (örn, diabetes insipidus ve böbrek hastalıkları gibi) ve hiponatremik bozukluklar (örn, uygunsuz ADH sendromu, veya eksojen ADH cevabın değerlendirilmesinde) incelenmesinde ise idrar osmolalite ölçümü kullanılmalıdır. (23, 27)

pH

İdrar stikleri ile pH ölçümünde, pH kağıtları gibi pH indikatörlerinden yararlanılır. Stikler metil red ve metiltimol blue den oluşan iki indikatör kullanılırki bu sayede pH 5-9 arasındaki renk değişimlerinden yararlanılarak idrar pH sı saptanabilir. pH stikleri pH: 5.0-8.5 aralığında ± 1 unit doğrulukla pH'ı ölçerler. (28) pH<5.0 ölçülemediği için stikler 24 saatlik idrarın asitlendirilip asitlendirilmediğinin kontrolünde kullanılamazlar. (29) Diğer yandan renal tubuler asidoz ve böbrek taşı hastaların metabolik incelenmesi sırasında standart pH elektrodu kullanılarak (pH metre ile) idrar pH sı saptanmalıdır. (28)



Glukoz

İdrar glukoz stikleri glukoza özgüdür. Bu stikler glukoz oksidaz enzimi yardımıyla glukozdan hidrojen peroksit (H_2O_2) oluştururlar. Oluşan (H_2O_2) ikinci bir enzim peroksidaz tarafından renksiz kromojene bağlanarak renkli bileşik oluşturur. Oluşan renk değişiminin değerlendirilmesi ile idrar glukozu yarı kantitatif belirlenir. Glukoz stiklerinin duyarlılığı (genellikle 100 mg/dl), klinitesten (200 mg/dl) daha iyidir. (30)

İdrar glukoz sonuçları, ancak taze, ve enazından oda ısısındaki idrarda yapılırsa (düşük sıcaklıklardaki idrarlarda düşük neticeler alınabilir) güvenilirdir zira beklemiş idrarda bakteriler glukozu kullanarak yanlış negatif sonuçlara yolaçarlar. Yine aşırı C vitamini alınması (glukoz oksidaz- peroksidaz reaksiyonunu inhibe ederek) (31), idrarda kuvvetli indirgen maddelerin varlığı, 15 C altındaki sıcaklıkta çalışma, bazı stiklerde yanlış negatif sonuçlara yolaçabilir. Deterjan ve çamaşır suyu (sodyum hipoklorid) bulaşmış idrar örnekler (31,32) ve uygun şartlarda saklanmamış uzun süre hava ile temas eden stiklerle (33) yanlış pozitif sonuçlar alınabilir.

İdrar glukoz ölçümünün hernekadar uluslararası diabetes cemiyeti tarafından diabetes mellitus taramasında kullanılması önerilmiyorsa da kan glukoz ölçümünün yapılamadığı durumlarda, testin sınırlamaları bilinmek şartıyla (kan glukozu böbrek eşiğini - bu genellikle 180 mg/dl- geçmediği durumlarda kan glukozu hakkında bilgi sağlamaz) bu amaçla ve diabetik hastalarda tedavi takibinde (özellikle evdeki çocuk hastaların takibinde) (34), semptomatik vakalarda diabetes mellitus tanısında (35) idrar glukoz ölçümünün kullanılabilmesi, bu amaçla özellikle ilaçlardan daha az interfere olması nedeniyle stikle idrar glukoz ölçümünün kullanılması önerilmiştir. (34)

İdrar glukoz stikleri glukoza özgül olduklarından idrarda glukoz dışı şekerleri (örn, galaktozemide galaktoz, hamilelikte laktoz vb) saptamaz. Diğer yandan klasik idrar glukoz yöntemleri (Örn, Fehling,

Benedict ve Klinitest tb reaktiflerinden yararlanarak) glukozun alkali ve ısı yardımıyla Cu^{+2} iyonlarını Cu^{+1} iyonlarına indirgemesi sonucu oluşan renk değişimi prensibine dayanır ve glukoza özgül değildirler, ve idrardaki diğer indirgen maddelerle (glukoz, galaktoz, laktoz, homogentizik asit vb) pozitif reaksiyon verirler. (28,30)

Vaka-3 de galaktokinaz eksikliğinde görüldüğü gibi, galaktozürinin idrar stiki ile saptanamaması (atlanması) nedeniyle metabolik bozukluklardan süphelenildiği durumlarda öncelikle redüktan madde testleri (örn, Klinitest ile) yapılmalı, glukoz stiki sonucu onaylayıcı veya tamamlayıcı test olarak kullanılmalıdır. İdrarda redüktan madde testi pozitif iken idrar stiki ile negatif sonuç alınması, idrarda glukoz dışı indirgen maddelerin varlığına işaret ederki, bu durum idrarda ileri metabolik inceleme yapılmasını gerektirir (28). İdrarda redüktan madde analiz sonuçları değerlendirilirken, bazı ilaçların (özellikle sefalosporinlerin ve ampisilin) yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği unutulmamalıdır (36).

Keton

İdrar keton ölçümü için kullanılan idrar stikleri ve klasik idrar keton ölçümleri (örn, Legal deneyi) ketonların karbonil gruplarının amin varlığında, alkali ortamda nitroprussiyat ile renkli çözelti oluşturması prensibine dayanır. Bu reaksiyonu aseton ve asetoasetat verirken, beta-hidroksi butirat vermez (37). Normal idrarda keton cisimleri varsa da bunların konsantrasyonu (< 5 mg/dl) idrar keton metodlarının saptama sınırlarının altındadır. İdrar keton stikleri 40 mg/dl ketonun saptanması için yeterlidir ancak "eser" (5-20 mg/dl) sonuç alındığı durumlarda ketonüri için referans standart kabul edilen "Acetest" onay testi kullanılabilir (38).

İdrar keton testi, tip 1 diabetik hastaların takibinde (özellikle evdeki çocuklarda) önemli bir testir ve ketonürinin varlığı hemen tedavi gerektiren gelişmekte veya oturmuş olan ketoasidoza işaret eder (34). Ancak idrar keton testleri, ketoasidoz tanı ve takibinde güvenilir değildir. Bunların yerine tanıda

kanda kantitatif Acetest (39) veya tanı ve takipte beta-hidroksi butirat ölçümü tercih edilmelidir (34). Yine negatif kalori dengesi olan ketojenik diyetdeki kişilerde yağ metabolizmasının takibinde idrar ketonları iyi bir gösterge değildir (37).

İdrar keton testleri, antihipertansif ilaç kaptopril dahil birçok sulfidril grubu taşıyan ilaç varlığında yanlış pozitif sonuç verebilir. Ayrıca aşırı C vitamini alımında olduğu gibi idrarın asit olduğu ve stiklerin kötü saklandığı durumlarda yanlış negatif neticeler alınabilir (34).

Protein

İdrar protein analizi, rutin idrar analizinin önemli bir parçasıdır. Normalde böbrekle az miktarda (< 150 mg/L) protein atılır. İdrar total proteini, plazma kaynaklı yüksek (örn, albumin, alfa-2 makroglobulin, intakt immunglobulinler vb), düşük molekül ağırlıklı proteinler (örn, alfa-1 mikroglobulin, retinol – bağlayıcı globulin, immunglobulin hafif zincirleri vb), böbrek kaynaklı Tamm- Horsfall proteini ve idrar yollarından gelen proteinlerden oluşabilir. İdrarda artmış protein atımı, sıklıkla böbrek hastalığının ilk göstergelerinden birisidir. Atılan proteinin cins ve miktarı böbrek hastalığının tip ve ağırlığına göre değişir. Glomerulopatiler, idrarda artmış albumin atımı ile karakterizedir ve ileri durumlarda yüksek molekül ağırlıklı (örn, immunglobulin G gibi) proteinlerde çıkar.

İdrarda protein varlığının daha doğrusu klinik proteinürinin (≥ 200 mg/L) tespiti ve yarı kantitatif ölçümü için önceleri "çöktürme" metodları kullanılmışsa da günümüzde bu SSamaçla idrar protein stikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. İdrar çöktürme protein metodları, ısı ve/veya asit yardımıyla proteinlerin denatüre edilerek çöktürülmesi esasına dayanır. Bu amaçla sülfosalisilik asit kullanılabilir. Sonuçta oluşan bulanıklık idrarda protein varlığını gösterirse de bulanıklık ile idrar protein konsantrasyonu arasında doğrusal bir ilişki yoktur. Bu metod, idrarda bulunan

tüm proteinleri (albumin, globulinler, Bence Jones proteini) ölçer, ancak sefalosporinler ile yanlış pozitif neticeler verir (30, 40).

İdrar protein stikleri "indikatörlerin protein hatası" prensibine dayanır. Bazı pH indikatörleri (örn, bromtimol blue), ortam pH sı sabit kalmasına rağmen, protein ve de özellikle albumin varlığında renk değiştirerek albuminürinin yarı kantitatif saptanmasına olanak sağlar (28).

Stikler nispeten duyarlıdır ve ancak 150-200 mg/L ve üstündeki albumin atımını (ki buna makroalbuminüri de denebilir ve ciddi glomerül hasarının göstergesidir) saptayabilir. Stikler albumine daha hassas olduklarından, tubuler hasar göstergesi olan patolojik konsantrasyondaki düşük molekül ağırlıklı tubuler proteinleri ve monoklonal gammopatinin göstergesi olan Bence Jones proteinleri saptayamazlar. Yine reversibl ve başlangıçtaki glomerül hasarının göstergesi olan kalıcı mikroalbuminüri (30 -300 mg/L) rutin idrar protein stikleri ile saptanamaz bu amaçla üretilmiş daha hassas mikroalbuminüri stikleri ve immunolojik yöntemler vardır (41). Ancak rutin idrar stiklerinden mikroalbuminüri ölçümünde kullanılacak örneklerin seçiminde yararlanılabilir. Protein stiki ile negatif netice, bu nedenle albumin dışı proteinlerin varlığını dışlamaz. Bu gibi şüpheli durumlarda daima özel protein analizi yapılmalıdır(42).

Alkali idrar (idrarda bekletilmesi ile de oluşabilir), konsantre idrar, bariz hematüri, mukus, semen, lökosit veya kuaterner amonyum tuzlarının varlığı stikle yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. İdrar stikleri ile özellikle ateşli hallerde ve yukarıda belirtilen durumlarda yanlış / geçici neticeler alınabilirken, seyreltik idrarlarda yanlış negatif neticeler alınabilir, hatta nefrotik aralıkta bir proteinüri atlanabilir (43).

Stikler ölçüm yapılan idrar örneğindeki protein konsantrasyonunu ölçer. İdrar hacmi, şahsın sıvı alımına ve ekzersiz durumuna sıkıca bağlı olduğundan, gün içi gelişigüzel idrardaki protein konsantrasyonunun değişim katsayısı 103 % varabilir. Bu nedenle



stikle idra protein sonuçlarını değerlendirilirken, idrar özgül ağırlığı daima göz önüne alınmalıdır. Özgül ağırlık veya kreatinine göre düzeltilmiş ve otomatik okuyucu ile değerlendirilmiş stik albumin sonuçlarında yanlış negatif ve pozitif sonuçların azlığı gösterilmiş ve bu prensibin yeni geliştirilecek stiklerde kullanılması önerilmiştir (26).

İdrar protein stikleri, ağır proteinürili nefrotik sendrom veya ciddi intrarenal hastalığı olan hastaların saptanmasında değerlidir. Hernekadar idrar stiklerinin yeterli duyarlılık ve özgüllükte olduğunu bildiren yayınlar varsa da idrar stikleri sadece "tarama testi" olarak kullanılabilir (42). İdrar protein stikleri ile pozitif netice alındığında veya başka sebeplerle böbrek hastalığından şüphelenildiğinde, ortostatik proteinüri tanısında (42) veya böbrek yetersizliğinin derecesinin belirlenmesi veya seyir hızının takibi amacıyla proteinüri ölçümünde (44) daima 24 saatlik idrarda kantitatif protein ölçümü yapılmalı veya protein/kreatinin oranı he-saplanmalıdır. Bu amaçla otoanalizörlere uyarlanabilen kolorimetrik idrar protein yöntemleri (örn, pirogallol red) kullanılabilir (42).

Bilirubin

Viral, toksik veya tıkanmaya bağlı hepatitlerde plazma konjuge bilirübin düzeyleri böbrek eşiği değerini (2-4 mg/dl) geçtiği zaman idrara çıkar. Bilirübinüri, sarılık gelişmeden önce hatta hiç sarılık görülmeden de oluşabilir.

Bilirübinüri, idrar stikleri veya klasik kimyasal yöntemlerle (Ictotest, Rosin reaktifi vb) saptanabilir. İdrar bilirübin stikleri, bilirübinin asidik ortamda diazonyum tuzlarına bağlanarak renkli azobilirübin oluşturması prensibine dayanır (28).

İdrar bilirübin stiklerinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür: stiklerin pratik saptama limitleri (0.5-1.0 mg/dl) yüksek olduğundan zayıf pozitif neticeleri, negatif veya indol bileşiklerinin neden olduğu özgül olmayan reaksiyonlardan ayırtetmek zordur.

Bu nedenle rutin idrar analizi yaparken, zayıf pozitif sonuçların alındığı durumlarda, sonuçların onay-

lanması ve klinik olarak şüpheli olan veya bilirübin olma olasılığı yüksek çay rengi gibi koyu ve sarı köpüğü bulunan idrarlarda bilirübinin saptanması için (bu tür idrarlarda idrar rengi, stikteki renk değişimini maskeleyebilir.) klasik kimyasal analizle (örn, İçeriğindeki iyodür sayesinde bilirübinle yeşil renkli biliverdin oluşturan Rosin reaktifi ile) veya stiklerden daha duyarlı Ictotest kullanılmalıdır.

İdrar bilirübin stikleri bazı ilaçların varlığında (piridinium, etadolac ve klorpromazin metabolitleri) yanlış pozitif sonuçlar verirken, aşırı C vitamini ve nitrit varlığında veya taze olmayan, özellikle direkt gün ışığına uzun süre maruz bırakılan idrarlar yanlış negatif sonuçlar verebilir (28, 30).

Urobilinojen

Barsakta bakteriler tarafından bilirübinden oluşturulan urobilinojen normalde idrarda bulunan (1.7-9.1 mg/L) renksiz ve dayanıksız bir maddedir. Hem klasik idrar ürobilinojen yöntemleri (Örn, Ehrlich reaktifi kullanılarak), hemde bazı idrar stikleri Ehrlich reaksiyonauna dayalı olarak idrar urobilinojenini ölçerler: Ürobilinojen, kuvvetli asit varlığında p-dimetil amino benzaldehitte renk verir. Ancak bu reaksiyon ürobilinojene özgül değildir. p-aminosalisilik, p-aminobenzoik asit, sülfonamidler gibi diazo pozitif maddeler ile reaksiyon verir. Formalin ise yanlış negatif sonuca yolaçar. Bazı stiklerde ise daha duyarlı ve özgül reaksiyon (ürobilinojenin asit ortamda diazonyum tuzları ile renk oluşturması) kullanılır. Bu stikler, diazonyum pozitif maddeler ile yanlış pozitif neticeler oluşturmazlar, ancak aşırı bilirübin varlığı 60 sn. den sonra yeşil mavi renge dönen sarı renk oluşturur.

İdrarda azo boyaları, riboflavin, rifampisin, bilirübin gibi renkli maddelerin varlığı, düşük ürobilinojen değerlerini maskeleyebilir. Yine konsantre idrarlar düşük pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle ürobilinojen sonuçları değerlendirilirken, idrar özgül ağırlığı göz önüne alınmalıdır. Yine ürobilinojene taze idrarda bakılması gerekir, zira beklemiş idrarlarda havanın etkisi ile ürobiline dönüşürki, bu ürobilinojen reaksiyonu vermez (28).

Hemolitik sarılıkta ve uzamış safra tıkanmasının açılması takiben idrarda ürobilinojen artışı görülürse de, klinik duyarlılığı konusunda araştırmacılar arasında görüş birliği yoktur. İdrar ürobilinojen artışının, karaciğer hasarının ilk göstergesi olabileceğini ileri süren araştırmacılar kadar (30) karaciğer fonksiyon testi olarak değersiz olduğunu ileri süren araştırmacılar vardır (27). Kupka ve ark (45), acil serviste karaciğer fonksiyon testi anormalliklerinin taranması amacıyla kullanılabilirliğini, karaciğer fonksiyon anormallığı için idrar ürobilinojen stiklerinin 85 % duyarlılık ve özgüllüğü olduğunu ileri sürmüştür.

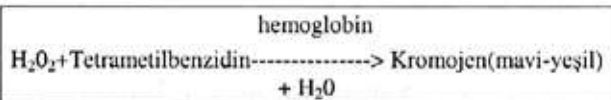
Bilier atrezi ve safra yolları tam tıkanması gibi durumlarda İdrar ürobilinojen stikleri idrarda ürobilinojen yokluğu saptanamaz, zira duyarlılıkları (1.7 mg/L) yetersizdir. Bu gibi durumlarda gaitanın renginin açılması (kil rengi) bu durumların tanısında değerlidir(46).

Hemoglobin

Normal idrar sadece birkaç (< 5 / büyük büyütme alanı) eritrosit bulunur ki buda idrarın rengini değiştirmez. İdrarda eritrosit bulunması (hematüri), önemli bir bulgudur ve sebebinin araştırılması gerekir. Hematüri, genellikle glomerüler hasara eşlik ederse de, neoplazma, böbrek travma, böbrek taşı, alt-üst üriner enfeksiyonlar vb durumlarda görülebilir.

Aşırı hematüri idrarın rengini kırmızıya boyarken, mikrohematüri mikroskopik inceleme veya idrar hemoglobin(veya kan) stikleri yardımıyla saptanabilir.

İdrar hemoglobin stikleri, hemoglobinin psödope- roksidaz özelliğinden yararlanarak idrarda eser hemoglobini (0.003 mg/dl = 10 eritrosit/ μ l) saptayabilen çok duyarlı testlerdir (28).



Hematürinin idrar hemoglobin stikleri ile kimyasal olarak saptanması oldukça güvenilirdir(duyarlılık 91-100 %) (47, 48) ve özellikle acil serviste abdominal travma sonrasında (49) ve izole hematüri vakala-

rının tanısında (50) mikroskopik incelemeye gerek kalmadan kullanılabilir.

İdrar hemoglobin stikleri ile santrifüj edilmemiş taze idrarda pozitif netice alınması (mikro) hematüri, hemoglobinüri, myoglobinüriye bağlı olabilir. Bunların ayrılması için yine taze idrar santrifüj edildikten sonra sedimentte mikroskopik olarak eritrosit tespit edilmemesi hemoglobinüri, miyoglobinüri ye işaret eder(28). Bu gibi durumlarda önce yanlış pozitif neticelerin dışlanması gerekir. Sıklıkla seyreltik bekletilmiş idrarlarda eritrositler kolaylıkla patlar ve sonuçta idrarda mikroskopik olarak saptanamayabilir (51).

Mikrohematüri saptanmasında idrar hemoglobin stiklerinin duyarlılıkları yüksekse de özgüllükleri o kadar yüksek değildir (%58). ve bazı yanlış pozitif-negatif neticeler alınabilmektedir (49) . Menstruasyon kanamasının idrarı kontamine ettiği durumlarda, yine bir kısım bakteriüri idrarlarda (gram negatif bakteri veya stafilokok sp. bakterilerdeki katalaz enziminin peroksidaz benzer aktiviteye sahip olmasına bağlı olarak) (52), hipoklorid gibi oksidan bileşiklerle kontamine idrarlarda yanlış pozitif neticeler alınabilir. Diğer yandan, aşırı C vitamini(> 2 gr/gün) ve (ve aspirin) alınması, veya metenamin metaboliti formaldehid varlığı, test materyalinin oksidasyon potansiyelini azaltmak suretiyle yanlış negatif neticelere yol açabilir (53).

Diğer yandan trafik kazası, deprem sonrası gibi genel kas travması ve ezilmesi gibi durumlarda (rhabdomyolisis) görülen miyoglobinüri ile paroksizmal nokturnal hemaglobinüri ve intravasküler hemoliz gibi durumlarda görülen hemoglobinüri ayırımında, klinik bulgular ve diğer serum biyokimyasal parametreler yardımcı ise de en iyi ayırım idrarda immunolojik miyoglobin ölçümü ile yapılabilir (54). İdrar hemoglobin stikleri miyoglobinüri saptanmasında ancak tarama testi olarak (örn. acil serviste veya yenidoğanlarda ilk 48 saat içinde asfiksiye bağlı miyoglobinüri taranmasında) kullanılabilir (55).



Bazı kan varmış gibi kırmızı görülen idrarlarda hemoglobin, miyogloblin dışında idrarı kırmızıya boyayan maddeler örneğin Vaka-3 de olduğu gibi porfirinler bulunabilir. Yine bazı kişilerde Vaka-4 de olduğu gibi kırmızı pancar yenmesini takiben, fenol-fitalein alanlar alkali idrar çıkardıklarında ve rifampisin alanlarda kırmızı idrar çıkarabilir (28). Bu tür durumlarda, dikkatle alınmış ilaç, gıda, iş ve aile hikayesi ve klinik bulguların dikkatle değerlendirilmesi olası sebepleri oldukça aza indirebilir (56-58).

Nitrit

İdrar nitrit stik testi, idrar bakteri varlığının hızlı tespit ve dolayısıyla idrar yolları enfeksiyonlarının çabuk tanısı amacıyla geliştirilmiş bir tarama testidir.

Normal idrarda nitrit bulunmaz . Bu test idrar yolu enfeksiyonlarında sık rastlanan bakterilerin (sahip oldukları nitrat redüktaz enzimi aracılığı ile) normal idrarda bulunan nitratı nitrite çevirmesinden yararlanır. Oluşan nitrit, Griess testi prensibine dayalı olarak saptanır: Nitrit, asit ortamda p-arsanilik asit ile diazonyum bileşiği oluşturmak üzere reaksiyon verir, buda daha sonra N-1 naftil etilendiaminle birleşerek pembe renk oluşturur. Pozitif test sonucu 105//ml organizmayı işaret ederse de renk yoğunluğu varolan bakteri sayısı ile orantılı değildir.

Bu test özellikle klasik bakteri kültürü için yeterli zaman olmadığı acil durumlarda (örn, akut apandisit semptomunun ve ateş sebebinin ayırılması vb) idrar yolları enfeksiyonları saptanmasına yardımcıdır. Ancak test, idrar yolu enfeksiyonlarının çoğundan sorumlu gram negatif bakteriler (örn, E. Coli, proteus, klebsialle) özgüldür. Nitrit oluşturmayan (stafilokok, psödomonas, enterokok) varlığında yanlış negatif sonuçlar verebilir. Nitrit testinin duyarlılığı, mikrobiyolojik kültürle karşılaştırıldığında 80 % kadardır (59).

Stikle nitrit testi taze idrarla yapılmalıdır zira beklemiş idrarda bakteri çoğalabilir ve yanlış pozitif neticeye yolaçabilir. Yine idrar kaplarının hipoklorid ile kontaminasyonu ve stik değerlendirme süresinin

uzun olması (> 5 dk) yanlış pozitif neticelere yol açabilir.

Yine diyetle yetersiz nitrat alımı, aşırı C vitamini alımı, idrar örneklerinin idrar kesesinde (nitrat redüktaz enziminin nitratı nitrite çevirmesi için gerekli olan) yaklaşık 4 saatten az süre beklemiş olması yanlış negatif neticelere yolçabilir. Bu nedenle stikle nitrit testinde sabah ilk idrarı tercih edilmelidir (60).

Lökosit Esteraz

Stik lökosit esteraz testi, idrarda lökosit varlığının (lökositüri), hızlı tespit edilmesi için geliştirilmiş basit bir tarama testidir ve mikroskopik incelemede bulunan idrarda lökosit varlığı veya yokluğu onayında yararlıdır.

Lökositlerde (daha doğrusu granülositlerde) bulunan lökosit esteraz enzimi, lökositler idar gibi izotonik olmayan bir ortamda bulduklarında kolaylıkla hücreden dışarı sızar. Bu test, lökosit esteraz enziminin stik matriksine emdirilmiş olan amino asit esteri (3-hidroksi 5-fenil pirol N-tosil L- alanin ester) hidroliz ederek 3-hidroksi 5-fenil pirol oluşturması ve bu alkolün dizonyum tuzu (1-diazo 2-naftol 4-sülfonat) ile pembe renkli azo boyası oluşturması esasına dayanır (61).

Bu reaksiyon 25000 lökosit/ ml saptayabilir ki bu rutin kullanım için uygundur. Sağlam lökositler pozitif reaksiyon vermeyip, patladığı durumlarda pozitif reaksiyon verdiği için, izotonik idrarlarda yanlış negatif neticeler alınabilir. Beklemiş (> 4 saat) ve çok seyreltik idrarlarda stikle mikroskopik incelemeler arasındaki uyumsuzlukta bu konu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu test ~ 80 % duyarlı ve özgüldür (61).

İdrar lökosit esteraz ve nitrit stikleri, idrar yolları enfeksiyonları taramasında sıklıkla beraber(sadece birinin pozitifliği veya herisinin birden pozitifliği) kullanılmıştır. Değişik gruplarda farklı tanısal değerler alınmıştır. Lökosit esteraz ve nitrit stik testinin a-) Hamilelerde asemptomatik bakteriüriyi saptamada

yetersiz olduğu (~ 19-53 % varan yanlış negatiflik (62, 63) tanı amacıyla, idrar kültürü yapılması gerektiği, b-) Semptomlu kadınlardaki idrar yolları enfeksiyonları tanısında, tanısız değerler idrar mikroskopisine eşdeğer olduğu ancak, yanlış pozitif (%~47), yanlış negatif (%~13) sonuç alınabileceği (64) c-) Spinal kord lezyonlu hastalarda, bakteriüri taramasında, idrar mikroskopisi ile eşdeğer olduğu (65) d-) Yaşlılardaki bakteriürinin saptanmasında 96 % duyarlılık ve % 51 özgüllüğe sahip olduğu (66) e-) 2 yaşın üstündeki çocuklarda lökosit esteraz veya nitrit pozitifliğinin idrar yolları enfeksiyonu dışlanmasında kullanılabileceği (Özgüllüğü %>98) ve idrar mikroskopisine gerek olmadığı (67-70) ancak idrar yolları enfeksiyonlarının saptanmasında, lökosit esteraz ve nitrit pozitifliğinin hemen hemen aynı duyarlılığa sahip olduğu, duyarlılığın düşük olduğu (%~80-90), bu duyarlılığın gram boyama ve hızlı testinki ile (katalaz) aynı olduğu, mikroskopik analizden daha iyi olduğu saptanmış ve idrar yolları enfeksiyonu tanısında dipstik analiz ve idrar kültürünün yararlı testler olduğu vurgulanmıştır (71-73). f-) 2 yaşın altındaki çocuklarda ise piyüri olmaksızın bakteriüri görülebildiğinden, lökosit esteraz, nitrit stik testlerinin idrar yolları enfeksiyonu tanısı için duyarlılığı çok düşük olduğu (~53 %, 31 % sırayla) ve bu yaş çocuklarda tarama amacıyla idrar mikroskopisinden yararlanılabileceği ve tüm hastalara tanı için idrar kültürü yapılmasının şart olduğu vurgulanmıştır (67, 74).

SONUÇLAR

İdrar stikleri ile idrarın kimyasal analizi günümüzde rutin idrar analizlerinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Çoğu laboratuvarlarda mikroskopik incelemeye veya bakteriyolojik kültüre alınacak örneklerin seçiminde "tarama veya elek" testi olarak kullanılmaktadır (75-77). Ayrıca idrar stikleri özellikle acil servis bölümlerinde, doktorların hızlı tedaviye başlaması gerektiği semptomatik hastalarda, glukozüri (diabetes mellitus), pozitif nitrit ve lökosit esteraz (idrar yolları enfeksiyonu), ağır proteinüri (nefrotik

sendrom ve önemli böbrek hastalıkları) ve kan (kırmızı, kahverengi idrar) saptanmasında değerli araçlardır (78).

İdrar stikleri idrarın hızlı ve basit kimyasal analizine ve birçok parametrelerin birden değerlendirilmesine olanak sağlar, ancak bu stikleri kullanırken bunların "tarama testi" oldukları ve sınırlamaları (yanlış negatif veya pozitif verme durumları ve stiklerin test karakteristikleri-kimyasal prensipleri) gözönünde tutulmalıdır.

Sonuç olarak, idrar stikleri, idrarın kimyasal analizi için tek başlarına yeterli değildir. Bu nedenle idrar analizi yaparken, idrarın fiziksel özellikleri (örn, renk, bulanıklık) ve hastanın klinik bulguları göz önüne alınarak yapılacak, klasik kimyasal idrar analizleri veya özel kantitatif idrar analizleri kaynaklarda da vurgulandığı gibi (28,30) idrar stik bulgularını onay testi olarak veya tamamlayıcı olarak daima kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bolodeoku, J., Donaldson D: Urinalysis in clinical diagnosis. *J.Clin Pathol* (1996) 49:623-626
2. White WI. A new look at the role of urinalysis in the history diagnostic medicine. *Clin Chem* (1991) 37: 118-125
3. Wosvinckel P: A marvel of colors and ingredients . The story of urine test strips. *Kidney Int* (1994) (Suppl 47): S3-7
4. Berg B., Hellsing K., Jagenburg R., Kallner A: Guidelines for evaluation of reagent strips. Exemplified by analysis of urine albumin and glucose concentration using visually read reagent strips. *Scand J Clin Lab Invest* (1989) 49: 689-699
5. Varley H., Gowenlock AH., Belle M : Practical Clinical Chemistry Vol 1, 5th Edn, London (1980) 421-435
6. Yamaguchi A, Fukushi M, Mizushima Y, Shimizu Y, Tagasugi N, Arashima A-I, Ohyanaga K: Microassay for screening newborns for galactosemia with use of a fluorometric microplate reader. *Clin Chem* (1989) 35: 1962-1964



7. Beutler, E., and Baluda M.C: A simple spot screening test for galactosemia. *J. Lab. Clin. Med.* (1966) 68:137-141
8. Segal S., Berry GT : Disorders of galactose metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL., Sly WS, Eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 7th Edn* . McGraw-Hill: New York, (1995): 967-1000
9. Kurt I ., Serdar M., Mutlu F., Bayer A., Allen JT., Kutluay T: Galactokinase deficiency : a case report . *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* (2002)39:41-43
10. Silvermann L.M, Christenson R.H. Amino acids and proteins. In Burtis C.A, Ashwood
11. E.R, Eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2nd edn.* London: W.B.Saunders, (1994) 625- 34
12. Feldman JM, Bowman J.: Urinary homogentisic acid: Determination by thin-layer chromatography. *Clin Chem* (1973)19:451-462 La Du BN: Alkaptonuria. In: Scriver CR, Beaudet AL., Sly WS, Eds. *The Metabolic and*
13. *Molecular Bases of Inherited Disease 7th Edn* . McGraw-Hill: New York, (1995): 1371- 1386
14. De Haas V, Weber ECC., De Klerk JBC., Bakker HD., Smith GPA, Huijbers WAR, Duran M., Poll-The BT: The success of dietary protein restriction alkaptonuria patients is age dependent. *J. Inher Metab Dis* (1998) 21: 791-798
15. Blanchard J., Tozer TN., Rowland T: Pharmacokinetic perspectives on megadoses of ascorbic acid. *Am J Clin Nutr* (1997) 66: 165-171
16. Shone B: Vitamin C pharmacokinetics: It's deja vu all over again (editorial) *Am J Clin Nutr*(1997) 66: 1061-1062
17. Kurt İ., Serdar M., Kurnaz L., Kutluay T: Porfiriyaların laboratuvar tanısı. XIII. Ulusal Biyokimya Kongresi, Özet Kitabı, (1996) :Abstract C-458
18. Zuijderhoudt FMJ., Dorresteyn-de Bok J., Te Velde K: Evaluation of a first-line spectrophotometric screening test for increased urine porphyrin excretion . *Ann Clin Biochem* (1995) 32 : 186-189
19. Sweeney GD: Porphyrinuria Cutanea Tarda, or the Uroporphyrinogen decarboxylase deficiency disease . *Clinical Biochemistry* (1986) 19: 3-15
20. Thompson WG: Things that go red in the urine and others don't. *The Lancet* (1996) 347:5-6
21. Easwood MA and Nyhlin H: Beeturia and colonic oxalic acid. *Q J Med* (1995) 88: 711-717
22. Chu SY., Sparks d: Assessment of a solid -phase reagent for urinary specific gravity determination . *Clin Biochem* (1984) 17: 34-36
23. McCormack M., Dessurault J., Guitard M: The urine specific gravity dipstick: A useful tool to increased fluid intake in stone forming patients . *J Urol* (1991) 146: 1475-1477
24. Luft F, Aronof GF, Walker Na, Sloan RS, Fineberg NS: Determining specific gravity of urine with reagent sticks. *Clin Chem* (1984) 30: 582-583
25. Henry JB: *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, I, 16th ed.*, WB Saunders Co., Philadelphia, PA, (1979)pp:578-597
26. de Buys Roessingh AS., Drukker A, Guignard JP: Dipstick measurement of urine specific gravity are unreliable . *Arch Dis Child* (2001) 85: 155-157
27. Newman DJ., Pugia MJ., Lott JA., Wallace JF, Hiar AM : Urinary protein and albumin excretion corrected by creatinin and specific gravity *Clin Chim Acta* (2000) 294: 139-155
28. Zilva JF: Is unselective biochemical urine testing cost effective ? *Br Med J* (1985) 291: 323-325
29. Schumann GB: Examination of Urine In Pesce AJ., Kaplan LA, ed. *Methods in Clinical Chemistry*, Toronto, The CV Mosby Company (1987) pp 996-1031
30. Csako G: False-positive urinalysis results with acidified urine . *Clin Chem* (1987) 33:2321-2323
31. Mc Neely MDD. Urinalysis. In Soonenwirth AC, Jaret L., eds. *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis. Eighth Ed. Volume I* . Toronto. The CV Mosby Company (1980) pp: 478-503
32. Brigden ML., Edgell D., McPherson M., Leadbeater A., Hoag G : High incidence of significant urinary ascorbic acid concentrations in a west coast population - Implication for routine urinalysis . *Clin Chem* (1991) 38 : 426-431
33. Free AH., Free MA: Urinalysis: Its proper role in the physician's office . *Clinics in Laboratory Medicine* (1986) 6: 253-266
34. Cohen HT., Spiegel DM: Air-exposed urine dipsticks give false-positive results for glucose and false-negative results for blood. *Am J Clin pathol* (1991) 96: 398-400
35. American Diabet Association : Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* (2001) 24(Supp1): S80-S82
36. Kaplan RE, Springate JE., Feld LG : Screening dipstick urinalysis: a time to change . *Pediatrics* (1997) 100: 919-921

37. Potter JL, Timmons GD., Kofron WG: Interference by cephalosporin antibiotics in urinary tests for metabolic disorders. *Clin Chem* (1995) 41: 1317-1318
38. Kundu SK., Judilla AM.: Novel solid- phase assay of ketone bodies in urine . *Clin Chem* (1991) 37: 1565-1569
39. Abdelaziz HM., Billet HH: Follow-up testing for ketonuria . Is it necessary ? *Am J Clin Pathol* (1994) 101: 346-348
40. Porter WH., Yao HH., Karounos DG: Laboratory and clinical evaluation of assays for β -hydroxybutyrate. *Am J Clin Pathol* (1997) 107 : 353- 358
41. Gyure WL: Comparison of several methods for semiquantitative determination of urinary protein . *Clin Chem* (1977) 23: 876-879
42. Rowe DJ, Dawnay A., Watts GF: Microalbuminuria in diabetes mellitus : Review and recommendation for the measurement of albumin in urine. *Ann Clin Biochem* (1990) 27: 297-312
43. Beetham R., Cattell Wr: Proteinuria: Pathophysiology, significance and recommendations for measurement in clinical practice . *Ann Clin Biochem* (1993) 30: 425-434
44. Lindhaw MA., Gruskin AL : The routine urinalysis: To keep or not to keep ; that is the question . *Pediatrics* (1997) 100: 1031-1032
45. Remuzzi G., Ruggenetti P, Benigni A : Understanding of the nature of renal disease progression *Kidney Int* (1997) 51: 2-15 Kupka ., Binder LS., Smith DA, Nelson BK., Wainscott MP., GlassMA: Accuracy of urobilinogen and bilirubin assays in predicting liver function test abnormalities . *Ann Emerg Med* (1987) 16: 1231-1235
46. Matsui A., Dodoriki M: Screening for bilier atresia . *The Lancet* (1995) 345: 1181
47. Arm JP., Peile EB., Rainford DJ ., Strike PW., Tettmar RF: Significance of dipstick hematuria. I. Correlation with microscopy of urine . *Br J urol* (1986)58: 211-217
48. Moore GP., Robinson M: Do urine dipsticks reliable predict microhematuria ? The bloody truth ! *Ann Emerg Med* (1988) 17: 257-260
49. Daum GS., Krolikowski FJ., Reuter KL., Colby JM., Silv WM: Dipstick evaluation of hematuria in abdominal trauma . *Am J Clin Pathol* (1988) 89: 538-542
50. Jou WW., Powers RD: Utility of dipstick urinalysis as a guide to management of adults with suspected infection or microhematuria . *South Med J* (1998) 91: 266-9
51. Jones BF, Nonra SK: Urine tonicity and detection of hematuria by microscopy. *Clin Lab Sci* (1990) 3: 9
52. Lam MH.: False "hematuria" due to bacteriuria. *Arch Path Lab Med* (1995) 119: 717-721
53. Seidman EJ: Office diagnosis of microscopic hematuria: methodology and clinical significance . *Hospital Medicine* (1997) January : 22-26
54. Shihabi ZK : Myoglobinuria, hemoglobinuria, acute renal failure . *Clin Chem* (1989)35: 1713-1720
55. Kasik JW., Leuschen MP., Bolam DL.; Nelson RM: Rhabdomyolysis and myoglobinemia in neonates. *Pediatrics* (1985) 76(2): 255-258
56. Raymond JR, Yarger WE: Abnormal urine color: differential dignosis. *South Med J* (1988)81: 837-841
57. Adonis -Koffy L ., Gonzales E., Nathanson S., Spodek C., Bensman A: Alkaptonuria : a rare cause of urine discoloration : Report of a case in newborn. *Arch Pediatr* (2000) 7:844-846
58. Kurt İ ., Serdar MA., Kalyon TA., Kurnaz L., Özçelik F., Kutluay T: Alkaptonuri (Bir olgu raporu) *Gülhane Tıp Dergisi* (1998) 40: 377- 381
59. Monte-Verde D., Nosanchuk JS: The sensivity and specificity of nitrite testing for bacteriuria. *Lab Med* (1981) 12: 755-757
60. Liao J., Churchill B : Pediatric urine testing *Ped Clin of North America* (2001) 48:1425-1440
61. Skjold AC., Strover LR., Pendergrass JH et al: New dip-and-read test for determining leukocytes in urine . *Clin Chem* (1987) 33: 1242-1245
62. Mc Nair RD., Mac Donald SR., Dooley SL., Peterson LR: Evaluation of centrifuged and gram-stained smear, urinalysis and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* (2000) 182 : 1076-1079
63. Semeniuk H., Church D: Evaluation of leukocyte esterase and nitrite urine dipstick screening tests for detection of bacteriuria in women with suspected uncomplicated urinary tract infections . *J Clin Microbiol* (1999) 37: 3051-3052
64. Lammers RL., Gibson S., Kovacs D., sears W., Strachan G: Comparison of tests characteristics of urine dipstick and urinalysis at various test cutoff points . *Ann Emerg Med*(2001) 38: 505-512
65. Faarvang KL., Müller P., Lomberg B., Biering - Sorensen F: Screening bacteriuria in patients with spinal cord lesion : dipstick test, microscopic



- examination and urine culture . *Spinal Cord* (2000) 38: 106-108
66. Flanagan PG., Rooney PG., Davies Ea., Stout RW: Evaluation of four screening tests for bacteriuria in elderly people . *Lancet* (1989)1(8647):1117-1119
67. Craver RD., Abermanis JG: Dipstick only urinalysis screen for the pediatric emergency room . *Pediatr Nephrol* (1997) 11: 331-333
68. Wiggelinkhuizen J., Maytham D., Hanslo DH: Dipstick screening for urinary tract infection . *S Afr Med J*(1998) 74: 224-228
69. Armengol CE., hendley JO., Schlanger TA: Should we abandon standard microscopy when screening for urinary tract infections in young children ? *Pediatr Infect Dis J* (2001) 20:1176-1177
70. Sharief N., Hameed M., Petts D: Use of rapid dipstick tests to exclude urinary tract infection in children . *Br J Biomed Sci* (1998) 55:242-246
71. Gorelick MH., Shaw KN: Screening tests for urinary tract infection in children : A meta-analysis . *Pediatrics* (1999)105:e54
72. Van Nostrand JD., Junkins AD., Bartholdi RK: Poor predictive ability of urinalysis and microscopic examination to detect urinary tract infection . *Am J Clin Pathol* (2000) 113: 709-713
73. Waisman Y., Zerem E., Amir L., Mimouni M : The validity of the uriscreen test for early detection of urinary tract infection in children *Pediatrics* (1999) 104: e41
74. Shaw KN., McGovan KL., Gorelick MH., Schwartz JS: Screening for urinary tract infection in infants in the emergency department: which test is best ? *Pediatrics* (1998) 101: e1
75. Shaw ST., Poon SY., Wong ET: 'Routine urinalysis'. Is the dipstick enough ? *JAMA* (1985)253: 1596-1600
76. Loo SY., Scottolini AG., Luanghinith S., Adam AL., Jacobs LD., Mariani AJ.: Urine screening strategy employing dipstick analysis and selective culture: an evaluation . *Am J Clin Pathol* (1984) 81: 632-642
77. Roggeman S., Zaman Z: Safety reducing manuel urine microscopy analysis by combining urine flow cytometer and strip results. *Am J Clin Pathol* (2001) 116: 872-878
78. Linshaw MA., Gruskin AB: The routine urinalysis: To keep or not to keep ., That is the question . (Commentaries) *Pediatrics* (1997) 100: 1031-1032