



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**STABİL GREFT FONKSİYONU OLAN BÖBREK
TRANSPLANTASYON OLGULARINDA GLOMERÜLER
FİLTRASYON HIZI ÖLÇÜMÜNDE SİSTATİN C ve
BETA TRACE PROTEİN'İN KLİNİK DEĞERİ; Tc 99m
DTPA KAN ÖRNEKLİ YÖNTEM İLE KARŞILAŞTIRMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Ozan ÖNER

Antalya, 2012



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**STABİL GREFT FONKSİYONU OLAN BÖBREK
TRANSPLANTASYON OLGULARINDA GLOMERÜLER
FİLTRASYON HIZI ÖLÇÜMÜNDE SİSTATİN C ve
BETA TRACE PROTEİN'İN KLİNİK DEĞERİ; Tc 99m
DTPA KAN ÖRNEKLİ YÖNTEM İLE KARŞILAŞTIRMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Ozan ÖNER

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Funda AYDIN

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2012

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından 2011.04.01.03.017 Proje No ile desteklenmiştir.**

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalındaki asistanlık eğitimim sürecinde ve tez çalışmamda bana her türlü yardım ve desteği sağlayan Doç.Dr. Funda AYDIN'a ve Prof.Dr. A.Fırat GÜNGÖR'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Metin ERKİLİÇ'a, Prof.Dr. Binnur KARAYALÇIN'a, Prof.Dr. Adil BOZ'a ve Prof.Dr. Akın YILDIZ'a,

İhtisas süresince aynı çalışma ortamını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bölümü teknisyen ve yardımcı personeline,

Ayrıca tez sürecinde uyum içinde çalıştığımız Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. S.Halide AKBAŞ'a, asistan arkadaşım Dr. Fatih DAVRAN'a ve başta Prof.Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR olmak üzere Organ Nakli Polikliniği öğretim elemanları ve çalışanlarına,

Eğitim hayatım boyunca bana destek veren anneme, babama ve kardeşime,

Sevgili eşime tezimin tüm aşamalarında desteğini hiçbir zaman esirgemediği ve hep yanımda olduğu için

içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Böbrek Embriyolojisi	3
2.2. Böbrek Anatomisi	3
2.3. Böbrek Fonksiyonları	7
2.3.1. Ekskresyon	7
2.3.2. Su-elektrolit dengesi	7
2.3.3. Endokrin fonksiyonları	7
2.4. Böbreğin Fizyolojik Anatomisi	8
2.4.1. Peritübüler kapiller ağ ve vaza rekta	9
2.4.2. Nefron fonksiyonunun temel teorisi	10
2.4.3. Peritübüler kapillerlerin fonksiyonu	11
2.4.4. Glomerüler filtrasyon ve glomerül filtratı	11
2.5. Renal Klirens	13
2.6. Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFH)	15
2.6.1. Kreatinin	15
2.6.2. Kreatinin klirensi	16
2.6.3. Üre	17
2.6.4. İnülin klirensi	18
2.6.5. Schwartz formülü	18
2.6.6. Cockcroft ve Gault denklemi	18
2.6.7. Düşük Moleküler Ağırlıklı Proteinler (LMWP)	19
2.6.8. Renal tübüler fonksiyon bozukluklarını belirleyen testler	22

2.7. GFH Ölçümünde Nükleer Tıp Yöntemleri	26
2.8. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)	28
2.9. Böbrek Transplantasyonu	30
2.10. Greft ve Hasta Sağkalımı	31
2.10.1. Kadavra ve canlı verici	31
2.10.2. Verici ve alıcının yaşı	32
2.10.3. HLA uyumu	33
2.10.4. İmmüsupresyon	33
2.10.5. Transplantasyon sayısı	33
2.10.6. Soğuk iskemi süresi	34
2.10.7. Anormal alt üriner sistem	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1. Olgular	35
3.2. Laboratuvar Testleri	36
3.3. GFH Ölçüm Yöntemleri	37
3.4. İstatistik	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	58
7. ÖZET	59
8. ABSTRACT	61
9. KAYNAKLAR	63

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADH	Antidiüretik hormone
Ag-I	Anjiotensin-I
Ag-II	Anjiotensin-II
AUC	Area Under Curve
B2M	β 2-mikroglobulin
BTP	β trace protein
Cpm	Cycles per minute
ÇKÖY	Çift kan örnek yöntemi
DTPA	Diethylenetriaminepentaacetic acid
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit
FE _K	Fraksiyonel potasyum atılımı
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
IL-2	İnterlökin -2
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
MDRD	The Modification of Diet in Renal Disease Formülü
mg	Miligram
ml	Mililitre
N	İstatistikte hasta sayısı
NAG	N-asetil- β -D-glukozaminidaz
PAH	Paraaminohippurik asit
PG	Prostaglandin
ROC	Receiver operating characteristics
RTA	Renal tübüler asidoz
SDBY	Son dönem böbrek yetersizliği
Sis C	Sistatin C
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SS	Standard sapma
Tc-99m	Teknesyum 99m
TİT	Tam idrar tahlili
TKÖY	Tek Kan Örnek Yöntemi
TTKG	Potasyumun transtübüler gradienti
UKTSSA	United Kingdom Transplant Support Service Authority
UNOS	United Network for Organ Sharing
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Üriner sistem anatomisi	4
2.2. Böbreğin koronal kesiti	5
2.3. Glomerul yapısı	6
2.4. Böbreğin arterleri	7
2.5. Jukstaglomerüler apparatus'un yapısı	10
2.6. Glomerülün fonksiyonel yapısı	11
4.1. Tc-99m DTPA GFH ile Sis C GFH (Hoek)'nin korelasyon grafiği	42
4.2. Tc-99m DTPA GFH ile BTP GFH 2'nin korelasyon grafiği	42
4.3. Tc-99m DTPA GFH ile Sis C (serum)'nin korelasyon grafiği	43
4.4. Tc-99m DTPA GFH ile B2M (serum)'nin korelasyon grafiği	43
4.5. Tc-99m DTPA GFH ile BTP (serum)'nin korelasyon grafiği	44
4.6. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile Sis C GFH (Hoek) değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği	46
4.7. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile Sis C GFH (Hoek) değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği	46
4.8. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile BTP GFH 1 değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği	47
4.9. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile BTP GFH 1 değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği	47
4.10. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile BTP GFH 2 değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği	48
4.11. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile BTP GFH 2 değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği	48
4.12. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile BTP GFH 3 değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği	49
4.13. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile BTP GFH 3 değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği	49
4.14. Tc-99m DTPA GFH grubu (sınır değer 50 mg/ml/1.73m ²) referans alınarak çizilen ROC eğrisi grafiği	51

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. GFH ölçüm yöntemleri	16
2.2. Canlıdan yapılan nakillerin potansiyel avantaj ve dezavantajları	30
2.3. Verici adayı olmayı engelleyen durumlar	30
4.1. Olgulara ait NAG, B2M, Sis C, BTP, kreatinin, üre, BTP kullanılarak 3 ayrı formülle hesaplanan GFH değerleri, Sis C kullanılarak 8 ayrı formülle hesaplanan GFH değerleri, MDRD yöntemi kullanılarak hesaplanan GFH değerleri ve Tc-99m DTPA ÇKÖY ile hesaplanan GFH değerlerinin (ml/dk/1.73m ²) ortalamaları, standart sapmaları, minimum ile maksimum değerleri	39
4.2. Tc-99m DTPA GFH değerleri ile Sis C ile hesaplanan GFH değerleri ve BTP ile hesaplan GFH değerlerinin korelasyon karşılaştırmaları sonucu elde edilen p ve r değerleri	41
4.3. Tc-99m DTPA GFH değerleri ile BTP, Sis C, B2M, kreatinin ve üre değerlerinin korelasyon karşılaştırmaları sonucu elde edilen p ve r değerleri	41
4.4. Tc-99m DTPA GFH değerleri ile Sis C ile hesaplanan GFH değerleri ve BTP ile hesaplan GFH değerlerinin korelasyon karşılaştırmaları sonucu elde edilen p ve r değerleri	45
4.5. Tc-99m DTPA GFH değerleri ile Sis C ile hesaplanan GFH değerleri ve BTP ile hesaplan GFH değerlerinin korelasyon karşılaştırmaları sonucu elde edilen p ve r değerleri	45
4.6. Tc-99m DTPA GFH değerleri ile Sis C ile hesaplanan GFH değerleri ve BTP ile hesaplan GFH değerlerinin korelasyon karşılaştırmaları sonucu elde edilen p ve r değerleri	45
4.7. Bland Altman analizi ile Tc-99m DTPA GFH ile Sis C GFH (Hoek) ve BTP GFH'ları arasında elde edilen uyum sınırları, standart sapma ve ortalama fark değerleri	50

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.8. Sis C, BTP ve B2M değerlerinin Tc-99m DTPA GFH değeri 50 mg/ml/1.73m ² 'in üzerinde olan hastalardaki ortalama değerleri ve 50 mg/ml/1.73m ² 'in altında olan hastalardaki ortalama değerleri	50
4.9. ROC analizi sonucu elde edilen Sis C, BTP ve B2M değerlerine ait AUC (area under curve) ve standart hata değerleri	51
4.10. ROC analizi sonucu elde edilen Sis C, BTP ve B2M'e ait cut off, duyarlılık ve özgüllük değerleri	51
4.11. NAG değerleri referans alınarak 2 gruba ayrılan hastaların grup içerisindeki Tc-99m DTPA GFH değeri ile Sis C GFH ve BTP GFH 2 değerleri arasında korelasyon karşılaştırmaları sonucu elde edilen r ve p değerleri ve gruplar arasındaki korelasyon farklarının değerlendirilmesi sonucu elde edilen p değeri	52
4.12. B2M değerleri referans alınarak 2 gruba ayrılan hastaların grup içerisindeki Tc-99m DTPA GFH değeri ile Sis C GFH ve BTP GFH 2 değerleri arasında korelasyon karşılaştırmaları sonucu elde edilen r ve p değerleri ve gruplar arasındaki korelasyon farklarının değerlendirilmesi sonucu elde edilen p değeri	52

1. GİRİŞ

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ölçümü böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesidir (1). Böbrek transplantasyonunda, GFH değişimlerinin diğer böbrek fonksiyon göstergeleriyle (kan basıncı, anemi, anormal mineral metabolizması) korele olduğu gösterilmiştir (2). Ayrıca grefte ait GFH değerindeki azalma greft kaybı, kardiyak komplikasyonlarla yakından ilişkilidir (3,4). Bu nedenlerle böbrek transplantasyonlarında grefte ait GFH ölçümü çok önemlidir. GFH ölçümünde altın standart yöntem inülin klirensidir. Ancak inülin klirensi oldukça zahmetli, zaman alıcı ve ekonomik olmayan bir analiz yöntemidir. Bu nedenle GFH ölçümünde gerek bilimsel çalışmalarda gerekse rutin uygulamalarda inülin klirensi ile korelasyonu ve uyumu yüksek olan Nükleer Tıp yöntemleri (Tc-99m DTPA, Cr-51 EDTA) tercih edilmektedir (5,6,7).

Sistatin C (Sis C) insan dokuları ve biyolojik sıvılarında bulunan non-glikolize düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Plazmada hiçbir proteine bağlanmadan taşınır. Proksimal tübülden reabsorbe edilir, metabolize edilir; ancak sekresyona uğramaz. Yaş, cinsiyet, diyet, kas kütlesi gibi non-renal parametrelerden etkilenmez (8,9). Bu özelliklerinden dolayı klinikte GFH ölçümünde kullanılmaktadır (10,11). Sis C'nin GFH'ni yansıtmadaki değeri ile ilgili değişik olgu gruplarını içeren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ancak transplant hastalarındaki kullanımı hem sınırlı hem de sonuçları henüz tartışmalıdır. Zahran ve ark (12) transplant hastalarında GFH ölçümünde Sis C'nin serum kreatinine herhangi bir üstünlüğü olmadığını bildirirken, Maillard ve ark (13), Pöge ve ark (14) Sis C'nin serum kreatinine tercih edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Transplantasyon yapılış zamanı ve hastaya uygulanan tedavi protokolleri Sis C'nin geçerliliğini etkileyen önemli faktörlerdir. Aydın ve ark (15), Knight ve ark (16) Sis C'nin immunsupresyon ilaç tedavisi alan hasta grubunda GFH'yi doğru yansıtmadığını göstermişlerdir. Immunsupresiflerin bir bölümü nefrotoksik etkileri ile tübül hücre hasarını indüklemekte, tübül hücre hasarı geliştiğinde ise Sis C'nin proksimal tübülden reabsorbsiyonu ve katabolizması bozulmaktadır. Transplantasyon hastalarına uygulanan immunsupresyon tedavileri açısından, bugüne kadar yapılmış çalışmalarda hasta seçim kriterlerinin transplantasyon yapılış zamanı ve uygulanan tedavi protokolleri açısından homojen olmadığı görülmektedir (13).

GFH'nın belirlenmesinde diğ er alternatif bir yöntem son yıllarda bildirilen serum β trace protein (BTP)'dir. BTP d    k molek  l ağırlıklı ve prostaglandin D sentaz grubundan bir enzimdir. Vücutta overler dışında t  m dokularda bulunmaktadır. Bazı  alı malarda BTP'nin erişkin hasta populasyonunda Sis C gibi GFH'nı yansıtan bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (17,18). Ancak literatürde BTP d  zeyi ile transplant hastalarında GFH'nın belirlenebilmesine ait yeteri kadar çalışma mevcut olmayıp mevcut çalışma sonuçları tartışmalıdır (19,20).

Bu  alı mamızda 1) Böbrek greft fonksiyonları stabil olan transplant hastalarında Tc-99m DTPA  ift kan örnek yöntemi ( K  Y) ile  l  len GFH altın standart alınarak GFH'nın belirlenmesinde Sis C ve BTP değerlerinin, 2) Tubuler fonksiyon harabiyet derecesi ile Sis C ve BTP etkilenme derecelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Embriyolojisi

Üriner sistem, intrauterin dönemde kompleks bir fizyolojik ve morfolojik gelişim evresinden geçer. Gestasyonun 4. haftasında, orta mezodermden üç nefrik yapı gelişmeye başlar. İlk gelişen yapı, boşaltım fonksiyonu göstermeyen, glomerüler olmayan tübül yapısındaki pronefrozdur. Pronefroz hızla gerileyerek, yerini basit glomerülonefron yapısındaki mezonefroza bırakır. Mezonefroz, orta mezodermin torasik ve lomber kısmından gelişir ve yaklaşık olarak 6-10. gestasyon haftalarında fonksiyon göstermeye başlayarak az miktarda idrar üretir. İlerleyen haftalarda kompleks glomerülonefron yapısındaki metanefritik böbrek oluşur ve intrauterin 4. aydan sonra fetusun tüm boşaltım fonksiyonunu üstlenirler (21,22).

Gestasyonun 4. haftasında, primordia adı verilen primitif organlar gelişir. Primordia endodermal dokudan oluşan kloaka ile mezodermal dokudan oluşan mezonefrozu içerir. Dördüncü gestasyonel haftada, mezonefrik kanalın alt kısmından üreteral tomurcuk oluşur. Üreteral tomurcuk kranial yönde gelişerek metanefrik blastomere penetre olur. Bu sırada metanefrik blastomer üretral tomurcuk tarafından nefronların oluşması için uyarılır. Üreteral tomurcuk da üreteral pelvis, kaliksler ve toplayıcı kanalları oluşturmak üzere bölünür. Altıncı haftada midüreter solid bir kord şeklindedir, daha sonra iki yönde rekanalize olur (21,22).

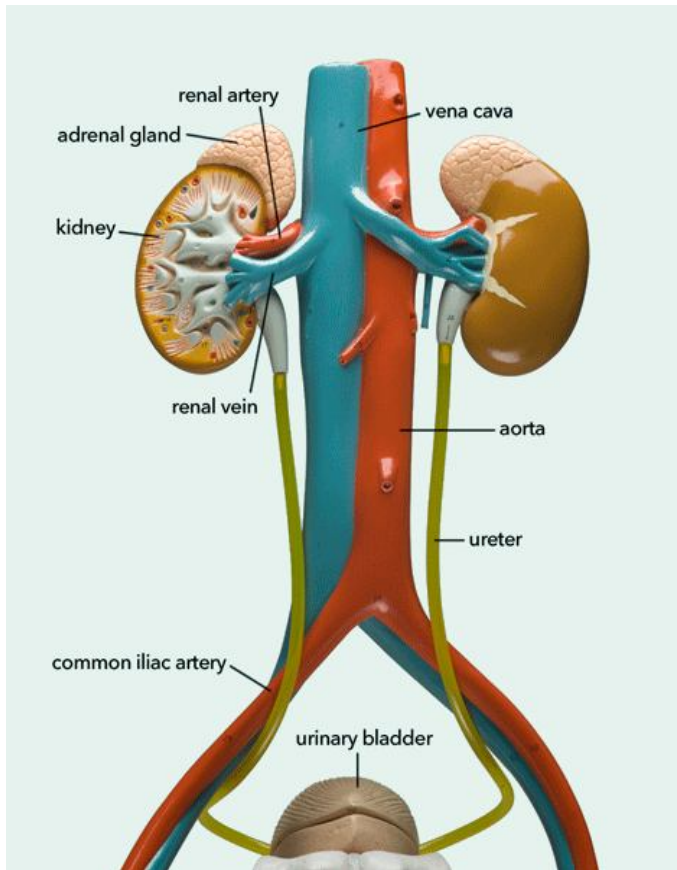
2.2. Böbrek Anatomisi

Böbrekler, karın arka bölgesinde retroperitoneal konumdadırlar. Kolumna vertebralis'in hemen lateralindeki ekstraperitoneal bağ dokusu içinde uzanırlar. Sırtüstü pozisyonda, böbreklerin üst kutupları T12. vertebra, alt kutupları L3. vertebra hizasındadır. Sağ böbrek karaciğerle ilişkisinden dolayı soldan daha aşağıdadır. Böbrekler şekil ve hacim olarak benzer olmalarına rağmen sol böbrek sağ böbreğe göre daha uzun ve incedir (Şekil 2.1.). Orta hatta daha yakındır (23). Yetişkin bir kişide, bir böbreğin ortalama ağırlığı 130-150 gr, boyutları 3x6x12 cm'dir (24).

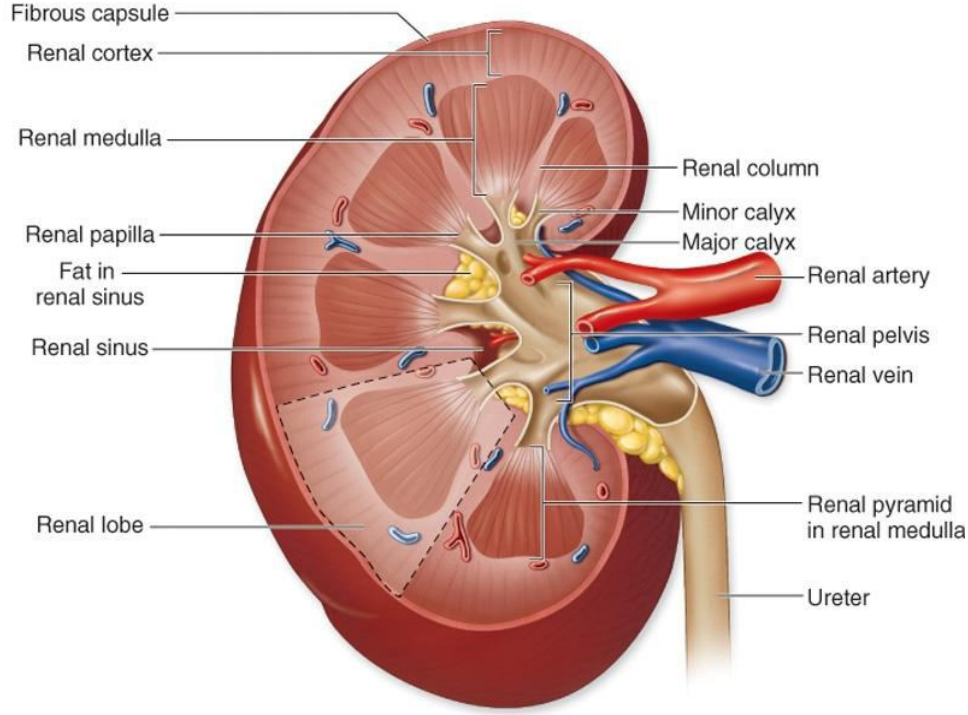
Böbreğin makroskopik incelenmesinde dışta korteks, içte medulla olmak üzere iki ayrı bölge seçilebilir (Şekil 2.2.). Korteks ve medulla, böbreğin fonksiyonel birimleri olan nefronlardan, kan damarlarından, lenfatiklerden ve sinirlerden oluşur. Böbreğin

medullası, renal piramidler ile 8-18 konik yoğunluğa ayrılır. Her bir piramidin tabanı kortikomeduller sınırdan başlar. Apeksi, papilla ile sonlanır ve kalikse uzanır. Pelvis, üreterin yukarıda genişlemiş bölgesi olarak belirir. Böbrekte pelvis iki ya da üç sonu açık kese ile sonlanır. Bunlara major kaliksler denir. Her bir major kaliks, minor kalikslere ayrılır, her bir papilladan idrarı toplar. Kalikslerin, pelvis ve üreterlerin duvarlarının içerdiği düz kas kasılarak idrarı, idrar kesesine doğru ilerletir.

Böbreklerdeki kan akımı, istirahatte kardiyak output'un yaklaşık %25'idir. Bununla birlikte böbrekler total vücut ağırlığının %0.5'ini oluşturur. Renal arter dalları, interlobar arter, arkuat arter, interlobular arter ve glomerüler kapillerlere ulaşan afferent arteriyollere dallanır. Glomerüler kapillerler efferent arteriyollerle birleşir. Bunlarda ikinci kapiller ağ olan ve nefronlara kan temin eden peritübüler kapillerlere ulaşır. Venöz sistem damarları arteriyel damarlar ile paralel seyrederek interlobular ven, arkuat ven, interlobar ven ve renal veni oluşturur (25).



Şekil 2.1. Üriner sistem anatomisi.



Şekil 2.2. Böbreğin koronal kesiti.

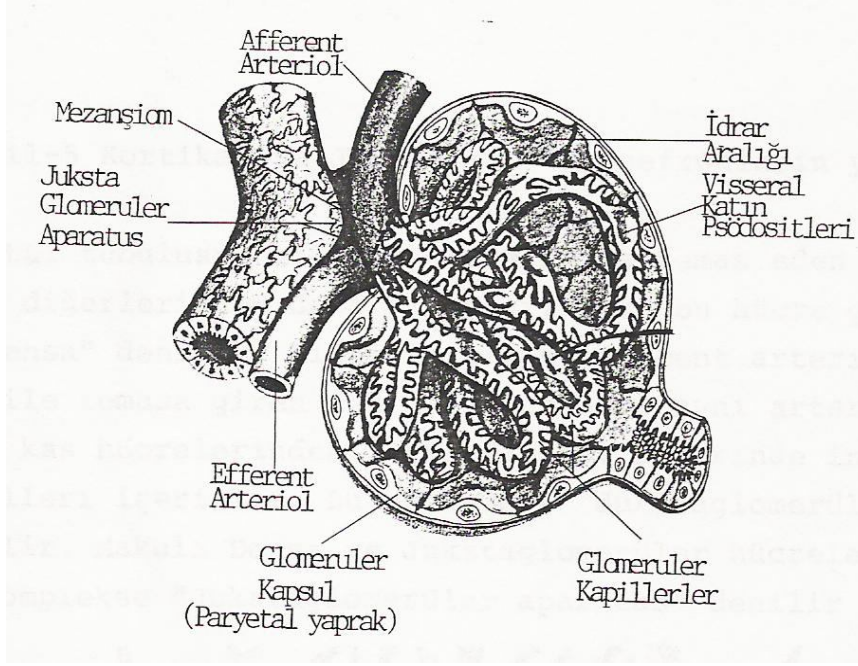
Böbreklerin yapısı periferik ve santral lokalizasyonuna bağlı olarak kortikal ve medullar bileşimlerine göre ikiye ayrılır. Korteks granüler görünümde olup piramitlerle kapsül arasında bulunur ve piramitlerin arasını da doldurur. Korteksten medullaya doğru uzanan sütunlara kolumna renalis “Bertini Kolonları” adı verilir (26). Medullar yapı koni biçimindeki renal piramidlerden (Malpighi piramidleri) oluşur. Bu piramitlerin tepeleri kalikslere açılan papillaları oluşturur. Kortekste glomerüller, proksimal ve distal kıvrımlı tübüller; medullada ise nefronun geri kalan tüm bölümleri bulunur.

Medullar yapı koni biçimindeki renal piramidlerden (Malpighi piramidleri) oluşur. Bu piramitlerin tepeleri kalikslere açılan papillaları oluşturur. Kortekste glomerüller, proksimal ve distal kıvrımlı tübüller; medullada ise nefronun geri kalan tüm bölümleri bulunur. Medullanın tabanından kortekse uzanan uzantılara “stria medullaris” (Ferrein uzantıları) ve iki stria arasında kalan kısma ise “böbrek lobulusu” denir. İki kolumna renalis arasında kalan böbrek parçası da bir böbrek lobunu oluşturur. Böbreği saran üç tane zar vardır; içten dışa doğru kapsula renalis, kapsula adiposa ve fasya renalis’tir.

Glomerül; afferent ve efferent damarlar ile bunları çevreleyen Bowman kapsülünden oluşmuştur (Şekil 2.3.). Glomerül yumağı, Bowman kapsülünün içinde bulunan elli kadar paralel kapillerin oluşturduğu özel bir yapıdır (26). Glomerül

membranı üç kattan oluşur;

1. Kapillerlerin endotel katı
2. Bazal membran katı
3. Bowman kapsülünün yüzeyini kaplayan epitel katı.



Şekil 2.3. Glomerul yapısı.

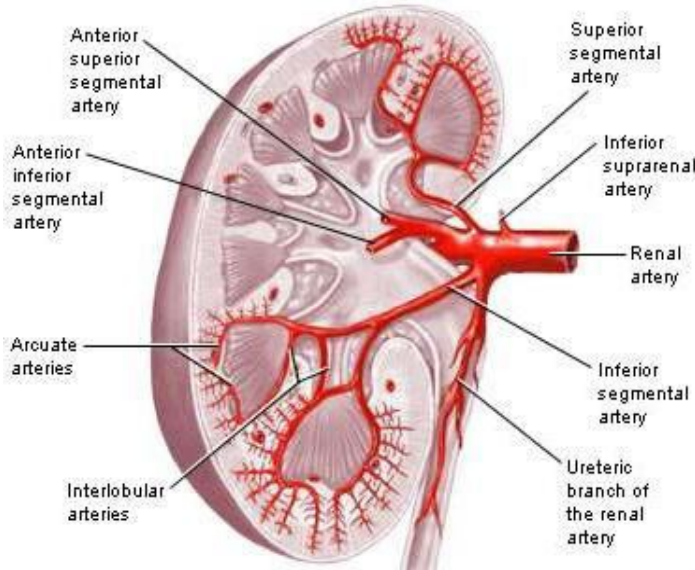
Glomerüllerden süzülen sıvı, tübüllerden, Henle kulpundan, toplayıcı kanallardan geçer ve papilla renalis’de bulunan foramina papillaria aracılığı ile kaliks minör’e gelir. Kaliks minör’ler kaliks major’lere, onlar da pelvis renalis’e açılırlar. Pelvis renalis de üreter ile devam eder (26).

Böbreklerin beslenmesi aorta abdominalis’den ayrılan arteria renalis’ten sağlanır. Arteria renalis böbrek hilusuna gelince beş segmental dala ayrılır (şekil 2.4.). Bunlar;

1. Arteria segmentalis apicalis
2. Arteria segmentalis süperior
3. Arteria segmentalis medius
4. Arteria segmentalis inferior
5. Arteria segmentalis posterior’dur.

Daha sonra segmental arterler interlobar arterler, interlobular arterler, afferent arteriyoller, glomerüller şeklinde dallanırlar. Venler çoğunlukla arterleri izler ve aynı ismi taşırlar. Son olarak vena renalisler vena cava inferiora dökülürler.

Böbreklerin sempatik sinirleri nervus splanchnicus minör'den ve truncus sympathicus'un lumbal parçasından, parasempatik lifleri ise nervus vagus'tan gelir.



Şekil 2.4. Böbreğin arterleri.

2.3. Böbrek Fonksiyonları

Böbreğin önemli görevleri vardır. Bunlar;

2.3.1. Ekskresyon

Vücuttaki metabolizma artıklarının çoğunun dışarıya atılması (özellikle aminoasit metabolizmasının son ürünleri olan üre, kreatinin, ürik asit, uratlar gibi) (27).

2.3.2. Su-elektrolit dengesi

Vücut sıvılarındaki maddelerin çoğunun konsantrasyonunun kontrol edilmesi (Na, K, Cl, H, Ca, P iyonları gibi elektrolitler ve su dengesi) (27).

2.3.3. Endokrin fonksiyonları

- a. **Renin-Anjiotensin sistemi:** Jukstaglomerüler aparatındaki özelleşmiş hücrelerden renal perfüzyonda azalma olduğunda proteolitik bir enzim olan renin salgılanır (6,8,10). Renin, renin substratını anjiotensin-I'e (Ag-I) ayırır. Ag-I, akciğerlerde anjiotensin-II'ye (Ag-II) çevrilir. Ag-II; bilinen en güçlü vazokonstriktördür. Adrenal korteksteki zona glomerülosa'dan aldosteron salınımını artırır. Ayrıca direk antinatriüretik fonksiyonu da vardır (8,9).

- b. Eritropoetin:** Özellikle eritrosit hematopoezi üzerinde stimulan etkilidir (26-29).
- c. Vitamin-D:** D vitamini, böbrekte aktif formu olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e dönüşür, bağırsaklarda kalsiyum ve fosforun emilimini artırarak kan seviyelerinin düzenlenmesinde rol alır (26,28,29).
- d. Prostaglandinler (PG):** Böbrek medullasında bulunan PG'ler (PGE2, PGF2, PGA) sodyumun intrarenal ekskresyonunun düzenlenmesinde rol alırlar. Ayrıca böbrek fonksiyonlarına etkisi olan hormonlar vardır. Bunlar; antidiüretik hormon (ADH), kortizol, aldosteron, parathormon, büyüme hormonu ve seks hormonlarıdır (26).

2.4. Böbreğin Fizyolojik Anatomisi

İki böbrekte toplam yaklaşık 2.400.000 nefron vardır ve her bir nefron kendi başına idrar oluşturma yeteneğine sahiptir. Bir nefron temel olarak;

- a) Kanın filtre edildiği glomerül,
- b) Filtre edilen sıvının böbrek pelvisine akarken idrar niteliklerini kazandığı uzun tübüllerden oluşur (26-29).

Nefron'un içerdiği bölümler aşağıda sıralanmıştır:

- Glomerulus
- Proksimal kıvrımlı tübül
- Henle kulpu
- Distal kıvrımlı tübül

Kan afferent arteriyolle glomerüle girer ve efferent arteriyolle ondan ayrılır. Glomerül, yaklaşık 50 paralel dala ayrılıp anastomozlar yapan kapillerden oluşmuştur. Epitel hücreleri ile örtülü olan kapiller yumak Bowman kapsülü içinde yer alır. Glomerüldeki kan basıncı Bowman kapsülü içine sıvının süzülmesini sağlar. Sıvı buradan da kortekste glomerüllerin yanında yer alan proksimal tübüllüslere akar (26,30). Proksimal tübüllüslerden sıvı, böbrek kitlesi içine bazen böbrek medullasının dibine kadar uzanan Henle kıvrımına geçer. Her bir kıvrım, inen kol ve çıkan kol olmak üzere iki kısımdan oluşur. İnen kolun ve çıkan kolun alt ucunda çeper çok ince olduğundan Henle kıvrımının ince segmenti adını almaktadır. Kıvrımın çıkan kolu korteks doğrultusunda yükselirken tekrar tübüler sistemin öteki bölümleri gibi kalınlaşır. Henle

kıvrımının bu bölümü çıkan kolun kalın segmenti olarak adlandırılmaktadır (26,27,31). Sıvı henle kıvrımından geçtikten sonra, proksimal tübül gibi böbrek korteksinde yer alan distal tübüle girer. Korteks düzeyinde 8 kadar distal tübül birleşerek toplayıcı tübülü oluşturur. Bu tübülün ucu dönerek, tekrar korteksten medullaya doğru aşağıya inip orada toplayıcı kanala dönüşür. Toplayıcı kanallar medullanın derinliklerine doğru, henle kıvrımına paralel uzanırken birbirleriyle birleşerek genişlerler. En alt kısımda geniş toplayıcı kanal, böbrek papillasının ucundan böbrek pelvisine açılır. Bu papillalar, medullanın böbrek kaliksleri içine doğru yaptıkları çıkıntılardan ibarettir. Böbrek pelvisinin girintileri bu kaliksleri oluşturur. Her bir böbrekte bulunan yaklaşık 250 toplayıcı kanalın her biri ortalama 4000 nefrondan gelen idrarı iletir. Glomerüler filtrat tübüllerden akarken suyun %99'u ve içindeki maddelerin değişik miktarları damar sistemine reabsorbe olurken, bazı maddeler tübülslerden sekresyona uğrar. Tübülslerden gelen su ve içindeki erimiş olan maddeler de idrarı oluşturur (26,32).

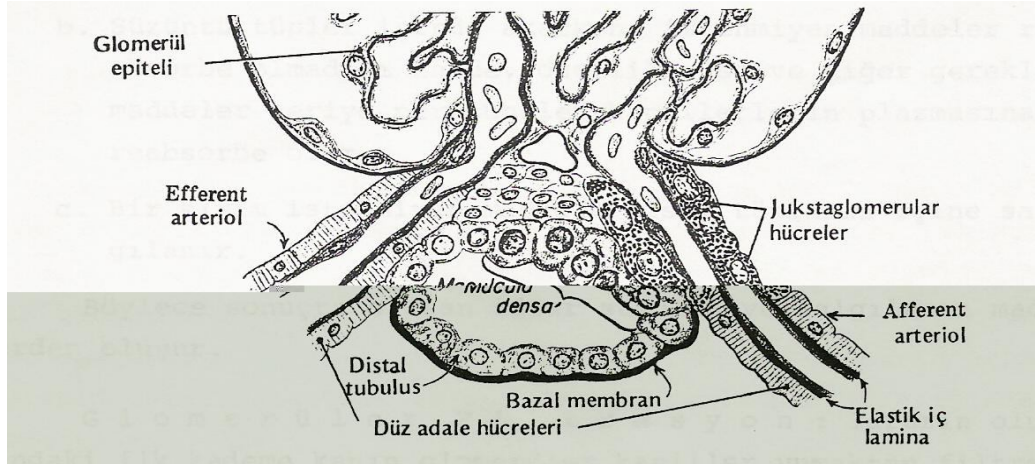
Nefronların karakteristikleri böbrek kitlesi içinde yer aldıkları derinliklere göre değişir. Glomerülüsleri böbreğin yüzeyine yakın bulunan nefronlara kortikal nefron denir. Bunlarda Henle kıvrımının ince segmenti çok kısadır ve medullanın dış bölümünde ancak çok kısa bir mesafeye uzanır (26,30). Glomerülüsleri böbrek korteksinin derinliklerinde, medullaya yakın bulunan nefronlara jukstamedüller nefronlar denir. Bunların Henle kıvrımları, özellikle ince segmentleri çok uzundur. Bu Henle kıvrımları medullanın iç bölümüne kadar uzanır. Hatta birçokları böbrek papillalarının uçlarına erişir (26,27,32).

2.4.1. Peritübüler kapiller ağ ve vaza rekta

Böbrekte tübüler sistemin tümünü saran yoğun kapiller ağa peritübüler kapiller ağ adı verilir. Buraya efferent arteriyol ile daha önce glomerülüslerden geçmiş olan kan gelir. Peritübüler kapiller ağın en büyük kısmı, böbrek korteksinde bulunan proksimal tübüls, distal tübüls ve toplayıcı kanallar boyunca uzanır.

Bununla birlikte bu peritübüler ağın derindeki bölümleri vaza rekta adını alır (26,31). Bu düz uzun kapiller kıvrımlar medullaya doğru, Henle'nin jukstaglomerüler kıvrımlarının ince segmentlerinin alt bölümlerinin yanında papillaya kadar uzanır. Daha sonra o da Henle kıvrımı gibi tekrar kortekse doğru kıvrılıp kortikal venlere boşalır. Distal tübülsün afferent arteriyolle temas eden epitel hücreleri diğerlerinden daha yoğundur ve bu hücre grubuna "Makula Densa" adı verilir. Ayrıca afferent arteriyolün

Makula Densa ile temas eden düz kas hücreleri aynı arteriyoldeki diğer düz kas hücrelerinden farklıdır. İçlerinde inaktif renin granülleri içerirler. Bu hücrelere “jukstaglomerüler hücreler” denir (26,33). Makula Densa ve jukstaglomerüler hücrelerden oluşan tüm komplekse “jukstaglomerüler apparatus” denir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Jukstaglomerüler apparatus'ın yapısı.

2.4.2. Nefron fonksiyonunun temel teorisi

Nefronun temel görevi kan plazmasını böbrekten geçerken istenmeyen maddelerden temizlemektir. Özellikle üre, kreatinin, ürik asit, uratlar gibi metabolizma artıkları ile sodyum, potasyum, klorür, hidrojen iyonları gibi vücutta birikme eğilimi gösteren maddelerden arındırmaktır.

Nefronun plazmayı istenmeyen maddelerden arındırma mekanizmasının temeli şöyledir;

1. Kanın nefrondan geçişi sırasında plazmanın büyük bir bölümünü glomerül membranından filtre eder (31,33,34).
2. Bu filtre edilen sıvı tübüllerden geçerken istenmeyen maddeler absorbe edilmediği halde özellikle su ve elektrolitlerin birçoğu peritübüler kapillerdeki plazmaya reabsorbe edilir. Başka bir deyimle tübüler sıvının istenen bölümü kana döner, istenmeyen bölümü ise idrara geçer (31, 33, 34).

Nefronun plazmayı öteki istenmeyen maddelerden arındırmak için kullandığı ikinci mekanizma sekresyondur. Yani maddeler plazmadan doğrudan tübüllerini örten epitel hücrelerinden tübüler sıvıya geçerler. Böylece idrar aslında başlıca filtre edilen maddelerle, az miktarda salgılanan maddelerden oluşur (33, 34).

2.4.3. Peritübüler kapillerlerin fonksiyonu

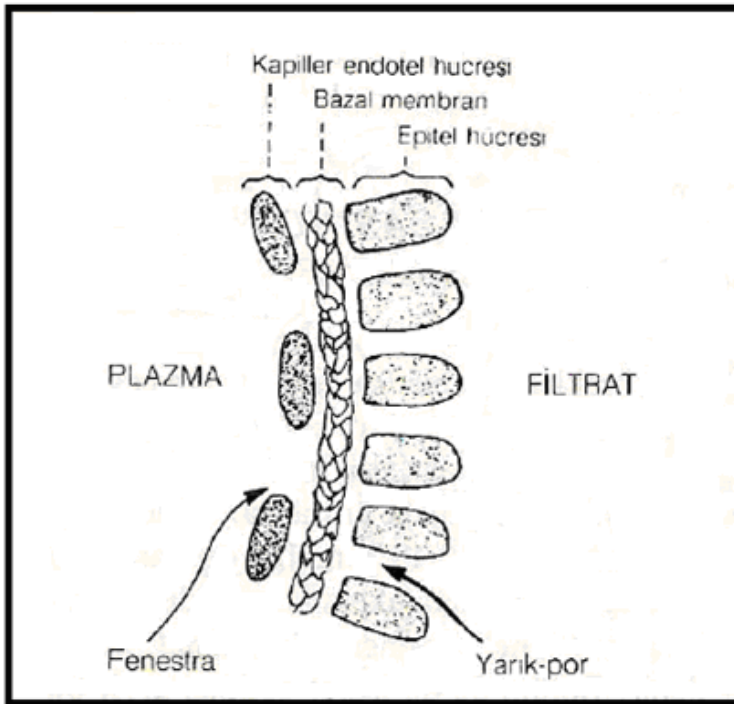
Glomerülüslerde günde yaklaşık 180 litre sıvı filtre edilir. Ancak bu sıvının, 1,5 litrenin üstündeki miktarı, tübüllerden böbrek interstisyel aralarına, oradan da peritübüler kapillerlere reabsorbe edilir. Bu miktar vücuttaki tüm kapillerlerin venöz uçlarından reabsorbe edilen miktarının yaklaşık dört katı kadardır. Peritübüler kapillerin porları vücuttaki öteki dokulara göre o kadar çoktur ki, plazma proteinlerinin kolloid osmotik basıncıyla sıvı absorpsiyonu gerektiği kadar hızlı olabilir (36,37,38).

2.4.4. Glomerüler filtrasyon ve glomerül filtratı

Glomerülden Bowman kapsülüne filtre olan sıvıya glomerül filtratı, glomerül kapillerlerinin membranına da glomerül membranı adı verilir. Bu membran genel anlamda, vücuttaki bütün öteki kapillerin membranlarına benzerse de birçok farklılık gösterir.

Glomerüler membranın başlıca üç tabakası vardır (şekil 2.6.);

- 1- Kapillerin endotel tabakası
- 2- Bazal membran
- 3- Bowman kapsülü epitel tabakası.



Şekil 2.6. Glomerülün fonksiyonel yapısı.

Çok tabakalı olmasına rağmen glomerül membranının geçirgenliği bilinen öteki kapillerden 100-500 kat daha yüksektir (37,39). Glomerül membranının bu büyük geçirgenliğinin nedeni özel yapısından kaynaklanır. Glomerüldeki kapiller endotel hücrelerinde pencere (fenestrae) adı verilen binlerce delik bulunur. Endotel hücrelerinin dışındaki bazal membran, sıvının filtre olabileceği, geniş aralar içeren proteoglikan liflerinden yapıli bir ağdan ibarettir. Glomerül membranının dış yüzeyinde de bir epitel tabakası bulunur. Ancak bu hücreler sürekli olmayıp bazal membranı örten parmağa benzer uzantılar şeklindedir. Bu parmak şeklindeki çıkıntılar, glomerül filtratını süzildiği yarık şeklindeki porları oluşturmaktadır. Böylece glomerül filtratı, Bowman kapsülüne girmeden üç farklı tabakayı geçer. Bu tabakaların her biri bir dakikada oluşan, büyük hacimdeki glomerül filtratını süzebilecek şekilde öteki kapiller membranların yüzlerce katı büyük bir geçirgenliğe sahiptir. Ancak glomerül membranı bu çok fazla geçirgenliğe karşın, geçirdiği moleküllerin büyüklüğü yönünden aşırı bir seçicilik gösterir (38,40). Glomerül membranının, molekül ağırlıkları farklı maddelere karşı geçirgenliği yaklaşık olarak erimiş maddelerin filtrat tarafındaki konsantrasyonlarının, plazma tarafındaki konsantrasyonlarına oranı ile belirlenir.

Glomerül membranının moleküllere karşı bu yüksek seçiciliği iki temel nedene dayanır. Birincisi membran deliklerinin çaplarıdır. Membran deliklerinin büyüklüğü, sadece çapları 8 nanometreye kadar olan moleküllerin geçmesine elverişlidir. Plazma proteinlerinden albumin moleküllerinin çapı 6 nanometre kadar olduğuna göre, moleküller bu deliklerin çapından biraz daha küçük demektir. Bununla birlikte bu protein molekülleri membrandan büyük miktarlarda geçemezler. Bu durum, membran geçirgenliğini sağlayan ikinci faktörle ilgilidir. Glomerül porları çok kuvvetli ve elektriksel negatif yükleri olan bir glikoz ve protein kompleksi ile döşenmiştir. Plazma proteinleri de aynı şekilde kuvvetli negatif yüklere sahiptir. Böylece protein moleküllerinin porların çeperleri tarafından elektrostatik olarak itilmesi, bu moleküllerin porlardan geçmesini engellemektedir (33,35).

Glomerül Filtratının Bileşimi: Glomerül filtratının bileşimi, kapillerin arteriyel uçlarından interstisyel alana filtre olan sıvının hemen tamamen aynısıdır. İçinde eritrositler yoktur ve bünyesindeki yaklaşık %0,63 oranındaki protein, plazmadaki proteinin yaklaşık 1/240'ına karşılık gelir (40,41). Glomerül filtratının bileşimindeki elektrolitler ya da öteki erimiş maddeler de interstisyel sıvıdakilere benzer. Ancak filtratta negatif yüklü protein iyonlarının azlığı nedeniyle Donnan eşitliğine uygun

olarak, protein dışındaki negatif yüklü iyonların konsantrasyonları klorür ve bikarbonat iyonları da dahil, glomerül filtratında plazmadan %5 daha yüksek bulunur. Pozitif yüklü iyonların konsantrasyonları ise %5 daha azdır. Özetlenirse; pratik olarak glomerül filtratı plazmanın aynısıdır, ancak içindeki protein miktarı önemsenmeyecek kadar azdır (42,43).

2. 5. Renal Klirens

Klirens, böbrek fonksiyonlarının anlaşılması, ölçüm ve hesaplanmasında, kısaca böbrek hastalıklarının değerlendirilmesindeki temel kavramdır. Birim zamanda belirli bir maddeden temizlenen plazma miktarı o maddenin “Plazma Klirensi” olarak adlandırılır ve aşağıdaki formülle ifade edilir:

$$\text{Plazma Klirensi} = \text{İdrar miktarı (ml/dk)} \times \text{İdrar konsantrasyonu} / \text{plazma konsantrasyonu}$$

Böbreklerden geçen plazmanın 100 ml’ si, belirli bir maddeden 0.1 gr içeriyorsa ve dakikada 0.1 gr madde idrara geçiyorsa, dakikada 100 ml plazma bu maddeden temizlenmiş demektir. Bu maddenin plazma klirensi 100 ml/dk’ dır. Klirensi ölçülen madde, su kadar etkin bir şekilde glomerüllerden filtre oluyor ve plazmada herhangi bir değişime uğramadan tübüler sistemden geçiyorsa, bu maddenin plazma klirensinin ölçülmesi glomerüler filtrasyon hızı (GFH)’ nı yansıtacaktır. Buna göre klirens çalışmalarında;

- 1) Glomerüllerden serbestçe filtre olabilen
- 2) Tübüllerden geri emilmeyen veya atılmayan
- 3) Plazma proteinlerine bağlanmayan
- 4) Böbrekte sentezlenmeyen veya metabolize olmayan maddeler kullanılmalıdır.

Renal klirens kavramı, Fick prensibine dayanır (kütle dengesi veya kütlenin korunumu) (44). Renal arter böbreğe tek giriş kaynağı iken, renal ven ve üreter iki çıkış yolunu oluşturur.

Aşağıdaki formül kütle dengesi ilişkisini tanımlar:

$$P_{ax} \times RPF_a = (P_{vx} \times RPF_v) + (U_x \times V) \quad (44).$$

P_{ax} ve P_{vx} : X maddesinin sırasıyla renal arter ve renal ven plazmasındaki konsantrasyonlarıdır

RPF_a ve RPF_v: Sırasıyla renal arter ve renal vendeki plazma akım hızları

U_x : X maddesinin idrardaki konsantrasyonu

V : İdrar akım hızı

Bu ilişki X maddesinin renal venöz kandan sistemik sirkülasyona dönen miktarına karşı idrara ekskrete edilen miktarının ölçümüne izin verir. Bu yüzden sentez veya metabolize edilmeyen herhangi bir maddenin böbreklere giren miktarı, böbrekleri terk ederek idrara çıkan miktarı ile böbrekleri renal venöz kan aracılığıyla terk eden miktarının toplamına eşittir. Renal klirens prensibi böbreğin ekskretuar fonksiyonunu vurgular; bir maddenin sadece idrara ekskrete edilen oranı olarak görülür ve renal venle sistemik sirkülasyona dönen oranı değildir. Bu yüzden kütle dengesi açısından, X maddesinin idrar ekskresyon oranı ($U_x \times V$), X maddesinin plazmadaki konsantrasyonu ile (P_{ax}) orantılıdır.

X maddesinin idrar ekskresyon oranını renal arteriyel plazma konsantrasyonuna eşitlemek için, X maddesinin hangi oranda böbrekler aracılığı ile plazmadan idrara geçtiği saptanmalıdır. Bu yer değiştirme oranı klirenstir (C_x). Bu formül yeniden düzenlenebilir ve X maddesinin renal arter plazmasındaki konsantrasyonunun herhangi bir periferik kan damarından alınan konsantrasyonuna (P_x) eşit olduğu varsayılarak aşağıdaki ilişki elde edilir:

$$C_x = (U_x \times V) / P_x$$

Klirensin hacim/zaman boyutu vardır, maddenin tamamının yer değiştirdiği ve birim zamanda idrara ekskrete edildiği plazma hacmini gösterir. Bu son nokta en iyi aşağıdaki örnekle gösterilir.

Bir madde idrarda 100 mg/ml konsantrasyonunda bulunuyorsa ve idrar akım hızı 1 ml/dk ise maddenin ekskresyon oranı aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$\text{Ekskresyon oranı} = U_x \times V = 100 \text{ mg/ml} \times 1 \text{ ml/dk} = 100 \text{ mg/dk}$$

Bu madde plazmada 1 mg/ml konsantrasyonunda bulunursa, klirensi aşağıdaki formüle göredir:

$$C_x = (U_x \times V) / P_x = (100 \text{ mg/dk}) / (1 \text{ mg/ml}) = 100 \text{ ml/dk}$$

Diğer bir deyişle her bir dakikada X maddesinden her bir dakikada 100 ml'si plazmadan temizlenecektir. Klirens kavramı önemlidir çünkü GFH ve RPF ölçümünde kullanılabilir (44).

2.6. Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFH)

Her iki böbrekte bir dakikada oluşan glomerüler filtrat miktarına GFH adı verilir. Normal bir şahısta bu 125 ml/dk kadardır (45). Filtratın %99'u tübüllerden geri emilirken, geri kalan 1-2 litrelik kısım günlük idrar olarak atılır. İdrar oluşumundaki ilk basamak dışı doğru olan net basıncın etkisiyle (Filtrasyon Basıncı) kanın yarı geçirgen glomerüler kapiller duvardan filtre olmasıdır. Kapiller içindeki glomerül basıncı ortalama 60 mmHg, Bowman kapsülü içindeki basınç ise 18 mmHg'dır. Kapillerden sıvının geçişini sağlayan net filtrasyon basıncı; glomerül içindeki hidrostatik basınçtan, glomerül kolloid onkotik ve Bowman kapsülü içindeki hidrostatik basınç farkına eşittir. Net basınç nefronun çeşitli bölümlerindeki kapillerde farklı değerlerde olabilmesine rağmen, ortalama 10 mmHg kadardır. Plazma kapsül içine süzülürken glomerüler kapillerde protein yoğunluğu yaklaşık %20 oranında artar. Kapillere ilk giren kanın kolloid osmotik basıncı 28 mmHg iken, venöz uca ulaşıldığında bu değer 36 mmHg'ya ulaşır. Benzer şekilde kapsül içindeki protein miktarının yükseldiği durumlarda oluşan kolloid onkotik basınç membrandan sıvının filtrasyonunu arttıran bir faktör haline gelebilir (45). GFH hesaplanmasında kullanılan yöntemler aşağıda anlatılmaktadır.

2.6.1. Kreatinin

Kreatin karaciğerde sentez edilir, kas ve diğer dokular tarafından dolaşımdan aktif olarak alınır. Total vücut kreatininin %98'i kaslardadır ve bunun %60-70'i fosfokreatin şeklindedir. Kas kreatininin nonenzimatik dehidratasyonu ile kreatinin oluşur. Kreatinin 113 Da ağırlığındadır. İdeal filtrasyon göstergesi olma kriterlerinin tamamını değilse de büyük bir kısmını karşılamaktadır. Plazma kreatinine et yenilmesi çok az katkıda bulursa da hemen hemen tümüyle stabildir. Stabil renal fonksiyonları olan hastalarda, serum kreatinini gün içerisinde %8 değişiklik göstermekle beraber genellikle sabit seyreder. Kreatinin, proteine bağlanmaz, serbest bir şekilde glomerüllere filtre olur, böbreklerde metabolize olmaz ve geri emilmez, fakat %15'e yakın kısmı tübüllerden aktif olarak salgılanır. İlerlemiş böbrek hastalığında gastrointestinal kanaldan kreatinin atılımı da artar. Ayrıca hazır olarak edinilebilen kolorimetrik metodlarla düşük maliyetle ölçülebilir (46-52).

Çizelge 2.1. GFH ölçüm yöntemleri.

Plazma kreatinin düzeyi Kan üre düzeyi
Klirens İnülin klirensi Kreatinin klirensi Üre klirensi Hesaplanmış kreatinin klirensi Schwartz formülü Cockroft-Gault eşitliği 6 değişkenli MDRD formülü 4 değişkenli MDRD formülü
Düşük moleküler ağırlıklı proteinler Sistatin C β2-mikroglobulin (B2M) Beta Trace Protein (BTP)
Sintigrafik metodlar Tc-99m DTPA I-125 iyotalamat Cr-51 EDTA

2.6.2. Kreatinin klirensi

Serum kreatinin düzeyi, 24 saatlik idrar hacmi ve idrar kreatinin miktarı kullanarak kreatinin klirensinin ölçümü ile GFH tahmin edilebilir (48). Kreatininin tübüler sekresyonunun bir sonucu olarak kreatinin klirensi gerçek GFH'dan daha yüksek olarak tahmin edilir. Örnek toplama hem 24 saatlik idrar örneğini, hem de serum örneğini içermelidir. Serum örneği ideal olarak 24 saatlik idrar toplama süresinin ortalarında bir zamanda alınmalıdır. Asla bu 24 saatlik sürenin dışında olmamalıdır. İdrar kabı temiz, kuru olmalı ve koruyucu içermemeli, kontamine olmamalıdır. İdrar örnek toplama sırasında ve laboratuarda çalışılınca kadar buzdolabında tutulmalıdır. Hasta idrar toplama süresi boyunca en az 2ml/dakika'lık idrar akım hızı sağlayacak kadar sıvı alıyor olmalıdır. Bu mesanedeki idrar retansiyonu nedeniyle oluşması muhtemel negatif hataları ekarte ettirir. Ayrıca kahve, çay, ağır egzersiz ve böbreklerden atılan ilaçlardan etkileşimi en aza indirmek için sakınılmalıdır.

Örnekler toplandıktan sonra hem serum hem de idrar kreatinin konsantrasyonu ölçülmelidir. İdrar hacmi dikkatlice ölçülmeli ve kreatinin klirensi aşağıdaki formülle hesaplanmalıdır.

$$\text{Kreatinin klerensi} = \frac{\text{İdrar kreatinin düzeyi (mg / dl)} \times \text{İdrar hacmi (ml)}}{\text{Plazma kreatinin düzeyi (mg/dl)} \times 1440} \times \frac{1.73}{A} \quad (52).$$

Birçok klinik biyokimyacı daha kısa ve kolay hatırlanan genel klirens formülünü kullanır.

$$\text{Kreatinin klerensi} = \frac{\text{İdrar kreatinin düzeyi} \times \text{İdrar hacmi}}{\text{Serum kreatinin düzeyi}} \quad (52).$$

Formülde vücut yüzey alanına göre düzeltme yapılmalıdır. Çünkü kreatinin atılımı vücut kas kütesine bağlı olarak değişir. Bu faktördeki 1.73 m² değeri genel olarak kabul edilen vücut yüzey alanıdır. Eğer hastaların vücut yüzey alanı ortalamadan çok farklıysa (örneğin çocuk veya obez hasta ise) bu düzeltme oluşabilecek hatayı önlemiş olur. Vücut yüzey alanı skalalardan rahatça bulunabilir. Kreatinin klirensinin referans aralığı erkeklerde 97-137ml/dak/1.73 m², kadınlarda 88-128 ml/dak/1.73 m²'dir. Kreatinin klirensi yaşla azalır (her on yıl için 6.5 ml/dak/1.73 m² azalma). Kreatinin klirensindeki ana sorun, 24 saatlik idrar toplanmasının gerekliliğidir; hastalar bunu çok zor işlem olarak görürler ve genellikle toplanan idrar miktarı da doğru değildir. Bu yöntem kullanıldığında kreatin klirensinde %25'lik günlük farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle kreatinin klirensi pratikte pek kullanılmamaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY'de) ve şiddetli proteinüri varlığında kreatininin tübüler salınımı artar ve klirens gerçek GFH'den daha da fazla bulunur (46,47,48,52).

2.6.3. Üre

Serum üre düzeyi, GFH ile ilişkisi olmayan nedenlere bağlı olarak değiştiğinden kreatinine oranla glomerüler filtrasyon hızının saptanmasında daha az güvenilir bir belirteçtir. Yüksek protein içeren diyet, doku yıkımı, gastrointestinal kanama ve kortikosteroid tedavisi serum üre düzeylerinin artmasına yol açarken, düşük proteinli diyet ve karaciğer hastalığı üre düzeyinin düşmesine neden olur. Glomerüllerden filtre edilen ürenin yaklaşık %40-50'si tübüllerden geri emilir, ilerlemiş böbrek hastalığında bu oran azalmaktadır (46).

2.6.4. İnülin klirensi

GFH'nı ölçmekte kullanılabilecek ideal bir endojen madde yoktur, bu nedenle standart yöntem inülin gibi bir eksojen ajanın infüzyonunu gerektirmektedir. İnülin, 5200 dalton ağırlığında bir fruktoz polimeridir ve GFH'nın ölçümünde ilk kez 1951 yılında kullanılmıştır. Saflaştırılmış inülinin pahalı olması ve ölçümünün zorluğundan dolayı, GFH'nın bu yöntemle ölçülmesi hem hastalar hem de klinisyenler için zaman alıcıdır. İnülin ile GFH, inülinin bolus olarak ve infüzyonu ile plazmada bir düzey oluşturulduktan sonra, birkaç saat boyunca düzenli kan ve idrar örneklerinin toplanması ile ölçülmektedir. Bu yöntem sadece renal fonksiyonun doğru değerlendirilmesi gereken araştırmalarda kullanılmaktadır (46,52,53).

GFH'nın doğru ölçümündeki pratik zorluklardan dolayı, birçok tahmin formülleri geliştirilmiştir. En sık kullanılan formüller, Schwartz formülü, Cockcroft ve Gault denklemi ve "The Modification of Diet in Renal Disease" çalışmasında geliştirilen formüllerdir. Renal hastalığın saptanmasında serum kreatininin kullanımının olumsuz yanları düşünüldüğünde tahmin formüllerinin ve özellikle "The Modification of Diet in Renal Disease" çalışmasında kullanılan formüllerin kullanılması savunulmaktadır (46,47,52,54,55).

2.6.5. Schwartz formülü

$$\text{Kreatinin klerensi} = k \times \frac{\text{Boy}}{Kre_S}$$

Kre S = Serum kreatinin düzeyi (mg/dl)

Boy ölçüm değeri cm olarak girilmiştir. k sabiti, 2 yaşın altındaki çocuklarda 0.45, 2 ile 13 yaş arasındaki çocuklarda 0.55, 13 yaşın üzerindeki çocuk ve adölesanlarda 0.7 (erkek), 0.55 (kız) olarak belirlenmiştir (54).

2.6.6. Cockcroft ve Gault denklemi

Serum kreatinin düzeyi, yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığını kullanarak kreatinin klirensinin tahmin edilmesinde kullanılan ilk formüllerden biridir ve halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Cockcroft ve Gault denklemi, normal renal fonksiyonu olan erkeklerde kreatinin atılımına dayandırılmıştır. Kadınlarda bir düzeltme sabiti ile çarpılması gereklidir. Çalışmalarda ölçülen kreatin klirensi ile korelasyonu iyidir ($r^2 = \%84$) (42). Hepatik yetmezliği, ödemi, kas kitlesinde kayıp ya da obezitesi olanlarda doğru sonuçlar

verememektedir. Böbrek yetmezliği belirli bir dengede olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (27,42,52,56).

$$\text{Kreatinin klerensi} = 186.3 \times \left[\frac{\text{Serum kreatinin düzeyi } (\mu\text{mol/L})}{88.4} \right]^{1.154} \times [\text{yaş (yıl)}]^{0.203}$$

Eğer hasta kadın ise eşitlik 0.742 ile çarpılmalıdır. Ayrıca hasta siyah ırktan ise eşitlik 1.21 ile çarpılmalıdır.

Son zamanlarda Levey ve ark, “the modification of diet in renal disease” çalışmasında ilerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalardan elde edilen bilgilerle bir formül geliştirmişlerdir (59). Bu formül, 6 değişkenli MDRD (6-variable MDRD, 6-v MDRD) olarak isimlendirilmiştir. Bu formül, hastanın yaş, cinsiyet, serum üre düzeyleri, serum kreatinin düzeyi ve serum albumin düzeyine dayandırılarak vücut yüzey alanına (1.73 m²) göre ayarlanmış olarak GFH’nın tahmini düzeyini verir. Vücut ağırlığının denklemde olmaması nedeniyle, sıvı yüklenmesi ve obeziteden daha az etkilenmektedir. İkibin yılında, orijinal bilgilerden yararlanılarak, sadece hastanın yaş, cinsiyet, ırk ve serum kreatinin düzeylerini kullanarak daha basit bir formül geliştirilmiştir. Bu formül, 4 değişkenli MDRD (4-variable MDRD, 4-v MDRD) olarak isimlendirilmiştir (59,60,61).

Bu eşitliğin bazı avantajları vardır; boy, kilo ve renal etyolojinin bilinmesini, 24 saat idrar toplanmasını gerektirmez. Akut böbrek yetmezliği, gebelik, ciddi malnütrisyon, iskelet kas hastalıkları, paraplejik, kuadriplejik hastalarda, çocuklarda, yaşlılarda veya böbrek işlevleri hızlı değişenlerde korelasyon iyi olmayabilir. Bir diğer önemli nokta da, bu formüllerin KBY’i olan hastalardan elde edilen bilgiler ışığında geliştirilmiş olmasıdır. Normal veya normale yakın GFH olan hastalarda güvenirliliği tartışmalıdır. Bu nedenle GFH 60 ml/dk/1.73 m²’nin üzerinde olan değerlerin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir (52,57,58,62).

2.6.7. Düşük moleküler ağırlıklı proteinler (LMWP)

Düşük moleküler ağırlıklı moleküller (β-2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, alfa-1 mikroglobulin ve Sis C), normal glomerüler membrandan serbestçe geçebilmelerinden dolayı GFH’nın bir belirteci olarak uzun zamandır bilinmektedir (63, 64). Normal fonksiyon gösteren bir böbrekte, bu küçük moleküller hemen hemen tamamen proksimal tübüler hücreler tarafından geri emilir ve metabolize edilirler. Bunlardan β-2 mikroglobulin (B2M) ve Sis C üzerine çalışmalar yoğunudur ve GFH’nın

tam ve doğru belirlenmesinde filtrasyon belirteci olarak, kreatinine üstünlüğü ve rutin kullanımı araştırma konusudur (65).

β2-mikroglobulin (B2M)

β2-mikroglobulin (B2M), küçük non-glikozile peptid yapıda düşük moleküler ağırlıklı bir protein olup, molekül ağırlığı 11.800 daltondur. Hemen hemen bütün hücrelerin yüzeyinde Klas I antijenlerinin major histokompatibilite kompleksinin hafif zincirinin devamlı bir parçası olarak bulunmaktadır. Endojen üretimi oldukça sabittir ve hemen hemen sadece glomerüllerden filtre edilir. B2M glomeruller tarafından kolayca filtre edilir. Yaklaşık %99'u proksimal tübülden pinositoz yoluyla reabsorbe edilerek metabolize edilir. Bundan dolayı B2M düzeyleri normal kişilerde sabit olarak kalır. Plazmanın normal yapısında bulunan bu maddenin normal plazma konsantrasyonu 1.1-2.4 mg/L arasında değişiklik göstermektedir. Serum konsantrasyonu kas kitlesinden ve yaştan bağımsızdır. Ayrıca bu değerler erkeklerde ve kadınlarda değişmez. GFH'nı ve/veya tübüler geri Emilimi azaltan renal hastalıklarda, dializdeki hastalarda, kronik inflamatuvar hastalıklarda, karaciğer veya malign hastalığı, özellikle multiple myeloma, B hücreli lenfoma ve kronik lenfositik lösemisi olanlarda belirgin olarak artmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda GFH'daki düşme derecesi ile B2M'nin kanda birikmesi arasında belirgin bir ilişki vardır. GFH'nın düşmesi ile birlikte kanda B2M birikmeye başlar. Kanda B2M artışının serum kreatinin artışından daha fazla ve daha erken dönemde olduğu belirtilmektedir. GFH genellikle 15 ml/dk altına indiği zaman kan seviyesi 20 mg/L dolaylarındadır. B2M'nin, GFH'nin hesaplanmasında ve renal fonksiyon bozukluklarını göstermede serum kreatinin düzeylerine göre daha iyi bir belirteç olduğu belirtilmektedir (64-70).

Sistatin C (Sis C)

Sistatin C (Sis C) (g-trace protein, post-g-globulin, gamma-CSF), sistein proteinazın kompetitif inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesi olup, nonglikozile, 122 amino asit içeren düşük moleküler ağırlıklı (13 kDa) bir proteindir. İnsan sistatini tavuk yumurtası beyazı ve memelilerdeki sis A ve B moleküllerine benzerliklerinden dolayı Sis C olarak isimlendirilmiştir. İnsan Sis C'sinin amino asit dizilimi 1981 yılında tanımlanmıştır. Sis C insanlarda bütün nükleuslu hücrelerde üretilmektedir. İnsan dokuları ve hücre kültürü çalışmalarında bütün araştırılan hücre

tiplerinde insan Sis C'sinin ve mRNA'sının bulunduğu ve üretildiği gösterilmiştir. Sistein peptidazlarının inhibisyonu ile ekstrasellüler proteolizin kontrolü, immün sistemin modülasyonu, antibakteriyel ve antiviral aktiviteleri, beyin zedelenmesine vücudun yanıtının düzenlenmesi gibi birçok işlevi tanımlanmıştır (71-74).

Sis C, küçük molekül ağırlığı nedeniyle glomerullardan serbestçe filtre edilir, sekrete edilmez ve hemen hemen hepsi (%99.9) tübüler epitel hücrelerde reabsorbe edilip hızla böbreklerden metabolize olur ve dolaşıma tekrar geçmez (75).

Serum Sis C düzeyleri renal yetmezliğin gelişiminin erken göstergesi olarak kabul edilmektedir. Serum Sis C ölçümünün, diabetes mellituslu hastalarda erken renal yetmezliğin değerlendirilmesinde, glomerüler ve tübüler işlev bozukluğunun izleminde bir tarama testi olabileceği belirtilmektedir. Sis C'nin akut tübüler nekrozun şiddetinin iyi bir belirteci olduğu belirtilmektedir. Yetişkin yaş gruplarında Sis C'nin serum kreatinine oranla GFH'nın tahmininde daha iyi bir belirteç olduğu belirtilmektedir. Bir yaşın altında Sis C düzeyleri böbreklerin immatürasyonu nedeniyle daha yüksektir (<1 yaş; 0.57-1.97 mg/L). Serum kreatinin düzeyi bu eğilimi göstermemekte, daha çok vücut kas kitlesi ile korelasyon göstermektedir ve yetişkin değerlerine ancak ergenlik döneminden sonra ulaşmaktadır. Sis C düzeyleri ise bir yaşından sonra yetişkin düzeylerine ulaşmakta ve oldukça sabit bir değer göstermektedir (>1 yaş; 0.58-0.97 mg/L). Bu nedenle çocukluk yaş grupları için ayrı bir referans değerine ihtiyaç olmadığı belirtilmektedir (76). Çocuklukta Sis C'nin GFH'nın hesaplanmasında serum kreatinine oranla çok daha iyi bir belirteç olduğu, serum Sis C düzeylerinin böbrek maturasyonu ile daha iyi korelasyon gösterdiği, serum Sis C düzeylerinin bir yaşından sonra yetişkin düzeylerine ulaştığı belirtilmekte, çocuklarda GFH'nın ölçümünde daha iyi bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir. Bir yaşından sonra plazma Sis C konsantrasyonu oldukça sabittir. Serum kreatininin aksine Sis C yeni doğan hatta fetusun GFH'nın hesaplanmasında kullanılabilir. Serum Sis C gebelik yaşından bağımsız olduğu için prematürelerde de kullanılabilir. Yaş, cinsiyet, vücut kas kitlesi ya da içeriği gibi değişkenlerden etkilenmez (77,78).

Sis C'nin dezavantajı ise, serum kreatinin ölçümüne oranla daha pahalı bir yöntem olması ve özellikle hücre "turnover"ının arttığı hasta gruplarında (kanseri hastaları gibi) serum Sis C düzeylerinin yüksek bulunmasıdır. Sis C'nin aynı bireydeki değişiklikleri serum kreatini kadar iyi yansıtmadığı belirtilmektedir (79).

Serum Sis C konsantrasyonlarının GFH dışındaki birçok faktörden etkilendiği (sigara içimi, serum C-reaktif protein düzeyleri, kortikosteroid tedavisi, siklosporin-A tedavisi, çeşitli maligniteler) belirtilmekte ve rutin olarak serum Sis C düzeylerinin ölçümü daha geniş çalışmalar yapılncaya kadar önerilmemektedir. Özellikle vücut kitle indeksi (VKİ)'nin 35'in üzerinde ve 18.5'in altında olan hastalarda, spinal kord zedelenmesi olan hastalarda, amputasyon uygulananlarda, değişik etnik gruplarda, çocuk hastalarda ve yaşlı hastalarda ileri çalışmaların yapılması önerilmektedir (62,80,81).

Beta Trace Protein (BTP)

GFH'nın belirlenmesinde diğer alternatif bir yöntem son yıllarda bildirilen, 168 aminoasitten oluşan, glikoprotein grubunda yer alan serum β trace proteindir (BTP). BTP düşük molekül ağırlıklı (25 kilodalton) ve prostaglandin D sentaz grubundan bir enzimdir. Vücutta overler dışında tüm dokularda bulunmaktadır. Neredeyse tümü böbreklerden filtre olur. Bazı çalışmalarda BTP'nin erişkin hasta popülasyonunda Sis C gibi GFH'nı yansıtan bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (17,18). Ancak literatürde BTP düzeyi ile böbrek transplant hastalarında GFH'nın belirlenebilmesine ait yeteri kadar çalışma bulunmamakta, yapılan çalışmaların sonuçları da tartışmalıdır (19,20).

2.6.8. Renal tübüler fonksiyon bozukluklarını belirleyen testler

Tübüler fonksiyon testleri, proksimal tübüllerin işlevlerinin (sodyum, glukoz, potasyum, kalsiyum, bikarbonat ve amino asitlerin tübüler tutulumu) değerlendirilmesini içerir. Tübüler fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülen bir olguda ilk incelemeler, kan sodyum, potasyum, fosfat, pH ve bikarbonat değerleri olmalıdır. İdrar, pH, osmolalite, elektrolitlerin, proteinlerin, şeker ve kalsiyumun atılımı yönünden incelenmelidir. Bu testler, sodyum, potasyum, bikarbonat ve kalsiyumun renal tübüler tutulumu ve böbreklerin konsantrasyon ve asidifikasyon fonksiyonları açısından değerlendirilebilmesini sağlar (82). Klinik profile bağlı olarak, anormal tarama testlerini tübüler fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan spesifik testler ve hastalığa spesifik testler izlemelidir (83).

İdrarın asidifikasyonunu değerlendirmeye yönelik testler

Renal tübüler asidoz (RTA) ve ishal metabolik asidozun en sık nedenleridir. Bu hastalıklar, plazma anyon açığının tahmin edilmesi ile diğer metabolik asidoza yol açan nedenlerden ayırt edilebilmesini sağlar (83).

Plazma anyon açığı (anyonik gap, baz açığı)

Anyon Açığı: $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ formülü ile hesaplanabilir (83). Normal plazma anyon açığı, 8-16 mEq/L dolaylarındadır. Anyonik “gap” teki artış ya anyon konsantrasyonunun artmasına ya da katyonların azalmasına bağlıdır. Anyonik “gap” te azalma seyrek olarak görülür, nedeni anyonlarda azalma ya da katyonlarda artmadır. Pratikte anyonik “gap” azalmasının nedeni hipoalbuminemidir. Metabolik asidozlarda organik asitlerin artması ve bikarbonatın tamponlaması nedeni ile anyonik “gap” artar. Laktik asit, keton cisimleri (asetoasetat ve beta-hidroksibütirat), metilmalonik asit, propiyonik asit ve türevleri anyonik “gap” i artırır (83).

Propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi ve izovalerik asidemide anyonik “gap” artışı ile birlikte ciddi metabolik asidoz vardır. Bu hastalıklarda tipik organik asit ara metabolitlerinin birikmesinin yanı sıra biriken metabolitlerin koenzim A metabolizmasını etkilemesi sonucu laktik asidoz da bulunmaktadır.

Metabolik asidoz bikarbonat kaybına bağlı ise eş zamanlı klor artımına bağlı olarak anyonik “gap” normaldir. Asidoz varlığında anyon “gap” normal bulunursa (hiperkloremik metabolik asidoz), bikarbonatın idrarla (proksimal RTA) veya gastrointestinal yolla (ishal) atılımının arttığını veya hidrojen iyonlarının (H^+) atılımının bozulduğunu (distal RTA) gösterir (83).

İdrar anyon açığı (İdrar anyon gap)

İdrar anyon açığı = $\text{İdrar Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ formülü ile hesaplanabilir ve idrardan amonyum (NH_4^+) atılımının tahmininde ve hiperkloremik asidozun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Normal şartlarda idrar anyon açığı, çözünmüş anyonlardan (sülfatlar, fosfatlar) dolayı pozitifdir. Metabolik asidoz, kompensatuar NH_4^+ üretimi ile birlikte seyreder ve bunun sonucunda negatif idrar anyon açığı ortaya çıkar. RTA’lı hastalarda renal NH_4^+ atılımı bozulduğundan pozitif idar anyon açığı ortaya çıkmaktadır (83).

İdrar pH’ı

Metabolik asidoza yanıt olarak idrara atılan serbest H^+ iyonlarının miktarını saptamaya yöneliktir. Metabolik asidoz sırasında alkali idrar varlığı distal renal tübüler asidozda olduğu gibi renal asidifikasyon mekanizmasının bozulduğunu gösterir. Bunun yanında böbrek dışı nedenlere (akut veya kronik ishal) bağlı ortaya çıkan metabolik asidozlu hastalarda da alkali idrar görülebilir (83).

Fraksiyonel bikarbonat atılımı

Fraksiyonel bikarbonat atılımı, bikarbonatın proksimal renal tübüllerden tutulumunun bir göstergesidir. Proksimal tübüller normalde hemen hemen bütün filtre edilen bikarbonatı geri emerler (fraksiyonel bikarbonat atılımı < %5). Fraksiyonel bikarbonat atılımı distal renal tübüler asidozlarda normal sınırlarda bulunurken, proksimal renal tübüler asidozlu hastalarda %15'in üzerinde saptanır (83).

Fosfat tutulumunu gösteren testler

Fosfat homeostazı ana olarak proksimal renal tübüller düzeyinde olmaktadır. Plazma fosfat düzeyleri, renal fosfat tutulumunun bir göstergesidir. Fraksiyonel fosfat atılımı, bir süre içerisinde toplanan idrar örneğinden çalışılır ve fosfat tutulumunun saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (83).

$$FE_{Fosfat} (\%) = \frac{\text{İdrar fosfat düzeyi (mg/dl)} \times \text{Plazma kreatinin düzeyi (mg/dl)}}{\text{Plazma fosfat düzeyi (mg/dl)} \times \text{İdrar kreatinin düzeyi (mg/dl)}} \times 100$$

$$\text{Tübüler fosfat reabsorpsiyonu (\%)} = 100 - FE_{Fosfat}$$

Fosfatın tübüler reabsorpsiyonu, tübüler fosfat tutulumunun yeterli bir göstergesi değildir, aynı zamanda plazma fosfat düzeyine ve glomerüler filtrasyon hızına da bağlıdır. Bu nedenle GFH'na göre düzeltilmiş maksimum tübüler fosfatı (TmP/GFH) giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. TmP/GFH (normal değeri: 2.8-4.4 mg/dl) nomogramlarla saptanabileceği gibi, doğrudan aşağıdaki formülle de hesaplanabilir (83).

$$TmP/GFH = \text{Plazma fosfat düzeyi} - \frac{\text{İdrar fosfat düzeyi} \times \text{Plazma kreatinin düzeyi}}{\text{İdrar kreatinin düzeyi}}$$

İdrar konsantrasyon testleri

Özellikle sabah alınmış idrarın osmolalite ve dansitesi yönünden incelenmesi, idrar konsantrasyon bozukluğu olan hastalarda tekrarlanması gereken testlerdendir. İdrar osmolalitesi 800 mOsm/kg (veya dansitesi 1015'den)'dan fazla ise idrar konsantrasyonunda anlamlı bozukluk olmadığı düşünülmelidir. Düşük idrar osmolalitesi olan hastalarda RTA veya KBY dışlandıktan sonra su kısıtlama testi yapılması gereklidir (83).

Potasyum tutulumunu gösteren testler

Renal tübüler hastalıklar, hem hipokalemi hem de hiperkalemi ile seyredebilir. Potasyumun renal tutulumu, bu mineralin bütün vücuttaki miktarına, günlük alımına, distal nefrona ulaşan sodyum ve su miktarına ve aldosteronun aktivitesi bağlıdır. Spot idrarda 20 mEq/L potasyum atılımının saptanması, hastanın renal yoldan potasyum kaybettiğini gösterir (83). Fraksiyonel potasyum atılımı (FE_K) aynı zamanda tübüler fonksiyonların değerlendirilmesi için kullanılabilir: Normal fraksiyone potasyum atılımı %10-20 arasındadır, %40'ı geçtiğinde tübüler kayıp olduğunu gösterir. Aldosteronun yönlendirdiği sodyum-potasyum değişimi, distal tübüllerde olmaktadır ve potasyumun transtübüler gradient (TTKG) formülü ile değerlendirilebilir:

$$\text{Potasyumun transtübüler gradienti} = \frac{\text{İdrar potasyumu} \times \text{plazma osmolalitesi}}{\text{Plazma potasyumu} \times \text{idrar osmolalitesi}}$$

TTKG, idrar osmolalitesi plazma osmolalitesini geçtiği zaman tahmin edilmelidir; hiperkalemi olan hastalarda 5-7'nin altındaki değerler, aldosteron eksikliği veya direncine bağlı bozulmuş potasyum atılımını düşündürür. TTKG, 10'un üzerine çıkması ise hiperkalemi durumunda artmış potasyum yüküne bağlı olarak aldosteronun uygun yanıt verdiği hastalarda görülür (83).

N-asetil-β-D-glukozaminidaz (NAG)

Böbrek hastalıklarının teşhisi ve böbrek zedelenmesinin ortaya çıkarılması amacıyla idrar enzimlerinin ölçümü basit, ucuz, hızlı ve noninvaziv bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Böbrekler tarafından idrara birçok enzim salınmasına karşın, bu enzimlerin bir çoğu stabil değildir ve bu nedenle sınırlı kullanım alanına sahiptir. N-acetyl-b-D-glukozaminidaz (NAG), idrar enzimleri arasında renal tübüler zedelenmenin çok duyarlı bir belirteci olarak en çok araştırılmış ve geniş bir kullanım alanına sahiptir. NAG, nefronun bütün segmentlerinde bulunmasına rağmen özellikle böbrek proksimal tübül hücrelerindeki lizozomlarda yüksek miktarda bulunur. Yüksek moleküler ağırlığı (130.000-140.000 Da) olması glomerüler bazal membrandan geçişine izin vermez, bu nedenle minimal diurnal değişiklikler olsa da gün içerisinde atılımı oldukça stabildir. Sağlıklı bireylerin idrarında çok az miktarda bulunur. NAG renal fonksiyonlarda gerileme oluşmadan önceki dönemde böbrek zedelenmesinin şiddetini ölçmek için kullanılan duyarlı bir test yöntemidir. NAG, nefronun bütün segmentlerinde

bulunmasına rağmen özellikle böbrek proksimal tübül hücrelerindeki lizozomlarda yüksek miktarda bulunması nedeniyle bu bölgenin fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (84-87).

İdrarda NAG aktivitesinin artışı, diabetes mellitus, nefrotik sendrom, vezikoüreteral reflü, idrar yolu enfeksiyonu, hiperkalsiüri, ürolitiazis, perinatal asfiksi, ağır metal zehirlenmesi ve aminoglikozitler veya valproik asit tedavisi alan hastalarda renal tübüler işlev bozukluğu veya zedelenmesini göstermektedir. NAG aktivitesi hastalığın aktivitesi ile de korelasyon göstermektedir.

NAG'ın böbrek zedelenmesinin bir göstergesi olarak kullanımını sağlayan faktörler şöyle sıralanabilir;

1. Böbrekte tübüler zedelenmenin çok yüksek oranda duyarlı bir göstergesidir.
2. Kullanılmakta olan böbrek fonksiyon testlerine göre daha erken dönemde idrardaki miktarı yükselmektedir.
3. Oluşan patolojik değişimlere paralel olarak idrardaki miktarında artma meydana gelmektedir.

Bu özelliklerinden dolayı NAG, böbreği ilgilendiren çeşitli durumlarda kullanım alanı bulmuştur (88,89).

2.7. GFH Ölçümünde Nükleer Tıp Yöntemleri

GFH birçok renal hastalıkta böbrek fonksiyonlarının belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve böbrek fonksiyonlarının izleminde kullanılan oldukça önemli bir parametredir. İnülinin sürekli infüzyonu ve idrar toplanması yöntemi GFH ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir (90). Ancak bu tekniğin, hem invaziv bir yöntem olması hem de kompleks uygulamaları gerektirmesi nedeniyle rutin uygulamalarda kullanılması mümkün olamamaktadır. Endojen kreatinin klirensi genellikle kabul gören bir yöntemdir ancak inülin klirensi ile bağıntısı zayıftır ve azalmış renal fonksiyonlarda tübülüslerden sekrete edildiği için yanlış sonuçlar verebilir.

Doğru GFH ölçümü Tc-99m diethylenetriaminepentaacetic acid (Tc-99m DTPA), 1-125 iyotalamat, Cr-51 etilen diaminetetraacetic acid (Cr-51 EDTA) gibi radyoaktif maddelerle yapılabilir (91-94). GFH ölçümü için çeşitli gama kamera yöntemleri de olmasına rağmen tekrarlanabilirliğinin olmaması ve yüksek standart sapma değerleri nedeniyle kullanılması önerilmemektedir (97).

En doğru GFH ölçüm yöntemi, glomeruler ajanın enjeksiyonundan sonra plazmadan kaybolma hızının hesaplanmasına dayanır. Bu yöntem altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak günlük uygulamalarda sık kullanılan bir yöntem değildir; çünkü uzun sürede çok sayıda kan örneği almak gerekir. Çok kan örneği hesaplamaları yerine basitleştirilmiş çift ve tek kan örneği ile GFH ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir (95,96).

Bunlar:

1. Eğim-Kesim yöntemi

Bu yöntem geç eksponansiyel eğrisinin alanının radyofarmasötüğün enjeksiyonundan 120 ve 240 dakika sonra en az 2 kan örneklemeyle hesaplamasına dayanır. Erken eksponansiyel eğrisinin hesaplanmaması hesaplanan değerlerin olduğundan yüksek çıkmasına neden olmakla birlikte çeşitli düzeltme formülleri geliştirilmiştir.

2. Dağılım hacmi hesaplaması yöntemi

Bu yöntemle GFH, enjeksiyondan sonra 120. veya daha geç alınan tek kan örneği ile ölçülebilir. Ana üstünlüğü tek bir kan örneğine ihtiyaç duyulmasıdır.

GFH ölçümünde Tc-99m DTPA ve Cr-51 EDTA enjeksiyonunu takiben kan örnekleme yöntemleri uygulanabilirlikleri kolay ve doğrulukları yüksek oldukları için yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir (98-101). Blaufox ve ark. (102) Cr-51 EDTA klirensinin inülin klirensine en yakın sonuçlar veren yöntem olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte Cr-51 EDTA klirensi ile Tc-99m DTPA klirensinin büyük bir uyum içerisinde olduğu ve Tc-99m DTPA'nın Cr-51 EDTA yerine kullanılabileceği gösterilmiştir (103,104,105). Ayrıca Rehling ve ark. (39) Tc-99m DTPA klirensinin altın standart kabul edilen inülin klirensine oldukça yakın olduğunu göstermiştir.

Tc-99m DTPA (diethylenetriaminepentaacetic acid)

Beş yüz Dalton molekül ağırlığında bir şelat olup, %3-5 oranında proteinlere bağlanır. İnülin gibi glomerüler filtrasyona uğrar. Tübüler reabsorbsiyon ya da sekresyona uğramaz. Atılımı tamamen GFH ile korelasyon gösterir. Alınacak kan örneği ile absolut veya alınan görüntülerden rölatif GFH hesaplanması mümkündür. Az miktarda da olsa proteinlere bağlanıyor olması elde edilen GFH'nin gerçek değerden düşük olmasına neden olacaktır. İdrar hızı ve probenesid atılımını etkilemez. Glomerüler filtrasyon fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan radyofarmasötik Tc-99m

DTPA'dır. DTPA kompleksinin böbrek glomerülünden temizlendiği sırada böbreklerin, toplayıcı sistemlerin, üreterlerin ve mesanenin intravenöz pyelografideki gibi seri görüntülemesi yapılır. Ekskresyonun ölçülmesi GFH'nın tahmin edilmesini sağlar. Çünkü enjekte edilen DTPA'nın çok küçük bir kısmı (%5-10) plazma proteinlerine bağlanır. DTPA'nın %90'ı her iki böbrekten ekskrete edilerek 4 saat içinde basit difüzyon ile idrara geçer. Bu, DTPA'yı mükemmel ve ucuz bir görüntüleme ajanı yapar.

Endikasyonlar

1. Renal fonksiyonların değerlendirilmesi ve izlenmesi (kronik glomerulopatilerde, hemolitik üremik sendrom ve diabetes mellitus).
2. Kemoterapi ya da nefrotoksik ilaçların (siklosporin ve antibiyotik gibi) renal yan etkilerinin değerlendirilmesi ve izlenmesi.
3. Tek böbrek fonksiyonlarında kayıp olduğunda (örneğin tek ya da bilateral hidronefroza, veziköüreteral reflü ile birlikte ya da değil, üriner sistem enfeksiyonunda, küçük böbrek, tek böbrek, çift toplayıcı sistem, posterior üretral valv, pre ve post operasyon takibinde).

Kameraya dayanan klirensler

Gama kameralar ve bilgisayar programları GFH'nın kan veya idrar örneği toplanmadan hesaplanabilmesini mümkün kılan yöntemlerin geliştirilmesine izin vermiştir. Genelde hesaplamalar enjeksiyon öncesi şırınganın içerdiği radyofarmasötik ve enjeksiyon sonrası böbreklerden alınan dizi halinde sayım ile yapılır. Kameraya dayanan yöntemler plazma örneklerine dayanan yöntemler kadar kesin olmamasına rağmen klinik pratik için uygundur. Ancak yüksek standart sapma değerleri nedeniyle kullanılması önerilmemektedir (97).

2.8. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve düzelmesi mümkün olmayan kaybı ile karakterize bir sendromdur. GFH, genellikle aylar ve/veya yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, temelde yatan nedene göre büyük değişkenlik gösterir. Böbrek yetmezliği olan bir olguda; üç ay ve daha uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi belirti ve bulguları, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silendirler ve

radlyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir. Bu zellikler KBY’ni akut böbrek yetersizliğinden ayırır (106).

Klinik açıdan KBY, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından remiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Son dönem böbrek yetersizliğinde (SDBY), böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda giderek artan azotemi ve hemen her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar. Son dönemde ortaya çıkan bu klinik sendrom, üremi olarak tanımlanır (106). KBY’nin nedenleri çeşitlidir. Toplumlar arasında büyük değişkenlik vardır. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda, KBY’li olguların %20-25’inde etyolojinin belirsiz olduğu, nde gelen belirli nedenler arasında sırasıyla diyabetik nefropati, kronik glomerülonefrit, hipertansiyon ve kronik pyelonefrit/interstisyel nefritin bulunduğu dikkati çekmiştir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda renal replasman (periton diyalizi, hemodiyaliz, böbrek transplantasyonu) tedavinin amacı, yaşam kalitesini arttırmak ve süresini uzatmaktır. Her bir hasta için seçilen tedavi veya tedaviler, kaliteli bir yaşamı en uzun süre sağlayacak olanlardır. Renal replasman tedavisi, birçok gelişmiş ülkede, bir hak olarak düşünülmektedir. Yetişkinlerde kalıcı renal yetersizlik çoğunlukla, GFH’nın 10 ml/dk’dan az olması veya serum kreatinin değerinin 8mg/dl’den fazla olması olarak tanımlanmaktadır (107). Böbrek transplantasyonu, KBY’li çoğu hastada tercih edilen tedavi şeklidir. Çünkü maliyet açısından daha avantajlıdır ve kişinin diyalize göre daha normal bir yaşam sürdürmesini sağlar (108).

İlk başarılı böbrek nakli 1954 yılında Dr. Murray ve ekibi tarafından mono zigot ikizler arasında Boston’da gerçekleştirilmiştir. Bundan sonra transplantasyon tarihinde dev adımlar atılmış, günümüzde pek çok organın nakli yapılabilir hale gelmiştir. Ülkemizde ilk kadavradan böbrek nakli 1975 yılında Hacettepe niversitesi’nde Dr. Haberal ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir.

Hastalar 6-12 ay içerisinde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyacaklarsa bir nakil merkezine sevk edilmelidir. Böbrek fonksiyonları geri dönüşümsüz olarak bozulduğu ve kreatinin klirensi 20 ml/dk’nın altına düştüğü zaman nakil programına alınırlar. Diyaliz başlamadan yapılan nakillere preemptive nakil denir. Özellikle ocuk hastaları diyalizin etkilerinden korumak için preemptive nakil cazip bir seçenektir. Ancak nakil böbreğin sınırlı ömrü olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle hastaların doğal böbreklerinden mümkün olduğu sürece yararlanılmalı, diyaliz ihtiyaı çok yaklaştıktan sonra nakil yapılmalıdır.

2.9. Böbrek Transplantasyonu

Günümüzde böbrek nakilleri canlı vericili veya kadavra vericili yapılmaktadır. Donör değerlendirilmesinde temel amaç vericiden alıcıya geçecek enfeksiyon, malignensi veya renal hastalık olmaması, eğer canlı verici ise canlı vericinin bu işten zarar görmemesidir.

Canlıdan yapılan nakillerin potansiyel avantaj ve dezavantajları Çizelge 2.2’de verilmiştir.

Çizelge 2.2. Canlıdan yapılan nakillerin avantaj ve dezavantajları.

Avantajları	Dezavantajları
- Daha iyi greft sağ kalımı - Daha az gecikmiş greft fonksiyonu - Minimum diyalizde bekleme süresi - Daha iyi immunolojik uyum - Daha az immunosupresif tedavi - Elektif cerrahi yapılması - Vericinin duygusal kazanımı	- Aile ve potansiyel vericilerde psikolojik stres - Vericide kontrast madde toksisitesi ve diğer tetkiklerin komplikasyon riski - Operatif mortalite (5/8000) - Major postoperatif komplikasyonlar (%2) - Minör postoperatif komplikasyonlar (%5) - Vericide uzun dönemde proteinüri riski - Tek böbreğe travma riski - Tanı konulamayan kalıtsal veya kalıtsal olmayan böbrek hastalığı riski

Kadavradan yapılan nakillerde greft sağ kalımı ortalama 8-12 yıl arasında değişirken, canlıdan yapılan nakillerde 14-20 yıl arasında değişir (109). Verici adayı olmayı engelleyen durumlar çizelge 2.3. görülmektedir.

Çizelge 2.3. Verici adayı olmayı engelleyen durumlar.

- Yaş <18 - Hipertansiyon - Diyabet veya bozuk OGTT - Proteinüri >250 mg/gün - Böbrek taş hastalığı - Kreatinin klirensi < 80 ml/dk - Mikroskopik hematüri - Ürolojik anomaliler, at nalı böbrek gibi - Kanama diyatezi öyküsü - Psikiyatrik sorunlar
--

2.10. Greft Ve Hasta Sağkalımı

Greft ve hasta sağkalımı için öneriler

1. Böbrek transplantasyonunu izleyen greft sağ kalımı 1 yıldan sonra en az %80, 5 yıldan sonra %60 ve 10 yıldan sonra %45 olmalıdır.
2. Böbrek transplantasyonundan sonra hasta sağ kalımı 1 yıldan sonra en az %90, 5 yıldan sonra %80 ve 10 yıldan sonra %60 olmalıdır (110).

Böbrek transplantasyonunu izleyen yukarıdaki genel sonuç bazı ölçütlere bağlıdır ve bunlar aşağıda tartışılmıştır.

2.10.1. Kadavra ve canlı verici

Greft sağkalımı

Canlı böbrek transplantasyonunu izleyen greft sağ kalımı, kan bağı olmayan ve altı uyumsuzluğu bulunan vericilerde bile, kadavra transplantasyonu ile elde edilen orandan daha iyidir. Canlı verici böbreğinin 1 yıllık greft sağ kalımı HLA'sı aynı olan kardeşler için en az %95 ve 1-haplotipi aynı kan bağı olan vericiler için %90'dır, ama buna karşılık kadavra böbrekleri için bu oran %80'dir. Canlı verici böbrek transplantasyonunda 3 yıllık greft sağ kalımı HLA'sı aynı olan kardeşler için %90, 1-haplotipi aynı kan bağı olan vericiler için %80-85, eşler için %85, canlı, kan bağı bulunmayan, evli olmayan vericiler için en az %80'dir, ama buna karşılık kadavra böbrekleri için bu oran %70'dir.

Kan bağı olmayan canlı böbrek transplantasyonu için, greft sağ kalımı HLA uyumuna çok az bağlıdır ve tam uyumla altı uyumsuzluk arasındaki fark sadece %10'dur (110). Eşler arasından erkekten kadına veya kadından erkeğe transplantasyon benzer sonuçlar gösterir ve eğer alıcı kadın hiç gebe kalmamışsa 3 yıllık greft sağ kalımı %87'dir. Daha önceden yaşanmış bir gebelik varsa, sonuç yaklaşık %10 daha kötüdür (110).

Beş yıllık greft sağ kalımı kardeşler için %84, seçilmemiş böbrek canlı vericileri için %77 ve kadavra böbrekleri için %63-66'dır. HLA'sı aynı canlı vericiyi izleyen 10 yıllık greft sağ kalımı polikistik böbrek hastalığı olan hastalar için %78 ve diyabetli hastalar için %60'dır (110).

Hasta sağ kalımı

Yukarıdakilere ek olarak, canlı böbrek transplantasyonunu izleyen hasta sağ kalımı 1 yıldan sonra en az %95 ve 5 yıldan sonra %90'dır. Bu oran kadavra böbrek transplantasyonunu izleyen hasta sağ kalımından daha iyidir. Kadavra transplantasyonundan sonra 1 yıllık sağ kalım oranı %90 ve 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %80'dir (110).

2.10.2. Verici ve alıcının yaşı

Vericinin yaşı

Vericinin yaşı böbrek transplantasyon sonucunu oldukça yüksek oranda etkiler. Vericinin yaşı yükseldikçe (pediyatrik transplantasyon hariç), başlangıç işlevi, uzun dönem işlevi ve sağ kalım oranı daha da kötüleşir.

Kadavra verici transplantasyonu izleyen 5 yıllık greft sağ kalım oranı 18-30 yaşları arasındaki vericiler için, 70 yaşından büyük vericilere göre %25 daha yüksektir (110).

Böbrek transplantasyonunu izleyen ertelenmiş işlev 65 yaş üstü vericiler için, 20 yaş altı vericilere göre %20 oranında daha yüksektir (4). Özellikle altı uyumsuzluğu olan transplantasyonlarda verici yaşının etkisi daha belirgindir. ABD'nde, 5 yıllık greft sağ kalımı 20-30 yaşları arasındaki vericiler için %81, 60 yaş üstü vericiler için %39'dur (110).

On yaşından küçük vericilerden 20 yaşından büyük alıcılara ve 6 yaşından küçük vericilerden 18 yaşından küçük alıcılara kadavra böbrek transplantasyonunda greft sağ kalım oranları 10 yaşından büyük vericilerden sağlanan böbreklerin sağ kalım oranına göre oldukça kötüdür. Ancak, 11 ile 40 yaşları arasındaki kadavra vericilerinden sağlanan böbreklerin greft sağ kalım oranlarında bir fark yoktur. Canlı vericiler için, 65 yaş üstü vericilerden sağlanan böbreklerin sonucu 65 yaş altı vericilerden sağlanan böbreklere göre çok az oranda kötüdür (110).

Alıcının yaşı

Yukarıdakilere ek olarak, alıcı yaşının da transplant sonucu üzerinde önemli etkisi vardır (110). Beş yıllık greft sağ kalımı 18-50 yaşları arasındaki alıcılarda %65, 70 yaş üstü alıcılarda ise %50'dir. Fransız transplant ağında, 10 yaşından büyük vericilerden sağlanan böbreklerin transplante edildiği 50 yaş üstü alıcılar için 1 yıllık greft sağ kalımı

%61'dir. Buna karşılık, 17-45 yaşları arasındaki alıcılarda, vericinin yaşından bağımsız olarak, 3 yıllık greft sağ kalımı %75'dir (110). Yine de, yaşlı vericilerden yaşlı alıcılara böbrek transplantasyonu çok uygundur ve yüksek başarı oranları elde edilmiştir. Bu “yaşlıdan yaşlıya” grupta HLA uyumunun ne derecede önemi olduğu henüz netlik kazanmamıştır (110).

2.10.3. HLA uyumu

HLA uyumunun transplantasyon sonucu üzerindeki etkisini inceleyen İşbirlikçi Transplant Çalışması (Collaborative Transplant Study), Birleşik Krallık Transplant Destek Servisler idaresi Böbrek Danışma Grubu HLA Çalışma Kolu (UKTSSA, HLA Task Force of the Kidney Advisory Group of the United Kingdom Transplant Support Service Authority) ve Birleşik Organ Paylaşım Ağı (UNOS, United Network for Organ Sharing), hem kadavra hem de canlı vericilerde 0'a karşı 6 HLA uyumsuzluğunu izleyen greft sağ kalımında yaklaşık %10 fark oluşunu göstermişlerdir (110).

Takrolimus (FK506), MMF (Cellcept), sirolimus, rapamisin gibi ilaçların veya interlökin -2 (IL-2) reseptör antikorlarının dahil olduğu “modern” immunosupresif ajanlarla bile HLA-uyumu önemini korumaktadır. Özellikle, 0 ila 2 HLA-DR uyumsuzluğu arasındaki yaklaşık %10 greft sağ kalım farkıyla HLA-DR uyumu çok önemlidir (110).

2.10.4. İmmunosupresyon

İşbirlikçi Transplant Çalışması (Collaborative Transplant Study-CTS) çalışma verileri (110) siklosporin A bazlı immunosupresyonun avantajını açıkça göstermektedir. Greft sağ kalım oranları, siklosporin A'sız immunosupresyonu izleyen sağ kalım oranlarına göre yaklaşık %15 daha üstündür. Siklosporin A'nın etkisi özellikle ikinci transplantasyonda daha belirgindir ve 1-haplotipi aynı kan bağı olan vericiler için 5 yıllık greft sağ kalımı yaklaşık %20 daha yüksektir (110). Yukarıda tartışıldığı gibi, “modern” immunosupresif ilaçların farklı kombinasyonlarda kullanımı henüz sonuçları anlamlı derecede iyileştirmemiştir.

2.10.5. Transplantasyon sayısı

Beş yıllık greft sağ kalım oranı birinciden ikinciye, ikinciden üçüncüye ve üçüncüden dördüncü kadavra transplantına geçildiğinde yaklaşık %5 azalır. İlk kadavra transplantı için 5 yıllık greft sağ kalımı %65, ikinci için %58, üçüncü için %52 ve

dördüncü ve daha sonraki transplantlar için %45'dir. Canlı vericiler için birinci ile ikinci transplantasyon arasında greft işlevindeki kötüleşme daha az belirgindir (yaklaşık %2) ve 1-haplotipi aynı olan böbreklerin birinci ve ikinci transplantasyonları arasında anlamlı bir fark olmaz (110).

2.10.6. Soğuk iskemi süresi

Kan bağı olmayan canlı verici böbrek transplantasyonunun başarısı kısa soğuk iskemi zamanının önemini vurgulamaktadır. Şaşırtıcı bir şekilde, 0-6 saatlik en kısa iskemi zamanı ÇTS'de en iyi sonucu sağlamamıştır: greft sağ kalımı 7-12 veya 13-24 saatlik iskemi zamanından sonraki transplantasyonlara göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Bu, 0-6 saatlik grupta uyumsuzluk oranının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, her ne kadar HLA uyumu biraz daha uzun iskemi zamanına yol açsa da, greft sağ kalımı için önemlidir. Ancak, iyi HLA uyumu olduğunda, iskemi zamanı kısaltıkça greft sağ kalımı da iyileşecektir (110).

2.10.7. Anormal alt üriner sistem

Posterior uretral valv değişiminden sonra böbrek transplantı uygulanan, anormal mesaneli alıcılarda üriner infeksiyon oranı yaklaşık %60'dır ve 5 yıllık greft sağ kalımı normal mesanelere göre %5-15 oranında daha düşüktür (110). Üriner diversiyonu olan hastalarda (örn.; sistoplastiler, konduitler veya torbalar) böbrek transplantasyonunu izleyen hasta ve greft sağ kalım oranları normal mesanelerdeki transplantasyonlarla benzerlik gösterir. Ancak, bu yorumun normal mesanelerdeki transplantasyon çalışmalarına göre kısmen daha küçük olan araştırmalardan elde edilen kanıtlara dayandığı unutulmamalıdır (110).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Polikliniği'nde takipleri yapılan, böbrek nakli sonrası en az 6 ay geçmiş olan, klinik ve laboratuvar olarak stabil greft fonksiyonu olan, yaşları 19 ile 67 arasında değişen (yaş ortalaması: 38.15), 60 erkek, 29 kadın, toplam 89 böbrek transplant hastası çalışmaya dahil edildi.

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Komite tarafından 28.04.2011 tarihli etik kurul toplantısında onaylanmıştır. Ayrıca çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi 2011.04.01.03.017 numaralı projesidir.

Organ Nakli Polikliniği'nde rutin kontrollerine gelen hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi, çalışmaya katılmak isteyen hastaların aydınlatılmış onamları alınarak, kendilerinden spot idrar ve kan alındı. Alınan örnekler biyokimya laboratuvarına teslim edildi. Alınan kan örnekleri santrifüj edildi. Kan örneklerinden elde edilen serum örnekleri -80°C'de saklandı. İdrar ve kan örneklerini veren hastalar, aynı gün içerisinde Tc-99m DTPA kan örnekli yöntem ile GFH ölçümü için Nükleer Tıp Polikliniği'ne yönlendirildi. Olgulara Tc-99m DTPA kan örnekli yöntem ile GFH hesaplaması için 74-111 MBq Tc-99m DTPA (bağlanma etkinliği %95 ve üstü) enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyondan 30 dk önce ve kan alım işleminin sonlandığı enjeksiyon sonrası 4.saate kadar olguların fizyolojik koşullarda hidrasyonları sağlandı.

Olgulardan kan örnekli GFH hesaplamasında kullanılmak üzere enjeksiyonu takiben ve enjeksiyon yapılmayan koldan 120 ve 240. dk'larda heparinize edilmiş tüplere 5'er cc kan alındı. Alınan kanlar 10 dk 2000 g'de santrifüj edilerek plazmalar ayrıldı. GFH ölçüm yöntemleri olarak çift kan örnek (ÇKÖ) yöntemi kullanıldı. Kan örnekli GFH ölçümünde "Türkiye Nükleer Tıp Derneği Nefroüroloji Çalışma Grubu"nun hazırlamış olduğu "Glomerüler Filtrasyon Hızı Ölçüm Kılavuzu"ndan yararlanılmıştır (111).

3.2. Laboratuvar Testleri

Çalışmamızda olgulardan 5 cc venöz kan örneği, jel seperatörlü tüplere alındı. Kan örnekleri bekletilmeden 4000 devirde (rpm) beş dakika santrifüj edildi ve üstte kalan serum kısmı analizler için -80°C’de 3 ay saklandı. -80°C’de saklanan serum örnekleri, analiz günü eritilerek ölçümler yapıldı.

Alınan spot idrardan ilk olarak tam idrar tahlili (TİT) çalışıldı. Daha sonra sis C, NAG, B2M, sodyum, fosfat, kreatinin ölçümleri yapıldı.

Serum ve idrar Sis C analizi: Serum ve idrar Sis C düzeyleri, nefelometrik yöntemle BN II nefelometre cihazında (Siemens Healthcare Diagnostics Ltd, USA) ölçüldü.

Serum ve idrar B2M analizi: Serum ve idrar B2M düzeyleri, nefelometrik yöntemle BN II nefelometre cihazında (Siemens Healthcare Diagnostics Ltd, USA) ölçüldü.

Serum BUN Analizi: Enzimatik, kolorimetrik yöntem ile Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ölçüldü.

Serum Kreatinin Analizi: Rate-blanked, compensated Jaffe yöntemiyle Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ölçüldü.

Serum Fosfat Analizi: Kolorimetrik yöntem ile Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ölçüldü.

Serum ve İdrar Sodyum Analizi: İndirekt İon Selektif Elektrod Yöntemi ile Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ölçüldü.

İdrarda kreatinin ve Fosfat Analizi: Spektrofotometrik yöntem ile Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim) ölçüldü.

İdrarda protein Analizi: Turbidimetrik yöntemle Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim) ölçüldü.

Serum BTP Analizi: “Biovendor” marka kit kullanılarak solid-faz sandviç ELİSA yöntemi ile yapıldı (Biovendor, Human Prostaglandin D Synthase (LİPOCALİN-TYPE) ELISA, Cat. No: RD 191113100R). Bu yöntemde poliklonal anti-BTP antikoruyla önceden kaplanmış 96 kuyucuk içeren mikropaklar kullanıldı. Kuyucuklara eklenen 100 kat dilue edilmiş serum ve standartlarda bulunan BTP, 1 saatlik bir inkübasyon ile bu antikorlarla bağlandı ve bağlanmayan kısım yıkamalar ile uzaklaştırıldı. Daha sonra ortama konjugat eklenerek 60 dakika inkübasyon yapıldı.

Bağlanmayan enzim ortamdan yıkama ile uzaklaştırılarak substrat eklendi, 10 dakika inkübasyon sonrası oluşan renk yoğunluğu 450 nm’de ölçüldü. Serum örneklerindeki BTP miktarları, standartlar yardımı ile çizilen eğriden hesaplandı. Sonuçlar ng/mL olarak verildi.

İdrarda NAG Analizi: Kolorimetrik yöntemle Diazyme markalı kit kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar IU/L cinsinden verildi.

3.3. GFH Ölçüm Yöntemleri

Çalışmada 3 farklı yöntemle GFH hesaplandı.

1. Altın standart yöntem: Tc-99m DTPA ÇKÖ yöntemi (ÇKÖY) aşağıdaki formüle göre hesaplandı (112, 113):

$$DTPA\ GFH\ (ml/dk) = \frac{D \ln (P1/P2)}{T2-T1} \exp \frac{(T1 \ln P2)-(T2 \ln P1)}{T2-T1}$$

D = total enjekte edilen doz (cpm)

T₁ = 120 (dk)

P₁ = T1 zamanındaki plazma aktivitesi (cpm/ml)

T₂ = 240 (dk)

P₂ = T2 zamanındaki plazma aktivitesi (cpm/ml)

Formülle elde edilen değere Bröchner düzeltmesi uygulandı (114) ve Bröchner düzeltmesi ile elde edilen tüm GFH değerleri 1.73 m² vücut yüzey alanı düzeltmesi uygulanarak son GFH değeri elde edildi (115).

2. Sis C (mg/l) düzeyi ile 8 ayrı yöntem ve formülasyon ile GFH (ml/min/1.73 m²) hesaplandı (116-123).

Sis C GFH (Le Bricon) = 78/Sis C+4

Sis C GFH (Hoek) = -4.32+80.35x1/Sis C

Sis C GFH (Filler) = log GFH = 1.962+[1.123*log(1/Sis C)]

Sis C GFH (Larsson) = 77.24x Sis C^{-1.2623}

Sis C GFH (Grubb) = 99.19xSis C^{-1.713} x (0.823 eğer hasta kadın ise)

Sis C GFH (Grubb A) = 84.69xSis C^{-1.680}x(1.384 eğer hasta 14 yaşından küçük ise)

Sis C GFH (MacIsaac)=86.7/Sis C-4.2

Sis C GFH (Rule) = 76.6xSis C^{-1.16}

3. Serum BTP (mg/l) düzeyi ölçülerek Pöge ve ark (20) bildirdiği 3 ayrı yöntem ve formülasyon ile GFH (ml/min/1.73 m²) hesaplandı.

BTP GFH 1 = 47.17x BTP^{-0.7933}

BTP GFH 2 = 974.31x BTP^{-0.2594} x kreatinin(μmol/l)^{-0.647}

BTP GFH 3 = 89.85x BTP^{-0.5541}x üre(mmol/l)^{-0.3018}

Tüm bu ölçümler sonrasında olgular Tc-99m DTPA ÇKÖY ile saptanan GFH değerlerine göre 3 gruba ayrıldı: GrupI: $GFH \leq 50 \text{ ml/dk/1.73m}^2$, GrupII: $GFH = 50-80 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ ve GrupIII: $GFH > 80 \text{ ml/dk/1.73m}^2$. Sis C ve BTP düzeyleri ile bu parametrelerle hesaplanan GFH değerlerinin, hesaplanan Tc-99m DTPA ÇKÖY ile saptanan GFH değerleri ile korelasyonlarına ve %95 güvenlik aralığında uyumlarına bakıldı.

Ayrıca erken dönemde tübüler hasarı gösteren NAG ve B2M düzeylerine göre olgular 2 gruba ayrıldı: Grup A: $NAG \leq 6,1$ ve Grup B: $NAG > 6,1$; 1. grup: $B2M \leq 0.2 \text{ (mg/l)}$; 2.grup: $B2M > 0.2 \text{ (mg/l)}$. NAG ve B2M düzeylerine göre böbrek tübül hasarı olan olgular ile olmayan olguların Sis C ve BTP düzeyleri ile hesaplanan GFH değerlerinin, Tc-99m DTPA ÇKÖY ile saptanan GFH değerleri ile korelasyonlarına ve gruplar arasındaki korelasyon farklarına bakıldı.

3.4. İstatistik

İstatistik analiz için “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 18.0 ve MedCalc v. 8.2.0.1. kullanıldı.

Tüm sonuçlar ortalama $\pm$ standard sapma (SS) olarak verilmiştir. Referans yöntemimiz olan Tc-99m DTPA ÇKÖY ile hesaplanan GFH değeri ile diğer yöntemlerle hesaplanan GFH değerleri, Sis C, BTP, B2M(serum) değerleri arasındaki korelasyon analizi “Pearson’s” korelasyon testi ile gerçekleştirildi.

Tc-99m DTPA ÇKÖY’ne göre ayrılan Grup I, Grup II ve Grup III ile diğer yöntemlerle hesaplanan GFH değerleri arasında korelasyon analizi yapıldı.

%95 uyum aralıklarının belirlenmesinde Bland-Altman analiz yöntemi kullanıldı (124). Bu yöntemde her bir yöntemle hesaplanan GFH değerlerinin Tc-99m DTPA ÇKÖY’ne göre “bias” (ortalama fark) ± 1.96 SS değerleri belirlendi. Sistemik hata olarak da isimlendirilen ortalama fark değerleri aşağıdaki şekilde hesaplandı:

$$\text{bias} = 1/N(\sum dGFH)$$

N: olgu sayısı

dGFH: GFH’daki farklılık (Diğer GFH - ÇKÖY GFH)

Referans yöntem olan Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH’ya göre $50 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ’i sınır değer kabul edilerek “receiver operating characteristics (ROC)” eğrisi çizdirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza klinik ve laboratuvar olarak stabil seyreden, böbrek transplantasyonu yapıldıktan sonra en az 6 ay geçmiş olan, yaşları 19 ile 67 arasında değişen (ortalama yaş: 38.15±11.89); 60 erkek, 29 kadın, toplam 89 olgu dahil edilmiştir.

Bu 89 olguya ait NAG, B2M, Sis C, BTP, kreatinin, üre, BTP kullanılarak 3 ayrı formülle hesaplanan GFH değerleri, Sis C kullanılarak 8 ayrı formülle hesaplanan GFH değerleri, MDRD yöntemi kullanılarak hesaplanan GFH değerleri ve Tc-99m DTPA ÇKÖY ile hesaplanan GFH değerlerinin (ml/dk/1.73m²) ortalamaları, standart sapmaları, minimum ile maksimum değerleri Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Olgulara ait NAG, B2M, Sis C, BTP, kreatinin, üre, BTP kullanılarak 3 ayrı formülle hesaplanan GFH değerleri, Sis C kullanılarak 8 ayrı formülle hesaplanan GFH değerleri, MDRD yöntemi kullanılarak hesaplanan GFH değerleri ve Tc-99m DTPA ÇKÖY ile hesaplanan GFH değerlerinin (ml/dk/1.73m²) ortalamaları, standart sapmaları, minimum ile maksimum değerleri.

n=89	ortalama	± SS	min	max
Yaş	38,15	11,89	19	67
NAG (IU/l)(idrar)	5,02	5,31	0,01	31,22
BTP (mg/l)(serum)	0,323	0,095	0,087	0,622
B2M (mg/l)(serum)	2,93	0,87	1,60	5,44
Sis C (mg/l)(serum)	1,23	0,28	0,77	2,31
Kreatinin (mg/dl) (serum)	0,96	0,25	0,46	1,72
Üre (mg/dl)	31,40	10,59	12,84	77,04
BTP GFH 1 (Pöge)	124,37	37,39	68,74	327,29
BTP GFH 2 (Pöge)	78,18	17,47	46,41	125,32
BTP GFH 3 (Pöge)	109,46	27,81	61,11	236,77
Sis C GFH (Le Bricon)	70,30	14,57	37,76	105,29
Sis C GFH (Hoek)	63,97	15,01	30,46	100,03
Sis C GFH (Filler)	76,58	18,90	35,78	122,87
Sis C GFH (Larsson)	63,40	17,58	26,84	107,42
Sis C GFH (Grubb)	72,00	24,82	23,63	127,73
Sis C GFH (Grubb A)	66,20	24,47	20,74	131,37
Sis C GFH (MacIsaac)	69,49	16,19	33,33	108,39
Sis C GFH (Rule)	63,71	16,24	29,00	103,72
DTPA GFH	64,87	16,25	33,00	98,26
MDRD-4 GFH	86,61	24,18	42,47	160,76

Tc-99m DTPA ÇKÖY ile hesaplanan GFH değerleri ile Sis C kullanılarak hesaplanan GFH değerleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon izlenmiştir. Pearson korelasyonu kullanılarak bulunan r ve p değerleri: Sis C GFH (Le Bricon) ($r=0.856$, $p<0.01$); Sis C GFH (Hoek) ($r=0.856$, $p<0.01$); Sis C GFH (Filler) ($r=0.855$, $p<0.01$); Sis C GFH (Larsson) ($r=0.866$, $p<0.01$); Sis C GFH (Grubb) ($r=0.863$, $p<0.01$); Sis C GFH (Grubb A) ($r=0.866$, $p<0.01$); Sis C GFH (MacIsaac) ($r=0.856$, $p<0.01$); Sis C GFH (Rule) ($r=0.866$, $p<0.01$) şeklindedir. Tüm Sis C değerleri kullanılarak yapılan 8 ayrı GFH hesaplamasında bulunan korelasyon değerleri birbirine yakın ($r=0.85-0.87$ $p<0.01$) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH değerleri ile BTP kullanılarak hesaplanan GFH değerleri arasında da pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmiştir: BTP GFH1 ($r=0.512$, $p<0.01$); BTP GFH 2 ($r=0.583$, $p<0.01$); BTP GFH 3 ($r=0.600$, $p<0.01$).

Görüldüğü gibi Sis C ile hesaplanan GFH değerleri, BTP ile hesaplanan GFH değerlerine oranla daha yüksek korelasyon göstermiştir (Çizelge 4.2). Ayrıca regresyon analizi ile Sis C ve BTP'in Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH'nı yansıtmadaki performansları karşılıklı olarak değerlendirildiğinde Sis C'nin Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH'nı yansıtmadaki p değeri <0.01 , BTP'in Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH'nı yansıtmadaki p değeri $=0.706$ bulunmuştur. Bu bulgulara göre çalışmamızdaki veriler Sis C'nin, BTP ile karşılaştırıldığında GFH'yi yansıtmada daha üstün olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızdaki Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH ve Sis C verileriyle, regresyon analizini kullanarak, transplant böbrek hastaları için formül oluşturuldu: $GFH (ml/min/1.73 m^2) = 122.970 - 47.019 \times Sis C (mg/l)$.

Regresyon analizinde BTP için r^2 değeri 0.250 gibi düşük bir değer olduğu için formül oluşturulamadı.

Çizelge 4.2. Tc-99m DTPA GFH değerleri ile Sis C ile hesaplanan GFH değerleri ve BTP ile hesaplan GFH değerlerinin korelasyon karşılaştırmaları sonucu elde edilen p ve r değerleri.

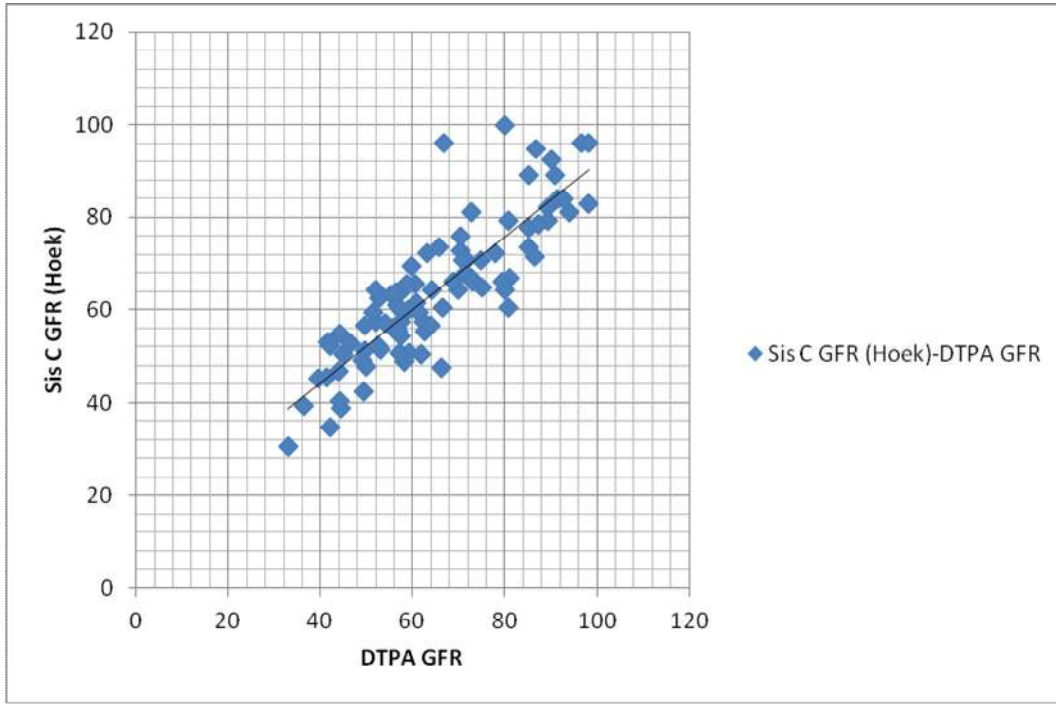
N=89		BTP GFH 1	BTP GFH 2	BTP GFH 3	Sis C GFH (Le Briton)	Sis C GFH (Hoek)	Sis C GFH (Filler)	Sis C GFH (Larsson)	Sis C GFH (Grubb)	Sis C GFH (Grubb A)	Sis C GFH (MacIsaac)	Sis C GFH (Rule)
DTPA	r=	0,512	0,583	0,600	0,856	0,856	0,855	0,866	0,863	0,866	0,856	0,866
GFH	p=	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH değerleri ile olguların serumundan hesaplanan BTP, Sis C, B2M, kreatinin ve üre değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. Bu değerlere ait korelasyon katsayıları: BTP ($r=-0.500$, $p<0.01$); B2M ($r=-0.684$, $p<0.01$); Sis C ($r=-0.827$, $p<0.01$); kreatinin ($r=-0.504$, $p<0.01$); üre ($r=-0.472$, $p<0.01$) (Çizelge 4.3.). Tüm bu r değerleri içinde en yüksek korelasyonun Sis C ile olduğu gözlenmektedir (-0.83).

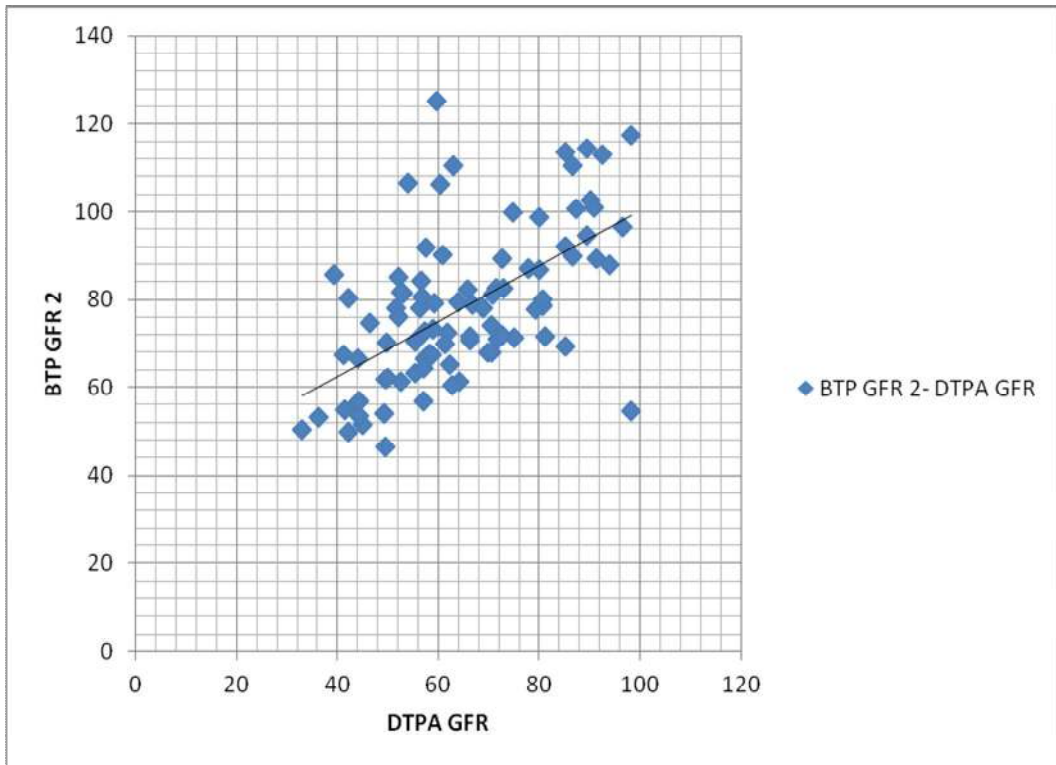
Çizelge 4.3. Tc-99m DTPA GFH değerleri ile BTP, Sis C, B2M, kreatinin ve üre değerlerinin korelasyon karşılaştırmaları sonucu elde edilen p ve r değerleri.

N=89		BTP (mg/l)	B2M (mg/l) (serum)	Sis C (mg/l) (serum)	Kreatinin (mg/dl) (serum)	Üre (mg/dl)
DTPA	r=	-0,500	-0,684	-0,827	-0,504	-0,472
GFH	p=	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

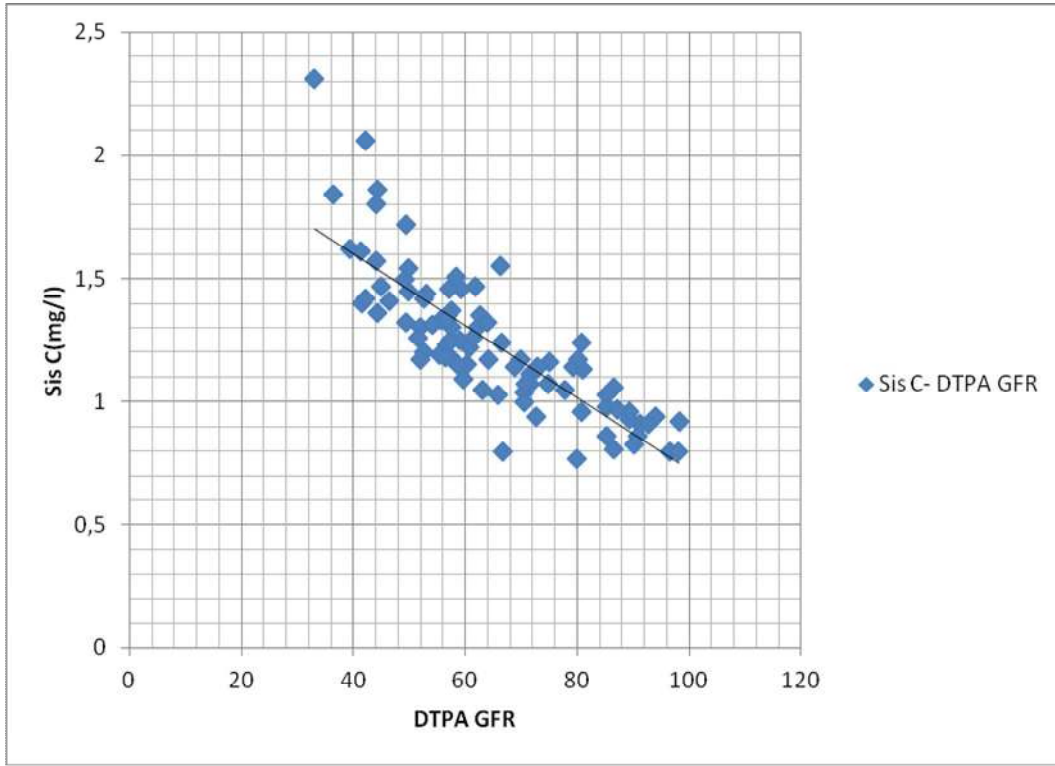
Sis C kullanarak 8 farklı yöntemle hesaplanan GFH değerleri ile altın standart yöntem olan Tc-99m DTPA ÇKÖY yöntemiyle hesaplanan GFH değerleri karşılaştırıldığında, 8 farklı yöntemin de yüksek ve benzer korelasyonlar gösterdiği izlenmiştir. Shih-Han S. ve ark. (125) çalışmalarında bu yöntemler arasında en yüksek doğruluk değerine Hoek (117)'in önerdiği formül ile ulaşmışlardır. Ayrıca çalışmada kullandığımız Sis C kitinde de GFH hesaplamasında Hoek'in formülü önerilmektedir. Biz de çalışmamızda diğer parametrelerle karşılaştırma yaparken, Hoek'in önerdiği formülle hesapladığımız GFH değerini kullandık. Şekil 4.1 - 4.5'de Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH ile Sis C GFH (Hoek), BTP GFH2, Sis C (serum), B2M (serum), BTP'in korelasyon grafikleri gösterilmiştir.



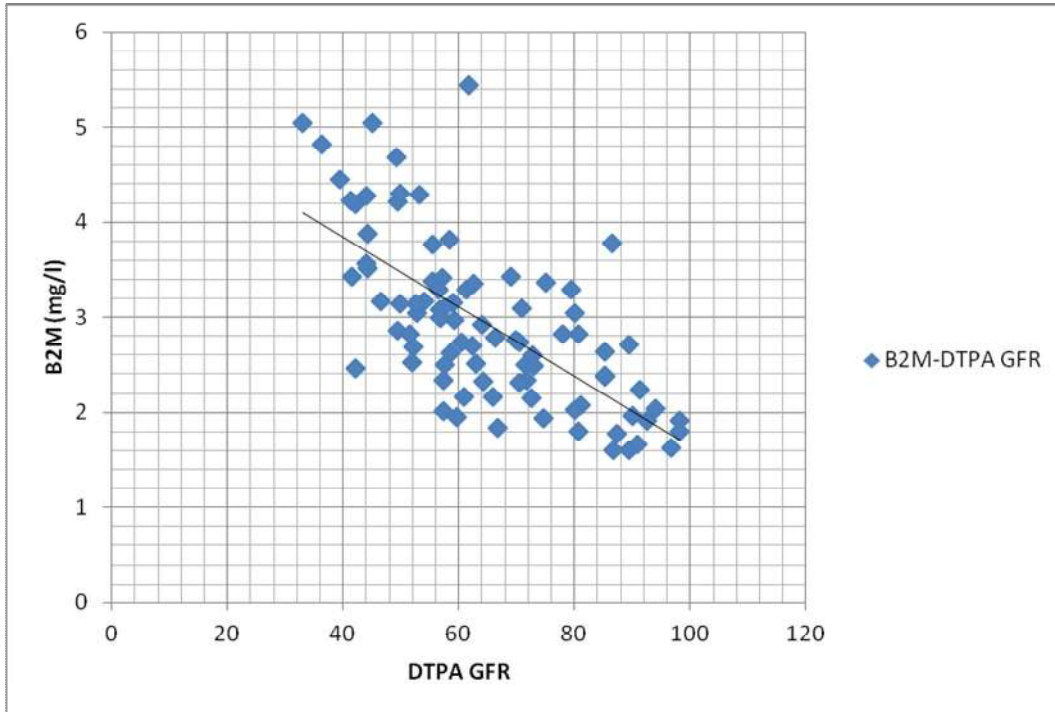
Şekil 4.1. Tc-99m DTPA GFH ile Sis C GFH (Hoek)'nın korelasyon grafiği.



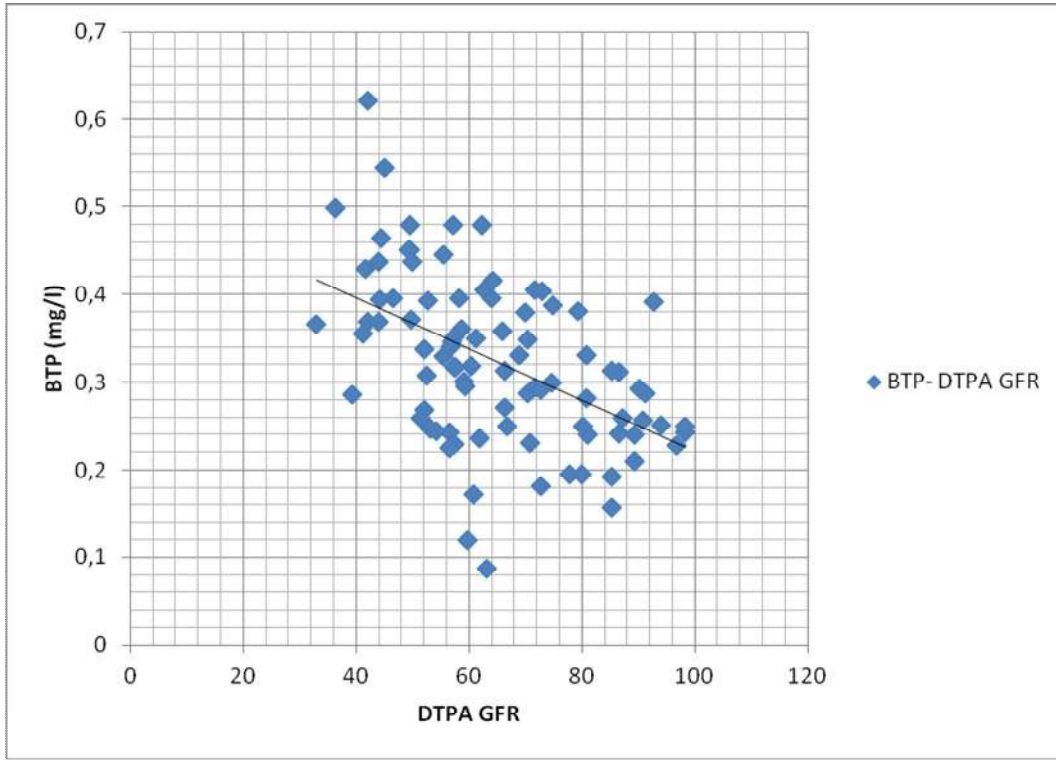
Şekil 4.2. Tc-99m DTPA GFH ile BTP GFH 2'nin korelasyon grafiği.



Şekil 4.3. Tc-99m DTPA GFH ile Sis C (serum)'nin korelasyon grafiği.



Şekil 4.4. Tc-99m DTPA GFH ile B2M (serum)'nin korelasyon grafiği.



Şekil 4.5. Tc-99m DTPA GFH ile BTP (serum)’nin korelasyon grafiği.

Olguları Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH değerlerine göre 3 gruba ayırıp [Grup I (ÇKÖY GFH $\leq$ 50); Grup II (50< ÇKÖY GFH $\leq$ 80) ve Grup III (ÇKÖY GFH $\geq$ 80)] her bir grup için BTP GFH ve Sis C GFH değerleri ile arasındaki korelasyon değerleri ayrı ayrı belirlendi. Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH ile BTP GFH arasında her 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH ile Sis C GFH değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Ancak korelasyon değerleri tüm olgu grubu ($r=0.86$, $p<0.01$) ile yapılan korelasyon değerlerine göre daha düşük bulundu (en yüksek $r=0.63$, $p<0.01$). Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH değerine göre yapılan grupta Sis C düzeyinin en iyi korelasyonu Grup II’de (50< ÇKÖY GFH $\leq$ 80) verdiği ($r=0.63$, $p<0.01$) gözlemlendi. En düşük korelasyon değeri ise grup III’te (ÇKÖY GFH $\geq$ 80) ($r=0.49$, $p<0.01$) gözlemlendi (Çizelge 4.4, 4.5 ve 4.6.).

Çizelge 4.4. Tc-99m DTPA GFH değerleri ile Sis C ile hesaplanan GFH değerleri ve BTP ile hesaplan GFH değerlerinin korelasyon karşılaştırmaları sonucu elde edilen p ve r değerleri.

N= 18		BTP GFH 1	BTP GFH 2	BTP GFH 3	Sis C GFH (Le Bricon)	Sis C GFH (Hoek)	Sis C GFH (Filler)	Sis C GFH (Larsson)	Sis C GFH (Grubb)	Sis C GFH (Grubb A)	Sis C GFH (MacIsaac)	Sis C GFH (Rule)
DTPA	r=	-0,239	0,014	-0,062	0,573	0,573	0,570	0,567	0,607	0,559	0,573	0,570
GFH≤50	p=	0,340	0,957	0,808	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

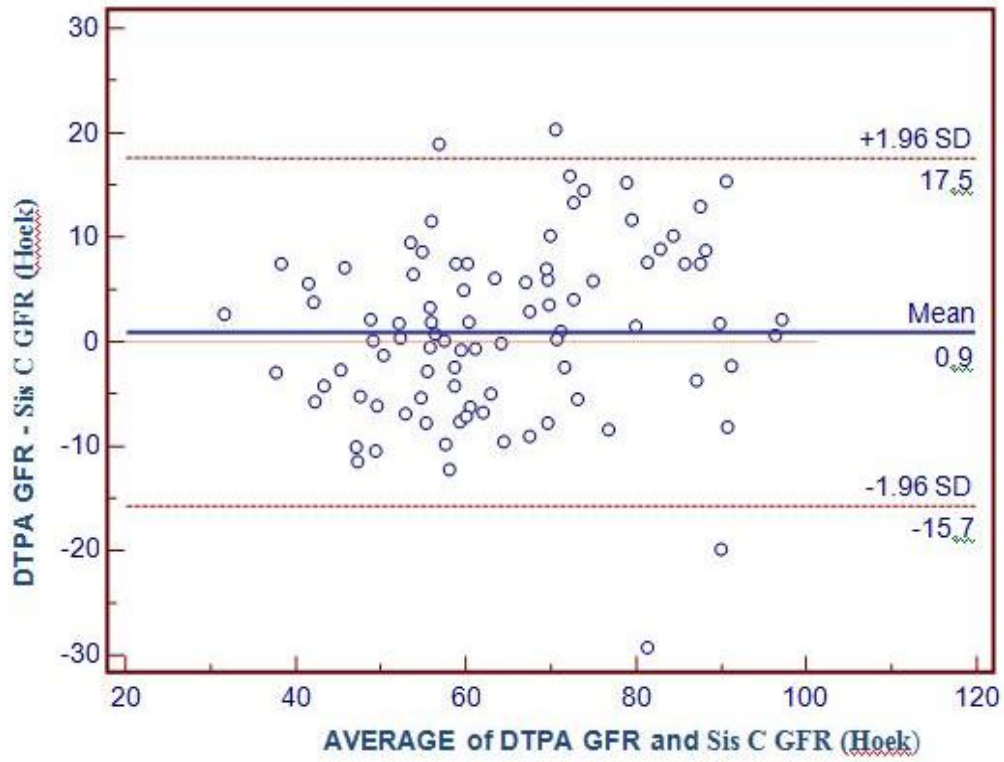
Çizelge 4.5. Tc-99m DTPA GFH değerleri ile Sis C ile hesaplanan GFH değerleri ve BTP ile hesaplan GFH değerlerinin korelasyon karşılaştırmaları sonucu elde edilen p ve r değerleri.

N= 50		BTP GFH 1	BTP GFH 2	BTP GFH 3	Sis C GFH (Le Bricon)	Sis C GFH (Hoek)	Sis C GFH (Filler)	Sis C GFH (Larsson)	Sis C GFH (Grubb)	Sis C GFH (Grubb A)	Sis C GFH (MacIsaac)	Sis C GFH (Rule)
50<DTPA	r=	-0,049	0,100	0,019	0,604	0,604	0,604	0,604	0,631	0,604	0,604	0,604
GFH≤80	p=	0,735	0,488	0,894	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

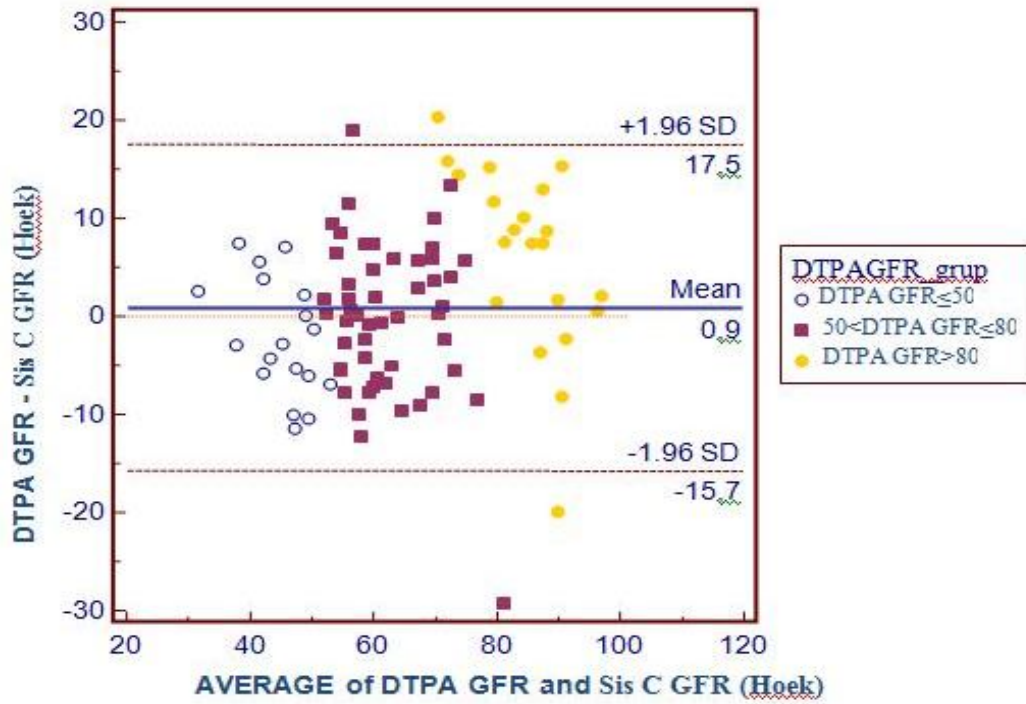
Çizelge 4.6. Tc-99m DTPA GFH değerleri ile Sis C ile hesaplanan GFH değerleri ve BTP ile hesaplan GFH değerlerinin korelasyon karşılaştırmaları sonucu elde edilen p ve r değerleri.

N= 21		BTP GFH 1	BTP GFH 2	BTP GFH 3	Sis C GFH (Le Bricon)	Sis C GFH (Hoek)	Sis C GFH (Filler)	Sis C GFH (Larsson)	Sis C GFH (Grubb)	Sis C GFH (Grubb A)	Sis C GFH (MacIsaac)	Sis C GFH (Rule)
DTPA	r=	-0,100	0,181	-0,235	0,491	0,491	0,488	0,484	0,491	0,473	0,491	0,487
GFH>80	p=	0,665	0,431	0,305	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

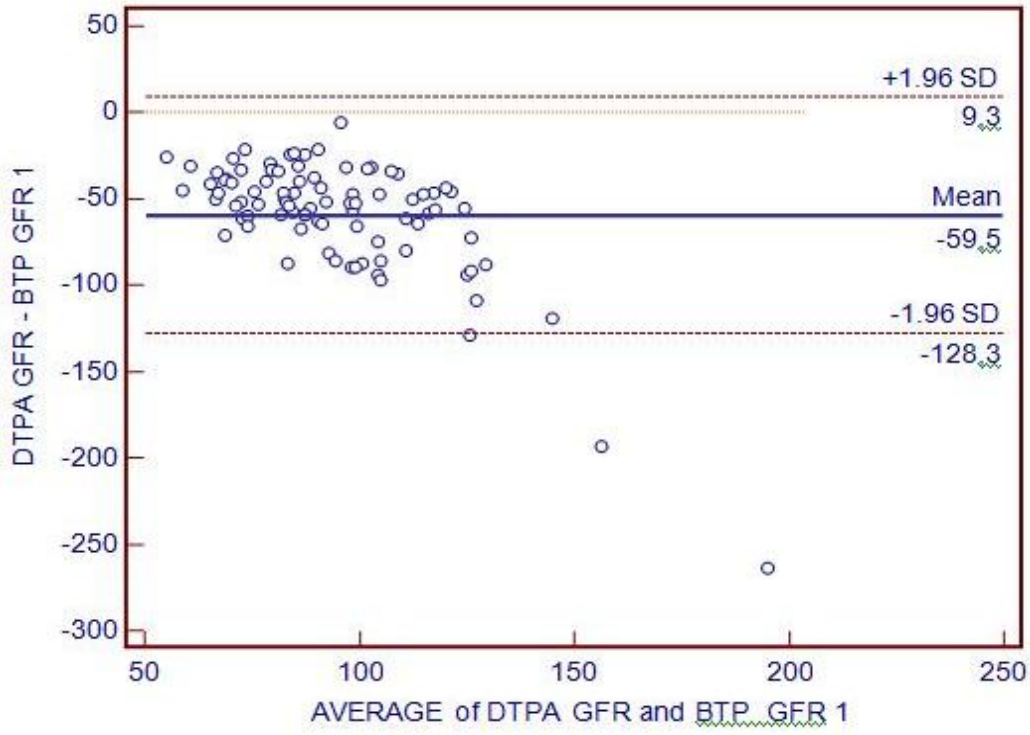
Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında (ortalama $\pm 1.96SS$), Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH değerleri ile Sis C GFH(Hoek) ve BTP GFH 1-2-3 değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafikleri oluşturuldu (Şekil 4.6 - 4.13.).



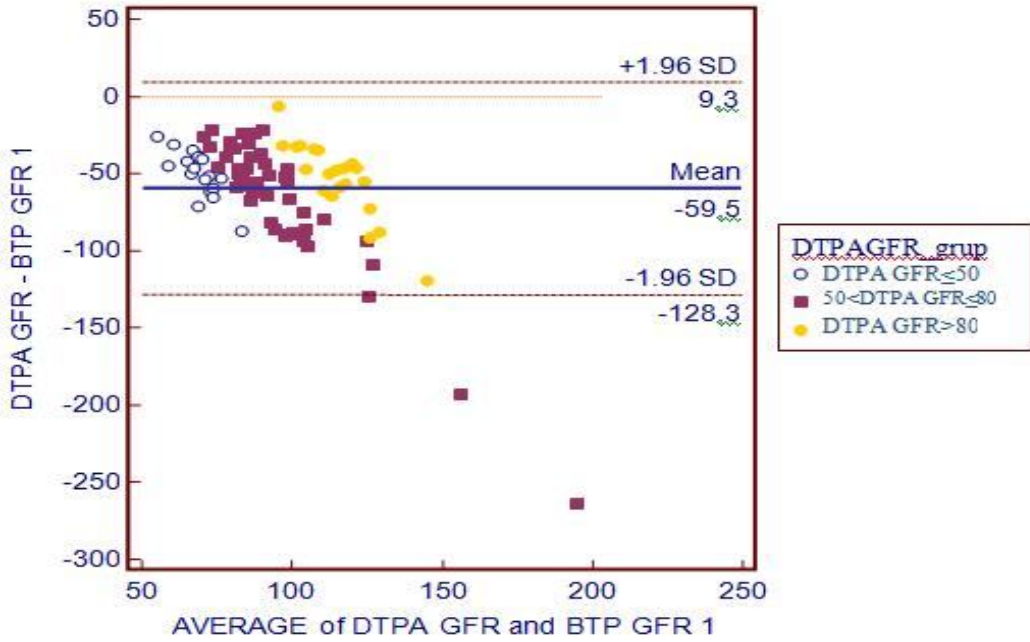
Şekil 4.6. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile Sis C GFH (Hoek) değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği.



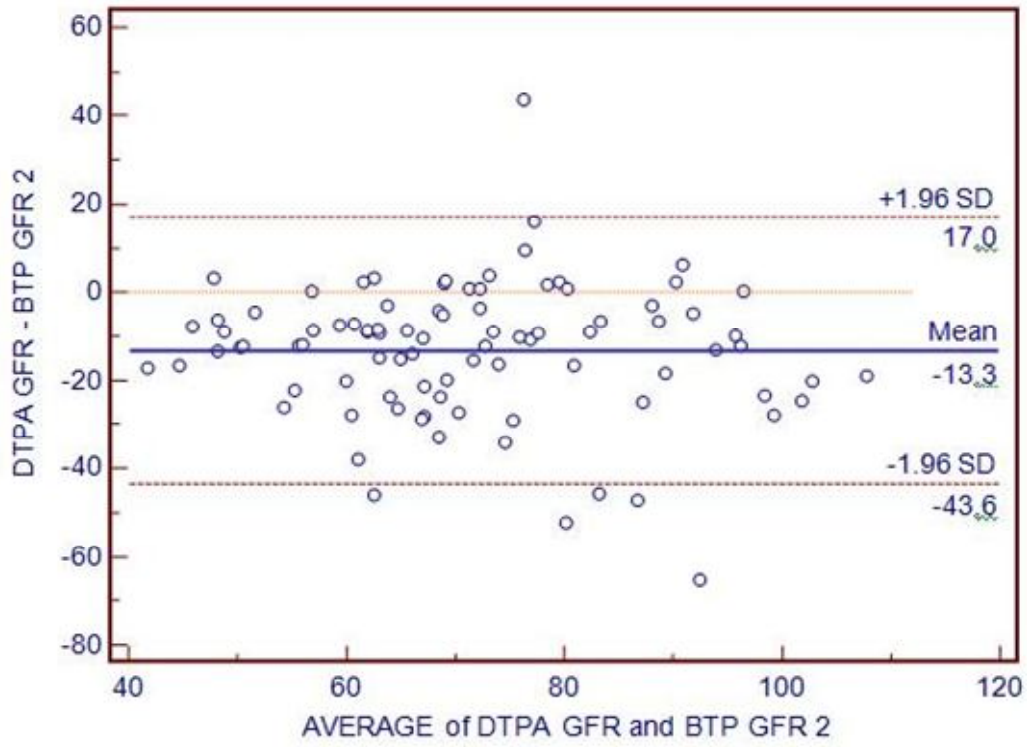
Şekil 4.7. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile Sis C GFH (Hoek) değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği.



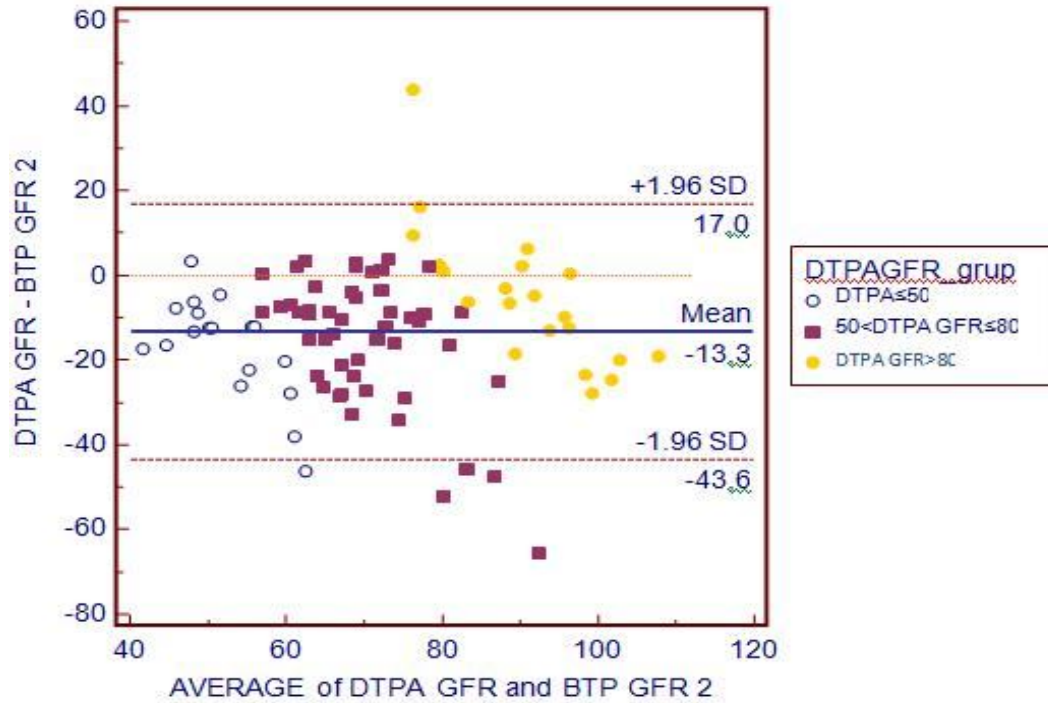
Şekil 4.8. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile BTP GFH 1 değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği.



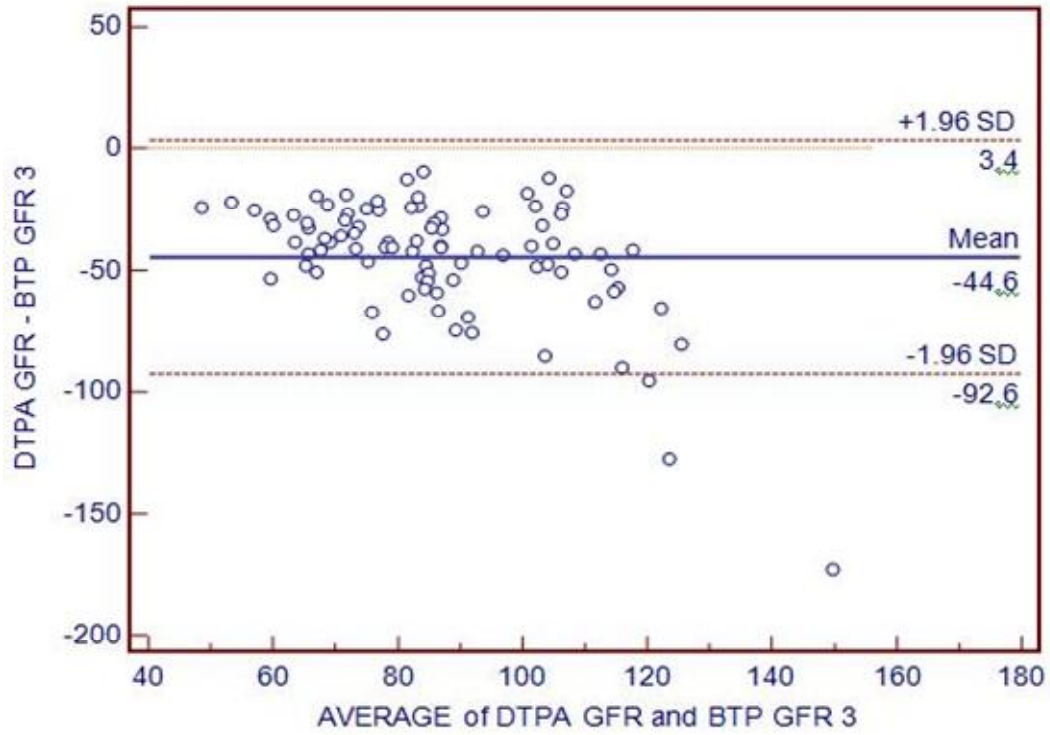
Şekil 4.9. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile BTP GFH 1 değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği.



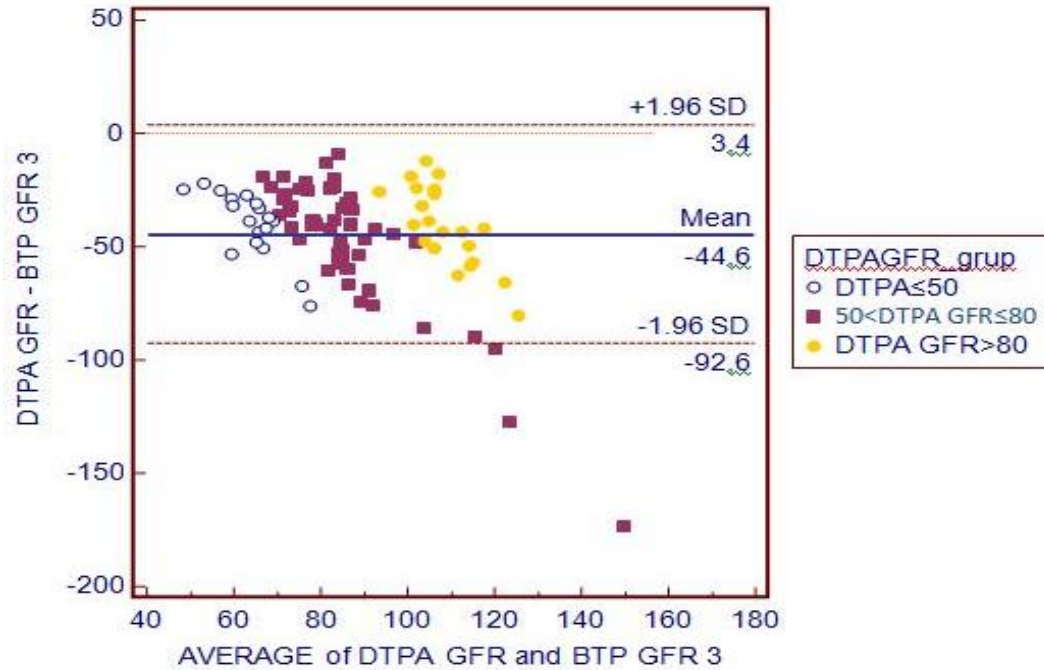
Şekil 4.10. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile BTP GFH 2 değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği.



Şekil 4.11. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile BTP GFH 2 değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği.



Şekil 4.12. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile BTP GFH 3 değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği.



Şekil 4.13. Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında Tc-99m DTPA GFH ile BTP GFH 3 değerleri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafiği.

Analiz sonucu elde edilen en güvenilir uyum aralığının Sis C GFH (Hoek) ile olduğu gözlemlendi. Ortalama fark $\pm$ SS değerleri, 0.9 ± 8.46 olarak bulundu (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Bland Altman analizi ile Tc-99m DTPA GFH ile Sis C GFH (Hoek) ve BTP GFH'ları arasında elde edilen uyum sınırları, standart sapma ve ortalama fark değerleri.

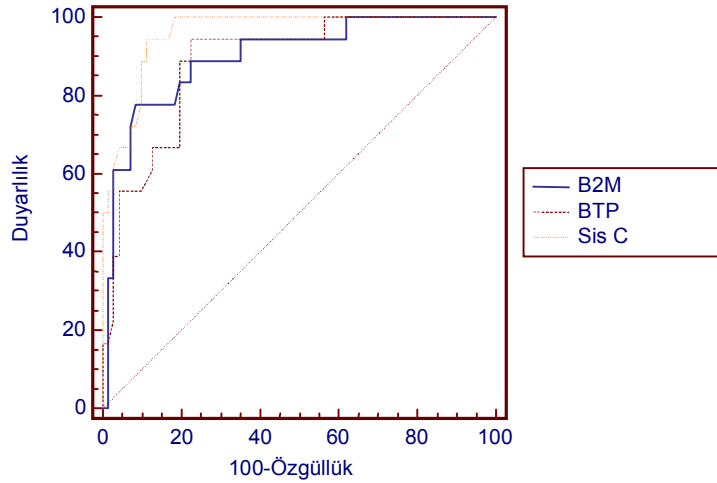
	Uyum Sınırları $d \pm 1.96 * \text{Standart Sapma}$ (%95 güven aralığında)		Standart sapma	Ortalama fark
Sis C GFH (Hoek)- DTPA GFH	-15.7	17.5	8.4	0.9
BTP GFH 1- DTPA GFH	-128.3	9.3	35.1	-59.5
BTP GFH 2- DTPA GFH	-43.6	17	15.4	-13.3
BTP GFH 3- DTPA GFH	-92,6	3,4	24.5	-44.6

Olgular Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH değerlerine göre 2 gruba ayrıldı: 1.grup (ÇKÖY GFH $\leq$ 50); 2.grup (ÇKÖY GFH>50). Bu gruptaki olgulara ait Sis C, BTP ve B2M (serum) değerlerinin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Daha sonra bu 2 gruba ait değerler karşılaştırıldı. İkinci grupta (ÇKÖY GFH>50) Sis C, BTP ve B2M(serum) değerlerinin ortalamasının 1.gruba göre anlamlı şekilde düşük olduğu izlendi (Çizelge 4.8.).

Bu iki Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH grubu referans alınarak ROC eğrisi ile değerlendirme yapıldı (Şekil 4.14). Serum Sis C için ROC eğrisinin altında kalan alan $AUC \pm SE$ (0.960 ± 0.033); BTP için (0.886 ± 0.053); B2M (serum) için (0.898 ± 0.050) olarak bulundu (Çizelge 4.9). Yapılan ROC analizi sonucu elde edilen Sis C, BTP ve B2M (serum)'e ait cut off, duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla cut off 1.35, 0.351, 3.42; duyarlılık %94, %94, %78; özgüllük %89, %78, %92 şeklinde hesaplandı (Çizelge 4.10.).

Çizelge 4.8. Sis C, BTP ve B2M değerlerinin Tc-99m DTPA GFH değeri 50 mg/ml/1.73m²'in üzerinde olan hastalardaki ortalama değerleri ve 50 mg/ml/1.73m²'in altında olan hastalardaki ortalama değerleri.

	DTPA GFH $\leq$ 50		DTPA GFH>50		P değeri
	N	ort $\pm$ std sapma	N	ort $\pm$ std sapma	
Sis C (serum)	18	1,62 $\pm$ 0,26	71	1,13 $\pm$ 0,19	<0.01
BTP (serum)	18	0,42 $\pm$ 0,07	71	0,29 $\pm$ 0,07	<0.01
B2M (serum)	18	3,95 $\pm$ 0,75	71	2,67 $\pm$ 0,68	<0.01



Şekil 4.14. Tc-99m DTPA GFH grubu (sınır değer 50 mg/ml/1.73m²) referans alınarak çizilen ROC eğrisi grafiği.

Çizelge 4.9. ROC analizi sonucu elde edilen Sis C, BTP ve B2M değerlerine ait AUC (area under curve) ve standart hata değerleri.

	AUC	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
B2M (serum)	0,898	0,0505	0,816 to 0,952
BTP (serum)	0,886	0,0530	0,801 to 0,944
Sis C (serum)	0,960	0,0330	0,895 to 0,990

Çizelge 4.10. ROC analizi sonucu elde edilen Sis C, BTP ve B2M'e ait cut off, duyarlılık ve özgüllük değerleri.

	Sis C (serum)	BTP (serum)	B2M (serum)
Cut off değeri	1.35 (mg/l)	0.351 (mg/l)	3.42 (mg/l)
Duyarlılık	%94	%94	%78
Özgüllük	%89	%78	%92

Renal tübüler zedelenmenin çok duyarlı bir belirtici olan NAG (IU/l) düzeyine göre (126) olgular 2 gruba ayrıldı: NAG düzeyi > 6.1 (tübüler hasarı olan) ve NAG düzeyi ≤ 6.1 (tübüler hasarı olmayan). NAG değeri 6.1'den küçük olan hastaların Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH ile Sis C GFH (Hoek) arasındaki korelasyona bakıldığında r değeri 0.886 olarak bulundu. NAG değeri 6.1'den büyük olan olgular için r değeri 0.673 olarak bulundu. Bu iki gruba ait korelasyon katsayıları anlamlı olarak birbirinden farklı olduğu gözlemlendi (p<0.05). Bu fark bize Sis C'nin, idrarda NAG düzeyi normal sınırlar içerisinde iken (≤6.1), yani NAG değerine göre tübüler hasar yokluğunda, hastanın GFH'nı daha doğru yansıttığını gösterdi. Aynı şekilde iki farklı grup içinde Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH ile BTP GFH2 korelasyonlarına bakıldı. NAG değeri 6.1'den küçük olan grup için r değeri 0.548, NAG değeri 6.1'den büyük olan grup için ise 0.694

bulundu ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.349$) (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11. NAG değerleri referans alınarak 2 gruba ayrılan hastaların grup içerisindeki Tc-99m DTPA GFH değeri ile Sis C GFH ve BTP GFH 2 değerleri arasında korelasyon karşılaştırmaları sonucu elde edilen r ve p değerleri ve gruplar arasındaki korelasyon farklarının değerlendirilmesi sonucu elde edilen p değeri.

		NAG $\leq$ 6,1 (N=66)	NAG $>$ 6,1 (N=23)	p
		DTPA GFH	DTPA GFH	
Sis C GFH (Hoek)	r= p=	0.886 <0.01	0.673 <0.01	0,02
BTP GFH 2	r= p=	0.548 <0.01	0,694 <0.01	0,349

B2M'nin de renal tübüler bozukluklarını göstermede iyi bir belirteç olduğu belirtilmektedir (70). İdrarda ölçülen B2M'in referans aralığı 0.01-0.2 mg/l şeklindedir. Biz de çalışmamızdaki olguları idrardaki B2M değerlerine göre olguları 2 gruba ayırdık (1. grup: B2M $\leq$ 0.2 mg/l; 2.grup: B2M $>$ 0.2 mg/l). Bu 2 grup içerisinde altın standart yöntemimiz olan Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH verilerimiz ile Sis C GFH(Hoek) ve BTP GFH2 arasındaki korelasyonlara baktık. Birinci grupta Sis C GFH ile yapılan korelasyon değerlendirmesinde $r=0.849$ ($p<0.01$); 2. gupta ise $r=0.840$ ($p<0.01$) bulundu. Bu iki grup arasındaki korelasyon farkları değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değere ulaşamadı ($p=0.890$). BTP GFH2 ile yapılan korelasyon analizlerinde ise 1. grupta $r=0.698$, ($p<0.01$), 2.grupda $r=0.433$ ($p<0.01$) değerlerine ulaşıldı. Bu iki grubun korelasyonları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.073$) (Çizelge 4.12.).

Çizelge 4.12. B2M değerleri referans alınarak 2 gruba ayrılan hastaların grup içerisindeki Tc-99m DTPA GFH değeri ile Sis C GFH ve BTP GFH 2 değerleri arasında korelasyon karşılaştırmaları sonucu elde edilen r ve p değerleri ve gruplar arasındaki korelasyon farklarının değerlendirilmesi sonucu elde edilen p değeri.

		B2M (idrar) $\leq$ 0.2 (mg/l) (N=52)	B2M (idrar) $>$ 0.2 (mg/l) (N=37)	p
		DTPA GFH	DTPA GFH	
Sis C GFH (Hoek)	r= p=	0.849 <0.01	0.840 <0.01	0,890
BTP GFH 2	r= p=	0.698 <0.01	0.433 <0.01	0.073

5. TARTIŞMA

Böbrek fonksiyonlarını göstermede Tc-99m DTPA veya Cr-51 EDTA kan örnekli GFH ölçüm yöntemlerinin inülinin sürekli infüzyon metodu ile benzer sonuçlar verdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (112,114,127,128). Rehling ve ark (129) inülini altın standart olarak kabul ettikleri çalışmada Tc-99m DTPA-inülin klirens oranını 0.97 olarak bildirmişler ve Tc-99m DTPA klirensinin inülin klirensi ile iyi derecede korele olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH değerinin inülin klirensine göre yalnızca ortalama 3.5 ml/dk daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Biz de literatürdeki bu bulgular ışığında çalışmamızda Tc-99m DTPA ÇKÖY'ni referans kabul ederek Sis C ve BTP kullanarak hesaplanan GFH değerlerini ÇKÖY ile hesaplanan GFH değerleri ile karşılaştırdık ve bu yöntemlerin de klinikte güvenle kullanılıp kullanılamayacağını araştırdık.

Son yıllarda GFH ölçümünde oldukça hassas olduğu belirtilen ve GFH'nın endojen belirteci olarak kreatinine alternatif olarak gösterilen Sis C kullanılmaya başlanmıştır. Sis C düzeyi yaş, cinsiyet ve kas kitlesinden etkilenmemesi nedeni ile 24 saatlik kreatinin klirensine alternatif bir değer olarak kullanılmasına neden olmuştur. Ancak Sis C düzeyi immünsupresyon durumunda, inflamasyon, malign hastalıklarda, steroid tedavisinde ve kemoterapi alımında etkilenmekte olup, böbrek fonksiyonlarını değerlendirmekte yeterli olamamaktadır (15,130-133).

Sis C düşük molekül ağırlıklı endojen bir protein olması nedeni ile glomerülden serbest filtrasyona uğrar ve proksimal tubulus hücrelerinde metabolize edilerek tekrar dolaşıma giremez. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının normal sınırlarda bulunması durumunda Sis C değeri de normal aralıkta kalmaktadır (134).

Sis C'nin GFH'nı yansıtmadaki değeri ile ilgili değişik olgu gruplarını içeren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ancak transplant hastalarındaki kullanımı hem sınırlı hem de sonuçları henüz tartışmalıdır. Zahran ve ark. (12) transplant hastalarında GFH ölçümünde Sis C'nin serum kreatinine herhangi bir üstünlüğü olmadığını bildirirken, Maillard ve ark. (13), Pöge ve ark. (14) Sis C'nin serum kreatinine tercih edilmesi gerektiğini yaptıkları çalışmalarda vurgulamışlardır.

Coll ve ark. (134) yaptıkları çalışmada, GFH'nı ölçmede serum Sis C düzeyinin serum kreatinine göre duyarlılığının (%93.4, %86.8) daha yüksek olduğunu

bulmuşlardır. Özellikle hafif böbrek hasarında, erken böbrek yetmezliğinin belirlenmesinde Sis C'nin önemini vurgulamışlardır. Simonsen ve ark.nın (135) yaptıkları çalışmada ise serum kreatinin, Sis C ve B2M seviyelerinin, Cr-51 EDTA klirensi ile çok yakın korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Randers ve ark. (136) ise böbrek fonksiyonları farklı derecelerde bozuk olan çocuk ve erişkin hastalarda GFH'nin belirlenmesinde serum Sis C değerlerinin, serum kreatinine göre daha doğru sonuç verdiğini belirtmişlerdir. Bunun yanısıra Akbaş ve ark. (137), 75 transplant hastasının serum kreatinin ve Sis C değerlerini karşılaştırmışlar ve renal transplantasyonlu hastalarda renal fonksiyonların değerlendirilmesinde azalmış GFH'nin belirlenmesinin önemini vurgulayarak, serum Sis C değerinin serum kreatinine göre daha iyi bir belirteç olduğunu göstermişlerdir.

Ancak Keevil (138) ve Risch'in (139) yaptıkları çalışmalar da Sis C'nin bireysel varyasyonunun serum kreatinine göre daha fazla olduğunu, bu nedenle serum kreatinin değerinin, Sis C'ye göre daha iyi bir belirteç olduğunu ifade etmişlerdir.

Uslu ve ark. (140) ise plazma kreatinin seviyeleri 0.6-8.7 mg/dl arasında değişen 105 olgunun Tc-99m DTPA ile tek ya da iki kan örneği alınarak hesaplanan GFH sonuçlarını referans alarak Sis C ile karşılaştırmışlardır. Buna göre kreatinin klirensinin Sis C'ye göre daha iyi korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır.

Rule ve ark. (123) farklı klinik durumları olan 460 hasta ile yaptıkları çalışmada özellikle böbrek patolojisi olan 204 hastada sağlıklı olanlara göre Sis C ve GFH arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi güçlü korelasyon gözlemlemişlerdir ($r^2=0.853$). Bu çalışmada Sis C, kreatinine göre daha yüksek korelasyon göstermiş olmasına rağmen, inflamasyon, immunsupresyon gibi faktörlerden etkilendiği belirtilerek, Sis C'nin tam anlamıyla GFH belirteci olamayacağını vurgulamışlardır.

R.J.MacIsaac ve ark. (122) diyabet hastası olan 251 hastanın Tc 99m DTPA yöntemiyle GFH'larını hesaplamışlar ve daha sonra bu hastaların 125'i Sis C kullanılarak, 126 hastanın ise MDRD yöntemiyle tekrar GFH'ları hesaplanmıştır. Bu çalışmada yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır: Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH (89.2 ± 3); Sis C GFH (86.8 ± 2.5); MDRD GFH (87 ± 2.8). Bizim çalışmamızda ise Tc 99m DTPA ÇKÖY GFH, 64.87 ± 16.25 ; Sis C GFH(Hoek), 63.97 ± 15.01 ; MDRD GFH ise 86.61 ± 24.18 olarak hesaplanmıştır. Altın standart yöntem olan Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH ile diğer yöntemlerle hesaplanan GFH değeri

arasındaki korelasyona bakıldığında, stabil greft fonksiyonu olan böbrek transplant olgularında en yüksek korelasyon değerinin Sis C GFH ile olduğu gözlenmiştir.

Grubb ve ark. (121) yaşları 0.3 ile 96 arasında değişen 536 hastada Sis C kullanılarak hesaplanan GFH ile yaygın olarak kullanılan MDRD ve Sewartz yöntemleriyle hesaplanan GFH'ları karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak bu çalışmada Sis C ile hesaplanan GFH'nın diğer yöntemlerle eşit veya bizim çalışmamızda olduğu gibi daha iyi oranda sonuçlar verdiği gözlenmiştir.

Larson ve ark.(119)'ının 40 kadın, 60 erkek olmak üzere toplam 100 hasta ile yaptıkları çalışmada Sis C ve kreatinin değerlerini iohexol klerensi ile karşılaştırmışlar ve Sis C'nin ($r^2=0.91$), kreatinine ($r^2=0.84$) göre daha yüksek korelasyon gösterdiğini saptamışlardır.

Filler ve ark. (118) yaşları 1 ile 18 arasında değişen, değişik böbrek patolojileri olan 536 hasta ile yaptıkları çalışmada Tc 99m DTPA TKÖY ile hesaplanan GFH'ı altın standart olarak kabul etmişler. Sis C ve Schwartz formülüyle hesapladıkları GFH'lar ile karşılaştırmışlardır. Yapılan Bland-Altman analizinde Sis C ile hesaplanan GFH'nın, Schwartz formülüne göre hesaplanan GFH'na oranla daha düşük ortalama farka sahip olduğunu ve daha doğru sonuç verdiğini göstermişlerdir.

Hoek ve ark. (117) 30 olgunun tip 2 diabet hastası olduğu 93 hastanın I^{125} iotholamate ile GFH değerlerini hesaplamışlar. Ayrıca 23 hastanın 2 yıl sonra tekrar GFH değerlerine bakılmış. I^{125} iotholamate yöntemiyle hesaplanan GFH değerleri, Cockcroft ve Gault (C&G) formülü ile hesaplanan GFH değerleri ve Sis C değerleri ile karşılaştırılmış. Elde edilen korelasyonlar 1/Sis C için $r=0.873$, C&G formülü için $r=0.876$ şeklinde bulunmuştur. Çizilen ROC eğrisi ile Sis C, C&G GFH ve kreatinine ait AUC değerleri hesaplanmıştır: (Sis C, 0.931; C&G GFH, 0.938; Kreatinin, 0.848). Sis C ve C&G GFH'a ait AUC değerleri anlamlı olarak kreatininden yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmada 2 yıl sonra tekrar GFH değerleri belirlenen hastaların GFH'larındaki değişimlerin Sis C tarafından daha doğru olarak gösterildiği belirtilmiştir. Bu bağlamda takipte Sis C'nin iyi bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir.

Le Bricon ve ark. (116) böbrek nakli olmuş ve üzerinden en az 3 ay geçmiş olan 25 hasta ile çalışmışlar. Hastaların Cr^{51} -EDTA klerens yöntemi ile GFH'ları ölçülmüş. Daha sonra 24 saatlik kreatinin klerensi, Sis C ve kreatinin ile korelasyonlarına bakılmış.. Her 3 parametre de iyi korelasyon göstermiş olup, 24 saatlik kreatinin klirensi, Cr -51 EDTA klirens yöntemine göre GFH değerini %40 oranında yüksek göstermiş ve

GFH değeri 60-80 ml/min/1.73m² arasında değişen 6 hastada yanlış negatif sonuçlar izlenmiştir. Plazma kreatinin, GFH'nı %30 oranında yüksek göstermiştir. Ayrıca GFH değeri >60 ml/min/1.73m² olan hastaların 7'sinde yanlış negatif sonuç izlenmiştir. Sis C kullanılarak hesaplanan GFH değerleri, Cr-51 EDTA klirens değerleri ile karşılaştırıldığında %14 oranında yüksek gösterdiği izlenmiştir. Ayrıca bunun yanında yanlış negatif sonuç gözlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda ise altın standart yöntem olan Tc-99m DTPA ÇKÖY ile Sis C GFH(Hoek) arasında istatistiksel olarak anlamlı ($r=0.856$, $p<0.01$) korelasyon saptanmış ve BTP GFH'e oranla daha iyi korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca yapılan Bland Altman analizinde en iyi uyumun da Sis C GFH (Hoek) ile olduğu (%95 güven aralığında; ortalama fark 0.9) gözlenmiştir. Olguları GFH değerlerine göre ayırdığımızda (Grup I, II, III) en iyi korelasyon değerinin ve uyumun Grup II'de (GFH: 50-80 ml/dk/1.73m²) olduğu saptanmıştır. Bunun nedeninin her üç grupta olgu sayısının eşit olmamasından ve grup I ve III'de daha az sayıda olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

GFH'nın belirlenmesinde diğer alternatif bir yöntem son yıllarda bildirilen serum BTP'dir. BTP, düşük molekül ağırlıklı ve prostaglandin D sentaz grubundan bir enzimdir. Vücutta overler dışında tüm dokularda bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda BTP'nin erişkin hasta popülasyonunda Sis C gibi GFH'nı yansıtan bir marker olabileceği vurgulanmıştır (17,18). Ancak literatürde böbrek transplantasyonu yapılmış olgularda BTP düzeyi ile GFH'nın belirlenebilmesine ait yeteri kadar çalışma mevcut olmayıp, mevcut çalışma sonuçları tartışmalıdır (19,20).

Pöge ve ark. (20) böbrek nakli olan 187 hastada BTP'in GFH'nı yansıtmadaki etkinliğini araştırmışlardır. Altın standart olarak Tc-99m DTPA yöntemi ile hesaplanan GFH kabul edilerek, BTP kullanarak 3 ayrı formülle hesaplanan GFH'ları ve re-expressed MDRD formülü ile hesaplanan GFH değerleri karşılaştırılmış ve BTP kullanarak hesaplanan GFH değerlerinin, re-expressed MDRD yönteminden anlamlı şekilde üstün olmadığı gözlenmiştir. Biz de çalışmamızda Pöge ve ark.'nın çalışmasında belirtilen 3 ayrı formülle BTP GFH'nı hesaplayarak Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH ile BTP GFH arasındaki korelasyona baktık: BTP GFH 1 için $r=0.512$, BTP GFH 2 için $r=0.583$, BTP GFH 3 için $r=0.600$ şeklinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptadık. Bland-Altman analizi ile %95 güven aralığında, Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH ile BTP GFH arasındaki uyuma baktığımızda BTP GFH 2 (ortalama fark -13.3) ile en iyi

uyumun olduğunu gözlemledik. BTP GFH 2 ile ortalama fark $\pm 1.96SS$ 'nın yüksek olması nedeniyle bu değerlerin klinik kullanımda anlamlı olamayacağını düşünmekteyiz.

Gerhardt ve ark. (141), karaciğer nakli olan 52 hastada Tc-99m DTPA GFH yöntemini altın standart kabul ederek BTP, kreatinin, Sis C ve MDRD yöntemlerini karşılaştırmışlardır. GFH değeri $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ sınır değeri kabul edilerek ROC eğrileri çizilmiş ve birbirine yakın AUC değerleri elde edilmiştir (BTP, 0.806; kreatinin, 0.754; Sis C, 0.760). Beş ayrı formülle BTP kullanarak hesaplanan GFH değerleri, MDRD ile karşılaştırılmış ancak anlamlı bir üstünlük görülmemiştir. Bizim çalışmamızda GFH değeri $50 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 'yi sınır değeri kabul edilerek ROC eğrisi çizdirdiğimizde; Sis C için 0.960, BTP için 0.886 AUC değerlerine ulaştık.

Biz çalışmamızda Sis C'nin BTP'e oranla GFH'nı göstermede daha etkili olduğunu bulduk. Ancak literatürde BTP ile yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yeni yapılacak çalışmalar ile birlikte BTP'in GFH'nı yansıtmadaki değeri daha çok aydınlatılmış olacaktır.

Ayrıca çalışmamızda olgular, tübüler hasar belirteci olan idrar NAG ve B2M değerlerine göre gruplara ayrılmıştır. NAG değeri normal (≤ 6.1) olan hastaların Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH ile Sis C GFH(Hoek) arasındaki korelasyona bakılmış ve r değeri 0.886 olarak bulunmuştur. İdrar NAG değeri artmış (>6.1) olan olgularda ise r değeri 0.673 olarak saptanmıştır. Bu iki gruba ait korelasyon katsayıları anlamlı olarak birbirinden farklı bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu fark bize Sis C'nin, idrar NAG düzeyi normal sınırlar içerisinde iken, yani NAG değerine göre tübüler hasar yok iken, hastanın GFH'nı daha doğru yansıttığını göstermiştir. Ancak Sis C için geçerli olan bu fark BTP ile yapılan karşılaştırmalarda izlenmemiştir. İdrar B2M düzeyine göre olguları ayırdığımız da B2M düzeyi yüksek ve normal olan olguların tümünde Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH'nin, Sis C GFH(Hoek) ve BTP GFH 2 ile korelasyonları açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

6. SONUÇLAR

Literatürde, böbrek transplantasyonu yapılmış olgularda GFH ölçümünde Sis C'nin değeri ile ilgili bilgi kısıtlıdır ve sonuçlar tartışmalıdır. Biz çalışmamızda Sis C'nin özellikle tübüler hasarı olmayan olgularda GFH'nı yansıtmada iyi bir belirteç olabileceğini gösterdik.

Literatürde, Sis C'nin GFH'nı yansıtmada böbrek tübüler hasar derecesinden ne kadar etkilendiğine ait bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda hastaları tübüler hasar belirteci olan idrar NAG ve B2M düzeylerine göre ayırdığımızda; idrar NAG değeri normal sınırlar içerisinde iken, Sis C'nin GFH'nı daha doğru yansıttığını gözlemledik. Bu sonuçlara göre böbrek transplantasyonu yapılmış tübül hasarı olmayan olguların GFH takibinde Sis C'nin kullanılabileceğini, ancak tübül hasarı gelişmiş olgularda altın standart yöntem olan Tc-99m DTPA ÇKÖY'nin kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Literatürde, böbrek transplantasyonu yapılmış olgularda GFH belirteci olarak BTP'nin kullanımı ile ilgili yeteri kadar çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda BTP değeri ile hesaplanan GFH'nın transplante böbreğin fonksiyonunu göstermede yetersiz olduğunu bulduk. Ayrıca literatürde, Sis C ile BTP'in GFH'nı yansıtmadaki karşılaştırmalı performanslarını gösteren çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan bizim çalışmamız ilktir. Biz BTP'in GFH'nı yansıtmada iyi bir belirteç olamayacağını; Sis C'nin GFH'nı yansıtmada BTP'e oranla daha iyi bir belirteç olduğunu saptadık.

Sonuç olarak, böbrek transplant hastalarının izleminde önemli bir parametre olan GFH'nın belirlenmesinde Sis C'nin böbrek tübül hasarı gelişmemiş olgularda iyi bir belirteç olduğunu ancak BTP'in aynı oranda iyi bir belirteç olmadığını saptadık.

7. ÖZET

STABİL GREFT FONKSİYONU OLAN BÖBREK TRANSPLANTASYON OLGULARINDA GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI ÖLÇÜMÜNDE SİSTATİN C ve BETA TRACE PROTEİN'İN KLİNİK DEĞERİ; Tc 99m DTPA KAN ÖRNEKLİ YÖNTEM İLE KARŞILAŞTIRMA

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ölçümü böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesidir. Bu nedenle böbrek transplantasyonunda grefte ait GFH ölçümü çok önemlidir. GFH ölçümünde altın standart yöntem inülin klirensidir. Ancak inülin klirensi oldukça zahmetli, zaman alıcı ve ekonomik olmayan bir analiz yöntemidir. Bu nedenle gerek bilimsel çalışmalarda, gerekse rutin çalışmalarda inülin klirensi ile korelasyonu ve uyumu yüksek olan Nükleer Tıp yöntemleri (Tc-99m DTPA, Cr-51 EDTA) tercih edilmektedir. Ayrıca son yıllarda GFH ölçümünde sistatin C (Sis C) ve beta trace protein (BTP) de kullanılmaktadır. Ancak literatürde, böbrek transplantasyon olgularında GFH ölçümünde Sis C ve BTP'nin değeri ile ilgili bilgiler kısıtlıdır ve sonuçlar tartışmalıdır. Bu çalışmada böbrek greft fonksiyonları stabil olan transplant hastalarında GFH'nın belirlenmesinde Sis C ve BTP'nin etkinliğini belirlemek amaçlanmıştır.

Çalışmaya böbrek nakli sonrası en az 6 ay geçmiş olan, klinik ve laboratuvar olarak stabil greft fonksiyonu olan, yaşları 19 ile 67 arasında değişen (yaş ortalaması: 38.15), 60 erkek, 29 kadın, toplam 89 böbrek transplant hastası dahil edildi. Çalışmada 3 farklı yöntemle hastaların GFH'ları hesaplandı: **1)** Altın standart yöntem olan Tc-99m DTPA çift kan örnek yöntemi (ÇKÖY) ile GFH hesaplandı; **2)** Serum Sis C (mg/l) düzeyi ile 8 ayrı formül kullanarak GFH hesaplandı; **3)** Serum BTP (mg/l) düzeyi ölçülerek 3 ayrı formül ile GFH hesaplandı.

Sis C ve BTP kullanarak hesaplanan GFH'larının, Tc-99m DTPA ÇKÖY ile hesaplanan GFH'ları ile korelasyonlarına bakıldı. Her iki parametre ile hesaplanan GFH'ları, altın standart yöntem ile anlamlı olarak korele bulundu. Ancak Sis C ile hesaplanan GFH değerleri, BTP ile hesaplan GFH değerlerine oranla daha yüksek korelasyon gösterdi. Ayrıca regresyon analizi ile Sis C ve BTP'in Tc-99m DTPA ÇKÖY GFH'nı yansıtmadaki performansları karşılıklı olarak değerlendirildiğinde Sis C'nin Tc-

99m DTPA KÖY GFH'nı yansıtmadaki p değeri <0.01, BTP'in Tc-99m DTPA KÖY GFH'nı yansıtmadaki p değeri =0.706 bulundu.

Bland Altman analizi kullanılarak %95 güven aralığında (ortalama $\pm$ 1.96SS), Tc-99m DTPA KÖY GFH değeri ile Sis C ve BTP kullanarak hesaplanan GFH değeri arasındaki fark değerlerinin saçılım grafikleri oluşturuldu. Analiz sonucu elde edilen en güvenilir uyum aralığının Sis C ile hesaplanan GFH ile olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak çalışmamızda, Sis C'nin transplante böbreğin GFH'nı yansıtmada iyi bir belirteç olabileceğini gösterdik. Ancak BTP değeri ile hesaplanan GFH'nın transplante böbreğin fonksiyonunu göstermede yetersiz olduğunu bulduk. Bu bulgulara göre çalışmamızdaki veriler Sis C'nin, BTP ile karşılaştırıldığında GFH'yi yansıtmada daha üstün olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), Sistatin C (Sis C), Beta Trace Protein (BTP).

8. ABSTRACT

CLINICAL VALUE OF CYSTATIN C AND BETA TRACE PROTEIN IN GLOMERULAR FILTRATION RATE IN RENAL TRANSPLANT CASES WITH STABLE RENAL GRAFT FUNCTIONS; COMPARISON BY Tc 99m DTPA PLASMA SAMPLE METHOD

Glomerular filtration rate (GFR) is the best indicator of the renal function. Therefore, measurement of the graft's GFR is of paramount importance in renal transplantations. Gold standard for GFR measurement is inulin clearance. However, its measurement is inconvenient, time-consuming, and non-economic. Thus, in both scientific studies and routine clinical practice Nuclear medicine methods (Tc-99m DTPA, Cr-51 EDTA) are preferred, which are highly correlated with inulin clearance. In addition, recently cystatin C (cys C) and beta trace protein (BTP) are also used for this purpose. In literature, however, data are limited about the clinical value of cys C and BTP in GFR measurement in renal transplant cases and the results have been inconclusive.

In this study, we aimed to determine the efficiency of cys C and BTP in determination of GFR in transplant patients with stable renal graft functions.

A total of 89 (60 males, 29 females) renal transplant patients aged 19 to 67 years (mean 38.15 years) were included, who had undergone renal transplantation at least 6 months before study enrollment and had stable graft functions according to clinical and laboratory criteria. GFR was calculated with three different methods: **1)** Using the gold standard Tc-99m DTPA two plasma sample method; **2)** Using 8 different formula containing cys C (mg/l) to calculate GFR; **3)** Using 3 different formula containing BTP (mg/l).

Correlation of GFR values calculated with cys C and BTP with that obtained with Tc-99m DTPA two plasma sample method was assessed. GFRs calculated with both methods were significantly correlated with that calculated with gold standard method. However, GFR values obtained with cys C had a better correlation compared to those of BTP. Also using regression analysis, performances of cys C and BTP in predicting GFR

calculated with Tc-99m DTPA two plasma sample method were compared and a p value $< 0,01$ was obtained for cys C and 0,706 for BTP.

Using Bland Altman analysis, scatter graphics of the differences between GFR values calculated using Tc-99m DTPA two plasma sample method and those calculated with cys C, BTP at a confidence interval of 95% (mean $\pm$ 1.96SD). The GFR value obtained with cys C had the most reliable consistency.

As a conclusion, we showed that cys C may be a good marker for GFR of transplanted kidney. We also found that GFR value calculated with BTP failed to show GFR of the transplanted kidney. Based on these results, our study demonstrated that cys C is superior to BTP in reflecting GFR.

Key words: Glomerular Filtration Rate (GFR), Cystatin C (cys C), Beta Trace Protein (BTP).

9. KAYNAKLAR

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
2. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 262-9.
3. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002; 62: 311-8.
4. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82: 603-11.
5. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 167-84.
6. Sambataro M, Thomaseth K, Pacini G, Robaudo C, Carraro A, Bruseghin M, et al. Plasma clearance rate of ⁵¹Cr-EDTA provides a precise and convenient technique for measurement of glomerular filtration rate in diabetic humans. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 118-27.
7. Agarwal R. Reproducibility of renal function measurements in adult men with diabetic nephropathy: research and clinical implications. *Am J Nephrol* 2007; 27: 92-100.
8. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41: 467-550.
9. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Piéroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1664-86.
10. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-8.
11. Khyse-Anderson J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle enhanced turbidimetric method is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40: 921-6.
12. Zahran A, Querishi M, Shoker A. Comparison between creatinine and cystatin C-based GFR equations in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2659-68.
13. Maillard N, Mariat C, Bonneau C, Mehdi M, Thibaudin L, Laporte S, et al. Cystatin C-based equations in renal transplantation: moving toward a better glomerular filtration rate prediction? *Transplantation* 2008; 85: 1855-8.
14. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Kid Int* 2006; 70: 204-10.
15. Aydın F, Tezcan G, Güngör Ö, Cengiz AK, Hazar V, Akman S, et al. Can serum cystatin C reflect glomerular filtration rate accurately in the pediatric patients under the

- chemotherapeutic treatment? : a comparative study with Tc-99m DTPA two plasma sample method. Nucl Med Commun 2010; 31: 301-6.
16. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney Int 2004; 65: 1416–21.
 17. Priem F, Althaus H, Birnbaum M, Sinha P, Conradt HS, Jung K. Beta-trace protein in serum: a new marker of glomerular filtration rate in creatinine-blind range. Clin Chem 1999; 45: 567-8.
 18. Pöge U, Gerhardt TM, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Beta-trace protein is an alternative marker for glomerular filtration rate in renal transplantation patients. Clin Chem 2005; 51: 1531-3.
 19. White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Hussain N, Dinh L, et al. A novel equation to estimate glomerular filtration rate using beta-trace protein. Clin Chem 2007; 53: 1965-8.
 20. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Beta-trace protein-based equations for calculation of GFR in renal transplant recipients. Am J Transplant 2008; 8: 608-15.
 21. Cuckow PM, Nyirady P. Embryology and Pathophysiology of the Kidneys and Urinary Tracts ‘Pediatric Urology’, WB Saunders Company, Philadelphia, 2001; 3-13.
 22. Tahmaz ML, Dayanç M. Neonatal Hidronefroz, Güncel çocuk ürolojisi, Atlas Kitapçılık, Ankara 2004; 97-116.
 23. Drake RL, Vogl Wayne, Mitchell AW (eds). Gray's anatomy. Çeviri: Yıldırım M. Gray's anatomi, Ankara: Güneş Kitabevi 2007; 320-1.
 24. Yıldırım M. Topografik Anatomi, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti 2004; 258.
 25. Koeppen BM, Stanton BA (eds). Renal Physiology, St. Louis Mosby 2001; 3-4.
 26. Arthur C. Guyton Tıbbi Fizyoloji Kitabı. Nobel Tıp Kitabevi 1989; cilt 1: 505-21.
 27. Sezgin Ş. Özet Temel ve Klinik Bilimler Anatomi, Ankara, Güneş Kitabevi 1989; 1: 25-33.
 28. Behrman RE, Vaughan VC. Nelson Textbook of Pediatrics 13th ed. WB Saunders Co, Philadelphia, London 1987; 13: 348-75.
 29. Silbernagl S, Despopulos A. Renkli fizyoloji atlası, Arkadaş Tıp Kitapları 1990; 108-15.
 30. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 2. Endokrin sistem ve hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi 1990; 1354-71.
 31. Schaap GH, Bilo HJG, Alferink THR, Oe PL, Donker AJ. The effect of a high protein intake on renal function of patients with chronic renal insufficiency. Nephron 1987; 47: 51.
 32. Guyton AC, Hall JE (Çeviri: H. Çavuşoğlu). Tıbbi Fizyoloji. İstanbul Nobel Kitabevi. 10. Baskı 2001; 280-2.
 33. Vander AJ. Renal Physiology. New York, McGrawHill 1980; 23-47.
 34. Cantez S, Görpe A. Pratik Nükleer Tıp 2002; 139-41.
 35. Öztürk E, Sert S, Bayhan H. Renal parankimal transit süresinin saptanmasında dekonvolüsyon tekniğinin diğer yöntemlere üstünlükleri. V.Ulusal Nükleer Tıp ve Biyolojik Bilimler Kongresi. İzmir 1989.11; 2-4.
 36. Hostetter TH. Diabetic Nephropathy: metabolic versus hemodynamic considerations. Diabetes Care 1992; 15: 1205-15.

37. Mogensen CE. Renal function changes in diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 872.
38. Sandahl Christiansen J, Christensen CK, Hermansen K, Pedersen EB, Mogensen CE. Enhancement of glomerular filtration rate and renal plasma flow by oral glucose load in well controlled insulin-dependent diabetics. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 265-72.
39. Osterby R. Basement membrane morphology in diabetes mellitus. New York, Medical Examination Publishing 1983; 220-3.
40. Daniel J. Santa Cruz. Variants of common glomerulopathies versus rare disease. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2002; 3: 171-3.
41. Ganong WF. Review of medical physiology, ed 8, Los Altos, Lange Medical Publications 1977; 527.
42. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
43. Dolar PD, Alpen EL, Theil GR. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 1962; 32: 65-79.
44. Boron, Walter F, Boulpaep, Emile L. *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2005.
45. Guyton AC, Hall JE (eds). *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders 1996; 321.
46. Tiryaki Ö, Usalan C. Glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of International Medical Sciences* 2006; 2(38): 1-7.
47. Köken T. Renal işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan laboratuvar yöntemleri yardımıyla böbrek yetmezliğinin erken tanınması. *J of Int Med Sci* 2005; 1(38): 77-82.
48. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J ve Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *American Journal of Clinical Nutrition* 1983; 37: 478-94.
49. Brochner-Mortensen J. Current status on assessment and measurement of glomerular filtration rate. *Clinical Physiology* 1985; 5: 1-17.
50. Gaspari F, Perico N, Matalone M, Signorini O, Azzollini N, Mister M, et al. Precision of plasma clearance of iothexol for estimation of GFH in patients with renal disease. *Journal of American Society of Nephrology* 1998; 9: 310-3.
51. Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E, et al. Plasma clearance of nonradioactive iothexol as a measure of glomerular filtration rate. *Journal of American Society of Nephrology* 1995; 6: 257-63.
52. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG. How to measure renal function in clinical practice. *British Medical Journal* 2006; 7: 333(7571): 733-7.
53. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG, et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the modification of diet in renal disease study. *American Journal of Kidney Disease* 1996; 27: 652- 63.
54. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1996; 58(2): 259-63.

55. Lamb EJ, Tomson CR, Roderick PJ. Clinical Sciences Reviews Committee of the Association for Clinical Biochemistry. Estimating kidney function in adults using formulae. *Annals of Clinical Biochemistry* 2005; 42: 321-45.
56. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate. *Postgraduate Medicine* 2001; 110: 55- 62.
57. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG, et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the modification of diet in renal disease study. *American Journal of Kidney Disease* 1996; 27: 652-63.
58. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Annals of Internal Medicine* 1995; 123: 754-62.
59. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek J, et al. Expressing the MDRD study equation for estimating GFH with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. *Journal of American Society of Nephrology* 2005; 16: 69A.
60. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, Du CG, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *American Journal of Kidney Disease* 46: 233-41.
61. Poge U, Gerhardt T, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. MDRD equations for estimation of GFH in renal transplant recipients. *Am J of Transplant* 2005; 5: 1306-11.
62. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J of Am Soc of Nephrol* 2000; 11: A0828.
63. Jung K. Low-molecular-mass proteins in serum and their relationship to the glomerular filtration rate. *Nephron* 1987; 47: 160-8.
64. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2- microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Medica Scandinavica* 1985; 218(5): 499-503.
65. Filler G. How to measure renal function in children – What is the role of cystatin C? *Current Pediatric Reviews* 2006; 2: 225-31.
66. Bianchi C, Donadio C, Tramonti G, Consani C, Lorusso P, Rossi G. Reappraisal of serum beta2-microglobulin as marker of GFH. *Renal Failure* 2001; 23(3-4): 419-29.
67. Akoğlu E. Beta-2 mikroglobulin ve amiloidozis. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1996; 5(1): 1-4.
68. Filler G, Witt I, Priem F, Ehrich JH, Jung K. Are cystatin C and beta 2-microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? *Clinical Chemistry* 1997; 43(6): 1077-8.
69. Jovanovic D, Krstivojevic P, Obradovic I, Durdevic V, Dukanovic L. Serum cystatin C and beta2-microglobulin as markers of glomerular filtration rate. *Renal Failure* 2003; 25(1): 123-33.
70. Mojiminiyi OA, Abdella N. Evaluation of cystatin C and beta-2 microglobulin as markers of renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Complications* 2003; 17(3): 160-8.

71. Barrett AJ. The cystatins: small protein inhibitors of cysteine proteinases. *Progress in Clinical and Biological Research* 1985; 180: 105–16.
72. Abrahamson M, Dalboge H, Olafsson I. Efficient production of native, biologically active human cystatin C by *Escherichia coli*. *Federation of European Biochemical Societies Letters* 1988; 236: 14–8.
73. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Journal of Biochemistry* 1990; 268: 287–94.
74. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2004; 41: 467–550.
75. Tenstad O, Roald AB, Grubb A. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation* 1996; 56: 409–14.
76. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Archives of Disease in Childhood* 2000; 82(1): 71-5.
77. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Sistatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clinical Chemistry* 2002; 48: 699-707.
78. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum sistatin C in children. *Clinical Chemistry* 1999; 45(10): 1856-8.
79. Kos J, Stabuc B, Cimerman N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clinical Chemistry*; 44: 2556–7.
80. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and bloodpressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Eng J of Med*; 330: 877-84.
81. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *American Journal of Kidney Disease* 2002; 39: 920-9.
82. Kashtan CE, Abousedira M, Rozen S, Manivel JC, McCann M, Tuchman M. Chronic administration of methylmalonic acid (MMA). 1998.
83. Bagga A, Bajpai A, Menon S. Approach to renal tubular disorders. *Indian Journal of Pediatrics* 2005; 72(9): 771-6.
84. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, Napodano P, Paparella M, et al. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 2002; 17(11): 1890-6.
85. Furuhashi N, Shiba K, Naro N. N acetyl- β Dglucosaminidase, *Nippon Rinsho* 1995; 53(5): 1267-76.
86. Noyan T, Şekeroğlu MR, Dülger H. N-Asetil- β -D Glukozaminidaz ve Böbrek. *Van Tıp Dergisi* 2000; 7(2), 80-3.
87. D'Amico G, Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. *Current Opinion Nephrology and Hypertension* 2003; 12(6): 639-43.
88. Price RG. Measurement of N-acetyl- β -D-glucosaminidase and its isoenzymes in urine: Methods and clinical applications. *Eur J of Clin Chem* 1992; 30, 693–705.

89. Csáthy L, Pócsi I. Urinary N-Acetyl- β -D-glucosaminidase determination in newborns and children: methods and diagnostic applications. *Eur J of Clin Chem* 1995; 33: 575–87.
90. Ljungman S, Granerus G. The evaluation of kidney function in hypertensive patients. In: Laraph JH, Brenner BM, eds.. *Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis and Management* Vol. 2. Raven Pres Ltd, New York 1990; 1493-507.
91. Sawyer WT, Canaday BD, Poe TE. A multicenter evaluation of variables affecting the predictability of creatinine clearance. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 832-8.
92. Sapirstein LA, Vidt DG, Mandel MJ, Hanusek G. Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. *Am J Physiol* 181: 330.
93. Cohen ML. Radionuclide clearance techniques. *Semin Nucl Med* 1974; 4: 23-38.
94. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepsz A, Russell C, et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med* 1996; 37(11): 1883-90.
95. Itoh K, Tsushima S, Tohma Y, Watanabe M, Hiraga Y. Determination of glomerular filtration rate by means of a single-plasma-sample method using Tc-99m-DTPA. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1103.
96. Itoh K, Tsushima S, Tsukamoto E, Tamaki N. Single-blood-sample method for the determination of glomerular filtration rate using 99mTc-DTPA in Japanese. *KAKUIGAKU (Jpn J Nucl Med)* 2000; 37: 81-8.
97. Aydın F, Güngör F, Cengiz AK, Tuncer M, Mahsereci E, Ozdem S, et al. Comparison of glomerular filtration rate measurements with the two plasma sample and single plasma sample, gamma camera Gates, creatinine clearance, and prediction equation methods in potential kidney donors with normal renal function. *Nucl Med Commun* 2008; 29(2): 157-65.
98. Russell CD. Estimation of glomerular filtration rate using 99mTc-DTPA and gamma camera. *Eur J Nucl Med* 1987; 12(11): 548-52.
99. Millward MJ, Webster LK, Toner GC, Bishop JF, Rischin D, Stokes KH, et al. Carboplatin dosing based on measurment of renal function-experience at the Peter Mac Callum Cancer Institute. *Aust N Z J Med* 1996; 26: 372-9.
100. Fawdry RM, Gruenewald SM, Collins LT, Roberts AJ. Comparative assessment of techniques for estimation of glomerular filtration rate with Tc-99m-DTPA. *Eur J Nucl Med* 1985; 11: 7-12.
101. Peters AM. Quantifications of renal hacmodynamics with radionucleotides. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 274-286. 7.39.
102. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepsz A, Russell C, et al. Report of the radionuclides in nephrourology committee on renal clearance. *J Nucl Med* 1996; 37: 1883-90.
103. Biggi A, Viglietti A, Farinelli MC, Bonada C, Camuzzini G. Estimation of glomerular filtration rate using chromium-51 ethylene diamine tetra-acetic acid and technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 532-6.
104. Carlsen JE, Moller ML, Lund JO, Trap-Jensen J. Comparison of four commercial Tc-99m-(Sn)-DTPA preparations used for the measurement of glomerular filtration rate: concise communication. *J Nucl Med* 1980; 21: 126-9.

105. Hilson AJW, Mistry RD, Maisey MN. Technetium-99m-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. *Br J Radiol* 1976; 49: 794-6.
106. Brian JG. Pereira. New perspective in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000; 1-61.
107. İlçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal (yazarlar). İç Hastalıkları, Ankara: Güneş Kitabevi 2003; 1240-307.
108. Evans RW, Kitzmann DJ. An economic analysis of kidney transplantation. *Surg Clin North Am* 1998; 78(1): 149-74.
109. Nane İ. Renal Transplantasyon Öncesinde Alıcı ve Verici Adaylarının Değerlendirilmesi. *Klinik Gelişim* 2008; 21: 201-6.
110. Kälble T, Lucan M, Nicita G, Sells R, Burgos Revilla FJ, Wiesel M. Böbrek Transplantasyonu Kılavuzu. *European Association of Urology* 2006; 59-62.
111. Özmen Ö, Alan N, Kabasakal L, Dirlik A, Erbaş B, Ergün E, et al. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçüm klavuzu. *Nefroüroloji Çalışma Grubu. Turk J Nucl Med.* 10:(Supp) 2001.
112. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepsz A, Russell C, et al. Report of the radionuclides in nephrourology committee on renal clearance. *J Nucl Med* 1996; 37: 1883-90.
113. Jagenburg R, Atman P-O, Aurell M, Bucht H. Determination of glomerular filtration rate in advanced renal insufficiency. *Scand J Urol Nephrol* 1978; 12: 133-7.
114. Bröchner-Mortensen J, Haahr J, Christoffersen J. A simple method for accurate assessment of the glomerular filtration rate in children. *Scand J Clin Lab Invest* 1974; 33: 139-43.
115. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863-71.
116. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem* 2000; 46: 1206-7.
117. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2024-31.
118. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFH be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 981-5.
119. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 25-30.
120. Grubb A, Bjork J, Lindstrom V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C based formula without anthropometrics variables estimates glomerular filtration rate better than correlation clearance using the Cockcroft-Gault formula. *Scand J Clin Lab* 2005; 65: 153-62.
121. Grubb A, Nyman U, Bjorak J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C based prediction equation for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counihan-Barratt prediction. *Clin Chem* 2005; 51(8): 1420-31.

122. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, et al. Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin- C- and creatinine-based methods. *Diabetologia* 2006; 49: 1686–9.
123. Rule AD, Bregstraalh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006; 69: 399–405.
124. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307–10.
125. Huang SHS, Macnab JJ, Sontrop JM, Filler G, Gallo K, Lindsay RM, et al. Performance of the creatinine-based and the cystatin C-based glomerular filtration rate (GFH) estimating equations in a heterogenous sample of patients referred for nuclear GFH testing. *Translational Research* 2011; 157: 357-67.
126. Erbil MK. Laboratuvar testleri ve klinik kullanımı, GATA Komutanlığı Basımevi Müdürlüğü. Ankara 2007; 424.
127. Lavery AS. Use of GFH to assess the progression of renal disease. *Semin Nephrol* 1989; 9: 370-8.
128. Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertension* 1999; 308-17.
129. Rehling M, Moller ML, Thamdrup B, Lund JO, Trap-Jensen J. Simultaneous measurement of Tc-99m DTPA, Cr-51 EDTA and inulin in man. *Clin Sci* 1984; 66: 613-9.
130. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416–21.
131. Kitamura H, Kamon H, Sawa S, Park SJ, Katunuma N, Ishihara K, et al. IL-6-STAT3 controls intracellular MHC class II alphabeta dimer level through cathepsin S activity in dendritic cells. *Immunity* 2005; 23: 491–502.
132. Khan A, Krishna M, Baker SP, Malhotra R, Banner BF. Cathepsin B expression and its correlation with tumorassociated laminin and tumor progression in gastric cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 172–7.
133. Bökenkamp A, Laarman C, Braam KI, Wijk J, Kors W, Kool M, et al. Effect of corticosteroid therapy on low-molecular-weight protein markers of kidney function. *Clin Chem* 2007; 53: 2219–21.
134. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29-34.
135. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 97-101.
136. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 389-95.
137. Akbas SH, Yavuz A, Tuncer M, Ruhi C, Gurkan A, Çetinkaya R, et al. Serum cystatin C as an index of renal function in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2004; 36: 99-101.

138. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998; 44: 1535-9.
139. Risch L, Blumberg A, Huber AR. Assessment of renal function in renal transplant patients using cystatin-C. A comparison to other renal function markers and estimates. *Renal Failure* 2001; 23: 439-48.
140. Uslu I, Uzun H, Halac M. Correlation of plasma cystatin C, B-2 microglobuline and creatinine clearance to Tc-99m DTPA clearance in adults (abs). *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1105.
141. Gerhardt T, Pöge U, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Sauerbruch T, Woitas RP. Is beta-trace protein an alternative marker of glomerular filtration rate in liver transplant recipients?. *Liver Int* 2011; 31(9): 1345-51.