



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM SİSTATİN C İLE KREATİNİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nalan YAKICI

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2009



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM SİSTATİN C İLE KREATİNİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Nalan YAKICI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Osman DÖNMEZ

BURSA-2009

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	18
Bulgular	21
Tartışma ve Sonuç	27
Kaynaklar	30
Ekler	36
Ek-1: Kısaltmalar	36
Teşekkür	37
Özgeçmiş	38

ÖZET

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından, kronik böbrek hastalığı tanısıyla takipte olan hastalarda, serum kreatinin ve sistatin C düzeylerinin belirlenmesi, elde edilen sonuçlarla kreatinin ve sistatin C ilişkili glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin tespit edilerek bu değerlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Veriler 01 Nisan 2009 ile 30 Haziran 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı tarafından kronik böbrek hastalığı tanısıyla takipte olan 166 hastadan elde edilmiştir. Yaş ve cinsiyet bakımından benzer 29 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alınmıştır.

Hastalarımız 86'ı kız (%51.8), 80'i erkek (%48.2) toplam 166 hastadan oluşmakta idi. Yaş ort±SH 10.3±0.4 yıl (1–18 yaş arasında), boy ort±SH 132.6±2.0 cm, ağırlık ort±SH 36.4±1.5 kg, ort±SH vücut kitle indeksi 19.1±0.3 , ort±SH kreatinin düzeyi 0.69±0.03 mg/dl (0.27–3.0 mg/dl arasında), ort±SH sistatin C düzeyi 0.76±0.03 mg/L (0.17–3.20 mg/L arasında), ort±SH Schwartz GFH 121.5±2.6 ml/dk/1.73m² olarak bulundu. Kontrol grubunda ort±SH kreatinin düzeyi 0.55±0.01 mg/dl (0.42-0.80 mg/dl), ort±SH sistatin C düzeyi 0.60±0.02 mg/L (0.25-0.89 mg/L) olarak bulundu.

Hasta ve kontrol grubunda kreatinin ile yaş, boy ve vücut kitle indeksi arasında anlamlı ilişki saptanırken, sistatin C ile bir ilişki saptanmamıştır.

Kreatinin ve sistatin C'nin düşük glomerüler filtrasyon hızını saptamadaki duyarlılığı Receiver Operating Characteristic analizi yapılarak değerlendirildi. Sistatin C sınır değeri 0.62 mg/L, duyarlılığı %70.8, eğri altında kalan alan 0.63±0.05 (p<0.05) olarak saptandı. Kreatinin sınır değeri ise 0.58 mg/dl, duyarlılığı %66.7, eğri altında kalan alan 0.52±0.06 (p>0.05) olarak saptandı. Düşük glomerüler filtrasyon hızının belirlenmesinde sistatin C'nin, kreatinine göre daha duyarlı olduğu görüldü.

Elde edilen kreatinin ve sistatin C sonuçları ile glomerüler filtrasyon hızları hesaplandı. Bu glomerüler filtrasyon hızı sonuçları ile kreatinin klirensi

arasındaki uyum değerlendirildi. Sistatin C ilişkili glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin kreatinin klirensi ile daha uyumlu olduğu görüldü.

Sonuç olarak, kronik böbrek hastalığının tanısında, yaş, boy ve vücut kitle indeksi gibi faktörlerden etkilenmeyen sistatin C'nin daha pratik ve uygulanabilir bir belirteç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, glomerüler filtrasyon hızı, sistatin C, kreatinin, kronik böbrek hastalığı

SUMMARY

The Comparison of Serum Cystatin C and Creatinine Levels In Determination of Glomerular Filtration Rate In Children

The aim of this study was to establish serum cystatin C and creatinine levels in patients with chronic kidney disease. We also aimed to determine glomerular filtration rate both associated with serum cystatin C and creatinine levels and compare them.

Data were collected from 166 patients with chronic kidney disease followed-up at the Uludag University Medical Faculty, Department of Pediatric Nephrology between 01 April 2009 and 30 June 2009. Age and sex matched 29 healthy children were included as control group.

The study included a total of 166 children (86 female, 80 male). The mean age was 10.3 ± 0.4 years (1-18 years), the mean height 132.6 ± 2.0 cm, the body mass index 19.1 ± 0.3 , serum creatinine level 0.69 ± 0.03 mg/dl (0.27–3.0 mg/dl), mean cystatin C level 0.76 ± 0.03 mg/L (0.17–3.20 mg/L) and the mean Schwartz glomerular filtration rate was 121.5 ± 2.6 ml/dk/1.73m². The mean serum creatinine and cystatin C levels of the control group was 0.55 ± 0.01 mg/dl (0.42-0.80 mg/dl) and 0.60 ± 0.02 mg/L (0.25-0.89 mg/L).

Although there was a significant correlation between serum creatinine and age, height and body mass index in both patient and control groups, no correlation was found according to cystatin C.

To evaluate the sensitivity of the serum creatinine and cystatin C for determining low glomerular filtration rate, Receiver Operating Characteristic analysis was used. For cystatin C, the cut-off level was 0.62 mg/L, sensitivity was 70.8%, and area under curve was 0.63 ± 0.05 ($p < 0.05$). For creatinine; cut-off level was 0.58 mg/dl, sensitivity was 66.7% and area under curve was 0.52 ± 0.06 ($p > 0.05$). Cystatin C has been found to be more sensitive than creatinine for determining low glomerular filtration rate.

Glomerular filtration rates was calculated according to cystatin C and creatinine levels. The corelation between glomerular filtration rate results and creatinine clearance was evaluated. It was found that cystatin C associated glomerular filtration rate was more in accordance with creatinine clearance, than the creatinine associated glomerular filtration rate.

As a result it is concluded that serum cystatin C, which is not affected from age, height and body mass index, might be used as a more practically and appreciatle marker in diagnosis of chronic kidney disease.

Key words: Child, glomerular filtration rate, cystatin C, creatinine, chronic kidney disease

GİRİŞ

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), böbreğin süzme fonksiyonunu gösterir. GFH'nın böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde halen en iyi gösterge olduğu kabul edilmektedir (1).

GFH ölçümünde en sık kullanılan yöntem klirens esasına dayanır. Klirens, birim zamanda söz konusu maddeden temizlenen kan hacmi olarak tanımlanmaktadır. Bu ölçümü yapmak için seçilen madde glomerüllerden serbest olarak süzülmesi, tübüllerden reabsorbe ve sekrete edilmemelidir. Bir dakikada glomerüllerden süzülen madde ile bir dakikada atılan idrardaki madde miktarı birbirine eşit olmalıdır. Bu ifade formüle edilirse: $GFH \times P = U \times V$ ve buradan da $GFH = U \times V / P$ elde edilir. U: Süzülen maddenin idrardaki konsantrasyonu, V: Test süresince atılan idrar hacmi, P: Süzülen maddenin plazma konsantrasyonunu göstermektedir. Günümüzde halen GFH belirlemede en sağlıklı yöntemin inülin klirensinin hesaplanması olduğu tanımlanmasına karşın, bu yöntemin klinik pratikte uygulanımı güçtür. Endojen kreatinin klirensi GFH tayininde sıklıkla kullanılan rutin bir yöntemdir. Özellikle idrar biriktirilmesi güç olan küçük çocuklarda, Tc-diethylenetriaminepentacetic acid (Tc-DTPA), I-iothalamate, Cr-ethylenediaminetetraacetic acid (Cr-EDTA), gibi çeşitli radyonüklid ajanlar kullanılarak da GFH ölçümü yapılmaktadır. Ayrıca son zamanlarda yapılmış çalışmalarda bildirilen yeni belirteçlerden olan sistatin C ile de GFH belirlenebilmektedir.

Renal hastalıkların doğru saptanması, değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi için GFH'nın doğru hesaplanması çok önemlidir.

Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak uzun süreli kaybıdır. ABD Ulusal Böbrek Vakfı (NKF–K/DOQI), 2002 yılında KBH tanımı için 2 kriter belirlemiştir (1). Bunlar:

1. GFH azalsın ya da azalmasın, 3 ay ve daha uzun süre devam eden böbreğin yapısal veya işlevsel bozukluğu sonucu aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasının olması:

- Kan ve idrar kompozisyonunda anormallik
- Görüntüleme testlerinde anormallik
- Böbrek biyopsisinde anormallik

2. GFH'nın 3 ay ve daha uzun süre ile 60 ml/dk/1.73m²' den az olmasıdır.

KBH Evreleri

NKF–K/DOQI tarafından KBH'nın 5 evreye ayrılarak incelenmesi önerilmiştir (1). KBH evreleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo–1: Kronik böbrek hastalığının evreleri.

GFH (ml/dk/1.73m ²)	Rezidü böbrek kütlesi	Evre	
≥90		1	GFH normaldir. Ancak proteinüri, biyopside yapısal değişiklikler veya ultrasonda kistler vardır.
60–89	%25–50	2	Hafif derecede azalmış GFH'lı böbrek hasarı vardır. Fonksiyonel rezidüel böbrek kütlesi azalmıştır.
30–59	%15–25	3	Orta derecede azalmış GFH'lı böbrek hasarı vardır. Böbrek yetersizliği söz konusudur.
15–29	%5–15	4	İleri derecede azalmış GFH'lı böbrek hasarı vardır. Böbrek yetmezliği söz konusudur.
<15 (dializ)	<%5	5	Üremi tablosu gelişir. SDBY söz konusudur.

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği.

ABD'nin verilerine göre yeni kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastaların insidansı 0–19 yaş arasındaki çocukların milyon popülasyonunda 18'dir ve bu, tüm KBH'lı hastaların %1.2'sini oluşturmaktadır (2).

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği (TND)'nin verilerine göre 2005 yılı içinde hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyon yapılan yeni SDBY'li 0–19 yaş hasta sayısı 500 olup, toplam hasta sayısı olan 10.933 yeni hastanın %4.5'unu ve 2005 yılı resmi istatistiklere göre yaklaşık 26 milyon olan 0–19 yaş nüfusun milyonda 19.2'sini oluşturmaktadır (3).

Etiyoloji

Çocukluk çağı KBH nedenleri erişkinlerden farklı olduğu gibi, yaş grupları arasında da farklılıklar göstermektedir.

İlk 5 yaş içinde ortaya çıkan KBH, daha çok vezikoüreteral reflü (VUR), posterior üretral valv (PUV), üreteropelvik veya üreterovezikal bileşke darlıkları gibi doğumsal ürolojik anomalilerden kaynaklanırken, ileri yaşlarda primer glomerülofritler ve herediter böbrek hastalıkları daha sık etken olmaktadır. Son yıllarda konjenital ürolojik anomalilere bağlı KBY'de azalma, glomerülofritlere bağlı olanlarda artış gözlenmektedir (4,5).

ABD'nin verilerine göre 2001–2005 yılları arasında yeni kayıtlı 0–19 yaş 6513 KBY'li hastanın dağılımı Tablo 2'de görülmektedir (2).

Tablo–2: ABD verilerine göre 2001–2005 yıllarındaki 0–19 yaş SDBY nedenleri.

Nedenleri	n: 6513
	%
Konjenital herediter kistik böbrek hastalığı	32.2
Primer glomerulonefritler	25.9
Sekonder glomerulonefritler/vaskülitler	11.4
Pyelonefrit/interstisyel nefrit	6.9
Hipertansiyon/damar hastalıkları	4.6
Böbrek tümörleri/neoplazmlar	1.4
Diyabet	1.1
Diğer bilinen nedenler	6.8
Etiyolojisi bilinmeyenler	9.6
Kayıt girilmeyenler	5.0

Ülkemizde KBY etiyojisi ile ilgili ilk geniş yayın 1995'te Şirin ve ark. tarafından yayınlanmıştır (6). İstanbul Tıp Fakültesi' nde 1979–94 yılları arasında takip edilen 459 vakanın dağılımı incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo–3: Türkiye'deki SDBY nedenleri.

Nedenleri	n: 459
	%
Reflü nefropatisi	32.4
Glomerülonefrit	22.2
Herediter böbrek hastalıkları	11.4
Amiloidozis	10.6
Üriner sistem taş hastalığı	8.0
Diğer böbrek hastalıkları	5.4

Patogenez

KBH patogenezinde primer yol etiyolojide rol oynayan hastalık olmakla birlikte, belli bir noktadan sonra etiyoloji ne olursa olsun, asıl olay düzeltilse bile ilerleyici böbrek hasarı oluşmaktadır. Bu konuyla ilgili bazı teoriler öne sürülmüştür. Bunlardan en çok kabul gören hiperfiltrasyon teorisidir. Bu teoriye göre böbrekte nefron kayıpları arttıkça platelet–derive edici growth faktör (PDGF), transforming growth faktör– β ve α (TGF– β ve – α), insülin benzeri growth faktör–1 (IGF–1), growth hormon (GH), epidermal growth faktör (EGF), interlökin 1 ve 6, tümör nekrozis faktör– α (TNF– α) ve endotelin gibi çeşitli sitokinlerin aktivasyonu ile sağlam glomerüllerde mezenşial hücre ve matriks artışı olur, böylece glomerüler hipertrofi ile nefron başına düşen filtrasyon hızı artar. Bu durum kalan sağlam nefronlarda da glomerüler skleroza yol açarak, yaşam süresini kısaltıp nefron sayısının sürekli azalmasına neden olur (7).

Proteinürinin de böbrek hasarının ilerlemesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar proteinürinin azaltılması ile böbrek yetmezliğine gidiş hızının azaldığını göstermektedir. Burada proteinin glomerül kapiller duvarına direkt toksik etkide bulunduğu ve monosit ve makrofajların toplanmasına neden olarak doku hasarını arttırdığı düşünülmektedir.

Bunun dışında hipertansiyon, glomerül içi basıncı arttırarak hiperfiltrasyona neden olur.

Hiperlipidemi de oksidan etkisi ile doku hasarına neden olarak böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde rol oynar (7).

Klinik Bulgular

KBH'nın klinik bulguları altta yatan hastalığa ya da yetmezliğin ağırlık derecesine göre değişmektedir. Birçok kronik böbrek hastası SDBY'ne kadar hiçbir bulgu vermeyebilir.

Doğumsal yapısal anormalliklerin neden olduğu KBH'da yenidoğan ya da süt çocukluğu döneminde sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ya da kronik piyelonefrite bağlı olarak ateş, kusma, kilo alamama, gelişme geriliği, dehidratasyon, solunum sıkıntısı görülebilir. Kistik böbrek hastalıkları ya da

juvenil nefronofitizisli çocuklarda poliüri, polidipsi, iştahsızlık, kusma, gelişme geriliği daha ön plandadır.

Glomerülonefrite bağlı KBH'da ödem, hipertansiyon, oligüri, hematüri, proteinüri gibi nefritik ve nefrotik sendrom bulguları ile bunlara ikincil olarak halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, baş ağrısı gibi nonspesifik bulgular görülür (8).

KBH evreleri ile ilişkili klinik bulgulara bakıldığında ilk 2 evresinde genelde bulgu yoktur, ancak süt çocukluğu döneminde bu evrelerde büyüme ve gelişmelerinde gerilik olabilir. 3. evrede de genelde semptom yoktur, ancak özellikle sıvı kayıplarında ve araya giren enfeksiyonlarda ya da nefrotoksik ilaç kullanımlarında normale göre daha erken ve ağır üremi bulguları görülebilir. 4 ve 5. evrenin en önemli bulgusu böbreğin uzaklaştırması gereken çeşitli toksik ürünlerin vücutta birikimi sonucu birçok organ ve sistemde ortaya çıkan ve üremi olarak adlandırılan bulgulardır.

Su dengesi bozukluğu genelde ilk 3 evrede görülmez. Böbrek fonksiyonunun %30'dan fazla azalması ile idrar konsantrasyon ve dilüsyon yeteneği bozulacağından idrar izostenürikdir ve buna bağlı olarak poliüri ve sekonder enürezis (noktüri) görülür. Aşırı sıvı kayıplarında böbreğin bunu kompanse edememesi sonucu daha çabuk dehidratasyon gelişir. Çocuklarda 4 hatta 5. evreye kadar aşırı sıvı alımı olmadıkça böbrek yetmezliği sonucu sıvı retansiyonuna bağlı ödem beklenmez (8).

Sodyum dengesi bozukluğu da KBH'da idrar sodyum konsantrasyonu ve dolayısı ile sodyumun fraksiyonel ekskresyonunun artmasına rağmen SDBY evresine kadar genelde bulgu vermez. Aşırı su alımında dilüsyonel hiponatremi ya da aşırı sıvı kısıtlanması ya da kayıplarında hipernatremi görülebilir.

Potasyum denge bozukluğu da özel durumlar dışında son evrelere kadar görülmez. Ancak asidoz, hiponatremi, katabolizmanın artması (enfeksiyon, travma gibi nedenlerle) ya da aşırı potasyum alımı, kan transfüzyonları, potasyum tutulmasına neden olan ilaçların (potasyum tutucu diüretikler, ACE inhibitör yada reseptör blokörleri gibi) kullanımında

hiperkalemi, tiazid grubu ya da loop diüretikleri kullanımı, kusma ve renal tubuler hastalıkların varlığında ise hipokalemi gelişebilir.

Asit–baz dengesi bozukluğu da böbreklerin yeterli hidrojen iyonu ve endojen asit yükünü ekskrete edememesinden kaynaklanır. KBH'da özellikle araya enfeksiyonların girdiği dönemde daha bariz olarak metabolik asidoz gelişir. Sıklıkla GFH 30 ml/dk/1.73m²'nin altına düşünce görülmeye başlar. Plazma bikarbonat konsantrasyonu azalmıştır. Sülfat, fosfat, ürat gibi anyonların plazmadaki artışı nedeniyle anyon açığı artmıştır.

Kalsiyum ve fosfor denge bozukluğu, diğer elementlere göre daha erken başlar. GFH 25–30 ml/dk/1.73 m²'nin altına düşünce fosfor retansiyonu başlar. Bu da hiperfosfatemi ve hipokalsemiye neden olur. Buna karşın paratiroidlerden parathormon salınımı artarak, fosforun tübüler reabsorpsiyonu engellenmeye ve iyonize kalsiyumun kemikten kana geçişi sağlanarak denge korunmaya çalışılır. Ancak bu durum ve böbrekte sentezlenen 1–25 dihidroksi kolekalsiferolün yetersizliği sonucu renal osteodistrofi gelişir.

Magnezyum denge bozukluğu da erken dönemde beklenmez. İleri evrelerde ekskresyonunun azalması nöromuskuler depresyona ve kardiyak ya da solunum arrestine neden olabilir.

Üremi, böbreğin diğer önemli görevlerinden birisi olan metabolik atıkların vücuttan yeterli uzaklaştırılmaması sonucu üre, kreatinin, guanidinler, metilaminler, fenoller ve poliaminler gibi çeşitli toksik metabolitlerin birikimi ve toksisitesi ile birçok organa verdiği zararlar sonucu ortaya çıkan tablodur. Burada ürenin prototip olması ve her yerde kolayca tayini nedeni ile tabloya üremi denilmektedir. Genelde 4 ve 5. evre KBH'da bulgu verir. Hemen her organ ve sistem etkilenmekle birlikte en çok etkilenenler kalp–damar, kan, kas–iskelet ve sinir sistemleridir (8).

Kalp–damar sisteminde, sıvı ve sodyum retansiyonu ile birlikte renin salgılanmasının artışı sonucu hipertansiyon ile birlikte üremik perikardit, miyokardit ve endokardite neden olur. Hipertansiyon primer nedenlerden reflü nefropatisi, polikistik böbrek hastalığı, nefronofitizis ve glomerülonefritlerde daha erken evrede görülebilir.

Anemi çocuk ve erişkin KBH'larında sık görülen bir bulgu olup, ağırlığı böbrek yetmezliğinin ağırlığıyla orantılıdır. KBH'larında aneminin gelişmesinde ana faktör eritropoetin yapımındaki yetersizlik olmakla birlikte, üremi ile eritrositlerin ömrünün kısalması, üremi sonucu oluşan iştahsızlık ve beslenme bozukluğu sonucu demir eksikliği, ozmolalitenin azalması ile oluşan hemoliz, diyaliz ile kan kaybı ve hemoliz, üreminin trombosit fonksiyonlarını bozması ve kanamaya meyil artışı da etkili faktörlerdir. KBY'de genelde normositik–normokromik anemi olmakla birlikte demir eksikliği ağırlıkta ise mikrositik–hipokromik, folat eksikliği belirgin ise megaloblastik anemi de görülebilir (8).

Anemi dışında bu hastalarda kanamaya eğilim artmıştır. Trombosit sayısı normal olmasına rağmen trombosit fonksiyonlarında bozukluk vardır. Bu durum toksik metabolitlerin trombosit adezyon ve agregasyonunu bozmasına, Faktör–VIII, von Willebrand Faktör, Platelet Faktör–III eksikliğine ve Tromboksan A2 yapımının inhibe edilmesine bağlıdır.

Sinir sisteminde üre ve diğer toksik ürünlerin etkisi ile halsizlik, konsantrasyon azlığı, huzursuzluk, depresyon, kişilik değişikliğinden, konvülziyon, şuur kaybı, ölüme kadar giden ve “üremik ensefalopati” denilen bir tablo oluşur. Ayrıca üreminin sinir iletim hızına olumsuz etkisi ile el ve ayaklarda yanma, uyuşukluk, his ve motor kaybına neden olan “periferik nöropati” tablosu gelişir.

İnsülin direnci ve buna bağlı glukoz tolerans bozukluğu KBY'li hastalarda yaygındır. Bu durumdan da üremik toksinler sorumlu tutulmaktadır. Bu direncin geliştiği en önemli yerler periferik dokular ve iskelet kaslarıdır. Ayrıca KBH'lı hastalarda tiroid ve adrenal hormonlar da etkilenebilir. Bu hastalarda serbest triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düşük ancak tiroid sitümülan hormon (TSH) normal olup ötiroidik oldukları için çoğu hastalarda tedavi gereksizdir. Hastalarda hipotalamik–hipofizeradrenal aksın bozulması sonucu adrenal hormonların seviyesi de azalmış olabilir, ancak klinik olarak adrenokortikal yetmezlik çok nadir olup tedavi gerektirmez (8).

Büyüme geriliği KBH'lı çocuklarda en sık karşılaşılan bulgudur. KBH başlangıç yaşı ne kadar düşükse büyüme geriliği o kadar fazla olur. Büyüme

geriliğinde üreminin GH ve IGF aksına olumsuz etkisi yanı sıra kötü beslenme, renal osteodistrofi komplikasyonları ve diğer faktörlerin de rolü vardır. Ayrıca ciddi büyüme geriliği olan KBY'li hastalarda ölüm oranının daha yüksek olması, bu hastalarda yetersiz bakımın bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir.

Renal osteodistrofi (ROD) KBH'da görülen önemli bulgulardan biridir. ROD gelişiminde üç faktör etkilidir. Birincisi fosfat atılımında bozulmadır ki sonucunda hiperfosfatemi, hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm gelişir. İkincisi vitamin D'nin aktif metaboliti olan 1-25 dihidroksi kolekalsiferolün yetersizliği ile kalsiyumun gastrointestinal sistemden emiliminin azalması sonucu hipokalsemi gelişimidir. Üçüncü problem ise üre retansiyonu ve net asit ekskresyonunda bozulma ile gelişen üremi ve metabolik asidozun PTH direncine neden olmasıdır (9). Etkilenen çocuklarda büyüme geriliğiyle beraber iskelet sistemi ile ilgili veya iskelet dışı bulgular görülür. Bu bulgular transplantasyona rağmen düzelmeyebilir. Erişkinlerde ROD evre 3'de görülürken çocuklarda malnütrisyon, fosfat kaybettiren hastalıklar ve asidozla seyreden tubülopatiler nedeniyle evre 2'nin erken dönemlerinde bulgular çıkabilir. Boy uzaması çocuk ve adölesanların en belirgin özelliğidir. Bu periosteal yeni kemik formasyonu ve encondrial kemik rezorpsiyonu ile sağlanır. Renal osteodistrofi büyüme plağında değişikliklere yol açar ve özellikle hızlı büyüme döneminde iskelet deformiteleri oluşur. Çocukluk çağı ROD'nin klinik semptom ve bulguları Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: ROD' nin semptom ve bulguları.

Metabolik anormallikler	Hipokalsemi, hiperfosfatemi
Hormonal anormallikler	Vitamin D metabolizması değişiklikleri, Sekonder hiperparatiroidizm
Radyografik anormallikler	Subperiostal resorbsiyon, osteosklerozis
Kemikler	Lineer büyüme geriliği, İskelet maturasyonu ve epifiz kapanmasında gecikme, Epifiz kayması, iskelet deformiteleri, avasküler nekroz, Kemik ağrıları ve fraktürleri
Kaslar	Proksimal miyopati, Progresif kas güçsüzlüğü, ördekvari yürüyüş, Yumuşak doku, kan damarları, myokard, akciğer, böbrek, koroner arterlerde kalsifikasyonlar
Göz	Band keratopati, korneal kalsifikasyon
Dermatolojik	Kaşınıtı, cilt ülserleri, yumuşak doku nekrozu

Kronik Böbrek Hastalarının Tedavisi

Tedavi hastanın evresine göre değişir. SDBY öncesinde konservatif tedavi esastır. Burada amaç KBH'na neden olan birincil hastalığın özgün tedavisi ve eşlik eden bozuklukların tedavisi ile böbrek fonksiyon kaybını durdurmak ya da yavaşlatmak, kalp-damar bozukluklarını engellemek ve tedavi etmek, azalmış böbrek fonksiyonu ile ilgili hipertansiyon, anemi, asidoz, büyüme geriliği gibi komplikasyonları engellemek ve tedavi etmektir. SDBY'de ise konservatif tedaviye ek olarak yaşamın devamı için renal replasman tedavisi olarak adlandırdığımız hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklinden birisi gerekmektedir.

Beslenme ve büyümenin yönetimi KBH'lı çocuklarda önemlidir. Böbrek hasarının derecesi ve hastanın yaşına göre uygun kalori, protein, sıvı ve elektrolit alınmasını sağlayan diyet reçeteleri düzenlenmelidir. Hayvan modellerinde protein kısıtlaması ile böbrek yetmezliğine gidişin yavaşlatıldığı gösterilse de, çocuklarda büyümenin sağlanması için kendi yaşına göre günlük önerilen proteinin en az miktarı mutlaka alınmalıdır (9). Protein kısıtlı

diyetlere esansiyel aminoasitlerin alfa-keto ya da hidroksi analogları destek amaçlı kullanılmaktadır (10).

KBH'da ilerleyen evrelere kadar sıvı ve elektrolit dengesi korunur. Bu nedenle su alımı özellikle küçük çocuklarda serbest bırakılmalıdır. Obstrüktif üropatiler, renal displaziler ve juvenil nefronofitizis gibi poliüri ve tuz kaybına neden olan hastalara daha fazla su ve tuz gerekebilir. Bu durumlarda tuz ihtiyacı idrarla atılan tuz miktarına göre hesaplanır. Ancak genelde aşırı sodyum alımının kan basıncını arttırarak böbrek fonksiyonlarının kaybedilmesinde bir risk faktörü olduğu düşüncesi yaygındır ve tuz kaybettiren nefropati dışında tuz alımı 1–2 mmol/kg/gün önerilmektedir (11). KBH'lı oligürik çocuklarda hiperkalemi ve volüm yüklenmesi riski nedeni ile diyetle su, sodyum ve potasyum kısıtlanmasına gidilir.

Asit-baz dengesizliği güçsüzlük, kemik demineralizasyonu ve hiperkalemiye neden olabilir. Metabolik asidozun ağırlığı hücre dışı sıvının azlığı ile maskelenebilir ve hücre dışı sıvı düzeltilince klinik ortaya çıkabilir. Protein kısıtlaması ile sülfür içeren aminoasitlerin alımı ve dolayısı ile endojen protein yapımı azaltılmasına rağmen, sodyum bikarbonat 2 mmol/kg/gün dozu ile başlanmalı ve venöz kan gazı ve bikarbonat düzeyine göre (22 mmol/L üzerinde olacak şekilde) doz ayarlanmalıdır (12).

Sekonder hiperparatiroidizmin kontrolü için öncelikle plazma fosfat düzeyi düşürülmelidir. Bu nedenle diyetle fosfor alımı kısıtlanmalıdır. Ayrıca fosfat bağlayıcı ilaçlar kullanılmalıdır. Bu amaçla kalsiyum karbonat 100 mg/kg/gün dozu ile yemeklerle birlikte verilmelidir. Kalsiyum asetat ile kalsiyum ve alüminyum içermeyen bir polimer olan Sevelamer de kullanılabilir.

ROD tedavisinde, patogeneizde etkili diğer faktör olan vitamin D'nin eklenmesi de önemlidir. Vitamin D tedavisi PTH düzeyine göre evre 3'de 65 pg/ml üzerinde, evre 4'de 100 pg/ml, evre 5'de ise 300 pg/ml üzerinde ise başlanmalıdır (13). KBH tedavisinde Vitamin D ağızdan düşük doz (15–30 ng/kg/gün 1 α -hidroksikolekalsiferol) verilebileceği gibi, haftada 3 kez ağızdan, damar içine ya da periton içine 0.5–1.0 μ g/doz şeklinde verilebilir (13). ROD tedavisinde hiperkalsemi ile yumuşak doku ve damar

kalsifikasyonlarından kaçınılmalıdır. Birçok nefrolog bu komplikasyondan kaçınmak için kalsiyum fosfor çarpanının ($CaxPO_4$) 55'den düşük tutulması gerektiğine inanmaktadır (7). Vitamin D tedavisine cevapsız ya da dirençli hiperparatiroidi vakaları ile özellikle aşırı kaşıntı ile giden tekrarlayan hiperkalsemi, iskelet dışı kalsifikasyonların varlığı, patolojik kırıklar, deformiteler ve aşırı kemik ağrılarında paratiroidektomi yapılmalıdır.

Hipertansiyon tedavisinde, hipervolemi varsa su ve tuz kısıtlaması yanı sıra bir diüretik de eklenmelidir (1–2 mg/kg Furosemid gibi). Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri) ve anjiotensin reseptör blokörleri proteinüriyi de azaltması nedeni ile tercih edilen ilaçlardır. Ancak kalsiyum kanal blokörleri, santral etkili ilaçlar ve beta blokörler de kullanılabilir (8).

KBH'daki anemide demir eksikliği varsa öncelikle bu tamamlanmalıdır. Ancak demir tedavide yeterli olmayıp genellikle rekombinant insan eritropoetini (rEPO) gereklidir. rEPO cilt altı, damar içi, ya da periton içine verilebilir. rEPO dozu haftalık 50–300 Ü/kg olup 2–3 eşit dozda başlanır ve cevaba göre doz ayarlanır. Küçük çocuklar ve süt çocuklarında daha yüksek doz gerekebilir. Tedavi hedef sınırlarına ulaştığında (hemoglobini 11–12 g/dl, hematokriti % 33–36, transferrin saturasyonunu % 20'nin üzeri ve serum ferritin düzeyini 100 ng/ml üzeri) eritropoetin dozu azaltılır. Başlangıçta hemoglobindeki düzelme 3–4 haftada sağlanır. Tam cevap alınamayan vakalarda 4.haftada EPO dozu artırılır (12, 13). KBH'lı çocuklarda boy uzaması belli aralıklarla kontrol edilmelidir. Sıvı, elektrolit, beslenme ve asit–baz dengesi düzelmesine rağmen büyüme hızı az ise rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH) tedavisi gerekli olabilir. Birçok yabancı kaynaklarda KBH'lı çocuklarda rhGH tedavisinin başlanması için GFH'nın 75ml/dk/1.73m² altında olup, büyüme geriliği kesin gösterilmiş olanlarda GH uyarı testine gerek olmaksızın kullanılması önerilse de ülkemizde pahalı bir tedavi olan rhGH'nin kullanılabilmesi için bu test şart koşulmaktadır (8). rhGH'nin önerilen dozu haftada altı gün subkutan 0.05 mg/kg/gün'dür. Ailesel boy için 50. persantile ulaşanlarda rhGH tedavisine son verilir. Yaşı büyük olan çocuklarda böbrek naklinden sonra büyüme geriliği devam edebilir. Bu durum

kortikosteroid ilişkili olabilir ve bu tedaviden kaçınmanın büyümeyi düzeltebileceği ileri sürülmüştür (7).

Etiyolojide üriner sistem anomalisi bulunan hastalarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları olabileceği için bu hastaların her gelişinde idrar analizi yapılmalıdır.

Ayrıca bu hastalara böbrek fonksiyonlarını en az etkileyen nitrofurantoin gibi baskılayıcı düşük doz üriner antiseptik verilmelidir. Yine bu hastaların rutin aşıları Hepatit B başta olmak üzere tamamlanmalıdır.

Genelde GFH 15 ml/dk/1.73m²'nin altına indiğinde renal replasman tedavisi (RRT) başlanması önerilmektedir. Ancak üremik bulguların, malnütrisyonun, büyüme bozukluğunun ve diğer komplikasyonların varlığında bu tedavi daha erken başlatılabilir. RRT genellikle hemodiyaliz ya da periton diyalizi ile başlasa da bazen diyaliz atlanıp doğrudan transplantasyona gidilebilir. Pre-emptif (diyaliz tedavisine başlanmadan yapılan transplantasyon) transplantasyon dediğimiz bu durum batıda çocuklarda erişkinlerden daha fazla tercih edilmekte ve graft yaşam süresinin daha uzun olduğu görülmektedir.

SDBY'li çocuk hastanın diyaliz modelinin seçiminde hasta, aile ve kliniğin durumuna göre karar verilir. Özellikle 5 yaş altı çocuklarda hemodiyaliz için gerekli teknik zorluklar nedeni ile periton diyalizi tercih edilmektedir. Ayrıca ailenin sosyal durumu, yaşadığı yerin hemodiyaliz merkezine uzaklığı yanı sıra, kliniğin olanak ve tecrübesi de seçimde önemli olan faktörlerdir.

Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Serum kreatinin ve kan üre azotu, ilk değerlendirmede en çok kullanılan testler olmakla birlikte böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde tek başına yeterli değildir. GFH tayini, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde halen en iyi gösterge olarak kabul edilmektedir (1).

Glomerüler Filtrasyon Hızı

GFH ölçümünde en sık kullanılan yöntem klirens esasına dayanır. Klirens, birim zamanda söz konusu maddeden temizlenen kan hacmi olarak tanımlanmaktadır.

GFH'nın belirlenmesinde halen altın standart yöntem eksojen inülin klirensi ölçümüdür (14–16). Ancak, inülinin intravenöz verilmesi, inülin tayini gibi zorlukların olması nedeniyle pratikte kullanışlı değildir (14, 15).

Inüline ek olarak intravenöz enjeksiyonu takiben renal ultrafiltrata değişmeden geçen nükleer ilaç teknikleriyle de GFH tayini yapılabilmektedir. Bu amaçla en sık Cr–EDTA, Tc–DTPA, 125 I–iothalamate ve Iohexol kullanılmaktadır (17, 18). Ancak bu yöntemlerin de invazif ve pahalı olmaları, nükleer bir merkeze ihtiyaç duymalarından dolayı pratikte kullanımı zordur.

GFH'nın değerlendirilmesi için ideal laboratuvar belirteçleri, endojen olarak sentezlenmeli, sabit hızda üretilmeli, sadece glomeruler filtrasyona uğramalı ve tubuler sekresyon ya da reabsorbsiyona uğramamalıdır (15, 16). Günümüzde GFH tayininde, klinik pratikte en çok kullanılan yöntem, endojen kreatinin klirensi ölçümüdür (15, 17–20). Kreatinin klirensi 24 saatlik idrar örneklerinin incelenmesi ve serum kreatini ile hesaplanan GFH hesaplama yöntemidir. Ancak bu yöntemin bazı dezavantajları mevcuttur. Bunlardan biri yaş, cinsiyet, boy ve kas kitlesinin serum kreatinin değerini etkilemesidir (21–23). Kreatinin proksimal tübüllerden böbrek hasarı tipine bağlı olarak az da olsa sekrete edilir (15, 17, 24–27). GFH'nın azalmasıyla birlikte tübüler sekresyon artmakta ve GFH'da inülin klirensiyle karşılaştırıldığında %10–40'lık bir artışa neden olmaktadır (27). Glomerülopatisi olanlarda ise bu fark daha da fazla olabilmektedir (26). Bunlara ek olarak, serum kreatinin düzeyi, diyetle alınan proteinli gıdalardan, malnütrisyon, karaciğer hastalıklarından da etkilenmektedir (22). Yine kreatinin klirensi hesabı için 24 saatlik idrar toplanması gerekmektedir ve bu özellikle küçük çocuklarda problem yaratmaktadır.

GFH ölçümündeki bu problemlerden dolayı yeni laboratuvar belirteçleri araştırılmaktadır. Bu belirteçlerden biri Sistatin C'dir.

Sistatin C, 13.260 kDa ağırlığında, nonglikozile, 120 aminoasitten oluşan, düşük molekül ağırlıklı, katyonik bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörüdür (28–32).

Bu protein ilk olarak 1961 yılında Clausen tarafından beyin omurilik sıvısında tespit edilmiştir (33). Aynı yıl tubuler proteinürisi olan hastalarda da tespit edilmiştir (34). Daha sonra assit, plevral sıvı ve plazmada gösterilmiştir (35). 1982'de Grubb ve ark. bu proteinin, 13.260 kDa ağırlığında, 120 aminoasitten oluşan tek bir polipeptit zincirinden oluştuğunu gösterdiler (29). 1984 yılında ise yeni bir sistein proteinaz inhibitörü bulunmuştur (30) ve insan sistatini olarak adlandırılmıştır. Bundan kısa bir süre sonra da insan sistatini, sistatin C olarak adlandırılmıştır (36). 1989 ve 1990 yıllarında sistatin C'nin tüm nükleotid sekansı ve 20. kromozom üzerinde bulunduğu gösterilmiştir (32, 37).

Sistatin C tüm vücut sıvılarında tespit edilmiş ve sistatin C'nin tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızda üretildiği gösterilmiştir (14–17, 35, 38–42). Kreatininin aksine, sistatin C'nin yaş, boy, cinsiyet, kilo ve akut faz reaktanlarından etkilenmediği tespit edilmiştir (28, 42–54). Glomerüllerden serbestçe filtre edilir, proksimal tübüllerden reabsorbe olur ve katabolize edilir (15–17, 38–47, 55). Tubuler sekresyonu yoktur (55). Normal renal fonksiyonlarda idrardaki miktarı önemsenmeyecek kadar düşüktür (0.033–0.29 mg/L) (45, 51, 55). Renal tubuler disfonksiyonu olanlarda özellikle defektif reabsorbsiyona bağlı olarak idrardaki miktarı artar (20, 34, 45).

Sistatin C referans aralıklarının, yaşamın ilk yılından sonra stabil kaldığı ve ortalama 2 yaş civarında erişkin düzeye ulaştığı bildirilmiştir (32, 38, 44, 46, 49). Bununla birlikte en yüksek sistatin C konsantrasyonları hayatın ilk haftasında tespit edilmiştir (32, 38, 44, 46). Preterm bebeklerde ise sistatin C düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (56, 57). Daha sonra renal maturasyonla beraber değerlerde düşme tespit edilmiştir. Kreatininin aksine sistatin C'nin transplasental geçişi yoktur. Bu nedenle de yenidoğan ve fetüs için dahi GFH'nın iyi bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir (57–59).

Sistatin C düzeyini etkileyebilen birkaç durum bildirilmiştir. Hem erişkinlerdeki hem de çocuklardaki çalışmalar kortikosteroid tedavisinin doz bağımlı olarak sistatin C seviyesini değiştirebileceğini öne sürmüştür (60–63). Bununla birlikte invitro deneylerde doz bağımlı olarak kortikosteroidin sistatin C genindeki transkripsiyonu arttırabileceği belirtilmiştir (64). Bu duruma zıt olarak yapılan bir çalışmada steroid duyarlı nefrotik sendromlu hastalarda standart yüksek doz kortikosteroid tedavisinin sistatin C düzeyini etkilemediği bildirilmiştir (65).

Sistatin C düzeyini etkileyebileceği belirtilen bir diğer durum da hastalardaki tiroid disfonksiyonudur. Hipertiroidi durumunda sistatin C düzeyinin arttığı, hipotiroidi durumunda da azaldığı belirtilmiştir (66–68). Orta dereceli tiroid fonksiyon bozukluklarında bile, sistatin C seviyelerinin etkilendiği ve normal değerlere göre farklılıklar oluşabildiği bildirilmiştir (69).

Yapılan çalışmalarda sistatin C konsantrasyonlarının yoğun bakımdaki akut böbrek hasarında erken dönemde, ciddi karaciğer hastalığı olanlarda, kardiyak cerrahide, sisplatin kemoterapisi ve koroner anjiyografide, unilateral nefrektomi sonrası ve progresif diyabetik nefropatide arttığı gösterilmiştir (14, 20, 70–76). Sistatin C düzeyinin kas kitlesinden etkilenmemesi nedeniyle özellikle spina bifidalı ve yaşlı hastalarda GFH tayininde iyi bir gösterge olduğu bildirilmiştir (77–79).

Sistatin C düzeyini ölçmek için kullanılan iki yöntem vardır. Bunlar immuno–nefelometrik ve immuno–turbidimetrik yöntemlerdir (80, 81). Sistatin C tayini için plazma, dondurularak veya buzdolabında haftalarca hatta aylarca saklanabilir ancak serebrospinal sıvı ve idrardaki miktarı hızla parçalanır, stabil değildir.

Sistatin C'nin renal fonksiyonların incelenmesi için kullanılması ilk olarak 1985 yılında Simonsen ve ark. (82) tarafından tanımlanmıştır. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada da GFH tayininde sistatin C'nin kreatinine oranla daha yüksek başarı oranına sahip olduğu tespit edilmiştir. (20, 39–42). Sistatin C'nin ekstrarenal faktörlerden etkilenmemesi, sabit üretim oranının olması, glomerüllerden serbest olarak filtre edilmesi, tubuler

sekresyon ve reabsorbsiyona uğramaması bu maddenin GFH tayininde ideal bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından KBH tanısıyla takipte olan hastalarda;

- 1- Sistatin C ve serum kreatinin düzeylerinin tespit edilmesi,
- 2- Sistatin C ve serum kreatinin düzeyi ile GFH'nın hesaplanması ve bu değerlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1 Nisan 2009 ile 30 Haziran 2009 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya KBH nedeniyle polikliniğimiz tarafından izlemde olan, 1 ile 18 yaş arasında değişen, evre 1, 2, 3 KBH olan 166 hasta alınmıştır. Yaş ve cinsiyet bakımından benzer, bilinen bir hastalığı ve en az 4 hafta öncesine kadar enfeksiyon öyküsü olmayan 29 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturmuştur. Hastalarımızın etiyolojik nedenlerine göre sınıflandırılması Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo-5: Hastaların etiyolojik nedenlerine göre sınıflandırılması.

Nedenler	n: 166
Nefrotik sendrom	65
Konjenital renal malformasyonlar (Renal agenezi, multikistik displastik böbrek, at nalı böbrek, dubleks üreter)	23
Vesikoüreteral reflü	17
Nefrolitiazis	15
Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu	10
Spina bifida	10
Üreterovezikal darlık	5
Bartter sendromu	5
Posterior üretral valv	4
Sistemik lupus eritematozus	4
Mesane disfonksiyonu	4
Üreteropelvik darlık	3
Renal tubuler asidoz	1

Diyabeti olan, tümör nedeniyle tedavi gören, böbrek transplantasyonu uygulanmış, hipertiroidi veya hipotiroidisi olan ve renal replasman tedavisi gören (hemodiyaliz veya periton diyalizi) hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya başlanmadan önce Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden onay alındı. Ayrıca çalışmaya katılan tüm hasta ve/veya ailelerinden yazılı onam alınmıştır.

Çalışmaya alınan hastalardan venöz kan örneği alındı ve alınan kan örneğinden aynı gün içerisinde Jaffe yöntemi ile kreatinin çalışıldı.

Sistatin C düzeyi için ise serum ayrıldı ve -80°C'de yaklaşık 3 ay kadar saklandı. Serumda sistatin C, N lateks sistatin C kiti kullanılarak (referans aralığı 0.50–0.96 mg/L) particle-enhanced immunonefelometri ile BN ProSpec plazma protein analizöründe çalışıldı.

Çocuklarda idrar toplama güçlükleri nedeniyle sadece 5 yaş ve üzeri çocuklarda 24 saatlik idrar toplanabildi. Hastalara sabah ilk idrarlarını dökmeleri, daha sonra gün içi ve gece boyunca yaptıkları, ertesi sabahki ilk idrarı da içine alacak şekilde toplama kabında biriktirerek analize getirmeleri istendi. Toplanan idrarların volumleri belirlendi. Eş zamanlı olarak serum ve idrar kreatininleri belirlenerek kreatinin klirensi hesaplandı. Kreatinin klirensi ile GFH aşağıdaki formüle göre belirlendi:

$$\text{Kreatinin klirensi (ml/dk/1.73m}^2\text{)} = \frac{\text{İdrar kreatinini (mg/dl)} \times \text{İdrar volümü (ml)} \times 1.73}{\text{Serum kreatinini (mg/dl)} \times 1440 \times \text{m}^2}$$

Ayrıca, GFH hesaplanmasında serum kreatinin ve sistatin C düzeyleri ile ilişkili GFH formülleri kullanıldı.

Serum kreatinin düzeyi ile ilişkili GFH Schwartz formülü (83) ile hesaplandı. Schwartz formülü aşağıda gösterilmiştir:

$$\text{GFH(ml/dk/1.73m}^2\text{)} = k \times \text{Boy (cm)} / \text{Serum kreatinin (mg/dl)}$$

k sabiti:

0–1 yaş için 0.45

1–12 yaş için 0.55

12–18 yaş kızlar için 0.55, erkekler için 0.70 olarak alındı.

Sistatin C ile ilişkili GFH'nın belirlenmesinde değişik formüller bildirilmiştir. Çalışmamızda Zappitelli ve ark.'nın (84) bildirdikleri, Zappitelli 1

ve Zappitelli 2 formüllerine göre GFH hesaplanmıştır. Formüller aşağıda gösterilmiştir:

Zappitelli 1 formülü:

$$\text{GFH}(\text{ml/dk}/1.73\text{m}^2) = 75.94/[\text{sistatin C}^{1.17}]$$

Zappitelli 2 formülü:

$$\text{GFH}(\text{ml/dk}/1.73\text{m}^2) = (507.76 \times e^{0.003 \times \text{boy}}) / \text{sistatin C}^{0.635} \times \text{Serum kreatinin}^{0.547} [\text{spina bifida varsa} \times (\text{Serum kreatinin}^{0.925} / 40.45)]$$

İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS 13.0 ve Med Calc programları kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler için ortalama \pm standart hata (ort \pm SH) değerleri verildi. Hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırma için sürekli verilerde nonparametrik testlerden Mann–Whitney U ve çoklu grup karşılaştırmaları için Kruskal Wallis testi kullanılırken, kategorik veriler için ise Pearson Ki–kare testi uygulandı. Kreatinin ve sistatin C sensitivite, spesifite ve sınır değerlerinin hesaplanmasında ROC (Receiving operating characteristic) analizi, GFH’lerinin uyumluluğunun belirlenmesinde Blant–Altman analizi kullanıldı. Çalışmada anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastalarımızın yaş ort±SH 10.3±0.4 yıl (1–18 yaş arasında) olup, 86'i kız (%51.8), 80'i erkekti (%48.2). Boy ort±SH 132.6±2.0 cm (65–178 cm arasında), ağırlık ort±SH 36.4±1.5 kg (7.10–100 kg arasında), ort±SH vücut kitle indeksi (VKİ) 19.1±0.3 (13–32 arasında) ort±SH kreatinin düzeyi 0.69±0.03 mg/dl (0.27–3.0 mg/dl arasında), ort±SH sistatin C düzeyi ise 0.76±0.03 mg/L (0.17–3.20 mg/L arasında), ort±SH Schwartz GFH 121.5±2.6 ml/dk/1.73m² (24–220 ml/dk/1.73m²) olarak bulundu.

Kontrol grubunda ise yaş ort±SH 9.1±0.7 yıl (3–17 yaş arasında) olup, 16'sı kız (%55.2), 13'ü erkekti (%44.8). Boy ort±SH 131.3±3.9 cm (95–175 cm arasında), ağırlık ort±SH 33.4±3.0 kg (15–80 kg arasında), ort±SH VKİ 18.2±0.7 (14–31 arasında), ort±SH kreatinin düzeyi 0.55±0.01 mg/dl (0.42–0.80 mg/dl arasında), ort±SH sistatin C düzeyi ise 0.60±0.02 mg/L (0.25–0.89 mg/L arasında), ort±SH Schwartz GFH 132.3±2.6 ml/dk/1.73m² (105–166 ml/dk/1.73m² arasında) bulundu.

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKİ, serum kreatinin, sistatin C ve Schwartz GFH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Hasta ve kontrol grubuna ait klinik ve laboratuvar özellikler Tablo–6'da gösterilmiştir.

Tablo–6: Hasta ve kontrol grubuna ait klinik ve laboratuvar özellikler.

	Hasta	Kontrol	p
Boy	132.6±2.1	131.3±3.9	>0.05
Kilo	36.4±1.5	33.4±3.0	>0.05
VKİ	19.1±0.3	18.2±0.7	>0.05
Kreatinin	0.69±0.03	0.55±0.01	>0.05
Sistatin C	0.76±0.03	0.60±0.02	>0.05
Schwartz GFH	121.5±2.6	132.34±2.55	>0.05

Hasta ve kontrol grubunda, serum kreatinin ve serum sistatin C'nin yaş aralıklarına göre ortalama değerlerine bakıldı. Sonuçlar Tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Hasta ve kontrol grubuna ait ortalama kreatinin ve sistatin C düzeyleri.

Yaş	Hasta			Kontrol		
		Kreatinin	Sistatin C		Kreatinin	Sistatin C
1-6	n:37	0.48±0.02	0.70±0.06	n:8	0.46±0.01	0.60±0.05
7-9	n:29	0.56±0.03	0.64±0.04	n:5	0.51±0.02	0.63±0.03
10-12	n:33	0.68±0.04	0.74±0.07	n:10	0.58±0.02	0.59±0.04
13-18	n:67	0.88±0.06	0.86±0.07	n:6	0.65±0.03	0.60±0.07
Toplam	n:166	0.70±0.03	0.76±0.03	n:29	0.55±0.01	0.60±0.02

Hasta ve kontrol gruplarında kreatinin düzeyleri ile yaş, boy ve VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmasına rağmen, sistatin C ile bir ilişki saptanmamıştır. Kreatinin ve sistatin C arasında hasta grubunda güçlü korelasyon saptandı (Tablo-8, Tablo-9).

Tablo-8: Hasta grubunda kreatinin ve sistatin C'nin yaş, boy, VKİ arasındaki ilişki.

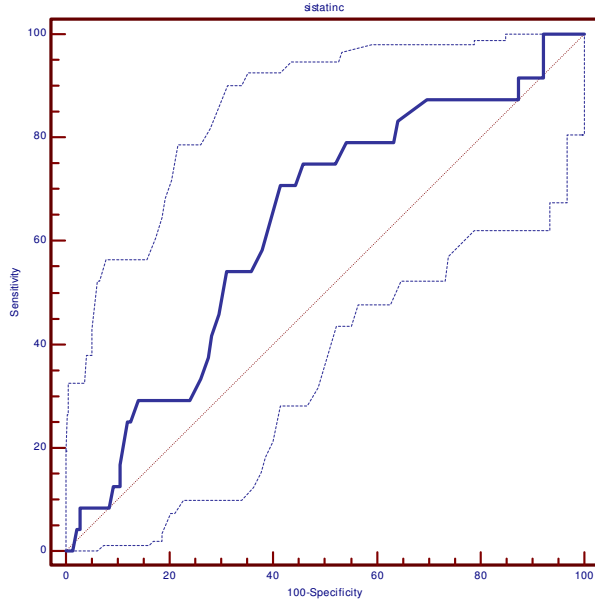
	Yaş	Boy	VKİ	Kreatinin	Sistatin C
Kreatinin	r=0.425* p<0.001	r=0.383* p<0.001	r=0.143* p<0.001	r=1	r=0.826* p<0.001
Sistatin C	r=0.147 p=0.058	r=0.101 p=0.194	r=0.036 p=0.648	r=0.826* p<0.001	r=1

Tablo–9: Kontrol grubunda kreatinin ve sistatin C'nin yaş, boy, VKİ arasındaki ilişki.

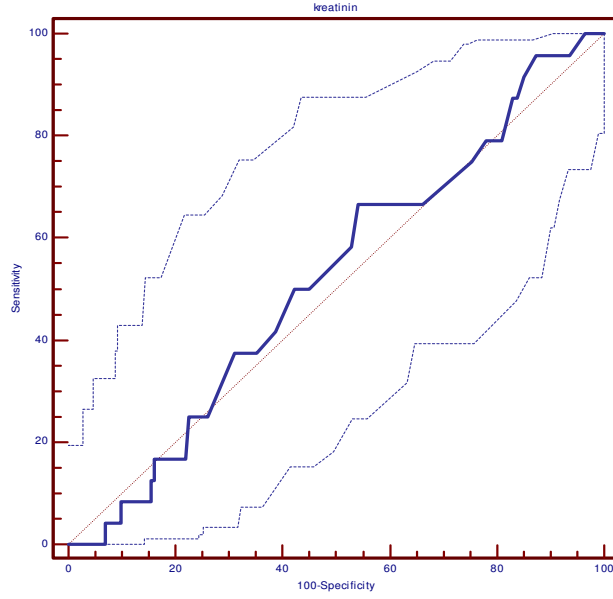
	Yaş	Boy	VKİ	Kreatinin	Sistatin C
Kreatinin	r=0.798* p<0.001	r=0.839* p<0.001	r=0.596* p=0.001	r=1	r=0.153 p=0.427
Sistatin C	r= –0.004 p=0.983	r=0.025 p=0.898	r=0.146 p=0.448	r=0.153 p=0.427	r=1

Hastalarımızda kreatinin ve sistatin C'nin düşük GFH'nı (GFH<90 ml/dk/1.73 m²) saptamadaki performansı, Schwartz GFH referans alınarak Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi ile değerlendirildi.

Sistatin C sınır değeri 0.62 mg/L, duyarlılığı %70.83, özgüllüğü %58.45, eğri altında kalan alan (AUC) 0.63±0.05 (p=0.02) olarak saptandı (Şekil 1). Kreatinin sınır değeri ise 0.58 mg/dl, duyarlılığı %66.67, özgüllüğü %45.77, eğri altında kalan alan (AUC) 0.52±0.06 (p=0.74) olarak saptandı (Şekil–2). ROC analizi sonucunda sistatin C'nin düşük GFH'nı saptamadaki performansı, kreatinininden daha yüksek olarak bulundu.



Şekil-1: Sistatin C'nin ROC analizi.



Şekil-2: Kreatinin ROC analizi.

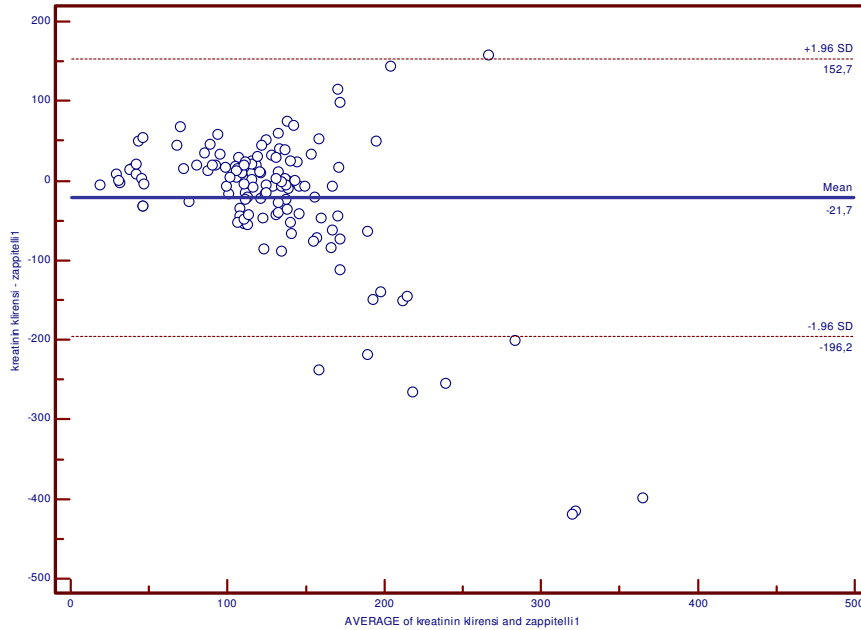
Hasta ve kontrol grubunda, kreatinin ve sistatin C ilişkili GFH'ları hesaplandı. Hasta grubunda üç GFH arasında anlamlı farklılık saptanırken

($p < 0.05$), kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Sonuçlar Tablo-10'da gösterilmiştir.

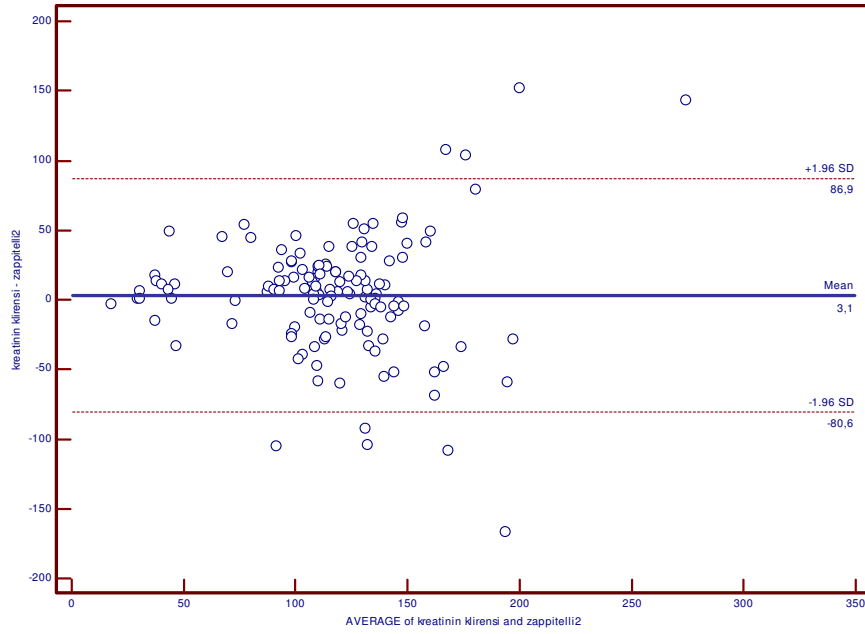
Tablo-10: Hasta ve kontrol grubuna ait GFH sonuçları.

	Hasta		Kontrol	
	n	ortalama GFH	n	ortalama GFH
Schwartz	166	121.5±2.6	29	132.3±2.6
Zapitelli 1	166	143.4±7.1	29	149.5±11.3
Zapitelli 2	166	117.7±3.3	29	129.0± 5.0
p değeri		<0.05		>0.05

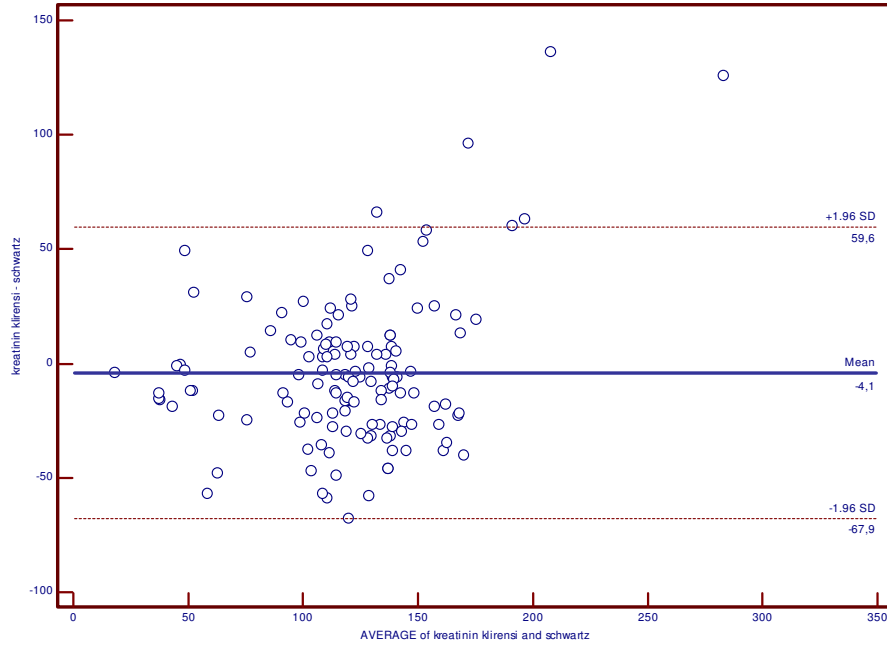
Bu üç GFH sonucunun, kreatinin klirensi ile uyumu Blant-Altman analizi yapılarak değerlendirildi. Analiz sonucunda, Zappitelli 2 GFH ve kreatinin klirensi arasındaki farklılık ortalaması %3.1'lik sapmayla en iyi uyumu gösterdi. Grafikselleştirilmiş sonuçlar aşağıda gösterilmiştir (Şekil-3, 4, 5).



Şekil-3: Kreatinin klirensi ve Zappitelli 1 GFH arasındaki Blant-Altman analizi.



Şekil-4: Kreatinin klirensi ve Zappitelli 2 GFH arasındaki Blant-Altman analizi.



Şekil-5: Kreatinin klirensi ve Schwartz GFH arasındaki Blant-Altman analizi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Böbrek hastalıklarının doğru değerlendirilmesi, tedavi edilmesi ve takibinde GFH tayini çok önemlidir (1). GFH ölçümü için ideal gösterge, endojen olarak sabit bir oranda üretilmeli, tamamen glomerüler filtrasyonla elimine edilmeli, tübüler sekresyon veya reabsorbsiyona uğramamalıdır (27, 47).

Sistatin C'nin tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir oranda üretildiği, glomerüllerden serbestçe filtre edildiği, tübüler sekresyon ve reabsorbsiyonunun olmadığı yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (14–17, 38–43). Sistatin C referans aralıklarının, yaşamın ilk yılından sonra stabil kaldığı ve ortalama 2 yaş civarında erişkin düzeye ulaştığı bildirilmiştir (32, 38, 44, 45). Çalışmamızda kontrol grubunda sistatin C'nin en düşük değeri 0.25 mg/L, en yüksek değeri 0.89 mg/L arasında olup ortalama düzeyi 0.60 ± 0.02 mg/L olarak belirlenmiştir. Bökenkamp ve ark.'nın (38), böbrek hastalığı olmayan 258 hastada immunoturbidimetrik yöntemle yapmış oldukları çalışmada referans aralığını 0.7–1.38 mg/L olarak bulmuştur. Hayatın ilk yılından sonra ortalama değerin 1.05 ± 0.178 mg/L değerinde sabit kaldığını bildirmiştir. Bu çalışmada bildirilen ortalama değerler bizim değerlerimizden daha yüksektir. Bunun sistatin C ölçümünde kullanılan tekniğe bağlı olabileceği düşünülmüştür. Yine Finney ve ark. (56), 1 günden 17 yaşa kadar 291 çocukla yapmış oldukları çalışmada 1–17 yaş aralığında sistatin C düzeyinin 0.50–1.27 mg/L arasında değiştiğini ve ortalama sistatin C düzeyinin 0,80 mg/L olduğunu bildirmişlerdir. Randers ve ark. (46), 7 günden 14.1 yaşa kadar böbrek hastalığı olmayan 137 çocukla yapmış oldukları araştırmada, 1 yaşından sonra sistatin C düzeyinin sabit değerde kaldığını ve ortalama sistatin C düzeyinin 0.72 ± 0.12 mg/L olduğunu bildirmiştir. Yapılan çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda, 1 yaşından sonra, yaş grupları arasında sistatin C düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu sonuç, Corderio ve ark.'nın (48) yapmış oldukları çalışmayla da benzerlik göstermektedir.

GFH tayininde günümüzde klinik pratikte en çok kullanılan endojen madde serum kreatinin düzeyidir. Ancak kreatinin düzeyinin yaş, boy, cinsiyet, vücut kas kitlesi gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (21–23, 27) Çalışmamızda da serum kreatinin düzeylerinin hem hasta hem de kontrol grubunda yaş, boy, VKİ gibi faktörlerden etkilendiği görüldü. Bu sonucumuzun literatür bilgileri ışığında değerlendirildiğinde benzerlik gösterdiği saptandı.

Yapılan çalışmalarda sistatin C'nin yaş, boy, cinsiyet, vücut kas kitlesi gibi faktörlerden etkilendiği tespit edilmiştir (44–53). Çalışmamızda da benzer şekilde hem hasta hem de kontrol grubunda sistatin C'nin bu faktörlerle ilişki göstermediği görülmüştür. Bu sonuçlar daha önce Bökenkamp ve ark.'nın (44) 184 hasta ile yapmış oldukları çalışmayla uyumlu bulunmuştur. Yine Helin ve ark. (49) normal GFH'na sahip 56 çocukta yaş ve kreatinin arasında önemli derecede olumlu bir ilişki saptarken ($r=0.74$; $p<0.001$), sistatin C ile bu şekilde bir ilişki bildirilmemiştir. Pavicevic ve ark. da (50), 91 hastalı bir çalışmada sistatin C ve antropometrik ölçümler arasında bir ilişki bulamamıştır. Corderio ve ark.'nın (48) 254 hasta çocuk üzerinde yapmış oldukları araştırmada da kreatinin düzeyinin kilo ve boyla önemli ölçüde değiştiği gözlenirken, sistatin C ile bu değişkenler arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Sistatin C ve kreatinin düzeyinin düşük GFH'nı saptamadaki performansı Schwartz GFH <90 ml/dk/1.73m² referans alınarak değerlendirildi. Sistatin C sınır değeri 0.62 mg/L, duyarlılığı %70.83, özgüllüğü %58.45, eğri altında kalan alan (AUC) 0.63 ± 0.05 ($p=0.02$) olarak saptandı. Kreatinin sınır değeri ise 0.58 mg/dl, duyarlılığı %66.67, özgüllüğü %45.77, eğri altında kalan alan (AUC) 0.52 ± 0.06 ($p=0.74$) olarak saptandı. Bökenkamp ve ark. 'nın (44) inülin klirensini 84 ml/dk/1.73m² referans alarak yapmış oldukları çalışmada, sistatin C'nin sınır değeri 1,39 mg/L, duyarlılığı %90, özgüllüğü %86, eğri altında kalan alan (AUC) ise 0.970 ± 0.135 olarak bulunmuştur. Herrero–Morin ve ark.'nın (85), 25 hasta ile yapmış oldukları çalışmada Schwartz GFH'nı <80 ml/dk/1.73m² referans almışlar ve sistatin C'nin sınır değerini 0.6 mg/L, duyarlılığını %88, özgüllüğünü %50, eğri altında

kalan alan (AUC) 0.799 (0.622–0.976 arasında), kreatinin sınır değerini 0.4 mg/L, duyarlılığını %44, özgülülüğünü %56, eğri altında kalan alan (AUC) 0.625 (0.403–0.847 arasında) bulmuştur. Yine Helin ve ark.(49), Ylinen ve ark.(86), Filler ve ark (87) ve Pham–Huy ve ark.(88), yapmış oldukları çalışmalarda sistatin C'nin daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde yapılmış diğer çalışmalarda da düşük GFH'nı saptamada, bizim sonucumuzla benzer şekilde, sistatin C'nin duyarlılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Literatürde, GFH tayininde sistatin C ilişkili birçok formül bildirilmiştir. Çalışmamızda bu formüller arasında daha iyi sonuçlar verdiği bildirilen Zappitelli ve ark.'nın (84) bildirdikleri Zappitelli 1 ve Zappitelli 2 formülleri kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarında, Schwartz formülü (83) ve Zappitelli 1 ve Zappitelli 2 formülleri ile GFH hesaplandı. Bu üç GFH değerinin kreatinin klirensi ile olan uyumluluğu Blant–Altman analizi yapılarak değerlendirildi. Blant–Altman analizi sonucunda Zappitelli 2 GFH değerleri ve kreatinin klirensi arasındaki uyumun %3.1'lik (–80.6 ile 86.9 arasında) sapma ile en yüksek olduğu görüldü. Zappitelli ve ark.'nın (114) lothalamate GFH'nı referans alarak yapmış oldukları çalışmada da, Blant–Altman analizleri sonucunda, en iyi uyumun lothalamate GFH ile Zappitelli 2 GFH değerleri arasında olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak; GFH'nın belirlenmesinde, kreatinin düzeylerinin yaş, boy, VKİ ile değişkenlik gösterdiği görüldü. Sistatin C'nin yaş, boy, VKİ ile etkilenmediği gözlemlendi. Düşük GFH'nın belirlenmesinde sistatin C'nin duyarlılığının kreatinininden yüksek olduğu belirlendi. Sistatin C ilişkili GFH değerlerinin, kreatinin klirensi ile Schwartz formülü ile hesaplanan GFH değerlerinden daha uyumlu sonuçlar verdiği görüldü. Bu sonuçlar doğrultusunda, sistatin C'nin, yaş, boy, VKİ gibi faktörlerden etkilenmemesi, tek kan örneği ile GFH değerinin tespit edilebilmesi, özellikle 24 saatlik idrar toplanmasındaki zorluklar nedeniyle küçük çocuklarda da GFH'nın değerlendirilmesinde rutin uygulamada kreatininin yerine geçebilecek yararlı bir belirteç olduğu düşünölmüştür.

KAYNAKLAR

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl1):S1–S266.
2. US Renal Data System. USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Erisim: <http://www.usrds.org>.
3. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji–dializ ve transplantasyon. Registry 2005. İstanbul,2006.
4. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji–dializ ve transplantasyon. Registry 2003. İstanbul,2004.
5. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji–dializ ve transplantasyon. Registry 2004. İstanbul,2005.
6. Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayır A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatr Nephrol* 1995;9:549–52.
7. Vogt BA, Avner ED. Renal Failure. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th edition. Philadelphia: Saunders; 2004. .1771–3.
8. Anarat A. Kronik Böbrek Hastalığı ve Takibi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences* 2008, 4(1):132–143.
9. Chan JCM, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev* 2002; 23:47–59.
10. Rees L, Shaw V. Nutrition in children with CRF and on dialysis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1689–1702.
11. Fogo AB, Kon V. Pathophysiology of progressive renal disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2004. 1269–90.
12. Rigden SPA. The management of chronic and end stage renal failure in children. In: Webb N, Postletwaite R (eds). *Clinical Pediatric Nephrology*. 3th edition. Oxford University Press; 2003. 427–45.
13. Kuizon BD, Salusky IB. Renal osteodistrophy. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric Nephrology*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2004. 1269–90.
14. Kezama JJ, Kutsuwada K, Ataka K, Maruyama H, Gejyo F: Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. *Nephron* 2002; 91:13–20.
15. Stevens LA, Levey AS: Measurement of kidney function. *Med Clin N Am* 2005; 89:457–73.
16. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS: Assessing kidney function–measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473–83.

17. Brown SC, O'Reilly PH. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard. *J Urol* 1991;146:675–9.
18. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med* 1996;37:1883–90.
19. Hoste EA, Damen J, Vanholder RC, et al. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:747–53.
20. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66:1115–1122.
21. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259–263.
22. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571–90.
23. Seikaly MG, Browne R, Bajaj G, Arant BS Jr. Limitations to body length/serum creatinine ratio as an estimate of glomerular filtration in children. *Pediatr Nephrol* 1996;10:709–711.
24. Huber AR, Risch L: Recent developments in the evaluation of glomerular filtration rate: is there a place for beta-trace? *Clin Chem* 2005;51:1329–30.
25. Coll E, Botey A, Alvarez L, 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.
26. Hood B, Attman PO, Ahlmen J, Jagenburg R. Renal hemodynamics and limitations of creatinine clearance in determining filtration rate in glomerular disease. *Scand J Urol Nephrol* 1971;5:154–161.
27. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933–53.
28. 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 Med Scand* 1985;218:499–503.
29. Grubb A, Lofberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:3024–7.
30. Brzin J, Popovic T, Turk V, Borchart U, Machleidt W. Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;118:103–9.
31. Grubb A, Lofberg H. Human gamma-trace. *Scand J Clin Lab Invest.* 1985;45(suppl 177):7–13.
32. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J.* 1990;268:287–294.

33. Clausen J. Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961;107:170–2.
34. Butler EA, Flynn FV. The occurrence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality. *J Clin Pathol* 1961;14:172–8.
35. Hochwald GM, Thorbecke GJ. Use of an antiserum against cerebrospinal fluid in demonstration of trace proteins in biological fluids. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;109:91–5.
36. Grubb AO. Cystatin C—properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2000;35:63–99.
37. Abrahamson M, Islam MQ, Szpirer J, Szpirer C, Levan G. The human cystatin C gene (CST3), mutated in hereditary cystatin C amyloid angiopathy, is located on chromosome 20. *Hum Genet* 1989;82:223–6.
38. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol* 1998;12:125–9.
39. Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2005;9:R139–143.
40. Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2002;39:89–104.
41. Le Bricon TL, Leblanc I, Benlakehal M, Gay–Bellile C, Erlich D, Boudaoud S. Evaluation of renal function in intensive care: plasma cystatin C vs creatinine and derived glomerular filtration rate estimates. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43:953–7.
42. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez–Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005;38:1–8.
43. Delanaye P, Lambermont B, Chapelle JP, Gielen J, Gerard P, Rorive G: Plasmatic cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:980–983.
44. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C—a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998; 101:875–881.
45. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002; 323:121–128.
46. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem* 1999;45:1856–8.
47. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Giordani R. Cystatin C, b2 microglobulin, and retinol binding proteins as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. *J Pharm Biom Anal* 2001;24: 835–42.
48. Corderio V, Pinheiro D, Silva G, Lima J, Mota R, Liborio A, Daher E. Comparative study of cystatin C and serum creatinine in the estimative of glomerular filtration rate in children. *Clinica Chimica Acta* 2008;391:46–50.
49. Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol* 1998;49:221–5.

50. Pavicevic S, Peco–Antic A. Cystatin C: our experience. *Pediatr Nephrol* 2005;20:842–3.
51. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Bricon TL, Martinez–Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR– history, indications, and future research. *Clin Biochemistry* 2005;38:1–8.
52. Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P et al. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59:587–592.
53. Stevens LA, Schmid CH, Greene T et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009;75:652–660.
54. 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? *Clin Chem* 1997;43:1077–8.
55. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:409–14.
56. 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. *Arch Dis Child* 2000;82:71–75.
57. Harmoinen A, Ylinen E, Ala–Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre– and full–term infants and children. *Pediatr Nephrol* 2000;15:105–8.
58. Bökenkamp A, Dieterich C, Dressler F, et al. Fetal serum concentrations of cystatin C and beta2 microglobulin as predictors of postnatal kidney function. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:468–75.
59. Cataldi L, Mussap M, Bertelli L, et al. Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns: relationship between maternal and neonatal serum levels and reference values. *Am J Perinatol* 1999; 16:287–95.
60. Bökenkamp A, Laarman CA, Braam KI, et al. Effect of corticosteroid therapy on lowmolecular weight protein markers of kidney function. *Clin Chem* 2007;53:2219–21.
61. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000;300:83–95.
62. Risch L, Herklotz R, Blumberg A and Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentration in renal transplant patients *Clin Chem* 2001;47:2055–9.
63. Poge U, Gerhardt T, Bokenkamp A. Time course of low molecular weight proteins in the early kidney transplantation period–Influence of corticosteroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2858–63.
64. Bjarnadottir M, Grubb A, Olafsson I. Promoter–mediated, dexamethasone–induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:617–23.

65. Bökenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel–Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2–microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002;48:1123–6.
66. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003;63:1944–7.
67. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2005;28:346–9.
68. Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE, Kilpatrick ES. Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo– and hyperthyroidism. *Clin Chem* 2003;49:680–1.
69. Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta* 2003;338:87–90.
70. Orlando R, Mussap M, Plebani M, et al. Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. *Clin Chem* 2002;48:850–8.
71. Poge U, Gerhardt T, Stoffel–Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:660–4.
72. Artunc FH, Fischer IU, Risler T, Erley CM. Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. *Int J Cardiol* 2005;102:173–8.
73. Herget–Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A. Serum cystatin C—a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol* 2005;64:41–6.
74. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4–year follow–up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1404–12.
75. Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P, Taylor RP, Levy JC. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2004–9.
76. Mussap M, DallaVestra M, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002;61:1453–61.
77. Thomassen SA, Johannesen IL, Erlandsen EJ, Abrahamsen J, Randers E. Serum cystatin C as a marker of the renal function in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002;40:524–8.
78. Kocak H, Oner–Iyidogan Y, Gurdol F, Kocak T, Esin D. The relationship between serum MDA and cystatin C levels in chronic spinal cord injury patients. *Clin Biochem* 2005;38:1034–7.
79. Hojs R, Bevc S, Antolinc B, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. *Int J Clin Pharm* 2004; 24: 49–54.

80. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, 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.
81. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, 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;40:1921–6.
82. 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.
83. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259–63.
84. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, Bell L. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis* 2006;48:221–30.
85. Herrero-Morin JD, Malaga S, Fernandez N, Rey C, Dieguez MA, Solis G, Concha A, Medina A (2007) Cystatin C and beta-2 microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children. *Crit Care* 11:R59
86. Ylinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen AP, Knip M. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 1999;13:506–9.
87. Filler G, Priem F, Lepage N, et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002;48:729–36.
88. Pham-Huy A, Leonard M, Lepage N, Halton J, Filler G. Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and betatrace protein in children with spina bifida. *J Urol* 2003;169:2312–5.

EKLER

Ek-1: Kısaltmalar

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Böbrek Vakfı	NKF-K/DOQI
Anjiotensin konverting enzim	ACE
Cr-ethylenediaminetetraacetic acid	Cr-EDTA
Epidermal growth faktör	EGF
Fosfor	PO4
Glomerüler filtrasyon hızı	GFH
Growth hormon	GH
İnsülin benzeri growth faktör-1	IGF-1
Kalsiyum	Ca
Kronik böbrek hastalığı	KBH
Kronik böbrek yetmezliği	KBY
Parathormon	PTH
Platelet-derive edici growth faktör	PDGF
Posterior üretral valv	PUV
Rekombinant insan büyüme hormonu	rhGH
Rekombinant insan eritropoetini	rEPO
Renal osteodistrofi	ROD
Renal replasman tedavisi	RRT
Son dönem böbrek yetmezliği	SDBY
Tc-diethylenetriaminepentacetic acid	Tc-DTPA
Tiroid sitümölan hormon	TSH
Tiroksin	T4
Transforming growth faktör-β	TGF-β
Transforming growth faktör-α	TGF-α
Triiodotironin	T3
Tümör nekrozis faktör-α	TNF-α
Türk Nefroloji Derneği	TND
Vezikoüreteral reflü	VUR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi sunarken, başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Prof.Dr. Nihat SAPAN olmak üzere, asistanlık dönemim boyunca eğitimi me katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocaları ma,

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam Doç.Dr. Osman DÖNMEZ'e,

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Melahat DİRİCAN'a,

Tez çalışmamda ve asistanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Uzm.Dr. Metin DEMİRKAYA, Uzm.Dr. Erdal EREN, Uzm.Dr. Merih ÇETİNKAYA ve Uzm.Dr. Taner ÖZGÜR'e,

Biyostatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd.Doç.Dr. Bülent EDİZ ve Ender ÇARKUNGÖZ'e,

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi değerli hocam Prof.Dr. Zehra MİNBAY'a,

Asistanlık süresi boyunca çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşları ma,

Eğitim hayatım boyunca bana hep destek olan aileme ve sevgili eşim Sait YAKICI'ya teşekkür ederim.

Dr. Nalan Yıldız Yakıcı
(Bursa–2009)

ÖZGEÇMİŞ

26 Mayıs 1977 Fındıklı/ RİZE doğumluyum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Fındıklı'da tamamladım. 1995 yılında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 2001 yılında mezun oldum. 2002–2004 yılları arasında Fındıklı Guatr Araştırma ve Tedavi Merkezi'nde görev yaptım. 2004 Nisan TUS sınavını kazanarak, 20.08.2004 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevime başladım.