



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

**GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI TAYİNİNDE Tc-99m DTPA ile
ÖLÇÜLEN ve MDRD FORMÜLÜ YARDIMIYLA HESAPLANAN
GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI ve UYUM DERECESİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Pelin DUMAN
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2010**



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

**GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI TAYİNİNDE Tc-99m DTPA ile
ÖLÇÜLEN ve MDRD FORMÜLÜ YARDIMIYLA HESAPLANAN
GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI ve UYUM DERECESİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Pelin DUMAN
UZMANLIK TEZİ**

**Prof. Dr. Taner ERSELCAN
TEZ DANIŞMANI**

**SİVAS
2010**

ONAY SAYFASI

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Taner ERSELCAN

Üye: Prof. Dr. Semih AYAN

Üye: Doç. Dr. Bülent TURGUT

Bu tez, 23/06/2010 tarih ve 2010/136 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Mehmet ŞENCAN
Tıp Fakültesi Dekanı

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosunun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
SUMMARY.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Böbreklerin anatomisi.....	3
2.2. Böbrek fonksiyonları.....	5
2.3. Glomerüler filtrasyon hızı.....	7
2.4. Glomerüler Filtrasyon Hızı Ölçüm Yöntemleri.....	10
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Hasta Grubu.....	25
3.2. Çift serum örnekli eğim-kesim yöntemi ile GFH değerlerinin hesaplanması.....	28
3.3. Orjinal MDRD Formülü ile GFH değerlerinin Hesaplanması.....	29
3.4. İstatistiksel Analiz.....	30
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	49
SONUÇ.....	58
KAYNAKLAR.....	59

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince ve tez aşamasında engin bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, asistanı olmaktan onur duyduğum ve prensiplerini kendime örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Taner ERSELCAN 'a çok teşekkür ederim.

Yine eğitimim süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum saygıdeğer hocam Doç. Dr. Bülent TURGUT'a çok teşekkür ederim.

Gösterdikleri yakınlık ve destekle aile ortamında çalışma imkanı sağlayan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli meslektaşlarım Uzm.Dr. Zekiye HASBEK'e, Uzm.Dr. Ayşegül ÖZDAL'a, Uzm.Dr. Perihan A. KELKİT'e, Uzm. Dr. Serdar Savaş GÜL'e, Dr. Gürkan ÖZER'e, Dr. Fadime YUMUK'a, Dr. M.Fatih BÖRKSÜZ'e ve aramıza yeni katılan Dr. Ümit ÖZTEKİN'e,

Eğitimim boyunca gösterdikleri yakınlık ve yardımlarından dolayı hemşiremiz Münevver KARAPINAR'a, teknisyen arkadaşlarım Hülya DOĞAN'a, Yakup Emre DUMAN'a, Nafiz ERDAL'a, Alev VARLI'ya, Kubilay ŞENTÜRK'e, Cemil ÖZDEMİR'e, Ömer EMRAHOĞLU'na, Ayşe MOĞULKOÇ'a, Müzeyyen KARADAĞ'a, Muzaffer KORKMAZ'a, Celal GÖN'e ve sekreterlerimiz Mübeccel TOPÇU ve Şenay KOÇ'a,

Tıp eğitimim ve ihtisas sürem boyunca maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim anne, baba ve kardeşlerime,

Yine ihtisas sürem boyunca göstermiş olduğu sonsuz sabır ve hoşgöründen dolayı sevgili eşim Dr. Alptekin DUMAN'a ve bana yaşama sevinci veren canım kızım Ekin'e çok teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada, Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) tespiti için son yıllarda yaygın olarak kullanılan Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü ile elde edilen GFH değerlerini, referans yöntem olarak kullandığımız Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH değerleri ile karşılaştırmayı, Türk popülasyonu ile uygunluğunu değerlendirmeyi ve formülü Türk popülasyonuna uyarlamayı amaçladık.

Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada bölümümüze GFH ölçümü amacıyla gönderilmiş, farklı böbrek fonksiyon derecesindeki 612 erişkin hasta verisinden (343 kadın, 269 erkek) yararlanılmıştır. Tüm çalışma grubunda ortalama yaş 56 ± 16.28 (19-97 aralığında) yıl idi.

Referans yöntem olarak Tc-99m DTPA ile çift serum örnekli eğitim-kesim plazma klirens yöntemi (rGFH) kullanıldı. Basamaklı regresyon analizinde bağımlı değişkenler arasında boy, kilo ve vücut kitle indeksi varlığında sadece kreatinin ve yaş eşitlik içinde yer aldı. 75 yaş ve üstündeki hastalarda yüksek oranda sapma görülmesi nedeniyle, analizden 75 yaş üstü hasta verileri çıkarıldı. Türk popülasyonuna uyarladığımız MDRD formülündeki (Tr-MDRD) değişkenlerin katsayıları belirlenerek, Tr-MDRD formülü oluşturuldu. Orijinal ve modifiye ettiğimiz formülün performansları, referans yöntem ile karşılaştırıldı.

Or-MDRD ile rGFH arasında ve Tr-MDRD ile rGFH arasında iyi düzeyde korelasyon saptandı ($p < 0.05$). rGFH seviyesi 60 ml/dk'nın altındaki değerlerde formülün doğruluğu üzerindeki değerlere kıyasla daha iyi idi. Eşli t testinde rGFH-OrMDRD ($R=0.88$ $p < 0.05$) ve rGFH-TrMDRD ($R=0.90$ $p < 0.05$) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Ayrıca %30 doğruluk sınırları içinde Or-MDRD formülü ile vakaların % 44'ünde sapma görülürken, Tr-MDRD formülü ile bu oran ancak %42 olabildi. Bland Altman analizinde Tr-MDRD için ortalama fark 1.3, uyum limitleri ise -34.8 ile 37.3 idi.

Orijinal MDRD formülü (Or-MDRD) Türk popülasyonunda kabul edilebilir bir uyum göstermektedir. Modifiye ettiğimiz formül de orijinal formüle benzer düzeyde bir uyum göstermiştir. Bu formülün rutin pratikte, böbrek fonksiyonunun bozuk olduğu seçilmiş hastalarda takip amaçlı kullanılabilmesini, ancak böbrek donörü gibi böbrek fonksiyonu hakkında kısa sürede tanı gereken kritik hasta gruplarında ise kullanılmasının önemli hatalara yol açabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Glomerüler Filtrasyon Hızı, Tc-99m DTPA, Or-MDRD, Tr-MDRD

SUMMARY

In this study, we aimed to compare the GFR (Glomerular Filtration Rate) values obtained with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula used widely in the recent years for the determination of (GFR), with the GFH values measured by Tc-99m DTPA as a reference method, to evaluate the compatibility of the formula with the Turkish population, and to adapt it to the Turkish population.

In this retrospective study the data, obtained from the 612 adult patients (343 females, and 269 males) with various renal function rates were used who had been sent to our department with the purpose of GFH measurement. The average age in the whole study group was 56 ± 16.28 (between the ranges of 19-97).

As a reference method, the two serum sampling slope-intercept plasma clearance method (rGFR) with Tc-99m DTPA was used. In the stepwise regression analysis only creatinine and age were remained in the equation, while height, weight and body mass index among the dependent variables. Because a high level of deviation was observed in the 75-year-old and older patients, the data of the patients over 75 were excluded from the analysis. Having determined the coefficients of the variables in the MDRD formula (Tr-MDRD) we adapted to the Turkish population, the Tr-MDRD formula was constructed. The performances of the original and the modified formulas were compared with the reference method.

A good level of correlation was detected between Or-MDRD and rGFH, and Tr-MDRD and rGFR ($p < 0.05$). The rGFR level was better in the values below 60 ml/min compared to the values over the precision of the formula. The difference between the rGFR-OrMDRD ($R=0.88$ $p < 0.05$) and rGFR-TrMDRD ($R=0.90$ $p < 0.05$) in the paired t test was significant statistically. Moreover, while a deviation was observed in the 44% of the cases with the Or-MDRD formula within the 30% accuracy limit, this rate could only be 42% with the Tr-MDRD formula. The average difference was 1.3 for Tr-MDRD in the Bland&Altman analysis, and the agreement limits were -34.8 and 37.3.

The original MDRD formula (Or-MDRD) displays an acceptable consistency in the Turkish population. The formula that we had modified also exhibited a consistency in a similar level of the original formula. We concluded that Or-MDRD can be used in routine practice for the follow-up purposes in the chosen patients, with renal function impairment; however, its use in the critical groups, such as kidney donors in which diagnosis accurate of renal function is required in a short period of time, might give rise to serious errors.

Key Words: Glomerular Filtration Rate, Tc-99m DTPA, Or-MDRD, Tr-MDRD

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
MDRD	: Modification Diet in Renal Disease Çalışması
C&G	: Cockcroft-Gault
Kr	: Kreatinin
PKr	: Plazma kreatinin
KrKl	: Kreatinin klirensi
BUN	: Kan üre nitrojeni
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VYA	: Vücut yüzey alanı
Tc-99m DTPA	: Teknesyum 99 m dietilen triamin penta asetik asit
Cr-51 EDTA	: Krom-51 Etilendiamine tetra asetik asit
rGFH	: Referans glomerüler filtrasyon hızı
4-v MDRD	: 4 değişkenli Modification Diet in Renal Disease formülü
7-v MDRD	: 7 değişkenli Modification Diet in Renal Disease formülü
ITLC-SG	: Silikajel emdirilmiş Thin-Layer Chromatography plakası

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Böbreğin anatomik yapısı.....	4
Şekil 2. Böbrek fonksiyonu: Sıvı ve solüt dengesinin korunma mekanizması.....	5
Şekil 3. Sıklıkla kullanılan radyofarmasötiklerin nefron içindeki uptake bölgeleri.....	21
Şekil 4. DTPA ile hazırlanan radyofarmasötiğin radyokimyasal saflığı belirlenmesinde kullanılan kromatografi yöntemi.....	27
Şekil 5. Referans yöntemle ölçülen GFH değerleri ile serum kreatinin konsantrasyonu arasındaki ilişki.....	32
Şekil 6. Tüm hasta popülasyonunda 75 yaş altı ve üstü hastalar için 4v-MDRD ile rGFH arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrileri.....	34
Şekil 7. Tüm hasta popülasyonunda 75 yaş altı ve üstü hastalar için 7v-MDRD ile rGFH arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrileri.....	35
Şekil 8. Çalışma grubunda 75 yaş altı ve üstü hastalar için 4v-MDRD ile rGFH arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrileri.....	36
Şekil 9. Çalışma grubunda 75 yaş altı ve üstü hastalar için 7v-MDRD ile rGFH arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrileri.....	37
Şekil 10. Çalışma grubunda rGFH<60 ml/dk ve rGFH>60 ml/dk olan hastalar ile 4v-MDRD arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrileri.....	40
Şekil 11. Çalışma grubunda rGFH<60 ml/dk ve rGFH>60 ml/dk olan hastalar ile 7v-MDRD arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrileri.....	41
Şekil 12. Kontrol grubunda rGFH<60 ml/dk ve rGFH>60 ml/dk olan hastalar ile Tr-MDRD arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrileri.....	43
Şekil 13. rGFH ile 4v-MDRD, 7v-MDRD ve Tr-MDRD arasındaki ilişkiye ait lineer regresyon analizleri.....	44-45
Şekil 14. rGFH ile 4v-MDRD, 7v-MDRD ve Tr-MDRD arasındaki uyumu gösteren Bland Altman analizleri.....	46-47

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. GFH'yi etkileyen faktörler.....	8
Tablo 2. Yaş gruplarına göre GFH değerleri.....	9
Tablo 3. GFH ölçüm yöntemleri.....	10
Tablo 4. Kreatinin tahmin formülleri.....	15
Tablo 5. GFR ölçümünde kullanılan radyofarmasötikler.....	19
Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri.....	25
Tablo 7. Tüm hasta grubundaki biyokimyasal parametreler.....	31
Tablo 8. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalarla ilgili biyokimyasal veriler	38
Tablo9. Çalışma grubunda rGFH-OrMDRD sonuçlarının cinsiyete göre karşılaştırılması.....	38
Tablo10. Çalışma grubunda rGFH-OrMDRD sonuçlarının cinsiyete göre karşılaştırılması.....	39
Tablo11. Kontrol grubunda rGFH-TrMDRD sonuçlarının cinsiyete göre karşılaştırılması	39
Tablo 12. 4v-MDRD ve Tr-MDRD arasındaki ilişkiye ait regresyon, korelasyon ve uyum limiti parametreleri	48

GİRİŞ

Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) sağlık ve hastalık durumlarında böbrek fonksiyonlarının en iyi göstergesi olduğu düşünülür. Aynı zamanda GFH, kronik böbrek hastalığının (KBH) tesbiti, değerlendirmesi ve takibi için önemli bir göstergedir. Bir maddenin birim zamanda plazmadan temizlenen miktarı glomerüler filtrasyon hızı (GFH) olarak tanımlanır. Klinik pratikte GFH'nin ölçülmesi zor olduğundan, çoğu klinisyen tarafından serum kreatinin konsantrasyonundan hesaplanır.

Bununla birlikte, serum kreatinin konsantrasyonu kreatinin filtrasyonundan başka diğer faktörlerden de etkilendiğinden bu tahminin doğruluğu sınırlıdır (1).

Önceki çalışmalar GFH'nin göstergesi olarak plazma kreatinin (Pkr) ve kreatinin klirensi üzerine odaklanmıştır. Fakat GFH değeri %50 ya da daha fazla azalınca kadar Pkr düzeyleri artmaz ve Pkr seviyeleri normal olan hastaların çoğunda GFH düzeyleri düşüktür. Ayrıca 24 saatlik idrar örneğinden ölçülen kreatinin klirens yöntemi ise külfetli ve hataya açıktır. Aynı zamanda kreatinin klirensinin GFH'yi olduğundan yüksek gösterdiği de bilinmektedir (2).

Bu nedenle klasik renal klirens yöntemleri ile GFH ölçümünün zorluğu nedeniyle glomerüler filtrasyon hızının regresyon formülleri ile hesabı son yıllarda üzerinde önemle durulan bir konu haline gelmiştir ve GFH hesabı için hızlı bir yöntem sağlamıştır. Günümüzde sıklıkla kullanılan ve birçok Nefroloji Derneği tarafından önerilen formül "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD)'dir. Hatta her laboratuvar tarafından serum kreatinin seviyesi ile beraber bu formül ile hesaplanan GFH değerinde hasta sonucu olarak verilmesi önerilmektedir.

MDRD formülü 1999 yılında Levey ve arkadaşları (1) tarafından oluşturulmuş ve kronik böbrek hastalığının erken tanısında önemli bir tanı aracı olarak klinik pratikte yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Ayrıca sonuçların kabul edilebilir düzeyde olması nedeniyle klinik kılavuzlar tarafından önerilmiştir. Pkr, yaş, cinsiyet ve etnik köken olmak üzere dört değişkenden oluşan kısaltılmış MDRD formülü klinik pratikte çok sıklıkla kullanılmış ve KBH'nin erken tesbitinde çok önemli bir tanı aracı haline gelmiştir. Diğer taraftan MDRD formülüyle hesaplanan

GFH'nin, farklı popülasyonlarda ölçülen GFH'den önemli derecede sapmalar gösterdiği de rapor edilmiştir (2).

Bu çalışmada, Orjinal MDRD (Or-MDRD) formülü ile hesaplanan GFH değerlerinin referans yöntem olarak kabul ettiğimiz Tc-99m DTPA ile çift serum örnekli eğim-kesim plazma klirens yöntemi kullanılarak hesaplanan GFH değerleri ile karşılaştırılması, uyum derecesinin belirlenmesi ve orjinal formülün Türk popülasyonuna uyarlanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

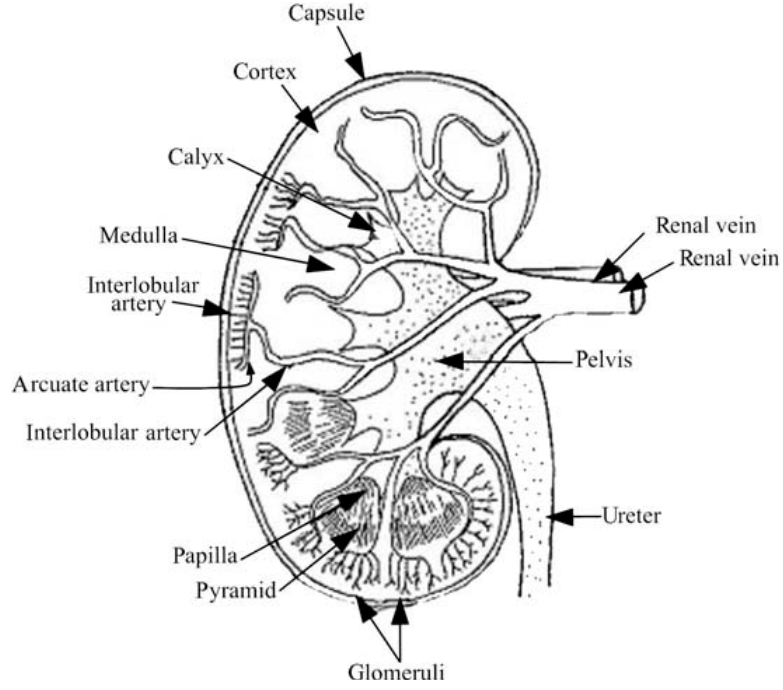
2.1 Böbreklerin anatomisi

Böbrekler retroperitoneal yerleşimli organlar olup üst kutupları 12. torasik alt kutupları 3. lomber vertebra hizasındadır. Sağ böbrek karaciğer basısı nedeniyle daha aşağıdadır. Her biri ortalama 150 (130-180) gram ağırlığında olan böbreğin yetişkin bir insandaki boyutları ise şöyledir: Uzunluğu 12-13 cm, eni 6-7 cm, derinliği ise 3 cm civarındadır.

Böbreklerin konkav olan iç yüzünde böbrek hilusu bulunmaktadır. Böbrek hilusunda böbreğin damarları, lenfatikler, sinirler ve renal pelvis yer alır. Renal pelvis ilk önce 3 majör kaliks, majör kaliksler de 8 veya daha fazla minör kaliks bölünür. Böbreğin sagittal kesitinde medülla ve korteks olmak üzere iki ayrı bölge fark edilir.

Böbrek medüllası genellikle 12-18 konik yapılı piramitten oluşmaktadır. Her bir piramitin tabanı kortikomedüller sınıra dayalı olup tepeleri böbrek pelvisi içine doğru uzanır. Papillalar minör kalikslerin içine doğru çıkıntı yapar. Her bir papillaya 15 veya daha fazla terminal kolektör kanal (Bellini) açılır. Yaklaşık 1 cm kalınlığındaki böbrek korteksi, piramidlerin tabanını örter ve piramidler arasından içeriye doğru ilerler (Bertin'in böbrek kolonları).

Her bir böbrek, genellikle birinci lomber vertebra hizasında aortadan çıkan tek bir arter ile kanlanır. Bu arterler dallanarak afferent ve efferent arteriollere kadar uzanır ve venöz sistem yoluyla inferior vena kavaya dökülür(3).



Şekil 1. Böbreğin anatomik yapısı

Böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi nefronudur. Her bir böbrekte yaklaşık 1.200.000 nefron bulunur. Nefron; glomerül, proksimal tübülüs, henle kulbu, distal tübülüs ve toplayıcı kanallardan oluşur. Her bir nefron temel olarak sıvının kandan filtre olduğu glomerül ve filtre olan sıvının idrar dönüştüğü tübül denilen iki kısımdan oluşur. Glomerül fonksiyonlarındaki anormallikler başlıca üç şekilde kendini gösterir:

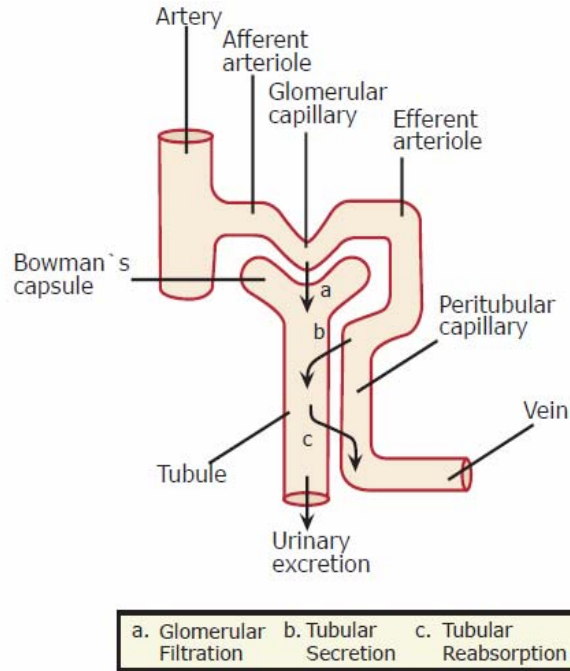
- 1- Glomerül filtrasyon hızı (GFH) ile belirlenen, su ve küçük molekül ağırlıklı solütlerin filtrasyon bozukluğu
- 2- Proteinüriye sebep olan makromoleküllere karşı filtrasyon bariyer bozukluğu
- 3- Hematüri şeklinde kliniğe yansıyan glomerül kapiller duvar bütünlüğündeki bozukluk (4).

2.2. Böbrek fonksiyonları

Böbreklerin 3 önemli fonksiyonu vardır. Bunlardan ekskretuar fonksiyon (idrar oluşumu), regülatuar fonksiyon (sıvı-elektrolit dengesi) ve metabolik fonksiyondur (hormonların yapım ve yıkımı).

2.2.1. Böbreğin ekskretuar fonksiyonları

Kanla perfüze olan böbreklerden idrar oluşumu iki basamaklı bir olaydır ve her bir basamak nefronun anatomik olarak ayrı iki segmenti tarafından yerine getirilir: Glomerüllerden plazmanın filtrasyonu ve tübülüslerde selektif reabsorbsiyon ve sekresyon (Şekil 2). Sonuç olarak metabolik artık maddelerin (üre, kreatinin, ürik asit gibi) ve ekzojen maddelerin (ilaçlar, toksinle ve metabolitleri) atılımını sağlar.



Şekil 2. Böbrek fonksiyonu: Sıvı ve solüt dengesinin korunma mekanizması.

2.2.2. Böbreğin regülatuvar fonksiyonları

Böbreğin regülatuvar fonksiyonu denilince akla sıvı-elektrolit dengesi gelmektedir. Böbrek bu görevi birinci olarak total vücut suyunun ve plazma osmolalitesinin idamesi ile su dengesini kontrol ederek ve ikinci olarak asit-baz ve elektrolit (sodyum, klorür, kalsiyum vb) dengesini sağlayarak yerine getirir.

2.2.3. Böbreğin metabolik fonksiyonları

Böbrek çeşitli hormonların yapım ve yıkım yeri olarakta görev almaktadır. Böbrekte sentez edilen hormon ve benzeri maddeler; renin, vitamin D, eritropoetin, prostaglandinler, kallikrein-kinin, büyüme faktörleri ve endotelindir. Böbrekte özellikle peptit yapılı hormonların katabolizmasında görev alır. Bu hormonlar; insülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, prolaktin, büyüme hormonu, vazopressin ve gastrointestinal hormonlardır. Ayrıca böbrek glukoneogenez ve lipit metabolizmasında da rol oynar (3)

Glomerüler filtrasyon işlemi

İdrar oluşumunun ilk basamağı glomerüler ultrafiltrasyondur. Su ve küçük molekül ağırlıklı maddeler (sodyum ve üre gibi) glomerüler kapiller duvardan kolayca geçerken kanın şekilli elemanları ve proteinler kapiller lümen içinde kalır. Yani, glomerüler ultrafiltrat aslında proteinden yoksun plazmadan ibarettir. Glomerüler filtrasyon membranı, 50-60 Å çapında porları olan yarıgeçirgen bir membran gibi davranır. İnülin (5,2 kDa) veya daha düşük molekül ağırlıklı maddeler, bu membrandan serbestçe filtre olur. Molekül büyüklüğü arttıkça, filtrata geçen miktar da progresif olarak azalır. Myoglobin (17 kDa) inüline göre daha az filtre olurken albuminin (69 kDa) filtrasyonu çok düşük düzeydedir.

Molekülün büyüklüğü dışında, elektriksel yükü, şekli ve deformabilitesi de makromoleküllerin glomerüler kapiller duvardan filtrasyonunu etkiler. Fizyolojik pH'da negatif yüklü (anyonik) olan plazma proteinlerinin glomerüler kapiller duvardan filtrasyonu engellenir. Bu durum bazal membran yapısında bulunan heparan sülfat ve epitelyum tabakasının ayaksı uzantılarını örten sialoprotein yapısındaki proteoglikanların polianyonik gruplar içermesinden kaynaklanır (3).

2.3. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH)

Bir maddenin birim zamanda plazmadan temizlenen miktarı “Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH)” olarak tanımlanır. GFH, plazmanın belli bir maddeden böbrek yoluyla temizlenmesi (renal klirens) ve bu maddenin birim zaman içinde tamamen temizlendiği plazma hacmi olarak da tanımlanabilir (5).

Glomerüler Filtrasyon Hızının Belirleyicileri

Bir maddenin birim zamanda plazmadan temizlenen miktarı “Glomerüler filtrasyon hızı” olarak tarif edilir.

Plazmanın, yarı geçirgen kapiller membran olan glomerülden bowman kapsülü içine pasif olarak geçişine glomerüler filtrasyon ve bowman kapsülü içindeki sıvıya ise glomerüler filtrat ismi verilir. Tek başına her bir nefronun GFH toplamı böbreğin total GFH'nı oluşturur. Her bir nefronda glomerüler filtrasyonu belirleyen başlıca 4 ana etken vardır :

- 1- Glomerüler kapillerler içindeki filtrasyon lehindeki hidrostatik basınç (PH)
- 2- Bowman kapsülünün filtrasyona karşı koruyan hidrostatik basıncı (BH)
- 3- Filtrasyona engel oluşturan plazma proteinlerinin oluşturduğu plazma onkotik basıncı (PO)
- 4- Filtrasyon lehine olan bowman kapsülü içindeki onkotik basınç (BO)

Bu dört ana etken etkileşimi sonucu net filtrasyon basıncı oluşur;

$$\text{Net filtrasyon basıncı} = (P_H + B_O) - (P_O + B_H) = P_H - P_O$$

Normal filtrasyon basıncı ortalama 15-25 mmHg'dır.

Fizyolojik koşullarda B_H ve B_O basıncı değişken değildir ve esas olarak net filtrasyon basıncı P_H ve P_O tarafından belirlenir. P_H ve P_O etkileşimi sonucu oluşan renal plazma akımı ile GFH direkt ilişkilidir.

GFH; net filtrasyon basıncı ile glomerüler filtrasyon katsayısının (K_f) çarpımı sonucu hesaplanır:

$$GFH = K_f \times \text{filtrasyon basıncı}$$

K_f , kapiller sıvı geçirgenliği ve filtrasyon yüzeyi tarafından belirlenir.

GFH değerlerinin doğru bir şekilde ölçülmesi bilinen veya yeni tesbit edilmiş böbrek hastalıklarının takibinde oldukça önemlidir (6).

Tablo 1. GFH'yi etkileyen faktörler

Glomerüler Filtrasyon Hızını Etkileyen Faktörler
Renal kan akımı değişiklikleri
Azalma : Konjestif Kalp Yetmezliği, siroz
Artma: Yüksek proteinli diyet, gebelik, Diabetes Mellitus, akromegali
Glomerül kapiller hidrostatik basınç değişiklikleri
Sistemik arteriyel kan basıncı değişiklikleri
Afferent ve efferent arteriollerde vasküler tonus
Bowman kapsülündeki hidrostatik basınç
Intratübüler ve üriner obstrüksiyon
Böbrek ödemi (kapsül içi ödemi)
Plazma protein konsantrasyon değişiklikleri
Dehidratasyon: kusma, diyare
Glomerüler filtrasyon katsayısındaki değişiklikler
Permeabilitede azalma
Total filtrasyon yüzeyinin küçülmesi (intriksik böbrek hastalığı)
Glomerül kapillerinde sayısal azalma

GFH, böbrek fonksiyonunun global değerlendirilmesinde kullanılan en değerli pratik tanı aracıdır. GFH ölçümü ile böbrekte harabiyet olup olmadığı, varsa harabiyetin derecesini belirlemek ve seri ölçümlerle böbrek hastalığının ilerlemesini değerlendirmek mümkündür(3). Renal yetmezlikte semptom ve bulgular ortaya çıkmadan önce GFH'de düşüş başlar ve GFH'de izlenen azalma ile kronik böbrek yetmezliğindeki yapısal değişikliklerin şiddeti arasında korelasyon mevcuttur.

GFH' nin normal değer aralığı erkekler için 120 ± 25 ml/dk, kadınlar için ise 95 ± 20 ml/dk dır. Yaşla birlikte GFH değerlerinde bazı fizyolojik değişiklikler (Tablo 2) olmaktadır (6). Yaş ilerledikçe, intrarenal vasküler değişikliklerle birlikte böbrek boyutu ve hacminde azalma olur. Glomerül sayısı, boyutu ve jukstamedüller nefron

kitlesi azalır. Sonuçta glomerüler bazal membran alan ile geçirgenliği ve tübüler fonksiyonda azalma, dolayısı ile GFH da azalma meydana gelir (7). GFH değerleri yaşamın 18. ayına kadar artar ve 2 yaşında erişkin değerlerine ulaşır, 90 yaş civarında ise genç erişkin değerlerinin yarısı veya üçte biri seviyesine gelir (6).

Tablo 2. Yaş gruplarına göre GFH değerleri

Yaş grubu	GFH(ortalama)	GFR(aralık)
Prematür	47	29-65
2-8 gün	38	26-60
4-28 gün	47	28-68
35-95 gün	58	30-68
1.0-5.9 ay	77	41-103
6.0-11.9 ay	103	49-157
12-19 ay	127	63-191
2-12 yaş	127	89-165
Erişkin (erkek)	131	72-176
Erişkin (kadın)	117	81-137

Summerville ve ark.' dan alınmıştır

GFH böbrek fonksiyonunun global değerlendirilmesinde kullanılan en değerli pratik tanı aracıdır. GFH ölçümü ile böbrekte harabiyet olup olmadığı, varsa harabiyetin derecesini belirlemek ve seri ölçümlerle böbrek hastalığının ilerlemesini değerlendirmek mümkündür.

Böbrek nitrojenli atık ürünleri ve ekzojen maddeleri vücuttan elimine ederken spesifik solütleri, proteinleri ve kan hücrelerinin atılımını engellemesi normal glomerüler filtrasyon ile mümkündür. GFH'nin tayini için ideal maddenin taşınması gereken koşullar şunlardır:

- plazmada endojen olarak sabit düzeylerde bulunması
- glomerülden serbestçe filtre edilmesi
- böbrek tübülüslerinden reabsorbsiyona veya sekresyona uğramaması
- böbrek dışı yollardan elimine edilmemesi
- böbrek için toksik olmaması gerekir.

GFH'nin hesaplanması ve değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerin klinikteki uygulanabilirliği ve kar-zarar ilişkisini tanımlayabilmek için yöntemlerin avantaj ve dezavantajlarının bilinmesi ve karşılaştırılmasında yarar vardır(3)

2.4. Glomerüler Filtrasyon Hızı Ölçüm Yöntemleri

Günümüze kadar kullanılagelmiş GFH ölçüm yöntemleri Tablo 3' de gösterilmiştir.

Tablo 3. GFH ölçüm yöntemleri.

A .Plazma örneklemeli ve idrar toplamalı yöntemler

- 1- eksojen maddelerin (inülin) sabit infüzyonu
- 2- endojen maddelerin (kr) ölçümü

B .Tek enjeksiyonlu plazma örnekleme teknikleri (radyofarmasötikler)

- 1-Stewart-Hamilton yöntem
- 2- Kompartman analizi
 - a.iki kompartmanlı (bikspansiyel) model
 - b.tek kompartmanlı (monoeksponensiyel) model

C. Tek enjeksiyon ile eksternal görüntüleme teknikleri

- 1- plazma örneklemeli
- 2- plazma örnekleme

Summerville ve ark.' dan alınmıştır(6)

2.6.1. Plazma örneklemeli ve idrar toplamalı GFH ölçüm yöntemleri

Klinik pratikte böbrek fonksiyonları hakkında bilgi için sıklıkla başvuru parametrelerin başında serum kreatinin (Kr) ve üre düzeyi yer almaktadır. Üre ve kreatinin vücutta çeşitli metabolitlerin yıkım ürünü olan ve vücudun ihtiyaç duymadığı maddeler olup, böbreklerden atılırlar (6,8)

Kreatinin GFH ölçümü için ideal bir endojen maddedir. Plazma kreatininin neredeyse tamamı iskelet kasındaki kreatin ve fosfokreatinin metabolizma ürünü olmakla birlikte, et alımının da az miktardaki katkısı olabilir. Böbrek fonksiyonu stabil olan hastalarda serum kreatinin seviyeleri genellikle sabit olup, günlük

değişkenlik sadece %8'dir. Kreatinin glomerüllerden serbestçe filtre olur, reabsorbsiyona uğramaz, ancak %15'e yakını tübülüslerden sekrete edilir (9)

Sekresyon oranı aynı kişide değişik zamanlarda farklı olabileceği gibi kişiler arasında da farklılık gösterebilir. Böbrek fonksiyonunun düzeyi sekresyon oranını etkileyen önemli bir faktördür. Serum Ckreatinin sekresyonunu etkileyen böbrek dışı etkenlerde vardır(3)

Yetişkinlerdeki normal serum kreatinin düzeyleri erkeklerde 0.8-1.3 mg/dl, kadınlarda 0.6-1.0 mg/dl dir.

Serum kreatinini kas kitlesinin yansıtır ve olağan koşullarda günlük değişimi çok azdır. Ancak bir şahısta kas kitlesinde değişiklikler veya masif kas yıkımı kreatinin yapımında önemli değişkenlik yaratır. Yaş ve cinsle ilgili olarak kreatinin yapımında oluşan değişiklikler de kas kitlesi ile ilgilidir (3)

Klasik kolorimetrik yöntemlerle ölçüm yapıldığı zaman, serum, plazma ve idrardaki kreatinin miktarı glukoz, protein, ürat ve pruvat gibi maddelerle çapraz reaksiyon vermektedir. Bu nedenle de kreatinin miktar normalde vücut sıvılarında bulunan miktardan yaklaşık %20 kadar yüksek ölçülebilmektedir. Bu problem otoanalizör ve imidohidrolaz yöntemleri gibi yeni tekniklerle azaltılmış olsa da serum kreatinin ölçümleri değişkenlik göstermektedir. GFH 30 ml/dk dan yüksek olduğunda tekrarlanan ölçümlerde kreatinin için varyasyon katsayısı %11 olarak bulunmuştur(10)

Serum kreatinin ölçümü, en basit ve en yaygın bir şekilde kullanılan GFH ölçüm yöntemidir. Bireyde serum kreatinin, GFH'nin her bir yarılanmasında yaklaşık iki katına çıkacaktır. GFH'yi ölçmek için serum kreatininin kullanımı, birçok sebepten dolayı suboptimal'dir. Bu sebepler arasında; kreatinin tübüler ve ekstra-renal sekresyonu, kreatinin üretiminde kişiler arasında değişkenlik ve kreatinin için çeşitli analitik metotlar arasındaki farklılıklar sayılabilir. Buna ek olarak, serum kreatinindeki artışlar, böbrek yetersizliği için oldukça spesifik olmakla birlikte, serum kreatininde kayda değer bir yükselmeye neden olmak için GFH'de sıklıkla %50'lik bir azalma gerektiğinden düşük bir hassasiyete sahiptir. Bu kısıtlamalara rağmen yine de ilk aşamada serum kreatinin ölçümüne bağlı olan, test ile ilgili geniş klinik deneyim, zaman içerisinde bir hastadaki değişiklikleri gözlemlenmenin basitliği ve GFH'yi hesaplamadaki sınırlamalar nedeniyle serum

kreatinin ölçümünün hala önemli bir test olduğu da bildirilmiştir. Ancak böbrek fonksiyonunun düzeyini değerlendirmek için sadece serum kreatinin konsantrasyonu kullanılmaması gerektiği de vurgulanmıştır (11).

Üre, karaciğerde aminoasitlerin yıkımı sonucu oluşan bir maddedir (5). Üre klinik pratikte genellikle kan üre azotu (BUN) olarak ölçülür ve yaklaşık olarak BUN değeri ürenin yarısıdır. Normal BUN konsantrasyon aralığı 7-21 mg/dl'dir. BUN böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan ilk tanısal test olmasına karşın böbrek fonksiyonunun ölçütü olarak iyi bir gösterge değildir ve ideal GFH markır koşullarının birçoğuna sahip değildir. Ürenin yapım hızı sabit olmayıp, alınan protein miktarı ve doku yıkımı ile değişime uğrar. Örneğin doku katabolizması, gastrointestinal kanama, hiperalbuminemi, kortikosteroidler ve tetrasiklin gibi ilaçlar üre yapımını artırarak BUN düzeyini yükseltirken, siroz ve malnutrisyon durumlarında üre yapım eksikliğine bağlı BUN düzeyi düşüklüğü söz konusudur. Üre glomerülden serbestçe filtre olmasına rağmen tübülüslerden de önemli ve değişen düzeylerde reabsorbsiyona uğramaktadır(3) Kan üre değerleri ancak önemli miktarda böbrek parankim hasarı oluştuğundan sonra yükselmeye başlar.

Tek başına plazma üre ve kreatinin düzeyi ölçümleri GFH hakkında fikir verebilirse de üre ve kreatininin renal klirensi bu amaçla daha sıklıkla kullanılır.

Endojen maddelerin kan düzeylerinin ölçümünden sonra gelen aşama ise, klirens ölçümü (endojen ya da eksojen bir maddenin birim zamanda plazmadan temizlenen miktarının hesaplanması) prensibine dayanan yöntem olup, radyoaktif olmayan maddeler için Moller ve Smith Formülü uygulanmaktadır (6).

$$C_x = U_x \cdot V / P_x$$

C_x = x maddesinin klirensi

U_x = idrardaki x madde konsantrasyonu

V = idrar akım hızı (ml/dk)

P_x = plazmadaki x madde konsantrasyonu

Klirens hesaplamak için kullanılacak madde GFH ölçümü için gerekli özellikleri taşıyorsa o maddenin klirens sonucu GFH'ye eşittir. GFH ölçümü için kullanılacak madde;

1. Glomerüler membrandan serbestçe filtre olabilmeli
2. Tübüllerden geri emilmemeli veya sekrete edilmemeli
3. Plazma proteinlerine bağlanmamalı
4. Böbrek fonksiyonlarını etkilememeli
5. Böbrek dışı atılım yolu olmamalı
6. Fiyolojik olarak inert olmalı
7. Metabolik olarak stabil olmalı, diğer hiçbir doku tarafından metabolize edilmemeli(12).

Klirens hesabında farklı endojen ve ekzojen belirteçler kullanılır. Bunlardan, bir fruktoz polimeri olan ve ekzojen bir madde olan inülin, ideal bir GFH markırıdır ve GFH ölçümünde altın standart yöntem olarak kabul edilir. İnülin plazma proteinlerine bağlanmaz, sadece glomerüler filtrasyon yoluyla atılır, reabsorbsiyona ve sekresyona uğramaz (13).

İNülin klirensinin ölçümü için dikkatli idrar toplama gerekliliği dışında inülin düzeyini sabit tutabilmek için bir maddenin dışarıdan uzun ve sürekli infüzyon gerekmesi, mesane kateterizasyonuna ihtiyaç olması ve inülin için kolay, her merkezde uygulanabilecek bir ölçün tekniğinin olmaması gibi sıkıntılar nedeniyle inülin klirensinin ölçümü klinik olarak pratik bir uygulama değildir. İnülin klirensi günümüzde araştırma amacıyla kullanılmaktadır (6,3)

Klinik uygulamada en sık kullanılan yöntemlerden biri kreatinin klirensidir (KrKl). KrKl, GFH ölçümünü serum kreatininin konsantrasyonundan daha iyi yapar (14).

Kreatinin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon yoluyla ekskrete edilir ve GFH'yi olduğundan %10-20 daha yüksek gösterir (3). Sekresyonundaki sorun dışında, KrKl tayininde başka hata kaynakları da vardır. Özellikle idrarın tam olarak toplanamaması en önemli sorundur. 24 saatlik idrar toplama gereksinimi, idrar toplama işleminin hasta uyumu ile yakından ilgili olması ve alınan gıdalara göre idrar miktarının değişmesi gibi kısıtlamalar vardır. Böbrek yetersizliği hallerinde ek olarak Kr sekresyonu artar ve yapay olarak klirens yüksek çıkar Kreatinin klirensi normal hastalarda yaklaşık olarak inülin klirensine benzer, GFH'nin düşük olması durumunda ise önemli sapma olabilir (6).

Serum kreatininin iki önemli kaynağı vardır. Bunlardan birisi ve daha önemlisi kas kaynaklı kreatin fosfat metabolizması sonucu oluşan kreatinindir. Daha az ve önemsiz bir kısmı da diyet kaynaklı kreatindir. Bu sebeple kreatinin üretimi kas kitlesi ve daha az olarak da diyetle alınan kreatin düzeyi ile paralel seyreder. Çocuklarda, bayanlarda, yaşlılarda, malnütrisyonu olan kişilerde ve diyetle alımın azaldığı durumlarda serum kreatinin düzeyi düşük saptanır. Bu kişilerde GFH’de düşüklüğe paralel olarak kreatinin klirensi düşük olsa bile serum kreatinin düzeyinde artış saptanmayabilir. Diyetten kaynaklanan kreatinin üretimi kronik böbrek yetmezliği sürecinde olan hastalar için önemli olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda progresyon önleme çabalarının bir yansıması olan protein kısıtlamasıyla birlikte diyetsel kreatinin de kısıtlanması veya bu hastalarda ileri dönemlerde gelişen malnütrisyon sonucu kas atrofisi GFH’da hızlı düşüşler olmasına rağmen serum kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensi ölçümlerine yansımaz. Yine böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda kreatininin ekstrarenal katabolizmasının artışı da GFH düşüşünden beklenen serum kreatinin düzey artışına engel olarak yanlış yorumlara sebep olabilir.

Renal fonksiyonları değerlendirirken kullanılan parametrelerden birisi de üre klirensinin ölçümüdür. Üre klirensi BUN değerinin etkilendiği çoğu durumdan etkilenmese de GFH’nin iyi bir göstergesi değildir. Diyetteki protein alımı, katabolizma artışı, karaciğer hastalığı gibi üre oluşumunu etkileyen durumlar, BUN değerini etkilerken üre klirensinde değişiklik yapmaz. Ancak hidrasyon durumu ve renal perfüzyon gibi üre geri emiliminde değişikliğe sebep olarak BUN değerinde değişikliklere sebep olan durumlar renal bozukluk olmamasına rağmen üre klirensinde de değişikliklere sebep olurlar. İleri böbrek fonksiyon bozukluğunda üre klirensinin GFH’yi doğru yansıtmaya duyarlılığı artar. Kronik böbrek yetmezliğinin ileri dönemlerinde (GFH < 15 ml/dk) üre klirensi ve kreatinin klirensinin ortalaması GFH’nin daha iyi göstergesi olabilir (4).

GFH’nin hesaplanmasında yakın dönemlerde yayınlanan çalışmalarda önerilen yöntemlerden biriside serum sistatin C düzeyinin ölçülmesidir. Glomerülden serbestçe filtre olur, sektore edilmez, tübüler epitelyumdan reabsorbe olur (15) Serum Sistatin C konsantrasyonu yaş, cinsiyet ve kas kitlesi gibi faktörlerden bağımsız olduğundan kreatinin konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında GFH’nin gelişmiş bir

göstergesi olabileceği varsayılabilir (16). Ancak, sistatin C'nin kullanımı serum sistatin C düzeyini etkileyen glukokortikoid tedavisi, kanser veya tiroid bozuklukları gibi böbrek dışı nedenlerden etkilenir. Sistatin C'nin renal belirteç olarak klinikte kullanımı halen inceleme aşamasındadır ve Sistatin C metodlarının standardizasyonu gerekmektedir (17).

GFH ölçümü için alternatif bir yöntem olarak iotalamat ve ioheksol klirensi önerilmiş ancak, idrar toplama gerektirmemesi, az kan örnekleme ve radyasyona maruz kalınmaması gibi olumlu özelliklerine karşın sabit infüzyon gerektirmesi nedeniyle pek ilgi görmemiştir (18)

Kreatinin Temelli Formüllerle GFH Hesaplanması

Daha önceki çalışmalar, GFH belirteçleri olarak plazma kreatinin ve kreatinin klirensine odaklanmışlardır, ancak GFH, %50 ya da daha fazla azalınca kadar plazma kreatinin düzeyi genellikle artmaz ve normal Per düzeyleri olan hastaların çoğunun GFH'leri sıklıkla daha düşüktür. Aynı zamanda, kreatinin klirensi genellikle GFH'yi olduğundan yüksek gösterir (2)

Ayrıca muhtelif moleküllerle renal klirens yöntemlerinin klinik rutindeki kullanım zorluğu nedeniyle glomerüler filtrasyon hızı'nın (GFH) regresyon formülleri ile takibi son yıllarda üzerinde önemle durulan bir konu haline gelmiştir.

Kreatinin temelli hesaplama formülleri, bu sınırlamaların üstesinden gelmiştir ve GFH değerlendirmesi için hızlı bir yöntem sağlamıştır. Erişkinde yaygın olarak kullanılan ve Amerika Ulusal Böbrek Vakfının (NKF, National Kidney Foundation) klinik kılavuzu (19) tarafından önerilen serum Kr temelli formüller Cockcroft-Gault (C&G) (20) ve MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (1) formülleridir. Bu formüller Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Kreatinin tahmin formülleri

C&G: $GFR(ml/dk) = (140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı (kg)} / (72 \times \text{plazma kreatinin (mg/dl)})$ x (kadınlarda 0,85)
7-v MDRD: $GFR (ml/dk/1,73m^2) = 170 \times (\text{kreatinin}-0.999) \times (\text{yaş}-0.176) \times (\text{BUN}-0.170) \times (\text{albumin } 0.318) \times (\text{kadın ise } 0.762)$
4-v MDRD: $GFR (ml/dk/1,73m^2) = 186 \times (\text{kreatinin}-1.154) \times (\text{yaş}-0.203) \times (\text{kadın ise } 0.742)$

Cockroft and Gault formülü en erken bulunan ve en fazla kullanılan formüllerden birisidir. Bu formül ilk kez 1976 yılında yayımlanmıştır (20). İlerleyici böbrek hastalığının tedavisinin etkinliğini değerlendirmek, böbreklerden atılan ilaçların dozunu ayarlamak ve böbrek yetmezliğini başlangıç safhasında tesbit etmek için kullanılır. Tıpta büyük klinik konseyler, geriatri ve nefroloji klinikleri tarafından böbrek fonksiyonlarının seviyesinin tahmini Cockroft and Gault ve diğer formüller yardımıyla yapılır. Bu nedenle bu formüller GFH'yi mümkün olduğunca doğru tahmin etmelidir (1). Ölçülen kreatinin klirensinden genellikle daha doğru olduğu bulunmuştur ve klinik uygulamada oldukça yaygındır. Öte yandan bu formül renal fonksiyonları normal olan bireylerden üretildiği için renal hastalıklarda renal fonksiyonun iyi bir göstergesi değildir. Bu hastalarda diğer yöntemlerle GFH'nin hesaplanması gereklidir. Kılavuzlar GFH'nin hesaplanması için aynı zamanda MDRD formüllerinden birinin kullanımını da tavsiye etmektedir (11).

Böbrek Hastalığında Beslenme Modifikasyonu (MDRD, Modification of Diet in Renal Disease) çalışmasında, bir referans GFH (rGFH) ölçüm yöntemi olarak I-125 iothalamate'ın renal klirensini kullanarak, Levey ve arkadaşları 1999 yılında (1) bir kreatinin temelli GFH değerlendirme formülleri (MDRD formülleri) serisi yayınlamışlardır. Sadece dört değişken Pcr, cinsiyet, yaş, ve etnik köken (21) içeren kısaltılmış MDRD formülü, KBH'nin erken tanısı için güçlü bir tarama aracı haline gelerek klinik uygulamada en yaygın bir şekilde kullanılan yöntem haline gelmiştir (2).

MDRD formülü kronik böbrek hastalığının erken tanısında önemli bir tanı aracı olarak klinik pratikte yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Kronik Böbrek Hastalığının ileri evrelerinde kabul edilebilir bir doğruluk sağlaması ve sonuçların kabul edilebilir düzeyde olması nedeniyle de klinik kılavuzlar tarafından önerilmiştir (22)

Ancak bu formüllerin GFH değeri < 60 ml/dk olan hastalarda düşük hata ve yüksek doğruluk gösterdiği, böbrek fonksiyonlarının hızlı değiştiği dönemlerde GFH hakkında sağlıklı bilgi vermediği de vurgulanmıştır (23).

Yedi değişkenli MDRD formülü (7-v MDRD), Levey ve ark. tarafından böbrek hastalığının progresyonuna kan basıncı kontrolü ve protein kısıtlamanın etkisini araştıran çok merkezli, kontrollü bir çalışma olan MDRD çalışması sonucu

ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmada bilinen böbrek hastalığı olan, orta yaştaki 1628 hastada referans GFR yöntemi olarak 125 I-iotalamatın renal klirensi kullanılmıştır. Yine aynı çalışma grubu tarafından 7-v MDRD formülünden albümin ve BUN çıkarıldığında doğrulukta anlamlı bir fark oluşmadığından, 4 değişkenli MDRD (4-v MDRD) formülü geliştirilmiş ve güvenle kullanılabilceği kanaatine varılmıştır (1).

MDRD formülünün geliştirildiği 1999 yılından sonra değişik çalışmalarda MDRD formülü yardımıyla hesaplanan GFH değerleri birtakım GFH ölçüm yöntemleri ile karşılaştırılmış ve farklı popülasyonlara uyarlanmıştır. Çalışmaların bir kısmı bilinen KBH tanılı hastalarda yapılmışken, bir kısmında normal böbrek fonksiyonu olanlarda yapılmıştır.

MDRD formülünün, Cockcroft ve Gault formülüne kıyasla, GFH'nin üstün bir öngörücüsü olduğu savunulmaktadır; ancak, MDRD formülü, sadece böbrek yetmezliği olan hastalar kullanılarak geliştirilmiştir ve rutin kullanımını tavsiye edebilmek için, MDRD formülünün henüz yeterli incelemeye tabi tutulmadığı bildirilmektedir. Formülün geliştirilmesinden sonra, normal böbrek fonksiyonu olan kişilerde önemli bir hataya sahip olduğu gösterilmiş, ve farklı hasta popülasyonlarından C&G formülüne benzer ya da daha az performans gösterdiği bulunmuştur (11).

İlerleyen yaşla birlikte MDRD formülü, C&G formülünden belirgin bir şekilde farklılaştığı için, yaşlı hastalarda MDRD'nin kullanımı oldukça önemlidir. 45 ve 70 yaşları arasında eğer serum kreatininde ya da vücut ağırlığında bir değişiklik yoksa Cockcroft ve Gault formülü, kreatinin klirensinde yaklaşık %27'lik bir düşüş bekler. MDRD formülü ise aksine aynı periyoddaki çoğu vakada sadece %8'lik bir düşüş bekler. Yaşlılarda bilinmeyen böbrek yetmezliği yaygın olduğundan, bu popülasyon için daha fazla çalışma gerektiği savunulmaktadır (11).

Teruel ve ark. ilerlemiş böbrek yetersizliği olan evre 4-5' deki hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada C&G formülü ile hesaplanan GFH'nin MDRD formülü ile hesaplanan GFH değerlerinden daha doğru sonuç verdiğini göstermiştir (24).

Yine benzer şekilde Bostom ve ark. yaptığı bir çalışmada kreatinin seviyesi normal ancak KBH'si olan hastalarda **Hata! Bağlantı geçersiz.**MDRD formülüne üstün bulunmuştur (25).

Başka bir çalışmada ise son dönem böbrek yetmezliğindeki hastalarda MDRD formülünün C&G formülüne göre GFH'yi tahmin etmede daha doğru sonuç verdiği gösterilmiş olmakla birlikte, böbrek hastalığı olmayanlarda ne MDRD nede C&G formülünün GFH tesbitinde uygun olmadığı sonucuna varılmıştır (26).

Radyofarmasötikler ile GFH ölçümü

Radyonüklid işaretli maddelere radyofarmasötik denir. Radyofarmasötiklerin kantitatif GFH tayini için kullanılabilirliği 20 yılı aşkın süredir bilinmektedir (6).

Radyofarmasötikler ile GFH ölçümü, uygun radyofarmasötiğin intravenöz yoldan tek enjeksiyonunu takiben plazmadan temizlenme oranından hesaplanabilir. Kullanılan radyofarmasötiklerin glomerüler filtrasyon yoluyla ekskrete edilmesi, plazma proteinlerine, kan yada diğer dokuların diğer komponentlerine bağlanmaması gerekmektedir (27).

1967 yılında Garnett ve ark., 1969 yılında Brochner-Mortensen ve ark. tarafından tek bir enjeksiyondan Cr-51 EDTA klirensinin ölçülmesi, altın standart yöntem olarak kabul edilen inülin klirensinden daha uygun ve basit bir teknik olarak ortaya çıkarılmıştır (28,29)

Charles ve ark. Krom-51 ile bağlı etilendiamintetraasetikasit (Cr-51 EDTA) veya benzeri ajanlarla plazma klirensinden GFH ölçümünün yapılabileceğini ve tek yada çift plazma örnekleme ile oluşturulan zaman aktivite eğrisinden GFH'nin hesaplanabileceğini ileri sürmüşlerdir (27).

1971 yılında Tauxe ve ark. tek örnek yöntemi ile İyot-131 ortoiyodohippurat (I-131 OIH)'ın plazma klirensinden efektif böbrek kan akımının (ERPF) hesaplanabileceğini göstermişlerdir. Ayrıca tek plazma örnekleme yöntemleri diğer tek enjeksiyon yöntemleri ile karşılaştırıldığında maliyet, kolaylık ve doğruluk anlamında inülin klirensine üstün bulunmuştur (30).

GFH değerlendirmesi için genellikle kabul edilen altın standart teknik olan inülin infüzyonu, uygulamak için zor ve zaman alıcı bulunmuştur ve bunun için de rutin klinik kullanım için uygun olmadığı düşünülmüştür. Tek bir enjeksiyondan Cr-51 EDTA klirensinin ölçülmesi, uygun ve daha basit bir teknik olarak ortaya çıkmıştır. GFH, birkaç saatlik bir periyotta alınacak olan çoklu kan örneklerini gerektiren plazma klirens eğrisi altındaki alandan hesaplanmıştır. İnülin

infüzyonundan daha basit olmasına rağmen yine de yoğun emek isteyen bir iş olarak kabul edilmiş ve teknik, kan örneklemesini iki ekspanansiyel bileşenden ikincisine sınırlandırarak daha basitleştirilmiştir. Bu “eğim kesim metodu” olarak bilinir. Bu sadeleştirme, elde edilen GFH’nin değerlerinde sistematik hataları da beraberinde getirmiştir ve çeşitli düzeltme metodlarının ortaya çıkmasına sebep olmuştur (31)

Bazı kılavuzlar tarafından Cr-51 EDTA’nın plazma klerensini ölçmek için kullanılan çeşitli yöntemler arasında, eğim kesim yönteminin bir tarafta doğruluk ve güvenilirlik, diğer tarafta kolaylık arasında en iyi şekilde uzlaşmayı sağlayan yöntem olduğu bildirilmiştir (31).

GFH değerini hesaplamak için hangi metodun kullanılacağına karar verirken teknik ayrıntının bazı yönlerinin elde edilen GFH değerinde sistematik farklılıklara yol açabileceğinin göz önünde bulundurulması gerekir. Bunlar:

- 1- Kullanılan madde,
- 2- Renal, üriner, yada plazma klerensinden hangisinin kullanıldığı,
- 3- Arteriyel örnekler mi yoksa venöz örnekler mi kullanıldığıdır (31).

GFR ölçümü amacıyla kullanılan radyofarmasötiklerden örnekler Tablo 5’de verilmiştir:

Tablo 5. GFH ölçümünde kullanılan radyofarmasötikler.

H-3 inülin	In-113 DTPA
C-14 inülin	La-140 DTPA
I-125 alilinülin	Yb-169 DTPA
C-14 hidroksimetilinülin	Tc-99m DTPA
Co-57 işaretli vitamin B-12	I-125 diatrizoat
Cr-51 EDTA	I-125 iotalamat

Summerville ve ark.’dan alınmıştır(6)

H-3;tritium (trisyum), C-14;carbon (karbon) 14, I-125;iodine (iyot) 125,Co-57;cobalt (kobalt) 57, Cr-51;chromium (krom) 51,In-113;indium (indiyum) 113, La-140;Lantan 140, Yb-169;ytterbium(yiterbiyum) 169,Tc-99m; tecnetium (teknesyum) 99m,DTPA; dietilen triamin penta asetikasit

Tablo 5’ de adı geçen radyofarmasötiklerden en çok tercih edilenleri; I-125 iotalamat, Tc-99m DTPA, Cr-51 EDTA gibi metal şelatlardır. İnülinin bağlı formlarının genellikle nükleer tıp laboratuvarlarında bulunmayan sıvı sintilasyon

sayacı gerektirmesi ve iyotla işaretli inülin bileşiğinin de stabil olmaması nedeniyle pratikte kullanımları söz konusu değildir (6).

Cr 51 EDTA:

GFR ölçüm ajanı olarak bu radyofarmasötik diğer radyofarmasötikler içinde üzerinde detaylı olarak çalışılan bir maddedir. Plazma proteinlerine bağlanma oranının önemsiz düzeyde olması, böbrek dışı atılım düzeyinin az olması ve hayvan çalışmalarında tübüler reabsorbsiyon ya da sekresyonunun olmaması nedeniyle GFH ölçümü için ideal bir ajan olarak tanımlanmıştır. Ancak 72. saate kadar vücut aktivitesinin devam etmesi nedeniyle Cr-51 EDTA klirensinin inülin klirensinden %15 kadar düşük çıktığı belirtilmiştir (6).

Radyokimyasal saflığının ve stabilitesinin iyi olması avantajları arasındadır. Klirens tesbitindeki yüksek orandaki doğruluğu (günler arasında %5'den daha az) raporlanmıştır. Erişkin ve çocuklar için klinik kullanımda GFH'nin tesbitinde ideal bir ajan olduğu sonucuna varılmıştır (32).

I-125 iotalamat:

I-125 iotalamat, radyografik kontrast ajan olan iotalamatın radyoaktif iodinle bağlanması ile elde edilir (32) ve GFH ölçümü amacıyla 1966'dan bu yana kullanılmaktadır. Plazma proteinlerine %15-25 oranında bağlanmasına rağmen, I-125 iotalamat klirensi geniş GFH değer aralığında inülin klirensi ile yakın sonuçlar verir. Ancak I-125 iotalamat için idrar örnekleme olmadan sadece plazma örnekleme ile yapılabilen bir GFH ölçüm yöntemi tanımlanmamıştır (6).

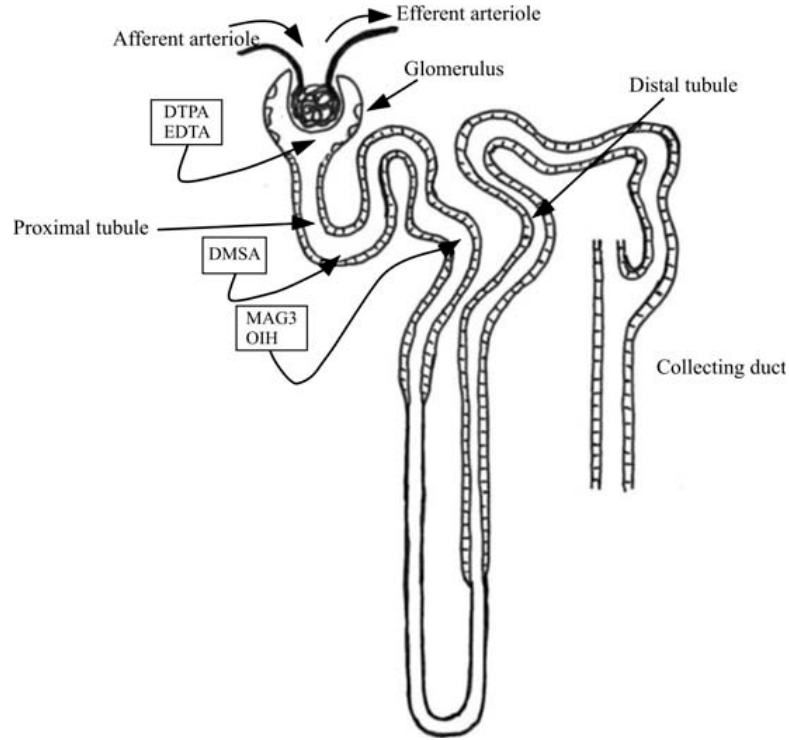
Tc-99m DTPA:

Tc-99m DTPA tek enjeksiyonlu plazma klirens tekniği ile GFH'nin tesbiti ve gama kamera renografisi için sıklıkla kullanılır. Herhangi bir metabolik değişikliğe uğramadan glomerüler filtrasyonla atılır ve tübüler transportu yoktur.. Tc-99m DTPA'nın GFH tesbitinde uygulanabilirliği Cr-51 EDTA, I-125 iotalamat gibi diğer ajanlardan düşük plazma klirensi ve yüksek plazma proteinlerine bağlanması nedeniyle sorgulanmıştır. Genel olarak Tc-99m DTPA'nın proteine bağlanma oranının Cr-51 EDTA ve I-125 iotalamat dan farklı olmadığı, ama hem Tc-99m DTPA hem de Cr-51 EDTA'nın böbrek klirensinin inülinle karşılaştırıldığında %10 kadar GFH'yi düşük yansıttığı kabul edilir (33).

Enjekte edilen radyofarmasötüğün % 4-5 kadarı 24 saatte çeşitli dokulara dağılır, ancak lipitte çözünmemesi ve negatif yükü nedeniyle hücrelere giremez (32) Böbrek dışında GFH'yi etkilemeyecek kadar düşük oranda biliyer atılımı vardır (6).

Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH, referans yöntemlerden düşük çıksa da kit hazırlaması ve elde edilmesindeki kolaylığının yanında maliyetinin ve hastaya verdiği radyasyon dozunun düşük olması gibi olumlu özelliklere sahiptir. Ayrıca Tc-99m DTPA ve eğim-kesim yöntemiyle ölçülen GFH'nin referans yöntemlerle karşılaştırıldığında 10 ml/dk gibi azalmış klirens düzeylerinde bile doğru sonuç verdiği çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Renal fonksiyonun belirlenmesi ve takibinde ampirik formüller yerine Tc-99m DTPA ile GFH ölçümü tercih edilmelidir (10).

Tc-99m DTPA mevcut olumlu özellikleri göz önünde bulundurulduğunda böbrek çalışmaları için birçok merkezde tercih edilen bir radyofarmasötiktir. Ayrıca çok yüksek miktarda olmasa bile istenmeyen bir durum olan plazma proteinlerine bağlanan miktarının ölçümü ve buna göre elde edilen GFH' de düzeltme yapılabilmesi ile daha doğru sonuca ulaşmak mümkündür(32).



Şekil 3. Sıklıkla kullanılan radyofarmasötüklerin nefron içindeki uptake bölgeleri

Tek Enjeksiyonlu Plazma Örneklemeye Teknikleri

Radyoaktif GFH ajanının klirensi plazma kaybolum eğrisinden hesaplanır. Radyofarmasötiğin zamana göre değişimi takip edilmektedir. Radyofarmasötiğin i.v. olarak tek enjeksiyon ile verilmesini takiben plazma kaybolum eğrisi oluşur. Bu eğri iki fazdan oluşur. Birincisi, radyofarmasötiğin intravasküler ve ekstravasküler kompartman arasında hızla dağılımını yansıtan hızlı düşüş fazı, ikincisi ise plazma aktivitesinin böbrekten atılımı ile yok olmasını yansıtan daha yavaş bir düşüş fazıdır. İkinci fazın ileri döneminde plazma kaybolumu monoeksponansiyel forma benzer (6).

Bu plazma kaybolum eğrisinden GFH hesabı için değişik yöntemler tanımlanmıştır:

1- Stewart-Hamilton Yöntemi

Renal klirens veya GFH, uygulanan dozun aradan geçen zaman içerisinde plazma konsantrasyonunun integraline bölümüne, yani verilen dozun eğrinin altında kalan toplam alana bölümüne eşittir.

$$GFH = \text{Doz} / \int_0^{\infty} P(t) \cdot dt$$

İntegral eğrisinin sınırları 0 ile ∞ arasında seçilir.

P(t) ise aktivitenin zamana göre değişimini ifade eder (6).

2-Kompartman modelleri

a. İki kompartmanlı (bikspansiyel) model:

Bu modele göre kreatinin iki kompartman arasında dağılır ve kompartmanlar arasındaki konsantrasyon farkına göre yeniden dağılım gösterir.

Birinci kompartman maddenin enjeksiyondan sonra hemen dağıldığı kısım, ikinci kompartman ise maddenin birdenbire değil ama hızlı geçtiği kapalı ekstravasküler boşluk olarak tanımlanmaktadır. Zaman içerisinde bu kompartmanlar arasında tek bir an dışında hiçbir zaman tam bir denge olmaz. Bu modelde enjeksiyondan hemen sonra ve geç dönemde çok sayıda plazma örneği gereklidir (6).

b. Tek kompartmanlı (monoeksponansiyel) model:

Bu model “eğim-kesim metodu” olarak da adlandırılmaktadır. Verilen maddenin ilk kompartmandaki dağılımının plazma kaybolum eğrisine etkisinin ihmal edileceği varsayılarak, geç dönemde plazma örneği alınarak hesaplama yapılır. Örnek alınacak süre normal insanlarda yaklaşık 2 saattir (6).

Bu yöntem geç ekspanansiyel eğrinin altındaki alanın radyofarmasötüğün enjeksiyonundan 120 ve 240 dakika sonra en az 2 kan örnekleme ile hesaplanmasına dayanır.

Eğim kesim tekniğinin sistematik hatasını düzeltmek için çeşitli metodlar tanımlanmıştır. En yaygın bir şekilde kullanılanlar, Chantler'in (34,35) ve Brochner-Mortensen'inkilerdir (36,37).

1- Doğrusal düzeltme yapan "Chantler" yöntemi normal ve yüksek klirens değerleri için yeterli olup, düşük klirens değerlerini düşük hesaplar.

2- Bröchner Mortensen yöntemi ise bir quadretik düzeltme ortaya koyar. Bu yöntemde kuramsal olarak düşük klirens değerlerinde ilk ekspanansiyel ihmal edilebilir, ancak yüksek klirens değerlerini olduğundan yüksek gösterir (38).

Bu iki yöntemden Brochner-Mortensen tekniği tercih edilir, çünkü bu teknik, daha yüksek değerlerde çok daha büyük olan GFH'deki yüzde hatasının varyasyonu ile öncelikli olarak ilgilenir (31).

Tek Plazma Örnekleme Teknikleri

Tek kan örneği ile çalışılması bu yöntemin avantajıdır. Ancak örnekleme yapılacak zamanın iyi belirlenmesi gerekir. Yetişkinler için genellikle enjeksiyondan yaklaşık 3-4 saat sonra alınan tek plazma ölçümlerinden GFH'nin hesaplanması için çok sayıda farklı metod önerilmiştir.

Nefroüroloji Komitesi (39) tarafından tarif edilen tek örnek metodu kısa bir süre önce değerlendirilmiştir. Nefroüroloji Komitesinin radyonüklidlerle ilgili raporunda, bu metodun, GFH'de 10-15 ml/dk'ya kadar olan önemli sistematik hatalar verebileceğini vurgulamıştır. Optimal örnekleme zamanı 2.5-3 saat olarak tavsiye edilmektedir. Tek örnek metod kullanıcılarının, eğer 3-4 saatlik standart bir örnekleme zamanı kullanılırsa, o zaman düşük GFH'li hastalarda ölçüm hatalarının kabul edilemez bir şekilde büyük olabileceğinin farkında olmaları gerektiği vurgulanmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, tek örnek tekniğinin kullanımını tavsiye edilmemektedir. Düşük GFH değerlerinde önemli ölçüde sapma olabilir ve 30 ml/dk'nın altındaki GFH değerleri için tavsiye edilmez. Eğer kullanmak gerekiyorsa geç örnekleme yapılmalıdır (31).

Eksternal Görüntüleme Teknikleri

Tek enjeksiyon yapılarak görüntü elde edilmesinin yanında her iki böbreğin birbirine göre rölâtif fonksiyonları da hesaplanabilir. Bunlardan Piepsz, Jackson, Assailly, Brodkey ve arkadaşlarının önerdiği yöntemlerde tek kan örneği alınarak (plazma örneği gerekmektedir) GFH de hesaplanmaktadır.

Nielsen, Gates, Shore ve arkadaşlarının önerdiği yöntemlerde ise plazma örneği gerekmemektedir(6).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada; Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinin değişik kliniklerinden Nükleer Tıp Anabilim Dalına GFH ölçümü amacıyla gönderilmiş ve bölümümüzde Tc-99m DTPA ile çift serum örnekli eğim kesim plazma klirens yöntemiyle hesaplanmış olan GFH değerleri ile orijinal MDRD formülü (Or-MDRD) ile hesaplanan GFH değerlerinin karşılaştırılması, formülün Türk popülasyonundaki uyum derecesinin belirlenmesi ve orjinal formülün Türk popülasyonuna uyarlanması amaçlanmıştır.

3.1. Hasta Grubu

Retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmaya 2005–2010 tarihleri arasında verisi dahil edilmiştir. Tetkik öncesi, yapılacak işlemler ve ilgili detaylar tüm bölümümüzde GFH değerleri hesaplanmış olan 18 yaşın üzerindeki 612 hasta hastalara açıklanmış, tetkikin yapıldığı tarihte hastaların yada yakınlarının yazılı ve sözlü onamları alınmıştır. Ayrıca bu çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan 21.04.2010 tarih, 2010/22 nolu kararı ile onay alınmıştır (Ek 1).

Çalışmaya dahil edilen 612 hastanın, yaş aralığı 19-97 yıl, 343'ü kadın ve 269'u erkekten oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 56 ± 16.28 yıl idi.

Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri

Özellik (n= 612)	Ortalama \pm SD yada n (%)
Kadın	343
Erkek	269
Yaş (yıl)	56 ± 16.7
Boy (cm)	162 ± 9.3
Ağırlık (kg)	73 ± 16.6
VYA (m ²)	1.8 ± 0.2
VKİ (kg/m ²)	28.1 ± 10.2

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, VYA: Vücut Yüzey Alanı

Tc-99m DTPA ile Çift Serum Örnekleme Eğim Kesim Plazma Klirens Yöntemi ile GFH Ölçümü

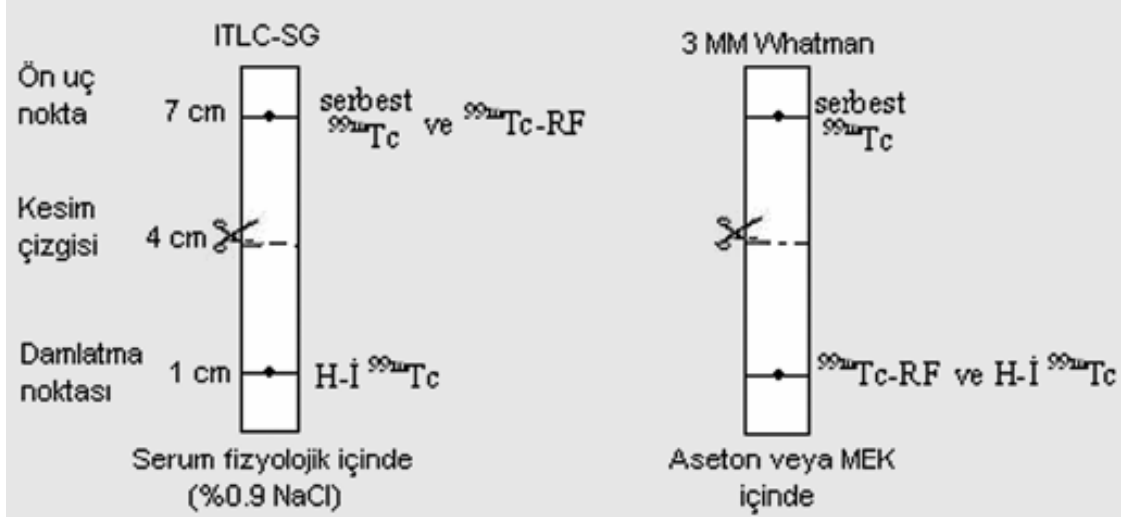
Radyofarmasötüğün Hazırlanması

GFH ölçümü için Tc-99m ile işaretlenmiş DTPA (Dietilentriaminpentaasetik asit) kiti (Mon.DTPA.kit, Eczacıbaşı-Monrol Nükleer Ürünler, TÜBİTAK-MAM Teknopark, Türkiye), steril, non-pirojen, taze sağılmış sodyum perteknetat (Tc-99m) solüsyonu ile 5 ml içerisinde 30 mCi olacak şekilde hazırlandı. Flakon, işaretlemeden sonra 2 dk. süreyle hafifçe çalkalanarak kullanıma hazır hale getirildi. Kurşun muhafazası içerisinde ve 2-8°C’de kullanım süresince saklandı. Kit içerisinde yaklaşık 1 mCi’lik dozlar çekilerek doz kalibratöründe ölçüldükten sonra hastalara bolus enjeksiyon şeklinde antekübital venden enjekte edildi.

Radyofarmasötüğün Kalite Kontrolü

İşaretlenmiş ve kullanıma hazır Tc-99m DTPA kitinin radyokimyasal saflığının kontrolü, “Radiochromatographic Quality Control Test” kitinin (Biodex Medical, Brookhaven Technology Center, NewYork, USA) prosedürüne uygun olarak yapıldı.

Bu işlem için iki ayrı flakonun birine 1 ml distile su ve diğerine 1 ml aseton konuldu. ITLC-SG siyah ve 3 MM Whatman kırmızı renkli kromatografi striplerinin işaretli uç kısımlarına enjektör ucu ile birer damla Tc-99m DTPA damlatıldı. Kırmızı strip aseton içerisine, siyah strip ise distile suyun içerisine daldırıldı. 30-60 sn beklendi. Asetonlu flakonda serbest Tc-99m hareket etmiş olup, Tc-99m DTPA ve hidrolize-indirgenmiş Tc-99m sabit kaldı. Distile su flakonunda ise serbest Tc-99m ve Tc-99m DTPA hareket ederken hidrolize indirgenmiş Tc-99m sabit kaldı. Stripler işaretli yerlerinden kesildi ve gama sayıcıda okutuldu. Serbest Tc-99m ve hidrolize-indirgenmiş Tc-99m miktarları 100’den çıkarılarak bağlı radyofarmasötik miktarı bulundu. Bağlanma oranları %95’in üzerinde idi.



Şekil 4: DTPA ile hazırlanan radyofarmasötiğin radyokimyasal saflığının belirlenmesinde kullanılan kromatografi yöntemi (40).

Serbest Tc-99m = 2. parça sayımı / (1. + 2.) parça sayımı

Hidrolize indirgenmiş Tc-99m = 3. parça sayımı / (3. + 4.) parça sayımı

Radyofarmasötiğin Bağlanma %'si = 100 – (serbest + hidrolize-indirgenmiş Tc-99m)

Bölümümüzde Rutin Olarak Yapılmakta Olan Tc-99m DTPA ile Çift Serum Örnekli GFH Ölçümü için aşağıdaki prosedür uygulanmaktadır:

- Hastanın boyu cm, kilosu kg, yaşı yıl olarak kaydedilir.
- Sabah kahvaltı yapmaması ve tetkik süresince de aç olması istenir.
- Tc-99m DTPA yukarıda anlatıldığı şekilde hazırlanır.
- Standart örnekleme için 500 cc. serum fizyolojik kullanılır.
- İki enjektöre 1 mCi'lik Tc-99m DTPA solüsyonu çekilir.
- 1 mCi Tc-99m DTPA hastaya venöz yoldan, tercihen ön kol brakial venden enjekte edilir, aynı anda diğer doz standart serum fizyolojik içine eklenir. Enjeksiyon saati not edilir. Dolu enjektör sayımı, boş enjektör sayımı

hesaplanarak hem hastaya enjekte edilen hem de standart için net doz bulunur ve not edilir.

- Hastaya yapılan enjeksiyondan sonra, enjeksiyon yapılmayan diğer koldan 120. ve 240. dakikalarda iki kez heparinle yıkanmış enjektör ile kan alınır, biyokimya tüpüne konulur. Alınan saat kaydedilir, eğer kan örneği alınımında gecikme olacak olursa gecikme miktarı dakika cinsinden belirlenip, hesaplamada dikkate alınır.
- Alınan kanlar dakikada 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrıştırılır.
- Her hasta için üzerinde “2. saat”, “4. saat” ve “standart” yazılı 3 tane laboratuvar tüpü hazırlanır. “2. saat” yazılı tüpe 120. dakikada alınan serumdan, “4. saat” yazılı tüpe ise 240. dakikada alınan serumdan 1'er cc. ve standart yazılı tüpe de standart serum fizyolojik mayiden 1 cc. konulur. Tüpler içerisindeki miktarların eşit olması önemlidir.
- 1 cc.lik eşit miktarda hazırlanan tüplere, tercihen gamma counter (Berthold, Germany) veya uptake cihazında (Epsilon uptake S/N:2003-07) sırayla birer dakikalık sayım yaptırılır. (Biz kliniğimizde sayım istatistiğini artırmak amacıyla ikişer dakikalık sayım yapmaktayız).

3.2. Çift serum örnekli eğim-kesim yöntemi ile GFH değerlerinin Hesaplanması:

$$K1 = D \times \ln(p1/p2) / T2-T1 \times \exp(T1 \ln P2) - (T2 \ln P1) / T2-T1$$

D = Enjekte edilen doz (sayım/dk)

P1 = T1 zamanındaki örneğin sayımı (sayım/dk/ml)

P2 = T2 zamanındaki örneğin sayımı (sayım/dk/ml)

Elde edilen mutlak GFH değerleri 1.73 m² ile vücut yüzey alanına uyarlanarak normalize edilmiş ve Brochner-Mortensen yöntemine göre düzeltilmiştir (39, 12, 31).

Bu çalışmada GFH ölçümü için hastalara yaklaşık 1 mCi (37 MBq) Tc-99m DTPA verilmiştir. Piepsz ve ark.'nın hazırladığı GFH ölçüm kılavuzuna göre bu tetkik için hasta yaklaşık 0,1 mSv efektif total radyasyon dozuna maruz kalmaktadır (12) Bu doz bir servikal yan grafi dozuna eşittir.

Bizim bölümümüzde 48 saat ara ile sağlıklı üç gönüllüde Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH değerlerinden elde edilen varyasyon katsayısı % 3.4 olarak bulunmuştur (10).

Serum Kreatinin Düzeyinin Ölçümü

MDRD formülünde kullanılan kreatinin değerleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında otomatik analizör sistemle alkali koşullarda Synchron system kreatinin kiti Synchron LX20 cihazında kreatinin pikrik asit ile reaksiyonu sonucu Jaffe metodu temelinde kolorimetrik yöntemle tayin edilmiştir. Normal değer aralıkları kreatinin için 0.4-1.0 mg/dl'dir. Serum kreatinin değeri için 6 ay aralıklı ölçüm için hesaplanan varyasyon katsayısı düşük ve yüksek kontrol değerleri için sırasıyla % 6,2 ve % 4,3 olarak hesaplanmıştır.

Serum Kan Üre Azotu (BUN) ve Albumin Ölçümü: Cumhuriyet Üniv. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Beckman Coulter, Synchron Lx20, USA otoanalizatörü ile Synchron Lx20 kiti kullanılarak tayin edildi. Albumin, "colorimetry/BCP", BUN ise "conductivity/urease" yöntemleri kullanılarak çalışıldı. Normal değer aralıkları; albumin için 3,5-4,8 g/dl ve BUN için 8-20 mg/dl'dir.

3.3. Orjinal MDRD (Or-MDRD) Formülü ile GFH değerlerinin Hesaplanması

GFH değerleri dört değişkenli (4-v MDRD) ve yedi değişkenli (7-v MDRD) MDRD formülleri yardımıyla hesaplandı:

$$4\text{-v MDRD} = 186 \times (\text{kreatinin}^{-1.154}) \times (\text{yaş}^{-0.203}) \times (0.742 \text{ kadın ise})$$

$$7\text{-v MDRD} = 170 \times (\text{kreatinin}^{-0.999}) \times (\text{yaş}^{-0.176}) \times (\text{BUN}^{-0.170}) \times (\text{albumin}^{-0.318}) \\ \times (0.762 \text{ kadın ise})$$

(plazma kreatinini mg/dl, BUN mg/dl, albumin g/dl ve yaş yıl olarak kullanılmıştır)

3.4. İstatistiksel Analiz

Hastaların tüm demografik verileri ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Tr-MDRD formülü non-lineer regresyon analizi ile elde edildi. Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH değerleriyle (rGFH) Or-MDRD ve Tr-MDRD arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Eşli-t testi kullanılarak, bu değerler arasındaki ilişki olup olmadığı da korelasyon analizi ile değerlendirildi. rGFH değerleriyle Or-MDRD ve Tr-MDRD değerleri arasındaki uyum Bland&Altman analizi ile değerlendirildi. Regresyon analizinde lineer basamaklı regresyon analizi kullanıldı. Doğruluk testleri Bland&Altman analizi yardımıyla yapıldı. Doğruluk testi için MDRD formülü ile elde edilen değerlerde çalışma popülasyonuna göre %30 sapma gösterenlerin sayısı araştırıldı. Hasta verileri ve istatistiksel analizler “SPSS 15.0 for Windows” istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Tüm testler için $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların özellikleri

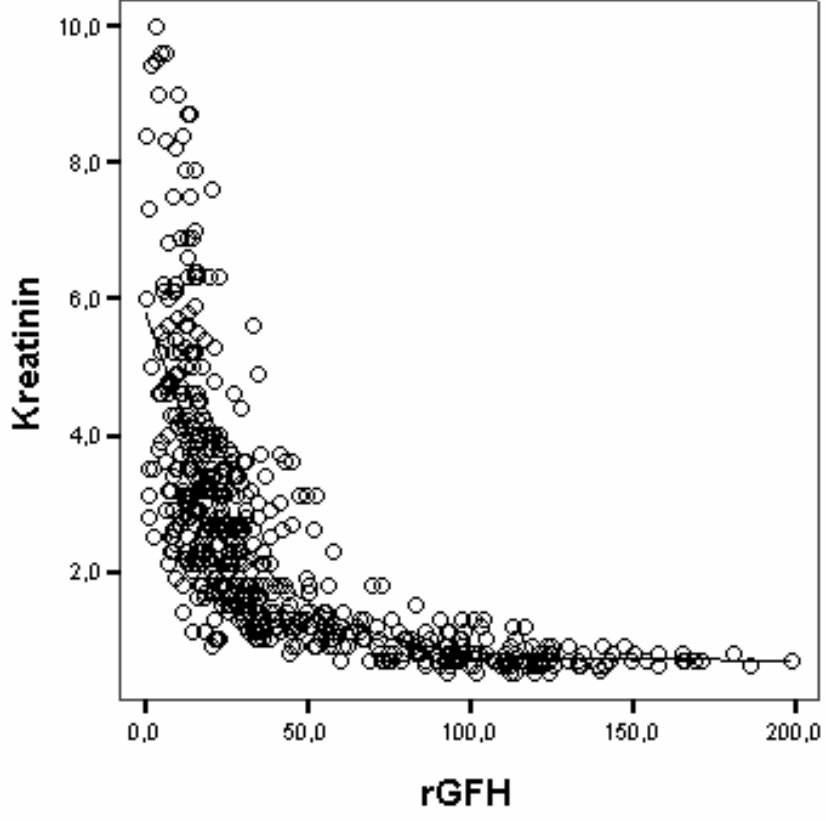
612 hasta verisinden oluşan toplam hasta grubu içerisinde rastgele seçilen 416 (vakaların %68'i) hasta orjinal MDRD formülleri ile elde edilen GFH değerleriyle, Tc-99m DTPA ile çift serum örnekleme eğim kesim plazma klirens yöntemi yardımıyla hesaplanan GFH değerleri (rGFH)'nin karşılaştırılması amacıyla kullanıldı ve bu grup "çalışma grubu" olarak adlandırıldı. Çalışma grubundaki hastaların 176'sı erkek, 240'ı kadınlardan oluşmaktaydı. Ortalama yaşları ise $56. \pm 16.73$ idi.

Geriye kalan 196 hasta ise (vakaların %32'si) Türk popülasyonuna uyarladığımız MDRD (Tr-MDRD) formülünün performansını test etmek için kullanıldı ve "kontrol grubu" olarak adlandırıldı. Kontrol grubundaki hastaların ise 86'sı erkek, 110'u kadınlardan oluşmaktaydı. Ortalama yaşları ise 56 ± 16 idi.

Tablo 7. Tüm hasta grubundaki biyokimyasal parametreler

Özellik (n= 612)	Ortalama \pm SD yada n (%)
Plazma kreatinin (mg/dl)	2.7 ± 2.0
Plazma üre nitrojeni (mg/dl)	40 ± 26.3
Plazma albumin (g/dl)	3.1 ± 0.71
rGFH (ml/dk/1.73 m ²)	40.7 ± 36.9

rGFH: referans GFH



Şekil 5. Referans yöntemle ölçülen GFH değerleri ile serum kreatinin konsantrasyonu arasındaki ilişki.

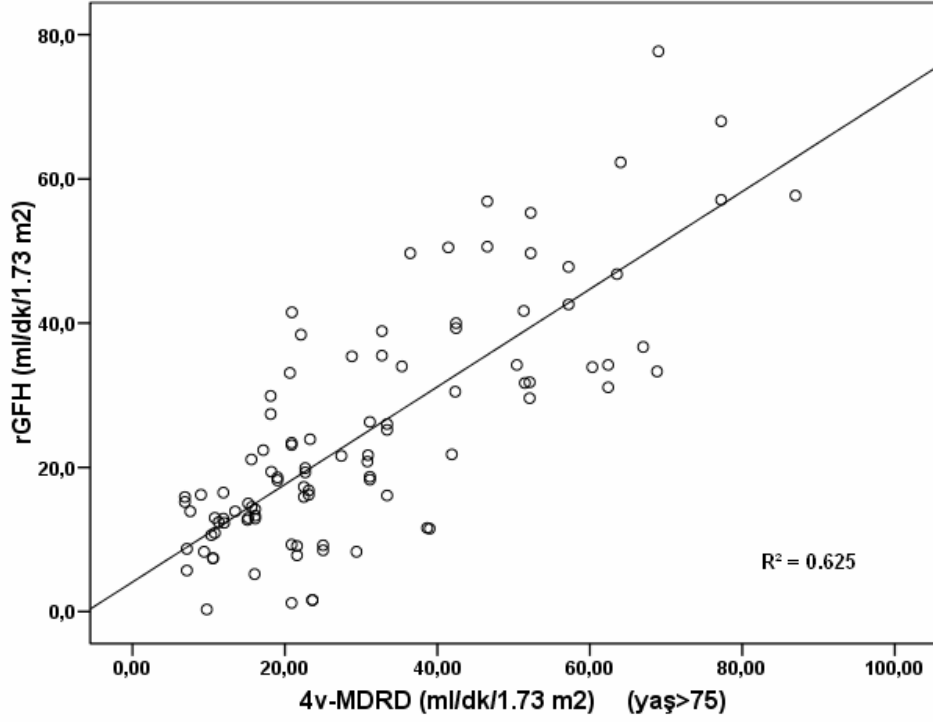
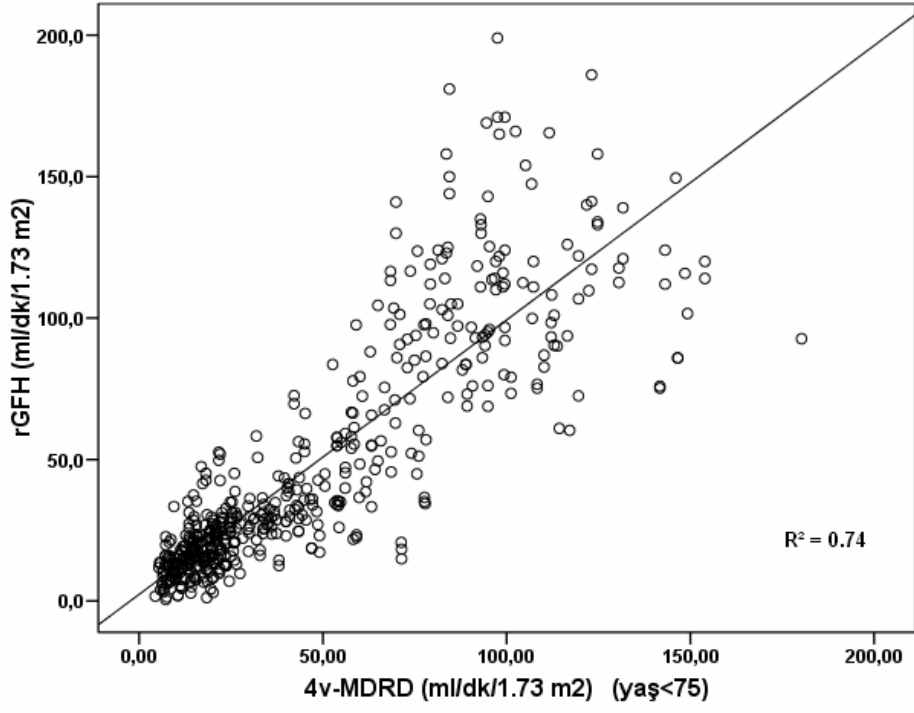
3.4. Or-MDRD Formülünün Türk popülasyonuna Uyarlanması

Basamaklı regresyon analizinde boy, kilo, yaş, vücut kitle indeksi, kreatinin değerleri varlığında sadece kreatinin ve yaş eşitlik içinde yer aldı. Çalışma grubunda non-lineer regresyon analizi kullanılarak Or-MDRD formülündeki her bir değişkenin Türk popülasyonuna uyarlanmış katsayılarını tüm hasta popülasyonu, 75 yaş üstü ve 75 yaş altı hastalar için ayrı ayrı belirledik.

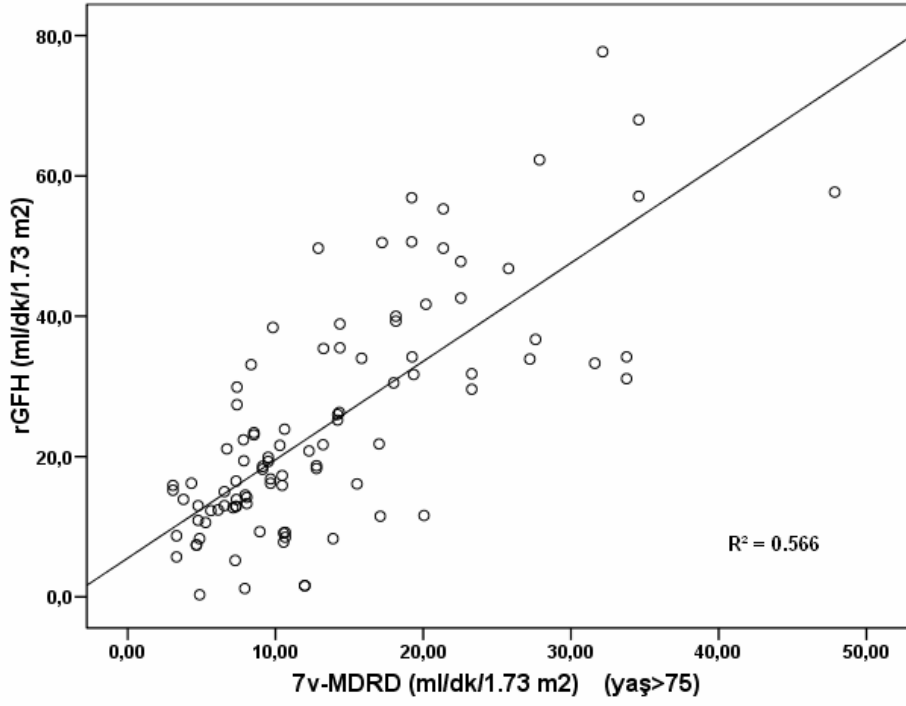
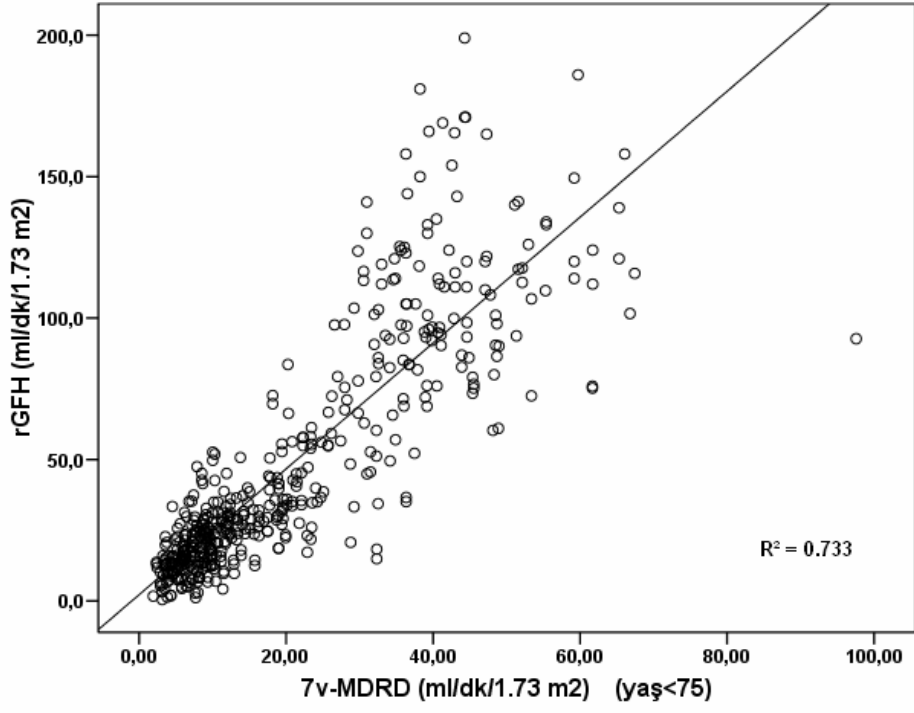
Tüm hasta popülasyonunda 75 yaş altı hastalar için $R^2=0.77$, üstü hastalar için $R^2=0.60$ olarak, çalışma grubunda ise 75 yaş altı hastalar için $R^2=0.81$, üstü hastalar için $R^2=0.60$ olarak bulundu.

Tüm hasta popülasyonunda ve çalışma gruplarında 75 yaş altı ve üstü hastalar arasındaki korelasyonu değerlendirdiğimizde;

Tüm hasta popülasyonunda 75 yaş altı hastalarda rGFH - 4vMDRD ve rGFH - 7vMDRD arasında %86'lık korelasyon ($p<0,05$) varken, 75 yaş ve üstü hastalarda ise bu oranı rGFH - 4vMDRD için %79 ($p<0,05$) ve rGFH - 7vMDRD için %75 ($p<0,05$) olarak bulduk (Şekil 6,7).

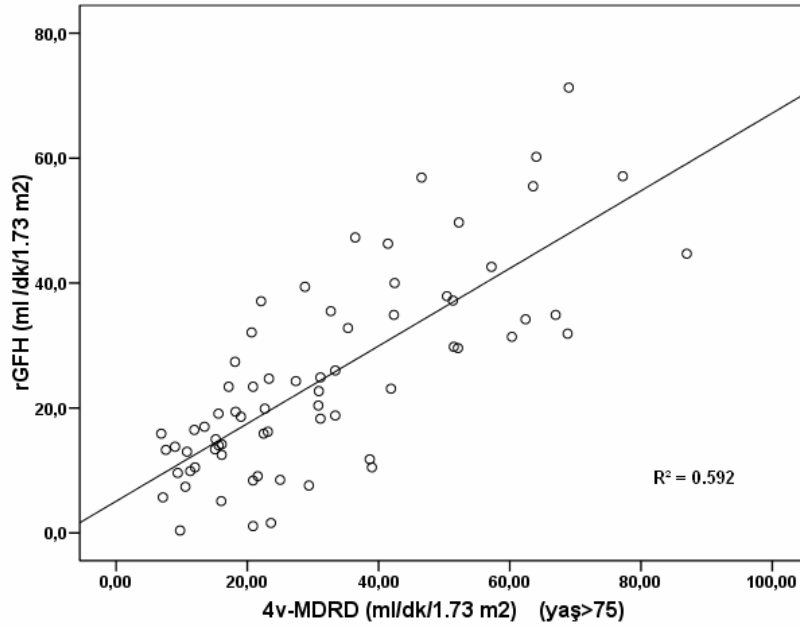
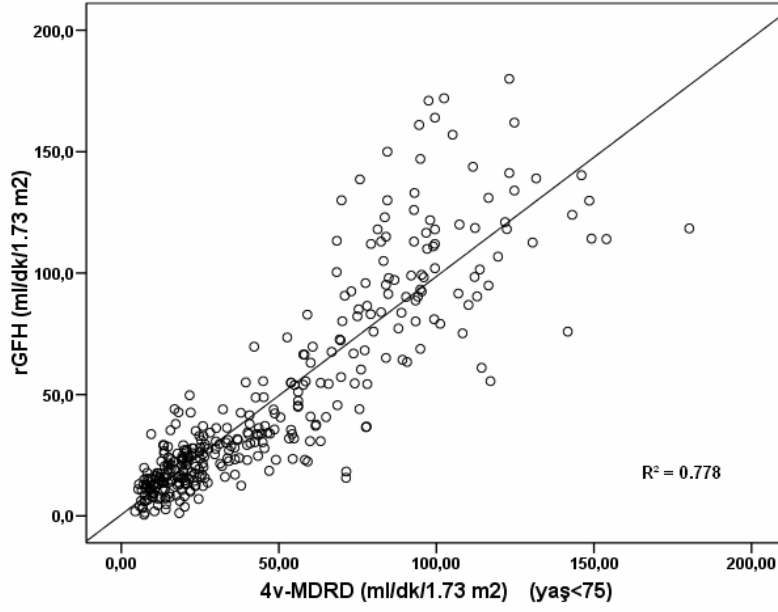


Şekil 6. Tüm hasta popülasyonunda 75 yaş altı ve üstü hastalar için 4v-MDRD ile rGFH arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrileri

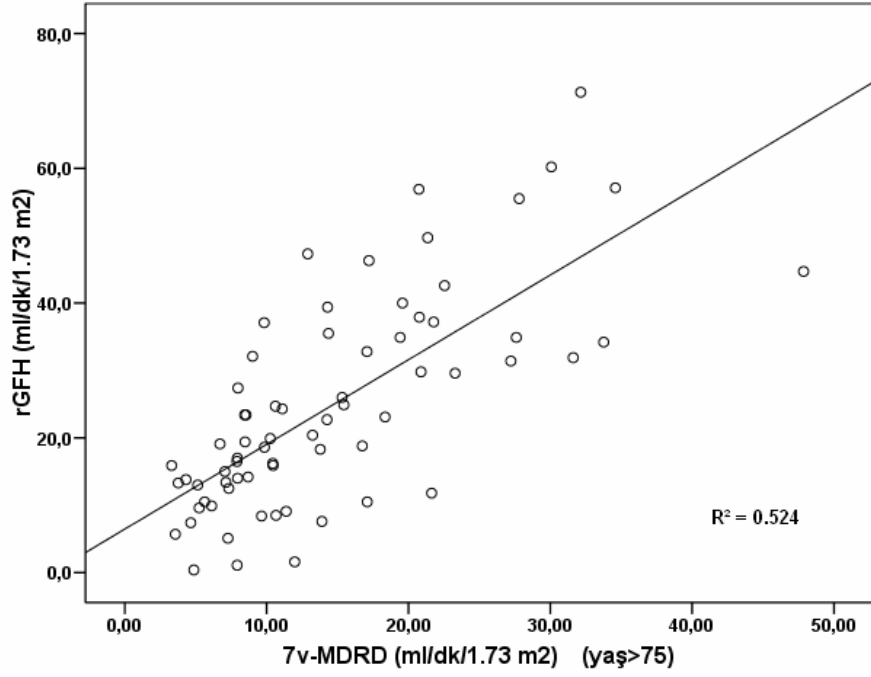
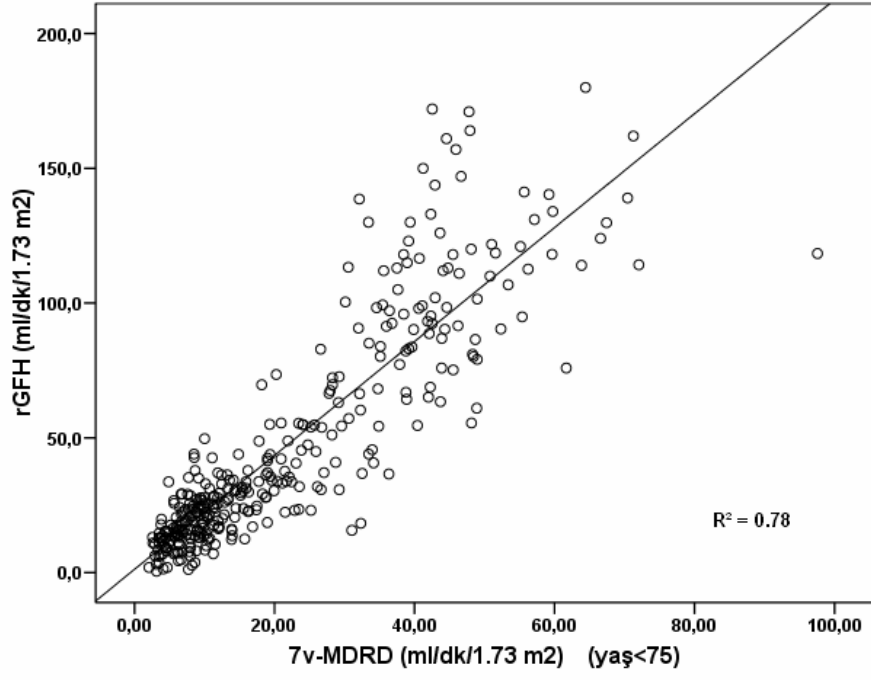


Şekil 7. Tüm hasta popülasyonunda 75 yaş altı ve üstü hastalar için 7v-MDRD ile rGFH arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrileri

Benzer şekilde çalışma grubunda; 75 yaş altı hastalarda rGFH - 4v-MDRD ve rGFH - 7v-MDRD arasında %88'lik korelasyon ($p<0,05$) saptanmışken, 75 yaş ve üstü hastalarda bu oranın rGFH ile 4v-MDRD arasında %77 ($p<0,05$), rGFH ile 7v-MDRD arasında %72 ($p<0,05$)'ye düştüğünü gözlemledik (Şekil 8, 9).



Şekil 8. Çalışma grubunda 75 yaş altı ve üstü hastalar için 4v-MDRD ile rGFH arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrileri



Şekil 9. Çalışma grubunda 75 yaş altı ve üstü hastalar için 7v-MDRD ile rGFH arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrileri

Bizim çalışmamızda 75 yaş üstündeki hastalarda kestirim formüllerinde yüksek sapma görülmesi ve bu durumun literatürdeki benzer bilgilerle desteklenmesi sonucu bundan sonraki analizlerde sadece 75 yaş altı hastalar dikkate alındı.

Çalışma grubunda; geriye kalan 347 hastanın 143'ü erkek, 204'ü kadın, yaş ortalaması 52 ± 14.87 , kontrol grubunda; geriye kalan 168 hastanın 73'ü erkek, 95'i kadın, yaş ortalaması 53 ± 14.48 olarak belirlendi.

Çalışma grubunda Türk popülasyonuna uyarladığımız MDRD formülünü (Tr-MDRD) aşağıdaki şekilde elde ettik:

$$\text{Tr-MDRD} = 320 \times (\text{kreatinin}^{-1.046}) \times (\text{yaş}^{-0.402}) \times (0.994 \text{ kadın ise})$$

Tablo 8. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalarla ilgili biyokimyasal veriler

	Çalışma grubu (n=347)	Kontrol grubu (n=168)
Kreatinin (mg/dl)	2.5 ± 2.0	2.5 ± 1.7
BUN (mg/dl)	37.6 ± 26.5	38.2 ± 26.1
Albumin (g/dl)	3.3 ± 0.5	3.2 ± 0.7

BUN; kan üre azotu

Tablo 9. Çalışma grubundaki hastaların biyokimyasal parametrelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.

	Erkek (n=143)	Kadın (n=204)
Kreatinin (mg/dl)	3.1 ± 2.2	2.1 ± 1.7
BUN (mg/dl)	42.4 ± 26.6	34.2 ± 26.02
Albumin (g/dl)	3.3 ± 0.5	3.3 ± 0.5

Tablo 10. Çalışma grubunda rGFH-OrMDRD sonuçlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

	Çalışma grubu		
	Erkek (n=143)	Kadın (n= 204)	Tüm Grup (n=347)
rGFH (ml/dk/1.73 m ²)	38.2 ± 31.8	52.9± 45.3	46.8 ± 40.9
Or-MDRD(ml/dk/1.73 m ²)	42.7 ± 35.6	50.4 ± 37.3	47.2 ± 36.8

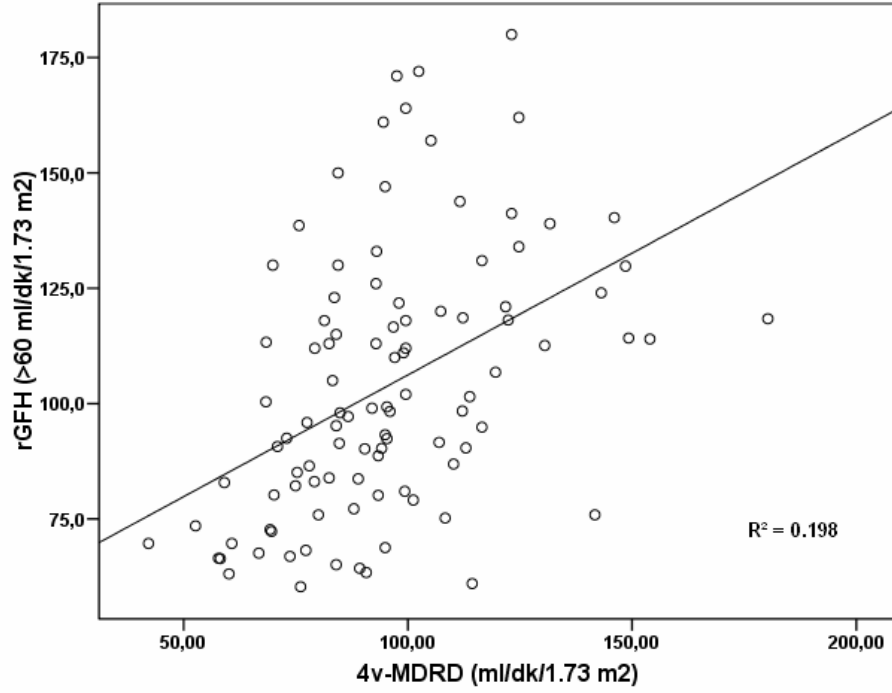
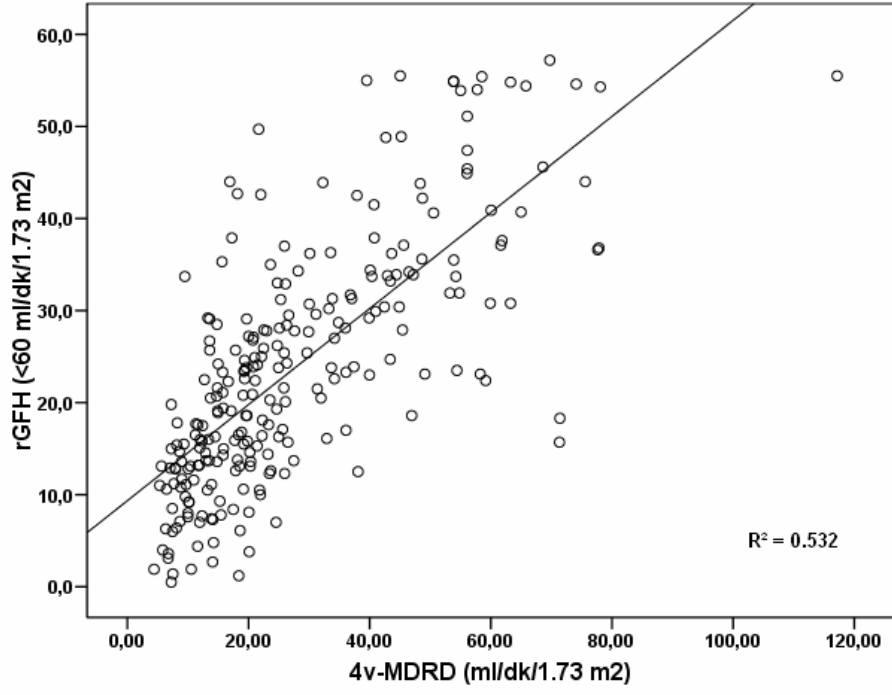
Tablo 11. Kontrol grubunda rGFH-TrMDRD sonuçlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kontrol grubu		
	Erkek (n=73)	Kadın (n= 95)	Tüm Grup (n=168)
rGFH(ml/dk/1.73 m ²)	41.3 ± 31.6	49.6 ± 45.3	46.0 ± 40.0
Tr-MDRD(ml/dk/1.73 m ²)	37.1 ± 27.3	50.5 ± 42.3	44.7 ± 37.1

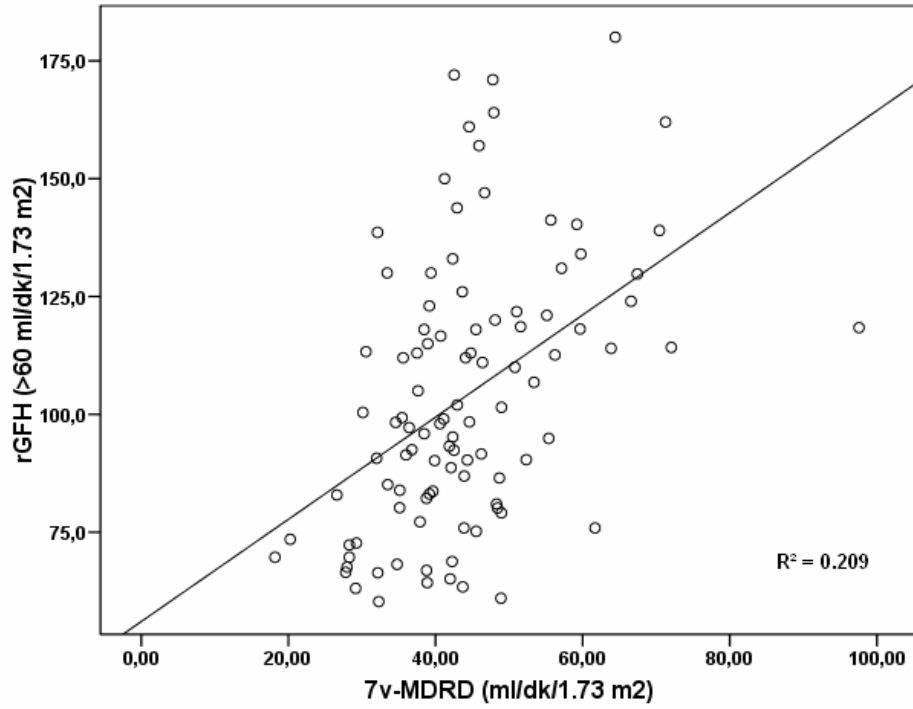
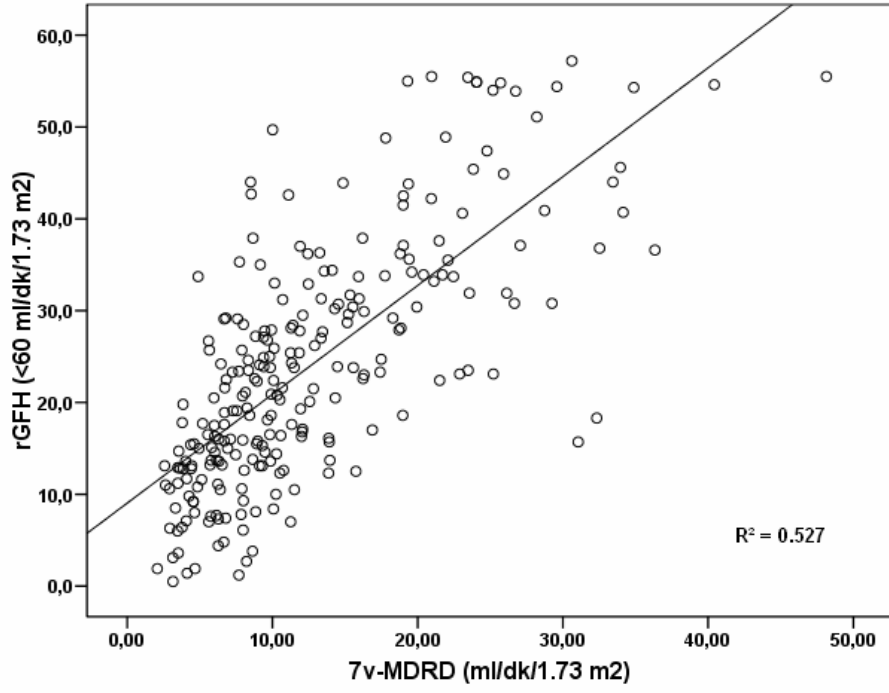
Çalışma grubunda referans yöntem ile hesaplanan GFH değeri 60 ml/dk'nın altında ve üstünde olan hastalarda rGFH - 4vMDRD ve rGFH - 7vMDRD arasındaki korelasyonu değerlendirdiğimizde;

Çalışma grubunda; rGFH<60 ml/dk olan hastalarda rGFH-4vMDRD arasında %73 (p<0,05)'lük korelasyon saptanırken, rGFH>60 ml/dk olan hastalarda %45 (p<0,05)'lik korelasyon saptadık (Şekil 10).

Çalışma grubumuzda referans yöntem ile GFH düzeyi <60 ml/dk olan hasta sayısı 247 (vakaların %71'i), >60 ml/dk olan hasta sayısı 100 (vakaların %29'u) idi.



Şekil 10. Çalışma grubunda rGFH<60 ml/dk ve rGFH>60 ml/dk olan hastalar ile 4v-MDRD arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrileri.

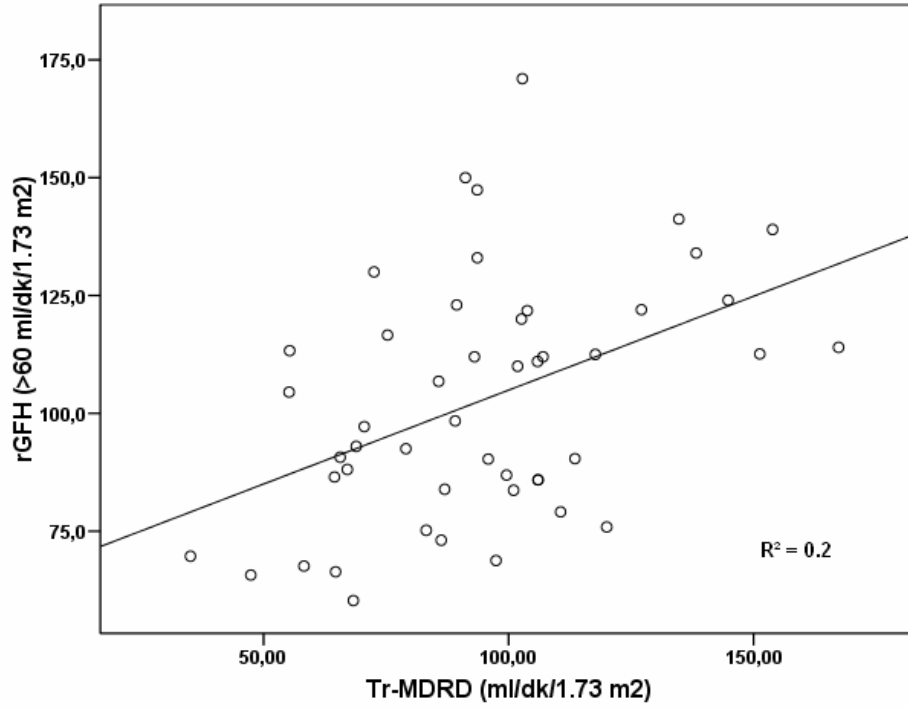
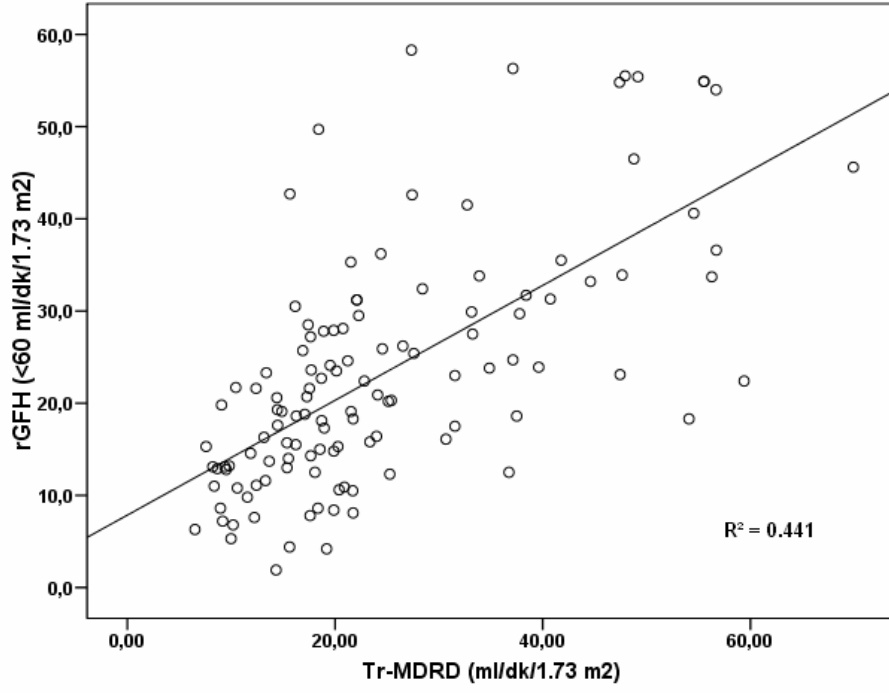


Şekil 11. Çalışma grubunda rGFH<60 ml/dk ve rGFH>60 ml/dk olan hastalar ile 7v-MDRD arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrileri.

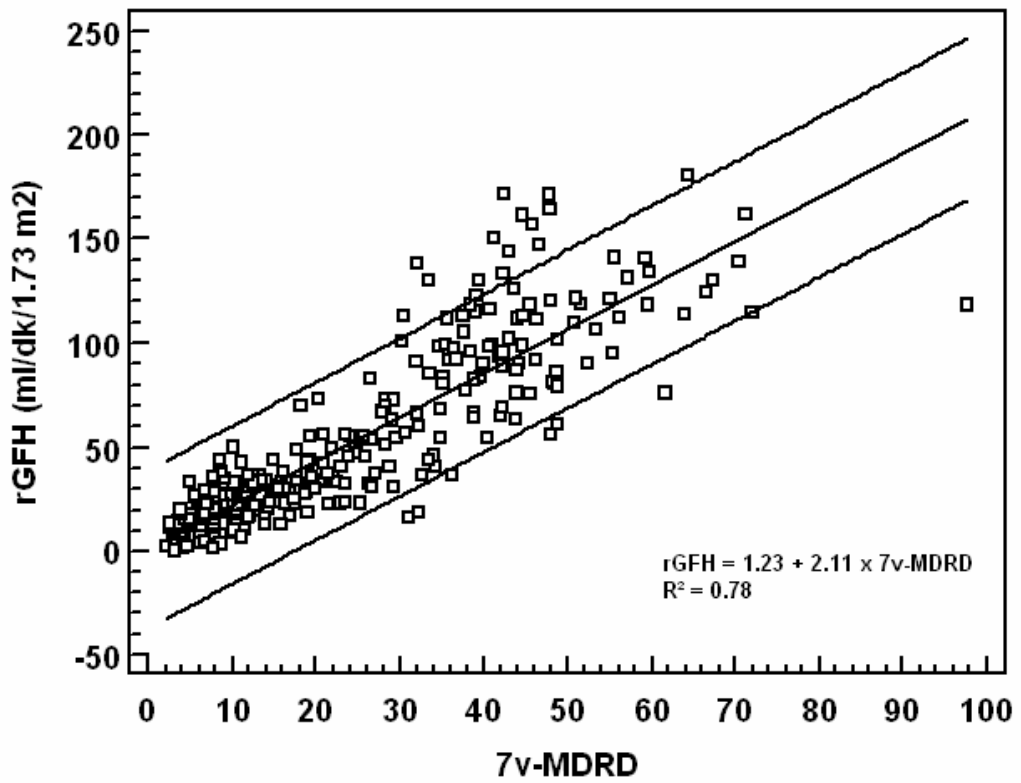
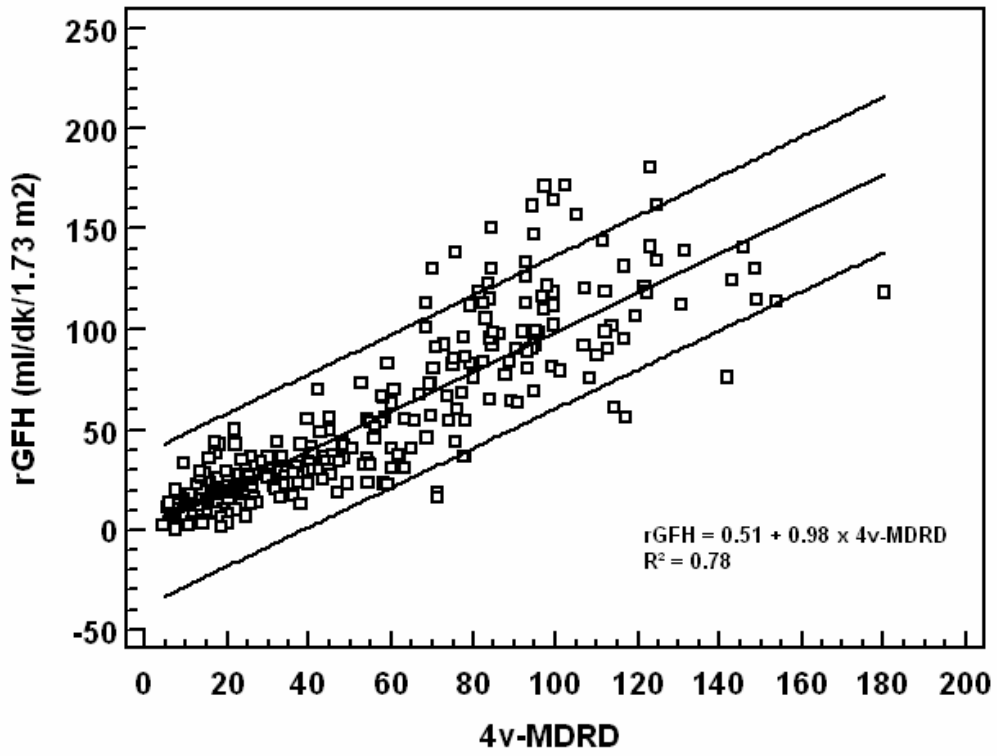
Kontrol grubunda yine referans yöntem ile hesaplanan GFH değeri 60 ml/dk'nın altında ve üstünde olan hastalarda rGFH - TrMDRD arasındaki korelasyonu değerlendirdiğimizde;

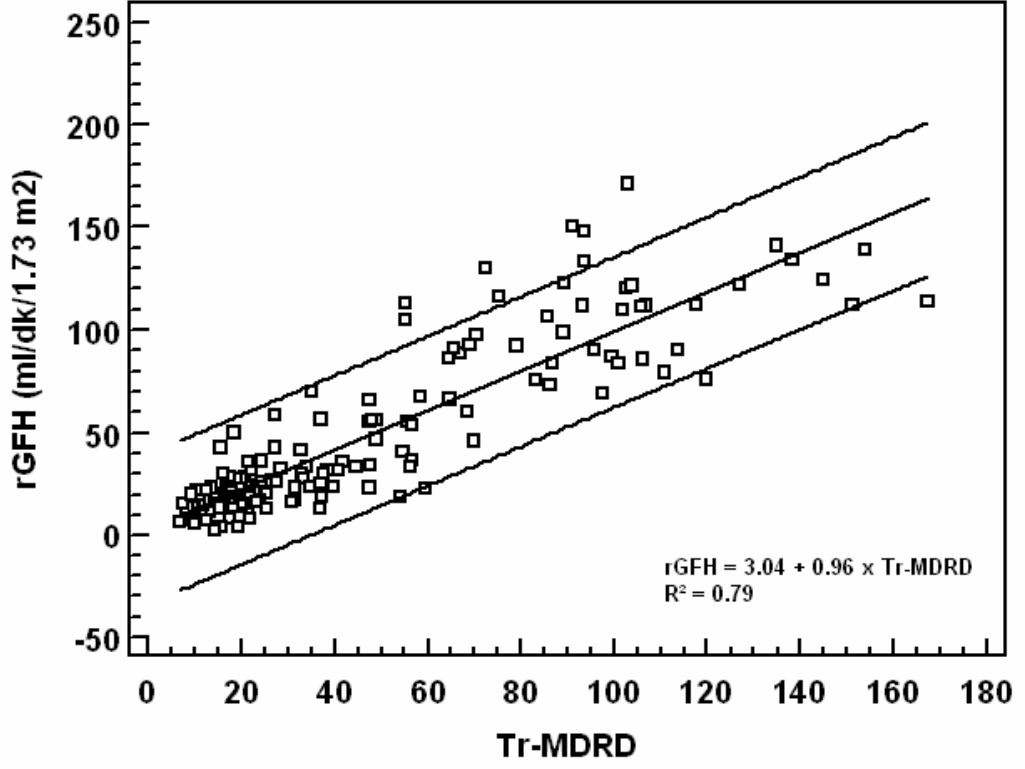
Kontrol grubunda; rGFH<60 ml/dk olan hastalarda rGFH-TrMDRD arasında %67 (p<0,05)'lik korelasyon saptanırken, rGFH>60 ml/dk olan hastalarda %45 (p<0,05)'lik korelasyon saptadık (Şekil 12).

Kontrol grubumuzda referans yöntem ile GFH düzeyi <60 ml/dk olan hasta sayısı 120 (vakaların %71'i), >60 ml/dk olan hasta sayısı 48 (vakaların %29'u) idi.

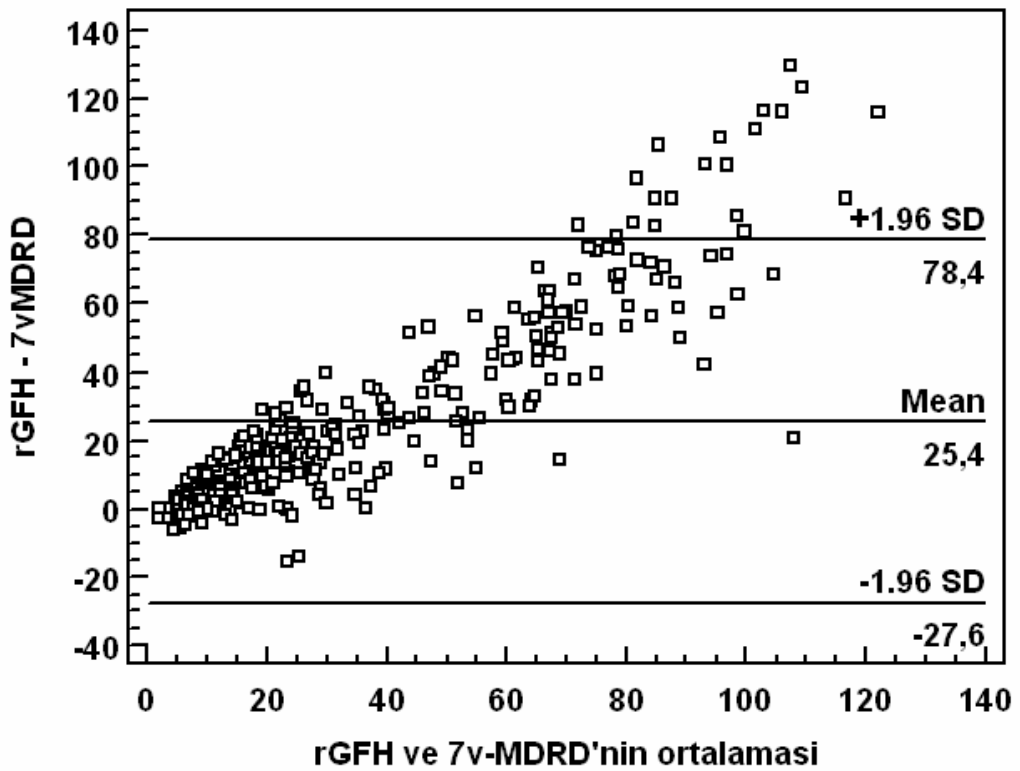
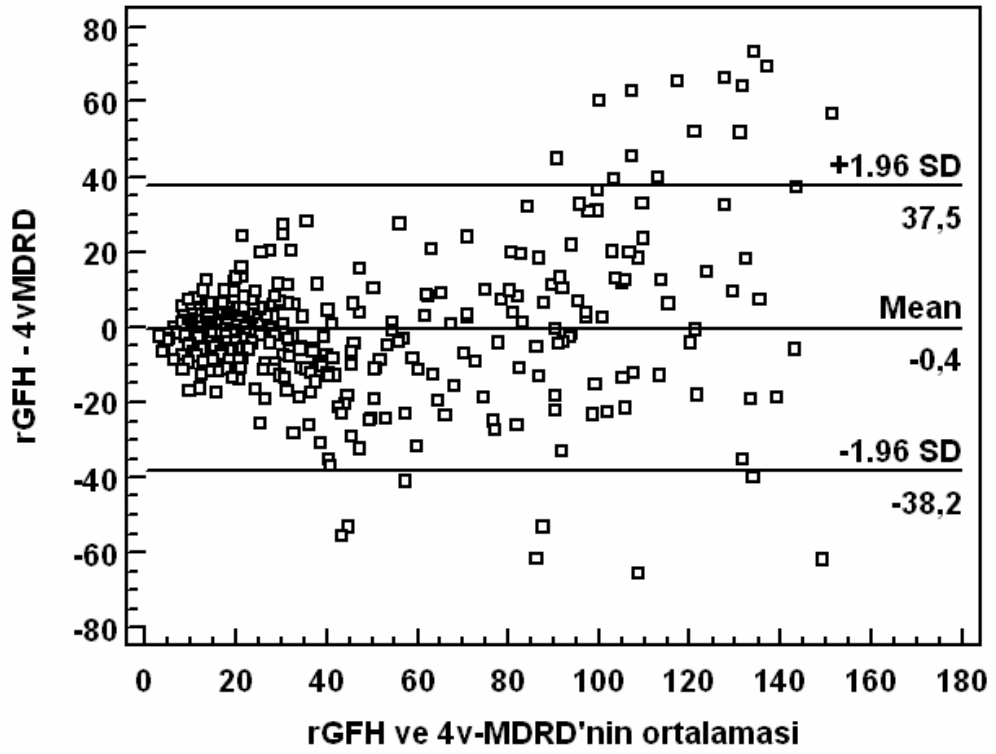


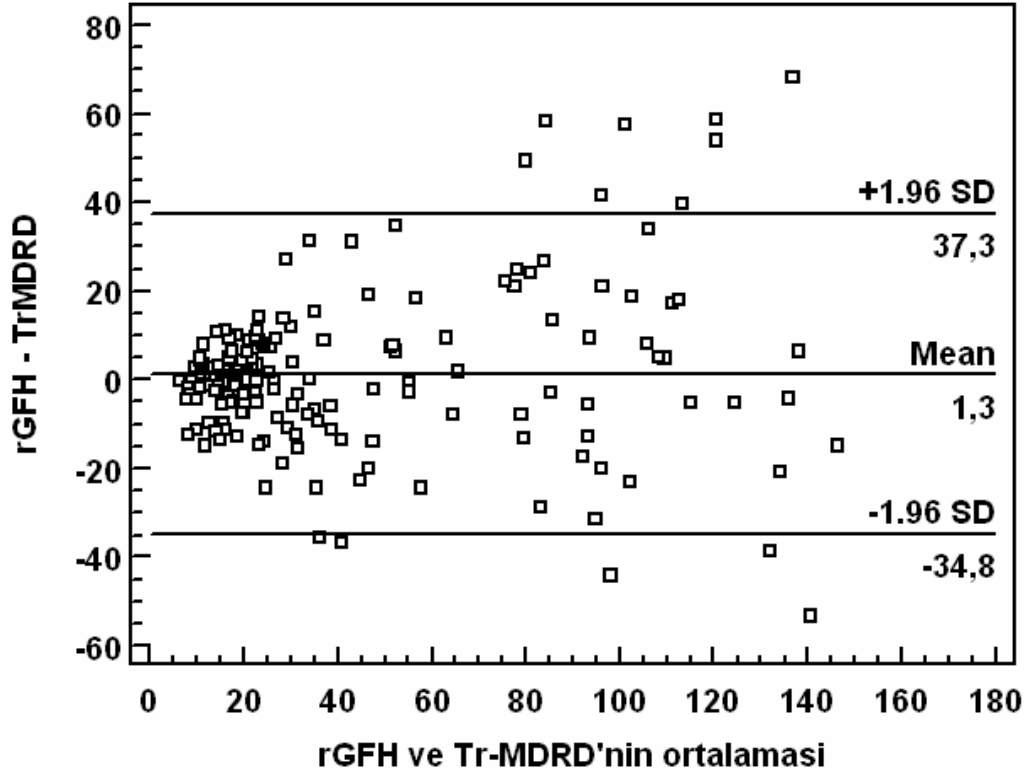
Şekil 12. Kontrol grubunda rGFH<60 ml/dk ve rGFH>60 ml/dk olan hastalar ile Tr-MDRD arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrileri.





Şekil 13. rGFH ile 4v-MDRD, 7v-MDRD ve Tr-MDRD arasındaki ilişkiye ait lineer regresyon analizleri





Şekil 14. rGFH ile 4v-MDRD, 7v-MDRD ve Tr-MDRD arasındaki uyumu gösteren Bland Altman analizleri

Bland&Altman analizinde 4v-MDRD için ortalama fark -0.4, uyum limitleri -38.2 ile 37.5 ml/dk, Tr-MDRD için ortalama fark 1.5, uyum limitleri ise -34.5 ile 37.4 ml/dk olarak bulundu. Tr-MDRD'den elde edilen GFH değerleri ile ölçülen GFH değerleri (rGFH) arasındaki ilişki, fark ve hata parametrelerinde belirgin iyileşme izlenmedi (Tablo 11).

Tablo 12. 4v-MDRD ve Tr-MDRD arasındaki ilişkiye ait regresyon, korelasyon ve uyum limiti parametreleri

Parametre	4v-MDRD	Tr-MDRD
Kesim (%95 güven aralığında)	0,51	2,04
Eğim (%95 güven aralığında)	0,98	0,96
R	0.88	0.90
R ²	0.78	0,79
Ortalama fark (uyum limiti)	-0,4 (-38.2 - 37.5)	1,3 (-34.8 - 37.3)

Eşli t testinde rGFH ile 4v-MDRD (R:0.88, p<0.05) ve rGFH ile Tr-MDRD (R:0.90, p<0.05) arasındaki fark anlamlı idi.

4v-MDRD formülü ile %30 doğruluk sınırları içinde vakaların % 44'ünde sapma olduğunu bulduk. Türk popülasyonuna uyarladığımız Tr-MDRD formülü ile bu oran ancak %42 olabildi.

TARTIŞMA

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), böbreklerde fonksiyonlarını sürdüren nefronların süzme kapasitelerinin hassas bir göstergesidir. Ayrıca böbrek yetmezliğinin erken tanısında, renal fonksiyonu izlemeye ve aynı zamanda ilaçların dozunu ayarlamaya da yardımcı olur.

Kronik böbrek hastalığı (KBH) genel bir sağlık problemi olarak kabul edilmektedir. KBH, böbrek hasarı ya da sebebi göz önüne alınmaksızın 3 ya da daha fazla ayda 60 ml/dk/1.73m^2 den daha az GFH olarak tanımlanır (19).

KBH, GFH değerine göre evrelere ayrılır ve evreye özel planlar KBH'nin değerlendirme ve takibini kolaylaştırır. GFH bu yüzden böbrek fonksiyonunun önemli bir göstergesi olup, KBH'nin belirlenmesi, değerlendirilmesi ve takibi açısından hayati öneme sahiptir. Ayrıca uluslararası kuruluşlar, klinik laboratuvarların hesaplanan GFH'yi rapor etmelerini önermektedir (19,41,42).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) sağlık ve hastalık durumlarında böbrek fonksiyonlarının en iyi göstergesi olarak kabul edilmekle birlikte, GFH'nin klinik pratikte ölçülmesi zor olduğundan çoğu klinisyen serum kreatinin konsantrasyonundan GFH'yi hesaplamaktadır. Ancak serum kreatinin konsantrasyonu kreatinin filtrasyonu dışındaki diğer faktörlerden de etkilendiğinden bu hesaplamanın doğruluğu sınırlıdır (1).

Önceki çalışmalar GFH' nin göstergesi olarak plazma kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensi üzerine odaklanmıştır. Serum kreatinin ölçümü global böbrek fonksiyonunu değerlendirmede en basit ve en yaygın şekilde kullanılan yöntemdir. Serum kreatinin, GFH'nin her bir yarılanmasında yaklaşık iki katına çıkar. GFH'yi ölçmek için serum kreatininin kullanımı, birçok sebepten dolayı suboptimaldir. Bunların arasında kreatininin tübüler ve ekstrarenal sekresyonu, kreatinin üretiminde kişiler arası geniş varyasyon ve kreatinin için çeşitli analitik metotlar arasında farklılıklar vardır. GFH değerinde %50 'nin üzerinde azalma olmadan plazma kreatinin değerleri artmaz ve Pkr düzeyleri normal olan hastaların çoğunun GFH'leri sıklıkla daha düşüktür. Bu nedenle böbrek fonksiyonunun düzeyini değerlendirmek için sadece plazma kreatinin konsantrasyonunun kullanılmaması gerekir (11). Ayrıca

kreatinin düzeyi özellikle kas kütlesindeki ve diyetdeki farklılıklardan da etkilenmektedir(23).

GFH'yi ölçmek için kullanılan geleneksel metodlardan biri de, 24 saatlik idrar toplanması ve serum kreatininden, kreatinin klirensi hesaplanmasıdır. Bu külfetli ve hataya açıktır. Daha da önemli olan, zamanlı idrar toplanmasını güvenilir düzeyde elde etmedeki güçlüktür. Kreatinin klirensinin GFH'yi olduğundan yüksek gösterdiği de bilinmektedir (2).

Glomerüler filtrasyon hızı ölçüm yöntemlerinden sıklıkla kullanılan bir diğer yöntem ise radyonüklid yöntem olup, tek enjeksiyonla hem görüntüleme hemde GFH ölçümü yapabilen teknik olarak son yıllarda yaygınlık kazanmıştır. Bu teknik hem uygulanan ve uygulayan kişi açısından kolay olması, hemde kısa sürede ve doğru sonuç alınabilmesi açısından tercih edilmektedir. Bu yöntem için en çok kullanılan radyofarmasötik olan Tc-99m DTPA herhangi bir değişikliğe uğramadan glomerüler filtrasyonla atılır ve tübüler transportu yoktur. Ayrıca kit hazırlanması ve elde edilmesindeki kolaylığının yanısıra maliyetinin ve hastaya verdiği radyasyon dozunun da düşük olması önemli avantajları arasındadır (43).

GFH seviyesinin, serum kreatinin konsantrasyonunu, yaş, cinsiyet, ırk, ve vücut ölçüsü gibi değişkenlerden bazılarını ya da hepsini içeren formüllerden hesaplanması gerektiği ve MDRD ile Cockcroft-Gault formüllerinin yararlı ölçümler sağladığı vurgulanmıştır (44).

Çeşitli kılavuzlar GFH tahmin formüllerinin, kreatinin klirensi ölçümünden daha doğru sonuç verdiğini vurgulamaktadır. Ancak kılavuz, tahmin formüllerinin yetersiz olduğu bazı durumlarda kreatinin klirensi ölçümünü desteklemektedir. (örn. kas kütlesindeki ya da alınan protein miktarındaki önemli anormallik olan durumlar gibi).

Muhtelif moleküllerle renal klirens yöntemlerinin klinik rutindeki kullanım zorluğu nedeniyle glomerüler filtrasyon hızının regresyon formülleri ile takibi son yıllarda üzerinde önemle durulan bir konu haline gelmiştir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan ve birçok Nefroloji derneği tarafından önerilen formül MDRD'dir. Hatta her laboratuvar tarafından serum kreatinin değeri ile beraber bu formül ile hesaplanan GFH değerinin de hasta sonucu olarak verilmesi tavsiye edilmektedir.

1999 yılında Levey ve arkadaşları (1) tarafından oluşturulmuş ve kronik böbrek hastalığının erken tanısında önemli bir tanı aracı olarak klinik pratikte yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Ayrıca sonuçların kabul edilebilir düzeyde olması nedeniyle klinik kılavuzlar tarafından da önerilmiştir(22). Öte yandan MDRD formülü ile hesaplanan GFH'nin farklı popülasyonlarda önemli derecede sapmalar gösterdiği de rapor edilmektedir.

MDRD gibi GFH tahmin formüllerinde alt gruplar arasında, kas kütlelerindeki ortalama farklılığı açıklamada yaş, cinsiyet ve ırk gibi faktörlerin bulunması, tek başına serum kreatinin seviyesine göre böbrek fonksiyon derecesinin daha doğru değerlendirmesini sağladığı gösterilmiştir. GFH tahmin formülleri bu belirleyicileri açıklamak için geliştirilmiştir (45).

Lesley ve arkadaşları yanlış GFH ölçümünün etkilerini değerlendirmiş ve sonrasında atılacak adımları belirlemeye çalışmışlardır. GFH hesaplama denklemlerinin başlıca kısıtlamaları, bazı gruplarda hatalı, genelde ise kesinlikten yoksun oluşudur. Bu sınırlamalar KBH'de etkili klinik uygulamalar, araştırma çalışmaları ve halk sağlığı girişimleri için engel teşkil etmektedir. Örneğin, yaşlılarda kas kaybı ve enflamasyonun yüksek prevalans ve kreatinin ya da sistatin C-temelli hesaplama formüllerinin, yaşlılarda kolay kırılma ya da eşzamanlı hastalık ile birlikte yanlış hesaplanabileceği gerçeğini düşündürür. Ancak, böbrek fonksiyonunun kesin ölçümü, KBH prevelansını belirlemedeki önemli etkilerinden dolayı, ilaç dozlarını ayarlamak ve komorbid durumların uygun takibi için bu hastalarda çok önemlidir. Ayrıca, böbrek hastalıklarının tedavilerindeki klinik çalışmalar, böbrek hastalığının ilerlemesini değerlendirmek için çok uzun zaman gerektirir. Daha kesin GFH ölçümleri, böbrek fonksiyonundaki değişikliklere karşı daha hassas olur, böylece daha az zaman gerektiren ve daha az masraflı çalışmalar gerektirirler.

Birçok çalışma, MDRD formülünün GFH değeri < 60 ml/dk olan KBH'li hastalarda oldukça iyi bir performansa sahipken, böbrek nakli yapılanların yanısıra, diyabetli genç hastalar gibi daha yüksek GFH seviyesine sahip olan hastalarda daha düşük performansa sahip olduğunu göstermiştir(46). GFH tahmin formüllerinin performans karakteristikleri ölçülen ve hesaplanan GFH arasındaki ilişkiye dayanır.

Birkaç faktör, belirlenen GFH değerlerinde gözlenen bazı hatalara yol açabilir. Bu hatalar şunlardır:

- ✓ GFH'deki Ölçüm Hatası
- ✓ Endojen Filtrasyon göstergelerinin ölçümündeki farklılık
- ✓ Çalışılan popülasyona uyarılma hataları.

GFH hesaplama formüllerinin farklı popülasyonlar arasında sapmalar göstermesinin sebepleri ise şunlardır:

- ✓ Doğal skalada değerlendirildiğinde, GFH ölçüm hatasındaki farklılıklar GFH'nin yüksek değer aralığında daha fazla olabilir.
- ✓ GFH çalışmaları arasında kullanılan metodlardaki ya da kreatininin kalibrasyonundaki farklılıklar.
- ✓ Kreatininde GFH 'ye bağlı olmayan etkenlerin varlığındaki farklılıklar (Örneğin, sağlıklı insanlar böbrek rahatsızlığı olan insanlara göre daha geniş kas kitlelerine ve artmış diyet protein alımına sahiptir).
- ✓ Belli serum kreatinin seviyesinde değişiklik olması dolayısıyla popülasyonlar arasında GFH'nin oransal dağılımında değişiklik olur. KBH' li popülasyonlar KBH' li olmayan popülasyonlara göre GFH' de daha geniş oransal değişikliğe sahiptir.
- ✓ Bir çalışma ya da klinik popülasyondaki seçilen katılımcıların etkileri(50).

Amerika Ulusal Böbrek Hastalığı Eğitim Programı Çalışma Grubu (Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program) MDRD çalışma formülünün sınırlamalarını raporlamışlardır. Bu rapora göre; MDRD formülünün performansı, sağlıklı kişilerde belirsizdir. Ayrıca formül çocuklarda, 75 yaşın üzerindeki hastalarda, hamile bayanlarda, ciddi komorbid hastalarda, aşırı vücut boyutu, beslenme durumu ya da kas kitlesi olanlarda test edilmemiştir. Bu grup hastalarda GFH'nin hesabının hatalara yol açabileceği vurgulanmıştır. MDRD formülü de dahil olmak üzere tüm GFH tahmin formülleri serum kreatinin ölçümündeki değişkenliği vermesine rağmen, aslında yetişkinlerde KBH'nin tesbitinde (GFH<60 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda) serum kreatinin konsantrasyonunun normal ve hafifçe artmış olmasından (<1,5 mg/dl) dolayı

doğruluğu azalmaktadır. Ayrıca hasta örneklerindeki analitik spesifik olmayan hataların serum kreatininden hesaplanan GFH'nin doğruluğuna önemli etkisi olabileceğinden bahsedilmektedir (47). Bizde çalışmamızda, 19-97 yaş aralığından oluşan tüm hasta grubumuzda MDRD formülünü 75 yaş üstü ve altı hastalarda ayrı ayrı test ettiğimizde, 75 yaş üzeri hastalarda doğruluğun azaldığını gördük ve bu yaş grubunun verilerini analizimizden çıkardık.

Erselcan ve ark.nın sağlıklı bireylerde yaptıkları bir çalışmada, Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH ile karşılaştırıldığında, kreatininin böbrek fonksiyonları hakkında çok kaba bilgi verdiği ve klinik rutinde kullanılan serum kreatinin düzeyine dayanan ampirik formüllerin kullanılmasının önemli hatalara neden olabileceğini belirtmişlerdir. GFH ölçümünde kullanılan Tc-99m DTPA'nın ucuz, hazırlanması kolay, her Nükleer Tıp servisinde bulunan bir glomeruler filtrasyon ajanı olduğu, renal fonksiyonların değerlendirilmesinde ve takibinde ampirik formüller yerine Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH'nin kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir (10).

1999 yılında Levey ve ark. tarafından orjinal MDRD formülleri oluşturulduktan sonra, bu formül ile farklı GFH ölçüm yöntemlerinin karşılaştırıldığı ve değişik popülasyonlarda performanslarının değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır. Ayrıca KBH'li ya da KBH'siz Asya popülasyonları için GFH hesaplayan formüllerin performansları çeşitli çalışmalar tarafından farklı referans yöntemler ile incelenmiştir.

Zuo ve arkadaşları, KBH'li Çinli hastalarda 7 değişkenli MDRD (7-v MDRD) ve kısaltılmış MDRD formülünü (4-v MDRD) ve C&G formülünü, Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH değeri ile karşılaştırmışlar. MDRD formüllerinin Çinli KBH hastalarında iyi sonuç vermediğini bildirmişlerdir. KBH'nin farklı evrelerindeki hastaların C&G formülü ile hesaplanan GFH değerlerini MDRD formülü ile hesaplanan GFH değerleri ile karşılaştırmışlar. MDRD formülleri C&G formülünden daha iyi bir performans göstermesine rağmen, MDRD formülü ile hesaplanan GFH değerlerinin 1. evredeki KBH hastalarında referans yöntemle ölçülmüş GFH değerlerinden önemli ölçüde daha düşük, 4. ve 5. evredeki KBH'li hastalardan ise önemli ölçüde daha yüksek bulmuşlardır. Kendi toplumlarında kronik böbrek hastalıklı kişileri belirlemek için kullanıldığında, performanslarını geliştirmek için bu

formüllerin dikkatli bir şekilde modifikasyonunun gerekli olduğu sonucuna varmışlardır (51).

Bu çalışmanın bir sonraki aşaması olarak Ma ve arkadaşları KBH'nin değişik evrelerindeki hastaların 7-v MDRD ve 4-v MDRD formülleri ile hesaplanan GFH değerlerini referans yöntem olarak kullandıkları Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH değerleri ile karşılaştırmışlardır ve orjinal MDRD formüllerini kendi popülasyonlarına uyarlamışlardır. Modifiye ettikleri formüllerle hesaplanan GFH değerlerinde KBH'nin 1., 2. ve 3. evrelerinde istatistiksel olarak önemli bir iyileşme izlerken, KBH'nin 4. ve 5. evrelerinde ise anlamsız değişiklik saptamışlardır. Ayrıca hem 7-v MDRD formülü, hem de 4-v MDRD formülünün, normale yakın böbrek fonksiyonu olan hastalarda referans yöntem ile hesaplanan GFH'yi olduğundan düşük hesapladığını vurgulamışlardır. Ayrıca modifiye ettikleri formülde %30'dan fazla sapma göstermeyen hastaların oranını %75'in üzerinde bulmuşlardır(2).

Bizim çalışmamızda ise orijinal formülle %30'dan fazla sapma gösteren hastaların oranı % 44 idi. Bu oran modifiye ettiğimiz formül ile ancak % 42 olabildi. Referans yöntem olarak bizde Tc-99m DTPA'yı kullandık. Ancak bizim çalışmamız farklı GFH seviyelerindeki hastalardan oluşmaktaydı. Hasta popülasyonumuz tamamen KBH'li hastalardan oluşmadığından, MDRD formüllerini referans yöntemle GFH değeri 60 ml/dk'nın altındaki ve üstündeki hastalar için ayrı ayrı test ettik. Hem orijinal 7-v MDRD formülü, hem de kısaltılmış 4-v MDRD formülü, normale yakın böbrek fonksiyonlu hastalarda (rGFH>60 ml/dk) GFH'yi Tc-99m DTPA ile hesaplanan GFH'den düşük değerlendirmiştir. Normale yakın böbrek fonksiyonundaki GFH'nin düşük olarak değerlendirilmesi nedeniyle yanlış sınıflandırılması, nefrologlara başvurma sonucunda gereksiz izlem ve müdahalelerle sonuçlanabilir. Bu gerçekten hareketle, Türk popülasyonunda GFH'nin bu formül ile değerlendirilmesi için orijinal MDRD formülünü modifiye ederek, böbrek hastalığı olan ya da olmayan hastaların belirlenmesi ve böbrek yetmezliğinin evrelendirmesine yardımcı olması açısından önemli bir boşluğu doldurmaya çalıştık.

Ayrıca glomerüler filtrasyon hızı ölçümünde kullanılan referans yöntem, GFH ölçüm formüllerinin performansını değerlendirmek için önemlidir. Çalışmamızda referans GFH ölçüm yöntemi olarak kullandığımız Tc-99m DTPA'nın plazma klirensi orjinal MDRD çalışmasında kullanılan I-125 iothalamate'nin renal

klirensinden farklıdır. Bu iki metod, inulin klirensi ile karşılaştırıldığında birbirlerinden farklı olabilir (18-20). Böylece, farklı referans GFH ölçüm yöntemlerinden elde edilen GFH sonuçları, aynı hasta gruplarında bile değişiklik gösterebilir. Bu durum orijinal formülü uyarlamamızın sebeplerinden bir diğerini oluşturdu (48,49,50).

Orijinal formülü uyarlamamızın sebeplerinden birdiğeri de, toplumsal farklılıklardan kaynaklanabilecek hataları önlemek ve formülü bizim popülasyonumuza uyarlayarak performans gelişimini sağlamaktır. Or-MDRD formülüyle hesaplanan GFH değerleri rGFH ile iyi derecede uyum göstermekle birlikte, Türk popülasyonuna uyarladığımız formül (Tr-MDRD) ile uyum derecesinde belirgin bir değişiklik olmamıştır.

Jafer ve arkadaşları, kreatinin klirensi 60 ml/dk' dan az olan hastalarda 4v-MDRD ve C&G formüllerinden hesaplanan GFH değerleri ile 24 saatlik idrardan hesaplanan GFH değerlerini karşılaştırmışlar. Çalışmalarında, 24 saatlik idrardan ölçülen kreatinin klirensi referans yöntem olarak kullanıldığında, MDRD formülü ile hesaplanan GFH ve C&G formülü ile hesaplanan kreatinin klirensinin GFH'yi olduğundan yüksek gösterdiğini gözlemlemişler. GFH'nin kreatinin klirensinden daha düşük olduğu varsayıldığından, bu iki formül tarafından saptanan GFH'lerin, 60 ml/dk/1.73 m²den daha az GFH aralığındaki değerleri gerçek GFH'den daha yüksek gösterebileceğini vurgulamışlardır (52).

Mahajan ve arkadaşları, hem 7v-MDRD'nin, hem de 4v-MDRD'nin, Tc-99m DTPA plazma klirensiyle ölçülen GFH değerini olduğundan yüksek gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca kötü korelasyon ve hata seviyesinden dolayı MDRD formüllerinin klinik kullanım için suboptimal olduğunu bildirmişlerdir (53).

Yine benzer şekilde Kang ve arkadaşları, C&G formülüyle hesaplanan GFH ve MDRD formülü ve Tc-99m DTPA renal klirensiyle ölçülen GFH doğrulama çalışması yürütmüşlerdir. C&G ve 4v-MDRD formüllerinin, sağlıklı Kore toplumunda GFH'yi hesaplamak için, kreatinin klirensinden daha iyi olduğunu vurgulamışlar. Ancak, her iki formülün de GFH değerini ciddi bir şekilde düşürdüğünü göstermişlerdir (54).

Imai ve arkadaşları KBH'li Japon hastalarda orijinal MDRD ve C&G formülüyle hesaplanan GFH değerlerini, altın standart yöntem olarak kabul edilen

inülin klirensi ile 90 ml/dk'nın altında ölçülen GFH değerleriyle karşılaştırmışlar. Orjinal GFH değeri <60 ml/dk olanlarda GFH'yi olduğundan yüksek, >60 ml/dk olanlarda ise olduğundan düşük gösterdiğini vurgulamışlardır. Ayrıca formülü kendi popülasyonlarına uyarladıklarında, uyarlanmış formül ile hesaplanan GFH'yi inülin klirensi ile hesaplanan ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ve bununla birlikte, düşük inülin klirensine sahip hastalarda daha iyi performans gösterdiğini vurgulamışlardır (55).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hem Or-MDRD formülü hemde Tr-MDRD formülü GFH değeri >60 ml/dk olan hastalarda GFH'yi olduğundan düşük hesaplamıştır. Ayrıca rGFH seviyesi <60 ml/dk olan hastalardaki doğruluğunun >60 ml/dk olan hastalardan daha iyi olduğunu bulduk. Levey ve ark. tarafından orijinal MDRD formülleri ortalama 39.8 ml/dk/1.73 m² GFH seviyesine sahip hastalardan geliştirildi. Bu nedenle daha yüksek bir GFH aralığı olan bireylerde GFH'yi olduğundan düşük ve ilerlemiş böbrek yetmezliği olan grupta ise olduğundan fazla değerlendirecektir.

Erselcan ve ark. kontrast maddeye bağlı akut böbrek hasarı olan hospitalize hastalarda kontrast uygulama öncesi ve sonrasında Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH değerleri ile MDRD formülü yardımıyla hesaplanan GFH değerleri arasındaki ilişkiyi incelemişler ve risk sınıflandırması yapmışlardır. Kontrast madde öncesi Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH değerleriyle, MDRD formülüyle hesaplanan GFH değerleri arasında istatistiksel olarak önemli, fakat orta derecede lineer ilişki ve yine kontrast madde sonrası buna benzer ilişki saptamışlardır. Ayrıca böbrek fonksiyonunun düşük evrelerinde MDRD formülü ile hesaplanan GFH, ölçülen GFH'yi olduğundan yüksek hesaplamış iken, yüksek değerlerinde ise olduğundan düşük hesapladığını bildirmişlerdir (56).

Farklı etnik gruplar arasındaki MDRD formül katsayılarındaki farkın, kısmen toplumlar arasındaki kas metabolizması, beslenme alışkanlıkları, ve doğuştan sahip oldukları renal fonksiyonlar arasındaki farklılıklarla açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca üriner kreatinin ekskresyonu, kas kitlesi ve diyetel protein alımı, yemeklerde düşük protein (daha az hayvansal protein) ve daha fazla karbonhidrat alımı gibi durumlar bu farklılığa neden olabilir.

Ayrıca serum kreatinin değeri tahmin formülleri için temel bir değişkendir ve GFH'nin hesaplanması için son derece önemlidir. Bizim çalışmamızda referans yöntemle ölçülen GFH ortalaması her iki grupta da erkeklerde kadınlardan daha düşüktü. Benzer şekilde orijinal formülle ve Türk popülasyonuna uyarladığımız formülle hesaplanan GFH değerleri de erkeklerde daha düşük olarak bulundu. Zaten hasta grubumuzdaki kadınların kreatinin değeri ortalaması 2.1 ± 1.7 iken, erkeklerin kreatinin değeri ortalaması ise 3.1 ± 2.2 idi.

Bazı araştırmacılar kreatinin düzeyinin kalibrasyonunun önemini vurgulamışlardır. Kalibre edilmemesinin hesaplanan GFH değerlerinde sistemik bir hata oluşturabileceğini ve Cleveland klinik laboratuvarı değerlerine kalibre edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (55,57). Buna karşın Murthy ve ark. <60 ml/dk/ 1.73 m² 'den az olan GFH değerlerinin, kreatinin kalibrasyonu olmaksızın kabul edilebilecek bir doğrulukta tahmin edilebileceğini bildirmişlerdir (58).

Bizim çalışmamızda kreatinin değerleri Jaffe metodu temelinde kolorimetrik yöntemle tayin edilmiştir ve biz bu değerleri başka bir laboratuvarında kalibre edemedik. Bu durum çalışmamızın sınırlamalarından birisi olarak kabul edilebilir.

Ayrıca GFH düzeyi düşük hastalarda daha iyi bir performans gösteren bu formülün performansının, KBH'li bir hasta grubunda evrelerine göre ve ayrıca hipertansiyonlu ve/veya diyabetli kişilerde daha kapsamlı bir şekilde incelenmesi gerekir.

SONUÇ

Dünya nüfusunda önemli bir yere sahip olan ve gün geçtikçe KBH prevalansının arttığı ülkemizde GFH'yi doğru bir şekilde değerlendirebilmenin önemi tartışılmazdır.

Orijinal MDRD formülü ile ölçülen değerler ile Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH değerleri karşılaştırıldığında, bizim toplumumuzda kabul edilebilir bir uyum göstermiştir. Bununla birlikte, uyarladığımız formül de orijinal formüle benzer bir uyum göstermiştir. GFH düzeyi 60 ml/dk'nın altındaki hastalarda hem Or-MDRD'nin hemde Tr-MDRD'nin performansının 60 ml/dk'nın üzerindeki hastalara kıyasla daha iyi düzeyde olduğunu gördük. Her ne kadar bu formül, rutin pratikte klinisyene yardımcı olabilirse de, aradaki uyum derecesinin çok da iyi olmaması nedeniyle donör hastaları ve GFH düzeyinin nisbeten daha yüksek olduğu diyabetik genç hastalar gibi kritik hasta gruplarında kullanılmaması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda MDRD formülünün GFH düzeyi 60 ml/dk'nın altındaki değerlerde daha yüksek oranda doğruluk ve düşük oranda hata göstermesi nedeniyle, bundan sonraki çalışmanın KBH'li hasta grubunda ve KBH evrelerine göre yapılıp, bu grupta performans değerlendirmesi yapılmasını önermekteyiz.

Ayrıca, serum kreatinin düzeylerinin farklı laboratuvarlarda farklı yöntemler ile ölçülüyor olması, kalibrasyonu ile ilgili tartışma ve farklılıklardan dolayı günümüzde en çok kullanılan GFH tahmin formüllerinden biri olan MDRD'nin laboratuvarlar tarafından hasta sonucu olarak verilmesinin doğru olmayacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-470.
- 2- Ma YC, Zuo L, Chen JH et al. Modified Glomerular Filtration Rate Estimating Equation for Chinese Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2937-2944.
- 3- Ereğ E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonlar . İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları .2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1211 1228.
- 4- Tiryaki O, Usalan C. Glomerüler Filtrasyon Hızının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2(38):1-7.
- 5- Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çeviri: Öner G. 9. baskı Nobel Tıp Kitabevleri 1996; 315-329.
- 6- Summerville DA, Clinton SP, Treves ST. The use of radiopharmaceuticals in the measurement of glomerular filtration rate: A review. In: Freeman LM ed. *Nuclear Medicine Annual.* New York: Raven Press; 1990:191 221.
- 7- Lubran MM. Renal function in the elderly. *Ann Clin Lab Sci.* 1995;25:122 133.
- 8- Guyton AC, Hall JE. Böbreklerde idrar oluşumu I-II. Tıbbi Fizyoloji. Çeviri: Öner G. 9. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1996; s 315-348.
- 9- Traynor J, Mactier R. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ* 2006;333:733-7.
- 10- Erselcan T, Doğan D, Turgut B, Özdemir S. Glomerüler filtrasyon hızının belirlenmesinde Cockcroft ve Gault formülünün geçerliliği; Tc-99m DTPA ile ölçülen değerler ile karşılaştırma. *Turk J Nucl Med* 2003; 12:90-95.
- 11- Graham RD. The National Kidney Foundation Guideline on Estimation of the Glomerular Filtration Rate Reviewed by Graham RD Jones and Ee-Mun Lim. Department of Chemical Pathology, St Vincent's Hospital, Darlinghurst, Sydney, NSW 2010 Australia.
- 12- Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Sixt R, van Velzen J. Guidelines for glomerular filtration rate determination in children. *Pediatric*

Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med 2001; 28: BP31–BP36.

13- Kerl E. Marie Glomerular Filtration Rate and Renal Scintigraphy. Clin Tech Small Anim Pract. 2005 Feb;20(1):31-8.

14- Hanife Kurtal, Vedat Schwenger, Marino Azzaro, Nadja Abdollahnia, Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Rolf Nieczaj, Ralf-Joachim Schulz Clinical value of automatic reporting of estimated glomerular filtration rate in geriatrics. Gerontology 2009;55:288-295.

15- Omar F.L., Christopher P. P. Cystatin C: An Improved Estimator of Glomerular Filtration Rate? Clinical Chemistry 2002. 48:5 699–707

16- Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E. 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 Jul;36(1):29-34.

17- P.M. Brguljan, N. Cimerman. Human Cystatin C. Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem 2007; 32 (3) ; 95–103.

18- Grey V, Tange S. Assessment of Glomerular Filtration Rate. CsCC News, 1999; 41: 1 2.

19- Levey AS, Coresh J. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Ann Intern Med. 2003;139:137-147.

20- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.

21- Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck GJ, Group MS: A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. J Am Soc Nephrol 11.

22- Eknayan G, Levin N: NKF-/DOQI clinical practice guidelines: Update 2000. Foreword. Am J Kidney Dis 37: S5–S6, 2001 .

23- (Lesley A.S., Josef C, Harold I.F. Evaluation of the Modification of diet in Renal Disease Study Equation in a Large Diverse Population. J Am Soc Nephrol 18:2749-2757,2007.doi:10.1681/ASN.2007020199.

24- Teruel JL, Sabater J, Galeano C, et al. The Cockcroft-Gault equation is better than MDRD equation to estimate the glomerular filtration rate in patients with advanced chronic renal failure. Nefrologia. 2007;27:313 319.

- 25- Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2140–2144.
- 26- Kuan Y, Hossain M, Surman J, El Nahas AM, Haylor J. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20:2394-2401.
- 27- Charles D. Russell, Patricia G. Bischoff, Frances N. Kontzen. Measurement of Glomerular Filtration Rate: Single Injection Plasma Clearance Method Without Urine Collection *J Nucl Med* 26:1243-1247, 1985.
- 28- Garnett E.S., Parsons V., Veall N. Measurement of glomerular filtration rate in man using a ⁵¹Cr/Edetic-acid complex. *Lancet*, 1967, i, 818-819
- 29- Brochner-Mortensen, J., Giese, J., Rossing, N. Renal inulin clearance versus total plasma clearance of Cr-51 EDTA. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation*. 1969, 23, 301-305.
- 30-Tauxe WN, Bagchi A, Tepe PG, et al. Single-sample method for the estimation of glomerular filtration rate in children. *J Nucl Med* 1987; 28: 366-371.
- 31-Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM, Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling. *British Nuclear Medicine Society Nucl Med Commun*. 2004 Aug;25(8):759-69.
- 32- Müller-Suur R. Radiopharmaceuticals: their intrarenal handling and localization. Murray IPC, Ell PJ, eds. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994. s.195.
- 33- Rehling M, Nielsen LE, Marqvorsen J. Protein binding of ⁹⁹Tcm-DTPA compared with other GFR tracers. *Nucl Med Commun*. 2001; 22:617-623.
- 34- Chantler C., Garnett E.S., Parsons V., Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection method using Cr-51 EDTA. *Clinical Science*, 1969, 37, 169-180.
- 35- Chantler, C. Barratt, T.M. Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of chromium edetic acid. *Archives of Diseases in Children*. 1972, 47, 613-617.

- 36- Brochner-Mortensen, J. A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation*. 1972, 30, 271-274.
- 37- Brochner-Mortensen, J., Haahr, J., Christoffersen, J. A simple method for accurate assessment of the glomerular filtration rate in children. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation*. 1974, 33, 139-143.
- 38- Özmen Ö , Alan N , Kabasakal L, Dirlik A, Erbas B , Ergün E, Güngör F, Kıratlı, Özcan Z , Sayman H, Türkmen C. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) Ölçüm Kılavuzu. *Turk J Nucl Med*, 2001, Vol. 10.
- 39- Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med* 1996;37:183-90.
- 40- Taşçı C, Ülker Ö, Ertay T, Taner S, Soylu A, Berk F, Erdoğan S, Yürekli Y, Aday S, Ünak P. Radyofarmasötikler için kalite kontrol yöntemleri kılavuzu; *Turk J Nucl* 2003;12:137-148.
- 41- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67:2089-2100.
- 42- National Kidney Foundation. NFK-K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1- S266.
- 43- Y. C. Ma, L. Zuo, C. Zhang, M. Wang. Comparison of ^{99m}Tc-DTPA renal dynamic imaging with modified MDRD equation for glomerular filtration rate estimation in Chinese patients in different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 417-423.
- 44- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Part 5. Evaluation of Laboratory Measurements for Clinical Assessment of Kidney Disease. Guideline 4. Estimation of GFR. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(S1): S76-S110.
- 45- Lesley A. S., Yaping Z., Christopher H. S. Evaluating the performance of equations for estimating glomerular filtration rate. *J Nephrol* 2008; 21: 797-807.
- 46- Stevens LA, Coresh J, Deysher AE, et al. Evaluation of the MDRD Study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2749-2757.

- 47- Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006;52:5-18.
- 48- Waller DG, Keast CM, Fleming JS, Ackery DM: Measurement of glomerular filtration rate with technetium-99m DTPA: Comparison of plasma clearance techniques. *J NuclMed* 28: 372–377, 1987.
- 49- Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, Hunsicker LG: Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: Simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin. *The Modification of Diet in Renal Disease Study. Am J Kidney Dis* 16: 224–235, 1990.
- 50- Odland B, Hallgren R, Sohtell M, Lindstrom B: Is 125I iothalamate an ideal marker for glomerular filtration? *Kidney Int* 27: 9–16, 1985.
- 51- . Zuo L, Ma Y, Zhou Y, Wang M, Xu G, Wang H. Application of GFR-estimating equations in Chinese patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:463–72.
- 52- Jafer T, Schmid C, Levey A. Serum creatinine as marker of kidney function in south Asians: a study of reduced GFR in adults in Pakistan. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1413–9.
- 53- Mahajan S, Mukhiya G, Singh R, Tiwari S, Kalra V, Bhowmik D, et al. Assessing glomerular filtration rate in healthy Indian adults: a comparison of various prediction equations. *J Nephrol* 2005;18: 257–61.
- 54- Kang Y, Han K, Han S, Kim H, Cha D. Characteristics of population with normal serum creatinine and impaired renal function: the validation of a MDRD formula in a healthy general population. *Clin Nephrol* 2005;63:258–66.
- 55- Imai E, Horio M, Nitta K. estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* (2007) 11:41-50.
- 56- Erselcan T, Hasbek Z, Tandoğan C. Modification of Diet in Renal Disease equation in the risk stratification of contrast induced acute kidney injury in hospital inpatients. *Nefroloji* 2009;29(5):397-403.

57- Stevens LA, Levey AS: Clinical implications of estimating equations for glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 141: 959–961, 2004.

58- Murthy K, Stevens LA, Stark PC, Levey AS: Variation in the serum creatinine assay calibration: A practical application to glomerular filtration rate estimation. *Kidney Int* 68:1884–1887, 2005.