



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZINDAKİ
BOZULMAYI GÖSTERMEDE
BETA-TRACE PROTEİNİN YERİ**

**Dr. BETÜL ŞENYÜREK
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2020



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZINDAKİ
BOZULMAYI GÖSTERMEDE
BETA-TRACE PROTEİNİN YERİ**

**Dr. BETÜL ŞENYÜREK
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. İBRAHİM GÖKÇE

İSTANBUL 2020

ÖNSÖZ

Çocuk hekimi olarak yetişmemde büyük gayret ve sabır gösteren Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ailesi adına Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Perran Boran' a ve tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi birikiminden faydalandığım Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Harika Alpay' a

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamın planlanması ve gerçekleşmesinde değerli bilgi ve katkılarını benimle paylaşan, her zaman bana yol gösterici olan, en umutsuz olduğum anda bile çıkış yolu gösteren, tez sürecimdeki en büyük şansım, değerli hocam; tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim Gökçe' ye

Tez hastalarımı toplama sürecinde bana yardımcı olan Çocuk Nefroloji bölümü periton diyaliz hemşirelerimiz Candan ve Serap' a, sekreterlerimiz Gönül, Melike, Başak ve Pınar' a,

Tıp Fakültesine başladığım ilk günden beri yan yana yürüyüp, uzmanlık eğitimine de beraber başladığımız, bana kız kardeş kadar yakın olan canım arkadaşım Dr. Pakize Cennetoğlu başta olmak üzere eğitim sürecimi keyifli hale getiren tüm abi, ablalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca sevgi ve destekleriyle yanımda olan, eğitimin en önemli hazine olduğunu öğreten, hayattaki en büyük desteğim, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem Aysel Akbay' a ve babam Mehmet Akbay' a, ayrıca her zaman yanımda olan ve bana güvenen ağabeyim Metin Akbay, yengem Esra Akbay ve bitanecik yeğenlerim Efe Berk ve Mehmet Ertuğrul' a,

Son olarak; sevgisini, hoş görüsünü, desteğini hep hissettiğim, özellikle zorlu tez ve sınav dönemimde verdiği destek ve gösterdiği anlayıştan dolayı sevgili eşim Mehmet Baki Şenyürek' e,

Yarım saat çalışmak için yanından ayrıldığımda kapıma gelip ağlayan, masamın başında o minicik ellerini uzatıp onunla ilgilenmem için annem diyerek ağlayan, aslında bana en önemli şeyin aile olduğunu hatırlatan, anne olmayı hatta çocuk doktoru olmayı öğreten canıçım, bitaneciğim, bal böceğim, can oğlum Kerem'e teşekkür ederim.

Ayrıca, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı (BAPKO)' na tezime verdikleri destekten dolayı teşekkür ederim.

Dr. Betül Şenyürek

Eylül 2020

ÖZET

Amaç: Böbrek hastalıklarının tanı, takip ve değerlendirilmesinde kullanılan glomerüler filtrasyon hızı (GFH), böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesi olarak kabul edilir. Kreatinin en yaygın kullanılan endojen GFH belirtecidir. Ancak kas kitlesi, protein alımı, yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken ve kronik hastalıklarla önemli ölçüde değişkenlik gösterir. GFH hesaplamasında kullanılabilecek pratik ve özgünlüğü yüksek belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Beta-trace protein (BTP) beyin omurilik sıvısında üretilen 23-29 kDa büyüklüğünde düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Bizim bu çalışmadaki amacımız kronik böbrek hastalığı (KBH) olan çocuklarda BTP' nin serum ve idrar düzeylerini araştırmak ve GFH' deki bozulma ve son dönem böbrek hastalığı gelişimi ile ilişkisini incelemektir.

Yöntem: Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı' nda KBH tanısı ile takip edilen 136 hasta alındı. Hastaların demografik bilgilerine takip dosyalarından ulaşıldı. Hasta çocuk polikliniğimize başvuran benzer yaş grubunda kronik hastalığı olmayan 43 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Tüm çocukların rutin kontrollerinde alınan kan kreatinin, BUN, sistatin C, spot idrarda kreatinin, mikroalbumin, 24 saatlik idrarda kreatinin, protein ve mikroalbumin tetkiklerine ek olarak hastaların kan ve idrar örneklerinden BTP ve beta-2 mikroglobülin (B2M) çalışıldı. Serum BTP (S-BTP) ve idrar BTP (U-BTP) atılımını gösteren idrar BTP/kreatinin (U-BTP/kreatinin) ve fraksiyone BTP atılımları (FEBTP) hesaplandı.

Bulgular: Hasta grubunda S-BTP değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($0,36 \pm 0,14$ vs $0,29 \pm 0,13$, $p: <0,001$). U-BTP atılımını gösteren U-BTP/kreatinin ve FEBTP hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla; $87,69 \pm 107,90$ vs $21,47 \pm 30,41$ ve $0,44 \pm 0,71$ vs $0,04 \pm 0,06$, $p: <0,001$). Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda evre arttıkça S-BTP, U-BTP/kreatinin, FEBTP' nin arttığı saptandı. Özellikle U-BTP/kreatinin ve FEBTP' nin GFH ile kuvvetli negatif (sırasıyla $p: 0,000$, $r: -0,690$ ve $p: 0,000$, $r: -0,784$), sistatin C, idrarda protein, mikroalbumin ve B2M atılımları ile kuvvetli pozitif ilişkili oldukları saptandı. Çoklu regresyon analizinde U-BTP/kreatinin değerinin en fazla

idrar mikroalbümin atılımından olmak üzere (p: <0,001, t:5,670), S-BTP ve GFH değerlerinden etkilendiği görüldü.

Sonuç: Serum ve idrar BTP değerleri KBH olan çocuklarda artmış olup GFH’deki bozulmayı göstermede ideal bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, çocuk, glomerüler filtrasyon hızı, beta-trace protein, lipokalin tipi prostoglandin D sentaz

ABSTRACT

Aim: The glomerular filtration rate (GFR) used in the diagnosis, follow-up and evaluation of renal diseases is considered to be the best indicator of renal function. Creatinine is the most commonly used endogenous GFR marker. However, muscle mass, protein intake, age, sex, race, ethnicity and chronic diseases effect creatinine levels significantly. There is a need for practical and highly specific markers that can be used in GFR calculation. Beta-trace protein (BTP) is a low molecular weight protein (23-29 kDa) produced in the cerebrospinal fluid. Our aim in this study is to investigate the serum and urine levels of BTP in children with chronic kidney disease (CKD) and to examine its relationship with impaired GFR and development of end-stage renal disease.

Method: 136 patients with the diagnosis of CKD were included in the study conducted in Marmara University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology. Demographic information of the patients was obtained from the follow-up files. The control group consisted of 43 healthy children of similar age group who admitted to our pediatric outpatient clinic without chronic disease. In addition to serum creatinine, BUN, cystatin C, spot urine creatinine, microalbumin, 24-hour urine creatinine, protein and microalbumin that were performed in routine controls, both serum and urine samples for BTP and beta-2 microglobulin (B2M) measurements were taken at the same time with routine tests. Serum BTP (S-BTP), urine BTP (U-BTP), BTP/creatinine (U-BTP/creatinine) and fractional clearance of BTP (FEBTP) were calculated.

Results: S-BTP level was significantly higher in the patient group compared to the control group ($0,36 \pm 0,14$ vs $0,29 \pm 0,13$, $p: <0,001$). U-BTP/creatinine and FEBTP demonstrating U-BTP excretion were significantly higher in the patient group compared to the control group ($87,69 \pm 107,90$ vs $21,47 \pm 30,41$ and $0,44 \pm 0,71$ vs $0,04 \pm 0,06$, $p: <0,001$, respectively). S-BTP, U-BTP/creatinine and FEBTP were detected to be elevated as the stage increased in children with CKD. Especially, U-BTP/creatinine and FEBTP were detected to have strong negative correlation with GFR ($p: 0,000$, $r: -0,690$ and $p: 0,000$, $r: -0,784$, respectively), and positive correlation

with cystatin C and urine protein, microalbumin and B2M excretions. In multiple regression analysis, it was found that the U-BTP/creatinine was mostly affected by the microalbumin excretion in the urine ($p: <0,001$, $t: 5,670$). S-BTP and GFR were other factors affecting U-BTP/creatinine levels.

Conclusion: Serum and urine BTP levels are increased in children with CKD and it is thought that it may be an ideal marker demonstrating deterioration in GFR.

Keywords: Chronic kidney disease, children, glomerular filtration rate, beta-trace protein, lipocalin type prostaglandin D synthase

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
KISALTMALAR VE SİMGELER	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Böbrek Gelişimi, Anatomisi ve Kan Dolaşımı.....	3
2.1. Nefronların Temel İşlevleri	4
2.2.1. Glomerüler filtrasyon	4
2.2.2. Tübüler reabsorbsiyon.....	5
2.2.3. Tübüler sekresyon	5
2.3. Kronik Böbrek Hastalığı	5
2.3.1 Kronik böbrek hastalığı tanımı ve evrelemesi.....	5
2.3.2. Etiyoloji.....	7
2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Değerlendirilmesi	9
2.4.1. Glomerüler filtrasyon hızı ve albüminürinin değerlendirilmesi.....	9
2.4.2. Glomerüler hasarının değerlendirilmesi – glomerüler filtrasyon hızı ölçüm yöntemleri	10
2.4.2.1. İnülin klirensi ve ölçümü	12
2.4.2.2. İohexsol klirensi	14
2.4.2.3. Radyoizotopların kullanımı	14
2.4.2.4. Kreatinin temelli formüller	15
2.4.3. Tübüler hasarın değerlendirilmesi.....	18
2.4.3.1. Alfa-1-mikroglobülin.....	18
2.4.3.2. Beta-2 mikroglobülin.....	18
2.4.3.3. Retinol bağlayıcı protein	18
2.4.3.4. Adenozin deaminaz bağlayıcı protein	19
2.4.3.5. Sistatin C.....	19
2.4.3.6. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin	20
2.4.3.7. N-Asetil beta glukozaminidaz	20
2.4.3.8. Kidney injury molecule-1	21
2.4.3.9. Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (fatty acid-binding protein).....	21
2.4.3.10. Interlökin-18	22
2.5. Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinler	22
2.5.1. Alfa-1-mikroglobülin	23
2.5.2. Retinol bağlayıcı protein	23
2.5.3. Sistatin C	24
2.5.4. Beta-2 mikroglobülin	26

2.5.5. Beta-trace protein	29
3. HASTALAR VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışma Grupları	40
3.1.1. İzinler ve onamlar	40
3.2. Hastaların Değerlendirilmesi ve Ölçümler	41
3.2.1. Kan ve idrar örneklerinin alınması	41
3.2.2. Labaratuvar analizleri	41
3.2.2.1. Beta-trace protein çalışma prensibi	41
3.2.2.2. Test yöntemi	42
3.2.2.3. Beta-2 mikroglobülin çalışma prensibi	42
3.2.2.4. Test yöntemi	42
3.2.3. İstatistiksel değerlendirme	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	60
KAYNAKÇA	61
EKLER	80
Ek-1: Etik kurul onayı	80
Ek-2: Bilgilendirme ve Gönüllü Onam Formu	81

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Böbreklerin önden görünümü ve komşulukları.....	3
Şekil 2. Beta-2 mikroglobülinin moleküler yapısı. Beta-2 mikroglobülinin ikincil yapısının molekülün ağırlık merkezine göre tasviri.....	27
Şekil 3. Prostaglandin H2' nin Prostaglandin D2' ye dönüştürülmesi.....	30
Şekil 4. Farklı evrelerde kronik böbrek hastalığı olan 825 çocukta ⁹⁹ Tc-DTPA ile ölçülmüş glomerüler filtrasyon hızı ve beta-trace protein arasındaki ilişki.....	31
Şekil 5. Farklı evrelerde kronik böbrek hastalığı olan 825 çocukta ⁹⁹ Tc-DTPA ile ölçülmüş glomerüler filtrasyon hızı ve 1/beta-trace protein arasındaki ilişki.	32
Şekil 6. Serum BTP ve idrar BTP/kreatinin arasındaki ilişki.....	49
Şekil 7. İdrar beta-trace protein/kreatinin ve fraksiyone beta-trace protein atılımının (FEBTP) glomerüler filtrasyon hızı <90 ve <60 ml/dk/1,73 m ² olan hastaların (sırasıyla evre-2 ve evre-3 KBH) tanınmasında duyarlılık ve özgüllüğünü gösteren ROC eğrileri	51

TABLÖLER DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative sınıflamasına göre kronik böbrek hastalığı evreleri.....	6
Tablo 2. Çocuklarda kronik böbrek hastalığının nedenlerini saptamaya yönelik yapılan çalışmalar.....	7
Tablo 3. Türk çocuklarında kronik böbrek hastalığı etiyolojisi	8
Tablo 4. Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes' a göre glomerüler filtrasyon hızı ve albüminüri ile kronik böbrek hastalığı prognozunun evrenmesi.....	9
Tablo 5. Çocuklarda ve ergenlerde glomerüler filtrasyon hızını tahmin etmek için serum biyobelirteçleri kullanan denklemler	11
Tablo 6. Böbrek hastalığı olmayan normal çocuklarda ve genç erişkinlerde inülin klirensi ile belirlenen glomerüler filtrasyon hızı değerleri	13
Tablo 7. Beta-trace protein değerlerinin ile ölçülmüş glomerüler filtrasyon hızı arasındaki ilişki	33
Tablo 8. Hasta ve kontrol grupları arasındaki cinsiyet dağılımı.....	44
Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve antropometrik verileri	44
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun persentil eğrilerine göre dağılımları	45
Tablo 11. Çalışmadaki hastaların kronik böbrek hastalığı etiyolojileri.....	46
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun serum ve idrar beta-trace protein değerlerinin karşılaştırılması	47
Tablo 13. Serum ve idrar beta-trace protein değerlerinin glomerüler filtrasyon hızı evrelerine göre değişimi	48
Tablo 14. Serum beta-trace protein, idrar beta-trace protein, beta-trace protein /kreatinin, fraksiyone beta-trace protein atılımının diğer glomerüler filtrasyon belirteçleri ile ilişkisi.....	50
Tablo-15. Beta-trace protein/kreatinin ile serum beta-trace protein, glomerüler filtrasyon hızı, idrar mikroalbumin/kreatinin, cinsiyet, yaş, kilo, boy, vücut yüzey ağırlığı arasındaki çoklu regresyon analizi	51
Tablo 16. Evre-2 ve evre-3 kronik böbrek hastalığı (sırasıyla GFH <90 ve <60 ml/dk/1,73 m ²) hastaların tanınmasında beta-trace protein/kreatinin ve fraksiyone beta-trace protein atılımının farklı sınır değerlerinde duyarlılık ve özgüllük değerleri	52

KISALTMALAR VE SİMGELER

PDGS	: Lipokalin tipi prostaglandin D sentaz
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
eGFH	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
24-saat-CCL	: 24 saatlik idrar kreatinin klirensi
LMWPs	: Düşük molekül ağırlıklı proteinler
BTP	: Beta-trace protein
B2M	: Beta-2 mikroglobülin
A1M	: Alfa-1-mikroglobülin
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
NKF-K/ DOQ	: The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality
S-BTP	: Serum beta-trace protein
SCr	: Serum kreatinin
U-BTP	: İdrar beta-trace protein
eGFHcr	: Kreatinin temelli tahmini glomerüler filtrasyon hızı
eGFHB2M	: Beta-2 mikroglobülin temelli tahmini glomerüler filtrasyon hızı
mGFH	: Ölçülmüş glomerüler filtrasyon hızı
ABH	: Akut böbrek hasarı
VYA	: Vücut yüzey alanı
^{96m} Tc-DTPA	: Teknesyum-99m dietilen triamin pentaasetikasit
⁵¹ Cr-EDTA	: Krom-51 etilendiamin tetraasetik asit
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease Study
NAG	: N-asetil beta glukozaminidaz
KIM-1	: Kidney injury molecule-1
FABP	: Yağ asidi bağlayıcı proteinler
NGAL	: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
RBP	: Retinol bağlayıcı protein
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
FEB2M	: Fraksiyone beta-2 mikroglobülin atılımı
FEBTP	: Fraksiyone beta-trace protein atılımı
U-BTP/kreatinin	: İdrar beta-trace protein/kreatinin
PGH2	: Prostaglandin H2
PGD2	: Prostaglandin D2
HRP	: Horseradish Peroxidase
ROC	: Receiver Operating Characteristic

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek hastalıklarının tanı, takip ve değerlendirilmesinde kullanılan glomerüler filtrasyon hızı (GFH), böbrek fonksiyonunun en iyi göstergelerinden birisidir. Bu nedenle genellikle serum endojen filtrasyon konsantrasyonu kullanılarak tahmini GFH değerleri (eGFH) hesaplanmaktadır. Kreatinin en yaygın kullanılan endojen GFH belirtecidir. Ancak kas kitlesi, protein alımı, yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken ve kronik hastalıklar ile önemli ölçüde değişkenlik gösterebilmektedir. Ayrıca kreatininin küçük miktarda da olsa tübüler sekresyona uğraması, ölçümü esnasında meydana gelen analitik interferanslar ve kalibrasyonundaki belirsizlikler önemli bir sorun oluşturmaktadır. Serum kreatinin değerleri, ciddi düzeyde böbrek fonksiyon kaybı olana kadar normal aralık içinde kalmaktadır. Bu nedenlerle böbrek fonksiyonlarının daha doğru değerlendirilebilmesi için tek başına kreatinin ölçümü yerine GFH hesaplamaları kullanılmaktadır. GFH hesabı için 24 saatlik idrar toplanarak (24-saat-CCI) veya serum kreatinin değerinden faydalanarak endojen kreatinin klirensi tayini en yaygın kullanılan yöntemlerdir. Glomerüler filtrasyon hızının ölçülmesi pratik değildir. Ayrıca yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı 24-saat-CCI' nin GFH' yi doğru tahmin etmedeki duyarlılık ve özgüllüğü sınırlıdır. Tüm bu nedenlerden dolayı GFH hesaplamasında kullanılabilecek pratik ve özgüllüğü yüksek olan belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu arayışlar ve çalışmalar sonucunda sistatin C temelli formüller GFH tayininde sıklıkla kullanılabilir hale gelmiştir, ancak bu konudaki araştırmalar ve özgüllüğü daha yüksek yeni belirteç ihtiyacı halen devam etmektedir.

Son dönemlerde düşük molekül ağırlıklı proteinlerinin (LMWPs) kronik böbrek hastalığı (KBH) fizyopatolojisindeki yeri, GFH hesaplamasında kullanılması, bu nedenle kullanılan diğer belirteçler ile kıyaslanması ve tübüler hasarı göstermesiyle ilgili çalışmalar özellikle erişkin literatüründe hızla artmaktadır. Sık kullanılan LMWPs; alfa-1-mikroglobülin (A1M), beta-2 mikroglobülin (B2M), retinol bağlayıcı protein (RBP), sistatin C ve beta-trace protein [(BTP), lipokalin tipi prostoglandin D2 sentaz]' dir.

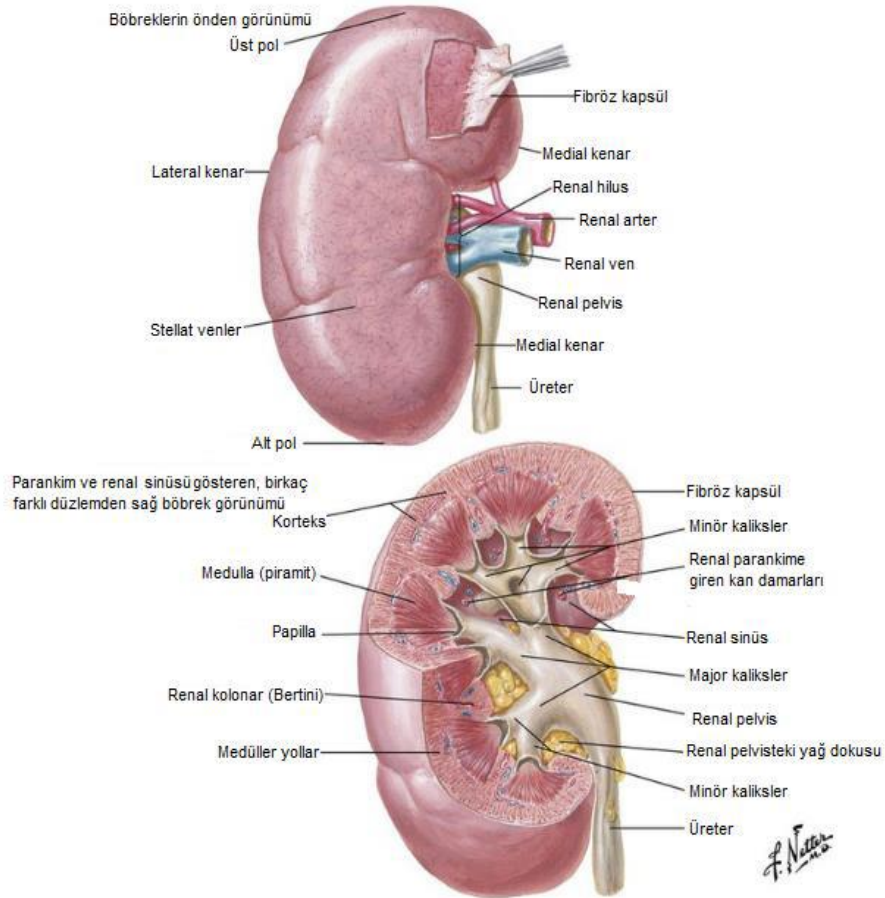
Beta-trace proteini, lipokalin tipi prostaglandin D sentaz (PDGS) olarak da bilinir, esas olarak beyin omurilik sıvısından izole edilmiş küçük bir proteindir. Ayrıca retina, testis, kalp ve böbreklerde bulunmaktadır. Beta-trace protein de diğer LMWPs gibi temel olarak glomerüler filtrasyon yoluyla kandan temizlenir ve proksimal tübüler hücreler tarafından neredeyse tamamen geri emilir. Bundan dolayı sistatin C, B2M ve diğer LMWPs' in artmış serum konsantrasyonları böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın bir belirteci olarak kabul edilirken, artmış idrar atılımları tübüler hasarın bir belirteci olarak değerlendirilmiştir.

Bizim bu çalışmadaki birincil amacımız KBH olan çocuklarda BTP' nin serum ve idrar düzeylerini araştırmak ve GFH' deki bozulma ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişimi ile ilişkisini incelemektir. İkincil amacımız ise GFH tahmininde kullanılan serum kreatinin, sistatin C, B2M ve tübüler hasarlanmayı gösteren idrar B2M ve mikroalbüminüri ile karşılaştırarak tanısal bir belirteç olarak kullanılabilirliğini sorgulamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Gelişimi, Anatomisi ve Kan Dolaşımı

Böbrek gelişimi 5. gebelik haftasında başlar. İlk glomerül oluşumu ve idrar üretiminin başlaması 9. gebelik haftasında olur. Yeni nefron oluşumu yaklaşık 32-34. gebelik haftasına kadar tamamlanır. 34. gebelik haftasından sonra böbrek büyümesi ve olgunlaşması devam eder. Her bir böbrekte yaklaşık birer milyon nefron bulunmaktadır. Böbrekte meydana gelen nefron kaybı telafi edilemez ve yerine yeni nefron oluşmaz. Bu nedenle mevcut nefronların sayısı uzun dönem böbrek fonksiyonları açısından önemli bir belirteçtir. Azalmış nefron sayısı hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (1).



Şekil 1. Böbreklerin önden görünümü ve komşulukları (2)

Böbrekler göbek hizasının hemen üzerinde retroperitoneal boşlukta bulunurlar. Doğumda her iki böbreğin toplam ağırlığı yaklaşık 25 gram iken erişkin böbrekleri yaklaşık 300 gramdır. Böbrek boyutları doğumda yaklaşık 5 cm iken erişkinde 12 cm' ye kadar ulaşır. Böbrek kesitinde, dışta korteks, içte medulla ayırt edilir. Medulla renal piramidler denilen 8-12 konik yapıdan meydana gelir. Piramidlerin tabanı kortikomeduller bileşkeye, tepesi pelvise doğrudur ve pelvise açılan kısmına papilla adı verilir. Her papillaya 10-25 toplayıcı tübül açılır. Renal pelvise 2-3 major kaliks, ona da 3-4 minör kaliks uzanır (Şekil-1). Papillalardan süzülen idrar minör kalikslere, oradan majör kalikse ve pelvise oradan da üretere boşalır (3).

Böbrek parankimine giren renal arter dalları interlober arter olarak adlandırılır. İnterlober arterler medulla-korteks sınırında yay çizen arkuat arterlere dönüşür. Arkuat arterlerden kortekse dik olarak ayrılan interlobüler arterler glomerüler kapiller yumağı oluşturan afferent arter dallarını verir. Afferent arterler glomerüler kapiller yumağı oluşturduktan sonra efferent arter olarak glomerülü terk eder ve tübüler sistem etrafından medullanın derinliklerine inen düz kapillerleri, vaza rektaları meydana getirirler. Vaza rektalar ise medullada bir U çizerek tekrar renal kortekse dönerek sırasıyla interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven ve renal ven olarak böbreği terk ederler.

2.1. Nefronların Temel İşlevleri

Nefronun temel işlevi istenmeyen maddeleri plazmadan temizlemektir. Bunun için etkili olan temel mekanizmalar; glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyondur.

2.2.1. Glomerüler filtrasyon

Kan glomerüler kapillerlerden geçerken filtrasyona uğrar. Hücre içermeyen ultrafiltrat, moleküler ağırlığı ≥ 68 kd olan (albümin ve globülinler gibi) proteinler hariç plazmanın diğer tüm yapılarını (elektrolitler, glukoz, fosfat, üre, kreatinin,

peptidler, LMWPs) içerir. Bu filtrat Bowman boşluğunda toplanır. Bowman boşluğundan sonra tübüllere girer. Tübüllere giren solüt ve sıvının sekresyon ve absorpsiyonu düzenlendikten sonra idrar olarak böbreği terkeder.

2.2.2. Tübüler reabsorpsiyon

Filtre edilen sıvı tübüllerde seyrederken başta su olmak üzere gerekli maddeler peritübüler kapiller ağdaki plazma içine reabsorbe edilirken, istenmeyen maddeler geri emilmez ve idrar oluşumu sağlanır.

2.2.3. Tübüler sekresyon

İstenmeyen maddelerin idrarla atılmasını sağlayan önemli bir mekanizma sekresyondur. Plazmadaki bazı maddeler tübülleri döşeyen epitel hücrelerince doğrudan tübüler sıvı içine sekrete olurlar. Bu şekilde ultrafiltrat son kompozisyonuna ulaşır. Böbrek yetmezliğinde, böbreğin bu temel fonksiyonlarında bozulmalar meydana gelir ve farklı adaptif sistemler devreye girer.

2.3. Kronik Böbrek Hastalığı

2.3.1 Kronik böbrek hastalığı tanımı ve evrelemesi

Kronik böbrek hastalığı, GFH' de geri dönüşümsüz azalmadır. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan serum kreatinin artışı ya da 24-saat-CCl' nin azalması genellikle nefron sayısının %50' den fazlasının kaybı sonrası gerçekleşir (4). Bu azalma sonucu böbreğin sıvı-elektrolit dengesini ayarlamasında ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma ortaya çıkar. Altta

yatan neden ne olursa olsun KBH zaman içinde ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybının bir sonucu olarak SDBH' ya ilerler. *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality (NKF-K/DOQI)* çalışma grubu, 2012 yılında uzlaş toplantısında KBH' yı aşağıdaki şekilde tanımlamıştır (5)

a) GFH' de azalma olsun ya da olması 3 ay ve daha uzun süre böbrek hasarını gösteren aşağıdaki bulgılardan bir ya da daha fazlasının olması;

- Albüminüri (30 mg/gün veya albümin/kreatinin: 30 mg/gram)
- İdrar sedimentindeki anormallikler
- Tübüler hastalıklara bağlı elektrolit ve diğer anormallikler
- Histolojik olarak saptanmış anormallikler
- Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler
- Böbrek nakli öyküsü

ya da

b) Diğer KBH bulgularına bakılmaksızın GFH değerinin 3 aydan daha uzun süre 60 ml/dk/1,73 m²' den düşük olması

National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality, KBH' yı, hastalığın ağırlığının belirlenmesi ve her evreye göre komplikasyonları öngörmek ve buna göre tedbir almak amacıyla 5 evreye ayırmıştır (Tablo-1). Glomerüler filtrasyon hızına göre yapılan bu sınıflama 2 yaş üstü çocuklar ve erişkinler için geçerlidir (5, 6).

Tablo 1. NKF-K/DOQI* sınıflamasına göre kronik böbrek hastalığı evreleri (5)

Evre	Tanım	GFH _∞ (ml/dk/1,73 m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	GFH' de hafif azalma ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3a	GFH' de hafif-orta derecede azalma ile birlikte böbrek hasarı	45-59
3b	GFH' de orta-ciddi derecede azalma ile birlikte böbrek hasarı	30-44
4	GFH' de ciddi derecede azalma	15-29
5	Böbrek yetersizliği	<15
*NKF-K/DOQI: National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality, ∞GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı		

2.3.2. Etiyoloji

Çocukluk çağı KBH nedenleri erişkinlerden farklıdır. İlk 5 yaş içinde ortaya çıkan KBH daha çok konjenital anomaliler, vezikoöreteral reflü, posterior üretral valv, üreteropelvik ya da üreterovezikal bileşke darlıkları gibi doğumsal ürolojik anomalilerden kaynaklanırken, ileri yaşlarda primer glomerülonefritler ve herediter böbrek hastalıklarından kaynaklanmaktadır (2).

İtalya ve Belçika grupları ile Kuzey Amerika Çocuk Renal Transplant Grubu' nun (NAPRRTCS) çocuklarda KBH etiyolojisini aydınlatmaya yönelik yaptıkları çalışmalarının sonuçları Tablo-2' de gösterilmiştir. Çalışmalara bakıldığında tüm nedenlerin yaklaşık %50' sinin üriner sistemin konjenital anomalilerinden kaynaklandığı görülmektedir (7).

Tablo 2. Çocuklarda kronik böbrek hastalığının nedenlerini saptamaya yönelik yapılan çalışmalar

	NAPRRTCS*	İTALYA	BELÇİKA
Popülasyon	GFH ∞ <75	GFH<75	GFH<60
Yaş aralığı	0-20	0-19	0-19
Tarih	1994-2007	1990-2000	2001-2005
Hasta sayısı	7037	1197	143
Etiyoloji			
CAKUT**	3361 (%48)	689 (%58)	84 (%59)
• Hipodisplazi±reflü nefropatisi	1907	516	66
• Obstrüktif üropati	1454	173	18
Glomerülonefrit	993 (%14)	55 (%5)	10 (%7)
Hemolitik üremik sendrom	141 (%2)	43 (%4)	9 (%6)
Herediter Nefropatiler	717 (%10)	186 (%15)	27 (%19)
• Konjenital nefrotik sendrom	75	13	5
• Metabolik Hastalıklar	104	22	5
• Sistinozis			2
Kistik böbrek hastalıkları	368 (%5)	101 (%8)	13 (%9)
İskemik renal yetmezlik	158 (%2)	49 (%4)	3 (%2)
Diğer	1485 (%21)	122 (%10)	10 (%7)
Nedeni bilinmeyen	182 (%3)	40 (%3)	
*NAPRRTCS: Kuzey Amerika Çocuk Renal Transplant Grubu, ** CAKUT: Üriner sistemin konjenital anomalileri, ∞ GFH: Glomerüler filtrasyon hızı			

Türkiye’ de yapılan çok merkezli bir çalışmada benzer şekilde Türk çocuklarında ürolojik problemler KBH hastalarının %50’ sini oluşturmakta idi. Bunların da %18,5’ ini vezikoüreteral reflü, %10,7’ sini obstrüktif üropati, %15’ ini ise nörojen mesane oluşturmaktaydı. Ayrıca hastaların %12,5’ i kistik böbrek hastalıkları, %11,4’ ü de primer glomerülonefritler idi (tablo-3) (8).

Tablo 3. Türk çocuklarında KBH etiyojisi

Etiyoloji	Hasta sayısı	%	Kız/Erkek
Ürolojik problemler/tübülointerstisyel hastalıklar	143	50,7	85/58
- Vezikoüreteral reflü - Obstrüktif üropati - Nörojen mesane - Kronik pyelonefrit - Nefrolitiyazis+kronik pyelonefrit - Tübülointerstisyel nefrit	52 30 43 7 8 3	18,5 10,7 15,2 2,2 2,6 1	26/26 26/4 22/21 4/3 6/2 1/2
Primer glomerülonefrit	32	11,4	19/13
- Fokal segmental glomerüloskleroz - Diğerleri	21 11	7,4 4,0	11/10 8/3
Kistik renal hastalıklar	35	12,6	18/17
- Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı - Jüvenil nefrofitizis - Multikistik displastik böbrek - Diğer	8 20 5 2	3,0 7,0 1,9 0,7	6/2 10/10 2/3 0/2
Sekonder glomerülopatiler	13	4,6	4/9
- Amiloidoz - Sistemik lupus eritomatozis - Hemolitik üremik sendrom - Diğer	6 1 5 1	2,1 0,4 1,7 0,4	1/5 0/1 3/2 0/1
Kalıtsal/metabolik hastalıklar	14	4,9	10/4
- Alport hastalığı - Sistinozis - Primer hiperoksalüri tip 1 - Diğer	6 4 1 3	2,1 1,4 0,4 1,0	4/2 4/0 0/1 2/1
Hipoplazi/displazi/aplazi	20	7,0	9/10
Vaskülit (henoch-schönlein purpurası)	1	0,4	1/0
Böbrek kanserleri	1	0,4	1/0
Çeşitli sendromlar	9	3,3	5/4
Bilinmeyen	22	7,8	11/11

2.4. Kronik Böbrek Hastalığının Değerlendirilmesi

2.4.1. Glomerüler filtrasyon hızı ve albüminürinin değerlendirilmesi

Proteinürinin başlangıç değerlendirilmesi olarak idrarda albümin/kreatinin oranı ve protein/kreatinin oranı bakılmalıdır. Bakılan albümin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g ise sabah ilk idrarda tekrar edilmelidir. Proteinürinin daha doğru tahmini için 24 saatlik idrarda bakılmalıdır (5). Glomerüler filtrasyon hızı ve albüminüri ile KBH arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. *Kidney Disease Improving Global Outcome* 2012 yılında yayınladığı klavuzda bu ilişkiyi Tablo-4' teki gibi göstermiştir.

Tablo 4. KDIGO*’ ya göre GFH** ve albüminüri ile KBH*** prognozunun evrenlenmesi (9)

				Albüminüri kategorileri (mg/gram Kreatinin)		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Ağır derecede artmış
				<30	30-300	>300
GFH** Kategorileri (ml/dk/1,73 m ²)	1	Normal ya da Yüksek	≥90			
	2	Hafif Azalmış	60-89			
	3a	Hafif-orta Azalmış	45-59			
	3b	Orta-ağır azalmış	30-44			
	4	Ağır azalmış	15-29			
	5	Böbrek yetmezliği	<15			
	Düşük risk				Yüksek risk	
	Orta derecede risk				Çok yüksek risk	
*KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome, **GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, ***KBH: Kronik böbrek hastalığı						

2.4.2. Glomerüler hasarının değerlendirilmesi – glomerüler filtrasyon hızı ölçüm yöntemleri

Her iki böbreğin tüm nefronlarında bir dakikada oluşan glomerüler filtrat miktarına GFH denir. Glomerüler filtrasyon hızı böbrek fonksiyon testleri arasında en sık kullanılan testlerden birisidir. Ayrıca sağlıklı ve hastalıklı dönemde toplam böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir (10). Glomerüler filtrasyon hızında saptanan düşüş böbrek hastalığının en erken laboratuvar bulgularındandır. Glomerüler filtrasyon hızını ölçmek için kreatinin, üre, sistatin C gibi endojen ve inülin gibi ekzojen belirteçlerin kullanımı yanı sıra bazı formüller de geliştirilmiştir (Tablo-5).

Kronik böbrek hastalığında;

- a) İlk değerlendirmede serum kreatinin değeri ve GFH kullanılır.
- b) Serum kreatininin duyarlılığının azaldığı durumlarda doğrulayıcı test olarak ek testler (sistatin C ya da klirens ölçümleri) önerilir.
- c) Glomerüler filtrasyon hızı tayininde tek başına serum kreatinin konsantrasyonunun kullanımı yerine kreatinin temelli tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı (eGFHcr) ile GFH tayini önerilir.
- d) Böbrek hasarı belirteçleri olmayan eGFHcr 45-59 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda KBH tanısı koyabilmek için sistatin C' nin ölçülmesi önerilir.
- e) Sistatin C ile GFH tayininde tek başına serum sistatin C konsantrasyonu yerine sistatin C temelli tahmin edilen GFH kullanımı önerilir.
- f) Glomerüler filtrasyon hızının daha doğru bir şekilde tespit edilmesinin tedavi kararları üzerinde etkili olacağı düşünülerek eksojen bir filtrasyon belirteci kullanarak GFH' nin ölçümü önerilir (5).

Glomerüler filtrasyon hızının doğrudan ölçümü çok güç olduğundan klirens hesabı yardımıyla dolaylı yoldan hesaplanır (10). Klirens, birim zamanda glomerüler filtrasyon ile belli bir maddeden tamamen temizlenen plazma hacmini ifade eder ve ml/dk olarak gösterilir. Günlük uygulamalarda GFH, genellikle endojen filtrasyon belirteçleri olan üre ve kreatininin serum ve idrar düzeyleriyle birlikte bu maddelerin renal klirenslerinin hesaplanması yardımıyla tahmini (eGFH) yoldan elde edilir.

Tablo 5. Çocuklarda ve ergenlerde GFH*¹ yi tahmin etmek için serum biyobelirteçleri kullanan denklemler

	Denklem	Hasta Popülasyonu	Hasta Sayısı	Yaş (Yıl)	Referans Yöntemi	Kreatinin Analizi	Sistatin C Analizi	Denklem
Kreatinin temelli formüller	Schwartz (11)	KBH	77	1-21	İnülin	Jaffe	-	0,55xBoy/SCr****
	Counahan (12)	KBH	103	0,2-14	⁵¹ Cr-EDTA ^{P1+***}	Jaffe	-	0,43xBoy/SCr
	Leger (13)	KBH, tx	97	1-21	⁵¹ Cr-EDTA ^{P1}	Jaffe	-	(0,641xAğırlık)/SCr + (0,00131xBoy ²)/SCr
	Schwartz (14)	KBH ^a	349	1-17	İohexsol ^{P2}	Enzimatik	-	0,413xBoy/SCr40,7 x[boy(m)/SCr(mg/dl)] ^{0,64} x[30/BUN(mg/dl)] ^{0,202}
Sistatin C temelli Formüller	Filler (15)	KBH, tx	85	1-18	^{99m} Tc-DTPA ^{P1}	-	Nefelometrik	91,62x(Sistatin C) ^{-1,123}
	Grubb (16)	KBH	85	3-17	İohexsol ^{P1}	-	Turbidometrik	84,69x(SistatinC) ^{-1,680} x1,384 ⁻¹⁴ yaş
	Zappitelli (17)	KBH, tx	103	1-18	İyotalamat ^{CI}	-	Nefelometrik	75,94x(Sistatin C) ^{-1,17} x1,2 ^{şer tx}
Kreatinin ve sistatin C temelli formüller	Bouvet (18)	KBH	100	1-23	⁵¹ Cr-EDTA ^{P1}	Jaffe	Nefelometrik	63,2x(SCr/1,086) ^{0,35} x(SistatinC/1,2) ^{-0,56} x (Boy/45) ^{0,30} x(Yaş/14) ^{0,40}
	Zappitelli (17)	KBH, tx	103	1-18	İyotalamat ^{CI}	Enzimatik	Nefelometrik	43,82xe ^{0,003} xBoy x(Sistatin C) ^{-0,635} x(SCr) ^{-0,547}
	Schwartz (14)	KBH ^a	349	1-17	İohexsol ^{P2}	Enzimatik	Turbidometrik	39,1x[boy(m)/SCr (mg/dl)] ^{0,516} x[1,8/SistatinC(mg/L)] ^{0,294} x[30/BUN (mg/dl)] ^{0,169} x[1,099 ^{erkek}] ^{0,188} x[boy(m/1,4)] ^{0,188}
A: Çok merkezli; P1: 1. Bölmede plazma kaybolması; P2: 2. bölmede plazma kaybolması; CI: sabit infüzyon; Tx: Transplant *GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, **KBH: Kronik böbrek hastalığı, *** ⁵¹ Cr-EDTA: Krom-51 etilendiamin tetraasetik asit, SCr: Serum kreatinin								

Bir maddenin böbrekten klirensi;

$$C_x = U_x \times V_x / P_x$$

formülü ile hesaplanmaktadır. Formüldeki V_x, idrar akış hızıdır (ml/dak), U_x, x maddesinin idrar konsantrasyonudur ve P_x, x maddesinin plazma konsantrasyonudur. C_x, dakikada mililitre olarak ifade edilir. Madde glomerüler kılcal damar boyunca serbestçe geçirgense ve böbrek tarafından sentezlenmez, taşınmaz veya metabolize edilmezse, C_x GFH' ye eşittir (10).

Bebekler, çocuklar ve yetişkinler arasında GFH ölçümlerini karşılaştırmak için standart referanslara göre ölçeklendirmek gerekir. Böbrek ağırlığı insanlarda ve çeşitli hayvan türlerinde vücut yüzey alanı (VYA) ile oldukça sabit bir ilişkiye sahiptir (19).

Mutlak GFH, VYA ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğundan ve VYA için regresyon katsayısı 1' den önemli ölçüde farklı olmadığından, VYA için GFH' nin ayarlanması, temel olarak çocuk vücut boyutundaki değişiklikten kaynaklanan GFH değişkenliğini ortadan kaldırır (20). Çocuklarda ve ergenlerde VYA, Haycock ve arkadaşları tarafından şu şekilde tanımlanmıştır (21):

$$VYA (m^2) = 0,024265 \times Ağırlık^{0,5378} \times Boy^{0,3964}$$

Bu formülde kilo; kilogram cinsinden ve boy santimetre cinsinden ölçülmüştür.

Glomerüler filtrasyon hızının ölçümünde ideal maddenin sabit bir hızda üretilmesi, plazma proteinlerine bağlanmaması, güvenilir olması ve ekstrasellüler alana rahatlıkla dağılabilmesi, tübüler sekresyon ve reabsorbsiyona uğramaması, böbrek dışı eliminasyonunun olmaması, ucuz olması, doğru ve tekrarlanabilir yöntemler ile ölçülebilmesi, maddenin kendisinin GFH düzeyini etkilememesi gerekmektedir.

Bir maddenin renal klirensi, böbrek dışı klirensinin ihmal edilebilir olması koşuluyla, bu maddenin plazma klirensine eşittir. Bu durumda, GFH, enjeksiyondan sonra maddenin plazmadan kaybolma oranını izleyerek tek enjeksiyonlu bir temizleme tekniği kullanılarak hesaplanabilir. Glomerüler filtrasyon hızını ölçmek için tek enjeksiyonlu plazma kaybolma eğrilerinde kullanılan ajanlar arasında Teknesyum-99m dietilen triamin pentaasetikasit ($^{99m}\text{Tc-DTPA}$), Krom-51 etilendiamin tetraasetik asit ($^{51}\text{Cr-EDTA}$) ve $^{125}\text{İyotalamat}$ ve ayrıca radyoaktif olmayan iyotalamat, inülin ve ioheksol gibi radyoizotoplar bulunur.

Glomerüler filtrasyon hızı ölçümünde kullanılan eksojen maddeler, inülin (altın standart), İoheksol, $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, $^{125}\text{İyotalamat}$ tır; endojen maddeler ise üre, kreatinin ve düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir.

2.4.2.1. İnülin klirensi ve ölçümü

İnülinin renal klirensi, çocuklarda ve yetişkinlerde GFH' nin değerlendirilmesi için altın standarttır. İnülin proteine bağlı değildir ve glomerüller tarafından serbestçe

süzülür. Böbrek tübülleri tarafından salgılanmaz, metabolize edilmez veya yeniden emilmez, bu eksojen maddeyi ideal bir GFH belirteci yapar (19). Tablo-6, bebeklerde, çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde inülin klirensi ile belirlenen normal GFH değerlerini göstermektedir (22, 23).

Tablo 6. Böbrek hastalığı olmayan normal çocuklarda ve genç erişkinlerde inülin klirensi ile belirlenen glomerüler filtrasyon hızı değerleri

Yaş (Yıl)	Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1,73 m ²) (ortalama $\pm$ SD)
3-4	111,2 $\pm$ 18,5
5-6	114,1 $\pm$ 18,6
7-8	111,3 $\pm$ 18,3
9-10	110,0 $\pm$ 21,6
11-12	116,4 $\pm$ 18,9
13-15	117,3 $\pm$ 16,1
2,7-11,6	127,1 $\pm$ 13,5
9-12	116,6 $\pm$ 18,1
16,2-34	112 $\pm$ 13

Klasik (standart) inülin klirensi, intravenöz primer yükleme dozunda inülin, ardından sabit inülin plazma konsantrasyonu oluşturmak için sabit bir infüzyon gerektirir. İşlem, yaklaşık 45 dakika boyunca kararlı durum konsantrasyonunun sürdürülmesini, ardından her 10 ile 20 dakikada bir seri idrar örnekleri toplanmasını gerektirir. İnülin klirensi ayrıca idrar toplanmadan plazma klirensini ölçen sabit bir infüzyon tekniği ile de belirlenebilir (24). İnülin, dağıtım boşluğunda dengeye ulaştıktan sonra, atılım hızı, infüzyon hızına eşittir ve inülin klirensi hesaplanabilir. Öncelikle intravenöz infüzyon sırasında sabit inülin plazma veya serum konsantrasyonları elde etmek zor olduğundan, bu yöntemle ilişkili çok fazla teknik zorluk vardır (25). Ek olarak, inülin yüksek bir moleküler ağırlığa sahiptir ve ölçümü zaman almaktadır. Kararlı duruma ulaşılamazsa, uygun olmayan numuneler daha düşük konsantrasyonlar gösterir ve bu durum GFH' nin yanlış hesaplanmasına yol açmaktadır (25). Ölçüm zamanlaması ve böbrek klirensi ile eşitsizlik sorunu bu tekniğin en önemli dezavantajlarıdır. Konsantrasyonlarını ölçmedeki zorluk ve yavaş ölçüm göz önüne alındığında, çocuk nefrolojide genel olarak inülin kullanımı sınırlıdır (10).

2.4.2.2. İoheksol klirensi

İoheksol klirensinin kullanımı, doğru GFH tayini için inüline bir alternatiftir. İoheksol, böbrek hastalığı varlığında bile radyolojik prosedürler için çok daha yüksek dozlarda intravenöz olarak kullanılan ve böbrek tarafından yeniden emilmeyen, metabolize olmayan veya salgılanmayan non-iyonik düşük osmolar kontrast ajandır (26-28). İoheksol metabolize olmadan idrarla atılır (26, 27, 29, 30). İoheksol klirensi inülin klirensi ile kıyaslandığında benzer GFH değerleri elde edilmiştir (25-27, 31, 32). İoheksolün, GFH tayini için kullanılan dozlardan 10 ile 50 kat daha yüksek radyografik dozlarda bile daha düşük toksisiteye sahip olduğu gösterilmiştir (31, 33, 34). *National Institutes of Health* destekli, KBH olan Kuzey Amerikalı 900' den fazla çocuk üzerinde yapılan kohort çalışmasında (CKiD) ioheksol kullanımının ciddi yan etkileri görülmemiştir (33).

Çocuklarda, yetişkinlere kıyasla daha düşük mutlak GFH nedeniyle, doğru bir plazma kaybolma eğrisi oluşturmak için en az 5 saat boyunca alınan kan örnekleri değerlendirilmelidir (30, 35). KBH ve ciddi oranda azalmış GFH değerlendirilmesinde veya prematüre bebeklerde, geç örnekleme enjeksiyondan 8 ile 24 saat sonra yapılmalıdır (35, 36).

2.4.2.3. Radyoizotopların kullanımı

Radyoizotoplar GFH' nin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılır. Amerika Birleşik Devletleri' nde en sık kullanılan radyoizotop $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ' dır. GFH, bir sintilasyon kamerası ile her böbrek tarafından $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ alımının ölçülmesiyle veya daha doğru bir şekilde, zamanlanmış serum örneklerinin daha sonra izlenmesiyle tek bir intravenöz enjeksiyon kullanılarak belirlenmektedir (37). Her ne kadar $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ' nın plazma klirensinin inülinin renal klirensi ile iyi ilişki gösterdiği gösterilmiş olsa da, $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ' nın doğruluğunun, kullanılan protein bağlanmasındaki değişkenliklere bağlı olarak farklılık gösterdiği görülmüştür (38, 39).

$^{51}\text{Cr-EDTA}$ ve $^{125}\text{Iyotalamat}$, GFH' yi ölçmek için kullanılan diğer iki radyoizotoptur. $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ' nın plazma klirensinin inülinin renal klirensi ile iyi korele olduğu gösterilmiştir. $^{125}\text{Iyotalamat}$, çocuklarda GFH' yi ölçmek için yaygın olarak kullanılır; ancak bu ajanla ilgili bazı sorunlar vardır (40-42). İdrar toplanması yöntemiyle renal iyotalamat klirensinin kullanılması, mesanenin kantitatif boşaltılmasının sağlanamaması nedeniyle, özellikle çocuklarda büyük yanlılıklara neden olur (40, 43, 44). Odland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada $^{125}\text{Iyotalamat}$ ' ın renal proksimal tübüler hücreler tarafından önemli tübüler sekresyona maruz kaldığını ve bu nedenle GFH' yi ölçmek için daha az duyarlı bir belirteç haline getirdiğini göstermiştir (45).

2.4.2.4. Kreatinin temelli formüller

Gerçek bir GFH hesabı için ekzojen belirteçlerin masraflı olması ve zaman alması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Çocuk hasta popülasyonunda GFH' nin kreatinin renal klirensi ile tahmini hesaplanması sıklıkla kullanılmaktadır. Kreatinin, renal tübüler hücreler tarafından salgılanır ve glomerüler kılcal damarlar tarafından süzülür. Normal böbrek fonksiyonu olan kişilerde kreatininin ekstrarenal klirensi nispeten küçüktür. Bununla birlikte, KBH hastalarında, toplam günlük kreatinin atılımının üçte ikisi ekstrarenal eliminasyon ile olabilir (46). Bu nedenle, GFH' nin yanlış yüksek değerleri, özellikle KBH olan kişilerde 24-saat-CCl kullanımı ile ilişkili olabilir (47).

Mesane boşalmasının tam sağlanamaması GFH' nin farklı renal klirens yöntemleri kullanılarak belirlenmesinde sorun oluşturur (43). Bu nedenle idrar toplanmasını gerektirmeyen GFH hesaplamaları geliştirilmiştir.

Çocuklarda idrar toplanmadan GFH ölçümünde Schwartz formülü yaygın olarak kullanılan güçlü bir belirteçtir. Bu formülde eGFHcr, kas kitlesi sabiti (K sabiti) ile hastanın boyu çarpılarak serum kreatinin değerine bölümü ile hesaplanmaktadır (48).

$$\text{eGFHcr} = k \times \text{Boy} / \text{Scr}$$

GFH 1,73 m²' de dakika başına mililitre; L, santimetre cinsinden boy, serum kreatinin (Scr) mg/dL cinsinden serum kreatinin ve k, ampirik bir sabittir (49). K sabiti, Jaffe kreatinin metodolojisi kullanılarak yaşamın ilk yılı boyunca bebekler için 0,45 (50), çocuklar ve ergen kızlar için 0,55 (48) ve ergen erkekler için 0,7' dir (51). Ayrıca, santimetre cinsinden ölçülen boy ile, 0,413 [boy/serum kreatinin (enzimatik yolla hesaplanmış)] başucu hesabı, eGFHcr hesabı için pratik bir yaklaşım sağlar (14).

Schwartz formülü çocuklarda eGFH için en popüler formül iken, Böbrek Hastalığında Diyet Değişikliği (MDRD) formülü yetişkinler için en yaygın kullanılan tahmindir (52):

$$\text{eGFHcr (ml/dk/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{Scr}^{-1,54} \times \text{yaş}^{-0,203} \\ \times 1,21^{\text{Afriko-Amerikan}} \times 0,742^{\text{kadın}}$$

Bununla birlikte, birçok çalışma bu formülün çocuklarda büyük ölçüde yanlış olduğunu göstermiştir (53-55). Counahan-Barratt formülü (12), başta Avrupa olmak üzere çocuklarda kullanılmıştır:

$$\text{eGFHcr (ml/dk/1,73 m}^2\text{)} = 0,43 \times (\text{Boy}) / \text{Scr}$$

Bu formül Schwartz formülü ile aynı formata sahiptir ve “k” %31 azaltılmıştır, çünkü “gerçek” kreatinin konsantrasyonu, kreatinin olmayan kromojeni uzaklaştırmak için bir iyon değişim reçinesi üzerine adsorpsiyondan sonra Jaffe reaksiyonu kullanılarak belirlenmiştir.

Cockroft-Gault denklemi yetişkinlerde kullanılan bir formüldür (56):

$$\text{eGFHcr (ml/dk/1,73 m}^2\text{)} = [140 - \text{yaş (yıl)}] \times [\text{ağırlık (kg)} / 72 \\ \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}] \times 0,85^{\text{kadın}}$$

Cockroft-Gault denkleminin 12 yaşından büyük çocuklarda kreatinin klirensi için uygun bir tahmin sağladığı gösterilmiştir (54). Bununla birlikte, VYA' yı dikkate almayan, ağırlık temelli bir formülün kullanılması, büyüyen çocuklarda önemli bir sorun oluşturmaktadır. Filler ve arkadaşları, Cockroft-Gault formülünün çocuklarda

kullanım için uygun olmadığını göstermiştir. Çalışma, 1-18 yaş arası 262 böbrek hastalığı olan çocukta ^{99m}Tc -DTPA kullanılarak ölçülen GFH değerlerini sistatin C temelli bir formül, Cockcroft-Gault formülü ve Schwartz formülü kullanılarak hesaplanan tahmini GFH değerleriyle karşılaştırmıştır. Cockcroft-Gault formülü, diğer iki formüle kıyasla daha fazla farklılık gösterdiği görülmüştür (53). Yapılan diğer bir çalışmada, MDRD formülünün Cockcroft-Gault formülünden daha iyi olduğu saptanmasına rağmen, bu formül 18 yaşından küçük çocuklarda doğrulanmamıştır (52).

GFH' nin kreatinin temelli tahminlerinin kesinliğini arttırmak için Leger ve arkadaşları, Doğrusal Olmayan Karışık Etkiler Modeli Programını (Nonlinear Mixed Effects Model program) kullanarak böbrek hastalığı olan 64 çocukta ^{51}Cr -EDTA, vücut ağırlığı, boy ve plazma kreatininini ilişkilendirmek için en uygun denklemi belirlemeye çalışmışlardır (13). Doğrusal Olmayan Karışık Etkiler Modeli Programı (Nonlinear Mixed Effects Model program), farmakokinetik parametreleri ve hasta değişkenlerini incelemek için ilaç geliştirmede kullanılan bir programdır. Tespit edilen denklem 33 çocukta doğrulanmıştır. Saptanan en iyi tahmini denklem;

$$\text{eGFHcr (ml/dk/1,73 m}^2\text{)} = [55,5 \times \text{vücut ağırlığı (kg)} \\ + 0,147 \times \text{uzunluk (cm)}^2] / \text{plazma kreatinin (}\mu\text{M)}$$

idi. ^{51}Cr -EDTA kullanılarak belirlenen GFH ve yukarıdaki denklemden tahmini olarak bulunan GFH arasındaki korelasyon oranı 0,83 olarak bulunmuştur.

Kreatinin temelli tahmin edilen formülleri kullanırken, hangi kreatinin testinin kullanıldığını bilmek önemlidir, çünkü her denklemin katsayıları kritik olarak test yöntemine bağlıdır (14). Açıkça çocuk tarama denklemlerinde, test cihazları 0,2 ile 0,3 mg/dl aralığında tekrarlanabilir bir şekilde ölçüm yapabilmelidir ve bu aralıktaki evrensel standartların geliştirilmesi gerekir (57).

2.4.3. Tübüler hasarın değerlendirilmesi

2.4.3.1. Alfa-1-mikroglobülin

Karaciğerde sentezlenir ve neredeyse yarısı Ig A ile kompleks olarak dolaşımda bulunur. 27-33 kDa büyüklüğünde bir proteindir. Beta-2 mikroglobüline göre idrarda daha stabil olması sebebiyle, proksimal tübül hasarının erken göstergesi olarak kullanılması amaçlanarak çalışmalar yapılmaktadır. HIV enfeksiyonunda ve karaciğer hastalıklarında da serum düzeyinde değişiklikler olması nedeniyle, ABH duyarlılığı yetersizdir (58).

2.4.3.2. Beta-2 mikroglobülin

Bütün çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunur ve 11,8 kDa büyüklüğünde bir proteindir. Hücre yıkımında monomer olarak dolaşıma salınır. Nefrotoksik maruziyetlerde, böbrek transplantasyonunda ve kardiyak cerrahide kreatinden önce yükselir ve tübül hasarını erken gösterir. Ancak idrarda stabil kalmadığından pratikte kullanımı yaygın değildir (58). Bunun yanında, renal replasman tedavisi gerektiren ciddi böbrek hasarının zayıf öngörücüsü olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (59). Beta-2 mikroglobülinde Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinler kısmında daha detaylı bahsedilecektir.

2.4.3.3. Retinol bağlayıcı protein

Karaciğerde sentezlenir ve vitamin A' nın diğer dokulara taşınmasından sorumludur. 21 kDa büyüklüğünde bir proteindir. Toksik çevresel faktörler, antibiyotikler gibi faktörlerin neden olduğu tübül hasarının izleminde kullanılır. Beta-2 mikroglobüline

göre idrarda daha stabildir. Vitamin A eksikliğinde, serum RBP düzeyi baskılanıp idrar düzeyi hasar döneminde yanlış negatif sonuçlar verebilir (58).

2.4.3.4. Adenozin deaminaz bağlayıcı protein

Böbrek hasarında proksimal tübülün fırçamsı kenarında oluşan bir glikoproteindir. İdrarda adenozin deaminaz bağlayıcı protein ölçümü tübüler hastalık ve glomerüler hastalığı ayırt etmede yardımcı olabilir ve böbrek nakli hastalarında renal allograft reddini gösterebilir (60).

2.4.3.5. Sistatin C

Sistatin C, tüm çekirdekli hücrelerde sentezlenir. Kan dolaşımına sabit hızda salınan, 13,3 kDa ağırlığında bir sistein proteaz inhibitörüdür. Glomerüllerden kolaylıkla filtre edilerek proksimal tübülüslerde tamamen geri emilen ve katabolize olan ama sekrete edilmeyen, düşük molekül ağırlıklı proteindir. Serumda ve idrarda uygun yöntemlerle ölçülebilmektedir. Yaş, cinsiyet, ırk, kas kitlesi, karaciğer hastalığı, steroid tedavisi, enfeksiyon ya da inflamasyon kan sistatin C düzeyinde anlamlı değişiklik oluşturmamaktadır (58, 61). Kronik böbrek hastalığında glomerül fonksiyonlarını kreatinine göre daha iyi yansıtmaktadır (17). Yapılan çok sayıda erişkin çalışmasında, GFH' deki küçük değişiklikleri saptamak için, serum kreatinin düzeyine göre daha iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Serum kreatinindeki artıştan bir iki gün önce, sistatin C düzeyinin yükselmeye başladığı saptanmıştır (61-63). Düşük molekül ağırlıklı proteinler kısmında daha detaylı bahsedilecektir.

2.4.3.6. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin

İlk olarak insan nötrofil hücrelerindeki özel granüllerde jelatinaza bağlı bir protein olarak tespit edilmiştir. 1995 yılında, kemik iliğinde gerçekleşen granulosit maturasyonunda sentezlendiği görülmüştür (58). Tükürük bezi, uterus, mide, trakea, akciğerler, prostat, kolon ve böbrekler gibi insan dokularının epitel hücrelerinden salgılanır (61). Böbreklerde, Henle kulpunun çıkan kolunda, distal tübülüslerde ve proksimal tübülüslerde sentezlenmektedir. Molekül boyutu küçük olduğundan glomerüllerden kolaylıkla filtre edilir (64). Plazma düzeyi, *point-of-care* kiti ile; idrar düzeyi immunoassay özel yöntemi ile ölçülmektedir (65). İnflamasyon ya da malinite oluşumlarında kan ya da idrar nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (X) düzeyinin arttırdığı görülmektedir. İskemik böbrek hasarının erken döneminde artan hassas bir belirteç olduğunu gösteren hayvan çalışmaları vardır (66). Yapılan çocuk ve yetişkin çalışmalarında ABH' nın erken göstergesi olarak serum ve idrar NGAL artışının anlamlı olduğu bildirilmiştir (67, 68). Akut böbrek hasarı gelişen hastalarda yapılmış çalışmalarda, ikinci saatten sonra kan ve idrar düzeylerinde anlamlı yükselme saptandığı görülmüştür (65). Klinikte NGAL konsantrasyonları çok değişken bir aralıktadır. Serum düzeyi, KBH, inflamasyon, sistemik enfeksiyonlar ve kronik hipertansiyonda artış gösterebilir. İdrar düzeyi de, KBH, IgA nefropatisi, lupus nefriti ve idrar yolu enfeksiyonunda artabilir. Sistatin C' nin aksine, NGAL ve Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), renal hasar sonrası tübül epitel hücrelerinden salgılanır. Bu nedenle, NGAL ve KIM-1 akut ve/veya devam eden tübül hücreleri hasarı için belirteç olarak kullanılabilirken; sistatin C, azalmış hücresel fonksiyonu gösteren kronik bir hasarı yansıtır (69).

2.4.3.7. N-Asetil beta glukozaminidaz

Renal proksimal tübülün fırçası kenarında bulunur ve lizozomal bir enzimdir (70). N-asetil beta glukozaminidaz (NAG) atılımının idrarda artması, tübüler disfonksiyon ya da hasarın göstergesi olarak kabul edilir. Nefrotoksik madde maruziyetinde, diyabetik nefropatide, gecikmiş renal allograft fonksiyonunda, kronik glomerüler

hastalıklarda ve kardiyopulmoner by-pass girişimleri sonrasında idrar NAG seviyelerinde artış saptanmıştır. Serum kreatinin düzeyi artmadan önceki 12 saat ile 4 gün öncesinde idrar NAG düzeyinin artması, ABH erken tanısında duyarlılığı arttırdığı saptanmıştır. Klinik verilere göre ABH tanısı almış olgularda, daha yüksek idrar NAG düzeyinin saptanması, ölüm ya da diyaliz insidansının daha fazla olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bunların yanında, klinik ABH' sı olmayan hipertiroidizm, bozulmuş glukoz toleransı ve romatoid artirit hastalarında idrar NAG düzeyinde artış olduğu saptanmıştır (58). Sonuç olarak, NAG' ın ideal belirteç olabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4.3.8. Kidney injury molecule-1

Proksimal renal tübüler hücrelerde bulunur ve 104 kDa büyüklüğünde, transmembran bir glikoproteindir. Normal böbrek hücrelerinden çok az miktarda salgılanmasına rağmen, nefrotoksik ya da iskemik hasar sonrası proteolitik enzimlerle parçalanıp idrara salınır (64). Yapılan hayvan çalışmalarında, iskemik böbrek hasarı sonrasında idrarda KIM-1 düzeyinde anlamlı yükselme olduğu bildirilmiştir. İdrarda *microsphere-based Luminex Xmap* veya *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) ile ölçülebilmektedir (61). Yetişkin ve az sayıda olan çocuk çalışmalarında ABH' nın erken göstergesi olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (58, 61, 64, 65, 70). İdrarda KIM-1 düzeyinde artış ayrıca KBH hastalarında da bildirilmiştir (65).

2.4.3.9. Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (fatty acid-binding protein)

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP), serbest yağ asitlerini plazma membranından okside olacakları bölgelere götürmekten sorumlu küçük sitoplazmik proteinlerdir. Böbrekte proksimal tübülde karaciğer tipi (liver type) ve distal tübülde kalp tipi (heart-type) olmak üzere iki tür FABP bulunmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında, böbrek hasarında kalp tipi FABP' ın hassas bir belirteç olduğu saptanmıştır. Karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı proteinler ile ilgili geniş prelinik ve klinik çalışmalar

yapılmıştır. Kronik böbrek hastalığı, diyabetik nefropati, IgA nefropatisi, kontrast madde nefropatisi gibi patolojik durumlarda potansiyel belirteç olabileceği belirtilmiştir (58, 71-73). Karaciğer tipi FABP, 14 kDa büyüklüğündedir ve proksimal tübül hücrelerinde bulunan, hücre içi taşıyıcı bir proteindir. Hayvan çalışmalarında, toksik ya da iskemik böbrek hasarında dakikalar ya da saatler sonra idrar düzeyinin arttığı saptanmıştır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda, kontrast maddeye bağlı ABH'nın erken göstergesi olabileceği belirtilmiştir (64, 65). Akut karaciğer hasarı ya da ABH dışındaki böbrek hastalıklarında da artabileceği için özgün bir belirteç olarak henüz kullanılamamaktadır (12, 58).

2.4.3.10. İnterlökin-18

Böbrek hasarı sonrasında idrarda düzeyi artan, proinflamatuvar sitokindir. Interferon gamma indükleyici faktör olarak da bilinir. 24 kDa büyüklüğünde bir proteindir (58). İskemik ABH' da daha yüksek düzeyde saptanırken, KBH, nefrotik sendrom, prerenal azotemi, idrar yolu enfeksiyonunda ise idrar konsantrasyonunda belirgin değişiklik görülmemiştir (61, 65). Koroner anjiyografi uygulanan bir grupta, kontrast madde nefropatisine bağlı böbrek hasarı gelişen hastalarda idrar İnterlökin-18 düzeyinin arttığı saptanmıştır. Başka bir çalışmada, sistemik inflamasyon gibi böbrek dışı durumlarda da idrar düzeyinin arttığı görülmüştür (61).

2.5. Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinler

Glomerüler filtrasyon hızını ölçmek için molekül ağırlığı 30.000 daltondan daha az olan bir grup protein de kullanılabilir. Bunların arasında A1M, B2M, RBP, sistatin C ve beta-trace protein (lipokalin tipi prostoglandin D2 sentaz) sayılabilir. Bu proteinler düşük molekül ağırlıklarından dolayı glomerüler bazal membrandan serbest olarak geçerler. Düşük molekül ağırlıklı proteinler temel olarak glomerüler filtrasyon yoluyla kandan temizlenir ve bunu takiben proksimal tübüler hücreler tarafından neredeyse tamamen geri emilir. Daha küçük peptidlere ve amino asitlere ayrıştıktan sonra,

peritübüler dolaşıma geri emilir. Düşük molekül ağırlıklı proteinlerin üriner atılımı olmaz. Düşük molekül ağırlıklı proteinler böbrek tübüler hücreler tarafından geri emilir ve lizozomlar içinde aktif olarak parçalanarak *N-terminal-truncated* formu üretilir.

Tüm bu nedenlerden dolayı sistatin C, B2M, BTP ve diğer LMWP' lerin artmış serum konsantrasyonları böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın bir belirteci olarak kabul edilirken, artmış idrar atılımları tübüler hasarın bir belirteci olarak değerlendirilmiştir.

2.5.1. Alfa-1-mikroglobülin

Alfa-1-mikroglobülin, çeşitli vücut sıvılarında bulunan protein HC olarak da adlandırılan 27 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Ayrıca çoğu organda kanda ve bağ dokusunda bulunur. En çok akciğerler, bağırsak, böbrekler ve plasenta gibi immüno-supresif özelliklere sahip olan yerlerde bol miktarda bulunur. İmmüno-modülatör bir protein olarak Alfa-1-mikroglobülin, tübüler fonksiyonun değerlendirilmesi için umut verici bir belirteçtir (74).

2.5.2. Retinol bağlayıcı protein

İlk olarak 1968' de Goodman ve meslektaşları tarafından tanımlanmıştır. 21 kDa büyüklüğündedir. Retinole sıkıca bağlanarak vücutta retinolün kayba uğramadan serbestçe dolaşmasını sağlar (75). Retinol bağlayıcı protein, primer olarak karaciğerde sentezlenir, diğer sentez bölgeleri; testis, böbrek, peritübüler ve sertoli hücreleri retinal pigment epitelyumu ve beyin koroid pleksusudur (9, 76-79).

Retinol bağlayıcı protein sadece all-trans retinolü oluşturur. Sadece retinol, RBP salgılanmasını uyandırabilir (80). Plazmada, RBP daha büyük bir protein olan transtiretine (daha önceki ismi tiroksin bağlayıcı prealbümin) bağlanır. İn vitro bir transtiretin tetrameri, retinol bağlayıcı proteinin iki molekülünü bağlayabilir. Bu şekilde, transtiretin ve RBP' den meydana gelen bu kompleks ölçülen plazma RBP

konsantrasyonunu oluşturur ve sonuçta yaklaşık 80 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahiptir. RBP' nin transtiretine bağlanması, glomerüler filtrasyon yoluyla düşük molekül ağırlıklı RBP' nin büyük ölçüde kaybını önler ve ayrıca RBP' nin vasküler sistem dışındaki hücreler arası boşluğa serbestçe geçişini kısıtlayabilir (75).

2.5.3. Sistatin C

Sistatin C, 122 amino asitli, 13 kDa ağırlığında *nonglikolize polipeptidli sistein proteinaz* inhibitörüdür. Tüm çekirdekli hücrelerde, sabit hızda üretilir. Bu üretim, inflamatuvar durumlardan, kas kitlesinden, cinsiyetten, vücut kompozisyonundan ve yaştan (12. aydan sonra) bağımsızdır (81, 82). Sistatin C, glomerüllerden serbestçe süzülür, proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilerek katabolize edilir. Belirgin bir diüurnal ritmi yoktur. Serum sistatin C ölçümünde birçok farklı yöntem denenmiştir. *Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay* yöntemi en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Kreatininden farklı olarak hemoglobin, bilirubin, trigliserid ve albümin gibi analitlerle interferans yapmaz. Serum sistatin C tayininde immünolojik metotların kullanılması kreatinine göre daha hızlı ve daha doğru sonuç alınmasını sağlar. Doğumdan sonra yüksek konsantrasyonda bulunan sistatin C, takip eden haftalarda hızla azalır ve sonraki yıllarda sabit kalır. Cinsiyet ve ırklara göre belirgin farklılık yoktur.

Finney ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 1 ile 17 yaş arasındaki 291 çocukta sistatin C ve kreatinin seviyeleri ölçülmüş ve çocuklarda sistatin C konsantrasyonlarının bir yaşında yetişkin seviyelerine ulaştığını ve bir yaş üstünde plazma sistatin C için tek bir referans aralığının kullanılabileceğini bulmuşlardır (81).

Çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda serum sistatin C konsantrasyonu, GFH ile serum kreatinininden daha ilişkili bulunmuştur (81, 83). Ayrıca, sistatin C' nin yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle, GFH' deki hafif düşüşler, serum kreatinine göre daha kolay bir şekilde tespit edilir (83). Serum sistatin C düzeyleri yetişkinlerde ve çocuklarda GFH ile iyi koreledir (84-89).

İnflamasyonu olan veya immünsüpresif tedavi alan böbrek nakli hastalarında sistatin C, GFH' yi daha düşük olarak saptayabilir (90). Yüksek C-reaktif protein,

sigara içme, steroidler, diyabet ve tiroid fonksiyon bozukluğu serum sistatin C seviyelerini etkileyebilir (91-94). Bu nedenle, bu durumlarda GFH' yi tahmin ederken dikkatli olunmalıdır (91). Masif proteinüri varlığında ve glomerüler hasar sırasında serum sistatin C GFH' yi doğru bir şekilde tahmin edemeyebilir (95, 96).

Stickler ve arkadaşları, 4 ile 19 yaş arasında böbrek hastalığı olan çocuk hastalarda plazma sistatin C, serum kreatinin ve inülin klirensini ölçmüşlerdir (85). Bu hastalarda sistatin C konsantrasyonunun GFH ile ilişkili olduğunu ve çocuk hastalarda GFH tahmini için serum kreatininini ile eşdeğer olduğunu göstermişlerdir. Bouvet ve arkadaşları, serum sistatin C ve kreatininini birleştiren denklemler üretmişler ve çıkan sonuçları ⁵¹Cr-EDTA ile ölçülen GFH değerleri ile karşılaştırmışlardır (18). Bu çalışmalar, serum kreatinin ve demografik temelli formüllere sistatin C eklendiğinde daha doğru bir eGFH hesaplandığını göstermiştir (Tablo-5). Zappitelli ve arkadaşları, serum kreatinin, boy, kilo ve sistatin C kullanarak iki sistatin C tabanlı denklem üretmişler ve sonuçları ¹²⁵Iyotalamat kullanılarak ölçülmüş GFH ile karşılaştırmışlardır (17) (Tablo-5). Denklemler böbrek nakli veya spina bifidalı hastalar için diğer serum kreatinin temelli tahminlerden daha kesindir ve diğer böbrek hastalığı formları için de benzerdir. Bu çalışmalar, çocuklar için GFH tahmin denklemlerine hem sistatin C' yi hem de kreatininini dahil eden ilk çalışmalardır.

Ulusal Sağlık Örgütü sponsorluğunda yapılan KBH çalışmasında, demografik değişkenler ve kreatinin, sistatin C ve kan üre azotu (BUN) dahil olmak üzere endojen biyokimyasal belirteçler kullanarak eGFH için daha kesin ve güvenilir bir denklem geliştirmek amaçlanmıştır (14). Bu çalışmaya, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada çevresindeki 40' tan fazla bölgeden, klasik Schwartz formülüne göre eGFH' si 30 ile 90 ml/dk/1,73 m² arasındaki hafif-orta şiddette böbrek hastalığı olan 1-16 yaş arasındaki çocuklar alınmıştır. 349 çocukta ioheksol kullanılarak ölçülen ortalama GFH 41,3 ml/dk/1,73 m² (değerlerin %95' i 21,1-75,9 arasında) ve ortalama serum kreatinin değeri 1,3 mg/dl bulunmuştur. Klasik Schwartz formülünün, ioheksolün plazma kaybolması ile belirlenen GFH ile karşılaştırıldığında, GFH' yi 12 ml/dk/1,73 m² (%29) fazla tahmin ettiği bulunmuştur. Boy, ağırlık ve VYA' nın ioheksol plazma kaybolması ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Boy/serum kreatinin, sistatin C (r: 0,69) ve BUN (r: 0,62) ölçülen GFH (r: 0,81) ile korele saptanmıştır. Log dönüşümlü değişkenlerin çoklu doğrusal regresyon analizlerini kullanarak birkaç

tahmin formülü oluşturulmuştur (Tablo-5). Kronik böbrek hastalığı çalışması, çocuklarda tahmin denklemleri üreten ilk çok merkezli çalışmadır. Çalışmada oluşturulan en iyi denklem:

$$eGFH = 39,1 \times [\text{boy (m}^2\text{)} / \text{SCr (mg/dl)}]^{0,516} \times [1,8 / \text{cystatin C (mg/L)}]^{0,294} \\ \times [30/\text{BUN (mg/dl)}]^{0,169} \times [1,099^{\text{erkek}}] \times [\text{boy (m)}/1,4]^{0,188}$$

Ayrıca bu çalışmada, boy santimetre cinsinden ölçüldüğünde, $0,41 \times \text{boy} / \text{SCr}$ başucu hesaplamasının, tahmini GFH' yi ölçmede iyi bir alternatif olduğunu bulmuşlardır (57).

Bu tür denklemlerin çocuk hastalara evrensel olarak uygulanabilmesi için böbrek fonksiyonları ve büyüme gelişmesi normal olan çocuklarda serum kreatinin, sistatin C ve BUN değerlerinin birlikte değerlendirildiği daha ileri çalışmalar yapılmalıdır. Sistatin C şu anda birçok klinik laboratuvarında mevcut olmadığından, GFH' yi rutin olarak tahmin etmek için kullanılamaz. Bu nedenle BUN ve kreatinin kullanılarak eGFH hesabı yapılması önerilmektedir (97). Schwartz ve arkadaşlarının oluşturduğu denklemlerden ikisi bu amaç için kullanılmaktadır (14),

$$eGFH = 40,7 [\text{boy (metre)} / \text{SCr (mg / dl)}]^{0,640} \times [30 / \text{BUN (mg / dl)}]^{0,202}$$

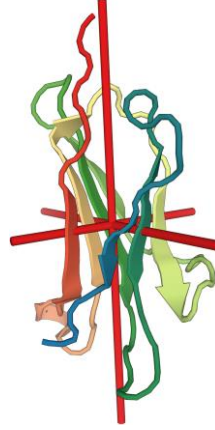
veya

$$eGFH = 0,41 \times \text{boy (cm)} / \text{SCr (mg / dl)}$$

[güncellenmiş Schwartz “başucu” formülü].

2.5.4. Beta-2 mikroglobülin

Beta-2 mikroglobülin ilk olarak 1964' te Wilson hastalığı ve kadmiyum zehirlenmesi olan kişilerin idrarında keşfedilmiştir (98). Küçük moleküler ağırlıklı (11,800 Da, boyut 11 Å), 100-amino asit içeren proteindir ve insanlarda kromozom 15' teki bir gen tarafından kodlanır. Molekülün ikincil yapısı, tek bir disülfür bağı ile birbirine bağlanan iki büyük beta tabakasından oluşur (99, 100). Bu nedenle molekülün üçüncül yapısı, immünoglobulinlerin sabit alanına benzer (Şekil-2).



Şekil 2. Beta-2 mikroglobülinin moleküler yapısı. B2M'nin ikincil yapısının molekülün ağırlık merkezine (kırmızı çarpı) göre tasviri (100).

Beta-2 mikroglobülin, vücutta tüm çekirdekli hücreleri tarafında üretilir ve glomerüller tarafından serbestçe filtre edilir (101). Beta-2 mikroglobülin, yüksek duyarlılığı olan nefelometrik yöntem kullanılarak doğru bir şekilde ölçülebilir (102). Serum B2M seviyeleri cinsiyet, ırk ve etnik kökenden bağımsız değildir (103-105). Bununla birlikte, bugüne kadar yapılan tüm çalışmalarda yaşlıların serum B2M seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Katı organ malignitelerinde, multiple miyelom ve kronik lenfoblastik lösemi gibi lenfoproliferatif bozukluklarda ve Crohn hastalığı, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi birçok otoimmün hastalıkta serum B2M seviyeleri artar (106, 107)

Kreatinin klirensinin yaşla birlikte değişen kas kitlesi nedeniyle çocuklarda GFH ölçümü için güvenilir olmayan bir belirteç olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, kas kitlesinden etkilenmeyen serum B2M de dahil diğer belirteçler, GFH' yi daha doğru bir şekilde tahmin edebilecek potansiyel belirteçler olarak araştırılmıştır. Çalışmalarda ters sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar, serum B2M' nin GFH' yi tahmin etmek için güvenilir bir belirteç olabileceği sonucuna varırken, diğerleri güvenilir olmadığı sonucuna varmıştır (84, 108-111). Ayrıca, yakın zamanda geliştirilen CKD-Epi-B2M formülü ($eGFHB2M=133 \times B2M^{-0.854}$) çocuklara uygulanamamaktadır (112, 113). Özetle, glomerüler filtrasyon fonksiyonunun bir ölçüsü olarak serum B2M kullanımı, çocuklarda yararlı görülmemektedir. Bununla birlikte, idrarda B2M atılımı çocuklarda çeşitli böbrek hastalıklarının tanısında kullanılmaktadır (102).

Glomerüler proteinüri B2M' nin idrar atılımını etkiler. Üriner B2M atılımı yaşamın beşinci gününde zirveye ulaşır ve 3 aylıkken kademeli olarak yetişkin seviyesine düşer (114). Üriner B2M atılımı tübüler toksisitenin güvenilir bir biyobelirteci olarak düşünülmektedir. Bu nedenle tubulo-interstisyel hastalıkların tanısında B2M' nin fraksiyonel atılımı (FEB2M) ve 24 saatlik idrar B2M atılımı kullanılmıştır (115). Yapılan bir çalışmada glomerüler (n: 114), tübüler (n: 50) ve diğer (n: 18) böbrek hastalığı olan çocuklar incelenmiştir. Tubulo-interstisyel hastalığı olan çocuklar ile glomerüler hastalığı olan çocuklar karşılaştırıldığında, tübulo-interstisyel hastalığı olanların FEB2M daha yüksek saptanmıştır (%4,27 vs %0,104). Bu çalışma, GFH normal olduğu durumlarda da, tübulo-interstisyel hastalıklarda FEB2M atılımının glomerüler hastalıklara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (116). Glomerüler hastalığı ve eşlik eden yüksek FEB2M' li çocuklara (n: 13) yapılan böbrek biyopsilerinde bu yüksek atılımı açıklayacak fokal fibröz alanları, plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu veya tübüler atrofi alanları saptanmıştır. Bu hastaların sadece glomerüler hastalığı olan hastalara göre daha kötü prognoza sahip oldukları bulunmuştur. Daha sonra yapılan başka çalışmalarda LMWP' nin artmış idrar atımlarının glomerüler hastalığı olan çocuklarda mutlaka kötü prognozu göstermeyebileceği saptanmıştır. Bu konu halen netlik kazanmamıştır. Üriner B2M atılımı, tübulo-interstisyel nefrit gibi tübulo-interstisyel fonksiyonları etkileyen renal hastalıklarda; orak hücre hastalığı gibi hemoglobinopatilerde; kanser tedavilerinin bir parçası olarak kemoterapi alan çocuklarda kullanılmaktadır (117-121).

Üriner B2M seviyesi tübüler fonksiyonunun önemli bir yansıması olduğundan, üriner seviyeleri çocuklarda idrar yolu enfeksiyonunun lokalizasyonunun belirlenmesi amaçlı kullanılmıştır. Çalışmalar, üst sistem enfeksiyonu (piyelonefrit) olan çocukların alt sistem enfeksiyonu (sistit) olan çocuklara kıyasla daha yüksek üriner B2M atılımına sahip olduklarını göstermektedir, bu bulgu enfeksiyon ve tedavi stratejilerinin daha doğru belirlenmesine imkan verebilmektedir. Reflü nefropatisi olan çocuklarda serum ve idrarda B2M' nin arttığı gösterilmiştir (122). Üriner NGAL ve B2M, üreteropelvik bileşke tıkanıklığına bağlı obstrüktif üropatinin tanı ve izleminde kullanılabileceği gösterilmiştir (123).

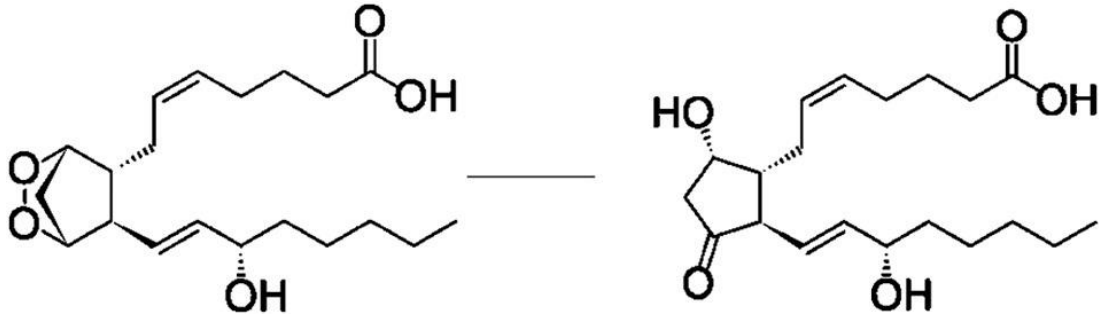
Serum B2M' nin kreatininine alternatif bir filtrasyon belirteci olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır. Yapılan prospektif bir kohort çalışmasında GFH

tahmininde kullanılabileceği gösterilmiştir (124). Yetişkin hasta grubunda yapılan bu çalışmada, araştırmacılar, Amerika Birleşik Devletleri' ndeki yetişkinlerin ulusal temsili bir örneğinde (n: 6,445), mortalite ile B2M ve BTP arasında serum sistatin C ve kreatinin arasında olduğu gibi güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, GFH tahmininde gerektiğinde kreatinin dışında alternatif filtrasyon belirteçlerinin kullanımını desteklemektedir.

Sonuç olarak, B2M yetişkinlerde glomerüler ve tübüler fonksiyonu değerlendirmek için umut verici bir belirteçtir. Böbrek fonksiyonunun bir ölçüsü olarak kreatinin temelli tahmin denklemlerine benzer bir performansa sahiptir. Ancak çocuklarda B2M glomerüler fonksiyonların tahmini için uygun bir belirteç olarak bulunmamıştır. Çocuklarda tübülo-interstisyel hastalıklarda serum ve idrar B2M' de anlamlı yükseklik saptanmış ve önemli bir belirteç olduğu görülmüştür. B2M aynı zamanda çok sayıda böbrek dışı hastalıkta da önemli bir biyobelirteçtir. Plazma ve idrar B2M seviyeleri güvenilir ve uygun maliyetli bir şekilde ölçülebilir, bu da onu ideal bir tarama aracı yapar. Plazma ve idrar B2M seviyeleri belirli koşullarda artabilir, bu da bu popülasyonlarda tanısız bir belirteç olarak etkinliğini sınırlamaktadır.

2.5.5. Beta-trace protein

Prostaglandin D2 sentaz (PGDS) olarak da bilinen BTP, geleneksel olarak beyin omurilik sıvısı sızıntısı için belirteç olarak kullanılan düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Beyin omurilik sıvısındaki proteinlerin yaklaşık %3' ünü temsil eder (125). Kuruvilla ve arkadaşları ve Harrington ve arkadaşları 1990' lı yılların başlarında beyin özgüllüğünü tarif etmişlerdir (126, 127). BTP' nin ilk tanımlanmasından yaklaşık aynı süre ve 30 yıl sonra Zahn ve arkadaşları jel kromatografisinden elde edilen bulgulara homojenliği keşfettikten sonra BTP' nin PGDS olduğunu ileri sürmüşlerdir (128). Kısa bir süre sonra, 1994 yılında Watanabe ve arkadaşları, BTP' nin PGDS olduğunu kesin olarak göstermiştir (129). Protein *PTGDS geni* tarafından kodlanır ve çeşitli prostanooidlerin ortak öncüsü olan prostaglandin H2' nin (PGH2) prostaglandin D2' ye (PGD2) dönüşümünü katalize eden bir enzim olan bir prostaglandin D sentaz olarak işlev görür (130). PGH2' nin PGD2' ye dönüşümü Şekil-3' te gösterilmektedir.



Şekil 3. PGH2' nin PGD2' ye dönüştürülmesi.

İnflamatuvar ve anafilaktik reaksiyonların aracıları olan prostaglandinler, prostanoid adı verilen daha büyük bir grubun parçasıdır. Bu grup ayrıca tromboksanları (vazokonstriksiyon aracıları) ve prostasiklinleri (inflamasyonun çözülme aşamasında aktif) kapsar.

Ayrı ayrı gelişen ve dolayısıyla filogenetik olarak farklı olan iki PGDS protein ailesi vardır (131). Bunlardan birisi, GSH S-transferazlarının σ sınıfına ait olan ve işlev göstermesi için glutatyon gerektiren hematopoietik PGDS' dir (H-PGDS) (132). Diğeri, lipokalin tipi PGDS (L-PGDS) veya BTP olarak da adlandırılan glutatyondan bağımsız enzim PGD2 sentazdır (132). Hematopoietik PGDS ve BTP aynı reaksiyonu katalize etseler de, katalitik özellikleri, amino asit sekansı, üçüncül yapısı, hücresel lokalizasyonu, doku dağılımı ve fonksiyonel alaka düzeyi dahil olmak üzere çeşitli şekillerde farklılık gösterirler (131). L-PGDS, Se^{4+} , NEM ve iyodo asetamid gibi SH değiştiricileri tarafından inhibe edilirken, H-PGDS, Cibachrome mavisi ve HQL-79 tarafından inhibe edilir (133).

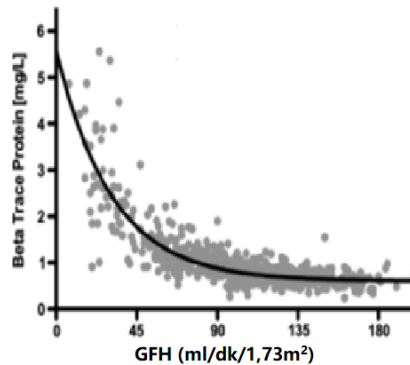
BTP, 168 amino asitli ve 23-29 kDa arasında olduğu tahmin edilen bir moleküler kütle ile amonomerik glikoproteindir. Moleküler kütlesi, üç pozisyonda, Asn^{51} , Asn^{56} ve Asn^{78} ' de N-glikozile olup olmamasına bağlıdır (131). BTP' nin hem PGD2 üreten bir enzim hem de retinoid taşıyıcı olarak işlev gören iki işlevli bir protein olduğuna dair kanıt vardır (134).

BTP mRNA öncelikle koroid pleksusta ve daha az derecede oligodendrositlerde gösterilmiştir (135). Aynı zamanda insan pakimeninksinde de gösterilmiştir (136). Lomber beyin omurilik sıvısında bulunan BTP büyük olasılıkla pakimeninks içindeki fibroblastlardan ve koroid pleksusun epitel tabakasından kaynaklanmaktadır (136). BTP' nin glomerüler filtrasyon ile böbrekler yoluyla elimine edildiği, daha sonra tübüler hücreler tarafından alındığı ve N-terminal truncated formunun üretilmesi için lizozomları içinde aktif olarak ayrıştığı görülmektedir. Bununla birlikte, denovo sentezi, Henle ve glomerüllerin döngüsünde ve genital organlarda, özellikle testis ve epididimde de görülür (137, 138). Olsson ve Nord tarafından yapılan bir çalışma femoral sinirin beyaz maddeden daha az BTP içerdiğini göstermiştir. İmmünohistokimyasal çalışmalar BTP' nin oldukça gelişmiş memelilere (maymun ve insan) özgü olduğunu göstermektedir (138).

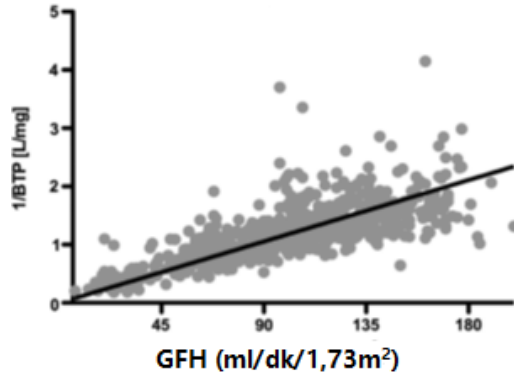
BTP ayrıca insan kalbinde de gösterilmiştir. Koroner dolaşım sırasında insan plazmasına salgılanır (139, 140).

Diğer LMWP' ler gibi BTP de bobreklerden glomerüler filtrasyonla serbestce süzülüp proksimal tübülüs hücreleri tarafından yeniden emilerek burada metabolize olur. Kreatininin aksine tübüler salgılanması ve dolayısıyla da idrardan atılımı olmaz.

1999 yılında Priem ve arkadaşları, BTP' yi yeni bir GFH belirteci olarak tanımlamışlardır (141). Aynı yıl, Melegos ve arkadaşları, ileri KBH' lı hastalarda yüksek serum BTP düzeylerini tanımlamıştır (142). GFH ve BTP arasındaki ilişki, Şekil-4 ve Şekil-5' te gösterilmiştir. ⁹⁹Tc-DTPA ile ölçülmüş GFH ile böbrek taraması yapılan 2–18 yaş arası 825 çocukta GFH ve 1/BTP arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir.



Şekil 4. Farklı evrelerde kronik böbrek hastalığı olan 825 çocukta ⁹⁹Tc-DTPA ile ölçülmüş GFH ve BTP arasındaki ilişki.



Şekil 5. Farklı evrelerde kronik böbrek hastalığı olan 825 çocukta ^{99}Tc -DTPA ile ölçülmüş GFH ve 1/ BTP arasındaki ilişki.

2003 yılında Donadio ve arkadaşları ileri evre KBH' lı 60 hastada serumda BTP çalışmış ve BTP' nin GFH' nin bir belirteci olarak kullanılabilirliğini doğrulamıştır (143). 2004 yılında Kobata ve arkadaşları BTP' nin tip 2 diyabetik nefropatisi olan hastalarda KBH' nin erken evrelerini tahmin edebileceğini öne sürmüştür (144). Woitas ve arkadaşları, BTP' nin duyarlılık ve özgüllüğünü sistatin C' den biraz daha düşük bulmuşlardır (145). 2005 yılında Huber ve Risch, GFH' nin bir belirteci olarak BTP' nin aşağıdaki avantajlarını özetlemiştir (146):

- (i) serum kreatinininden daha duyarlıdır, ancak sistatin C' den daha duyarlı değildir;
- (ii) sistatin C ile benzer bir tanı performansına sahiptir ve
- (iii) kortikosteroidlerden etkilenmez.

Bir çalışma, hem yetişkinler hem de çocuklarda GFH' yi belirlemek için geliştirilmiş ve onaylanmış BTP kullanılan denklemler formüle etme gereğini vurgulamıştır (147-149). White tarafından yapılan bir çalışmada, BTP tek başına GFH değişkenliğinin %75.6' sını oluşturmuştur. Formülü aşağıdaki gibidir:

$$\text{GFH (ml/dk/1,73 m}^2\text{)} = 1,678 \times \text{BTP}^{-0,758} \times \text{kreatinin}^{-0,204} \times 0,871^{\text{kadın}}$$

Benlamri ve arkadaşlarının 387 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA temelli GFH, serum kreatinin ve BTP ölçülmüştür. GFH' yi tahmin etmek için BTP temelli bir formül, aşamalı doğrusal regresyon analizi kullanılarak türetilmiştir. Oluşturulan formülü doğrulamak için, yazarlardan biri (RN) eşzamanlı olarak

belirlenen serum BTP seviyelerine ve ^{99m}Tc DTPA böbrek taramalarına dayanan yeni bir veri elde etmiştir. Eşlik eden nükleer GFH ve serum kreatinin tahminleri olan 103 hastada 125 BTP ölçümüne dayanan yeni bir doğrulama verisi elde etti (tablo-7) (148). Nükleer böbrek taramasına dayanan GFH, BTP kullanılarak hesaplanan eGFH ile Schwartz formülü ile kreatinin temelli eGFH 'den daha iyi bir sonuç vermiştir. Sonuçlar kabul edilebilir ve tüm grup için ortalama $-1,4$ (%28 SD) sapması vardı. Ayrıca, makul büyüklükte bir kontrol grubunda doğrulama neredeyse aynı sonucu vermiştir. Bu formül aşağıdaki gibidir:

$$\text{GFH} = 10^{(1,902 + (0,9515 \times \text{LOG}(1/\text{BTP})))}$$

Tablo 7. BTP* veya Schwartz formülüne dayanan GFH** tahminleri ile ölçülmüş GFH arasındaki ilişki

Belirteç		Bias (%)	Standart Deviasyon	%95 CI***
Formül için kullanılan veri kümesi (n: 474)	Schwartz GFH	-0,97	35,11	-69,79 – 67,85
	BTP GFH	1,21	27,97	-53,61 - 56,02
Doğrulama için kullanılan veri kümesi (n: 125)	Schwartz GFH	-7,17	27,85	-61,75 – 47,42
	BTP GFH	1,03	29,51	-56,81 - 58,87
*BTP: Beta-trace protein; **GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, ***CI:Confidence Interval				

Daha sonra formül oluşturma veri kümesi erkekler (n: 258) ve kadınlar (n: 216) için ayrı ayrı analiz edilmiştir. Cinsiyete özgü iki yeni veri seti yaş, boy, kilo, VYA, kreatinin, Schwartz GFH, GFH, BTP ve 1/BTP için anlamlı farklılık göstermemiştir (148). Erkekler için formül:

$$\text{GFH} = 10^{(1,92 + (0,98 \times \text{LOG} (1/\text{BTP})))}, r^2 = 0,792$$

Kadınlar için formül:

$$\text{GFH} = 10^{(1,90 + (0,89 \times \text{LOG} (1/\text{BTP})))}, r^2 = 0,723$$

Erkeklerle özgün formül her iki cinsiyet için türetilmiş formülle Bland-Altman analizi ile karşılaştırıldığında GFH' yi hafifçe daha düşük tahmin ettiği gösterilmiştir. Tersine, kadınlara özgün formül her iki cinsiyet için türetilmiş formül ile karşılaştırıldığında hafif daha yüksek tahmin ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle cinsiyete özgün denklemler yerine her iki cinsiyet için üretilmiş olan denklemim kullanılması önerilmektedir.

Samantha ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada iki cinsiyet arasındaki yağ kitlesindeki farklılıklar nedeniyle LMWP' nin GFH belirteçleri performansını etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Hipotez olarak, GFH' nin yeni bir belirteci olan BTP' nin tanısal performansının erkeklerde kızlardan daha iyi olacağı öne sürülmüştür. Kreatinin temelli tahmini GFH, boy, kilo, serum kreatinin ve BTP, ^{99m}Tc-DTPA temelli GFH ölçümü yapılmış olan 755 çocuk ve ergende (331 kız) bakılmıştır. Erkekler ve kızlar, formül oluşturma gruplarına (284 erkek ve 220 kız) ve formül doğrulama gruplarına (140 erkek ve 111 kız) ayrılmıştır. BTP, kreatinin ve boy kullanılarak oluşturulan tahmini GFH formülleri, log ile dönüştürülen verilerin aşamalı olarak doğrusal regresyon analizi ile türetilmiştir. Cinsiyete özgü eGFH' lerin regresyon çizgilerinin eğimi karşılaştırılmıştır. ^{99m}Tc-DTPA ile ölçülmüş GFH ve hesaplanan eGFH arasındaki uyumu test etmek için hem erkeklerde hem de kızlarda bu denklemin yanı sıra daha önce kurulmuş olan Benlamri, White ve Schwartz formülleri için Bland-Altman analizi kullanılmıştır (150). GFH aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanmıştır:

$$GFH_{\text{erkek}} = 10^{(2,824 - 0,461 \times \log BTP \text{ (mg/L)} - 0,679 \times \log[88,4 \times \text{kreatinin(mg/L)}] + 0,00259 \times \text{boy (cm)})}$$

$$GFH_{\text{kız}} = 10^{(2,772 - 0,433 \times \log BTP \text{ (mg/L)} - 0,661 \times \log[88,4 \times \text{kreatinin(mg/L)}] + 0,00256 \times \text{boy (cm)})}$$

Bland-Altman analizi ile erkekler için olan denklemin kızlara göre daha iyi performans gösterdiği görülmüştür. Yazarlar bu formüllerin, önyargı, kesinlik ve doğruluk açısından önceki Benlamri, White ve Schwartz formüllerinden önemli ölçüde daha iyi performans gösterdiğini savunmuşlardır (150).

Birçok çalışma, üriner BTP' yi tübüler ve glomerüler böbrek hasarı için yeni bir belirteç olarak göstermiştir (151-157). Son yıllarda, BTP' nin sistatin C' ye benzer duyarlılıkta bir GFH belirteci olduğunu gösteren çalışmalar vardır (158-161). Sadece

bir çalışma BTP' nin daha düşük duyarlılıkta olduğunu bulmuştur (162). Tüm bu çalışmalar, BTP ve sistatin C' nin KBH ilerlemesini eşit derecede gösteren güçlü belirteçler olduğunu göstermektedir (161).

Yenidoğanlarda böbrek fonksiyonunun izlenmesi, ilaçların güvenli ve doğru dozunun belirlenmesi açısından önemlidir. Yenidoğanlarda inülin klirensi gibi altın standart GFH ölçümlerinin uygulanamaması nedeniyle böbrek fonksiyonunun doğrudan değerlendirilmesi güçtür. Yenidoğanlarda serum kreatinin, plasental transfer nedeniyle doğumdan sonra en az 72 saat boyunca maternal böbrek fonksiyonundan etkilenir (163, 164). Ayrıca doğumdan sonraki dönemde böbrek fonksiyonlarının postnatal adaptasyonu GFH' de günlük değişikliklere neden olmaktadır (163, 165). Düşük moleküler ağırlıklı proteinleri yenidoğan böbrek fonksiyonunun belirteçleri olarak değerlendiren birkaç çalışma vardır. Konsantrasyonları maternal böbrek fonksiyonundan etkilenmezse, hem sistatin C hem de BTP' nin yenidoğan böbrek fonksiyonunun belirteçleri olarak işlev görebileceği düşünülmüştür. Parvex ve arkadaşları, Plebani ve arkadaşları ve Bökenkamp ve arkadaşları, sistatin C' nin plasentayı geçmediğini öne sürmüşlerdir. Parvex ve arkadaşları herhangi bir maternal sistatin C değeri bildirmemiştir ve sistatin C' nin plasentayı geçmediği varsayımına dayanarak çalışmalarını yürütmüşlerdir (166-168). Sistatin C, mRNA plasentada bol miktarda eksprese edilir (169). Öte yandan BTP, gebe kadınlarda daha çok inülin gibi davranır (170). Yapılan bir çalışma, BTP' nin plasentayı geçmediği için sistatin C' den farklı davrandığını, buna karşın maternal ve fetal sistatin C arasında zayıf fakat anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. 128 sağlıklı anne-bebek üzerinde yapılan bu çalışmalar bu sonuçları desteklemektedir (171). BTP' nin maternal böbrek fonksiyonlarından etkilenmediği için yenidoğan böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde daha iyi bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonu inülin veya nükleer yöntemler kullanılarak mGFH gibi standart yöntemle karşılaştırılmadığından kesin bir sonuca varmak zordur. Preeklampsili 57 kadında BTP temelli GFH ölçümleri yapılmış ve sonuçlar kreatinin, ürat, sistatin C ve B2M ile karşılaştırılmıştır. İlginç bir şekilde, BTP en iyi tanı performansı göstermiştir (172). Aynı grubun 398 sağlıklı gebe üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada, hem BTP hem de sistatin C' de üçüncü trimesterde artış olduğunu gösterilmiştir (173). Gebeliğin son trimesterine doğru inülin klirensine kıyasla sistatin

C ve BTP' nin davranışını belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm bu bulgular, sistatin C' nin BTP' den neden farklı davrandığına dair spekülasyonlara yol açmaktadır. Yukarıdaki çalışmalarda gösterildiği gibi, plasentada Sistatin C bolca eksprese edilirken BTP sadece orta derecede eksprese edilmektedir. Çalışmalarda elde edilen sonuçlar, kordon kanında, anne kanından daha yüksek BTP seviyeleri bulan Shiki ve arkadaşlarının bulguları ile uyumludur (174). Ayrıca BTP' yi amniyotik sıvı içinde de tanımlamışlardır ve bu nedenle amniyotik hücrelerden ve fetal idrardan kaynaklandığı sonucuna varmışlardır.

Yapılan erişkin hasta ağırlıklı çalışmalarda BTP ile GFH arasında kuvvetli negatif ilişki saptanmıştır. Donadio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15-83 yaş arasındaki hastalarda idrarda ve serumda bakılan BTP ve GFH arasında negatif ilişki gösterilmiştir (175). İdrar BTP (U-BTP) değerleri evre-2 KBH hastalarında evre-1 KBH hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. BTP' nin fraksiyonel klirensinin (FEBTP) GFH' nin azalmasıyla birlikte belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir; bu durum KBH evresi arttıkça BTP' nin tübüler reabsorpsiyonunun azaldığı şeklinde yorumlanmıştır. İdrar BTP' sinin GFH $<90 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olduğunda anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Ancak bu artış serum kreatinin ve S-BTP değerlerinde U-BTP' ye göre daha anlamlı bulunmuştur. İdrar BTP' sinin duyarlılığı ise serum kreatinin ve S-BTP ile benzer saptanmıştır (175).

Bhavsar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SDBH' na gidişi göstermede eGFH, sistatin C, S-BTP ve serum kreatinin değerleri karşılaştırılmış, S-BTP düzeyi ile SDBH arasındaki ilişki, diğer belirteçlere göre daha güçlü bulunmuştur (176).

Ölçülmüş GFH' ye kıyasla, eGFHcr' nin doğruluğu, kreatininin renal tübüler sekresyonunun olması ve serum kreatinin düzeyinin hasta özelliklerine göre değişkenlik göstermesi (yaş, cinsiyet, ırk, boyut, kas kitlesi, diyet vs) nedeniyle sınırlıdır. Bu nedenle Liu ve arkadaşları GFH hesaplamasında kreatinin dışında LWMPs' in kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Çalışmada hasta demografik ve antropometrik özellikleri ile BTP, B2M, sistatin C ve kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Kreatinin seviyesi erkek cinsiyet, siyah ırk, vücut yüzey alanı, boy ve artmış idrar kreatinin atılımı ile ilişkili bulunmuştur. Kreatinin ve BTP seviyeleri ile erkek cinsiyet ve idrar protein atılımı arasında kuvvetli pozitif ilişki, siyah ırkla ise kuvvetli negatif ilişki saptanmıştır. B2M seviyesi ile sadece idrar protein atılımı

arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır. Kreatinin düzeyleri gibi, LMWPs de GFH dışında demografik ve antropometrik faktörler ile ilişkilidir. Bu ilişkilerin tanımlanmasının bu belirteçlere dayalı eGFH hesaplamasının doğruluğunu artırabileceği düşünülmüştür. Kreatinin, BTP, B2M ve sistatin C' nin hasta özellikleriyle ilişkilerindeki farklılıklardan dolayı çoklu belirteçlerin dahil edildiği yöntemlerle daha doğru eGFH hesaplanabileceği öngörülmüştür (177).

Warner ve arkadaşları 72-98 yaş arasındaki hastalarda yaptıkları çalışmada GFH' yi tahmin etmede sistatin C, kreatinin, BTP ve B2M' yi karşılaştırmışlardır. Sistatin C ve BTP ile yapılan ölçümler eGFH' yi daha düşük saptarken, B2M ile yapılan ölçümler eGFH' yi daha yüksek saptamıştır. Sistatin C' ye bağlı ölçümler, diğer belirteçlere göre daha doğru saptanmıştır. BTP ve kreatininin en düşük duyarlılığa sahip oldukları görülmüştür. Kreatinin ve sistatin C' nin birlikte kullanılarak saptanılan GFH' nin en yüksek doğruluğa sahip olduğu görülmüştür; mGFH ≥ 45 ml/dk/1,73 m² olan katılımcılar için doğruluk tüm ölçümler için %90' a yakın veya bu değerin üzerinde saptanmıştır. mGFH 45 ml/dk/1,73 m² nin altında olduğunda ise daha düşük doğruluk oranları saptanmıştır. Sadece sistatin C içeren denklemler, düşük mGFH grubunda (GFH <45 ml/dk/1,73 m²) %90' ın üzerinde doğruluk saptarken BTP ve/veya B2M' ye dayanan ölçümlerde ise %70' in altında doğruluk saptanmıştır (178).

Yetişkin çalışmalarından daha az çocuk çalışması vardır. Yapılan bir çalışma, 2-18 yaş arası KBH' sı olan 75 çocukta ve 150 kontrol hastasında BTP çalışılmış ve GFH <90 ml/dk/1,73 m² yi tespit etmek için tanısal duyarlılığını analiz etmişlerdir. BTP, serum kreatinin ile kıyaslandığında GFH' deki azalmayı göstermede duyarlılığı %30 artırmıştır, ancak Sistatin C' den daha iyi olduğu gösterilememiştir (179). Donadio ve arkadaşları, BTP için mükemmel korelasyon katsayısı r: 0,924 ile benzer sonuçlara sahiptir (143). Bökenkamp ve arkadaşları, BTP ve GFH arasında iyi bir ilişki göstermiştir. Aslında bu çalışma, GFH hafifçe azaldığında BTP' nin sistatin C' den daha iyi bir tanı duyarlılığına sahip olduğunu göstermiştir (180). Daha sonraki bir çalışmada, kortikosteroid alan hastalarda sistatin C' de BTP' ye göre daha az değişkenlik olduğu gösterilmiştir (181). Bu çalışma nefrotik sendromlu çocuklarda yapılmıştır. Steroidlerin problem olup olmadığı veya nefrotik sendrom nüksü ile ilişkili sıklıkla yükselen trigliseritlerin suçlanıp suçlanmayacağı belirsizdir (182, 183).

Pham-Huy ve arkadaşlarının anormal kas kitlesi olan spina bifida hastalarında yaptıkları çalışmada, sadece sistatin C' nin GFH' yi güvenilir şekilde ölçtüğünü göstermişlerdir. Bu bulgular Morgan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı da desteklemektedir (184, 185).

Sonuç olarak hem sistatin C hem de BTP serum kreatinin ile karşılaştırıldığında GFH' nin hesaplanmasında üstün belirteçler olduğu şeklindedir (186). Serum kreatinin büyüme ve sürekli artan kas kitlesi nedeniyle çocukluk çağı boyunca dramatik bir şekilde dalgalandığından, her iki LMWP çocuklarda yetişkinlere göre çok daha avantajlıdır.

BTP kullanarak GFH' yi tahmin etmek için bir formül bulmaya odaklanan 3 çalışma vardır. White ve arkadaşlarının bulduğu formül Benlamri ve arkadaşlarının formülüne göre daha üstün olabilir çünkü yetişkinlerde ve nakil alıcılarında da çalışılmış ve güvenilir sonuçlar elde edilmiştir (148, 149). Üçüncü çalışmada Samantha ve arkadaşları erkek ve kızlarda yağ kitlesinin etkilediğini öngörerek her iki cinsiyet için ayrı formüller oluşturmuştur. GFH' yi değerlendirmek için BTP' yi rutin olarak kullanan herhangi bir merkezin olup olmadığı bilinmemektedir. Sistatin C temelli eGFH ise çoğu zaman kreatinin ile kombinasyon halinde birçok merkezde kullanılmakta olup klinik rutinin bir parçası haline gelmiştir (187). Birlikte ele alındığında, BTP, kreatinine göre çocuklarda ve ergenlerde daha iyi performans gösteren bir endojen GFH biyobelirtecidir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada KBH olan çocuklarda serum BTP (S-BTP) ve idrar BTP (U-BTP) düzeyleri araştırıldı ve GFH’ deki bozulma ve SDBH gelişimi ile ilişkisi değerlendirildi.

Çalışma 3 bölümden oluştu:

- 1) Çalışma ve kontrol gruplarının seçilmesi
- 2) Araştırma protokolü
 - a) Serum ve idrar örneklerinden BTP ve B2M ölçümü
 - b) Serum BTP ve U-BTP atılımını gösteren FEBTP ve idrar BTP/kreatinin (U-BTP/kreatinin) hesaplanması
- 3) Sonuçların değerlendirilmesi
 - Hasta ve kontrol gruplarının serum ve idrar BTP değerlerinin karşılaştırılması. Hasta ve kontrol grupları arasında serum ve idrar BTP değerlerinde anlamlı fark saptanırsa;
 - Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda evrelere göre serum ve idrar BTP değerlerinin karşılaştırılması,
 - Serum ve idrar BTP’ nin glomerüler ve tübüler fonksiyonların göstergesi olan parametreler (GFH, serum sistatin C ve B2M, idrar B2M ve mikroalbüminüri) ile ilişkisinin değerlendirilmesi,
 - Serum ve idrar BTP’ yi etkileyen faktörlerin araştırılması,
 - Beta-trace proteinin, GFH evrelemesinde, farklı değerlerde özgüllük ve duyarlılığının değerlendirilmesi ve GFH belirteci olarak BTP’ nin kullanılabilirliğinin sorgulanması planlandı.

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışma için bir hasta grubu (çalışma grubu) ve bir kontrol grubu oluşturuldu.

01 Ekim 2019 – 10 Mart 2020 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı’nda KBH Evre 1-5 tanısı ile izlenen, renal replasman tedavisi almayan, 3-20 yaş arası, idrar kontrolü olan 136 hasta çalışmaya alındı.

Aynı yaş ve cinsten ayaktan çocuk polikliniğine başvuran 43 sağlıklı çocuk ise kontrol grubuna alındı.

Olguların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

Çalışma grubu için:

- 1) Hasta yakınlarının çalışmaya katılmayı kabul etmemesi,
- 2) Hastanın akut inflamatuvar, enfeksiyöz hastalığının olması,
- 3) Malignitesi olması

hariç tutma kriterleri olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubu için:

- 1) Kronik, inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalığının olması,
- 2) Malignitesinin olması

hariç tutma kriterleri olarak belirlenmiştir.

3.1.1. İzinler ve onamlar

Çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda 26.11.2017 tarihinde, 09.2017.684 protokol koduyla onaylandı (Ek-1).

Çalışma, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı (BAPKO) tarafından desteklendi (Proje no: SAG-C-TUP-130319-0093).

Etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanan “Bilgilendirilmiş Onam Formu” sözlü olarak hasta ve ebeveynlere anlatıldı. Sonrasında hastaların velilerine okutularak yazılı onamları alındı (Ek-2).

3.2. Hastaların Değerlendirilmesi ve Ölçümler

Hastaların demografik bilgilerine takip dosyalarından ulaşıldı. Hastaların güncel antropometrik ölçümleri (boy, kilo, VYA) kan örneklerinin alındığı gün yapıldı. Rutin laboratuvar yöntemleriyle çalışılmış olan kan kreatinin, BUN, sistatin C, spot idrarda kreatinin, mikroalbümin, 24 saatlik idrarda kreatinin, protein ve mikroalbümin tetkikleri not edildi.

3.2.1. Kan ve idrar örneklerinin alınması

Hastalara çalışmada yapılacak analizlerle ilgili bilgi verilerek ve onam alınarak, rutin laboratuvar tetkiklerinin yapıldığı gün, 5 ml periferik kan örneği ve 10 cc idrar örneği alındı. Elde edilen periferik kan ve idrar örnekleri 1000 devir RPM' de 15 dakika süresince santrifüj edildikten sonra serumları ayrılarak analiz zamanına kadar -80°C derecede saklandı.

3.2.2. Labaratuvar analizleri

3.2.2.1. Beta-trace protein çalışma prensibi

Tüm örneklerden BTP ölçümü ticari Human Prostoglandin D2 Synthase ELISA Kit (Elabscience, USA) ile yapıldı. Belirlenmiş yöntemlere uygun işlemlerle hastanemiz biyokimya laboratuvarında ELISA (enzim bağımlı immün aracılı analiz) okuyucu cihazda (TECAN İNFİNİTE 2000-PRO) analiz edilerek bilgisayar ortamında belgelendi. Kitlerin analiz içi değişkenliği <%10; ölçülebilecek minimum değer 62,5 pg/mL ve maksimum değer 4000 pg/mL şeklinde üretici firma tarafından belirtilmişti.

3.2.2.2. Test yöntemi

Bu ELISA kitinde Sandwich ELISA yöntemi kullanılmaktadır. Bu kit içinde sağlanan mikro ELISA plakası, İnsan PGDS' ye özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Standartlar veya numuneler mikro ELISA plaka oyuklarına ilave edilir ve özgün antikor ile birleştirilir. Daha sonra İnsan PGDS ve *Avidin-Horseradish Peroxidase* (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş bir tespit antikoru, her mikro plaka kuyusuna art arda eklenir ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanır. Substrat çözeltisi her oyuğa ilave edilir. Sadece İnsan PGDS, biyotinlenmiş tespit antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görünmektedir. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisi ilave edilerek sona erdirilir ve renk sararır. Optik yoğunluk 450 ± 2 nm dalga boyunda *spektrofotometrik* olarak ölçülür. Optik yoğunluk değeri İnsan PGDS konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin optik yoğunluğu standart eğri ile karşılaştırılarak İnsan PGDS konsantrasyonu hesaplanmaktadır.

3.2.2.3. Beta-2 mikroglobülin çalışma prensibi

Tüm örneklerden B2M ölçümü, Human Beta-2-Microglobulin ELISA Kit (Elabscience, USA) ile yapıldı. Belirlenmiş yöntemlere uygun işlemlerle hastanemiz biyokimya laboratuvarında ELISA (enzim bağımlı immün aracılı analiz) okuyucu cihazda (TECAN İNFİNİTE 2000-PRO) analiz edilerek bilgisayar ortamında belgelendi. Kitlerin analiz içi değişkenliği $<10\%$; ölçülebilecek minimum değer 31,25 ng/mL ve maksimum değer 2000 ng/mL şeklinde üretici firma tarafından belirtilmişti.

3.2.2.4. Test yöntemi

Bu ELISA kitinde yarışmalı ELISA yöntemi kullanılmaktadır. Bu kit içinde mevcut olan mikro ELISA plakası, İnsan B2M ile önceden kaplanmıştır. Reaksiyon sırasında, numunedeki veya standarttaki İnsan B2M' si, İnsan B2M' ye özgü Biyotinlenmiş

algılama antikoru üzerindeki alanlar için katı faz destekçisi üzerinde sabit bir miktarda İnsan B2M ile yarışır. Fazla konjugat ve bağlanmamış numune standart plakadan yıkanır. *Avidin*-HRP her mikro plaka kuyusuna eklenir ve inkübe edilir. Daha sonra her oyuğa bir substrat çözeltisi ilave edilir. Enzim-substrat reaksiyonuna durdurma çözeltisi ilave edilerek sona erdirilir. Renk değişimi, 450 ± 2 nm dalga boyunda *spektrofotometrik* olarak ölçülür. Daha sonra numunelerdeki İnsan B2M konsantrasyonu, numunelerin optik yoğunluğunun standart eğri ile karşılaştırılmasıyla belirlenir.

3.2.3. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan grupların ortalama yaş, kilo, boy, VYA (m²) ve boy-kilo persentilleri hesaplanmıştır. Hasta grubunun (n:136) yaş ortalaması 148,24±55,73 ay (28-269 ay arası) idi. Vakaların %48,53' ü kız (n: 66), %51,47' si erkek (n: 70) idi. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş ortalamaları arasında fark yoktu (Tablo-8 ve Tablo-9).

Tablo 8. Hasta ve kontrol grupları arasındaki cinsiyet dağılımı

	Hasta n: 136		Kontrol n: 43		p
	n	%	n	%	
Kadın	66	(48,53)	27	(62,79)	0,103
Erkek	70	(51,47)	16	(37,21)	
Ki-Kare Testi					

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve antropometrik verileri

	Hasta					Kontrol					p
	ortalama	s.s	ortanca	min.	mak.	ortalama	s.s	ortanca	min.	mak.	
Yaş (ay)	148,24	±55,73	144,00	28	269	133,53	±48,19	134,00	43	214	0,137
Kilo	41,68	±19,63	40,50	12,5	105	38,40	±15,01	38,00	12,8	70	0,514
Boy (cm)	141,98	±23,29	145,00	87	180	141,31	±20,51	145,00	94	175	0,752
VYA* (m²)	1,24	±,36	1,30	0,56	1,73	1,21	±,33	1,24	0,57	1,73	0,513
*VYA:vücut yüzey alanı Mann Whitney-U Testi											

KBH tanılı hastaların %20,5' i 3. persentilin altında, kontrol grubunun ise %27,9' u 25-50. persentilde idi. Boy persentillerine bakıldığında, KBH tanılı hastaların %22,2' si 3. persentilin altında, kontrol grubunun ise %23,3' ü 50-75. persentilde idi (Tablo-10). Hasta grubunda boy ve kilo persentili 3. persentilin altında olan hasta sayıları anlamlı derecede fazla idi (p <0,05).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun persentil eğrilerine göre dağılımları

Persentil Değerleri	Kilo				Boy			
	Hasta (n)	%	Kontrol (n)	%	Hasta (n)	%	Kontrol (n)	%
<3	28	20,5	2	4,6	37	22,2	2	4,6
3-10	17	12,5	4	9,3	18	13,2	8	18,6
10-25	15	11	7	16,2	15	11	5	11,6
25-50	20	14,7	12	27,9	14	10,2	7	16,2
50-75	26	19,1	9	20,9	12	8,8	10	23,3
75-90	8	5,8	4	2,9	13	9,5	5	11,6
90-97	12	8,8	3	6,9	7	5,1	3	6,9
≥97	10	7,3	2	4,6	9	6,6	3	6,9

Çalışmaya alınan çocuklarda KBH etiyojisinin %69,1' ini ürolojik hastalıklar oluşturmakta idi. Bunların %39,7' sini vezikoüreteral reflü, %13,9' unu ise nörojen, mesane %10,2 sini obstrüktif üropati, oluşturmaktaydı. Ayrıca hastaların %11' ini kistik böbrek hastalıkları ve %9,5' unu kalıtsal/metabolik hastalıklar oluşturmakta idi (Tablo-11).

Hasta ve kontrol grubunda S-BTP ve U-BTP değerleri karşılaştırıldı. Serum BTP değerleri, KBH grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (p:0,008). Hastalarda U-BTP, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p: 0,043). İdrarda BTP atılımını daha doğru değerlendirebilmek için U-BTP/kreatinin ve FEBTP hesaplandı. Hasta grubu U-BTP/kreatinin, kontrol grubuna göre yüksek idi (p: <0,001). Hasta grubu FEBTP, kontrol grubuna göre yüksek saptandı (p:<0,001) (Tablo-12).

Kronik böbrek hastalığı olan grupta serum kreatinin, BUN, serum B2M, mikroalbumin/kreatinin, idrar B2M, idrar B2M/idrar kreatinin (mcg/gr) ve FEB2M değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Modifiye Schwartz GFH ve klasik Schwartz GFH değerleri, KBH grubunda beklendiği üzere kontrol grubuna göre düşük saptandı (p: <0,001) (Tablo-12).

Tablo 11. Çalışmadaki hastaların KBH* etiyojileri

Etiyoloji	Hasta sayısı	%
Ürolojik problemler/tübülointerstisyel hastalıklar	94	69,1
• Vezikoüreteral reflü • Obstrüktif üropati • Nörojen mesane • Kronik piyelonefrit • Nefrolitiazis+kronik piyelonefrit • Tübülointerstisyel nefrit	54 14 19 4 2 1	39,7 10,2 13,9 2,9 1,4 0,7
Primer glomerülonefrit	2	1,4
• Fokal segmental glomerüloskleroz • Diğerleri	1 1	0,7 0,7
Kistik renal hastalıklar	15	11
• Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı • Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı • Jüvenil nefrofitizis • Multikistik displastik böbrek • Diğer	8 3 1 2 1	5,8 2,2 0,7 1,4 0,7
Sekonder glomerülopatiler	5	3,6
• Hemolitik üremik sendrom	5	3,6
Kalıtsal/metabolik hastalıklar	13	9,5
• Alport hastalığı • Sistinozis • Dent hastalığı • Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis	8 3 1 1	5,8 2,2 0,7 0,7
• Hipoplazi/displazi/aplazi	6	4,4
• Böbrek kanserleri	1	0,7
*KBH: kronik böbrek hastalığı		

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun serum ve idrar BTP* değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta					Kontrol					p
	ortalama	s.s	ortanca	min.	mak.	ortalama	s.s	ortanca	min.	mak.	
Serum BTP* (mg/L)	0,36	±0,14	0,34	120,99	0,84	0,29	±0,13	0,29	0,01	0,54	0,008
İdrar BTP* (mg/L)	0,03	±0,02	0,02	0,0006	0,11	0,02	±0,02	0,02	0,00	0,06	0,043
BTP*/kreatinin (mg/g kreatinin)	87,69	±107,90	42,78	0,002	586,21	21,47	±30,41	13,86	0,61	154,4	<0,001
Fraksiyone BTP* atılımı (spot kreatinin) (FEBTP)	0,44	±0,71	0,15	0,002	4,16	0,04	±0,06	0,02	0,00	0,15	<0,001
Serum kreatinin (mg/dl)	1,38	±1,12	1,01	0,26	7,02	0,46	±0,12	0,44	0,25	0,71	<0,001
BUN** (mg/dl)	26,68	±18,17	20,00	7	108	10,42	±1,89	10,00	7	14	<0,001
Modifiye Schwartz GFH***	66,04	±40,44	58,55	9,65	218,06	131,58	±23,18	131,98	91	186,5	<0,001
Klasik Schwartz GFH***	93,24	±55,98	81,65	16,4	290,4	179,21	±31,37	180,51	121	248,3	<0,001
Mikroalbumin/kreatinin (mg alb/gr kreatinin)	870,28	±2042,20	217,96	0,2	20560,10	19,08	±30,33	8,02	0,17	163,9	<0,001
Serum B2M**** (mg/l)	31,45	±192,96	12,78	453,4	2263,03	8,64	±3,21	8,83	453,4	13580,83	<0,001
İdrar B2M**** (mg/l)	11,71	±15,06	2,02	45	47,69	1,04	±3,48	0,17	0,05	15,68	<0,001
Fraksiyone B2M**** atılımı (spot kreatinin) (FEB2M)	7,06	±23,23	0,36	0,0001	245,13	0,22	±0,95	0,01	0,00	5,52	<0,001
*BTP: Beta-trace protein; **BUN: Kan üre azotu; ***GFH: Glomerüler filtrasyon hızı ****B2M: Beta-2 mikroglobülin											
Mann Whitney-U Testi											

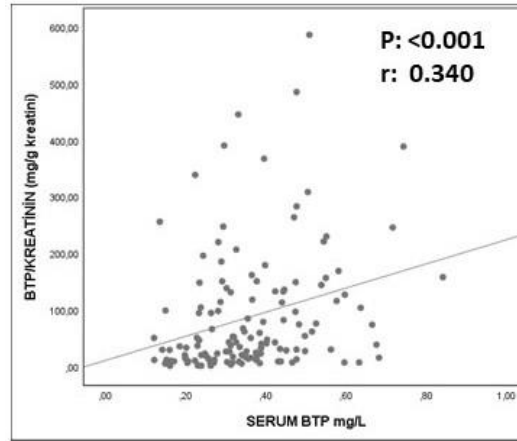
Çalışmaya katılan hastalar 24-saat-CCl göre KBH evre gruplarına ayrıldı. Glomerüler filtrasyon hızı 90 ml/dk/1,73 m² ve üzerinde olanlar evre-1; 60-90 ml/dk/1,73 m² arasında olanlar evre-2; 30-59 ml/dk/1,73 m² arasında olanlar evre-3; 15-29 arasında olanlar veya <15 ml/dk/1,73 m² olup renal replasman tedavisi almayanlar evre-4 grubunu oluşturdu (Tablo-13). Hastaların S-BTP, U-BTP, U-BTP/kreatinin değeri, FEBTP, BUN, sistatin C, idrar mikroalbumin/kreatinin, 24 saatlik idrarda mikroalbumin, 24 saatlik idrarda protein atılımı, serum B2M, idrar B2M, idrar B2M/kreatinin (mcg/gr kreatinin) ve FEB2M evre gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirildi.

Evre arttıkça S-BTP artmakta idi (Tablo-13). Serum BTP ve KBH evreleri arasındaki farkın hangi evreler arasında olduğuna bakıldı. Ortalama S-BTP değerleri evre-1 hastalarda, evre-3 ve evre-4' e göre anlamlı derecede düşük saptanırken evre-1 ve evre-2 hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. S-BTP ve evreler arasındaki bu ilişki U-BTP arasında da saptandı. İdrar BTP' si Evre-1 hasta grubunda Evre-3 ve Evre-4'e göre düşüktü ancak evre-1 ve 2 arasında anlamlı fark bulunmadı. Evre-2 değerleri Evre-4' e göre düşük olarak saptandı (p: <0,001) (Tablo-13).

Tablo 13. Serum ve idrar BTP (S-BTP ve U-BTP) değerlerinin GFH evrelerine göre değişimi

	Evre-1 KBH [∞]			Evre-2 KBH			Evre-3 KBH			Evre-4 KBH			p
	ortalama	s.s	ortanca	ortalama	s.s	ortanca	ortalama	s.s	ortanca	ortalama	s.s	ortanca	
S-BTP (mg/L)*	0,30	±0,12	0,31	0,33	±0,12	0,32	0,42	±0,17	0,38	0,41	±0,14	0,40	<0,001
U-BTP (mg/L)**	0,02	±0,01	0,01	0,03	±0,02	0,02	0,03	±0,02	0,03	0,04	±0,02	0,04	<0,001
BTP***/kreatinin (mg/g kreatinin)	26,03	±41,70	13,83	51,19	±72,23	30,09	121,47	±110,30	98,58	179,81	±126,86	148,25	<0,001
Fraksiyone BTP*** atılımı (24saatlik kreatinin) (FEBTP)	0,07	±0,08	0,05	0,18	±0,32	0,09	0,49	±0,37	0,39	1,42	±1,18	1,03	<0,001
Fraksiyone BTP*** atılımı (spot kreatinin) (FEBTP)	0,06	±0,12	0,03	0,13	±0,17	0,07	0,42	±0,34	0,34	1,30	±1,02	0,83	<0,001
Serum kreatinin (mg/dl)	0,67	±0,29	0,59	0,83	±0,34	0,76	1,47	±,52	1,35	2,85	±1,39	2,58	<0,001
BUN**** (mg/dl)	14,29	±5,36	13,00	17,20	±5,76	16,00	32,10	±13,61	30,50	48,61	±19,65	44,00	<0,001
Kreatinin klirensi (24-saat idrar toplama yöntemi) (24-saat-CCL)	143,46	±94,00	115,52	73,61	±10,35	71,74	45,71	±8,87	48,54	19,59	±5,84	20,75	<0,001
Sistatin C (mg/L)	1,01	±0,45	0,87	1,27	±0,39	1,24	2,11	±0,63	2,09	3,13	±0,76	3,07	<0,001
Mikroalbümin/kreatinin (mg alb/gr kreatinin)	231,31	±582,76	25,59	602,61	±1045,79	197,96	710,02	±980,84	293,63	2211,93	±3703,03	1493,51	<0,001
İdrar 24 saatlik mikroalbümin (mg/gün)	181,77	±504,44	16,70	241,30	±554,59	69,26	423,06	±682,56	194,09	927,86	±965,61	747,49	<0,001
Mikroalbüminüri (mg/m2/sa)	5,71	±13,87	0,51	8,08	±14,80	2,28	15,12	±22,75	7,07	31,01	±32,23	19,52	<0,001
Serum B2M***** (mg/l)	9,58	±4,90	7,84	14,17	±7,56	11,87	17,24	±8,27	16,22	93,69	±402,72	20,24	<0,001
İdrar B2M***** (mg/l)	1,82	±6,48	,17	4,91	±9,98	,76	16,59	±13,45	15,79	27,93	±14,10	29,19	<0,001
Fraksiyone B2M***** atılımı (24 saatlik kreatinin) (FEB2M)	0,31	±1,14	0,02	1,23	±3,90	0,10	14,81	±49,38	4,96	19,30	±18,67	13,62	<0,001
Fraksiyone B2M***** atılımı (spot kreatinin) (FEB2M)	0,40	±1,56	0,02	0,78	±2,06	0,09	13,00	±44,14	2,63	17,05	±17,13	12,15	<0,001
*S-BTP: Serum beta-trace protein;** U-BTP: İdrar beta-trace protein;***BTP: Beta-trace protein;****BUN: Kan üre azotu; *****B2M: Beta-2 mikroglobülin, ^GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, ∞KBH: Kronik böbrek hastalığı Kruskal Wallis Testi													

İdrar BTP/kreatinin değerleri, 24 saatlik ve spot idrar kreatinine göre bakılan FEBTP ile KBH evreleri arasındaki ilişki incelendi. Evre arttıkça U-BTP/kreatinin değerleri, 24 saatlik idrar kreatinine göre bakılan FEBTP, spot idrar kreatinine göre bakılan FEBTP değerlerinin anlamlı şekilde arttığı görüldü ($p: <0,001$) (Tablo-13). İdrar BTP/kreatinin değerleri ve KBH evreleri arasındaki farkın hangi evreler arasında olduğuna bakıldı. Evre-1 ortalama U-BTP/kreatinin değeri evre-3 ve evre-4' e göre düşüktü ve evre-2 ortalama U-BTP/kreatinin değeri evre-3 ve evre-4' e göre düşüktü ($p: <0,001$). Spot idrarda FEBTP ile evreler arasında ilişki incelendiğinde evre-1 hastalardaki fraksiyone atılım değerleri, evre-3 ve evre-4' e göre düşüktü, evre-2 hastalarda ise evre-3 ve evre-4' e göre düşüktü ve evre-3 hastalarda evre-4' e göre düşüktü ($p: <0,001$).



Şekil 6. Serum BTP ve idrar BTP/kreatinin arasındaki ilişki

Serum BTP ve U-BTP arasında saptanan anlamlı pozitif ilişkisi Şekil-6' da gösterilmiştir. Ancak bu ilişki, S-BTP' de hasta ve kontrol grupları arasında saptanan nispeten zayıf ilişkiyi destekler şekilde çok kuvvetli değildi ($r: 0,340$).

Serum BTP, U-BTP, U-BTP/kreatinin, FEBTP değerlerinin diğer GFH belirteçleri ile ilişkisine bakıldı (Tablo-14). İdrar BTP/kreatinin değerlerinin en anlamlısı B2M/kreatinin olmak üzere sırasıyla FEB2M, serum sistatin C, idrar B2M, mikroalbümin/kreatinin ile pozitif yönde ilişki gösterdiği saptandı. Aynı zamanda U-BTP/kreatinin değerinin 24-saat-CCL, klasik Schwartz ve modifiye Schwartz yöntemleriyle hesaplanan GFH ile negatif ilişkisi olduğu görüldü (Tablo-14).

Tablo 14. Serum BTP*, idrar BTP*, BTP*/kreatinin, fraksiyone BTP* atılımının diğer glomerüler filtrasyon belirteçleri ile ilişkisi

		Serum BTP* (mg/L)	İdrar BTP* (mg/L)	BTP*/kreatinin (mg/g kreatinin)	Fraksiyone BTP* atılımı 24 saatlik kreatinin (FEBTP)	Fraksiyone BTP* atılımı spot kreatinin (FEBTP)
Serum kreatinin (mg/dl)	r	0,379	0,469	0,549	0,722	0,707
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Serum sistatin C (mg/L)	r	0,464	0,572	0,705	0,798	0,795
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Modifiye Schwartz GFH**	r	-0,404	-0,479	-0,629	-0,790	-0,753
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Klasik Schwartz GFH**	r	-0,399	-0,487	-0,655	-0,805	-0,769
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24 saatlik GFH** (24-saat kreatinin klirensi)	r	-0,339	-0,574	-0,690	-0,798	-0,784
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Mikroalbümin/kreatinin (mg alb/gr kreatinin)	r	0,237	0,415	0,604	0,590	0,662
	p	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
24 saatlik idrarda mikroalbümin (mg/gün)	r	0,262	0,493	0,472	0,524	0,540
	p	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000
Mikroalbüminüri (mg/m2/sa)	r	0,264	0,503	0,513	0,548	0,561
	p	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000
Serum B2M*** (mg/l)	r	0,313	0,307	0,448	0,491	0,504
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
İdrar B2M*** (mg/l)	r	0,224	0,562	0,689	0,830	0,772
	p	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000
B2M*** /kreatinin (mcg/g)	r	0,268	0,434	0,770	0,795	0,800
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Fraksiyone B2M*** atılımı 24 saatlik kreatinin (FEB2M)	r	0,269	0,597	0,761	0,855	0,815
	p	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000
Fraksiyonel B2M*** atılımı spot kreatinin (FEB2M)	r	0,278	0,440	0,744	0,813	0,797
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
*BTP: Beta-trace protein, **GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, ***B2M: Beta-2 mikroglobülin Spearman's Korelasyon Testi						

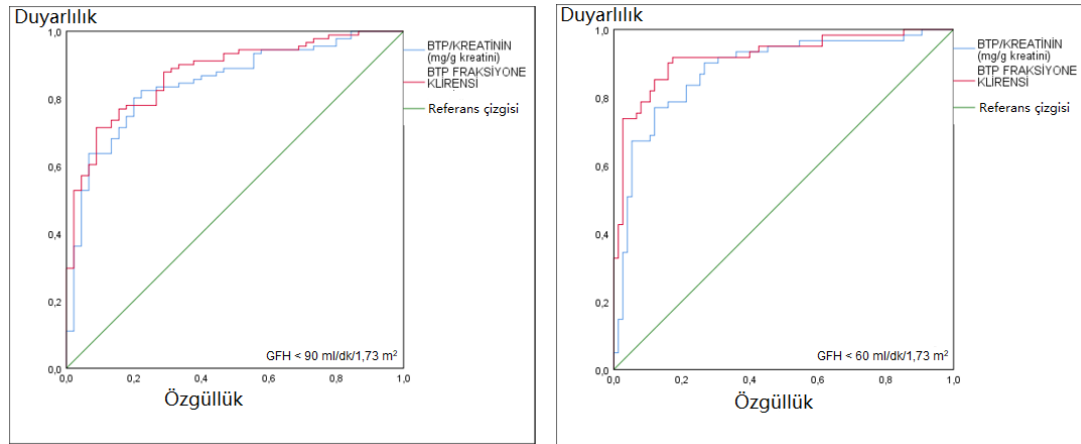
Fraksiyone BTP atılımının en anlamlısı B2M/kreatinin olmak üzere sırasıyla FEB2M, serum sistatin C, idrar B2M ve serum kreatinin ile pozitif yönde ilişki gösterdiği saptandı. FEBTP' nin 24-saat-CCl, klasik Schwartz GFH ve modifiye Schwartz GFH ile U-BTP/kreatinin gibi negatif ilişki olduğu görüldü (Tablo-14).

Çoklu regresyon analizi, U-BTP/kreatinin değerinin 3 belirteçten bağımsız etkilendiğini gösterdi. En fazla mikrobiyalbumin/kreatinin olmakla birlikte, S-BTP ve GFH değerlerinden etkilendiği görüldü. Çoklu regresyon analizi ile test edilen diğer parametrelerin (cinsiyet, yaş, kilo, boy ve VYA) U-BTP/kreatinin değerini etkilemediği gösterildi (Tablo-15).

Tablo-15. İdrar BTP/kreatinin ile serum BTP*, GFH**, idrar mikrobiyalbumin/kreatinin, cinsiyet, yaş, kilo, boy, VYA*** arasındaki çoklu regresyon analizi

BTP*/kreatinin (mg/g kreatinin)	B	Std. Hata	t	Sig.
(Sabit)	201,684	79,236	2,545	0,012
Serum BTP* (mg/L)	134,698	54,462	2,473	0,015
24 saatlik idrar GFH** (24-saat-CCl)	-0,300	0,111	-2,707	0,008
Mikrobiyalbumin/kreatinin (mg alb/gr kreatinin)	0,022	0,004	5,670	<0,001
Cinsiyet	6,661	15,436	0,432	0,667
Yaş (ay)	0,034	0,239	0,141	0,888
Kilo	-1,056	1,226	-0,862	0,391
Boy (cm)	-1,616	1,193	-1,355	0,178
Vücut yüzey alanı (m ²)	80,891	109,498	0,739	0,461

*BTP: Beta-trace protein, **GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, ***VYA: Vücut yüzey alanı



Şekil 7. İdrar BTP/kreatinin ve fraksiyone BTP atılımının (FEBTP) GFH <90 ve <60 ml/dk/1,73 m² olan hastaların (sırasıyla evre-2 ve evre-3 KBH) tanınmasında duyarlılık ve özgüllüğünü gösteren ROC eğrileri

Tablo 16. Evre-2 ve evre-3 KBH (sırasıyla GFH <90 ve <60 ml/dk/1,73 m²) hastalarının tanınmasında BTP*/kreatinin ve fraksiyone BTP* atılımının (FEBTP) farklı sınır değerlerinde duyarlılık ve özgüllük değerleri

	Sınır	Alan	p	%95 Güven aralığı	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
GFH** <90								
BTP*/kreatinin (mg/g kreatinin)	>0,14	0,847	<0,001	0,779-0,915	(71,43)	(88,89)	(92,86)	(60,61)
Fraksiyone BTP* atılım spot kreatinin, FEBTP	>28	,0875	<0,001	0,816-0,934	(81,32)	(77,78)	(88,10)	(67,31)
GFH** <60								
BTP*/kreatinin (mg/g kreatinin)	>0,15	0,880	<0,001	0,820-0,941	(90,16)	(82,67)	(80,88)	(91,18)
Fraksiyone BTP* atılım spot kreatinin, FEBTP	>60	0,921	<0,001	0,872-0,969	(77,05)	(88,00)	(83,93)	(82,50)
*BTP: Beta-trace protein, **GFH: Glomerüler filtrasyon hızı								

GFH <90 (evre-2) ve <60 ml/dk/1,73 m² (evre-3) olan hastaların tanınmasında, U-BTP/kreatinin ve FEBTP' nin farklı sınır değerlerinde duyarlılıklarını ve özgüllüklerini belirlemek için ROC eğrileri (Receiver Operating Characteristic) çizildi (Şekil-7). İdrar BTP/kreatinin sınır değeri 0,15 iken GFH <60 ml/dk/1,73 m² olan evre-3 KBH hastalarını tanımadaki duyarlılığı ve özgüllüğü çok anlamlıydı (alan: 0,880, %95 güven aralığı: 0,820-0,941, duyarlılık: %90,1, özgüllük: %82,67) (Tablo-16 ve Şekil-7). İdrar BTP/kreatinin sınır değeri 0,14 iken GFH 90 ml/dk/1,73 m² den düşük olan evre-2 KBH hastalarını tanımadaki duyarlılığı ve özgüllüğü yüksekti (alan:0,847, %95 güven aralığı: 0,779-0,915, duyarlılık: %71,4, özgüllük: %88,8). Benzer şekilde, FEBTP' nin sınır değeri 28 iken GFH <90 ml/dk/1,73 m² olan evre-2 KBH hastalarını tanımadaki duyarlılık ve özgüllükleri ve sınır değeri 60 iken GFH <60 ml/dk/1,73 m² olan evre-3 KBH hastalarını tanımadaki duyarlılık ve özgüllükleri yüksekti (sırasıyla evre-2 KBH, sınır >28, alan:0,875, %95 güven aralığı: 0,816-0,934, duyarlılık: % 81,3, özgüllük: %77,7; evre-3 KBH, sınır >60, alan:0,921, %95 güven aralığı: 0,872-0,969, duyarlılık: %77, özgüllük: %88). Sonuç olarak; U-BTP/kreatinin ve FEBTP' nin özellikle evre-3 KBH hastalarını tanımada duyarlılık ve özgüllükleri yüksek olan belirteçler olduğu saptandı.

5. TARTIŞMA

Glomerüler filtrasyon hızı, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. İnülin klirensi, GFH için halen altın standarttır ancak pahalı ve uygulaması güç bir tekniktir. En yaygın kullanılan yöntem serum endojen filtrasyon konsantrasyonu kullanılarak eGFH hesaplanmasıdır. Kreatinin en yaygın kullanılan endojen GFH belirtecidir. Ancak serum kreatinin düzeyleri yaş, ırk, cinsiyet, kas kitlesi gibi faktörlerden etkilenir. Ayrıca böbrek işlevleri azaldığında kreatininin tübüler salgılanması da arttığından bu hastalarda 24-saat-CCl de artar. Kreatinin klirensi hesabı için 24 saatlik idrar toplanması gerekmektedir ve bu özellikle küçük çocuklarda problem yaratmaktadır. Bu nedenle GFH hesaplanmasında pratik ve özgüllüğü yüksek yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı proteinlerin GFH hesaplanmasında ve SDBH' ya gidişi belirlemede kullanılması son zamanlarda önem kazanmıştır. Düşük molekül ağırlıklı proteinler 12-23 kDa moleküler ağırlığa sahip proteinlerdir. Böbrek hastalıklarında en sık kullanılan LMWPs; A1M, B2M, RBP, sistatin C ve BTP' dir.

Düşük molekül ağırlıklı proteinler üzerine en çok çalışma yapılan belirteçler sistatin C ve B2M' dir. Serum sistatin C' nin GFH tayininde kreatininden daha iyi bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Düşük molekül ağırlıklı proteinlerden sistatin C' nin GFH' yi kreatinin ve 24 saat-CCl' ye göre daha iyi yansıttığı bildirilmiştir. Yapım hızının sabit olması, glomerüllerde filtrasyona uğramaması, tübüler geri emilim ya da salgılanmasının olmaması, yaş, cinsiyet ve beslenme gibi faktörlerden etkilenmemesi nedeniyle GFH ölçümünde daha duyarlı bir yöntem olarak kullanılması önerilmektedir. Beta-2 mikroglobülin 11,8 kDa büyüklüğünde bir proteindir. Beta-2 mikroglobülin, yetişkinlerde glomerüler ve tübüler fonksiyonu değerlendirmek için kullanılabilir. Böbrek fonksiyonunun bir ölçüsü olarak eGFHcr' ne benzer bir performansa sahiptir. Ancak çocuklarda eGFHB2M uygun bir belirteç olarak bulunmamıştır. Çocuklarda tübulo-interstisyel hastalıklarda serum ve idrar B2M' de yükseklik saptanmış ve önemli bir belirteç olduğu görülmüştür. B2M aynı zamanda çok sayıda böbrek dışı hastalıkta da önemli

bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Sistatin C ve B2M' nin GFH hesaplanmasında umut verici bulguları, BTP gibi diğer LMWPs ile çalışmaların önünü açmıştır.

Prostaglandin D sentaz olarak da bilinen BTP, 23-29 kDa moleküler ağırlığına sahip düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Beta-trace protein, esas olarak merkezi sinir sisteminde glial hücreler ve koroid pleksus tarafından sentezlenir ve beyin omurilik sıvısının temel bileşenlerinden birini oluşturur. Beta-trace protein, prostaglandin D2 üreten ve salgılandıktan sonra çeşitli lipofilik maddeleri BTP olarak vücut sıvılarına bağlayan ve taşıyan çok işlevli bir proteindir. Diğer LMWPs gibi glomerüllerden serbestçe filtrasyona uğrar ve neredeyse tamamen proksimal tübül tarafından geri emilir. Üriner BTP' nin böbrekte de novo sentezlenip sentezlenmediği veya kan dolaşımından mı alındığı belirsizliğini korumaktadır. Nagata ve arkadaşları yaptıkları çalışmada maymun böbreği ve insan idrarında, N-terminal dizisine sahip BTP' yi ve N-terminali kesilmiş BTP' yi göstermişlerdir. Bu çalışmada, hem BTP mRNA' nın hem de BTP' nin bozulmamış formunun Henle halkasının hücrelerinde ve böbreğin glomerüllerinde yerleştiği saptanmıştır, bu da BTP' nin bu dokularda de novo sentezlendiğini göstermiştir. Bununla birlikte, tübüler hücrelerin lizozomlarında kesilmiş BTP formları bulunmuştur. Bu bulgular, BTP' nin tübüler hücreler tarafından geri alındığını ve N-terminal kesilmiş formu üretmek için lizozomların içinde aktif olarak parçalandığını kanıtlamaktadır (137). Beta-trace proteinin tübüler sekresyonu da yoktur. Bu nedenle, GFH ile iyi ilişki gösterir. Beta-trace proteinin artmış serum konsantrasyonları böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın bir belirtisi olarak kabul edilirken, artmış idrar atılımları tübüler hasarın bir belirtisi olarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda BTP ile GFH' deki bozulma arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Çocuklarda, GFH' deki azalmayı göstermede BTP' nin kreatininden daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (175). Ayrıca kreatinin büyüme ile birlikte artan kas kitlesi nedeniyle çocuklarda değişiklik gösterebileceğinden BTP' nin önemi çocuk yaş grubunda daha da artmaktadır. Biz de tüm bu nedenlerden dolayı çalışmamızda KBH olan hastalarda GFH' deki azalma ile S-BTP ve U-BTP arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamıza KBH olan 136 çocuk ve 43 sağlıklı kontrol alındı. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklar evrelerine göre gruplandırıldı.

Çalışmamızda, KBH olan çocuklarda S-BTP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ve evre arttıkça S-BTP değerleri artmakta idi. Ayrıca S-BTP ile GFH arasında negatif ilişki saptandı. Beta-trace protein ve GFH arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan ilk çalışmalardan birinde GFH azaldıkça S-BTP' nin arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada BTP ve GFH arasında saptanan anlamlı negatif ilişki S-BTP seviyelerinin GFH' nin bir göstergesi olabileceğini göstermiştir (r: 0,924) (143). Yapılan diğer bir çalışmada, benzer şekilde S-BTP ve GFH arasında negatif ilişki gösterilmiştir (175). Bhavsar ve arkadaşlarının Afriko-Amerikan ırkından olan hipertansif ve KBH' lı yetişkin hastalarda, sistatin C ve BTP değerlerinin SDBH' na gidişi öngördüğünü gösterebilmek amacıyla yapmış oldukları diğer bir çalışmada da S-BTP ile SDBH' na ilerleme arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada S-BTP' nin serum kreatinin ve sistatin C' ye göre SDBH' ya ilerlemeyi göstermede daha güçlü belirteç olduğu gösterilmiştir (176). Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda yapılmış olan bir çalışmada GFH' nin göstergeleri olan kreatinin, sistatin C ve B2M ile S-BTP karşılaştırılmış ve BTP' nin tanısallığı doğruluğu değerlendirilmiştir (179). Kreatinin, sistatin C, Schwartz GFH, B2M ve BTP ile mGFH ilişkisi incelenmiştir. Kreatinin ve B2M ile karşılaştırıldığında (sırasıyla r:0,500 ve 0,557) sistatin C, Schwartz GFH ve BTP ile daha anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (sırasıyla r: 0,765, 0,706, 0,653; p: <0,005). Ayrıca, S-BTP' nin kreatinine kıyasla GFH' deki azalmayı göstermede %30' dan daha fazla duyarlı olduğu gösterilmiştir ancak Sistatin C' den daha iyi olduğu gösterilememiştir. Sonuç olarak, BTP' nin, serum kreatinininden üstün olduğunu ve çocuklarda hafifçe azalmış GFH' yi tespit etmek için kullanılan sistatin C' nin bir alternatifi olduğunu, ancak Schwartz GFH tahmininden daha iyi olmadığını öngörmüşlerdir (179). Bökenhamp ve arkadaşlarının çocuklarda BTP için referans aralığı belirlemek ve BTP ile diğer LMWPs' den sistatin C ve B2M' yi karşılaştırmak için yapmış oldukları bir çalışmada ise BTP ve B2M ile GFH arasında negatif ilişki saptanmış olup sistatin C' den daha iyi tanı duyarlılığına sahip olduğunu göstermişlerdir (180). Ayrıca sistatin C' nin GFH <30 ml/dk/1,73 m² olduğunda duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir. Bu veriler, BTP' nin çocuklarda endojen GFH belirteci olma potansiyelini doğrulamaktadır (180). Biz de çalışmamızda benzer şekilde sistatin C ile S-BTP' nin iyi ilişki gösterdiklerini ve

GFH evresi azaldıkça S-BTP ile birlikte sistatin C' nin arttığını ve GFH ile negatif ilişkileri olduğunu gösterdik.

Çalışmamızda KBH olan çocuklarda U-BTP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. U-BTP; GFH ile kuvvetli negatif, sistatin C, idrarda mikroalbümin ve B2M atılımı gibi diğer KBH belirteçleri ile pozitif ilişki gösterdi. Çalışmamızda U-BTP' nin S-BTP ye göre GFH' deki azalmayı göstermede daha duyarlı olduğunu gösterdik. Yapılan bir çalışmada, U-BTP' nin GFH $<90 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olduğunda anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (175). Ancak bu artış bizim sonuçlarımızdan farklı olarak S-BTP değerlerinde U-BTP'ye göre daha anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada U-BTP değerleri evre-2 KBH hastalarında evre-1 KBH hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (175). Bizim çalışmamızda da istatistiksel fark saptanmasa da evre-2 KBH hastalarında U-BTP değerleri evre-1 KBH hastalarına göre yüksek saptanmıştır. Evre-1 ile diğer tüm evreler arasında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ayrıca, U-BTP değerlerinin özellikle GFH $<60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olan evre-3 KBH hastalarını tanımada yüksek duyarlılık ve özgüllülüğe sahip olduğu, aynı zamanda, evre-2 KBH hastalarını (GFH: $<90 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$) da ayırt etmede iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında U-BTP/kreatinin ve FEBTP değerleri karşılaştırıldı ve hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. U-BTP/kreatinin ve FEBTP' nin GFH' nin azalmasıyla birlikte belirgin şekilde arttığı gösterildi. Bu durum KBH evresi arttıkça BTP' nin tübüler reabsorbsiyonun azaldığını düşündürmektedir. Çoklu regresyon analizi yapılarak U-BTP/kreatinin ile serum BTP, GFH, idrar mikroalbümin/kreatinin, cinsiyet, yaş, kilo, boy, VYA arasındaki ilişkiyi de inceledik. U-BTP/kreatinin en fazla mikroalbümin/kreatinin' den olmak üzere serum BTP ve GFH' den etkilendiği ancak kreatinin aksine cinsiyet, kilo, boy ve VYA' dan etkilenmediği görüldü. Donadio ve arkadaşlarının 15-83 yaş arasında farklı evrelerde KBH tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada, U-BTP atılımının (BTP/kreatinin) esas olarak S-BTP ve GFH' den etkilendiğini daha az oranda da idrar albümin atılımının BTP/kreatinin'i etkilediğini göstermişlerdir. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde diğer parametrelerden etkilenmediği gösterilmiştir. Bu bulgular çalışmamızın sonuçlarına

oldukça yakındır. U-BTP ve FEBTP' nin, GFH' nin azalması ve S-BTP' deki eşzamanlı artışla birlikte aşamalı ve önemli ölçüde arttığı görülmüştür. İdrar BTP' sinin GFH ile ilişkisi, S-BTP ile GFH arasındaki ilişkisine çok benzer bulunmuştur. U-BTP' nin GFH $<90 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olan hastaları saptamadaki duyarlılığı %76,9, özgüllüğü %80 ve pozitif prediktif değeri %84,9 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da S-BTP atılımını gösteren parametrelerin GFH <90 ve $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olan KBH hastalarını tanımadaki duyarlılık ve özgüllükleri yüksek saptanmış olup Donadio' nun bulguları ile benzerdir. İdrar BTP' sinin duyarlılığı, S-BTP ve serum kreatinine oldukça benzer bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışma BTP' nin idrarla atılımının ana belirleyicilerinin S-BTP, GFH ve idrarda mikroalbümin atılımının olduğunu ve idrar BTP' sinin, eGFH $<90 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olan hastaların saptanmasında genel popülasyonu taramak için uygun invaziv olmayan bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (175).

Çalışmamızda bazı kısıtlayıcı faktörler bulunmaktadır. En önemli kısıtlayıcı faktörümüz öncelikle tübül hasarıyla seyreden ve özellikle S-BTP seviyelerinden çok U-BTP atılımını etkileyebilecek vezikoüreteral reflü gibi ürolojik hastalıklar, tübülointerstisyel hastalıklar, Dent hastalığı ve sistinozis gibi kalıtsal hastalıkların üriner atılım üzerine olan etkisi değerlendirilmemiştir. Bu hastalık gruplarında U-BTP atılımının bir kısmından ilerleyici böbrek hasarı ile birlikte primer hastalığın sorumlu olduğu mutlaklıdır. Bu etkiyi daha iyi anlayabilmek ve sonuçları daha iyi yorumlayabilmek için tüm hasta gruplarının yeterince temsil edildiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda demografik ve antropometrik ölçümler hasta ve kontrol grupları arasında benzer olsa da yaş, cinsiyet gibi demografik verilerin ve boy, kilo, VYA gibi antropometrik ölçümlerin S-BTP' ye etkisi değerlendirilmemiştir. Çalışma sonuçlarını etkilemeyecek bile olsa bu veriler literatüre katkı sağlayacaktır. Hastalarımızın KBH evrelerini hesaplarken mGFH yerine 24-saat-CCl yöntemi ile hesaplanmış eGFH' yi kullandık. Özellikle GFH $>60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olduğunda tahmini denklemler ile GFH hesaplamasında hatalar olabileceği bilinmektedir. Ancak özellikle maddi yetersizlikler ve kolay uygulanabilir olmamalarından dolayı altın standart inülin veya $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ gibi ekzojen maddeler kullanarak mGFH hesaplamak yerine, rutin poliklinik kontrollerinde olduğu gibi evreleri hesaplarken eGFH kullandık. Bu nedenle bazı hastaların evrelerinde ve dolayısıyla evreleri kullanarak yaptığımız hesaplamalarda küçük yanılsamalar olmuş

olabilir. Çalışmamızda daha önceden üretilmiş olan U-BTP veya S-BTP temelli GFH formüllerini kullanmadık ve ayrıca BTP temelli yeni formüller geliştirmedik. Özellikle U-BTP' nin diğer KBH belirteçleri ile saptadığımız çok kuvvetli ilişkisi düşünüldüğünde U-BTP temelli yeni formüllerin üretilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır. Tek başına U-BTP veya serum sistatin C gibi diğer belirteçler ile kombine edilerek mGFH' ye yakın sonuçlar veren yeni formüller üretilebilir. Bu tür çalışmaların ana hedefi bu olmalıdır. Bu açıdan U-BTP kullanılarak yeni formüllerin üretilmemiş olması ve U-BTP temelli eGFH ile diğer KBH belirteçleri ve GFH formülleri arasındaki ilişkinin incelenmemiş olması çalışmamızın diğer önemli kısıtlayıcı faktörlerinden birisidir. Çalışmamız ayrıca kesitsel bir çalışmadır. KBH evreleri ve serum ve idrar BTP düzeylerinin zamanla değişeceği düşünüldüğünde, aynı hastalara farklı evrelerde de ölçümlerin yapılabileceği prospektif çalışmaların daha objektif sonuçlar vereceği mutlaklıdır. Çalışmamız önemli kısıtlayıcı faktörleri olsa da güçlü bir çalışmadır. Çalışmamızın en önemli gücü çocuklarda bu alanda yapılmış hasta sayısı en fazla olan çalışmalardan biri olmasıdır. Bu da bize yeterli istatistiksel gücü sağlamıştır. Çalışmamızda BTP ile birlikte serum sistatin C ve serum ve idrar B2M gibi diğer LMWPs' nin de çalışılması ve aralarında kuvvetli ilişki saptanması çalışmamızın istatistiksel gücünü ve güvenilirliğini arttırmaktadır. Ayrıca çocuk nefroloji polikliniğinde KBH tanısı ile takip edilen ve çalışmaya katılmasında engel olmayan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir, bu da biası engellemiştir. Hastaları evrelere ayırırken mGFH yöntemlerini kullanmadık ancak KBH evrelerini birden fazla eGFH yöntemiyle (24-saat-CCL, klasik Schwartz ve modifiye Schwartz) doğruladık, bunun da hata payımızı azalttığını düşünmekteyiz. Tüm bu kısıtlayıcı faktörler göz önüne alındığında, KBH etiyolojisini oluşturan tüm hastalık gruplarının eşit olarak temsil edildiği, hasta sayılarının daha fazla olduğu, mGFH' nin kullanıldığı ve bu çalışmalardan çıkacak veriler ile özellikle U-BTP/mikroalbumin veya FEBTP' nin temel alındığı yeni formüllerin geliştirilebileceği prospektif çalışmalar bu alandaki eksikleri kapatabilir.

Sonuç olarak S-BTP ve U-BTP değerleri KBH olan çocuklarda artmış olup GFH' deki bozulmayı göstermede ideal bir belirteç olabileceği düşünölmüştür. BTP' nin idrarla atılımının temel belirleyicileri mikroalbümin/kreatinin, S-BTP ve GFH' dir. İdrar BTP' si, glomerüler hasarın erken evrelerinde olan genel popölasyonu taramak ve KBH erken tanısı için uygun bir belirteç olabilir.

6. SONUÇLAR

- KBH grubunda serum ve idrar BTP atılımları (U-BTP/kreatinin, FEBTP) kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.
- Serum BTP, U-BTP/kreatinin ve FEBTP evre gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde evre arttıkça bu değerlerin arttığı saptandı.
- Serum BTP, U-BTP/kreatinin ve FEBTP' nin glomerüler ve tübüler fonksiyonların göstergesi olan kreatinin, sistatin C, mikroalbümin/kreatinin, B2M/kreatinin, FEB2M, idrar B2M ile pozitif, 24-saat-CCl, klasik Schwartz ve modifiye Schwartz yöntemleriyle hesaplanan GFH ile negatif ilişkileri olduğu görüldü.
- İdrarda BTP atılımının (U-BTP/kreatinin) en fazla mikroalbümin/kreatinin olmakla birlikte, S-BTP ve GFH değerlerinden etkilendiği görüldü. Ancak U-BTP/kreatinin değerinin cinsiyet, yaş, kilo, boy ve VYA' dan etkilenmediği görüldü.
- U-BTP/kreatinin' in GFH <60 ml/dk/1,73 m² olan evre-3 KBH hastalarını tanımadaki duyarlılığı ve özgüllüğü çok anlamlı saptandı. Ayrıca evre-2 hastalarını (GFH <90 ml/dk/1,73 m²) tanımada da duyarlılık ve özgüllük değerleri tatmin ediciydi.
- Glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça U-BTP/kreatinin ve FEBTP' nin anlamlı artışı, GFH' deki bozulmayı göstermede ve erken evre KBH hastalarını tanımada bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKÇA

1. Schnaper HWJPn. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. 2014;29(2):193-202.
2. Netter FH, Colacino S. Atlas of human anatomy: Ciba-Geigy Corporation; 1989.
3. Düşünsel R, Baştuğ F. Çocuk Nefroloji El Kitabı2018. 11-2 p.
4. ANARAT A. Kronik Böbrek Hastalığı ve Takibi. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler-Özel Konular. 2008;4(1):132-43.
5. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. 2013;3(1):5-14.
6. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Annals of internal medicine. 2003;139(2):137-47.
7. William Harmon MD. NAPRTCS 2008 Annual Report - Renal Transplantation Dialysis Chronic Renal Insufficiency. 2008.
8. Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloğlu R, Çalışkan S, Peru H, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. Pediatric nephrology. 2009;24(4):797-806.
9. Davis JT, Ong DE. Retinol processing by the peritubular cell from rat testis. Biology of reproduction. 1995;52(2):356-64.
10. Schwartz GJ, Work DFJCJotASoN. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. 2009;4(11):1832-43.
11. Schwartz G, Haycock G, Edelmann C, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics. 1976;58(2):259-63.
12. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt T. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. Archives of disease in childhood. 1976;51(11):875-8.

13. Léger F, Bouissou F, Coulais Y, Tafani M, Chatelut E. Estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatric nephrology*. 2002;17(11):903-7.
14. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(3):629-37.
15. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatric nephrology*. 2003;18(10):981-5.
16. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clinical chemistry*. 2005;51(8):1420-31.
17. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *American journal of kidney diseases*. 2006;48(2):221-30.
18. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Séronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatric nephrology*. 2006;21(9):1299-306.
19. Smith HW. *The kidney: structure and function in health and disease*: Oxford University Press, USA; 1951.
20. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. 2009;20(3):629-37.
21. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DHJTJop. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. 1978;93(1):62-6.
22. Brodehl J, Gellissen K, Weber HJCN. Postnatal development of tubular phosphate reabsorption. 1982;17(4):163-71.
23. Gibb DM, Dalton NR, Barratt MTJCCA. Measurement of glomerular filtration rate in children with insulin-dependent diabetes mellitus. 1989;182(2):131-9.

24. Cole BR, GiangiacoM J, Ingelfinger JR, Robson AMJNEJoM. Measurement of renal function without urine collection: a critical evaluation of the constant-infusion technic for determination of inulin and para-aminohippurate. 1972;287(22):1109-14.
25. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner DJJoh. How to assess glomerular function and damage in humans. 1999;17(3):309-17.
26. Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E, et al. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. 1995;6(2):257-63.
27. Olsson B, Aulie A, Sveen K, Andrew EJJr. Human pharmacokinetics of iohexol. A new nonionic contrast medium. 1983;18(2):177-82.
28. Bäck S-E, Krutzen E, Nilsson-Ehle PJSjoc, investigation I. Contrast media as markers for glomerular filtration: a pharmacokinetic comparison of four agents. 1988;48(3):247-53.
29. Krutzén E, Bäck S-E, Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle PJTJol, medicine c. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate. 1984;104(6):955-61.
30. Nilsson-Ehle P, Grubb AJKiS. New markers for the determination of GFR: iohexol clearance and cystatin C serum concentration. 1994;47:S17.
31. Brown S, O'Reilly PJTJou. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard. 1991;146(3):675-9.
32. Erley CM, Bader BD, Berger ED, Vochazer A, Jorzik JJ, Dietz K, et al. Plasma clearance of iodine contrast media as a measure of glomerular filtration rate in critically ill patients. 2001;29(8):1544-50.
33. Nilsson-Ehle PJE. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate: 15 years' experience in clinical practice. 2001;13(2):48.
34. Sterner G, Frennby B, Hultberg B, Almén TJNDT. Iohexol clearance for GFR-determination in renal failure—single or multiple plasma sampling? 1996;11(3):521-5.

35. Stake G, Monn E, Rootwelt K, Monclair TJSjoc, investigation I. The clearance of iothexol as a measure of the glomerular filtration rate in children with chronic renal failure. 1991;51(8):729-34.
36. Brion LP, Fleischman AR, McCarton C, Schwartz GJJTJop. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth. 1986;109(4):698-707.
37. Piepsz A, Denis R, Ham HR, Dobbeleir A, Schulman C, Erbsmann FJTJop. A simple method for measuring separate glomerular filtration rate using a single injection of ^{99m}Tc-DTPA and the scintillation camera. 1978;93(5):769-74.
38. Rehling M, Møller M, Thamdrup B, Lund J, Trap-Jensen JJC. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of ^{99m}Tc-labelled diethylenetriaminepenta-acetate, ⁵¹Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. 1984;66(5):613-9.
39. Carlsen JE, Møller ML, Lund JO, Trap-Jensen JJJonmop, Society of Nuclear Medicine. Comparison of four commercial Tc-99m (Sn) DTPA preparations used for the measurement of glomerular filtration rate: concise communication. 1980;21(2):126-9.
40. Silkalns G, Jeck D, Earon J, Edelman Jr C, Chervu L, Blaufox M, et al. Simultaneous measurement of glomerular filtration rate and renal plasma flow using plasma disappearance curves. 1973;83(5):749-57.
41. Bajaj G, Alexander SR, Browne R, Sakarcin A, Seikaly MGJPN. ¹²⁵Iodine-iothalamate clearance in children. A simple method to measure glomerular filtration. 1996;10(1):25-8.
42. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. 2006;48(2):221-30.
43. Hellerstein S, Berenbom M, Alon US, Warady BAJPN. Creatinine clearance following cimetidine for estimation of glomerular filtration rate. 1998;12(1):49-54.
44. Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P, Wilson N, DiMaggio SJP. Timed-urine collections for renal clearance studies. 2006;21(1):96-101.

45. Odland B, Hällgren R, Sohtell M, Lindström BJKi. Is ¹²⁵I iothalamate an ideal marker for glomerular filtration? 1985;27(1):9-16.
46. Mitch WE, Walser MJN. A proposed mechanism for reduced creatinine excretion in severe chronic renal failure. 1978;21(5):248-54.
47. Levey AS, Perrone RD, Madias NEJArom. Serum creatinine and renal function. 1988;39(1):465-90.
48. Schwartz G, Haycock G, Edelmann C, Spitzer AJP. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. 1976;58(2):259-63.
49. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer AJPcoNA. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. 1987;34(3):571-90.
50. Schwartz G, Feld L, Langford DJTJoU. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. 1985.
51. Schwartz GJ, Gauthier BJTJop. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. 1985;106(3):522-6.
52. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of internal medicine*. 1999;130(6):461-70.
53. Filler G, Foster J, Acker A, Lepage N, Akbari A, Ehrich JH. The Cockcroft-Gault formula should not be used in children. *Kidney international*. 2005;67(6):2321-4.
54. Pierrat A, Gravier E, Saunders C, Caira M-V, Aït-Djafer Z, Legras B, et al. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas. *Kidney international*. 2003;64(4):1425-36.
55. Mattman A, Eintracht S, Mock T, Schick G, Secombe DW, Hurley RM, et al. Estimating pediatric glomerular filtration rates in the era of chronic kidney disease staging. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(2):487-96.
56. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.

57. Schwartz GJ, Kwong T, Erway B, Warady B, Sokoll L, Hellerstein S, et al. Validation of creatinine assays utilizing HPLC and IDMS traceable standards in sera of children. *Pediatric Nephrology*. 2009;24(1):113-9.
58. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:463-93.
59. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Hüsing J, Marggraf G, Pietruck F, Jakob H-G, et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clinical chemistry*. 2004;50(3):552-8.
60. Thompson R, Piper D, Galberg C, Chan T, Tolkoff-Rubin N, Rubin R. Adenosine deaminase binding protein, a new diagnostic marker for kidney disease. *Clinical chemistry*. 1985;31(5):679-83.
61. Cruz DN, Goh CY, Palazzuoli A, Slavin L, Calabrò A, Ronco C, et al. Laboratory parameters of cardiac and kidney dysfunction in cardio-renal syndromes. *Heart failure reviews*. 2011;16(6):545-51.
62. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney international*. 2004;66(3):1115-22.
63. Zhu J, Yin R, Wu H, Yi J, Luo L, Dong G, et al. Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. *Clinica chimica acta*. 2006;374(1-2):116-21.
64. Hwang YJ, Hyun MC, Choi BS, Chun SY, Cho MH. Acute kidney injury after using contrast during cardiac catheterization in children with heart disease. *Journal of Korean medical science*. 2014;29(8):1102-7.
65. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Current opinion in pediatrics*. 2011;23(2):194.
66. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(10):2534-43.
67. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *The Lancet*. 2005;365(9466):1231-8.

68. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *ANESTHESIOLOGY-PHILADELPHIA THEN HAGERSTOWN*. 2006;105(3):485.
69. Soveri I, Helmersson-Karlqvist J, Fellström B, Larsson A. Day-to-day variation of the kidney proximal tubular injury markers urinary cystatin C, KIM1, and NGAL in patients with chronic kidney disease. *Renal failure*. 2020;42(1):400-4.
70. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK, Wald R, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers*. 2009;14(6):423-31.
71. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Yamanouchi M, Hirata Y, Ishimitsu T, et al. Urinary liver-type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronic kidney disease. *Molecular and cellular biochemistry*. 2006;284(1-2):175-82.
72. Nakamura T, Sugaya T, Ebihara I, Koide H. Urinary liver-type fatty acid-binding protein: discrimination between IgA nephropathy and thin basement membrane nephropathy. *American journal of nephrology*. 2005;25(5):447-50.
73. Nakamura T, Sugaya T, Node K, Ueda Y, Koide H. Urinary excretion of Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein in contrast medium-induced nephropathy. *American journal of kidney diseases*. 2006;47(3):439-44.
74. Shore N, Khurshid R, Saleem M. Alpha-1 microglobulin: a marker for early detection of tubular disorders in diabetic nephropathy. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 2010;22(4):53-5.
75. Kanai M, Raz A, Goodman DS. Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. *The Journal of clinical investigation*. 1968;47(9):2025-44.
76. Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annual review of nutrition*. 1994;14(1):495-533.
77. Davis JT, Ong DE. Synthesis and secretion of retinol-binding protein by cultured rat Sertoli cells. *Biology of reproduction*. 1992;47(4):528-33.

78. Ong DE, Davis JT, O'Day WT, Bok D. Synthesis and secretion of retinol-binding protein and transthyretin by cultured retinal pigment epithelium. *Biochemistry*. 1994;33(7):1835-42.
79. Jaworowski A, Fang Z, Khong TF, Augusteyn RC. Protein synthesis and secretion by cultured retinal pigment epithelia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 1995;1245(1):121-9.
80. Ronne H, Ocklind C, Wiman K, Rask L, Obrink B, Peterson PA. Ligand-dependent regulation of intracellular protein transport: effect of vitamin a on the secretion of the retinol-binding protein. *The Journal of cell biology*. 1983;96(3):907-10.
81. Finney H, Newman D, Thakkar H, Fell J, Price C. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Archives of disease in childhood*. 2000;82(1):71-5.
82. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatric Nephrology*. 1998;12(2):125-9.
83. Dworkin LD. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2001;10(5):551-3.
84. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, et al. β -Trace protein, cystatin C, β 2-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clinical chemistry*. 2002;48(5):729-36.
85. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clinical chemistry*. 1998;44(6):1334-8.
86. Filler G, Priem F, Vollmer I, Gellermann J, Jung K. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate. *Pediatric nephrology*. 1999;13(6):501-5.
87. Ylinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen AP, Knip M. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatric nephrology*. 1999;13(6):506-9.

88. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *American journal of kidney diseases*. 2000;36(1):29-34.
89. Christensson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindström V, Lilja H. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation. *Nephron Physiology*. 2003;94(2):p19-p27.
90. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clinical chemistry*. 1999;45(10):1866-8.
91. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney international*. 2004;65(4):1416-21.
92. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clinical chemistry*. 2001;47(11):2055-9.
93. Holmquist P, Torffvit O, Sjöblad S. Metabolic status in diabetes mellitus affects markers for glomerular filtration rate. *Pediatric Nephrology*. 2003;18(6):536-40.
94. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney international*. 2003;63(5):1944-7.
95. Tkaczyk M, Nowicki M, Lukamowicz J. Increased cystatin C concentration in urine of nephrotic children. *Pediatric Nephrology*. 2004;19(11):1278-80.
96. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clinica chimica acta*. 2002;323(1-2):121-8.
97. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*. 2003;111(6):1416-21.

98. Berggård I, Bearn A. Isolation and properties of a low molecular weight β 2-globulin occurring in human biological fluids. *Journal of Biological Chemistry*. 1968;243(15):4095-103.
99. Becker JW, Reeke GN. Three-dimensional structure of beta 2-microglobulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1985;82(12):4225-9.
100. Iwata K, Matsuura T, Sakurai K, Nakagawa A, Goto Y. High-resolution crystal structure of β 2-microglobulin formed at pH 7.0. *Journal of biochemistry*. 2007;142(3):413-9.
101. Forman DT. Beta-2 microglobulin--an immunogenetic marker of inflammatory and malignant origin. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 1982;12(6):447-52.
102. Argyropoulos CP, Chen SS, Ng Y-H, Roumelioti M-E, Shaffi K, Singh PP, et al. Rediscovering beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases. *Frontiers in medicine*. 2017;4:73.
103. Diamondstone LS, Tollerud DJ, Fuchs D, Wachter H, Brown LM, Maloney E, et al. Factors influencing serum neopterin and β 2-microglobulin levels in a healthy diverse population. *Journal of clinical immunology*. 1994;14(6):368-74.
104. Juraschek SP, Coresh J, Inker LA, Levey AS, Köttgen A, Foster MC, et al. Comparison of serum concentrations of β -trace protein, β 2-microglobulin, cystatin C, and creatinine in the US population. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(4):584-92.
105. Swanson R, Tracy R, Katzmann J, Wilson D, Young D. Beta 2-microglobulin determined by radioimmunoassay with monoclonal antibody. *Clinical chemistry*. 1982;28(10):2033-9.
106. Broomfield R. A quasi-experimental research to investigate the retention of basic cardiopulmonary resuscitation skills and knowledge by qualified nurses following a course in professional development. *Journal of Advanced Nursing*. 1996;23(5):1016-23.
107. Nachbaur K, Troppmair J, Kotlan B, König P, Aulitzky W, Bieling P, et al. Cytokines in the control of beta-2 microglobulin release. II. In vivo studies with recombinant interferons and antigens. *Immunobiology*. 1988;177(1):66-75.

108. Filler G, Witt I, Priem F, Ehrich JH, Jung K. Are cystatin C and β 2-microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? *Clinical chemistry*. 1997;43(6):1077-8.
109. Yaro JA. The perception of and adaptation to climate variability/change in Ghana by small-scale and commercial farmers. *Regional Environmental Change*. 2013;13(6):1259-72.
110. Ikezumi Y, Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, et al. Beta-2 microglobulin-based equation for estimating glomerular filtration rates in Japanese children and adolescents. *Clinical and experimental nephrology*. 2015;19(3):450-7.
111. Van KA, Vlietinck R, Steels P. Estimation of glomerular filtration rate from beta 2-microglobulin serum levels in children. *The International journal of pediatric nephrology*. 1984;5(2):59-62.
112. Filler G, Alvarez-Elías AC, Westreich KD, Huang S-HS, Lindsay RM. Can the new CKD-EPI BTP-B2M formula be applied in children? *Pediatric Nephrology*. 2016;31(12):2175-7.
113. Inker LA, Tighiouart H, Coresh J, Foster MC, Anderson AH, Beck GJ, et al. GFR estimation using β -trace protein and β 2-microglobulin in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(1):40-8.
114. Labarrere CA, Woods J, Hardin J, Campana G, Ortiz M, Jaeger B, et al. Early prediction of cardiac allograft vasculopathy and heart transplant failure. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(3):528-35.
115. Swiatecka-Urban A. Joyce et al 2017. pdf. 2019.
116. Portman RJ, Kissane JM, Robson AM, Richardson A. Use of β 2 microglobulin to diagnose tubulo-interstitial renal lesions in children. *Kidney international*. 1986;30(1):91-8.
117. Tomlinson P, Dalton R, Hartley B, Haycock G, Chantler C. Low molecular weight protein excretion in glomerular disease: a comparative analysis. *Pediatric nephrology*. 1997;11(3):285-90.

118. Hettinga YM, Scheerlinck LM, Lilien MR, Rothova A, de Boer JH. The value of measuring urinary β 2-microglobulin and serum creatinine for detecting tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in young patients with uveitis. *JAMA ophthalmology*. 2015;133(2):140-5.
119. Badr M, El Koumi MA, Ali YF, El-Morshedy S, Almonem NA, Hassan T, et al. Renal tubular dysfunction in children with sickle cell haemoglobinopathy. *Nephrology*. 2013;18(4):299-303.
120. Unal S, Kotan C, Delibas A, Oztas Y. Cystatin C, beta2 microglobulin, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, retinol-binding protein, and endothelin 1 levels in the evaluation of sickle cell disease nephropathy. *Pediatric hematology and oncology*. 2015;32(4):250-7.
121. Stefanowicz J, Owczuk R, Aleksandrowicz E, Owczarzak A, Kurylak A, Adamkiewicz-Drozynska E, et al. Renal Function and Low-Molecular-Weight Proteins (Cystatin C, β 2-Microglobulin, Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin) in Child and Young Adult Cancer Survivors. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2012;34(6):461-6.
122. Salvaggio E, Menonna N, Ricci R, Ferrara P, Nardini F. Beta 2 microglobulin in the diagnosis of reflux nephropathy in childhood. *La Pediatria medica e chirurgica: Medical and surgical pediatrics*. 1988;10(1):83-8.
123. Madsen MG, Nørregaard R, Palmfeldt J, Olsen LH, Frøkiær J, Jørgensen TM. Urinary NGAL, cystatin C, β 2-microglobulin, and osteopontin significance in hydronephrotic children. *Pediatric nephrology*. 2012;27(11):2099-106.
124. Foster MC, Inker LA, Levey AS, Selvin E, Eckfeldt J, Juraschek SP, et al. Novel filtration markers as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in US adults. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(1):42-51.
125. Hochwald G, Pepe A, Thorbecke G. Trace Proteins in Biological Fluids. IV. Physicochemical Properties and Sites of Formation of γ -Trace and β -Trace Proteins. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1967;124(3):961-6.
126. Kuruvilla A, Hochwald G, Ghiso J, Castano E, Pizzolato M, Frangione B. Isolation and amino terminal sequence of β -trace, a novel protein from human cerebrospinal fluid. *Brain research*. 1991;565(2):337-40.

127. Harrington M, Aebersold R, Martin B, Merrill C, Hood L. Identification of a brain-specific human cerebrospinal fluid glycoprotein, beta-trace protein. *Applied and theoretical electrophoresis: the official journal of the International Electrophoresis Society*. 1993;3(5):229-34.
128. Zahn M, Mäder M, Schmidt B, Bollensen E, Felgenhauer K. Purification and N-terminal sequence of β -trace, a protein abundant in human cerebrospinal fluid. *Neuroscience letters*. 1993;154(1-2):93-5.
129. Watanabe K, Urade Y, Mader M, Murphy C, Hayaishi O. Identification of β -trace as prostaglandin D synthase. *Biochemical and biophysical research communications*. 1994;203(2):1110-6.
130. White DM, Mikol D, Espinosa R, Weimer B, Le Beau M, Stefansson K. Structure and chromosomal localization of the human gene for a brain form of prostaglandin D₂ synthase. *Journal of Biological Chemistry*. 1992;267(32):23202-8.
131. Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandin D synthase: structure and function. 2000.
132. Kanaoka Y, Ago H, Inagaki E, Nanayama T, Miyano M, Kikuno R, et al. Cloning and crystal structure of hematopoietic prostaglandin D synthase. *Cell*. 1997;90(6):1085-95.
133. Urade Y, Eguchi N. Lipocalin-type and hematopoietic prostaglandin D synthases as a novel example of functional convergence. *Prostaglandins & other lipid mediators*. 2002;68:375-82.
134. Tanaka T, Urade Y, Kimura H, Eguchi N, Nishikawa A, Hayaishi O. Lipocalin-type prostaglandin D synthase (β -trace) is a newly recognized type of retinoid transporter. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(25):15789-95.
135. Blödorn B, Mäder M, Urade Y, Hayaishi O, Felgenhauer K, Brück W. Choroid plexus: the major site of mRNA expression for the β -trace protein (prostaglandin D synthase) in human brain. *Neuroscience letters*. 1996;209(2):117-20.
136. Blödorn B, Brück W, Tumani H, Michel U, Rieckmann P, Althans N, et al. Expression of the beta-trace protein in human pachymeninx as revealed by in situ hybridization and immunocytochemistry. *Journal of neuroscience research*. 1999;57(5):730-4.

137. Nagata N, Fujimori K, Okazaki I, Oda H, Eguchi N, Uehara Y, et al. De novo synthesis, uptake and proteolytic processing of lipocalin-type prostaglandin D synthase, β -trace, in the kidneys. *The FEBS journal*. 2009;276(23):7146-58.
138. Olsson JE, Nord L. Immunochemical and immunofluorescence studies of beta-trace protein in different species and organs, with special reference to the central nervous system. *Journal of neurochemistry*. 1973;21(3):625-33.
139. Urade Y, Hayaishi O. Biochemical, structural, genetic, physiological, and pathophysiological features of lipocalin-type prostaglandin D synthase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*. 2000;1482(1-2):259-71.
140. Urade Y, Eguchi Y, Eguchi N, Kijima Y, Matsu-ura Y, Oda H, et al. Secretion of lipocalin-type prostaglandin D synthase (β -trace) from human heart to plasma during coronary circulation. *Eicosanoids and Other Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation, and Radiation Injury*, 4: Springer; 1999. p. 49-54.
141. Priem F, Althaus H, Birnbaum M, Sinha P, Conradt HS, Jung K. Beta-trace protein in serum: a new marker of glomerular filtration rate in the creatinine-blind range. *Clin Chem*. 1999;45(4):567-8.
142. Melegos DN, Grass L, Pierratos A, Diamandis EP. Highly elevated levels of prostaglandin D synthase in the serum of patients with renal failure. *Urology*. 1999;53(1):32-7.
143. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Donadio E, Giordani R. Serum levels of beta-trace protein and glomerular filtration rate--preliminary results. *J Pharm Biomed Anal*. 2003;32(4-5):1099-104.
144. Kobata M, Shimizu A, Rinno H, Hamada C, Maeda K, Fukui M, et al. Beta-trace protein, a new marker of GFR, may predict the early prognostic stages of patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal*. 2004;18(4):237-9.
145. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Poege U, Schiedermaier P, Spengler U, Sauerbruch T. Low-molecular weight proteins as markers for glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 2001;47(12):2179-80.
146. Huber AR, Risch L. Recent developments in the evaluation of glomerular filtration rate: is there a place for beta-trace? *Clin Chem*. 2005;51(8):1329-30.

147. White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Hussain N, Dinh L, et al. A novel equation to estimate glomerular filtration rate using beta-trace protein. *Clin Chem*. 2007;53(11):1965-8.
148. Benlamri A, Nadarajah R, Yasin A, Lepage N, Sharma AP, Filler G. Development of a beta-trace protein based formula for estimation of glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(3):485-90.
149. White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Hussain N, Dinh L, et al. Estimating GFR using serum beta trace protein: accuracy and validation in kidney transplant and pediatric populations. *Kidney Int*. 2009;76(7):784-91.
150. Witzel SH, Huang SH, Braam B, Filler G. Estimation of GFR using β -trace protein in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):401-9.
151. Vynckier LL, Floré KM, Delanghe SE, Delanghe JR. Urinary beta-trace protein as a new renal tubular marker. *Clin Chem*. 2009;55(6):1241-3.
152. Ogawa M, Hirawa N, Tsuchida T, Eguchi N, Kawabata Y, Numabe A, et al. Urinary excretions of lipocalin-type prostaglandin D2 synthase predict the development of proteinuria and renal injury in OLETF rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(4):924-34.
153. Nakayama H, Echizen H, Gomi T, Shibuya Y, Nakamura Y, Nakano K, et al. Urinary lipocalin-type prostaglandin D synthase: a potential marker for early gentamicin-induced renal damage? *Ther Drug Monit*. 2009;31(1):126-30.
154. Uehara Y, Makino H, Seiki K, Urade Y. Urinary excretions of lipocalin-type prostaglandin D synthase predict renal injury in type-2 diabetes: a cross-sectional and prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):475-82.
155. Donadio C. Serum and urinary markers of early impairment of GFR in chronic kidney disease patients: diagnostic accuracy of urinary β -trace protein. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299(6):F1407-23.
156. Dajak M, Ignjatović S, Stojimirović B, Gajić S, Majkić-Singh N. Evaluation of renal damage by urinary beta-trace protein in patients with chronic kidney disease. *Clin Lab*. 2011;57(1-2):29-36.

157. Dajak M, Ignjatović S, Stojimirović B, Gajić S, Majkić-Singh N. Urinary beta-trace protein as a tubular marker of renal dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2010;411(15-16):1154-5.
158. Spanaus KS, Kollerits B, Ritz E, Hersberger M, Kronenberg F, von Eckardstein A. Serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease. *Clin Chem*. 2010;56(5):740-9.
159. Bhavsar NA, Appel LJ, Kusek JW, Contreras G, Bakris G, Coresh J, et al. Comparison of measured GFR, serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein to predict ESRD in African Americans with hypertensive CKD. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(6):886-93.
160. Gerhardt T, Pöge U, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Sauerbruch T, Woitas RP. Is beta-trace protein an alternative marker of glomerular filtration rate in liver transplant recipients? *Liver Int*. 2011;31(9):1345-51.
161. Chen HH. β -trace protein versus cystatin C: which is a better surrogate marker of renal function versus prognostic indicator in cardiovascular diseases? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):859-60.
162. Solichova P, Novackova L, Ochmanova R, Stejskal D. Assessment of serum beta-trace protein (BTP) measurement in the prediction of glomerular filtration rate. Comparison with serum cystatin C. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2006;150(1):83-4.
163. Bariciak E, Yasin A, Harrold J, Walker M, Lepage N, Filler G. Preliminary reference intervals for cystatin C and beta-trace protein in preterm and term neonates. *Clin Biochem*. 2011;44(13):1156-9.
164. Filler G, Lopes L, Harrold J, Bariciak E. β -trace protein may be a more suitable marker of neonatal renal function. *Clin Nephrol*. 2014;81(4):269-76.
165. Filler GM. The challenges of assessing acute kidney injury in infants. *Kidney Int*. 2011;80(6):567-8.
166. Plebani M, Mussap M, Bertelli L, Moggi G, Ruzzante N, Fanos V, et al. [Determination of blood cystatin C in pregnant women during labor and in their newborns]. *Pediatr Med Chir*. 1997;19(5):325-9.

167. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(2):125-9.
168. Parvex P, Combescure C, Rodriguez M, Girardin E. Is Cystatin C a promising marker of renal function, at birth, in neonates prenatally diagnosed with congenital kidney anomalies? *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(9):3477-82.
169. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall A, Jensson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J.* 1990;268(2):287-94.
170. Akbari A, Lepage N, Keely E, Clark HD, Jaffey J, MacKinnon M, et al. Cystatin-C and beta trace protein as markers of renal function in pregnancy. *Bjog.* 2005;112(5):575-8.
171. Kristensen K, Strevens H, Lindström V, Grubb A, Wide-Swensson D. Increased plasma levels of beta2-microglobulin, cystatin C and beta-trace protein in term pregnancy are not due to utero-placental production. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(7):649-53.
172. Kristensen K, Larsson I, Hansson SR. Increased cystatin C expression in the pre-eclamptic placenta. *Mol Hum Reprod.* 2007;13(3):189-95.
173. Kristensen K, Lindström V, Schmidt C, Blirup-Jensen S, Grubb A, Wide-Swensson D, et al. Temporal changes of the plasma levels of cystatin C, beta-trace protein, beta2-microglobulin, urate and creatinine during pregnancy indicate continuous alterations in the renal filtration process. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(6):612-8.
174. Shiki Y, Shimoya K, Tokugawa Y, Kimura T, Koyama M, Azuma C, et al. Changes of lipocalin-type prostaglandin D synthase level during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004;30(1):65-70.
175. Donadio C, Bozzoli L. Urinary β -trace protein: a unique biomarker to screen early glomerular filtration rate impairment. *Medicine.* 2016;95(49).
176. Bhavsar NA, Appel LJ, Kusek JW, Contreras G, Bakris G, Coresh J, et al. Comparison of measured GFR, serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein to predict ESRD in African Americans with hypertensive CKD. *American journal of kidney diseases.* 2011;58(6):886-93.

177. Liu X, Foster MC, Tighiouart H, Anderson AH, Beck GJ, Contreras G, et al. Non-GFR determinants of low-molecular-weight serum protein filtration markers in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;68(6):892-900.
178. Werner K, Pihlsgård M, Elmståhl S, Legrand H, Nyman U, Christensson A. Combining cystatin C and creatinine yields a reliable glomerular filtration rate estimation in older adults in contrast to β -trace protein and β 2-microglobulin. *Nephron*. 2017;137(1):29-37.
179. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem*. 2002;48(5):729-36.
180. Bökenkamp A, Franke I, Schlieber M, Düker G, Schmitt J, Buderus S, et al. Beta-trace protein--a marker of kidney function in children: "Original research communication-clinical investigation". *Clin Biochem*. 2007;40(13-14):969-75.
181. Abbink FC, Laarman CA, Braam KI, van Wijk JA, Kors WA, Bouman AA, et al. Beta-trace protein is not superior to cystatin C for the estimation of GFR in patients receiving corticosteroids. *Clin Biochem*. 2008;41(4-5):299-305.
182. Strevens H, Wide-Svensson D, Grubb A. Serum cystatin C is a better marker for preeclampsia than serum creatinine or serum urate. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001;61(7):575-80.
183. Witzel SH, Butts K, Filler G. Elevated triglycerides may affect cystatin C recovery. *Clin Biochem*. 2014;47(7-8):676-8.
184. Pham-Huy A, Leonard M, Lepage N, Halton J, Filler G. Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and beta-trace protein in children with spina bifida. *J Urol*. 2003;169(6):2312-5.
185. Morgan C, Senthilselvan A, Bamforth F, Hoskinson M, Gowrishankar M. Correlation between cystatin C- and renal scan-determined glomerular filtration rate in children with spina bifida. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(2):329-32.
186. Delanghe JR. How to establish glomerular filtration rate in children. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2008;241:46-51.

187. Rippe C, Asgeirsson D, Venturoli D, Rippe A, Rippe B. Effects of glomerular filtration rate on Ficoll sieving coefficients (theta) in rats. *Kidney Int.* 2006;69(8):1326-32.

EKLER

Ek-1: Etik kurul onayı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2017.684
	PROJE ADI	Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda Glomerüler Filtrasyon Hızındaki Bozulmayı Göstermede Beta-Trace Proteinin Yeri
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç.Dr. İbrahim GÖKCE

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 08.12.2017 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişikliği (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek projenin yenilenmesi gerekmektedir.
------------------------	--

ÜYELER					
Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile ilişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİREKŞENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	☐ Evet ☒ Hayır	

Ek-2: Bilgilendirme ve Gönüllü Onam Formu

Sayın

Sizi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından yürütülen “kronik böbrek yetmezliğinde son dönem böbrek yetmezliğine gidişi göstermede beta-trace proteinin yeri” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz.

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararınızı vermeden önce, araştırmanın neden yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıda verilen bilgileri dikkatlice okuyunuz. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız bir durum varsa ve daha fazla bilgi isterseniz sormaktan çekinmeyiniz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formda gerekli yerler siz, doktorunuz ve kurumda çalışan bir görevli tanık tarafından doldurulacak ve bir kopyası saklamanız için size verilecektir. Bu araştırmada, siz değerli hastalarımızda amacımız kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda son dönem böbrek yetmezliği gelişimi açısından beta-2 mikroglobülin serum düzeyi ve beta-trace proteinin serum ve idrar düzeylerini araştırmaktadır. Kimlik bilgileriniz belirtilmeden sadece klinik ve laboratuvar bulgularınız bilgisayar ortamında kaydedilecektir. Bu çalışma için hastanıza rutin takipleri sırasına alınan kanlara ek olarak bir tüp kan ve 5 cc idrar alınacaktır. Çalışma için herhangi bir masraf söz konusu değildir, sizden herhangi bir ödeme talep edilmeyecektir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Alınan bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir zamanda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bu durumda tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Yine benzer şekilde bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı söz konusu olmayacaktır. Hasta açısından kan alımı sırasında kolunuzda morluk oluşabilir. Bu çalışma kapsamında 250 hasta toplanması planlanmaktadır. Bu çalışma kapsamında, analiz edilen sonuçlarla böbrek hasarına neden olabilecek maddelerin tespit edilmesi ve ileride bu maddelerin kan seviyelerindeki artışı engelleyecek tedaviler gündeme gelebilecektir.

Bu çalışmada vereceğiniz bilgiler izniniz olmadan başka herhangi bir üçüncü kurum ya da kişi ile paylaşılmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu
Doç. Dr. İbrahim Gökçe

Araştırma Yürütücüsü
Dr. Betül Şenyürek

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Sayın Dr. Betül Şenyürek tarafından Marmara Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “ katılımcı ” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Betül Şenyürek'i 0542 383 22 02 nolu; Marmara Üniversitesi Çocuk Nefroloji Ana Bilim Dalı' nı 0216 625 45 45 9080/9081 nolu telefonlardan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “ katılımcı ” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve

gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllü Adı-Soyadı, İmza, Adres, Telefon No

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi