

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

Prof. Dr. HAYAL ÖZKILIÇ

**Renal Transplant Verici Adaylarında Tc-99m DTPA ile
Hesaplanan Glomerüler Filtrasyon Hızının
Renal Fonksiyon Testleri ile İlişkisi,
24 Saatlik Kreatinin Klirensi ve Cockcroft-Gault
Yöntemleri ile Karşılaştırılması**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ÇİĞDEM ŞEN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. AYŞEGÜL AKGÜN

İZMİR-2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KISALTMA LİSTESİ.....	ii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM	33
BULGULAR	40
TARTIŞMA	48
ÖZET.....	57
KAYNAKLAR.....	59

KISALTMA LİSTESİ

Ag-I	Angiotensin I
Ag-II	Angiotensin II
C	Cinsiyet
C-G	Cockroft-Gault denklemi
cpm	Cycles per minute
DTPA	Dietilen triamin pentaasetik asit
EC	Etilen Sistein
ED	Efektif Doz
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit
ERPA	Efektif Renal Plazma Akımı
GFH	Glomerül Filtrasyon Hızı
ITLC-SG	Silikajel emdirilmiş TLC (Thin-Layer Chromatography) plakası
i.v.	İntravenöz
Kr Kl	Kreatinin Klirensi
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
N	İstatistikte hasta sayısı
OIH	Orto İyodo Hippurat
PG	Prostaglandin
RF	Radyofarmasötik
Tc	Teknesyum
VYA	Vücut Yüzey Alanı

GİRİŞ

Böbrek transplantasyonu için böbreğin ana kaynağı hala birçok ülkede canlı vericilerdir. Böbrek transplantasyonu yapılacak hastalara uygun vericinin bulunabilmesi için adaylara pek çok test uygulanmaktadır. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan en önemli testlerden biri glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ölçümüdür (1).

Günümüzde GFH ölçümünde kullanılan pek çok yöntem ve formül bulunmaktadır. Günlük uygulamada en sık uygulanan test 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ölçümüdür. Ayrıca Cockcroft-Gault denklemi ile yaş, kas kitlesi ve cinsiyete göre düzeltme yapılarak, plazma kreatinin seviyesinden kreatinin klirensi hesaplanabilmektedir (2). Son yıllarda GFH ölçümünde oldukça hassas olduğu belirtilen diğer bir yöntem de Sistatin-C tayinidir. Sistatin-C; yaş, cinsiyet ve kas kitlesinden etkilenmeyen düşük molekül ağırlıklı endojen bir proteindir (3).

Glomerül Filtrasyon Hızı ölçümünde kreatinin klirensine göre daha hızlı ve güvenilir olmasının yanı sıra kesin sonuç elde edilebilmesi, Nükleer Tıp yöntemlerini klinisyenlerin gözünde değerli kılmaktadır. Bu nedenle kreatinin klirensine alternatif olarak, pek çok nicel Nükleer Tıp tekniği tanımlanmıştır.

Bu çalışmada; böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) ölçümünde uygulanabilen en güvenilir ve kolay metodu kliniğimizde rutin uygulanabilir yöntemler arasına yerleştirmek ve diğer GFH ölçüm yöntemleri ile uyumunu araştırmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

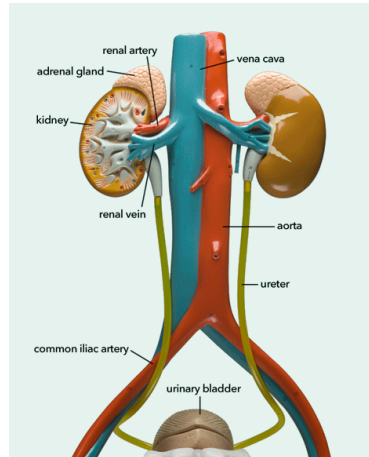
BÖBREK EMBRİYOLOJİSİ

Üriner sistem, intrauterin dönemde kompleks bir fizyolojik ve morfolojik gelişim evresinden geçer. Gestasyonun 4. haftasında, orta mezoderminden üç nefrik yapı gelişmeye başlar. İlk gelişen yapı, boşaltım fonksiyonu göstermeyen, glomerüler olmayan tübül yapısındaki pronefrozdur. Pronefroz hızla gerileyerek, yerini basit glomerülonefron yapısındaki mezonefroza bırakır. Mezonefroz, orta mezodermin torasik ve lomber kısmından gelişir ve yaklaşık olarak 6-10. gestasyon haftalarında fonksiyon göstermeye başlayarak az miktarda idrar üretir. İlerleyen haftalarda kompleks glomerülonefron yapısındaki metanefritik böbrek oluşur ve intrauterin 4. aydan sonra fetusun tüm boşaltım fonksiyonunu üstlenirler. (4,5)

Gestasyonun 4. haftasında, primordia adı verilen primitif organlar gelişir. Primordia endodermal dokudan oluşan kloaka ile mezodermal dokudan oluşan mezonefrozu içerir. 4. gestasyonel haftada, mezonefrik kanalın alt kısmından üreteral tomurcuk oluşur. Üreteral tomurcuk kranial yönde gelişerek metanefrik blastomere penetre olur. Bu sırada metanefrik blastomer üretral tomurcuk tarafından nefronların oluşması için uyarılır. Üreteral tomurcuk da üreteral pelvis, kaliksler ve toplayıcı kanalları oluşturmak üzere bölünür. 6. haftada midüreter solid bir kord şeklindedir, daha sonra iki yönde rekanalize olur. (4,5)

BÖBREK ANATOMİSİ

Üriner sistem; idrar üreten bir çift böbrek, üreterler, mesane ve üretradan oluşur. Üriner sistemi oluşturan yapılar şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Üriner sistem anatomisi

Her böbreğin ön ve arka yüzü, konveks lateral bir kenarı ve konkav medial kenarı vardır. Medial kenarda bulunan hilumdan kan damarları, üreter ve sinirler geçer. Hilum, renal sinüs içinde santral olarak genişler, renal pelvis ve kaliksleri içerir. Minör kaliks üniteleri daha çok periferik olarak, majör kaliksler ise santral olarak lokalize olmuştur. Majör kalikslerin birleştiği renal pelvis yapısı yoluyla idrar üreterlere akar (6). Böbrek yapılarının yerleşimleri Şekil 2’de gösterilmektedir.



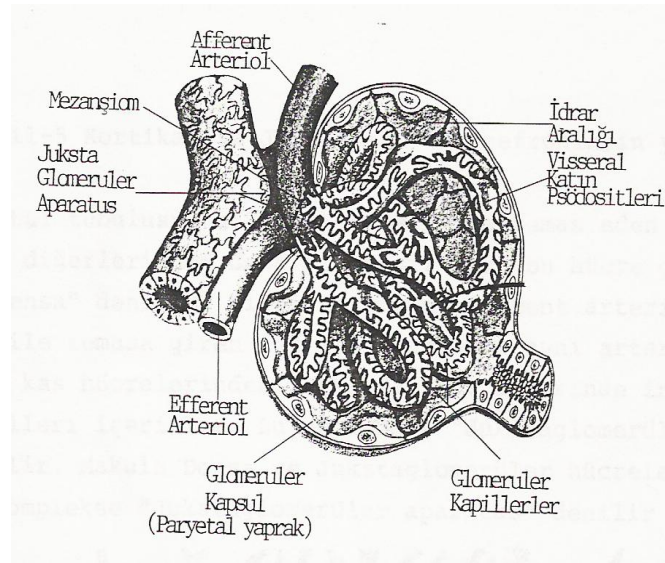
Medullar yapı koni biçimindeki renal piramidlerden (Malpighi piramidleri) oluşur. Bu piramitlerin tepeleri kalikslere açılan papillaları oluşturur. Kortekste glomerüller, proksimal ve distal kıvrımlı tübüller; medullada ise nefronun geri kalan tüm bölümleri bulunur.

Medullanın tabanından kortekse uzanan uzantılara stria medullaris (Ferrein uzantıları) ve iki stria arasında kalan kısma ise böbrek lobulusu denir. İki kolumna renalis arasında kalan böbrek parçası da bir böbrek lobunu oluşturur.

Böbreği saran üç tane zar vardır; içten dışa doğru kapsula renalis, kapsula adiposa ve fasya renalis'tir.

Glomerül; afferent ve efferent damarlar ile bunları çevreleyen Bowman kapsülünden oluşmuştur (Şekil 3). Glomerül yumağı, Bowman kapsülünün içinde bulunan elli kadar paralel kapillerin oluşturduğu özel bir yapıdır (7). Glomerül membranı üç kattan oluşur;

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



Şekil 3: Glomerül yapısı

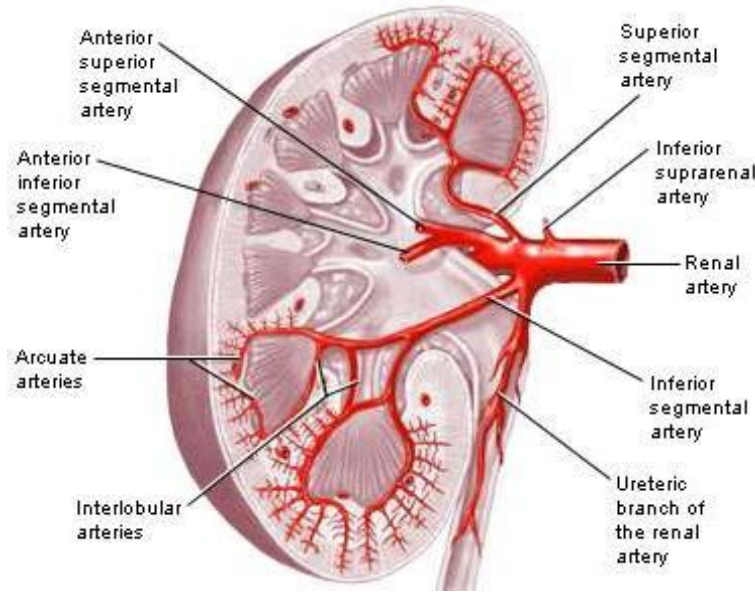
Glomerüllerden süzülen sıvı, tübüllerden Henle kulpundan, toplayıcı kanallardan geçer ve papilla renalis'de bulunan foramina papillaria aracılığı ile kaliks minör'e gelir. Kaliks minör'ler kaliks major'lere, onlar da pelvis renalis'e açılırlar. Pelvis renalis de üreter ile devam eder (6,7).

Böbreklerin beslenmesi aorta abdominalis'den ayrılan arteria renalis'ten sağlanır. Arteria renalis böbrek hilusuna gelince beş segmental dala ayrılır. Bunlar;

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

Daha sonra segmental arterler $\Rightarrow$ interlobar arterler $\Rightarrow$ interlobular arterler $\Rightarrow$ afferent arterioller $\Rightarrow$ glomerüller şeklinde dallanırlar (Şekil 4). Venler çoğunlukla arterleri izler ve aynı ismi taşırlar. Son olarak vena renalis'ler vena cava inferior'a dökülürler.

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



Şekil 4: Böbreğin arterleri

BÖBREK FONKSİYONLARI

Böbreğin önemli görevleri vardır. Bunlar;

1. Ekskresyon

Vücuttaki metabolizma artıklarının çoğunun dışarıya atılması (özellikle aminoasit metabolizmasının son ürünleri olan üre, kreatinin, ürik asit, uratlar gibi) (6).

2. Su-Elektrolit dengesi

Vücut sıvılarındaki maddelerin çoğunun konsantrasyonunun kontrol edilmesi (Na, K, Cl, H, Ca, P iyonları gibi elektrolitler ve su dengesi) (6).

3. Endokrin fonksiyonları

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

b. Eritropoetin: Özellikle eritrosit hematopoezi üzerinde stimulan etkilidir (6,9).

c. Vitamin-D: D vitamini, böbrekte aktif formu olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e dönüşür, bağırsaklarda kalsiyum ve fosforun emilimini artırarak kan seviyelerinin düzenlenmesinde rol alır (7,9).

d. Prostaglandinler (PG) : Böbrek medullasında bulunan PG'ler (PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGA) sodyum'un intrarenal ekskresyonunun düzenlenmesinde rol alırlar.

Ayrıca böbrek fonksiyonlarına etkisi olan hormonlar vardır. Bunlar; antidiüretik hormon (ADH), kortizol, aldosteron, parathormon, büyüme hormonu ve seks hormonlarıdır (7).

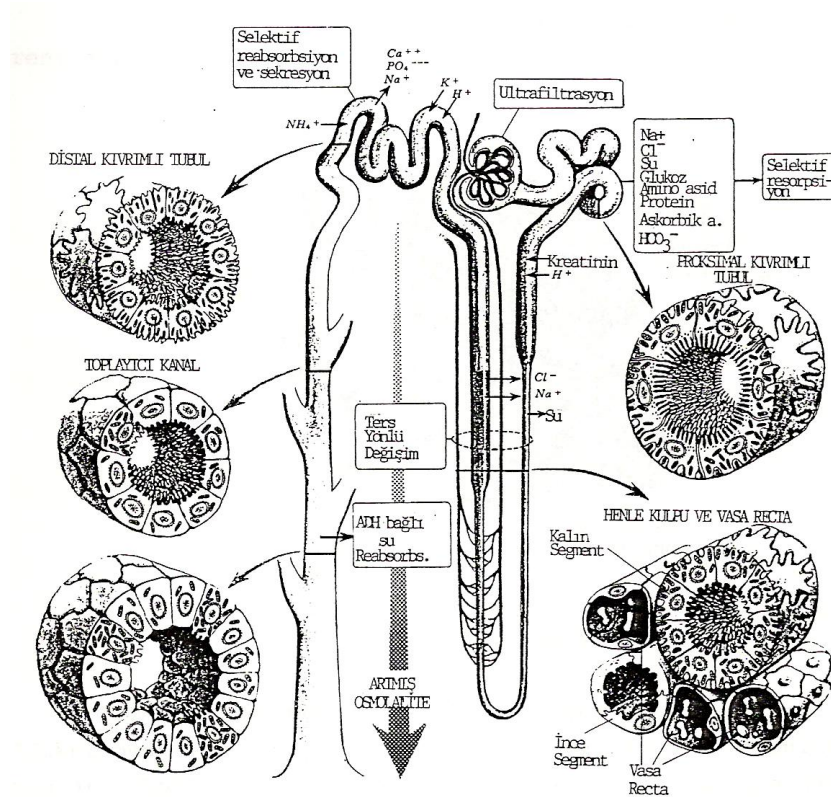
BÖBREĞİN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ

İki böbrekte toplam yaklaşık 2400000 nefron vardır ve her bir nefron kendi başına idrar oluşturma yeteneğine sahiptir. Bir nefron temel olarak;

- Kanın filtre edildiği glomerül,
- Filtre edilen sıvının böbrek pelvisine akarken idrar niteliklerini kazandığı uzun tübüllerden oluşur (6,9)

Nefron'un içerdiği bölümler aşağıda sıralanmıştır:

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



Şekil 5: Nefron'un yapısı ve çeşitli bölümlerinin fonksiyonları.

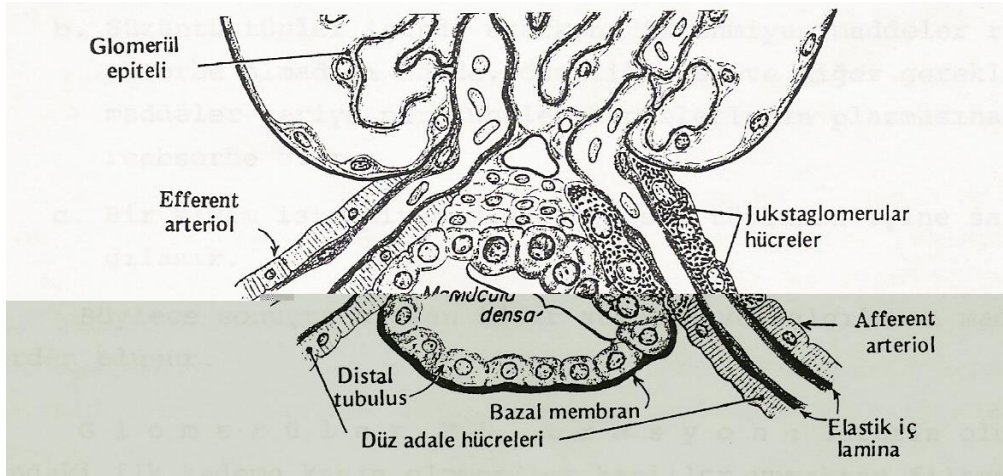
Kan afferent arteriyolle glomerüle girer ve efferent arteriyolle ondan ayrılır. Glomerül, yaklaşık 50 paralel dala ayrılıp anastomozlar yapan kapillerden oluşmuştur. Epitel hücreleri ile örtülü olan kapiller yumak Bowman kapsülü içinde yer alır. Glomerüldeki kan basıncı Bowman kapsülü içine sıvının süzülmesini sağlar. Sıvı buradan da kortekste glomerüllerin yanında yer alan proksimal tübülüsler akarak (7,11). Proksimal tübülüslerden sıvı, böbrek kitlesi içine bazen böbrek medullasının dibine kadar uzanan Henle kıvrımına geçer. Her bir kıvrım, inen kol ve çıkan kol olmak üzere iki kısımdan oluşur. İnen kolun ve çıkan kolun alt ucunda çeper çok ince olduğundan **Henle kıvrımının ince segmenti** adını almaktadır. Kıvrımın çıkan kolu korteks doğrultusunda yükselirken tekrar tübüler sistemin öteki bölümleri gibi kalınlaşır. Henle kıvrımının bu bölümüne **çıkan kolun kalın segmenti** denmektedir (6,7,12). Sıvı Henle kıvrımından geçtikten sonra, proksimal tübül gibi böbrek korteksinde yer alan distal tübüle girer. Korteks düzeyinde sekiz kadar distal tübül birleşerek toplayıcı tübülü oluşturur. Bu tübülün ucu dönerek, tekrar korteksten medullaya doğru aşağıya inip orada toplayıcı kanala dönüşür. Toplayıcı kanallar medullanın derinliklerine doğru, Henle kıvrımına paralel uzanırken birbirleriyle birleşerek genişlerler. En alt kısımda geniş toplayıcı kanal, böbrek papillasının ucundan böbrek pelvisine açılır. Bu papillalar, medullanın böbrek kaliksleri içine doğru yaptıkları çıkıntılardan ibarettir. Böbrek pelvisinin girintileri bu kaliksleri oluşturur. Her bir böbrekte bulunan yaklaşık 250 toplayıcı kanalın her biri ortalama 4000 nefrondan gelen idrarı iletir. Glomerüler filtrat tübüllerden akarken suyun %99'u ve içindeki maddelerin değişik miktarları damar sistemine reabsorbe olurken, bazı maddeler tübülüslerden sekresyona uğrar. Tübülüslerden gelen su ve içindeki erimiş olan maddeler de idrarı oluşturur (7,9).

Nefronların karakteristikleri böbrek kitlesi içinde yer aldıkları derinliklere göre değişir. Glomerülüsleri böbreğin yüzeyine yakın bulunan nefronlara kortikal nefron denir. Bunlarda Henle kıvrımının ince segmenti çok kısadır ve medullanın dış bölümünde ancak çok kısa bir mesafeye uzanır (7,11). Glomerülüsleri böbrek korteksinin derinliklerinde, medullaya yakın bulunan nefronlara jukstamedüller nefronlar denir. Bunların Henle kıvrımları, özellikle ince segmentleri çok uzundur. Bu Henle kıvrımları medullanın iç bölümüne kadar uzanır. Hatta birçokları böbrek papillalarının uçlarına erişir (6,7,9).

PERİTÜBÜLER KAPİLLER AĞ VE VAZA REKTA

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

Bununla birlikte bu peritübüler ağın derindeki bölümleri **vaza rekta** adını alır (7,12). Bu düz uzun kapiller kıvrımlar medullaya doğru, Henle'nin jukstaglomerüler kıvrımlarının ince segmentlerinin alt bölümlerinin yanında papillaya kadar uzanır. Daha sonra o da Henle kıvrımı gibi tekrar kortekse doğru kıvrılıp kortikal venlere boşalır. Distal tübülüsün afferent arteriolla temas eden epitel hücreleri diğerlerinden daha yoğundur ve bu hücre grubuna **“Makula Densa”** adı verilir. Ayrıca afferent arteriolün Makula Densa ile temas eden düz kas hücreleri aynı arterioldeki diğer düz kas hücrelerinden farklıdır. İçlerinde inaktif renin granülleri içerirler. Bu hücrelere **“jukstaglomerüler hücreler”** denir (7,13). Makula Densa ve jukstaglomerüler hücrelerden oluşan tüm komplekse **“jukstaglomerüler apparatus”** denir (Şekil 6).



Şekil 6: Jukstaglomerüler apparatus'un yapısı.

NEFRON FONKSİYONUNUN TEMEL TEORİSİ

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

Nefronun plazmayı istenmeyen maddelerden arındırma mekanizmasının temeli şöyledir;

1. Kanın nefrondan geçişi sırasında plazmanın büyük bir bölümünü glomerül membranından filtre eder (12, 13,14).
2. Bu filtre edilen sıvı tübüllerden geçerken istenmeyen maddeler absorbe edilmediği halde özellikle su ve elektrolitlerin birçoğu peritübüler kapillerdeki plazmaya reabsorbe edilir. Başka bir deyimle tübüler sıvının istenen bölümü kana döner, istenmeyen bölümü ise idrara geçer.

Nefronun plazmayı öteki istenmeyen maddelerden arındırmak için kullandığı ikinci mekanizma sekresyondur. Yani maddeler plazmadan doğrudan tübülleri örten epitel hücrelerinden tübüler sıvıya geçerler. Böylece idrar aslında başlıca filtre edilen maddelerle, az miktarda salgılanan maddelerden oluşur (13,14,15).

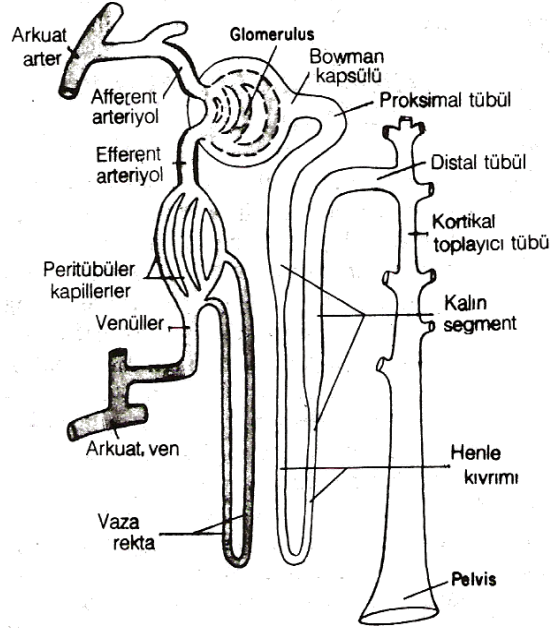
BÖBREK KAN AKIMI VE BASINÇLAR

İki böbrekteki kan akımı hızı, 70 kg'lık bir insanda, yaklaşık 1200 ml/dk'dır. Böbreklerden geçen kanın total kan debisine oranına renal fraksiyon denir. Erişkinde kalp debisi 5600 ml/dk ve böbreklerden geçen miktar 1200 ml/dk olduğuna göre, renal fraksiyonun %21 olduğu hesaplanır. Bu değer sağlıklı kişilerde istirahat sırasında %12 ile %30 arasında değişebilir (9,7,13).

A) Böbrek Damarlarındaki Kan Akımının Özellikleri

İki kapiller yatak (glomerüler ve peritübüler kapiller) nefronla işbirliği yapar. Glomerülün kapiller yatağına kan, afferent arteriyolle gelir ve bu yataktan kan akımına oldukça direnç gösteren efferent arteriyolle ayrılır. Bunun sonucu glomerül kapiller yatağı bir yüksek basınç yatağı, peritübüler kapiller yatak ise bir düşük basınç yatağı olur. Glomerüldeki yüksek basınç

nedeniyle, genelde doku kapillerinin arteriyel uçlarındakine çok benzeyen şekilde sıvı sürekli olarak glomerülden Bowman kapsülüne filtre olur (7,9,12). Ayrıca düşük basınçlı peritübüler kapiller sistem doku kapillerinin venöz uçlarına benzer şekilde görev yapar ve sıvı sürekli olarak kapillere reabsorbe olur (7,13,15).



Şekil 7: Nefronun şematik yapısı.

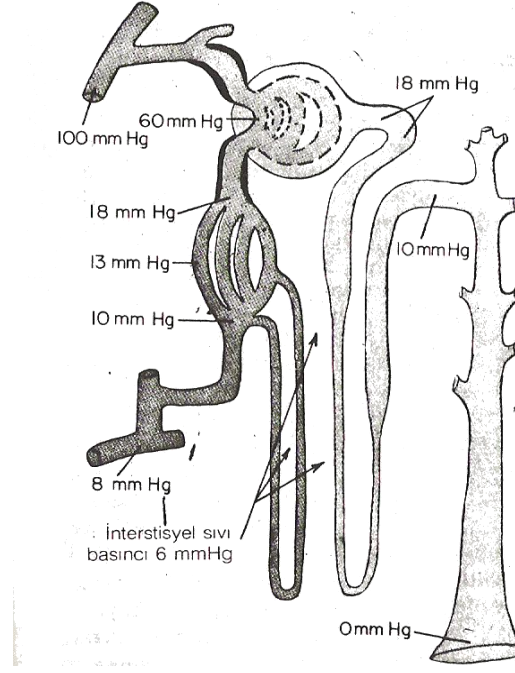
B) Vaza Rektada Kan Akımı

Peritübüler kapiller sistemin özel bir bölümü de Henle kıvrımının alt bölümünün etrafında inen ve vaza rekta adını alan kapiller ağıdır. Bu kapillerler böbrek medullasında kıvrımlar oluşturduktan sonra venlere boşalmadan kortekse dönerler. Vaza rekta konsantre idrar oluşumunda özel bir role sahiptir. Total kan akımının yaklaşık %1-2 gibi küçük bir bölümü vaza rektadan akar. Yani böbrek medullasındaki kan akımı, korteksdeki hızlı akımın aksine yavaştır (7,16,17).

C) Böbrek Dolaşımındaki Basınçlar

Başlangıçtaki geniş arkuat arterde 100 mmHg kadar olan basınç, kanın en son ulaştığı venlerde 8 mmHg'ye düşer. Nefronda kan akımının dirençle karşılaştığı alanlar, küçük renal arterler ile afferent ve efferent arteriyoldür. Küçük arterlerde ve afferent arteriyollerin

arteriyel uçlarında basınç 100 mmHg'den, glomerülüslerde 60 mmHg'ye kadar düşer. Kan glomerülüstən efferent arteriyollerle peritübüler kapiller sistemdeki ortalama 13 mmHg'ye erişinceye kadar 47 mmHg daha düşer. Böylece glomerüller ortalama 60 mmHg'de görev yaparak sıvının hızlı filtrasyonuna neden olmakta, peritübüler kapiller sistem de 13 mmHg'de fonksiyon yaparak plazmanın yüksek osmotik basıncı nedeniyle sıvının hızla absorpsiyonunu sağlamaktadır (9,13,18).



Şekil 8: Fonksiyonel nefronun tübül ve damarlarında interstisyel sıvıdaki basınç değerleri.

D) Böbrek İçi Basıncı ve Renal İnterstisyel Sıvı Basıncı

Böbrekler sıkı bir fibröz kapsülle çevrilidir. Böbreğe bir enjektör iğnesi sokup içindeki basınç, sıvı iğneden böbrek dokusuna akıncaya kadar gittikçe artırılırsa sıvının böbrek dokusuna 10 - 18 mmHg, ortalama 13 mmHg'lik basınçta akmaya başladığı görülür. Bu iğne basıncına intrarenal basınç denir. Bu iğne basıncı interstisyel sıvı basıncının ölçüsü değil, total doku basıncının göstergesidir. Bu basınç kan damarlarını ve tübülleri kollapsa zorlar. Böbrekte interstisyel sıvı basıncı ortalama 6 mmHg düzeyinde bulunmuştur (14,19,20).

PERİTÜBÜLER KAPİLLERLERİN FONKSİYONU

Glomerülüslerde günde yaklaşık 180 litre sıvı filtre edilir. Ancak bu sıvının, 1,5 litrenin üstündeki miktarı tübüllerden böbrek interstisyel aralarına, oradan da peritübüler kapillerlere reabsorbe edilir. Bu miktar vücuttaki tüm kapillerlerin venöz uçlarından reabsorbe edilen miktarının yaklaşık dört katı kadardır. Peritübüler kapillerin porları vücuttaki öteki dokulara göre o kadar çoktur ki, plazma proteinlerinin kolloid osmotik basıncıyla sıvı absorpsiyonu gerektiği kadar hızlı olabilir (16,19,20).

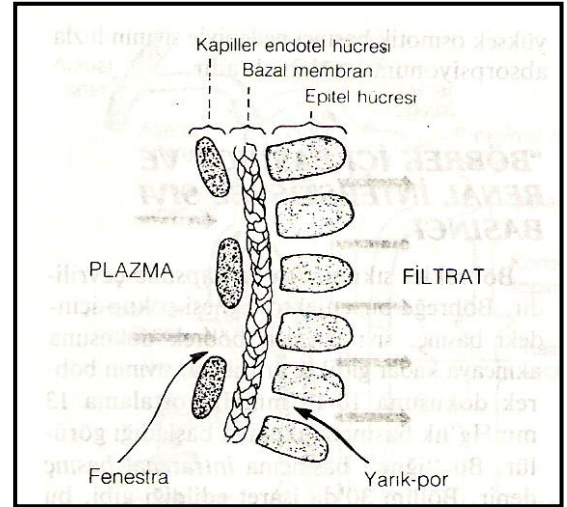
GLOMERÜLER FİLTRASYON VE GLOMERÜL FİLTRATI

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

Glomerüler membranın başlıca üç tabakası vardır;

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

Şekil 9: Glomerülün fonksiyonel yapısı



Çok tabakalı olmasına rağmen glomerül membranının geçirgenliği bilinen öteki kapillerden 100-500 kat daha yüksektir (19,21). Glomerül membranının bu büyük geçirgenliğinin nedeni özel yapısından kaynaklanır. Glomerüldeki kapiller endotel hücrelerinde pencere (fenestrae) adı verilen binlerce delik bulunur. Endotel hücrelerinin dışındaki bazal membran, sıvının filtre olabileceği, geniş aralar içeren proteoglikan liflerinden yapılmış bir ağdan ibarettir. Glomerül membranının dış yüzeyinde de bir epitel tabakası bulunur. Ancak bu hücreler sürekli olmayıp bazal membranı örten parmağa benzer uzantılar şeklindedir. Bu parmak şeklindeki çıkıntılar, glomerül filtratın süzüldüğü yarık şeklindeki porları oluşturmaktadır. Böylece glomerül

filtratı, Bowman kapsülüne girmeden üç farklı tabakayı geçer. Bu tabakaların her biri bir dakikada oluşan, büyük hacimdeki glomerül filtratını süzebilecek şekilde öteki kapiller membranların yüzlerce katı büyük bir geçirgenliğe sahiptir. Ancak glomerül membranı bu çok fazla geçirgenliğe karşın, geçirdiği moleküllerin büyüklüğü yönünden aşırı bir seçicilik gösterir (15,20,22).

Glomerül membranının, molekül ağırlıkları farklı maddelere karşı geçirgenliği yaklaşık olarak erimiş maddelerin filtrat tarafındaki konsantrasyonlarının, plazma tarafındaki konsantrasyonlarına oranı ile belirlenir. Bazı örnekler tablo 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1: Çeşitli maddelere ait glomerül membran geçirgenlik oranları

<i>Molekül Ağırlığı (Dalton)</i>	<i>Geçirgenlik (%)</i>	<i>Örnek Madde</i>
5200	1,00	<i>İnülin</i>
30000	0,5	<i>Küçük protein</i>
69000	0,005	<i>Albumin</i>

Görüldüğü gibi erimiş maddelerden molekül ağırlığı 5000 olanlar su kadar kolay filtre olurken molekül ağırlığı 69000 olanların ancak %0,005’i filtre olur. En küçük plazma proteini olan albuminin molekül ağırlığının 69000 olduğu göz önünde tutulursa, glomerül membranının pratik olarak plazma proteinlerinin tümüne geçirgen olmadığı, normal plazmada erimiş bütün öteki maddelere ise yüksek derecede geçirgenlik gösterdiği anlaşılır (22).

Glomerül membranının moleküllere karşı bu yüksek seçiciliği iki temel nedene dayanır. Birincisi membran deliklerinin çaplarıdır. Membran deliklerinin büyüklüğü, sadece çapları 8 nanometreye (80°A) kadar olan moleküllerin geçmesine elverişlidir. Plazma proteinlerinden albumin moleküllerinin çapı 6 nanometre kadar olduğuna göre, moleküller bu deliklerin çapından biraz daha küçük demektir. Bununla birlikte bu protein molekülleri membrandan büyük miktarlarda geçemezler. Bu durum, membran geçirgenliğini sağlayan ikinci faktörle ilgilidir. Glomerül porları çok kuvvetli ve elektriksel negatif yükleri olan bir glikoz ve protein

kompleksi ile döşenmiştir. Plazma proteinleri de aynı şekilde kuvvetli negatif yüklere sahiptir. Böylece protein moleküllerinin porların çeperleri tarafından elektrostatik olarak itilmesi, bu moleküllerin porlardan geçmesini engellemektedir (13,15).

Glomerül Filtratının Bileşimi: Glomerül filtratının bileşimi, kapillerin arteriyel uçlarından interstisyel alana filtre olan sıvının hemen tamamen aynısıdır. İçinde eritrositler yoktur ve bünyesindeki yaklaşık %0,63 oranındaki protein, plazmadaki proteinin yaklaşık 1/240'ına karşılık gelir (22,25).

Glomerül filtratının bileşimindeki elektrolitler ya da öteki erimiş maddeler de interstisyel sıvıdakilere benzer. Ancak filtratta negatif yüklü protein iyonlarının azlığı nedeniyle Donnan eşitliğine uygun olarak, protein dışındaki negatif yüklü iyonların konsantrasyonları klorür ve bikarbonat iyonları da dahil, glomerül filtratında plazmadan %5 daha yüksek bulunur. Pozitif yüklü iyonların konsantrasyonları ise %5 daha azdır. Özetlenirse; pratik olarak glomerül filtratı plazmanın aynısıdır, ancak içindeki protein miktarı önemsenmeyecek kadar azdır (2,23).

GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI (GFH)

İki böbreğin nefronlarının tümünden bir dakikada oluşan glomerül filtratının miktarına glomerüler filtrasyon hızı (GFH) denir. Normal bir kişide 125 ml/dk kadardır (kadında 109 ± 13 ml/dk, erkekte 124 ± 26 ml/dk). Başka türlü ifade edilirse glomerüler filtratın günlük miktarının yaklaşık 180 litre ya da vücut ağırlığının iki katından fazla olduğu söylenebilir. Filtratın %99'u normal olarak tübüllerde reabsorbe edilir, geri kalanı ise idrarla atılır (15,23,24).

Glomerüler filtrasyonun hızının ölçülmesi: GFH, fonksiyonel böbrek kitlesinin göstergesidir. Nefronların 2/3'ünün nonfonksiyone olduğu durumlarda bile klinik olarak su ve elektrolit dengesinde bozukluk çeşitli adaptasyon mekanizmalarının varlığından dolayı saptanmaz. Bu durumda GFH'nin ölçülmesi böbrek hastalığının erken tanısında tek yol olmaktadır. Total GFH her fonksiyone nefronun filtrasyon hızının toplamıdır ve 2/3'lük nefron kaybı, GFH'de 2/3 oranında azalmaya neden olur. GFH ölçümünde kullanılacak ideal madde;

- Glomerülden serbestçe süzölmeli
- Fizyolojik olarak tesirsiz olmalı
- Böbrekte sentezlenmemeli ve bozulmamalı
- Tüböllerden sekrete, reabsorbe veya metabolize edilmemeli
- Böbrekte depolanmamalı
- Filtrasyon üzerine metabolik etkisi olmamalıdır.

Endojen kreatinin klirensi: Kreatinin sentez hızı sabittir ve ekskrete edilen ile üretilen miktar birbirine eşittir. Sadece glomeröler filtrasyon ile atılır, tüböl reabsorpsiyonu yoktur. Bu yüzden kreatinin klirens değeri aynı zamanda GFH'ye eşittir. Ekzojen oral kreatinin verilip idrar ve kan seviyeleri ölçölerek de test yapılabilir (23,24). Kreatinin ölçümünde kullanılan kromojen renk testinde, plazmadaki başka maddelerin de renk değışikliğı oluşturmaları nedeniyle plazma kreatinin değeri yüksek bulunabilir. Ayrıca yüksek kreatinin değeri içinde gözlenen tüböl sekresyon ve test süresi içinde idrarın tam olarak toplanamaması bu testin en önemli hata kaynaklarıdır (26,27,28).

Üre klirensi: Ürenin atılım yolu glomeröler filtrasyondur. Ancak tübölüslerde bir miktar reabsorpsiyona uğrar. Bu nedenle üre klirensi, kreatinin klirensi değeri içinde düşüktür. Ürenin idrar volümü ve diyetle ilişkili olarak GFH'den bağımsız değışimlerinden dolayı, üre klirensinin klinik kullanımı bırakılmıştır (27,28).

İnölün klirensi: Fruktoz polisakkaridi olan inölün intravenöz verildikten sonra sadece glomeröler filtrasyonla atılır. Tüböllerden reabsorbe olmaz. İnölün klirensi GFH'nin en doğru ölçüm yöntemidir. Test için sabit plazma düzeyi gerektiğinden önce bir yükleme dozu verilir ardından sürekli i.v. infüzyon yapılır. Bu sürede eşzamanlı idrar ve kan örnekleri alınır. İdrar örneğinin tam alınabilmesi için mesaneye kateter konulması önerilir (29,30).

Filtrasyon fraksiyonu: Filtrasyon fraksiyonu, böbrek plazma akımının glomeröl filtratını oluşturan bölümüdür. İki böbrekten normal plazma akımı 650 ml/dk olduğuna ve iki böbrekteki glomeröler filtrasyon hızı 125 ml/dk olduğuna göre, ortalama filtrasyon fraksiyonu 1/5 ya da %19 olarak hesaplanır (30,31).

GLOMERÜLER FİLTRASYON DİNAMİĞİ

Yüksek basınçlı kapillerden sıvının filtrasyonunu sağlayan kuvvetler glomerüldeki filtrasyon için de geçerlidir. Yani glomerül kapillerinin içindeki basınç, sıvının kapiller membranından Bowman kapsülüne filtrasyonunu sağlar. Öte yandan kandaki kolloid osmotik basınç ve Bowman kapsülü içindeki basınç filtrasyona karşı gelir. Normalde Bowman kapsülündeki filtrat içinde bulunan protein miktarı etkili olmayacak kadar önemsizdir fakat protein miktarı yükselirse, kolloid osmotik basıncı, membrandan sıvının filtrasyonunu artıran önemli bir faktör olur (27,30).

Glomerüler Basınç: Glomerüler basınç, glomerül kapillerindeki ortalama basınçtan ibarettir. Bu basınç direkt olarak ölçülememekle birlikte insanlarda, ortalama 60 mmHg kadar olduğu söylenebilir. Bu değer çeşitli koşullar altında önemli değişiklikler gösterir (31,32).

Bowman Kapsülündeki Basınç: Kapsül basıncının insanda 18 mmHg kadar olduğu tahmin edilmektedir.

Glomerül Kapillerindeki Kolloid Osmotik Basınç: Kapillerdeki plazmanın yaklaşık beşte biri kapsülün içine filtre olduğuna göre, glomerül kapillerlerinin arteriyel uçlarından venöz uçlarına geçerken kanın protein konsantrasyonu yaklaşık %20 artar. Eğer kapillere giren kanın normal kolloid osmotik basıncı 28 mmHg ise, venöz uca ulaştığı zaman yaklaşık 36 mmHg'ye çıkar, buna göre ortalama kolloid basınç 32 mmHg'dir (27,29).

Filtrasyon Basıncı, Filtrasyon Katsayısı ve Glomerüler Filtrasyon Hızı: Filtrasyon basıncı sıvıyı glomerül membranından süzölmeye yönelten net basınçtır. Kan glomerüllere sistemik arteriyel basınç ~%35 ila %45'ine kadar düşmüş bir basınç altında ulaşır. Glomerüler kapiller basınç, plazma onkotik basıncı ~25 mmHg iken 60 ile 75 mmHg arasında değişir. Bowman aralığı içindeki basınç (kapsüler basınç), tübüler basınç sıfıra yakın iken ~10 mmHg'dir. Bundan dolayı efektif filtrasyon basıncı 35–50 mmHg sınırları arasındadır (33,34). Bu basınç glomerül basıncından, glomerüler kolloid basınçla kapsül basıncının toplamını çıkararak bulunur. Normal filtrasyon basıncının 10 mmHg kadar olduğu görülmektedir (35).

Filtrasyon Katsayısı (Kf) ise 1 mmHg'lik filtrasyon basıncıyla her iki böbrekten süzölen glomerüler filtrasyon hızı olarak tanımlanır. Glomerüler kapiller girişindeki permeability

yansıtır. Buna göre glomerüler filtrasyon hızı, filtrasyon basıncı çarpı filtrasyon katsayısına eşittir.

$$GFH = K_f [(P_{GC} - P_T) - (\Pi_{GC} - \Pi_T)]$$

K_f : Filtrasyon katsayısı

P_{GC}: Glomerüler kapiller içindeki hidrostatik basınç

P_T: (Proksimal tübüler ya da) Bowman aralığı hidrostatik basınç

Π_{GC}: Ortalama glomerüler kapiller içindeki onkotik basınç

Π_T: (Proksimal tübüler ya da) Bowman aralığı onkotik basıncı

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

Normal filtrasyon katsayısı 12,5 ml/dk/mmHg filtrasyon basıncı olarak bulunur. Böylece normal ortalama 10 mmHg'lik filtrasyon basıncında, iki böbrekte total filtrasyon hızı 125 ml/dk bulunur.

GLOMERULER FİLTRASYON HIZINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Glomerüler filtrasyon hızını, filtrasyon basıncı ile filtrasyon katsayısı saptar. Filtrasyon katsayısının böbrek patolojisi olmadıkça normalden büyük sapmalar göstermesi beklenmez.

Öte yandan filtrasyon basıncını saptayan üç faktör vardır (22,26,27). Bunlar:

1. Glomerül basıncı
2. Plazma kolloid osmotik basıncı
3. Bowman kapsülündeki basınçtır.

Bunlar GFH'nin saptanmasında çok önemli rol oynarlar. Bu faktörleri değiştiren ve bu nedenle glomerüler filtrasyon hızını etkileyen bazı önemli koşullar şunlardır:

1. Böbrek Kan Akımının Glomerüler Filtrasyon Hızına Etkisi: Nefronlara gelen kanakımının artması, glomerüler filtrasyon hızını büyük ölçüde çoğaltır. Bunun nedeni artan kan akımının glomerül basıncını yükselterek filtrasyonu artırmasıdır (27).

2. Afferent Arteriyollerin Daralmasının Filtrasyon Hızına Etkisi: Afferent arteriyollerin konstrüksyonu hem glomerüle kan akımını, hem de glomerül basıncını azaltarak filtrasyon

hızını düşürür. Aksine, afferent arteriyolün dilatasyonu glomerül basıncını yükselterek glomerüler filtrasyon hızını artırır (29).

3. Efferent Arteriyollerin Konstriksiyonunun Etkisi: Efferent arteriyolün daralması glomerülden akışa direnci çoğaltarak glomerül basıncını yükseltir. Efferent arteriyolün daralması orta ya da ileri derecede ise plazma glomerülde uzun süre kalacak ve plazmanın daha büyük kısmı filtrasyona uğrayacaktır. Yükselen kolloid osmotik basınç artan glomerül basıncına rağmen paradoksal olarak glomerüler filtrasyon hızını düşürecektir (27,30).

4. Sempatik Uyarmanın Etkisi: Böbreklerin sempatik uyarısı sırasında daha çok afferent arteriyoller daraldığından glomerüler filtrasyon hızı düşer (29,32).

5. Arteriyel Basıncın Etkisi: Arter basıncındaki artışların nefronlardaki bütün basınçları orantılı şekilde artırarak glomerüler filtrasyon hızını büyük ölçüde çoğaltması beklenir. Gerçekte bu etki otoregülasyon denen olayla büyük ölçüde örtülür. Kısaca arter basıncı arttığı zaman afferent arteriyoller otomatik olarak daraldığından, arter basıncı yükselmesine rağmen glomerül basıncında önemli bir yükselme olmaz (30,31,32).

GLOMERULER FİLTRASYON HIZI ÖLÇÜMÜ

GFH'nin ölçümü birkaç araştırmacının 1920 ve 1930'lardaki çalışmalarına dayanır. GFH, belli ölçülerde değişen böbrek kan akımı değerlerinde göreceli olarak sabit kalır ve idrar akımından etkilenmez. Bu nedenle renal fonksiyonu, efektif renal plazma akımına (ERPA) göre daha iyi gösterebilen bir yöntem olarak kabul edilebilir. Pasif bir işlem olan glomerüler filtrasyon, bir maddenin plazmadan temizlenme hızının ölçülmesiyle hesaplanabilir (30).

İdeal olarak glomerüler filtrasyonun ölçümünde kullanılacak bir ajanın kesin karşılaması gereken kriterler vardır. Bunlar:

1. Tamamen glomerülüslerden filtre olmalıdır.
2. Sentezlenmemeli, parçalanmamalı, renal tübüller tarafından sekrete ya da reabsorbe edilmemelidir.
3. Fizyolojik olarak etkisiz olmalıdır.
4. Plazma proteinlerine bağlanmamalıdır.

Glomerüler filtrasyon hızı ölçümünde kullanılan yöntemler şöyledir;

1. İnülin klirensi ölçümü
2. 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ölçümü
3. Cockcroft-Gault denklemi ile hesaplama yöntemi
4. Radyoaktif ölçüm yöntemleri

1. İnülin klirensi ölçümü

Direkt GFH ölçümünün altın standardı inülin klirensi ölçümüdür. İnülin fruktoz polimeri olup molekül ağırlığı yaklaşık 5000 olan nişasta benzeri bir maddedir. İnülin plazma proteinlerine bağlanmaz, çapı 30 Å'dur, değişikliğe uğramadan glomerüler kapiller membranın bir yanından diğer yanına kolaylıkla geçer. Ayrıca inülin reabsorbe olmaz, sekrete edilmez, sentezlenmez ve renal tübüller tarafından metabolize edilmez (36,37).

İdrardaki varlığının ve plazmadaki konsantrasyonunun saptanmasındaki analitik metodların rutin, basit ve hızlı olmaması inülinin kullanımını sınırlandıran faktörlerdir. Hem invaziv bir yöntemdir, hem de karışık ve zor laboratuvar yöntemleri gerektirdiğinden günlük uygulamalar için uygun değildir.

2. 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ölçümü

Kreatinin klirensi ölçülmesi, GFH saptanması için uygun bir metod olarak 1926'da Rehberg tarafından önerilmiştir (38).

Kreatinin, kaslarda kreatin metabolizmasının son ürünüdür. Kreatin karaciğer ve pankreasda sentezlenip fosforilasyon için kaslara taşınır. Total vücut kreatin miktarının %2'si gün içinde kreatinine dönüşür (28,30). Bu dönüşüm; protein alımı, fiziksel aktivite, idrar akımı ve protein katabolizmasından (aşırı kas yıkımı hariç) çok az etkilenir (23,24,26). Fakat günlük olarak üretilen kreatinin miktarı metabolik hız ve vücut ölçülerine bağlıdır (28). Serum kreatinin konsantrasyonu GFH ile orantılı olup aralarında logaritmik bir ilişki vardır (19,23,27). GFH hesaplanmasında vücut yüzey alanı (VYA) için düzeltme yapılır (2).

Kreatinin klirensi 24 saatlik idrardaki kreatinin konsantrasyonunun, serum kreatinin konsantrasyonuna oranlanmasına dayanan matematiksel bir formülden elde edilir. Örnek

toplama hem serum örneğini hem de 24 saatlik idrar örneğini içermelidir. Serum örneği ideal olarak 24 saatlik idrar toplama süresinin ortalarında bir zamanda alınmalıdır. Hasta idrar toplama süresi boyunca en az 2 ml/dakikalık idrar akım hızı sağlayacak kadar sıvı alıyor olmalıdır. Örnekler toplandıktan sonra hem serum hem de idrar kreatinin konsantrasyonu saptanmalıdır. İdrar volumü dikkatlice ölçülmelidir. Kreatinin klirensi aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır.

$$C_{Cr} (\text{ml/min}) = \frac{U_{Cr} (\text{mg/dl}) \times V_{Ur} (\text{ml})}{P_{Cr} (\text{mg/dl}) \times 1440 (\text{dakika})} \times \frac{1,73(\text{m}^2)}{A(\text{m}^2)}$$

C_{Cr} : Kreatinin klirensi

U_{Cr} : Kreatinin idrar konsantrasyonu

V_{Ur} : İdrar volümü

P_{Cr} : Kreatinin plazma konsantrasyonu

1440 : 24 (saat) x 60 (dk)

1,73 m²: Ortalama vücut yüzey alanı

A : Vücut yüzey alanı (m²)

3. Cockcroft-Gault denklemi

Kreatinin klirensininin başka bir hesaplama yöntemi de tahmin denklemleridir. Plazma kreatinin düzeyi temel alınarak yaş, boy, kilo ve cinsiyete göre GFH dolaylı olarak da ölçülebilir, ancak bu yöntem GFH'deki küçük değişimleri gösterebilecek kadar duyarlı değildir; renal fonksiyonlarda %50'ye varan azalma olduğunda bile normal değerlerin üzerinde çıkabilir.

$$\text{Erkekler için GFH} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık (kg)}}{\text{Serum kreatinin(mg/dl)} \times 72}$$

$$\text{Kadınlar için GFH} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık (kg)}}{\text{Serum kreatinin(mg/dl)} \times 85}$$

72 değeri erkekler için, 85 değeri ise kadınlar için Cockcroft-Gault denklemi sabitidir.

4. Radyoaktif klirens ölçüm yöntemleri

Direkt GFH ölçümü Tc^{99m} DTPA, I^{125} Iyotalamat, Cr^{51} EDTA gibi radyoaktif maddelerle yapılabilir (38,39). GFH ölçümünde çeşitli gama kamera yöntemleri de kullanılmaktadır. Ancak tekrarlanabilirliğinin olmaması ve yüksek standart sapma değerleri nedeniyle kullanılması önerilmemektedir (39).

Günümüzde önerilen en doğru GFH ölçüm yöntemi, glomerüler ajanın enjeksiyonundan sonra plazmadan kaybolma hızının hesaplanması ile yapılır. Bu yöntem altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak günlük uygulamalarda sık kullanılan bir yöntem değildir; çünkü uzun bir zaman süresi ve çok sayıda kan örneğinin alınması gereklidir. Günümüzde çok kan örneği hesaplamaları yerine basitleştirilmiş çift ve tek kan örneği ile GFH ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir (38,39).

Glomerüler filtrasyon hızının ölçümü için kullanılan radyofarmasötikler

- I^{125} Iothalamate
- Cr^{51} EDTA (etilen diamin tetraasetik asit)
- Ytterbium¹⁶⁹ DTPA (dietilen triamin pentaasetik asit)
- In^{113m} DTPA
- In^{111} DTPA
- Tc^{99m} DTPA

I^{125} ile bağlı Iothalamate iyi bir GFH ölçüm ajanı için gerekli olan özelliklerin birçoğuna sahiptir. Plazma örneklerinin sayımı yoluyla GFH'nin saptanmasında yararlı olabilir ancak her bir böbreğin toplam fonksiyona katkısının saptanmasında kullanılamaz. Genellikle en çok kullanılan glomerüler filtrasyon ajanları; EDTA'nın (etilen diamin tetraasetik asit) metal kompleksleri ve DTPA'dır (dietilen triamin pentaasetik asit). Metal komplekslerinin, Cr^{51} EDTA, Ytterbium¹⁶⁹ DTPA, In^{113m} DTPA, In^{111} DTPA ve Tc^{99m} DTPA'yı içerdiği rapor edilmiştir. Bu ajanlar; total böbrek fonksiyonları ve GFH saptanmasına izin vermesi gibi özellikleri göz önüne alındığında her bir böbreğin fonksiyonları hakkında klinik olarak bilgi sağlayabilirler (40,41). GFH ölçümünde kullanılan bazı radyofarmasötikler için radyasyon dozimetrisi tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2: GFH ölçümünde kullanılan radyofarmasötikler için radyasyon dozimetrisi

Organ	I^{123} OIH rad/1mCi	I^{131} OIH rad/300mCi	Tc^{99m} DTPA rad/20mCi
Mesane	0,95	1,55	5,40
Böbrekler	0,05	0,05	1,80
Overler	0,05	0,03	0,31
Testisler	0,03	0,02	0,21
Tüm vücut	0,02	0,01	0,12

OIH: Orto İyodo Hippurat **DTPA:** Dietilen triamin pentaasetik asit **Tc:** Teknesyum **I:** İyot

Bu kompleksler inülin'e benzer klirens gösterirler. DTPA liyofilize bir kit olup liyofilize bir kitin hazırlama kolaylığı ve Tc^{99m} ile bağlanmasının verdiği avantajların sonucu olarak GFH hesaplanmasında sıklıkla kullanılır. Ayrıca görüntüleme amacıyla da yaygın olarak kullanılmaktadır (42). Tc^{99m} 140 keV monoenerjitik gama fotonu yayması, 6 saatlik yarı ömrü ve düşük radyasyon maruziyetine bağlı olarak günlük kullanım için uygundur. Tc^{99m} DTPA; DTPA ve kalay içeren vial'e sodyum Tc^{99m} perteknetat eklenmesi ile kolaylıkla hazırlanır. Ticari preparatlar rutin olarak radyokimyasal saflığı %90'nın üzerinde olacak şekilde üretilir. İşaretleme sonrası teknesyum değeri +4'tür. Kalite kontrolünde serbest teknesyum için kağıt kromatografisi (aseton çözücü, $R_f = 0,33$ serbest teknesyum çubuğun tepesine geçer), hidrolize teknesyum için silika jel ince tabaka kromatografisi (ITLC-SG; serum fizyolojik çözücü, $R_f = 0,5$ hidrolize Teknesyum çubuğun tabanında kalır) kullanılır (42,43). Hazırlanan kit Teknesyum ile işaretlendikten sonra 6 saat içerisinde kullanılması gerekir. Kantitatif GFH ölçümü için enjeksiyondan önce 30 dk oda ısısında inkübe edilmeli ve hazırlandıktan sonra 8 saat içinde kullanılmalıdır. Tc^{99m} DTPA tübüler sekresyon veya reabsorpsiyona uğramaz, klirensi inülin ve Iotalamat ile iyi koreledir. Enjekte edilen dozun yaklaşık %5 - %10'u plazma proteinlerine bağlanır. Farklı şirketlerce hazırlanmış farklı kitlerde proteinlere bağlanma yüzdeleri farklılıklar gösterir. Proteine bağlanma ile ilgili problem (proteine bağlı Tc^{99m} DTPA yüzdesi glomerüllerde filtre olabilen miktarı azaltır) gerçek GFH'nin gerçek değerinin altında saptanmasına yol açar (44,45).

Tablo 3: Glomerüler filtrasyon hızı ölçüm yöntemleri

GFH Ölçüm Yöntemi	Avantaj	Dezavantaj
İnülin Klirensi	➤ Sadece glomerüler filtrasyonla atılır ➤ GFH'nin en doğru ölçüm yöntemidir	➤ İnvaziv bir yöntemdir, karışık ve zor laboratuvar işlemleri gerektirdiğinden günlük uygulamalar için uygun değildir
Kreatinin Klirensi	➤ Rutin uygulamalarda kullanılır ➤ Basit bir yöntemdir	➤ Yüksek kreatinin düzeylerinde tübüler sekresyona uğrar ➤ 24 saatlik idrar tam olarak toplanamaz
Gama Kamera Yöntemi	➤ Aynı anda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesine olanak verir	➤ Tekrarlanabilirliğin olmaması ➤ Yüksek standart sapma değerleri
Tc^{99m} DTPA ile plazma ölçüm yöntemi	➤ Kolay uygulanabilen bir yöntemdir	➤ %5-10 plazma proteinlerine bağlanır (bu sorun ticari kitlerle çözülmüştür)

Tc^{99m} DTPA KULLANARAK GLOMERÜLER FİLTASYON HIZININ ÖLÇÜLMESİ

Klirens çalışmalarında kullanılan başlıca radyonüklid teknikler şunlardır:

1. Sabit infüzyonlu standart klirens metodu
2. Tek enjeksiyon metodu
 - a. İdrar ve plazma sayımına dayanan metodlar
 - b. Sadece plazma sayımının kompartman analizine dayanan metodlar
3. Eksternal sayım metodları
 - a. Vasküler sayım
 - b. Mesane sayımı
 - c. Böbrek sayımı

ÇİFT KAN ÖRNEKLEME YÖNTEMİ (46)

1. Eğim-Kesim yöntemi;

Bu yöntem; RF enjeksiyonu sonrası 120 ve 240. dakikalarda alınan en az 2 kan örnekleme plazma sayımlarından elde edilen geç eksponansiyel eğrisinin altında kalan

alanın hesaplanmasına dayanır. Erken eksponansiyel eğri hesaplanmaz, çünkü bulunan değerlerin olduğundan yüksek çıkmasına neden olur. Bunun için çeşitli düzeltme formülleri geliştirilmiştir (30, 47, 48).

2. Dağılım hacmi hesaplaması yöntemi;

Bu yöntemle GFH, enjeksiyondan sonra 120. dk veya daha geç alınan tek kan örneği ile ölçülebilir. En önemli üstünlüğü tek bir kan örneğine ihtiyaç duyulmasıdır. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalar tek kan örneği ile GFH hesaplamalarının çift kan örneği yöntemine göre daha doğru olabileceğini göstermiştir (47,48).

ENDİKASYONLAR

Ana klinik endikasyonlar şunlardır;

1. Renal fonksiyonların değerlendirilmesi ve izlenmesi (kronik glomerülopatilerde, hemolitik üremik sendrom ve Diyabetes Mellitus'da).
2. Kemoterapötik ya da böbreğe toksik ilaçların (siklosporin ve antibiyotik gibi) renal yan etkilerinin değerlendirilmesi ve izlenmesi.
3. Böbreklerin birinde fonksiyon kaybı olduğunda (örneğin tek ya da bilateral hidronefroza, veziköüreteral reflü ile birlikte ya da değil, üriner sistem enfeksiyonunda, küçük böbrek, tek böbrek, çift toplayıcı sistem, posterior üretral valv, operasyon öncesi ve sonrası takipde) renal fonksiyonun değerlendirilmesi. Ancak bu durumda gama kamera ile böbreklerin rölatif uptake hesaplamasının da yapılması gerekir (38,47,48).
- 4 .Plazma kreatinin düzeyi normalken böbrek hasarından şüphelenildiğinde (23,24,26).

KONTRENDİKASYONLAR

Herhangi bir kontrendikasyon yoktur.

YÖNTEM

A) Yöntemin uygunluğu hakkında inceleme öncesi bilgi

Ciddi ödemi, asiti veya başka bir sıvı birikimi olan hastalarda bu yöntem uygulanmamalıdır. Radyofarmasötüğün genişlemiş ekstrasellüler sıvıya geçişi plazmadan temizlenme süresini

etkiler. İdrar örnekleme yöntemi ile yapılan ölçümler veya 6 saatten daha geç alınan kan örneklemeleriyle yapılan hesaplamalar bu hastalarda daha doğru sonuç verecektir. Plazmadan kreatinin düzeyi ile tek ya da iki kan örnekleme seçimi renal fonksiyon düzeyine dayanarak yapılabilir. Plazma kreatinin düzeyi 124 mikromol/litre'nin üzerindeyse iki kan örneği almak daha uygun olur (48,49).

Basitleştirilmiş yöntemler (tek plazma örnekleme) GFH'si 30 ml/dk'dan daha düşük olan hastalarda kullanılmamalıdır. Eğer kullanılması gerekliyse geç örnekleme yapılmalı veya üriner klirens tercih edilmelidir (47,40).

B) Hastanın hazırlanması

İnceleme gününden önce hastaya yöntem hakkında bilgi verilmelidir. İşlem günü hastalar yeteri kadar hidrate edilmelidir. Yaklaşık 10 ml/kg olacak şekilde hidrasyon sağlanır. Bebekler için ilave biberon, çocuklar için 250-500 ml sıvı verilmelidir. Tübüler sekresyonun aksine GFH, böbreğin otoregülasyon mekanizmaları yoluyla hidrasyon derecesindeki hafif değişimlerden etkilenmez. Bununla birlikte çalışma boyunca sabit hidrasyon önerilir. Hastaya protein yüklenmesi GFH değerinin yükselmesine neden olur. Bu nedenle çalışma öncesinde protein yüklemelerinden kaçınılmalıdır (48).

C) Radyofarmasötikler

Cr-51 EDTA (Etilen diamin tetraasetik asit)

Tc-99m DTPA (dietilen triamin pentaasetik asit)

I-125 İyotalamat

D) Doz

Tc-99m DTPA

Doz cetveli vücut yüzeyi temel alınarak belirlenir. Maksimal doz 1 mCi'dir. Eğer gama kamera ile görüntü alınıp relatif fonksiyon hesaplanması gerekiyorsa doz daha yüksek olmalıdır.

E) GFH ölçüm işlemi

1.Çalışma öncesi hazırlıklar

- a. Her bir hasta için hasta numarasını ve kan örneği zamanını gösterecek şekilde işaretlenmiş 2 adet tüp bulundurulur. Birinci seri tüplere hasta başında alınan kan örnekleri konulur. İkinci seri tüplere ise santrifüj sonrası pipetlenen plazma örnekleri sayılmak üzere konulur.
- b. Radyofarmasötik enjeksiyonu ve standart aktivitesi için enjektörler (1 ml'lik insülin enjektörleri tercih edilir) hasta numarası ve standart yazılarak işaretlenir.
- c. Kan örneklerinin konulacağı tüpler heparinize edilir. Bunun için 2 veya 3 damla heparin yeterlidir.
- d. Her hasta için yeteri kadar kanül bulundurulmalıdır. Tercihen 24 veya 22 numaralı kanül vakalar için uygundur.
- e. Her hasta için 5cc'lik enjektör içerisinde heparinize serum fizyolojik ve 3 yollu musluk hazırlanmalıdır. Heparinize serum fizyolojik, kanülün yıkanması için 3 yollu musluk ise kan örneğinin alınması için gereklidir.
- f. Gama sayacının kalibrasyonu kontrol edilmeli ve en az bir saat önce açılmalıdır.
- g. Standart hazırlamak için 500 ml lastik tıpalı serum fizyolojik şişesi bulundurulmalıdır. 500 ml suyu tam ölçmek için sıvı ölçüm kabı (mezür) bulundurulmalıdır.

Standart 200-500 ml arasındaki bir hacimde hazırlanabilir. Hazırlanan standart hacmi mutlaka kaydedilmelidir. Standart ayrıca seyreltme yöntemi kullanılarak da hazırlanabilir.

2. Aktivitenin hazırlanması

- a. DTPA kiti Tc^{99m} ile işaretlenir. Daha önceden hazırlanmış ve işaretlenmiş enjektörler içerisine 0,5-1 ml radyofarmasötik çekilerek hazırlanır. Standart aktivitesinin mümkün olduğunca düşük olması önerilir. Yüksek standart aktiviteleri en az 500 ml içerisinde hazırlanmalıdır.
- b. Hazırlanan tüm aktiviteler her hasta için aynı zamanda hazırlanmalı doz kalibratöründe hassas bir şekilde ölçülerek kaydedilmelidir. Daha sonra hazırlanacak her aktivite ile standart aktivitesi tekrar ölçülmeli ve kaydedilmelidir.

3. Hasta başı hazırlıkları

- a. Tüm hastaların boyu, yaşı, ismi, hastalığı, kan üre, kreatinin düzeyi ve tarih kaydedilmelidir. Her hasta için kullanılacak tüp numarası kaydedilmelidir.

- b. Hastanın koluna kanül takılıp kanül ucuna da 5 ml'lik heparinize serum fizyolojik ve üç yollu musluk takılarak tıkanmanın önlenmesi için yıkanmalıdır.
- c. Karşı kol veninden RF enjeksiyonu yapılarak enjeksiyon zamanı kaydedilir. Enjeksiyon sırasında damar dışına aktivite kaçınılırsa çalışma geçersiz olur.
- d. Enjeksiyon yapıldıktan sonra enjektörler içlerinde kalan aktivitenin belirlenebilmesi için saklanmalıdır.
- e. Radyofarmasötiğin enjeksiyonundan iki saat sonra heparinize enjektöre bir miktar kan çekilir ve daha sonra 3 yollu muslukla kan örneği 5 ml'lik enjektöre çekilir. Sonra serum fizyolojik ile kanül yıkanır. Örnekleme zamanı dikkatle kaydedilmelidir. Örneğin 120. dakikadaki kan 121. veya 125. dakikada alınabilir ancak mutlaka alındığı zaman kaydedilmelidir.
- f. Alınan kan örnekleri daha önceden işaretlenmiş birinci seri tüplere konularak kapakları kapatılır. Örneklerin hemoliz olmamasına dikkat edilmelidir.

4. Örneklerin çalışılması

- a. Tüm örnekler 10 dk süreyle 1000/rpm de santrifüj edilir.
- b. Daha önce hazırlanıp işaretlenmiş ikinci seri tüplere birinci seri tüplerden 0,5-1 ml plazma örnekleri pipetlenerek konulur ve gama sayaç sayıma hazır hale getirilir. Pipetlenen hacim kaydedilmelidir.

5. Standart hazırlanması

- a. 250-500 ml sıvı içerisine daha önce hazırlanan standart aktivitesi konularak karıştırılır. Standart hazırlamada yapılan küçük hacim hataları sonuçlarda önemli hataların oluşmasına neden olur. Bu nedenle hacimler hassas bir şekilde ölçülmelidir. Standart sıvısına konulacak aktivitenin homojen dağılmaması bir başka önemli hata nedenidir. Sıvı uzun süre çok iyi çalkalanmalıdır. Bu nedenle ağzı kapalı serum şişeleri uygundur. Standart aktivitesinin yüksek olması gama sayaçta ölü zamanın artmasına ve sayım hatasına neden olabileceği unutulmamalıdır.
- b. Hazırlanan standart sıvısından plazma örnekleri ile aynı hacimde 2 veya 3 örnek alınarak tüpe konularak işaretlenir.
- c. Hasta boş enjektörleri ve standart boş enjektörleri içinde kalan aktiviteler doz kalibratöründe sayılarak miktarları kaydedilir.

6. Plazma örneklerinin sayılması

a. Her bir hastanın plazma örnekleri sırasıyla sayılır. Her hastadan sonra standart sayımları tekrar yapılır.

b. Sonuçlar analiz için kaydedilerek saklanır. Hesaplamalarda doz ölçümü kullanılır. Dozun i.v. verilmesi kesinlikle şarttır. Herhangi bir şekilde enjekte edilen maddenin damar dışına kaçması sonuçları geçersiz kılar. Enjeksiyon ve kan örnekleme için farklı damarlar kullanılmalıdır. Tc^{99m} DMSA veya Tc^{99m} MAG_3 ile bir görüntüleme çalışması Cr^{51} EDTA veya I^{125} Iyotalamat ile GFH ölçümü birleştirilirse, EDTA veya Iyotalamat'ı önce enjekte etmek yararlı olabilir.

Eğer eğim-kesim yöntemi kullanılıyorsa en az 2 kan örneği alınmalıdır. İdeal olarak bu 120. ve 240. dakikalarda olmalıdır. Bununla birlikte ilk kan örnekleme 90 dakika kadar erken ve geç kan örnekleme 240 dakikadan daha geç alınabilir. İki örnekleme arasındaki zaman aralığı en az 2 saat olmalıdır. Daha doğru sonuçlar için bu sürede ilave kan örnekleri alınabilir. Ancak sonuçlar 2 kan örneğine göre çok farklı değildir. Eğer düşük klirens değeri bekleniyorsa bu zaman aralığını daha uzun tutmak gerekir. Kan alınma zamanı kesin olarak not edilmelidir. Eğer tek örnekleme tekniği kullanılıyorsa i.v. enjeksiyondan sonra 110-130 dk aralığında örnekleme yapılmalıdır.

F. Kuyu sayacı

Uygun enerji zirvesi ve pencere aralığı seçildikten sonra her iki kan örneği ve standart kuyu sayaçta sayılır. Eğer Tc^{99m} DTPA kullanıldıysa bu testle aynı günde yapılmalıdır. Eğer aynı zamanda Tc^{99m} DTPA ile görüntü alınmış ise (yüksek doz kullanılmışsa) sayımlar ertesi gün yapılmalıdır. Eğer Tc^{99m} içeren MAG_3 , EC ya da Tc^{99m} DMSA gibi ajanlarla Cr^{51} veya I^{125} Iyotalamat kullanıldıysa 48 saat beklemek daha uygundur. Kalite kontrol için plazma örnekleri ve standart ikişer kez sayılmalıdır. Önerilen plazma örnekleri ve standardın ikişer kez hazırlanması ve ölçülmesidir. Arka plan aktivitesi sayım öncesi ve sonrası ölçülmelidir. Farklı hastaların plazma örnekleri aynı standartla sayılabilir.

Kuyu sayaçdaki ardışık ölçümlerin arasındaki gecikme göz önüne alınarak Tc^{99m} yarılanma düzeltilmesi önemlidir.

G. Absorbe edilen radyasyon dozu

Cr^{51} için efektif doz (ED) yaklaşık olarak 0,011 mSv'dir. Ancak çocuğun yaşını dikkate almaksızın ağırlığına uygun doz vermek önemlidir. Azalmış böbrek fonksiyonlarında (10

ml/dk/1,73 m²) maruz kalınan radyasyon iki kat artar. Tc^{99m} DTPA için ED çalışma başına yaklaşık olarak 0,1 mSv'dir (46).

H. Hesaplama

1. İki kan örneği (Eğim-Kesim yöntemi)

Klirens (Kl):

$$Kl = D/A$$

D : Enjekte edilen doz.

A : Plazma temizlenme eğrisi altındaki alan.

Alan geç eksponansiyel eğrisinin eğim ve kesim değerlerinden hesaplanır.

$$Alan = Y_0/b$$

Y₀: Geç eksponansiyelin 0 zamanındaki y eksenini kesme değeri.

b: Eksponansiyelin eğimidir.

Aynı denklem sadece plazma örneği aktivitesi ve aktivite zamanları kullanarak farklı şekilde ifade edilebilir.

$$Kl = \frac{D \ln (P_1/P_2)}{T_2-T_1} \exp \frac{(T_1 \ln P_2) - (T_2 \ln P_1)}{T_2-T_1}$$

D: Verilen doz (sayım/dk)

P₁: t₁ zamanındaki örneğin sayımı (cpm)

P₂: t₂ zamanındaki örneğin sayımı (cpm)

P₁ ve P₂ sayım/dk/ml olarak ifade edilir.

t₁: 120. dk

t₂: 240. dk

exp: Eksponansiyel

In: İntegral

Kl: GFH için bir kaba tahmindir ve vücut yüzeyi düzeltilmesi yapılmalıdır.

Hesaplanan değerler yalnız GFH değerleridir ve 1,73 m² vücut yüzeyine göre normalize edilmelidir.

Bundan sonra ilk eksponansiyelin ihmal edildiği eğim-kesim yöntemi için bir düzeltme faktörü uygulanır. Bunun için aşağıdaki yöntemlerden biri kullanılmalıdır.

1. Doğrusal düzeltme yapan Chantler yöntemi (40)

$$Kl_1 = 0,87 \times Kl_2$$

Kl₁: İlk eksponansiyel eğriye göre düzeltilmiş klirens değeri (ml/dk/1.73m²)

Kl₂: Düzeltilmemiş klirens değeri (ml/dk/1.73m²)

Bu tür düzeltme normal ve yüksek klirens değerleri için yeterli olup düşük klirens değerlerini düşük hesaplar.

2. Bröchner Mortenson yöntemi bir quadratik düzeltme ortaya koyar (49). Bu yöntemde kuramsal olarak düşük klirens değerlerinde ilk eksponansiyel ihmal edilebilir, ancak yüksek klirens değerlerini olduğundan düşük gösterir.

$$Kl_1 = 11,01 \times Kl_2 - 0,0017 \times Kl_2^2$$

Kl₁: İlk eksponansiyel eğriye göre düzeltilmiş klirens değeri (ml/dk/1.73m²)

Kl₂: Düzeltilmemiş klirens değeri (ml/dk/1.73m²)

TEK KAN ÖRNEKLEME YÖNTEMİ

Kullanılan formül;

$$Kl \text{ (ml/dk)} = (2,602 \times V_{120}) - 0,273$$

RF'ğin 120. dakikadaki dağılım hacmi V_{120} olarak ifade edilir. Bu değer enjekte edilmiş dozun 120. dakikadaki plazma aktivite düzeyine bölünmesi ile elde edilir ve birimi de litredir. Kan örneklerinin tam 120. dakikada olamadığı durumlarda bir düzeltme faktörü kullanılır. Ancak bu kan örnekleme I.V. enjeksiyondan sonraki 110-130 dk arasında olduğunda geçerlidir.

$$P_{120} = P(+) \times e^{0,008 (t-120)}$$

t: kan örnekleme zamanı.

P(+): t zamanındaki plazma konsantrasyonu.

Hesaplanan GFH vücut yüzeyine göre düzeltilmelidir.

1.NORMAL DEĞERLER

Vücut yüzeyine göre düzeltilmiş normal değerler bildirilmiştir (36,48). Vücut yüzeyine göre düzeltilmemiş klirens düzeyleri, doğumdan yetişkinliğe doğru artış gösterir. Vücut yüzeyine göre düzeltilmiş klirens değerleri doğumdan iki yaşına kadar artış gösterirken, iki yaşından yetişkinliğe kadar sabit kalır. Düşük olarak saptanan değerler muhtemelen doğrudur. Yüksek olarak saptanan düzeyler ise yakın zamanda geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu sonrasında oluşan hiperfiltrasyon nedeniyle saptanır (48).

2. İPUÇLARI

10 ml/dk/1,73 m²'nin altındaki plazma klirenslerinde yöntem geçersiz hale gelir. 30 ml/dk/1,73 m² değerinin altında tek kan örneği yöntemi kullanılmamalıdır. Vücut yüzeyi düzeltilmesi yapıldığı halde çocuk 1 aylıktan küçük ise düşük klirens değeri renal immatürite nedeniyledir. Klirens tahminindeki ml/dk olarak ifade edilen mutlak hata büyük çocuklarda görülen ve klirensin yüzdesi olarak ifade edilen mutlak göreceli hata ile karşılaştırılabilir ve göreceli hata, mutlak hatadan büyüktür. Eğer Tc^{99m} DTPA kullanılıyorsa Tc^{99m} DTPA'nın proteinlere bağlanma oranı her bir plazma örneği için hesaplanmalıdır. Proteinlere bağlanma oranı %10'dan büyük ise düzeltme faktörleri kullanılmalıdır. Proteinlere bağlanma, klirensin olduğundan daha düşük değerde hesaplanmasına neden olur. Ancak günümüzde üretilen Tc^{99m} DTPA kitlerinin proteinlere bağlanma değerleri düşüktür (48).

GEREÇ VE YÖNTEM

- ✓ Doz kalibratörü (Biodex Medical systems Atomlab 100 dose calibrator)
- ✓ Kuyu tipi sayaç (Biodex Medical System; Atomlab 950)
- ✓ Santrifüj (Hettich Zentrifugen D-78532 Tuttlingen universal 16)
- ✓ 3'lü musluk (Bıçakçılar üç yollu musluk)
- ✓ Tüpler (5ml)
- ✓ DTPA kiti (Mallinckrodt Medical Technescan™ Pentetate solution)
- ✓ Teknesyum jeneratörü (Montek, Mo⁹⁹/Tc^{99m} jeneratöründen)
- ✓ Heparin (Nevparin 5000 IU/ml)

Olgular:

Nefroloji Bilim Dalı'nda renal transplantasyon verici adayları olarak değerlendirilen yaşları 30 ile 70 (yaş ortalaması: 49,64±11,07) arasında değişen; 18'i kadın (%72), 7'si erkek (%28), toplam 25 olgu, glomerüler filtrasyon hızı ölçümleri için Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na sevk edildi. Çalışmamıza dahil edilen verici adaylarının tümü kronik böbrek yetmezliği olan hastaların 1.derece yakınları idi.

Verici adayları olması planlanan bu kişilerin fizik muayeneleri, Nefroloji Bilim Dalı Transplantasyon Polikliniği'nde yapıldı. Ayrıca tüm olguların biyokimya, idrar tahlili, batin ultrasonografisi, renal anjiyografi, alıcı ve verici arasındaki kan ve HLA grubu tetkikleri Transplantasyon Polikliniği tarafından yaptırıldı. Verici adayları bu tetkikleri yaptırırken Transplantasyon Polikliniği'nde 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ölçümleri, Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda tek ve çift kan örneği yöntemi ile GFH ölçümleri gerçekleştirildi. Ayrıca C-G yöntemi ile GFH hesaplandı.

Hasta hazırlığı ve GFH ölçüm yöntemi:

GFH hastalarda 4 yöntem ile hesaplandı

1. Cockcroft-Gault denklemi kullanılarak
2. 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi üzerinden
3. Tc^{99m}DTPA ile tek plazma örnekli radyonüklit çalışma
4. Tc^{99m}DTPA ile çift plazma örnekli radyonüklit çalışma

1. Cockcroft-Gault denklemi ile vakaların GFH değerleri kreatinin, yaşı ve kiloları formülde yerleştirilerek hesaplandı. Kadınlar ve erkekler için ayrı ayrı aşığıdaki formüller kullanıldı. Hesaplanan değerler 1,73 m² ile normalize edildi.

$$\text{Erkekler için GFH} = \frac{(140 - \text{yaşı}) \times \text{Ağırlık (kg)}}{\text{Serum kreatinin(mg/dl)} \times 72}$$

$$\text{Kadınlar için GFH} = \frac{(140 - \text{yaşı}) \times \text{Ağırlık (kg)}}{\text{Serum kreatinin(mg/dl)} \times 85}$$

(72 değeri erkekler için, 85 değeri ise kadınlar için Cockcroft-Gault denklemi sabitidir).

2. 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi hesaplaması

Nefroloji Bilim Dalı'nda yapılan örnek toplama işlemi hem 24 saatlik idrar örneğini hem de serum örneğini içerdı. Serum örneği ideal olarak 24 saatlik idrar toplama süresinin ortalarında bir zamanda alındı.

Örnekler toplandıktan sonra hem serum hem de idrar kreatinin konsantrasyonu, idrar volumü dikkatlice ölçüldü ve kreatinin klirensi aşığıdaki formülle hesaplandı.

$$C_{Cr} (\text{ml/min}) = \frac{U_{Cr} (\text{mg/dl}) \times V_{Ur} (\text{ml})}{P_{Cr} (\text{mg/dl}) \times 1440 (\text{dakika})} \times \frac{1,73(\text{m}^2)}{A(\text{m}^2)}$$

C_{Cr} : Kreatinin klirensi

U_{Cr} : Kreatinin idrar konsantrasyonu

V_{Ur} : 24 saatlik idrar volumü

P_{Cr} : Kreatinin plazma konsantrasyonu

1440 : 24 (saat) x 60 (dk)

1,73 m²: Ortalama vücut yüzey alanı

A: Vücut yüzey alanı (VYA) DuBois Formülü ile her olgu için ayrı ayrı hesaplandı.

$$VYA = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$$

W: ağırlık (kg)

H: boy (m)

Transplant verici adaylarının 24 saatlik kreatinin klirensleri aynı hastalara birden fazla yapılmıştı, değerlendirmeye bu sonuçların ortalamaları alınarak istatistik hesaplamalara dahil edildi.

3-4 Tc^{99m} DTPA ile tek ve çift plazma örnekli GFH ölçüm yöntemi

Verici adaylarına çekimden yarım saat önce 500 ml su içirilerek hidrasyonları sağlandı. Kan alınacak kola 22 nolu branül kullanılarak damar yolu açıldı. Branülün ucuna üçlü musluk takıldı. Teknesyum-99m işaretleme öncesinde bir Tc^{99m} jeneratöründen (Montek, Mo⁹⁹/Tc^{99m} jeneratöründen) sağıldı ve steril % 0,9 NaCl solüsyonuyla seyreltildi. DTPA, Mallinckrodt Medical'den (TechnescanTM Pentetate solution) küçük şişeler (vial) içinde liyofilize hazır kitler şeklinde sağlandı.

DTPA Vial İçeriği:

Kalsiyum trisodiyum pentetate (CaNa₃DTPA) 25 mg

Enjekte edilen doz plazma proteinlerine % 5'den daha az oranda bağlanır.

Her bir DTPA vialine oda ısısında 100 mCi'yi aşmayacak şekilde 3-5 ml steril Tc^{99m} sodyum perteknetat eklendikten sonra, vial liyofilize toz tamamen çözülünceye kadar sallandı ve oda ısısında 15 dk beklemeye bırakıldı. PH'ı 4,0-5,0 arasında değişen solüsyon, bekleme süresinin bitiminde hemen kullanıldı. Hasta dozları Tc^{99m} ile işaretlenmiş DTPA kitinden kilogram başına 30-50 µCi olacak şekilde doz kalibratöründe Teknesyum pikinde ölçülüp doz miktarı, arka plan aktivite sayımı ve ölçüm saati kaydedilerek hazırlandı.

Hasta dozu enjektöre çekilirken aynı anda oldukça düşük dozda olacak şekilde insülin enjektörüne Tc^{99m} ile işaretlenmiş DTPA kitinden örnek çekilerek standart aktivite hazırlandı. Daha sonra standart aktivite sayımı, zemin aktivite sayımı ve ölçüm zamanı kaydedildi.

Hastalara yaklaşık 2 mCi Tc^{99m} DTPA dozu bolus şeklinde enjekte edildi. RF enjeksiyonu sonrası serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmadı. Boş hasta enjektörü (post-enjektör) sayım almak için saklandı.

Çift plazma örnekleme yönteminde Tc^{99m} DTPA enjeksiyonu sonrası 120. ve 240. dakikalarda, tek plazma örnekleme yönteminde Tc^{99m}-DTPA enjeksiyonu sonrası 180. dakikada hastadan 5 cc kan alınarak heparinli tüpe konuldu. Bu tüpler 1000 devirde 10 dakika süre ile santrifüj edildi. Ayrılan plazma kısmı 1 mililitrelik otomatik pipetle pipetlendi. Kuyu tipi sayaç içinde saymayı kolaylaştıran küçük tüpler içine kondu. Hasta dozu ile birlikte hazırlanan standart aktivite 500 cc su konulan 1000 cc hacimdeki serum şişesine (serum şişesinin camına değdirmeden) boşaltıldı. Standart aktiviteyi boşalttıktan sonra enjektörde kalan aktivite ve zemin aktivite sayımı tekrar kaydedildi. Bu serum şişesinin ağzı lastik bir tıpa ile kapatılıp içindeki karışım iyice çalkalandı. Her hastadan mümkün olduğunca iki plazma örneği ve her hasta için hazırlanan standart aktivitelerinden de 1 ml olacak şekilde ikişer standart hazırlandı. Her bir tüp üzerine hangi hastaya ait olduğunu gösteren etiketler yazılıp yapıştırıldı. 1 ml'lik hem plazma hem de standart örnek tüplerinin ağızları streçle kapatılarak buharlaşma ve dökülmeleri önlendi. Tüpler 4 saat sonra çalışma bitimini takiben kuyu sayaç içinde sayıldı. Örneklerin sayım gününde sayımdan 1 saat önce kuyu sayaçlı gama sayacı (Biodex Medical System; Atomlab 950) açıldı, probe ve well Cs¹³⁷ kaynağı ile kalibre edildi. Kalibrasyonda normal değerler elde edildikten sonra zemin aktivite ve örnekler kuyu sayacında Tc^{99m} pikiinde sayıldı. Sırayla eş zamanlı olarak 120. 180. 240. dakikalarda alınan 1 ml'lik hasta plazma ve standart örnekleri her biri 1 dakika olacak şekilde kuyu sayaç içinde ikişer kez sayıldı. Elde edilen plazma ve standart sayımları, hastaya verilen doz (dolu enjektör-boş hasta enjektör aktivite sayımı), hastanın yaşı, kilosu, boyu, standart dozu (dolu standart-boş standart enjektör aktivite sayımı) formülde yerine konularak;

➤ **Tek plazma örneği ile vücut yüzey alanı (VYA) düzeltmesi yapılan GFH ölçümü**

Biz çalışmamızda tek kan alma örneğini 180. dakikada yaptık. Tek kan alma yönteminde birçok metot kullanılmaktadır. Bizde çalışmamızda Watson'nın modifiye ettiği Christensen and Groth metodu (CGmW) formülü kullandık.

$$KI = \frac{-b + (b^2 - 4ac)^{1/2}}{2a}$$

a: t (0,0000017t-0,0012)

b: t - (0,000775t+1,31)

t: Örnek alınma zamanı (180. dk)

c: ECVx ln(ECV/Vt)

ECV: Ekstrasellüler volüm

EVC=8116,6xVYA-28,2

Vt: 180. dk sıvı dağılım volümü (ml)

Vt= D/At

D: Enjekte edilen doz miktarı

A: 180. dakikada plazma aktivitesi

➤ **Çift plazma örneği ile vücut yüzey alanı düzeltmesi yapılan GFH ölçümü her hasta için ayrı ayrı hesaplandı.**

$$Kl = \frac{D \ln (P_1/P_2)}{T_2-T_1} \exp \frac{(T_1 \ln P_2) - (T_2 \ln P_1)}{T_2-T_1}$$

Kl: Klirens (ml/dk)

D: Verilen doz

P₁: t₁ zamanındaki örneğin sayımı (cpm)

P₂: t₂ zamanındaki örneğin sayımı (cpm)

t₁: 120. dk

t₂: 240. dk

exp: Eksponansiyel

In: İntegral

Hesaplanan yalın GFH değerleridir ve vücut yüzey alanına göre normalize edilir (1,73 m²).

$$VYA = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$$

W: ağırlık (kg)

H: boy (m)

Bu klirens yöntemi radyofarmasötik enjeksiyonu sonrası 120. ve 240. dakikalarda alınan en az 2 kan örneklemesinin plazma sayımlarından elde edilen geç eksponansiyel eğrisinin altında kalan alanın hesaplanmasına dayanır. Erken eksponansiyel eğri hesaplamadan çıkarılır. Çünkü

bulunan değerlerin olduğundan yüksek çıkmasına neden olur. Bunun için çeşitli düzeltme formülleri geliştirilmiştir. Biz de çalışmamızda doğrusal düzeltme yapan Chantler yöntemini kullandık.

Chantler metodu: $GFH = 0,87 \times KI$

Bu tür düzeltmeler normal ve yüksek klirens değerlerine sahip hastalar için yeterli olup, düşük klirens değerlerine sahip hastalarda daha düşük hesaplamaya neden olur.

İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler SPSS 11,0 ve Excell (Windows Office 2007) programları kullanılarak yapıldı. Olgulara ait özellikler ve tüm kantitatif analiz sonuçlarının ortalama±standart sapma, ortanca, en düşük ve en yüksek değerleri hesaplandı. Pearson korelasyon testi uygulandı. Bağlantı katsayılarının anlamı tablo 4’de verilmiştir. İstatistik sonuçları $p<0,05$ düzeyinde anlamlı kabul edildi.

Çift kan örneği yöntemi ile ölçülen GFH değeri referans yöntem kabul edilerek değişik yöntemlerle hesaplanan GFH değerleri aralarındaki ortalama fark (bias), standart sapma değerleri (kesinlik) ve %10 ve %30 sınırlarındaki doğruluğu excell programında her yöntem için ayrı hesaplandı.

Tablo 4: Bağlantı katsayısının anlamı.

BAĞINTI KATSAYISI (r)	ANLAMI
0-0,25	Hiç ilişkisi yok ya da çok zayıf ilişki
0,25-0,50	Zayıf-orta derecede ilişki
0,50-0,75	İyi derecede ilişki
0,75-1,00	Çok iyi derecede ilişki

Bias: İki yöntem arasındaki ortalama farktır (Tc^{99m} DTPA çift kan örneği referans metot olarak hesaplanan GFH değerleri ile diğer yöntemlerle hesaplanan GFH değerleri arasındaki fark).

Kesinlik: İki yöntem arasındaki standart sapma değeridir (Tc^{99m} DTPA çift kan örneği ile hesaplanan GFH değerleri ile diğer yöntemlerle hesaplanan GFH değerleri arasındaki standart sapma değeri). Bias ve kesinlik değerlerinin birimi ml/dk/1,73m²’dir.

Doğruluk: Tc^{99m} DTPA çift kan örneği ile hesaplanan GFH değerlerinin %10 ve %30’luk doğruluk sınırlarındaki GFH dağılımını göstermektedir.

BULGULAR

Çalışmamızı glomerüler filtrasyon hızı ölçümleri için renal transplantasyon verici adayı olarak değerlendirilen, yaşları 30 ile 70 arasında değişen; 18 kadın, 7 erkek (yaş ortalaması: $49,64 \pm 11,07$) toplam 25 olgunun özellikleri şekil 10 ve tablo 5'te verildi.



Şekil 10: Çalışma grubunda cinsiyet dağılımı

Tablo 5: Çalışma grubunun antropometrik özelliklerini gösteren veriler

	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca
n	25	
Cinsiyet (K/E)	18/7	
Yaş (yıl)	$49,64 \pm 11,07$	50
Boy (cm)	$162,3 \pm 9,33$	160
Kilo (kg)	$71,96 \pm 12,85$	72
VYA(m ²)	$1,76 \pm 0,18$	1,75

n: olgu sayısı VYA: vücut yüzey alanı

Tüm olguların serum kreatinin değerleri, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault (C-G) denklemine göre hesaplanmış klirens ölçümleri, Tc^{99m} DTPA ile tek ve çift plazma yöntemiyle elde edilen klirens ölçümlerinin; ortalama, standart sapma, ortanca, en düşük ve en yüksek değerleri Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6: Olgulara ait GFH sonuçları, ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek değerleri

	Kreatinin (mg/dl)	Kr klirensi (ml/dk/ 1,73 m ²)	C-G (ml/dk/ 1,73 m ²)	Tek kan (ml/dk/ 1,73 m ²)	Çift kan (ml/dk/ 1,73 m ²)
Ortalama	0,76	109,48	108,68	81,76	96,36
SD	0,18	29,48	29,54	25,27	23,79
Medyan	0,74	103	107	76	97
En düşük	0,46	64	51	51	52
En yüksek	1,22	194	182	135	137

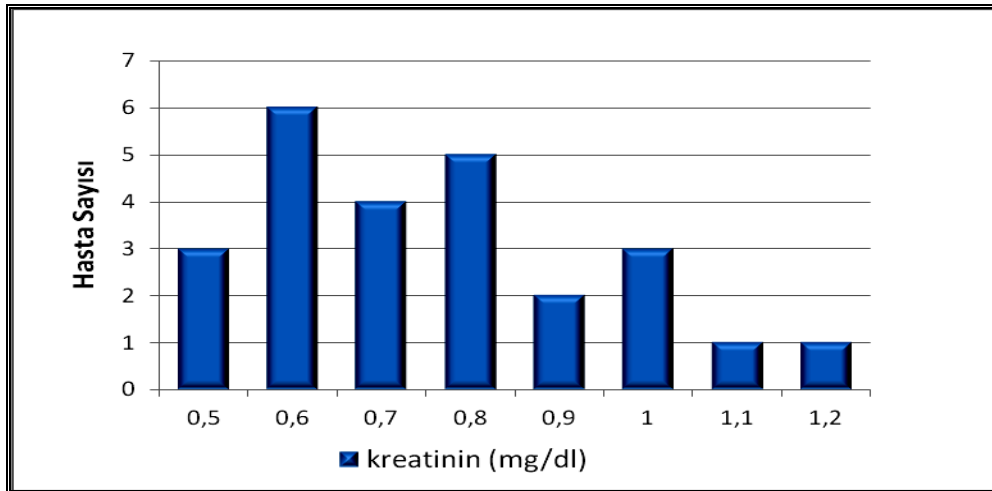
Kr : Kreatinin

C-G: Cockcroft-Gault denklemi

Tek kan: Tek kan örnekleme yöntemi

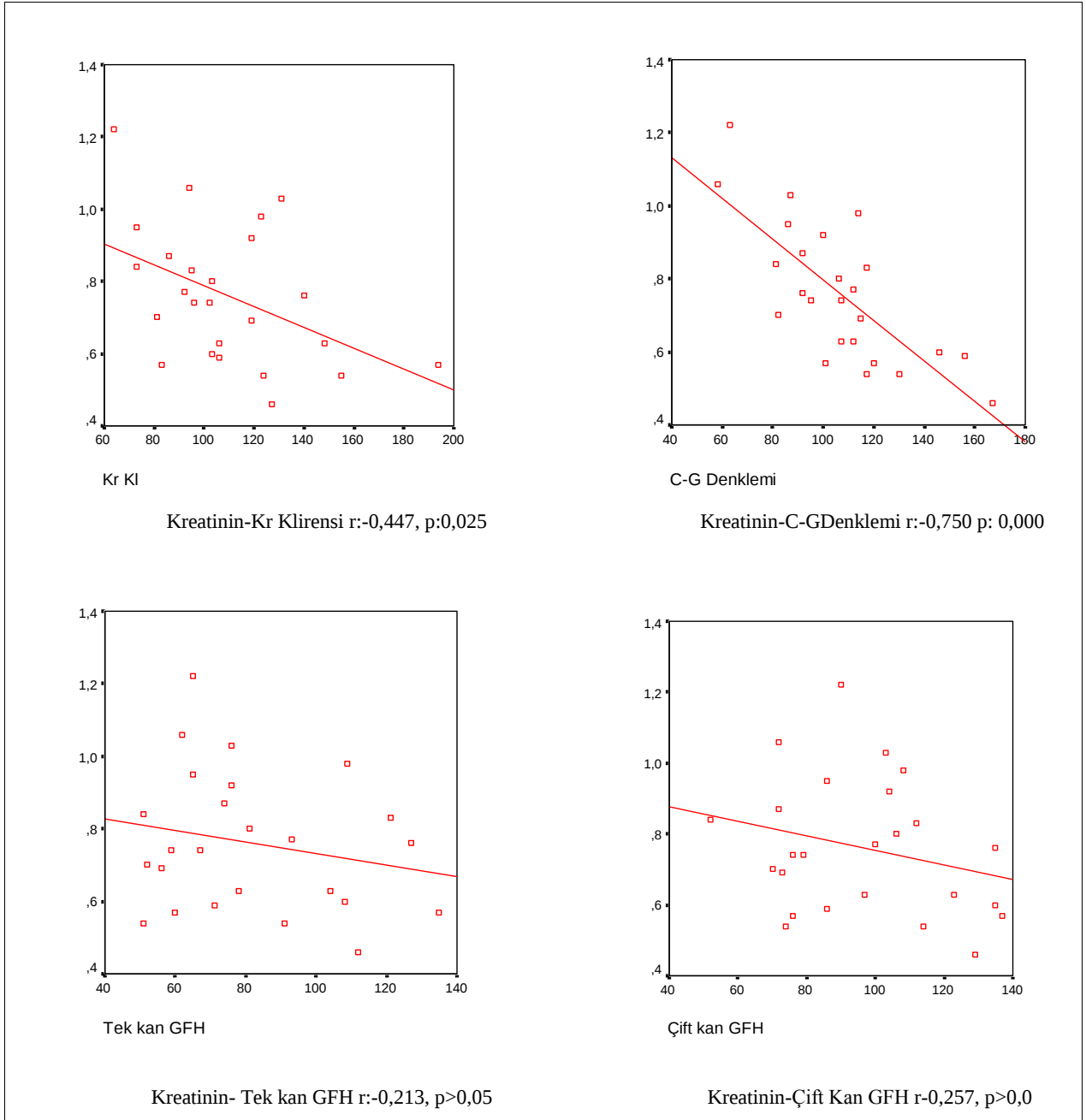
Çift kan:Çift kan örnekleme yöntemi

Çalışmamızda olgular sağlıklı olduğu düşünülen renal transplant verici adayı oldukları için GFH ve kreatinin değerlerinin normal sınırlar içerisinde olması beklenmiştir. Hastaların %24’ünde kreatinin değeri 0,6 mg/dl, %20’sinde 0,8 mg/dl, %16’sında 0,7 mg/dl idi. Şekil 11’de hasta sayıları ve kreatinin değerlerinin dağılımı görülmektedir.



Şekil 11: Çalışma grubunda kreatinin değerleri dağılımı

Serum kreatinin değerleri ile C-G denklemi yöntemi arasında uygulanan pearson korelasyon testi istatistiksel olarak anlamlı olup iyi korelasyon ($r:-0,750$ $p: 0,000$) ve 24 saatlik kreatinin klirensi ile zayıf-orta derecede korelasyon ($r:-0,447$, $p:0,025$) göstermektedir. Serum kreatinin değerleri ile Tc^{99m} DTPA ile tek kan-çift kan ölçüm yönteminde hesaplanan klirens sonuçları arasında çok zayıf korelasyon göstermekte olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla $r:-0,213$, $p>0,05$; $r:-0,257$, $p>0,05$). Kreatinin ile GFH hesaplanan yöntemler arasındaki korelasyon eğrileri şekil 12’de gösterilmiştir.



Kr : Kreatinin

Kr-Kl : Kreatinin klirensi

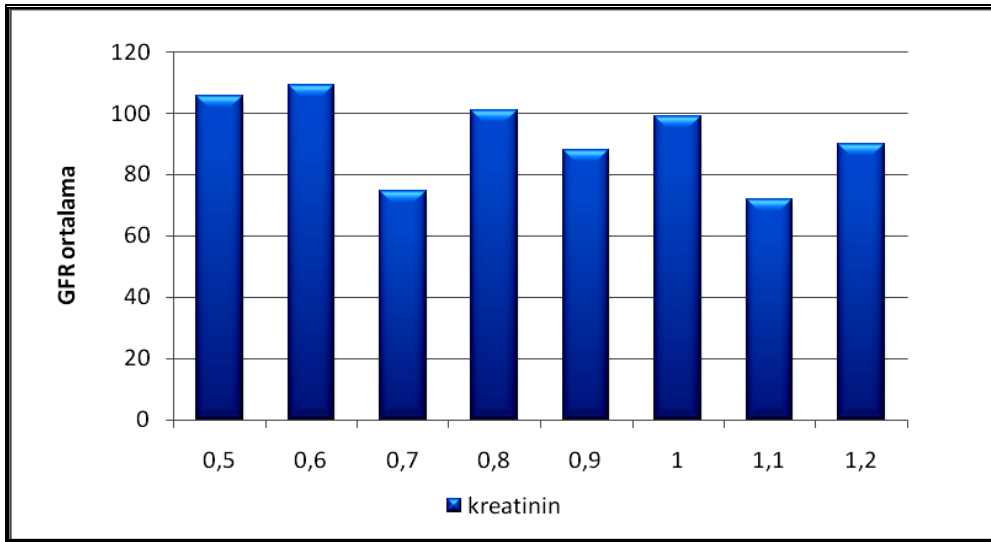
C-G: Cockcroft-Gault denklemi

Tek kan: Tek kan örnekleme yöntemi

Çift kan:Çift kan örnekleme yöntemi

Şekil 12: Serum kreatinin değerleri ve GFH ölçüm yöntemleri arasındaki ilişkiyi gösteren eğriler

Çift kan örneği ile hesaplanan GFH değerleri 24 verici adayda 60 ml/dk/1,73m^2 (ortalama: $94,32 \text{ ml/dk/1,73m}^2$) üzerinde bulunmuştur. Sadece 1 hastada 60 ml/dk/1,73m^2 'nin altında bulunmuştur (52 ml/dk/1,73m^2). Bu olgunun tek kan örneği ile ölçülen değeri de 60 ml/dk/1,73m^2 'nin altında (51 ml/dk/1,73m^2) bulunmuş, C-G yöntemi ve 24 saatlik kreatinin klirensi ile hesaplanan GFH 60 ml/dk/1,73m^2 'nin üzerinde bulunmuştur. Bunun dışında tek kan örneği ile yapılan GFH ölçümlerinde 2 olgunun daha 60 ml/dk/1,73m^2 'nin altında (51 ve 56 ml/dk/1,73m^2) hesaplanmıştır. Bu iki olgunun diğer yöntemlerle yapılan hesaplamaları ise normal değerler arasında bulunmuştur. Çalışma grubunda basamaklı kreatinin değerlerine göre ortalama GFH değerlerinin dağılımı şekil 13'de verilmiştir.



Şekil 13: Kreatinin ve GFH değerlerinin dağılımı

$\text{Tc}^{99\text{m}}$ DTPA ile tek kan ve çift kan örneği yönteminde hesaplanan GFH değerleri kendi aralarında yüksek korelasyon göstermiştir ($r:0,915$, $p: 0,000$). Tek kan örneği, çift kan örneği ve C-G denklemi ölçüm yöntemleri ile 24 saatlik kreatinin klirensi ile hesaplanan GFH ölçümleri arasında çok zayıf ilişki olup bu yöntemler ile kreatinin klirensi arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır ($r:0,088$ $p>0,05$; $r:0,189$ $p>0,05$; $r:0,323$ $p>0,05$). C-G denklemi ile tek kan ve çift kan örneği yöntemleri ile hesaplanan GFH değerleri pearson korelasyon testi ile istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf-orta derecede korelasyon ($r:0,420$ $p:0,036$; $r:0,466$ $p:0,019$) göstermiştir. GFH ölçüm yöntemleri arasında korelasyon değerleri tablo 7'de, korelasyon eğrileri şekil 14'de verilmiştir.

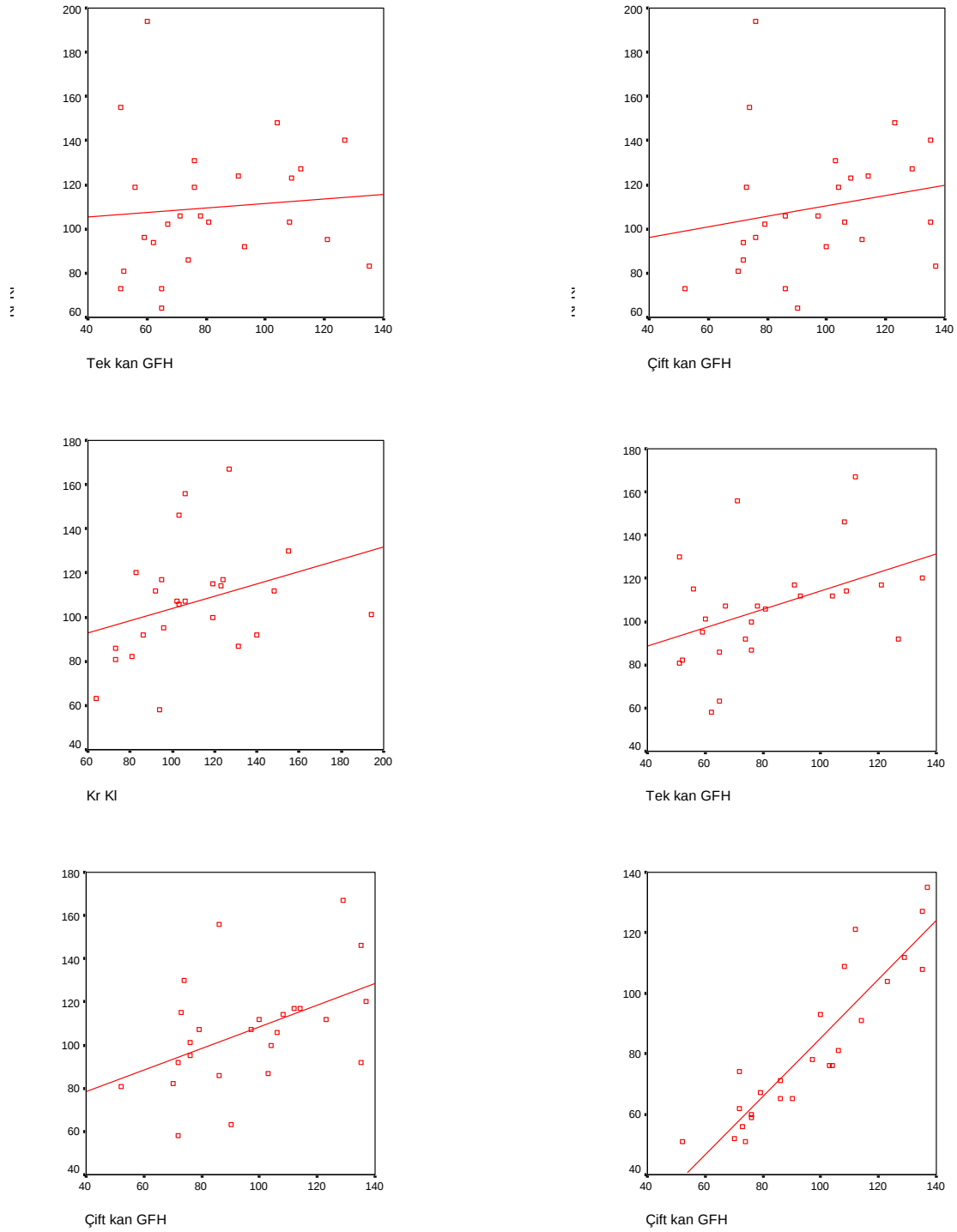
Tablo 7: Çift kan örneği yöntemine göre kreatinin değeri, Cockcroft-Gault denklemi, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve tek kan örneği yöntemi arasındaki korelasyonu gösteren tablo.

		Çift kan	Kreatinin	C-G	Kr-Kl	Tek kan
Kreatinin	Pearson korelasyon	-,257		-,750(**)	-,447(*)	-,213
	Sig. (2-tailed)	,214		,000	,025	,307
C-G	Pearson korelasyon	,466(*)	-,750(**)		,323	,420(*)
	Sig. (2-tailed)	,019	,000		,115	,036
Kr-Kl	Pearson korelasyon	,189	-,447(*)	,323		,088
	Sig. (2-tailed)	,365	,025	,115		,677
Tek kan	Pearson korelasyon	,915(**)	-,213	,420(*)	,088	
	Sig. (2-tailed)	,000	,307	,036	,677	

Kr : Kreatinin Kr-Kl : Kreatinin klirensi C-G: Cockcroft-Gault denklemi
Tek kan: Tek kan örnekleme yöntemi Çift kan:Çift kan örnekleme yöntemi

** korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

* korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.



Kr : Kreatinin

Kr-Kl : Kreatinin klirensi

C-G: Cockcroft-Gault denklemi

Tek kan: Tek kan örnekleme yöntemi

Çift kan:Çift kan örnekleme yöntemi

Şekil 14: Yöntemler arasındaki korelasyonu gösteren eğriler

Tablo 8: Tc^{99m} DTPA çift kan örneği ile saptanan GFH ölçümüne göre C-G denklemi, Kr Kl ve tek kan yöntemlerinde saptanan GFH'nin bias, kesinlik ve doğruluk değerleri

	Bias	Kesinlik	Doğruluk	% sınırları
			%10	%30
C-G	10,16	25,58	32	68
Kr Kl	13,12	34,20	24	76
Tek kan	-14,60	10,21	28	96

Kr-Kl : kreatinin klirensi

C-G : Cockcroft-Gault denklemi

Tek kan: Tek kan örnekleme yöntemi

Değişik yöntemlerle hesaplanan GFH tahmin performansı tablo 8'de gösterilmiştir. C-G denklemi ve 24 saatlik kreatinin klirensi (Kr Kl) hesaplamalarının çift kan örneği yöntemine göre sırasıyla ortalama $+10,16 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ ve $+13,12 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ daha yüksek hesaplandığı, tek kan örneği yöntemiyle ise ortalama $-14,60 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ daha düşük hesaplandığı bulunmuştur.

En kötü kesinlik değeri (standart sapma) $1,73\text{m}^2$ 'e başına $\pm 34,20 \text{ ml/dk}$ değeriyle, iki kan örneği metodu ile 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi metodu arasında bulundu. Cockcroft-Gault yönteminde saptanan kesinlik değeri $\pm 25,58 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ olup, bu değer kreatinin klirensi yönteminden daha düşük standart sapma değerine sahipti. Tek kan örneği yöntemi ise referans yöntem kabul edilen çift kan örneği yöntemine göre en iyi kesinlik değerine ($SD \pm 10,21$) sahip yöntem olarak dikkat çekmekteydi.

Çalışmamızda 24 saatlik kreatinin klirensi yöntemi ile 19/25 olgunun (%76), Cockcroft-Gault yöntemi ile 17/25 olgunun (%68) GFH değerlerinin % 30'luk doğruluk sınırları içerisinde yer aldığını bulduk. Referans yöntemine göre % 30'luk doğruluk sınırları içerisinde en yüksek oranı tek kan örneği yöntemiyle 24/25 olguda (%96) saptadık.

Tablo 9: Çalışmaya alınan olguların tüm verileri

Protokol	Yaş	C	Kr (mg/dl)	BB USG	BB Anjiyo	VYA (m ²)	C-G (ml/dk/1,73m ²)	Kr Kl (ml/dk/1,73m ²)	Tek kan (ml/dk/1,73m ²)	Çift kan (ml/dk/1,73m ²)
2008096189	30	K	0,76	N	N	1,53	81	140	127	135
2008110638	70	E	0,87	N	Sol renal arterde osteal %40-50 stenoz	1,77	94	86	74	72
2008120027	48	K	0,46	N	N	1,82	176	127	112	129
2008086770	53	K	0,54	N	N	1,64	123	155	51	74
2008120687	56	K	0,74	N	N	1,7	93	96	59	76
2008128550	56	E	0,95	sol bb kisti	N	1,96	97	73	65	86
2008131542	58	K	0,63	N	N	1,78	110	106	78	97
2008132579	46	K	0,63	N	N	1,62	105	148	104	123
2008128186	35	K	0,69	sağ bb küçük	N	1,43	95	119	56	73
2008126864	46	K	0,57	sol bb kisti	N	1,68	98	194	60	76
2007109008	52	E	0,92	N	N	1,98	114	119	76	104
2004054918	52	E	1,03	N	N	2,01	101	131	76	103
2007035748	34	E	0,98	N	N	2,17	143	123	109	108
2008139903	50	K	0,54	N	N	1,6	108	124	91	114
2008148504	46	E	0,6	N	N	1,75	148	103	108	135
2009019624	65	K	0,7	N	N	1,65	78	81	52	70
2009036769	68	K	0,84	sol bb kisti	N	1,85	87	73	51	52
2009025183	46	K	0,77	N	N	1,88	122	92	93	100
2009010126	65	E	1,22	sol bb kisti	N	2,03	74	64	65	90
2009087296	50	K	0,74	N	N	1,67	103	102	67	79
2009013658	30	K	0,83	N	N	1,81	122	95	121	112
1996150285	49	K	0,8	sağ bb skarlı	N	1,75	107	103	81	106
2009099314	46	K	0,57	N	N	1,52	105	83	135	137
1997124926	35	K	0,59	N	N	2,02	182	106	71	86
1996080316	55	K	1,06	N	N	1,52	51	94	62	72

Kr : Kreatinin C: Cinsiyet K: Kadın E: Erkek USG: Ultrasonografi
 VYA: Vücut yüzey alanı BB: Böbrek
 C-G: Cockcroft-Gault denklemi Kr Kl: 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi
 Tek kan: Tek kan örnekleme yöntemi Çift kan: Çift kan örnekleme yöntemi

TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yaşam kalitesini arttırmak ve süresini uzatmak amacı ile uygulanan renal transplantasyon için böbreğin ana kaynağı hala birçok ülkede canlı vericilerdir. Verici adayları genellikle, hastaların birinci ya da ikinci derece akrabaları olmaktadır (1).

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan en önemli testlerden biri glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ölçümüdür. Günlük uygulamada en sık uygulanan test 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ölçümüdür (2).

Serum kreatinin düzeyi renal fonksiyon hakkında oldukça kaba bir fikir vermektedir. Kreatinin, kas hücrelerinde kreatinin ve fosfokreatininin enzimatik yıkımından sürekli olarak üretilir (50). Sürekli aynı diyetin uygulandığı kişide bile kreatinin ekskresyon hızı küçük farklılıklar gösterir (51). Klasik kalorimetrik yöntemlerle ölçüm yapıldığı zaman serum, plazma ve idrardaki kreatinin miktarı glikoz, protein, ürat ve pirüvat gibi maddelerle olan çapraz reaksiyon nedeniyle normalde vücut sıvılarında bulunan miktardan yaklaşık %20 kadar yüksek ölçülebilmektedir (50). Kreatinin, kas kitlesi, yaş ve cinsiyete göre de değişiklikler gösterdiğinden böbrek fonksiyonlarının tayini için hassas bir parametre değildir (52). Ayrıca kreatinin tübüler sekresyona da uğrar (52,53). Atiyeh idrarda mevcut olan kreatinin %10, Wright ise %20 kadarının proksimal tübülden sekrete olduğunu rapor etmiştir (51,54).

Bizim çalışmamız sağlıklı bireylerde yapıldığından olguların kreatinin düzeyi 0,5 ile 1,2 mg/dl (referans aralığı 0,6-1,1 mg/dl) arasında yer almaktaydı. 1998’de yayınlanan geniş çaplı bir araştırma raporunda Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 18723 sağlıklı bireyden elde edilen verilere göre kreatininin normal değer aralığı kadınlarda: 0,88–1,10 mg/dl, erkeklerde: 1,00–1,29 mg/dl olarak tespit edilmiştir (55). Çalışma grubumuzun küçük olmasına karşın elde edilen değerler ABD kaynaklı bu geniş araştırma ile uyumludur. Ancak çalışmamızdaki kreatinin değerlerin biraz daha düşük olması toplumlar arası yapısal farklılıklara ve beslenme alışkanlıklarına bağlanabilir. Kreatinin değerleri aralığının dar olmasına karşın sayısal anlamda GFH yayılım aralığı oldukça geniştir. Çalıştığımız hasta popülasyonunda tek ve çift kan örneği yöntemi ile GFH 51-137 ml/dk/1,73m² değer aralığında yer almaktadır. Nitekim tek kan ve çift kan örneği ile ölçülen GFH ile kreatinin arasındaki korelasyon katsayısı sırasıyla %25 ve %21 bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

Radyoaktif klirens yöntemleri ile kreatinin düzeyleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmaması, bizim çalışmamızın sağlıklı ve küçük bir populasyonu içermesi ve sağlıklı populasyonda serum kreatinin aralığının dar olmasından (0,5-1,2mg/dl) kaynaklanmış olabilir.

Rutinde en sık kullanılan yöntem olan kreatinin klirensi kullanımını kısıtlayan çeşitli sebepler vardır. Bunlar:

1. Kreatininin az miktarda tübüler sekresyona uğraması,
2. Kan örnekleme gerekmesi,
3. 24 saatlik idrar toplamayı gerektirmesi,
4. Renal fonksiyonların hızla değiştiği durumlarda kullanımı sınırlı olmasıdır.

Böbrek yetmezliği hallerinde ise ek olarak kreatinin tübüler sekresyonu artar ve yapay olarak klirens yüksek çıkar (52). GFH'nin 20 ml/dk/1,73m²'den daha düşük olduğu hallerde ise Kr Kl'nin inülin klirensinin %30-40'ı kadar yüksek sonuç verdiği belirlenmiştir (56).

Bu kısıtlamaların üstesinden gelmek ve klinik çalışmalarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesindeki ihtiyaçların karşılanması için radyoaktif teknikler geliştirilmiştir.

Inülin klirensi GFH'nin en doğru ölçüm yöntemidir. Test için sabit plazma düzeyi gerektiğinden önce bir yükleme dozu verilir ardından sürekli i.v. infüzyon yapılır. GFH ölçümünde tek bir radyoaktif madde enjeksiyonundan sonra alınan plazma örneklerinin sayımına dayanan yöntemin devamlı inülin infüzyonuna bir alternatif olduğu ispatlanmıştır (57,58,59). Pekçok radyonüklid ile bağlanmış metal şelatların kullanımı GFH hesaplamaya olanak sağlar. Cr⁵¹ ile işaretli EDTA'nın; inülin klirensi ile çok iyi korele bir kan klirensi vardır (48,60,61). Bu yüzden Cr⁵¹ EDTA GFH ölçümünde alternatif referans standart olarak kabul edilmiş ve inülin klirensindeki zorluklardan uzaklaşmıştır.

Tc^{99m} ile işaretli DTPA 1970'lerin başında tanımlanmış ve uygulamaya girmiştir. Tc^{99m} DTPA ile Cr⁵¹ EDTA'nın plazma klirensleri arasında yüksek bir korelasyon vardır (34). Günümüzde radyonüklid renogram esnasında aynı zamanda GFH de hesaplanabildiğinden tercih edilmektedir (61).

DTPA, molekül ağırlığı 500 daltondan küçük, fizyolojik pH'da sabit, çözünabilir organik bir moleküldür. DTPA kompleksleri sabittir, proteine bağlanmaları düşüktür, glomerüler

filtrasyon ile atılır, renal tübüllerden reabsorbe olmaz, sekrete edilmez. In^{113m} DTPA ve Ytterbium¹⁶⁹ DTPA klirensleri C¹⁴ inülin klirensleri ile iyi koreledir fakat bunlar piyasada mevcut değildir. Tc^{99m} DTPA'nın klirensi proteinlere bağlandığı için I¹²⁵ Iothalamate klirensinden biraz daha düşüktür (34,61).

Klopper ve arkadaşları Tc^{99m} DTPA'nın GFH ölçümünde uygun bir klirens ajanı olduğunu belirttikleri çalışmalarında; DTPA'nın minimal düzeyde proteinlere bağlandığını ve bu miktarın önemsiz sayılabileceğini bildirmişlerdir (62). Aynı çalışmada Klopper ve ark. DTPA'nın devamlı infüzyonu sonucu proteinlere bağlanma oranının, bolus enjeksiyon ile karşılaştırıldığında çok daha yüksek olduğunu buldular. Devamlı infüzyonda bir saat içindeki proteine bağlanma oranı %9,7 iken bolus enjeksiyonda %3,7 saptadılar (62).

Rehling ve arkadaşları Tc^{99m} DTPA klirensinin, inülin klirensine uyumunun %97 olduğunu gösterdiler (57). Ancak inülin klirensi ortalama olarak sadece 3,5 ml/dk fazla hesaplanmıştı (57,58). GFH saptamada tek kan örneği yöntemi, ilk yöntem olarak pek çok çalışmada önerilmiştir (48). Ama bir monokompartman modelinde iki kan örneği metodunun GFH saptamada tek kan örneği yönteminden daha doğru sonuç verdiği ispatlanmıştır (63,64,65). Bu çalışmada biz referans metot olarak tek bir Tc^{99m} DTPA enjeksiyonundan sonra iki kan örneği yöntemini kullandık. Literatürde tek kan örneği yöntemlerinin iki kan örneği metotlarına alternatif olarak kullanılabilecekleri rapor edilmiştir (58,66,67).

1975'te Fisher ve Veall, Tauxe ve arkadaşlarının ERPF ölçümünde kullandıkları tek kan örneği tekniğini GFH tahmini için değiştirdiler (68,69). C⁵¹ EDTA'nın enjeksiyonundan 3 saat sonra alınan tek kan örneğine dayanarak GFH'yi hesapladılar. Metot doğru olmasına karşın 30 ml/dk'nın altındaki klirenslerde yöntem değerli bulunmadı. Teknikte radyofarmasötüğün plazma klirensi, enjekte edilen aktivitenin plazma örneği aktivitesine bölünmesi olarak tanımlanan hacim dağılımının belirlenmesine dayalıydı. Bu yöntemle ödemli olmayan hastalarda güvenilir GFH sonuçlarının elde edilebileceğini bildirdiler. (70).

Tauxe ve arkadaşları I¹³¹ Diatrizoate'ın bolus enjeksiyonu sonrası tek kan örneği olarak saptadıkları GFH'ler ile inülin klirensini karşılaştırdıkları çalışmada, iki yöntem arasında iyi bir korelasyon bildirdiler (r:0,97) (71). Fakat ideal plazma örneği zamanıyla GFH düzeyi arasında ters ilişki olduğunu söyleyerek eğer GFH >100 ml/dk olarak tahmin ediliyorsa 120. dk, GFH 60-100 ml/dk arasında tahmin ediliyorsa 150. dk daha düşük böbrek

fonksiyonlarında (<60 ml/dk) 230. dk plazma örneklerinin alınmasının hata oranını daha da düşüreceğini bildirdiler (71).

Russell ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada dual-izotop tekniği (Tc^{99m} DTPA ve Yb^{169} DTPA) ile 10-240. dakikalar arasında hastalardan 8 kan örneği (enjeksiyon sonrası 10, 20, 30, 45, 60, 120, 180 ve 240. dk) alınarak GFH hesaplanmıştır. Bu sonuçlar referans olarak alınarak, bir ve iki kan örneği ile hesaplanan GFH formüllerinin sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Üçüncü saatte alınan tek kan örneği ile elde edilen klirens eğrilerinde yaklaşık 8 ml/dk düşük sonuçlar bulunmuş, 1. ve 3. saatlerde alınan iki kan örneğinde ise sonuçlar 4 ml/dk düşük bulunmuştur. Çalışmamızda tek kan örneği ile hesapladığımız GFH değerleri de çift kan örneği yöntemine göre daha düşük bulunmuştur (bias= -14,60 ml/dk/1,73m²). Her bir hastanın kan örneği için en uygun örnekleme zamanının altta yatan böbrek fonksiyonlarına bağlı olmasına rağmen Tc^{99m} DTPA enjeksiyonundan 180 dk sonra olduğunu bildirdiler. İki kan örneğinde ise ilk örneğin 45-60. dakikada, ikinci örneğin ise 240. dakikada alınmasını önermişlerdir. Testin daha hızlı sonuçlanması için bir miktar eksik sonuçlanabilmesine rağmen ikinci örneğin 180. dakikada alınabileceğini, böylece günlük uygulamada kullanabileceğini vurgulamışlardır (63).

Aydın ve arkadaşları 115 böbrek verici adayında iki kan örneği yöntemini referans olarak ele aldıkları çalışmada, tüm tek kan örneği yöntemlerinin iki kan örneği yöntemiyle iyi bir (r:0,96, p<0,001) uyum sınırı gösterdiğini bildirmişlerdir. Tek kan örneği yöntemleri arasında ise en düşük bias (p<0,01) ve en yüksek kesinlik oranının Watson'nın modifiye ettiği Christensen and Groth metodunda görülmüştür. İki kan örneği yöntemi ile Gates, Kr Kl, Cockcroft-Gault ve MDRD formülleri arasında korelasyon katsayısını sırasıyla 0,49, 0,27, 0,48 ve 0,43 saptamışlardır. Biz çalışmamızda iki kan örneği yöntemi ile Kr Kl, Cockcroft-Gault formülleri arasında korelasyon katsayısını sırasıyla 0,18 ve 0,46 olarak bulduk. Bulduğumuz korelasyon katsayıları Aydın ve arkadaşlarının bulguları ile uyum göstermekteydi (72).

Itoh ve arkadaşları GFH 30 ml/dak/1,73m²'nin üzerinde ve serum kreatinini 2 ml/dl'nin altında olan kişilerde; 10 kan örneği alınarak hesaplanan GFH değerleri ile en yakın korelasyona sahip olduğu için tek kan örneği yöntemi olarak Groth-Aasted ve CGmW metotlarını önerdiler. Diğer taraftan, Li ve arkadaşları Groth-Aasted metodunun GFH < 30 ml/dk olanların yanı sıra GFH > 30 ml/dk olan hastalarda da en düşük kesin fark ortalaması

ve yüzdesi sergilediğini bildirdiler (73). Ma ve arkadaşları da bu çalışmalarla uyumlu olarak bütün tek kan örneği yöntemlerinin iki kan örneği yöntemiyle iyi ilişki içinde olduğunu ancak CGmW metodunun daha uyumlu olma eğiliminde olduğunu belirttiler ($r: 0,97$, kesinlik: $10,91 \text{ ml/dk}/1,73\text{m}^2$) (67).

Bizde çalışmamızda iki kan örneği yönteminde “eğim-kesim” metodu kullanırken tek kan örneği yönteminde 3 saatlik volüm dağılımı metodunu kullandık. Birçok araştırmacı tarafından önerilen çift kan örneği yöntemi ile en güvenilir ve uyumlu sonuçlar veren tek kan örneği metodu olarak Watson’ın modifiye ettiği Christensen and Groth metodunu (CGmW) tercih ettik. Her ne kadar tek ve iki kan örneği yöntemlerinde farklı metotlar kullanılmış olsa da iki kan örneği yöntemiyle tek kan örneği yöntemi arasında literatürle uyumlu olarak iyi ilişki olduğunu ve tek kan örneğinin %92’lik uyum sınırı sergilediğini gördük. Tek kan örneğinde biasını $-14,60 \text{ ml/dk}/1,73\text{m}^2$, kesinlik değerini $10,21 \text{ ml/dk}/1,73\text{m}^2$ olduğunu ve 25 olgunun %96’sının GFH değerlerinin referans yönetime göre %30’luk doğruluk sınırları içerisinde tespit edebildiğini saptadık.

1996 yılında Journal Nuclear Medicine’de yayınlanan Nefroüroloji komitesinin renal klirens raporunda; GFH 30 ml/dk ’dan daha büyük olduğunda GFH’nin kan klirensi yoluyla ölçülmesinde $\text{Tc}^{99\text{m}}$ DTPA ve Cr^{51} EDTA’nın, mevcut ve güvenilir bir yöntem olduğu öne sürülmektedir (48). Her ne kadar normal böbrek fonksiyonuna sahip kişilerin dahil edildiği bu çalışmanın sonuçları tek kan örneği yöntemlerinin iki kan örneği yöntemiyle iyi ilişki içinde olduğunu gösterse de Zuo ve arkadaşları GFH $1,73\text{m}^2$ başına 30 ml/dk ’dan daha az olduğunda güvenilir referans değerleri elde etmek üzere iki kan örneği yönteminin kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir (74).

Fawdry ve arkadaşlarının 1987’de yaptıkları çalışmada 150’si renal transplantasyon hastası olan 800 hasta değerlendirilmiştir. $\text{Tc}^{99\text{m}}$ DTPA ile üçüncü saatte tek kan örneği alarak 50 ml/dk ’nın üzerinde volüm dağılım yönteminin kullanılabilirliğini saptamışlar, bu değerlerin altındaki GFH’lerde ise iki plazma örneği ile eğim-kesim yöntemini önermişlerdir (75).

Itoh ve arkadaşları $\text{Tc}^{99\text{m}}$ DTPA ile GFH saptanması için tek örnekleme metodunun doğruluğunu araştırdıkları çalışmada teknik olarak basitliği ve doğruluğu nedeniyle rutin bir uygulamada tek örnekleme metodunun ilk seçenek olması gerektiğini vurguladılar (58). GFH

30 ml/dk/m²'nin altında olduğu tahmin edilen bir hasta için ilk seçenek ise iki örnekleme metodu olduğunu belirttiler (58,76).

Ham ve Piepsz iki kan örneği ile 2. saatte dağılım hacmi hesaplanan tek kan örneği metodu arasında yakın bir ilişki saptamışlardır. Tek kan örneği ve çift kan örneği arasındaki korelasyonun 0,95 ile 0,99 aralığında bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda iki yöntem arasında elde ettiğimiz korelasyon değeri ise 0,92 olup sonuçlar bu çalışma ile uyumludur. Ham ve Piepsz bu çalışmada çift kan örneği yönteminin her yaş grubunda uygulanabileceğini, özellikle çocuk hastarda uygulama kolaylığından dolayı GFH ölçümü için tek örnekleme tekniğinin kullanımını öncelikle tavsiye etmişlerdir (77,78).

Bizim çalışmamızdaki olgular sağlıklı kişilerden oluştuğu için GFH değerlerindeki normal sınırlar arasında olması bekleniyordu. 25 olgunun da tüm ölçüm yöntemleri ile GFH değerleri 30 ml/dk/1,73m²'den yüksek olarak hesaplandı. Bu anlamda da tek kan örneği yönteminde GFH hesaplamalarının (>30 ml/dk/m²) doğru sonuçlar verdiğini düşünmekteyiz.

Günlük uygulamalarda GFH ölçümünde en sık kullanılan yöntem 24 saat idrar alınmasını gerektiren kreatinin klirens metodudur. Li ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; 37 erişkin hastanın kreatinin klirensleri ile Tc^{99m} DTPA kullanılarak tek kan örneği (Christensen ve Groth, Constable, Dakubu, Groth ve Aasted, Jacobsson, Morgan Russell ve Tauxe'un formülleri) ile hesaplanan GFH sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada GFH 30 ml/dk'nın üzerinde iken tek kan örneği yöntemlerinin tümü kreatinin klirensi ile yüksek korelasyon göstermiştir (73). Bizim grubumuzda tek kan örneği ile Kr Kl arasında korelasyon katsayısı 0,18 bulundu. Bulgularımız Li ve arkadaşlarının aksine Aydın ve arkadaşları ile daha uyum göstermekteydi (72).

İtoh ve arkadaşları Tc^{99m} DTPA ile 10 kan örneği yöntemini referans olarak ele aldıkları çalışmalarında; tek kan örnekleme, gama kamera metodu ve 24 saatlik kreatinin klirensi değerlerini hesapladılar ve sırasıyla korelasyon katsayıları 0,99, 0,74 ve 0,69 olarak buldular. Tek kan örnekleme metodunun gama kamera metodundan, gama kamera metodunun da 24 saatlik kreatinin klirensinden daha doğru sonuç verdiğini buldular (66).

Bulgularımız, iki kan örneği metodu ile 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi metodu arasında en düşük korelasyonu ortaya çıkardı ($r:0,189$). Ek olarak en kötü kesinlik değeri $1,73m^2$ 'e başına 34,20 ml/dk bu yöntemde bulundu. %30'luk doğruluk sınırları aralığında hastaların %76'sında doğru sonuçlar elde edilebildi. Bu bulgular kreatinin klirens metodunun GFH'yi sağlıklı şekilde yansıtamayacağını göstermektedir. 24 saat idrar toplanmanın gerekmesi bu yöntemde GFH ölçüm hatasının ana kaynağı olabilir. Çünkü çeşitli araştırmalar 24 saat idrar toplamanın sağlıklı olduğunu, genellikle kişilerin eksik veya fazla miktarda idrar toplayabildiğini bildirmişlerdir. Serum kreatinin ölçümlerindeki değişiklikler tahmin denklemlerini olduğu kadar 24 saat endojen kreatinin klirensi sonucunu etkileyebilecek başka bir faktör olabilir. Bizim çalışmamızda olguların serum kreatinin değerlerinin normal sınırlarda olması nedeni ile kreatinin klirensi ile radyoaktif klirens sonuçları arasındaki belirgin fark saptanmıştır. Ayrıca bazı hastalar sıklıkla proteinden, dolayısıyla kreatininden fakir diyetle beslenmektedir. Yine, Kr Kl'nin GFH'yi önemli ve değişen miktarlarda yapay olarak yüksek çıkartması ve GFH düştükçe bu farkın artması diğer bir sapma kaynağıdır (79).

Kreatinin klirensinin başka bir hesaplama yöntemi de tahmin denklemleridir. Yaş, boy, kilo, cinsiyet ve ırk gibi miyometrik değişkenleri serum kreatinin konsantrasyonuyla ve diğer biyokimyasal parametrelerle birleştirilerek geçerli bir GFH tahmini yapmak için birçok denklem önerildi (80). Bunlar arasında en sık kullanılanlar MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ve Cockcroft-Gault formülleridir. Bununla beraber, denklemlerin GFH'yi doğru tahmin edip etmediği tartışılmaktadır (81,82,83).

Lin ve arkadaşları 117 böbrek vericisini dahil ettikleri çalışmalarında; Tc^{99m} DTPA üç kan örneği ile MDRD ve Cockcroft-Gault formülleri ile hesaplanan GFH değerlerini karşılaştırdılar. Sonuç olarak ne MDRD ne de Cockcroft-Gault formüllerinin GFH'yi yeterince tahmin edemediğini ve daha iyi bir değerlendirme için Tc^{99m} DTPA ile yapılan GFH'ye ihtiyaç olabileceğini bildirdiler (83). Biz çalışmamızda Cockcroft-Gault formülünden hesapladığımız GFH değerlerinde iki kan örneği metodu ile arasında kesinlik değeri 25,58 ml/dk/ $1,73m^2$ 'di. Bu sonuç kreatinin klirensi yönteminde (34,20 ml/dk/ $1,73m^2$) göre daha iyi, ancak tek kan örneği yöntemine göre (10,21 ml/dk/ $1,73m^2$) daha kötüydü.

Itoh böbrek fonksiyonu normal olan 133 hastayı incelediği çalışmasında Cockcroft-Gault'un Tc^{99m} DTPA kan örneği yöntemiyle iyi ilişkili olduğunu buldu ($r:0,82$). Bununla beraber bu çalışmada Cockcroft-Gault formülünün, Tc^{99m} DTPA kan örneği ile iyi bir ilişkiye sahip

olmasına rağmen $1,73 \text{ m}^2$ başına $16,27 \text{ ml/dk}$ standart sapma gösterdiğinden GFH ölçümünde sağlıklı olmadığı bildirildi (81). Bizim çalışma grubumuzda C-G metodu ile çift kan örneği metodu arasında zayıf-orta derecede ilişki olduğu ($r: 0,46$), GFH'yi $1,73 \text{ m}^2$ başına ortalama $10,16 \text{ ml/dk}$ daha fazla hesapladığı, $25,58 \text{ ml/dk}/1,73 \text{ m}^2$ standart sapma gösterdiği ve hastaların %68'inde %30 doğruluk sınırları içerisinde GFH'yi tahmin edebildiği bulundu. Sonuçlarımız C-G ile saptanan GFH değerlerinin yeterli olmadığını düşündürdü.

Diğer bir çalışmada Cockcroft-Gault ile $\text{Tc}^{99\text{m}}$ DTPA kan örneği yöntemi arasında yüzde farkı ve korelasyon katsayı değerlerinin sırayla - %10 ve $r: 0,680$ olduğu bulundu (82).

Laboratuvar serum kreatinin ölçümü GFH'yi tahmin denklemleriyle hesaplarken özellikle önemlidir. Serum kreatininindeki küçük değişiklikler MDRD veya Cockcroft-Gault formüllerinde büyük değişikliklere yol açar. Tahmin denklemlerinde diğer potansiyel ölçüm hatası kaynakları serum kreatininde kişinin kendindeki değişkenlik ve diğer klinik veya laboratuvar ölçümlerinde değişkenlik olabilir (83).

Wright ve arkadaşları Cr^{51} EDTA klirensi ile yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada, böbrek fonksiyonu normal olan kemoterapi alacak kanser hastalarında C-G yönteminin GFH'yi %12, Dooley ve ark. %16 düşük gösterdiğini bildirmektedirler (54,83). Bu literatürdeki sonuçlar GFH'nin düşük hesapladığını belirtse de yapılan birçok çalışmada C-G yönteminin GFH'yi daha yüksek hesapladığını göstermektedir. Sonuçlarımızda C-G yöntemiyle $\text{Tc}^{99\text{m}}$ DTPA ile yapılan çift kan örneğine göre GFH daha yüksek hesaplanmıştır. Bulgularımız Aydın ve arkadaşları ile uyumludur (72). Levey ve arkadaşları da C-G formülünden elde edilen GFH değerinin I^{125} Iothalamate kullanarak ölçtükleri GFH'ye göre %16 fazla olduğunu bildirmişlerdir (53). Aradaki farklılık muhtemelen çalışılan hasta popülasyonu ve yöntem değişikliğinden kaynaklanmış olabilir.

Diğer taraftan çalışma grubumuz böbrek fonksiyonu açısından sağlıklı bireylerden oluştuğu için C-G formülünden elde edilen GFH değerlerinin renal patolojilerde ne şekilde sapma göstereceği konusunda verimiz yoktur. Bu formülün, büyük çoğunluğu normal renal fonksiyon gösteren ancak çeşitli nedenlerle hastanede yatan hastalardan elde edilmiş olması, renal patolojilerde de sapma göstereceğini düşündürmektedir. Nitekim C-G formülünün özellikle ileri derecede böbrek yetmezliği olanlarda hastalığın şiddetinin saptanmasında bazı sorunlar yarattığı bildirilmektedir (79).

Bulgularımız C-G ve Kr Kl yöntemlerinin GFH'yi olduğundan yüksek çıkardığını, tek kan örneğinin ise olduğundan daha düşük çıkardığını göstermiştir. Ancak tek kan örneği yöntemi en yüksek uyum, en iyi kesinlik oranı ve %30 doğruluk sınırında en yüksek orana sahip olması nedeniyle diğer yöntemlere göre GFH hesaplamasında en güvenilir metot olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak böbrek fonksiyonu normal sınırlarda olanlarda GFH hesaplanmasında; bu tez çalışmasında kullanılan yöntemler arasında çift kan örneği yöntemi ile elde edilen GFH'yi en doğru biçimde tahmin eden tek kan örneği yöntemidir. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda yöntemin daha kısa sürede sonuçlanabilmesinden dolayı tek kan örneği yöntemi kullanılabilir.

ÖZET

Renal hasarın rutin tetkiklere henüz yansımadağı erken dönemde veya renal transplant verici aday olması planlanan sağlıklı kişilerde GFH değerlerindeki çok küçük farklılıklar bile önem kazanmaktadır.

Bizim çalışmamız böbrek fonksiyonu normal olan potansiyel böbrek vericilerinde kreatinin değerleri ile GFH arasındaki ilişkiyi ve iki kan örneği yöntemini referans yöntem olarak ele alarak GFH'nin hesaplanmasında günlük uygulamada sık kullanılan metotları (tek kan örneği, kreatinin klirensi ve C-G denklemi) karşılaştırdı.

Çalışmaya renal hastalık hikayesi olmayan 25 renal transplant verici aday (18 kadın, 7 erkek, yaş ortalaması: 49,64±11,07) dahil edildi. Tüm olguların idrar analizleri, serum kreatinin değerleri, üriner sistem ultrasonografisi yapılmıştı. 24 saatlik kreatinin klirensi ve Cockcroft-Gault yöntemiyle GFH'leri hesaplandı. Tc^{99m} DTPA uygulaması sonrası tek ve çift kan örneği alınıp vücut yüzey alanına (VYA) göre düzeltilerek glomerüler filtrasyon hızı ölçümleri yapıldı.

Tüm olguların serum kreatinin değerleri, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, Cockcroft-Gault (C-G) denklemine göre hesaplanmış klirens ölçümleri, Tc^{99m} DTPA ile tek ve çift plazma yöntemiyle elde edilen klirens ölçümlerinin; ortalama, standart sapma, ortanca, en düşük ve en yüksek değerleri hesaplandı. Pearson korelasyon testi ile yöntemler arasındaki korelasyon araştırıldı. Sonucu p<0,05 çıkan analizler anlamlı kabul edildi. Ayrıca referans yöntem ile kullanılan diğer yöntemler arasında ortalama fark (bias), kesinlik değeri (standart sapma) ve %10 ve %30'luk doğruluk sınırları bulundu.

Çalışmamızda; serum kreatinin değerleri ile C-G denklemi arasında iyi derecede ve 24 saatlik kreatinin klirensi ile zayıf-orta derecede korelasyon (sırasıyla r:-0,750 p:0,000 r:-0,447, p:0,025) göstermekteydi. Serum kreatinin değerleri ile Tc^{99m} DTPA tek kan-çift kan ölçüm yöntemiyle hesaplanan klirens sonuçları arasında çok zayıf korelasyon göstermekte olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla r:-0,213, p>0,05; r-0,257, p>0,05).

Referans yöntem kabul edilen çift kan örneği yöntemi ile tek kan örneği yöntemi %92 ($p<0,05$) uyum sınırlarına sahipti. C-G denklemi ve 24 saatlik kreatinin klirensi ise sırasıyla %46 ($p<0,05$) ve %18 ($p>0,05$) uyum göstermekteydi.

Çift kan örneği yöntemine göre C-G denklemi ve 24 saatlik kreatinin klirensi (Kr Kl) hesaplamalarının sırasıyla ortalama $+10,16 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ ve $+13,12 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ daha yüksek hesaplandığı, tek kan örneği yöntemiyle ise ortalama $-14,60 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ daha düşük hesaplandığı bulundu.

En kötü kesinlik değeri $1,73\text{m}^2$ 'e başına $\pm 34,20 \text{ ml/dk}$ değeriyle iki kan örneği metodu ile 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi metodu arasında bulundu. Cockcroft-Gault yönteminde saptanan kesinlik değeri $\pm 25,58 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ olup, bu değer kreatinin klirensi yönteminden daha düşük standart sapma değerine sahipti. Tek kan örneği yöntemi ise referans yöntem kabul edilen çift kan örneği yöntemine göre en iyi kesinlik değerine ($SD\pm 10,21$) sahip yöntem olarak dikkat çekmekteydi.

Çalışmamızda 24 saatlik kreatinin klirensi yöntemi ile 19/25 olgunun (% 76), Cockcroft-Gault yöntemi ile 17/25 olgunun (% 68) GFH değerlerinin % 30'luk doğruluk sınırları içerisinde yer aldığını bulundu. Referans yöntemine göre % 30'luk doğruluk sınırları içerisinde en yüksek oranı tek kan örneği yöntemiyle 24/25 olguda (% 96) saptandı.

Sonuç olarak bizim çalışmamız böbrek fonksiyonu normal sınırlarda olanlarda GFH hesaplanmasında; bu tez çalışmasında kullanılan yöntemler arasında çift kan örneği yöntemine en yakın yöntem olarak tek kan örneği yönteminin olduğunu göstermektedir. Tek kan örneği yönteminin daha kısa sürede sonuçlanması nedeniyle normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda rahatlıkla kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Reiser IW, Porush JG. Evaluation of Renal Function. Massry and Glasscock's Textbook of Nephrology. Lippincott Williams & Wilkins 2001; p:1793-801.
2. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976; 16: 31-41.
3. Massey D. Clinical Diagnostic Use of Cystatin C. J Clin Lab Analysis 2004; 18: 55-60.
4. Cuckow PM, Nyirady P. Embryology and Pathophysiology of the Kidneys and Urinary Tracts 'Pediatric Urology', W.B. Saunders company, Philadelphia, 2001; 3-13.
5. Tahmaz ML, Dayanç M., Neonatal Hidronefroz, 'Güncel çocuk ürolojisi' , Atlas Kitapçılık, Ankara, 2004; 97-116.
6. Sezgin İ. Özet Temel ve Klinik Bilimler Anatomi, Ankara, Güneş Kitabevi, 1989; cilt 1, s. 25-33.
7. Arthur C. Guyton Tıbbi Fizyoloji kitabı. Nobel Tıp Kitabevi, 1989; cilt 1, 505-521.
8. Behrman RE, Vaughan VC. Nelson Textbook of Pediatrics 13 th ed. WB Saunders Co, Philadelphia, London, 1987; 13: 348-375.
9. S. Silbernagl, A. Despopulos. Renkli fizyoloji atlası , Arkadaş Tıp Kitapları. 1990; 108-115.
10. Zatz R, Brenner BM. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view. Am J Med 1986; 80: 443-453.
11. O. Neyzi, T. Ertuğrul. Pediatri cilt 2. Endokrin sistem ve hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi 1990; 1354-1371.
12. Schaap GH, Bilo HJG, Alferink THR. et al. The effect of a high protein intake on renal function of patients with chronic renal insufficiency. Nephron 1987; 47:1.
13. Vander AJ. Renal physiology. New York, McGrawHill 1980; 23-47.
14. Cantez S, Görpe A. Pratik Nükleer Tıp 2002; 139-141.
15. Öztürk E. Renal parankimal transit süresinin hesaplanması ve klinik yararları (Tez) Gata Askeri Tıp Fakültesi, 1990.

16. Hostetter TH. Diabetic nephropathy: metabolic versus hemodynamic considerations. *Diabetes Care* 1992; 15: 1205-1215.
17. O. Bryan GT, Hostetter TH. The renal hemodynamic basis of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 1997; 17; 93-100.
18. Solling K, Christensen CK, Solling J. et al. Effect on renal haemodynamics glomerular filtration rate and albumin excretion of high oral protein load. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 351-357.
19. Mogensen CE. Renal function changes in diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 872.
20. Sandahl Christiansen J, Christensen CK, Hermansen K. et al. Enhancement of glomerular filtration rate and renal plasma flow by oral glucose load in well controlled insulin-dependent diabetics. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 265-272.
21. Osterby R. Basement membrane morphology in diabetes mellitus. New York, Medical Examination Publishing 1983; 220-223.
22. Daniel J. Santa Cruz. Variants of common glomerulopathies versus rare disease. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2002; 3: 171-173.
23. Dolar PD, Alpen EL, Theil GR. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. *Am J Med* 1962; 32: 65-79.
24. Gates GF. Creatinine clearance estimation from serum creatinine values: an analysis of three mathematical models of glomerular function. *Am J Kid Dis* 1985; 3: 199-205.
25. Ganong WF. Review of medical physiology, ed 8, Los Altos, Lange Medical Publications 1977; p: 527.
26. Sawyer WT, Canaday BR, Poe TE. A multicenter evaluation of variables affecting the predictability of creatinine clearance. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 832-838.
27. Fried TA, Stein JH. Glomerular dynamics. *Arch Int Med* 1983; 143: 787-791.
28. Hoffman WS. The biochemistry of clinical medicine ed 8, Chicago, Year Book Publishers 1970; p: 354.
29. McNeely MD. Renal function. *Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis*. St Louis, CV Mosby 1980; p. 504-516.
30. Watson WS. A simple method of estimating glomerular filtration rate. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 827.

31. Leinbach LB. The utilization of the intravenous pyelogram in a study of kidney function. *Radiol Clin N Am* 1965; 3: 41-49.
32. Meschan I. Background physiology of the urinary tract for the radiologist. *Radiol Clin N Am* 1965; 3: 13-28.
33. Mulligan JS, Blue PW, Hasbargen JA. Methods for measuring GFR with Tc^{99m}DTPA: an analysis of several common methods. *J Nucl Med* 1990; 31: 1211-1219.
34. Chervu L.R, Blaufox M.D. Renal Radiopharmaceuticals. An update. *Sem. Nucl. Med.* 1982; 12: 224 -245.
35. Christensen AB, Groth S. Determination of Tc^{99m}DTPA clearance by a single plasma sample method. *Clin Physiol*; 1986; 6: 579-88.
36. Brochner-Mortensen J, Rodbro P. Selection of routine method for determination of glomerular filtration rate in adult patients. *Scand J Clin Lab* 1976; 36: 35 -43.
37. Leonard M, Freeman M, Donald Blaufox. Renal nuclear medicine; Including recent consensus reports. *Seminars in Nuclear Medicine* April 1999; vol: XXIX, no:2, 89-90.
38. Rehberg PB. Studies on kidney function the rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J* 1926; 20: 447-460.
39. Gates GF. Glomerular filtration rate: estimation from fractional renal accumulation of Tc^{99m}DTPA. *AJR* 1982; 138: 565-570.
40. Chantler C, Barratt JM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of 51-chromium edetic acid. *Arch Dis Child* 1972; 47: 613-7.
41. Russell CD. Optimum sample times for single-injection, multisample renal clearance methods, *J Nucl Med* 1993; 34: 1761-1765.
42. Urhan M, mavi A, Sağır M.S. et al. A Comparison of Glomerular Filtration Rate Measurement Methods Using Tc-99m-DTPA
43. Chachati A, Meyers A, Godon JP et al. Rapid method for the measurement of differential renal function: validation, *J Nucl Med* 1987; 28: 829-836.
44. Piepsz A, Dobbeleir A, Ham HR. Effect of background correction on separate Tc-99m-DTPA renal clearance, *J Nucl Med* 1990; 31: 430-435.
45. Russell CD, Dubovsky EV. Gates method for GFR measurement, *J Nucl Med* 1986; 27: 1373-1374.

46. Nükleer Tıp Derneği Nefroöroloji Çalışma Grubu. Glomerüler Fitrasyon Hızı Ölçüm Klavuzu. Turk J Nucl Med 2001; Vol. 10, 63-69.
47. Fleming JS, Wilkinson J, Oliver RM, et al. Comparison of radionuclide diethylenetriamine pentaacetic acid and chromium 51 ethylenediamine tetraacetic acid. Eur J Nucl Med 1991; 18: 391-395.
48. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B. et al. Report of the radionuclides in nephrourology committee on renal clearance. J Nucl Med 1996; 37: 183-190.
49. Brochner-Mortensen J. Routine methods and their reliability for assessment of glomerular filtration rate in adults. Dan Med Bull 1978; 25: 181-202.
50. Blumenfeld JD, Vaughan ED Jr. Renal Physiology Campell's Urology. Pennsylvania, W.B. Saunders Company 1998; 97-108.
51. Atiyeh BA, Dabbagh SS, Gruskin AB. Evaluation of renal function during childhood. Pediatr Rev. 1996; 17: 175-180.
52. Summerville DA, Clinton SP, Treves ST. The use of radiopharmaceuticals in the measurement of glomerular filtration rate: a review. Nucl Med Ann 1990; 191-221.
53. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Ann Intern Med 1999; 130: 461-470.
54. Wright JG, Boddy AV, Highley M, et al. Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. Br J Cancer 2001; 84: 452-459.
55. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 1998; 32: 992-999.
56. Kim EE, Pjura GA, Lowry PA. Principles of radionuclide studies of the genitourinary system. Diagnostic Nuclear Medicine. Baltimore: Williams and Wilkins 1988; p: 927-939.
57. Rehling M, Moller ML, Lund JO, et al. Simultaneous measurement of tc-99m DTPA, Cr-51 EDTA and inulin in man. Clin Sci 1984; 66: 613-619.

58. Itoh K, Tsushima S, Tsukamoto E, et al. Accuracy of plasma sample methods for determination of glomerular filtration rate with Tc-99m-DTPA. *Ann Nucl Med* Feb 2002; 16: 39-44.
59. Perreno RD, Steinman TL, Beck GJ, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in cronic renal insufficiency: simultaneous comparison of I¹²⁵ iothalamate, Yb¹⁶⁹DTPA, Tc^{99m}DTPA, and inulin. *Am J kid disease* 1990; 16: 224-235.
60. Britton K. Radionuclide studies. *Textbook of Genito-urinary Surgery*, Edinburg, London, Churchill Livingstone 1985; 67-103.
61. Chervu LR, Freeman LM, Blaufox MD. Radiopharmaceuticals for Renal Studies. *Sem Nucl Med* 1974; 4: 3-20.
62. Kloppper JF, Hauser W, Atkins HL, et al. Evaluation of Tc^{99m}DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. *J Nucl Med* 1972; 13: 107-110.
63. Russell CD, Bischoff PG, Kontzen FN, et al. Measurement of glomerular filtration rate: single injection plasma clearance method without urine collection. *J Nucl Med* 1985; 26: 1243-1247.
64. Waller DG, Keast CM, Fleming JS, et al. Measurement of glomerular filtration rate with Tc-99m-DTPA: Comparison of plasma clearance techniques. *J Nucl Med* 1987; 27: 372-377.
65. Hansen HP, Rossing P, Mathiesen ER, et al. Assessment of glomerular filtration rate in diabetic nephropathy using the plasma clearance of Cr-51 EDTA Scand *J Clin lab Invest* 1998; 58: 405-414.
66. Itoh K, Tsushima S, Tsukamoto E, et al. Reappraisal of single-sample and gamma camera methods for determination of the glomerular filtration rate with Tc-99m-DTPA. *Ann Nucl Med* Jun 2000; 14: 143-50.
67. Ma YC, Zuo L, Zhang CL, et al. Comparison of single plasma sample methods and prediction of dual plasma sample method in Measurement of Tc-99m-DTPA plasma clearance. *Beijing Da xue uxe bao* 2005; 37: 633-637.
68. Fisher M, Veall N. Glomerular filtration rate estimation based on a single sample. *Br Med* 1975; 2: 542.

69. Tauxe WN, Bagchi A, Tepe PG, et al. Single-sample method for the estimation of glomerular filtration rate in children. *J Nucl Med* 1987; 28: 366-371.
70. Constable AR, Hussein MM, Albrecht MP, et al. Renal clearance determined from single plasma samples. In: Hollenberg NK, Lange S editors: *Radionuclides in nephrology*, Stuttgart, Georg. Thieme 1980; p.62-66.
71. Tauxe WN. Glomerular filtration. *Nuclear medicine in clinical urology and nephrology*. Norwalk, Appleton-Century-Crofts 1985; p. 61 -76.
72. Aydın F, Güngör F, Kın Cengiz A, et al. Comparison of glomerular filtration rate measurements with the two plasma sample and single plasma sample, gamma camera Gates, creatinine clearance, and prediction equation methods in potential kidney donors with normal renal function. *Nucl Med Comm*. 2008, 29: 157-165.
73. Li Y, Lee HB, Blafox D. Single sample methods to measure GFR with Technetium-99m DTPA. *J Nucl Med* 1997; 38: 1290-5.
74. Zuo L, Ying-Chun, Wang M et al, Prediction of two-sample Tc-99m-DTPA plasma clearance from single-sample method. *Ann Nucl Med* 2005; 19: 399-405.
75. Fawdry RM, Grunewald SM, Collins LT, et al. Comparative assessment of techniques for estimation of glomerular filtration rate with 99mTc-DTPA. *Eur J Nucl Med* 1985; 11: 7-12.
76. Hamilton D, Miola UJ. Body surface area correction in single sample methods of glomerular filtration rate estimation. *Nucl. Med. Commun* 1999; 20: 273 -278.
77. Piepsz A, Denis R, Ham HR, et al. A simple method for measuring separate glomerular filtration rate using a single injection of Tc-99m-DTPA and the scintillation camera, *J Pediatr* 1978; 93: 769-774.
78. Ham HR, Piepsz A. Estimation of glomerular filtration rate in infants and children using a single-plasma sample method. *J Nucl Med* 1991; 32: 1294-1297.
79. Walser M, Drew HH, Guldan JL. Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine concentration in advanced chronic renal failure. *Kidney Int*. 1993; 44: 1145-1148.
80. Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, et al. Performance of different prediction equations for estimating renal function in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 1826-1835.

81. Itoh K. Comparison of methods for determination of glomerular filtration rate: Tc-99m-DTPA renography, predicted creatinine clearance method and plasma sample method. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 561-565.
82. Poole SG, Dooley MJ, Rischin D. A Comparison of bedside renal function estimates and measured glomerular filtration rate (tc 99m clearance) in cancer patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 949-955.
83. Lin J, Knight EL, Hogan ML, et al. A Comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2573-2580.
84. Dooley MJ, Poole SG, Rischin D, et al. Carboplatin dosing: gender bias and inaccurate estimates of glomerular filtration rate. *Eur J Cancer* 2002; 38: 44-51.