



T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAĞSIZ VÜCUT KİTLESİNİ İÇEREN YENİ BİR FORMÜL İLE
GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI TAYİNİ

Dr. M. Ali KAPLAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç. Dr. Şehmus ÖZMEN

DİYARBAKIR

2007

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisas eğitimim süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım, rektörümüz Prof. Dr. Fikri Canoruç ve İç Hastalıkları A.B.D. başkanımız Prof. Dr. Ekrem Müftüoğlu başta olmak üzere, bütün değerli öğretim üyelerine teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimi oluşturmamda büyük emeği geçen tez danışmanım İç Hastalıkları öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Şehmus Özmen'e teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D., Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D., Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Biyokimya A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine ve tezimin yapım aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen Nükleer Tıp A.B.D'nin değerli üyeleri Dr. Berfin Kızıllhan Bellur ve Dr. Canan Can Karahan'a teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. M. Ali Kaplan

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Simgeler ve kısaltmalar.....	iii
Şekiller	iv
Tablolar	v
Özet	vi
Summary	vii
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1. Böbreklerin anatomisi.....	2
2.2. Böbrek fonksiyonları.....	4
2.3. Glomerüler filtrasyon işlemi.....	4
2.4. GFH'nın kontrolü.....	5
2.5. GFH ölçüm yöntemleri.....	6
2.6. GFH normalizasyonu.....	16
2.7. Kronik böbrek hastalığı ve evreleri.....	20
3. Gereç ve Yöntem.....	22
3.1. Hasta Grubu ve demografik-antrpometrik değerler	22
3.2. GFR Ölçümü.....	23
3.3.İstatistiksel değerlendirme.....	24
4. Bulgular.....	25
5. Tartışma ve Sonuç.....	34
6. Sonuçlar ve Öneriler.....	39
7. Kaynaklar.....	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

BİA	: Bioelektrik impedans analizi
BMI	: Body-mass index, vücut kitle indeksi
C&G	: Cockroft and Gault
DEXA	: Dual-enerji X-ray absorpsiyometri
DTPA	: Dietilen triamin penta asetikasit
EDTA	: Etilendiamintetraasetikasit
ESV	: Ekstrasellüler sıvı volümü
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızının
IDMS	: İzotop dilüsyon-kitle spektrometri
IV	: İntravenöz
Kf	: Filtrasyon katsayısıdır
KrKl	: Kreatinin klirensi
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
NKF	: National Kidney Foundation
Pbb	: Bowman boşluğundaki hidrostatik basınç
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
Pgk	: Glomerüler kapillerlerdeki hidrostatik basınç
r	: Pearson korelasyon katsayısı
RRT	: Renal replasman tedavisi
SDBY	: Son dönem böbrek yetersizliğine
Skr	: Serum kreatininin
Tc-99m	: Teknesyum-99m
VYA	: Vücut yüzey alanı
VYK	: Vücut yağ kitlesi
YVK	: Yağsız vücut kitlesi
6-v MDRD	: Altı değişkenli MDRD formülü
4-v MDRD	: Dört değişkenli MDRD formülü
ΔP	: Hidrostatik basınç
$\Delta \Pi$: Kolloid osmotik basıncı
Π_{gk}	: Glomerüler kapillerler kolloid osmotik basıncı
Π_{bb}	: Bowman boşluğundaki kolloid osmotik basınç

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Böbreğin anatomik yapısı.....	3
Şekil 2. Nefronun yapısı.....	3
Şekil 3. GFH 60 mL/dk/1.73 m ² değerini doğru tahmin etme başarısı açısından GFH formüllerinin ROC eğrisi ile karşılaştırılması.....	30
Şekil 4. GFH 30 mL/dk/1.73 m ² değerini doğru tahmin etme başarısı açısından GFH formüllerinin ROC eğrisi ile karşılaştırılması.....	30
Şekil 5. DTPA ile ölçülen GFH değerlerinin formül, KrKl, C&G, MDRD, C&G-YVK ile hesaplanan değerlerle karşılaştırılması.....	32
Şekil 6. Bland ve Altman yöntemi ile GFH ölçüm yöntemlerinin kendi içerisindeki uyumu değerlendirildi.....	33

TABLULAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. GFH'ni etkileyen faktörler.....	5
Tablo 2. Yaş gruplarına göre GFH değerleri.....	6
Tablo 3. GFH ölçüm yöntemleri.....	7
Tablo 4. Erişkinde yaygın kullanılan SKr temelli GFH hesaplama formülleri.....	12
Tablo 5. GFH ölçümünde kullanılan radyofarmasötikler.....	14
Tablo 6. NKF-DOQI kılavuzuna göre KBH tanımı.....	21
Tablo 7. NKF-DOQI kılavuzuna göre KBH evre ve evrelere göre yaklaşım.....	21
Tablo 8. Çalışma grubuna ait demografik veriler, albumin ve kreatinin düzeyleri.....	25
Tablo 9. Olguların BMI'lerine göre dağılımı.....	25
Tablo 10. Olguların KBH evrelerine göre dağılımı.....	26
Tablo 11. Olguların yöntemlere göre GFH değerleri.....	26
Tablo 12. GFH tahmin yöntemlerinin DTPA'ya göre doğruluk oranları.....	27
Tablo 13. GFH tahmin yöntemleriyle DTPA arasındaki farkın ortalama ve SD değerleri.....	27
Tablo 14. Formülümüzün KBH evre tahmin oranları.....	28
Tablo 15. MDRD formülünün KBH evre tahmin oranları.....	28
Tablo 16. GFH 60 ve 30 ml/dk/1.73 m ² altındaki popülasyonda metotların karşılaştırılması	29
Tablo 17. GFH hesaplama yöntemlerinin GFH tahmin düzeyleri.....	31

ÖZET

Giriş: Glomeruler filtration hızını (GFH) doğru hesaplamak böbrek hastalığının şiddetini göstermede, dialize başlama zamanına karar vermede ve doğru ilaç dozu ayarlama da fayda sağlar. Serum kreatinin (SKr) renal fonksiyon göstergesi olarak yaygın olarak kullanılmakla birlikte GFH dışındaki faktörlerden de etkilenmektedir. Biz bu çalışmada demografik ve antropometrik değişkenlerin GFH'na etkisini araştırdık ve yağsız vücut kitlesini (YVK) içeren yeni bir GFH hesaplama yöntemi geliştirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya kronik böbrek hastası (ortalama GFH $38,2 \pm 28,2$ ml/dk/1.73m²) 81 olgu (ortalama yaş $43,4 \pm 17,2$) alındı. Gerçek GFH Tc-99m DTPA ile ölçüldü. YVK bioelektrik impedans analizi ile ölçüldü. Formüller elde edilirken doğrusal regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Doğrusal regresyon analizi kullanılarak farklı BMI gruplarında GFH'nın bağımsız değişkenleri obez olmayan grupta (BMI<30 kg/m²) 1/serum kreatinin, obez grupta (BMI>30kg/m²) YVK/SKr ve YK/SKr bulundu. Yaş, cinsiyet, kilo, boy, albumin ve 24 saatlik idrar protein atılımının ise GFH'nı etkilemediği gözlemlendi (p>0,05). Doğrusal regresyon analizi kullanılarak obez olmayan grupta [GFR=74,7/kr +1 (hasta erkekse) veya -3,5 (hasta kadınsa)] ve obez grupta [GFH=(1,255xYVK-0,825xVYK)/kr + 2,1 (hasta kadınsa) veya + 11,4 (hasta erkekse)] iki ayrı formül elde edildi. Yeni formül Tc-99m DTPA referans alınarak değerlendirildiğinde tahmin katsayısı (R²): 0,828 bulundu (p<0,05). Yeni formül, Cockcroft and Gault (C&G), YVK eklenmiş C&G (C&G-YVK), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü, kreatinin klirensi (KrKl) ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar elde edildi.

Sonuç: Yeni formül, diğer yaygın kullanılan formüllerle karşılaştırıldığında GFH'nı daha doğru hesaplamaktadır. Obez olgularda GFH'nı hesaplamada vücut kompozisyonu önemli bir etkiye sahiptir. Bu hastalarda geleneksel formüllerle GFR tayini yapılırken dikkatli olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: glomerüler filtrasyon hızı, kronik böbrek hastalığı, kreatinin, yağsız vücut kitlesi

SUMMARY

Background: Accurate measures of glomerular filtration rate (GFR), which provide a useful index of renal disease severity, are required to help decide when to start dialysis and to estimate correct drug dosage. Serum creatinine concentration is widely used as an index of renal function, but it is affected by factors other than GFR. In this study, we researched affect of demographic and anthropometric variables on GFR. We aimed to develop a GFR estimation formula including lean body mass (LBM).

Material and Method: We studied 81 patients (mean age 43.4 ± 17.2) with chronic kidney disease (mean GFR 38.2 ± 28.2 ml/dk/1.73m²). Actual GFR was measured by the Tc-99m DTPA. LBM was measured by the bioelectrical impedance analysis. We used linear regression analyses to develop new formulas.

Results: The independent predictor factors of GFR in linear regression analysis were found to be 1/serum creatinine (SCr) in non-obese group (BMI < 30 kg/m²) and LBM/SCr with Fatmass/SCr in obese group (BMI > 30 kg/m²). Age, sex, weight, height, albumin, and 24 hour urine protein excretion were not significantly predicted the GFR ($p > 0.05$). Two different formula were develop with linear regression analyses for obese [GFH = $(1.255 \times YVK - 0.825 \times VYK) / Cr + 2.1$ (if patients is woman) or $+ 11.4$ (if patients is man)] and non-obese group [GFR = $74.7 / Cr + 1$ (if patients is man) or -3.5 (if patients is woman)]. The R² value of new formulas was 0.828 as compared with actual GFR were measured by Tc-99m DTPA ($p < 0.05$). We found more accurate results with our new formulas in comparison with Cockcroft and Gault (C&G), C&G adjusted LBM (C&G-LBM), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula and creatinine clearance (CrCl).

Conclusion: New prediction equation more accurately estimated actual GFR in our study group than other commonly used equations. Body composition in obese subjects has significant impact on GFR estimation. Traditional formulas of estimating GFR must be cautiously used in obese subjects.

Key words: glomerular filtration rate, chronic kidney disease, creatinine, lean body mass

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) hesaplanması böbrek hastalıklarının tespitinde, takibinde, ilaç dozu ayarlama ve canlı böbrek donör adaylarında kullanılmaktadır. GFH'nin direk ölçüldüğü daha doğru sonuçlar elde edilen eksojen yöntemler (inülin ve nükleer tıp yöntemleri gibi) pahalı ve zahmetli olduğundan klinik kullanımda yer edinememişler ve ancak klinik araştırmalarda kullanım alanı bulmuşlardır. Daha pratik olan ve klinik kullanımda kendine yer edinmiş olan serum kreatininin (Skr) kullanıldığı endojen yöntemlerde ise yaş, cins, ırk ve vücut kitlesi gibi parametrelerle kreatinin (Kr) ve GFH'nin değişkenlik göstermesi hesaplamanın doğruluğunu düşürmektedir. Klasik kolorimetrik yöntemlerle ölçüm yapıldığı zaman serum, plazma ve idrardaki kreatinin miktarının glukoz, protein, ürat ve pruvat gibi maddelerle çapraz reaksiyon vermesi, serum kreatinin ölçümünün kalitesinin çeşitli analitik çatışmalardan dolayı düşmesi ve standardizasyonun zorluğu da bu yöntemlerin başarısını düşüren etkenlerdendir. Günümüze kadar çok sayıda hesaplama formülü üzerinde çalışılmış olmasına rağmen henüz tüm gruplarda (obez, diyabetik vs) GFH'ni doğru hesaplayan bir formül ortaya konamamıştır.

Obez popülasyonda vücut yağ kitlesi (VYK) arttıkça GFH'nin fazla hesaplandığı ve BMI (Body-mass index, vücut kitle indeksi) artışı ile GFH tahmin formüllerinin doğruluğunun azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim düşüncemiz de insan ağırlığının aktif kısmının yağsız vücut kitlesi (YVK) olduğu ve metabolik işlemlerin de YVK ile ilgili olduğudur. Özellikle obez popülasyonda YVK'nın GFH tahminine katkısının artabileceği düşüncesinden yola çıkarak YVK ile diğer antropometrik ölçümlerin hesaplanan GFH değerlerinin bir belirteci olabileceğini düşündük.

Çalışmada amaçlanan; obez hastaların GFH değerlerini hesaplamada yetersiz kalan kreatinine YVK'nin ek katkı sağlayabileceğini gösterebilmek ve diğer demografik ve antropometrik parametrelerin katkısını gösterebilmektir. Bu amaçla Bioelektrik impedans analizi (BIA) yöntemi ile YVK ölçülerek diğer parametrelerle birlikte GFH tayinine etkisinin olup olmadığının tespit edilmesi planlandı.

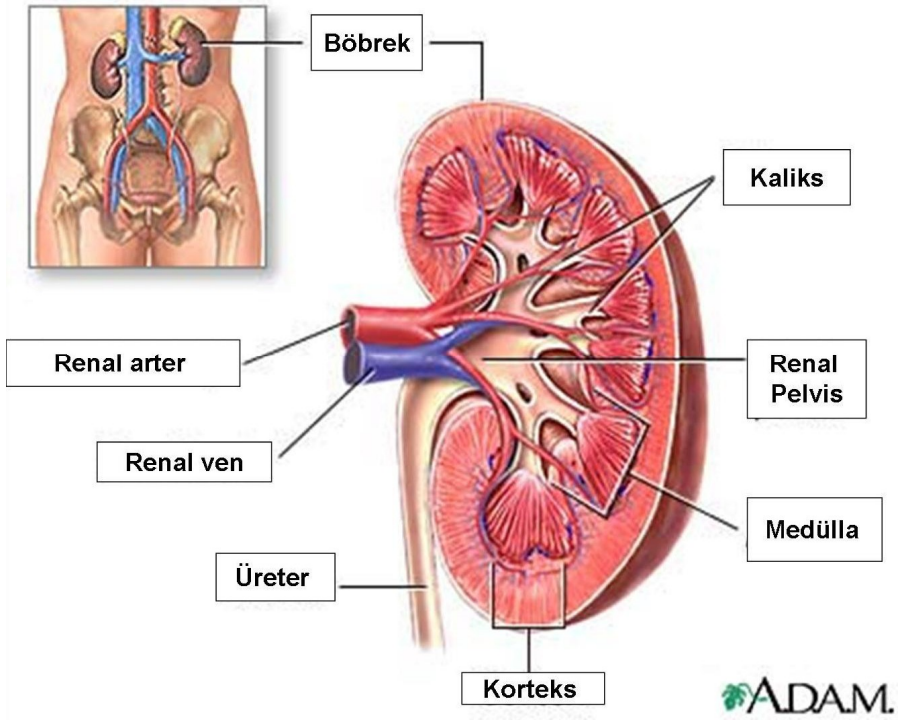
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbreklerin anatomisi

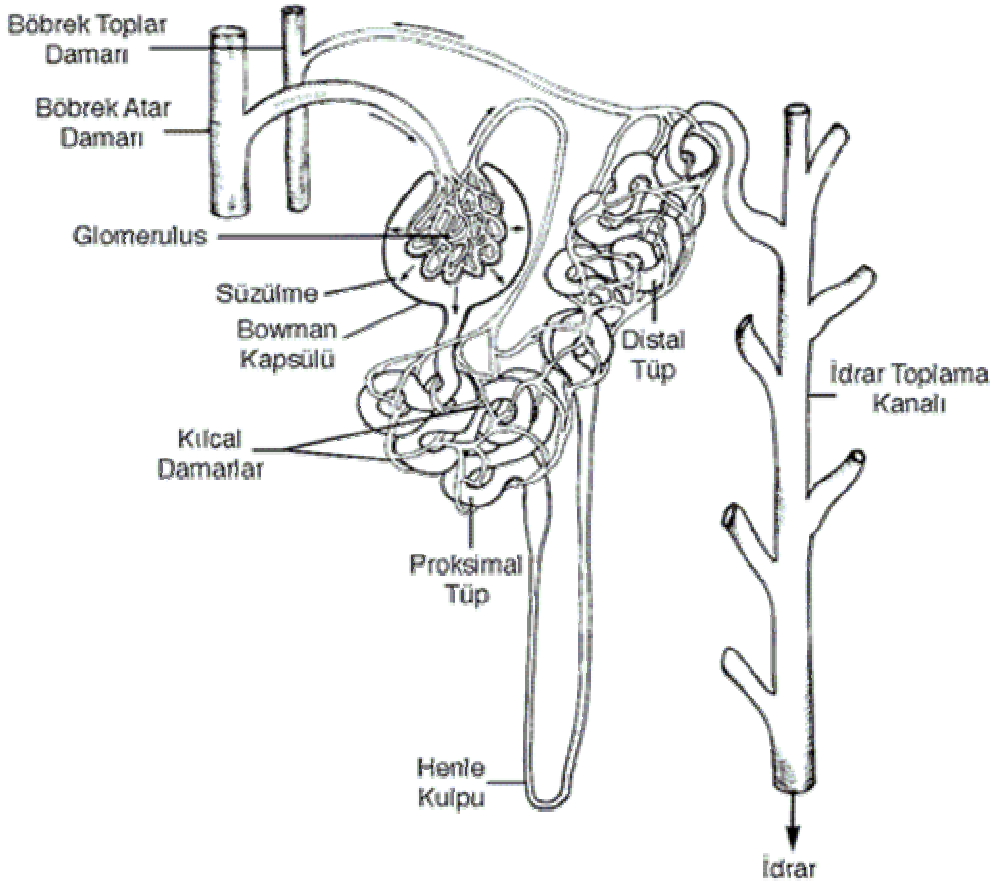
Böbrekler retroperitoneal yerleşimli organlar olup üst kutupları 12. torasik, alt kutupları 3. lomber vertebra hizasındadır. Sağ böbrek karaciğer basısı nedeniyle daha aşağıdadır. Her biri ortalama 150 (130–180) gram ağırlığında olan böbreğin yetişkin bir insandaki boyutları kişinin vücut yüzeyiyle değişmekle birlikte şöyledir: uzunluğu 12–13 cm, eni 6–7 cm ve derinliği 3 cm civarındadır. Böbreklerin konkav olan iç yüzünde böbrek hilusu bulunmaktadır. Böbrek hilusunda böbreğin damarları, lenfatikler, sinirler ve renal pelvis yer alır. Renal pelvis ilk önce 3 majör kalikse, majör kaliksler de 8 veya daha fazla minör kalikse bölünür. Böbreğin sagittal kesitinde medülla ve korteks olmak üzere 2 ayrı bölge fark edilir. Böbrek medüllası genellikle 12–18 konik yapılı piramitten oluşmaktadır. Her bir piramitin tabanı kortikomedüller sınıra dayalı olup tepeleri böbrek pelvisi içine doğru uzanır. Papillalar minör kalikslerin içine doğru çıkıntı yapar. Her bir papillaya 15 veya daha fazla terminal kolektör kanal (Bellini) açılır. Yaklaşık 1 cm kalınlığındaki böbrek korteksi, piramidlerin tabanını örter ve piramidler arasından içeriye doğru ilerler (Bertin'in böbrek kolonları).

Her bir böbrek, genellikle birinci lomber vertebra hizasında aortadan çıkan tek bir arter ile kanlanır. Bu arterler dallanarak afferent ve efferent arteriollere kadar uzanır ve venöz sistem yoluyla inferior vena kavaya dökülür (1).

Böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel ünitesi nefrondur. Her bir böbrekte yaklaşık 1.200.000 nefron bulunur. Nefron; glomerül, proksimal tübülüs, henle kulbu, distal tübülüs ve toplayıcı kanallardan oluşur (Şekil 2).



Şekil 1. Böbreğin anatomik yapısı



Şekil 2. Nefronun yapısı

2.2. Böbrek fonksiyonları

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

2.2.1. Böbreğin ekskretuar fonksiyonları

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

2.2.2. Böbreğin regülatuar fonksiyonları

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

2.2.3. Böbreğin metabolik fonksiyonları

Böbrek çeşitli hormonların yapım ve yıkım yeri olarak ta görev almaktadır. Böbrekte sentez edilen hormon ve benzeri maddeler; renin, vitamin D, eritropoetin, prostaglandinle, kallikrein-kinin, büyüme faktörleri ve endotelindir. Böbrekte özellikle peptid yapılı hormonların katabolizmasında görev alır. Bu hormonlar; insülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, prolaktin, büyüme hormonu, vazopressin ve gastrointestinal hormonlardır. Ayrıca böbrek glukoneogenez ve lipit metabolizmasında da rol oynar (1).

2.3. Glomerüler filtrasyon işlemi

İdrar oluşumunun ilk basamağı glomerüler ultrafiltrasyondur. Su ve küçük molekül ağırlıklı maddeler (sodyum ve üre gibi) glomerüler kapiller duvardan kolayca geçerken kanın şekilli elemanları ve proteinler kapiller lümen içinde kalır. Yani, glomerüler ultrafiltrat aslında proteinden yoksun plazmadan ibarettir. Olağan koşullarda yetişkindeki GFH, dakikada yaklaşık 125 ml'dir.

Glomerüler filtrasyon membranı, 50–60 Å° çapında porları olan semipermeabl bir membran gibi davranır. İnülin (5,2 kDa) veya daha düşük molekül ağırlıklı maddeler, bu membrandan serbestçe filtre olur. Molekül büyüklüğü arttıkça, filtrata geçen miktar da progresif olarak azalır. Myoglobin (17 kDa) inüline göre daha az filtre olurken albuminin (69 kDa) filtrasyonu çok düşük düzeydedir.

Molekülün büyüklüğü dışında, elektriksel yükü, şekli ve deformabilitesi de makromoleküllerin glomerüler kapiller duvardan filtrasyonunu etkiler. Fizyolojik pH'larda negatif yüklü (anyonik) olan plazma proteinlerinin glomerüler kapiller duvardan filtrasyonu engellenir. Bu durum bazal membran yapısında bulunan heparan sülfat ve epitelyum tabakasının ayaksı uzantılarını örten sialoprotein yapısındaki proteoglikanların polianyonik gruplar içermesinden kaynaklanır (1).

2.4. GFH'nın kontrolü

GFH esas olarak transkapiller hidrostatik basınç (ΔP) ile kolloid osmotik basıncı ($\Delta \Pi$) arasındaki fark tarafından belirlenir. GFH'ı etkileyen diğer bir faktör de filtrasyon katsayısıdır (Kf). Kf, total kapiller yüzey alanı ve birim yüzey alanının permeabilitesine bağlıdır. Özetle;

$$GFH = Kf (\Delta P - \Delta \Pi) \text{ veya } GFH = Kf [(Pgk - Pbb) - (\Pi gk - \Pi bb)]$$

Filtrasyonu sağlayan esas güç, glomerüler kapillerlerdeki hidrostatik basınç (Pgk) ile Bowman boşluğundaki hidrostatik basınç (Pbb) arasındaki farktır. Glomerüler kapillerler içindeki kolloid osmotik basıncı (Πgk) ise ters yönde etki gösterir. Bowman boşluğundaki kolloid osmotik basınç (Πbb), normal koşullarda ihmal edilebilir düzeyde olup dikkate alınmaz. GFH'ı etkileyen faktörler tablo 1'de gösterilmiştir (1).

Tablo 1. GFH'nı etkileyen faktörler

Renal kan akımı değişiklikleri

Azalma: Konjestif kalp yetersizliği, siroz

Artma: Yüksek proteinli diet, gebelik, diabetes mellitus, akromegali

Glomerül kapiller hidrostatik basınç değişiklikleri

Sistemik arteriyel kan basıncı değişiklikleri

Afferent veya efferent arteriollerde vasküler tonus

Bowman kapsülündeki hidrostatik basınç

İnatübüler ve üriner obstrüksiyon

Böbrek ödemi (kapsül içi ödemi)

Plazma protein konsantrasyon değişiklikleri

Dehidratasyon, kusma, diyare

Glomerüler filtrasyon katsayısındaki değişiklikler

Permeabilitede azalma

Total filtrasyon yüzeyinin küçülmesi (intrinsik böbrek hastalığı)

Glomerüler kapillerinde sayısal azalma

Temel iç hastalıkları'ndan alınmıştır (1)

2.5. GFH ölçüm yöntemleri

Normal bir erişkinde böbreğin kan akımı kalp debisinin yaklaşık %20-25'i kadardır. Glomerüllerden günde yaklaşık olarak 180 lt filtrat oluşur. İki böbreğin nefronlarının tümünden bir dakikada oluşan filtrat miktarı da GFH olarak tanımlanır. Ultrafiltratın tübüler reabsorpsiyonu ve sekresyonu sonucu günlük idrar atılımı sadece 1–1,5 lt'dir (1).

GFH'nın normal değer aralığı erkekler için 120 ± 25 ml/dk, kadınlar için ise 95 ± 20 ml/dk'dır (2). GFH değerlerinde hastalık halleri dışında yaş ilerledikçe fizyolojik değişiklikler (tablo 2) olmaktadır (3). Yaş ilerledikçe, intrarenal vasküler değişikliklerle birlikte böbrek boyutu ve hacminde azalma olur (4,5). Glomerül sayısı, boyutu ve jukstamedüller nefron kitlesi azalır. Sonuçta glomerüler bazal membran alanı ile geçirgenliği ve tübüler fonksiyonda azalma, dolayısı ile GFH'da azalma meydana gelir (3,4,6). GFH değerleri yaşamın 18. ayına kadar artar ve 2 yaşında erişkin değerlerine ulaşır, 90 yaş civarında ise genç erişkin değerlerinin yarısı veya üçte biri olur (3). Melk ve ark.'nın çalışmasında 40 yaşından sonra GFH'nda yılda 0,75 ml/dk azalma olduğu bildirilmiştir (7).

Tablo 2. Yaş gruplarına göre GFH değerleri (ml/dk/1.73m²)

Yaş grubu	GFH (ortalama)	GFH (aralık)
Prematür	47	29–65
2–8 gün	38	26–60
4–28 gün	47	28–68
35–95 gün	58	30–86
1–6 ay	77	41–103
6–12 ay	103	49–157
12–19 ay	127	63–191
2–12 yaş	127	89–165
Erişkin (erkek)	131	72–176
Erişkin (kadın)	117	81–137

Summerville ve arkadaşlarından alınmıştır (3).

GFH ölçüm yöntemleri konusunda böbreklerden atılan endojen maddelerin kan düzeyi ölçümünden günümüzde kullanılan bilgisayar programları yardımı ile kantitatif değerlendirme yapılabilmesine kadar aşamalı bir ilerleme kaydedilmiştir. Ancak halen tam anlamıyla yerleşmiş bir GFH ölçüm yöntemi yoktur. Tablo 3'de günümüze kadar kullanılagelmiş GFH ölçüm yöntemleri verilmiştir.

Tablo 3. GFH ölçüm yöntemleri

-
- A. Plazma örneklemeli ve idrar toplamalı yöntemler
 - 1- endojen maddelerin (kr) ölçümü
 - 2- eksojen maddelerin (inülin) sabit infüzyonu
 - B. Tek enjeksiyonlu plazma örnekleme teknikleri (radyofarmasötik)
 - 1- Stewart-Hamilton yöntemi
 - 2- kompartman analizi
 - A. iki kompartmanlı (biekspansiyel) model
 - B. tek kompartmanlı (monoekspansiyel) model
 - 3- tek plazma örnekleme teknikleri
 - C. Eksternal görüntüleme teknikleri (tek enjeksiyon ile)
 - 1- plazma örneklemeli
 - 2- plazma örneklemez
-

Summerville ve arkadaşlarından alınmıştır (3)

2.5.1. Plazma örneklemeli ve idrar toplamalı GFH ölçüm yöntemleri

Üre ve Kr vücutta çeşitli metabolitlerin yıkım ürünü olan ve böbrekten atılan maddelerdir (8). Endojen olarak üretilen bu maddelerin kan düzeylerinin tayini, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanımı bilinen en eski ve en basit parametrelerdir. Günümüzde ise artık tek başına kullanım değerleri azalmış olsa da çalışma tekniklerinin kolaylığı nedeniyle hala rutin biyokimyasal analizler içinde yer almaktadırlar ve ancak seri takip yapıldığında değerlidirler (9).

Kreatinin kas hücrelerinde kreatin ve fosfokreatinin enzimatik yıkılımından sürekli olarak üretilir (10). Kreatinin GFH belirteci olarak 1926'dan beri kullanılmaktadır. 1937 yılında Popper ve Mandel endojen kreatinin klirensi kullanımını geliştirmiştir (11).

Klasik kolorimetrik yöntemlerle ölçüm yapıldığı zaman serum, plazma ve idrardaki kreatinin miktarı glukoz, protein, urat ve pruvat gibi maddelerle çapraz reaksiyon vermektedir (12–14). Bu nedenle de kreatinin miktarı normalde vücut sıvılarında bulunan miktardan yaklaşık %20 kadar yüksek ölçülebilmektedir. Bu problem otoanalizör ve imidohidrolaz yöntemleri gibi yeni tekniklerle azaltılmış olsa da serum kreatinin ölçümleri değişkenlik göstermektedir. GFH 30 ml/dk'dan yüksek olduğunda tekrarlanan ölçümlerde kreatinin için varyasyon katsayısı %11 olarak bulunmuştur (14). Sonuç olarak; serum kreatinin ölçümünün

kalitesi çeşitli analitik çatışmalardan dolayı düşmektedir ve standardizasyonu da zordur (11). NKDEP'nin (National Kidney Disease Education Program) laboratuvar çalışma grubu tarafından 2006 yılının başında yayınlanan makalede serum kreatinin ölçümü ile ilgili detaylı önerilerde bulunulmuştur. Makalede ele alınan konulardan birisi de kreatinin çalışma metodunun ölçülen GFH değerine etkisidir. Kreatinin ile GFH arasında ters ilişki olduğu ve düşük kreatinin değerlerinin olduğu durumlarda kreatinin çalışma metodunun daha önemli olduğunu, özellikle GFH değerlerinin 60 mL/dk/1.73 m² civarında olduğu durumlarda KBH tanısına etki edeceğinden öneminin artacağı vurgulanmıştır. Yüksek kreatinin-düşük GFH değerleri varlığında ise tanı her durumda KBH olacağından kreatinin çalışma metodunun etkisinin az olduğu vurgulanmıştır. Metot ve laboratuara ilişkin hataları minimuma indirmek için önerilen; rutin SKr metodunun, referans metod kabul edilen IDMS (İzotop dilüsyon-kitle spektrometri) ile rekaliye edilmesidir (15). Günümüzde serum kreatinin ölçüm yöntemlerinin çoğu 1886 yılında Jaffe tarafından tanımlanmış olan reaksiyondan geliştirilmiştir.

Ayrıca bireyler arasında kas kitlesi, yaş ve cinsiyete göre de kan düzeyi değişiklik gösteren bir madde olduğundan, kreatinin böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılmasını yapmak için hassas bir parametre değildir (8). Sürekli aynı diyetin uygulandığı kişide bile serum kreatininin ekskresyon hızı küçük farklılıklar gösterir (10). Yaşlı kişilerde de serum kreatinin düzeyinin renal fonksiyonların değerlendirilmesi için hassas olmadığı belirtilmiştir (6). Serum kreatinin normal sınırlarda tespit edildiği halde renal fonksiyonlarda önemli kayıplar meydana gelmiş olabilir (16). SKr düzeyindeki artışlar kreatininin tubuler sekresyonunda artışa neden olmaktadır. Buradan yola çıkarak GFH'ndaki orta düzeyli düşüşler (yaklaşık 40 ml/dk/1.73m²) kreatininde artışa neden olmamaktadır ve 40-70 ml/dk/1.73m² arası GFH değerlerinde sensitivitesi düşüktür (17). 1985 ve 2001 yıllarında yapılmış olan 2 çalışmada KBH taramasında serum kreatinin sensitivitesi düşük bulunmuştur. (11). Swedko ve ark.'nın çalışmasında evre 3 KBH hastalarının yarısında serum kreatinin ölçümü evre tesbitinde başarısız olmuştur ve diğer grupların tesbitinde de sonuçlar iyi değildir (18).

Üre, karaciğerde aminoasitlerin yıkımı sonucu oluşan bir maddedir. Kan üre düzeyinin ölçümü, kreatinin gibi klinik uygulamada böbrek hastalıklarının takibinde rutin olarak çalışılan bir parametredir (10). Bununla birlikte kan üre değerleri ancak önemli miktarda böbrek parankim hasarı oluştuktan sonra yükselmeye başlar (9). Ayrıca kandaki üre düzeyi, diyetdeki protein düzeyinden, gastrointestinal kanama, doku zedelenmesi, steroid kullanımı, zamanı geçmiş tetrasiklin kullanımı, malnütrisyon ve karaciğer hastalıkları gibi durumlardan etkilenebildiği için özgül bir parametre değildir (9,10).

Endojen maddelerin kan düzeylerinin ölçümünden sonra gelen aşama ise, klirens ölçümü (endojen ya da eksojen bir maddenin birim zamanda plazmadan temizlenen miktarının hesaplanması) prensibine dayanan yöntem olup, radyoaktif olmayan maddeler için “Moller ve Smith Formülü” uygulanmaktadır (3).

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

C_x = Klirens

U_x = x maddesinin idrar konsantrasyonu

V = idrar akım hızı (ml/dk)

P_x = x maddesinin plazma konsantrasyonu

Çocuk hastalarda bu formül 70 kg'lık erişkin erkeğin vücut yüzey alanı kabul edilen 1.73 m²'ye normalize edilerek $C_x = U_x \cdot V / P_x \cdot 1.73 \text{ m}^2 / \text{VYA}$ (vücut yüzey alanı) şeklinde formüle edilmiştir (10).

Klirens hesaplamak için kullanılacak madde GFH ölçümü için gerekli özellikleri taşıyorsa o maddenin klirens sonucu GFH'na eşittir (14). GFH ölçümü için kullanılacak madde;

1. Fiyolojik olarak inert olmalı
2. Böbrek fonksiyonlarını etkilememeli
3. Glomerüllerden serbestçe filtre olabilmeli
4. Tübüllerden geri emilmemeli veya sekrete edilmemeli
5. Böbreklerde metabolize olmamalı, depo veya sentez edilmemeli
6. Plazma proteinlerine bağlanmamalı
7. Plazma konsantrasyonu sabit olmalı (19,20)

Klirens değeri; klirens ölçümünde kullanılan madde eğer kısmen tübüler reabsorbsiyona uğruyorsa GFH'dan düşük, tübüler sekresyona uğruyorsa GFH'dan yüksek çıkar (10). Klirens hesabında farklı endojen ve eksojen (radyoizotopik ve non-radyoizotopik) (belirteç) kullanılır. Bunlardan, bir fruktoz polimeri olan inülin kriterleri en iyi karşılayan ve GFH'nı en doğru hesaplayan klirens sahip maddedir (8,10,11,14,21,22). Yapılan bir çalışmada inülin klirensinden hesaplanan GFH erkeklerde 130ml/dk/1.73 m², kadınlarda ise 120ml/dk/1.73 m² olarak belirtilmiştir (3). Bununla birlikte bu yöntem karmaşık, zaman harcanan, invaziv ve idrar toplamayı gerektiren bir yöntemdir (11). Tüm bu nedenler ve her merkezde uygulanabilecek bir ölçüm tekniğinin olmaması nedeniyle inülin klirensinin ölçümü klinik olarak pratik bir uygulama değildir (3,10).

Klinik uygulamada en sık kullanılan yöntemlerden biri “kreatinin klirensi”dir (KrKl). KrKl (tablo 4) böbrek fonksiyon bozukluğunun tesbitinde serum kreatinininden daha sensitiftir (11). Kr tübüler sekresyona uğrar (8,14). İdrarda mevcut olan Kr’in proksimal tübülden sekrete olan miktarı Wright ve ark. tarafından %20, Atiyeh ve ark. tarafından ise %10 olarak bildirilmiştir (10,23). Yani normal koşullarda KrKl inülin klirensinden %10–20 kadar fazladır. Diğer yandan bazı araştırmacılar Kr’in tübüler sekresyonunun simetidin ile engellenebildiğini bildirmişlerdir (24). Ancak KrKl ölçümünün de, 24 saatlik idrar toplama gereksinimi, idrar toplama işleminin hasta uyumu ile yakından ilgili olması ve alınan gıdalara göre idrar miktarının değişmesi gibi kısıtlamaları vardır (3,14).

Böbrek yetersizliği hallerinde ek olarak Kr sekresyonu artar ve yapay olarak klirens yüksek çıkar (3,9). GFH’nın 20ml/dk/1.73m²’den daha düşük olduğu hallerde ise KrKl’nin inülin klirensinin %30-40’ı kadar yüksek sonuç verdiği belirlenmiştir (10). Blumenfeld ve ark.’na göre KrKl ile GFH arasındaki en fazla fark GFH’nın 40–80 ml/dk/1.73m² arasındaki değerlerinde ortaya çıkmaktadır (14). Erişkinlerde, kişide farklı günlerde yapılan hesaplamalarda %25’ten fazla fark çıkmaktadır (19).

KrKl ölçümünde idrar akımı çok önemli bir faktördür ve 1–2 ml/dk üzerinde bir idrar akım hızı sağlamak için toplama periyodu süresince hastanın hidrasyonu iyi olmalıdır. Bu dönemde hastanın en az 600 ml ekstra su alması sağlanmalıdır.

1. Test günü çay, kahve ve ilaç alımı kısıtlanmalı
2. Aşırı etli yiyecekler alınmamalı
3. Test öncesi ve test sırasında egzersiz yapılmamalı
4. 24 saatlik idrar toplama süresine uyulmalı (sabah ilk idrar dışarı yapıldıktan sonra, saat 08.00’de idrar toplanmaya başlanır, gün boyunca tüm idrarlar toplanır ve ertesi gün sabah 08.00’deki idrar da biriktirilerek hızlı bir şekilde laboratuara getirilir).
5. Plazma Kr konsantrasyonu rölatif olarak sabit olduğundan, idrar toplama periyodu sürecinde herhangi bir anda kan örneği alınabilse de ideali periyodun ortasında kan almaktır.
6. İdrarın toplam hacmi ölçülür.
7. Toplanan tüm idrarın içinden bir miktar tüpe alınarak idrar Kr konsantrasyonu ölçülür.

Üre klirensi de, KrKl’ne benzer olarak, üre atılımında filtrasyonun yanı sıra sekresyon ve reabsorbsiyonun da rol oynaması ve klirensinin idrar üretim miktarına bağlı olması nedeniyle GFH ölçümü için tercih edilmez (10). İdrar miktarı azaldıkça daha fazla miktarda üre reabsorbsiyona uğrar ve GFH normal olsa bile klirens hızı önemli ölçüde azalır (9).

Endojen maddelere verilebilecek örneklerden biri olan sistatin-C ilk olarak 1961 yılında Clausen tarafından serebrospinal sıvıda keşfedilmiştir (25). Aynı yıl Butler ve Flynn idrarda da tespit etmişlerdir (26). 1984 yılında Barrett ve ark. bu serin proteaz inhibitörü proteinin adını sistatin-C olarak önermişlerdir (27). Sistatin-C 13kD ağırlığında non-glikolize tüm incelenmiş çekirdekli hücrelerde sabit hızda üretilir (28). Glomerülden serbestçe filtre olur, sekrete edilmez, tübüler epitelyumde reabsorbe olur (29,30). İnflamatuvar olaylardan, diyetten, malignite, kas kitlesi, ateş ve 1 yaşından sonra yaş ya da cinsiyetten etkilenmez (30). Bu bilgiler ışığında sistatin-c'nin en iyi endojen GFH belirteci olduğunu iddia eden yazarlar olmuştur (11). İlk olarak 1985 yılında yapılan iki çalışma ile serum sistatin-c ölçümünün GFH ile korele olduğu ortaya atılmış (31,32). Son yıllarda yapılan çalışmalarda da serum sistatin-c GFH belirteci olarak serum kreatininden erişkin (33–36) ve çocuklarda (37,38) üstün bulunmuştur. Serum sistatin-c'nin hafif-orta dereceli diabetik nefropati tesbitinde Kr'e üstünlüğünü savunan çok sayıda çalışma yanında (39–41) üstünlüğü olmadığını iddia eden çalışma da mevcuttur (42).

GFH ölçümü için alternatif bir yöntem olarak iotalamat ve ioheksol klirensi önerilmiş ancak, idrar toplama gerektirmemesi, az kan örnekleme ve radyasyona maruz kalınmaması gibi olumlu özelliklerine karşın sabit infüzyon gerektirmesi nedeniyle pek ilgi görmemiştir. (8).

2.5.2. Kreatinin temelli formüllerle GFH Tahmini

GFH ile SKr arasında geliştirilmeye çalışılan matematiksel ilişkinin mükemmel olmasını engelleyen faktörler mevcuttur. SKr temelli formüllere yaş, cinsiyet, ırk ve vücut ağırlığının hepsi ya da bir kısmının eklenmesi ancak daha doğru GFH tahminine olanak sağlar. Sayısı 25'i aşan kreatin temelli formül yayınlanmıştır (11). Erişkinde en yaygın kullanılan ve NKF (National Kidney Foundation) kılavuzu tarafından önerilen (43). SKr temelli formüller Cockroft and Gault (C&G) (44) ve MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (45) formülleridir (tablo 4). Bunun dışında çocuklarda tavsiye edilen Schwartz ve ark.'nın ve Counahan ve ark.'nın çalışmaları sonucu ortaya çıkan 2 formül vardır (11).

Cockroft and Gault formülü en erken bulunan ve en fazla kullanılan formüllerden birisidir. 236 hastaneden alınan hastalardan elde edilen veriler sonucunda ulaşılmış olan bir formüldür.

Tablo 4. Erişkinde yaygın kullanılan SKr temelli GFH hesaplama formülleri

C&G: $GFH(ml/dk)=(140-yaş) \times vücutağırlığı(kg)/(0.814 \times plazmakreatinin(\mu mol/L)) \times$
(kadınlarda 0,85) ya da

$GFH(ml/dk)=(140yaş) \times vücutağırlığı(kg)/(72 \times plazmakreatinin(mg/dl)) \times$
(kadınlarda 0,85)

6-v MDRD: $GFH (ml/dk/1,73m^2) = 170 \times [serum kreatinin(\mu mol/L) \times 0,011312]^{-0,999} \times [yaş]^{-0,176} \times [bayansa 0,762] \times [siyahsa 1.180] \times [serum üre (mmol/L) \times 2,801]^{-0,170} \times [serum albümin(g/L) \times 0.1]^{0.318}$

4-v MDRD: $GFH(ml/dk/1,73 m^2) = 186 \times [serum kreatinin(\mu mol/L) \times 0,011312]^{-1,154} \times [yaş]^{0,203} \times [siyahsa 1,212] \times [kadınsa 0,742]$

KrKl: $GFH(ml/dk) = (idrarkr \times idrar volümü) / (plazmakr \times 1440)$

Altı değişkenli MDRD formülü (6-v MDRD) böbrek hastalığının progresyonuna kan basıncı kontrolü ve protein kısıtlamanın etkisini araştıran çok merkezli, kontrollü bir çalışma olan MDRD çalışmasının geriye dönük analizi sonucu ortaya çıkmıştır (tablo 4). GFR 1628 orta yaş, bilinen böbrek hastalığı olan hastada ¹²⁵I-iotalamat kullanılarak ve her 1.73 m²'lik vücut yüzey alanına göre tanımlanmıştır.

Yine aynı çalışma grubu tarafından 4 değişkenli MDRD (4-v MDRD) formülü geliştirilmiştir. Formülden albümin ve üre çıkarıldığında doğrulukta anlamlı bir fark oluşmadığından (R²=0,912 vs R²=0,892) 4 değişkenli formülün (tablo 4) kullanılabileceği kanaatine varılmış (45).

NKF'nin web sitesinde (http://www.kidney.org/kls/professionals/gfr_calculator.cfm) her iki formüle de ulaşmak mümkündür.

Literatürde 1999'dan sonraki yayınlar incelendiğinde (yalnızca referans GFH prosedürleri ile yapılan çalışmalar) toplam 14 yayında C&G ve MDRD formüllerinin direk karşılaştırıldığı gözlenmiştir. Çalışmaların bir kısmı bilinen KBH tanılı hastalarda yapılmışken, bir kısmında normal böbrek fonksiyonu olanlarda yapılmıştır. 2 çalışma yaşlılarda ve 3'ü tip 1 diyabetli hastalarda Lewis ve ark. tarafından yapılan çalışma hariç hepsi beyaz popülasyonda yapılmıştır (11).

Her iki formül de en iyi performansı düşük GFH değerlerinde (evre 3–5 KBH) göstermiştir. Daha yüksek değerlerde MDRD, C&G formülüne göre daha az yanılma payına sahip ve daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Yaşlı popülasyonda yapılmış çalışmalarda

referans değere göre GFH'nı C&G formülü yüksek, MDRD düşük hesaplama eğilimindedir. Bununla beraber Froissart ve ark. ve Poggio ve ark. tarafından yapılan geniş çaplı çalışmalarda görülmüştür ki; yaşlı ve genç, normal ve düşük evre KBH'na sahip kişilerde (bir grup hariç; yaşlı, bayan ve GFH <60 ml/dk/1,73 m²) MDRD, C&G formülüne göre daha az yanılma payına sahip ve daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Vervoort ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmada ise normal yada artmış GFH değerlerinde MDRD, K_{Cr} ve G&C formülüne üstünlük sağlamamaktadır. Daha ileri evre KBH olanlarda ise MDRD eğilim ve doğruluğu daha kötüdür ve birçok çalışmada gerçek GFH değerinin altında hesaplama eğilimindedir. Bu grup hastalarda C&G, MDRD formülünden daha doğru sonuçlar vermiştir. C&G formülünün eğilimi de farklı sonuçlar vermiştir. Kimi çalışmalarda GFH'nı gerçek GFH'na göre düşük, kimi çalışmalarda ise yüksek hesaplamıştır (11).

4-v MDRD ile 6-v MDRD formülleri arasında küçük farklar olduğu rapor edilmiştir ve 6-v MDRD'nin az da olsa bir avantaj sağladığı belirtilmiştir (11).

Yalnızca bir çalışmada mevcut formüllerin KBH evre tayinindeki sensitivite ve spesifitesi değerlendirilmiştir. Evre 3 KBH hastalarında (gerçek GFH < 60/ml/ dk/1.73 m²) iki formülün de sonuçları iyidir: MDRD'de sensitivite ve spesifite sırasıyla %93 ve %88 iken C&G formülünde %93 ve %89'dur. Evre 4-5 (gerçek GFH < 30ml/ dk/1.73 m²) hastalarda MDRD'nin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %87 ve %96 iken C&G formülünde %78 ve %97'dir. Evre 2 hastalarda ise (gerçek GFH < 30ml/ dk/1.73 m²) her iki formül de sensitif iken spesifik çıkmamışlardır (%67 vs %72) (11).

Çalışmalarda kullanılan referans GFH prosedürleri, K_{Cr} çalışma prensipleri, istatistik yaklaşım ve popülasyonun farklı olması yorumu zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, genel olarak evre 3-5 KBH hastalarında, MDRD formülünün C&G formülüne göre daha doğru olduğu kanısı ortaktır (11).

İlerlemiş böbrek yetersizliği olan (evre 4-5) hastalar üzerinde yapılmış bir çalışmada C&G yönteminin MDRD'den üstün olduğu gösterilmiş (46). Son dönem böbrek yetersizliği hastalarında yapılan bir başka çalışmada ise MDRD formülü C&G metoduna üstün bulunmuştur.(47).

NKF'nin kılavuzunda GFH tayinine bir bölüm ayrılmıştır. Erişkinde Sk_r ve/veya yaş, cins, ırk ve vücut boyutu gibi parametreler kullanılarak GFH tayin edilmesi tavsiye edilmiştir. SK_r temelli formüllerden de C&G ve MDRD formülleri tavsiye edilmiştir. Yirmi dört saat idrar toplamayı gerektiren K_{Cr} ölçümünün ise bu iki yöneme üstün olmadığı vurgulanmıştır. MDRD, C&G yöntemine göre daha doğru sonuçlar verse de MDRD formülü ile hesaplama

daha zor ve karmaşık matematik hesabı gerektirmektedir. Bu nedenle her iki yöntem de erişkinde önerilmiştir (48)

2.5.3. Radyofarmasötikler ile GFH ölçümü

Radyonüklid işaretli maddeler (radyofarmasötik) kantitatif GFR tayini için kullanılan eksojen maddelerdir. Radyofarmasötiklerin bu alanda kullanımını yaklaşık 30 yıldır bilinmektedir (3). Radyofarmasötikler ile üzerinde beklide en çok çalışılan organ böbrekler olmasına karşın kantitatif yöntemler konusunda yaşanan karmaşa hala devam etmektedir (22).

Rocco ve ark. tarafından radyoizotopik yöntemler ile GFH ölçümünün oldukça doğru sonuç verdiği bildirilmiştir. Ancak çok sayıda kan ve idrar örnekleme gerektirdiği, personel, materyal ve analiz maliyeti açısından da pahalı ve zahmetli olduğu için radyoaktif olmayan yöntemlerle GFH ölçümünün, sonucun doğruluğunu etkilemeden maliyeti en aza indireceğini bildirmişlerdir. Ancak artık günümüzde tek ya da en fazla iki kan örnekleme şeklinde basitleştirilmiş radyoizotopik yöntemler mevcut olup, ayrıca tek radyoizotop enjeksiyonu ile GFH ölçülebilmesi yanında görüntü de alınabilmektedir(49).

Bazı araştırmacılar 1971 yılında tek örnek yöntemi ile İyot-131 ortoiyodohippurat (I-131 OIH)'ın plazma klirensinden efektif böbrek kan akımının hesaplanabileceğini göstermişlerdir. Takip eden yıllarda bazı araştırmacılar da aynı yaklaşımla Krom-51 ile bağlı etilendiamintetraasetikasit (Cr-51 EDTA) veya benzeri ajanların plazma klirensinden GFH ölçümünün yapılabileceğini göstermişlerdir (50). Kullanılan radyofarmasötüğün yapısına, idrar toplama gereğine, plazma örneklerinin sayısı ve zamanına, eşzamanlı görüntülemenin gereğine ve veri analiz şekline göre çok sayıda GFH ölçüm yöntemi tanımlanmıştır (3). Bu konuda günümüze kadar araştırılan radyofarmasötik ajanlar tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. GFH ölçümünde kullanılan radyofarmasötikler

H-3 İnülin	In-113 DTPA
C-14 İnülin	La-140 DTPA
I-125 alilinülin	Yb-169 DTPA
C-14 hidroksimetilinülin	Tc-99m DTPA
Co-57 işaretli vitamin B12	I-125 diatrizoat
Cr-51 EDTA	I-125 iotalamat

Summerville ve arkadaşlarından alınmıştır (3)

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

Klinik uygulamada tablo 5’te adı geçen radyofarmasötiklerden en çok tercih edilenleri; I-125 iotalamat, Tc-99m DTPA, Cr-51 EDTA ve Yb-169 DTPA gibi metal şelatlarıdır. İnülinin bağlı formlarının genellikle nükleer tıp laboratuvarlarında bulunmayan sıvı sintilasyon sayacı gerektirmesi ve iyotla işaretli inülin bileşiğinin de stabil olmaması nedeniyle pratikte kullanımları söz konusu değildir (3).

I-125 iotalamat:

Radyografik kontrast ajanı olan iotalamattaki stabil iyot atomunun radyoaktif I-125 ile yer değiştirmesi ile elde edilen I-125 iotalamat, GFH ölçümü için 1966’dan bu yana kullanılmaktadır. Plazma proteinlerine %15-25 gibi bir bağlanma oranı olmasına rağmen, I-125 iotalamat klirensi geniş GFH değer aralığında inülin klirensi ile yakın sonuçlar verir. Ancak I-125 iotalamat için idrar örnekleme olmadan sadece plazma örnekleme ile yapılabilen bir GFH ölçüm yöntemi tanımlanmamıştır (3).

Cr-51 EDTA:

Bu radyofarmasötik GFH ölçüm ajanı olarak üzerinde detaylı olarak çalışılan bir maddedir. Plazma proteinlerine bağlanma oranının önemsiz düzeyde olması, böbrek dışı atılımının az miktarda olması ve hayvan çalışmalarında tübül reabsorbsiyon ya da sekresyonu olmaması nedeniyle GFH ölçümü için ideal bir ajan olarak tanımlanabilir. Ancak muhtemelen 72. saate kadar devam eden vücut aktivitesinin olması nedeniyle net Cr-51 EDTA klirensinin inülin klirensinden %15 kadar düşük çıktığı belirtilmiştir (3). Yapılan bir çalışmada Cr-51 EDTA’nın yaklaşık 4 ml/dk civarında böbrek dışı klirensi olduğu gösterilmiştir(51).

Yb-169 DTPA:

Glomerüler filtrasyon yoluyla böbreklerden atılan bu radyofarmasötik plazma proteinlerine bağlanmaz ve plazma klirensi plazma konsantrasyonunun yüksekliği ve idrar akım hızındaki değişikliklerden etkilenmez (3).

Tc-99m DTPA:

1970’li yıllardan önce toksik metal zehirlenmelerinde şelatör olarak kullanılan DTPA, bu tarihten itibaren nükleer tıp alanında kullanılmaya başlanmış ve Tc-99m ile işaretli DTPA’nın GFH ölçümü için gerekli şartlara uygun bir madde olduğu görülmüştür. Tc-99m DTPA intravenöz uygulamadan sonra ekstrasellüler sıvıya girer (52). Verilen miktarın %4-5 kadarı 24 saatte çeşitli dokulara dağılır, ancak lipitte çözünmemesi ve negatif yükü nedeniyle hücrelere giremez (52,53). Böbrek dışında biliyer atılımı olsa da bu miktar GFH ölçümünü etkileyecek kadar değildir (3). Herhangi bir metabolik değişikliğe uğramadan glomerüler filtrasyonla atılır ve tübül transportu yoktur. Bu ajanın eleştirilere neden olan yönü ise ticari

olarak mevcut kitlerde plazma proteinlerine bağlanma oranının Cr-51 EDTA, I-125 iotalamat ve Yb-169 DTPA gibi diğer ajanlardan daha fazla ve plazma klirensinin daha düşük olmasıdır (54). Bazı araştırmacılara göre ajanın proteine bağlanma problemi yoktur (50). Bazı araştırmacılara göre ise proteine bağlanma oranı %5 iken, bu oranı %10 ve %10-13 olarak bildiren çalışmalar da vardır (52-54). Genel olarak Tc-99m DTPA'nın proteine bağlanma oranının Cr-51 EDTA ve I-125 iotalamat'dan farklı olmadığı, ama hem Tc-99m DTPA hem de Cr-51 EDTA'nın böbrek klirensinin inülinle karşılaştırıldığında %10 kadar GFH'nı düşük yansıttığı kabul edilir (54). Kronik böbrek yetersizliği hastalarında yapılan bir çalışmada, Tc-99m DTPA'nın üriner klirensinin inülin klirensinden ortalama 2,5 ml/dk daha yüksek olduğu saptanmakla birlikte sonuçların oldukça uyumlu olduğu gözlemlenmiştir(55).

Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH, referans yöntemlerden düşük çıksa da kit hazırlaması ve elde edilmesindeki kolaylığın yanında maliyetinin ve hastaya verdiği radyasyon dozunun düşük olması gibi olumlu özelliklere sahiptir. Yapılan bir çalışmada, eşzamanlı Cr-51 EDTA klirensi ile 4 farklı Tc-99m DTPA kitinin klirensi karşılaştırılmış ve Tc-99m DTPA klirensini Cr-51 EDTA klirensinin %80-100'ü oranında bulmuşlar. Bir başka çalışmada da, tek kompartman plazma klirens tekniği kullanılarak yapılan Tc-99m DTPA klirensi ile inülin klirensi arasında iyi bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (3). Yine benzer bir çalışmada Tc-99m DTPA klirensi ile I-125 iotalamat klirensi arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiş (3,52). Lee ve arkadaşları Tc-99m DTPA (gama kamera yöntemi ile) ve Cr-51 EDTA klirensi ile arasında lineer bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (56). Klirensinin idrar akım hızı veya probenesid gibi tübül işlevini engelleyen ajanlardan etkilenmemesi de Tc-99m DTPA'nın bir avantajıdır (53).

Tc-99m DTPA mevcut olumlu özellikleri göz önünde bulundurulduğunda böbrek çalışmaları için birçok merkezde tercih edilen bir radyofarmasötiktir. Ayrıca çok yüksek miktarda olmasa bile istenmeyen bir durum olan plazma proteinlerine bağlanan miktarının ölçümü ve buna göre elde edilen GFH'nda düzeltme yapılabilmesi ile daha doğru sonuca ulaşmak mümkündür (52).

2.6. GFH normalizasyonu

GFH ölçüm yöntemlerindeki çeşitliliğin yanı sıra elde edilen GFH değerlerinin normalizasyonu konusu da tartışmalıdır. Sağlıklı bireylerde GFH değerlerinin geniş bir yelpaze içerisinde yer alması nedeniyle hastaların boy, kilo, yaş ve cinsiyet gibi özelliklerinden hangisi ya da hangilerinin normalizasyon işlemi sırasında dikkate alınması gerektiği tartışma konusudur. GFH değerlerinin normalize edilmesi için kullanılacak olan parametre tüm hastalara uygulanabilmeli ve kolay bir skalada, doğru bir şekilde böbreklerin

sağlık durumunu yansıtmalıdır (57). Genel kabul görmüş olan yöntem vücut yüzey alanı ile normalizasyondur (57,58). Son zamanlarda metabolik işlemlerin %99'dan fazlasının vücut komponentlerinden biri olan yağsız vücut kitlesi içerisinde gerçekleştiği ve bu nedenle fonksiyonel hesaplamalarda esas belirleyicinin YVK olduğu ileri sürülmektedir (4).

White ve ark. tarafından yetişkinlerde ve büyük çocuklarda normalizasyon için VYA ve ESV yöntemleri arasında iyi bir uyum olduğu ve rutin olarak kullanılabilecekleri belirtilmiştir (57). Ancak birinin diğerine üstünlüğü konusunda yorum yapılmamıştır (4). Diğer taraftan GFH'nın ESV cinsinden tanımlanmasının VYA'ndan daha fizyolojik olduğu da bildirilmiştir (58,59).

2.6.1.Vücut yüzey alanı ile GFH normalizasyonu

Farklı vücut ölçülerine sahip kişilerde böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılabilmesi ve bir tek normal değer elde edilebilmesi için GFH değerleri genellikle hastanın vücut ölçüsüne, yani VYA'na uyarlanır (58,60,61). VYA ile normalizasyon için; ölçülen mutlak GFH değeri (mGFH) önce hastanın yüzey alanına bölünür, sonra 'standart' erkek hastanın yüzey alanı ile çarpılır. Buradaki standart VYA 1.73 m² olarak kullanılmaktadır (57).

$$GFH = mGFH \cdot 1.73 \text{ m}^2 / VYA_{\text{hasta}}$$

White ve ark. tarafından klirens değerleri VYA ile normalize edildiğinde ancak 2 yaşındakiler ile erişkin değerleri benzer bulunmuştur. Bununla birlikte bu araştırmacılar yenidoğan ve erken çocukluk döneminde VYA hesabı için DuBois formülünün kullanılmasının doğru olmayacağını, bu dönemde Boyd tarafından 1935 yılında önerilen formülün kullanılmasının uygun olduğunu belirtmişlerdir (57). Yine bir grup araştırmacı DuBois ve Mosteller formüllerinin normal, fazla kilolu ve obez bireylerde kullanımını karşılaştırmış ve yakın sonuçlar bulmuşlardır ve Mosteller formülünü, klinik çalışma ve laboratuvar için uygunluğu nedeniyle tavsiye etmişlerdir (62). Aşağıda VYA hesaplama metotları verilmiştir:

Dubois formülü: $VYA(\text{cm}^2) = \text{ağırlık (kg)}^{0.425} \times \text{boy (cm)}^{0.725} \times 0.007184$ (63)

Mosteller formülü:

$$VYA(\text{m}^2) = (\text{boy(cm)}^{0.5} \times \text{kilo (kg)}^{0.5}) / 60$$
 (64)

Boyd formülü:

$$VYA(\text{cm}^2) = 4.668 \cdot \text{ağırlık}_g^{0.8168-0.0154 \cdot \log \text{ağırlık}} \text{ (65).}$$

Haycock Formülü:

$$VYA(\text{m}^2) = 0,024265 \times \text{boy (cm)}^{0,3964} \times \text{ağırlık (kg)}^{0,5378}$$
 (66)

Gehan ve George formülü:

$$VYA(\text{m}^2) = 0.0235 \times \text{boy(cm)}^{0.42246} \times \text{ağırlık(kg)}^{0.51456}$$
 (67)

Livingston ve Lee formülü:

$$VYA (m^2) = 0,1173 \times \text{ağırlık(kg)}^{0,6466} \quad (68)$$

$$GFH = mGFH \cdot 1.73 \text{ m}^2 / VYA_{\text{hasta}}$$

GFH normalizasyonu için kullanılan en yaygın parametre VYA olsa da özellikle çocuk olgular için, YVK, total vücut suyu, plazma volümü ve ESV gibi alternatif parametrelerin VYA'ndan daha iyi olabileceğini belirten araştırmacılar da vardır (58,60,61).

2.6.2. Yağsız vücut kitesi ile GFH normalizasyonu

Anastasio ve ark. yaptıkları çalışmada obez hastalarda VYA'na göre normalize edilmiş GFH değerlerinin, fonksiyon kaybının derecesini olması gerekenden az gösterdiğini, boy veya YVK ile düzeltme yapıldıktan sonra bu hatanın düzeldiğini bildirmişlerdir. Yine bu araştırmacılar YVK'ne göre düzenleme yapıldığında obez ve normal hastalar arasındaki ağırlık farkının yok olduğunu, 1.73 m²'ye göre GFH düzeltiminin uygun olduğunu belirtmişlerdir (69). Yine Morgan ve arkadaşları tarafından da, YVK'nin göz önünde bulundurulmasının, total vücut ağırlığı ve YVK tanımlamalarındaki görüş ayrılıkları nedeniyle, özellikle obez hastalarda önemli olduğu bildirilmiştir (4).

VYA'na göre normalize edilmiş GFH obezlerde (özellikle vücut kitle indeksi >30kg/m²) ciddi eksik hesaplamalara neden olabilir. Obez hastalarda YVK'ne göre ayarlanmış GFH kullanılması uygun ilaç dozlarının daha doğru hesaplanmasına olanak tanır. Lim ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada, C&G formülü ile hesaplanmış GFH'nin YVK ile normalize edildiğinde daha doğru netice verdiği sonucuna varılmış (70).

2.6.3. Ekstrasellüler Sıvı Volümü ile GFH Normalizasyonu

İlk ESV normalizasyon çalışmaları 1944 yılında Newman ve ark. tarafından yapılmış ve bu araştırmacılara göre; böbreklerin fonksiyonlarından biri de ekstrasellüler sıvının kimyasal içeriğinin devamlılığını sağlamak olduğu için böbrek fonksiyonu ile ESV ilişkisi VYA ile olan ilişkiden daha fazladır (57).

White ve arkadaşları tarafından ESV ile normalizasyonun daha doğru olacağına dair iki sebep bildirilmiştir. Birincisi; ESV ve bileşenlerinin dengesinin sağlanması böbreğin fonksiyonlarından biri olduğu için fizyolojik olarak ESV ile normalizasyon VYA'ndan daha doğru bir yöntemdir. İkinci sebep ise; ESV normalizasyonunun matematiksel olarak daha sağlam temellere dayandırılmış olmasıdır (57).

Sonuç olarak; GFH normalizasyonu için klasik yöntem VYA olarak tanımlansa da (57,61), Wasler ve arkadaşları tarafından (boy²)'nin kullanımı önerilmiş ve peters ve ark.'nın çalışması sonucunda ise YVK ve ESV gibi parametrelerin de kullanılabileceği bildirilmiştir (55,60).

2.6.4. Vücut Bileşen Analizi

Tarihsel olarak bakıldığında, vücut bileşeninin basitçe 2 komponentten oluştuğu gösterilmiştir; yağ kitlesi ve yağsız kitle. Bu komponentlerin ölçümü için kişisel vücut dansite ölçümü yapma üzere su altı ağırlık ölçümü (hidrodansitometre) gibi yöntemler denenmişse de bu yöntemler ile vücut dansite ölçümü klinisyenler için pratik olmadığı için kullanım alanı bulamamıştır. Daha sonra Siri tarafından 1956 yılında geliştirilen formülle vücut yağ oranı hesaplanabilmekteydi. Bunların dışında tüm vücut potasyumu gibi daha az girişim gerektiren bir yöntem olduğu halde klinisyenler bu tekniği çok kullanmamıştır.

Daha sonra birçok klinisyen daha kolay ve ucuz yöntemler geliştirmek gerektiğini savunmuş. Bunun üzerine 1970'li yılların ortalarında deri kıvrım kalınlığı (skinfold thicknesses) ve antropometrik ölçümler kullanıma girmiştir. Deri kıvrım kalınlığı yöntemi ile ucuz, noninvaziv ve hızlı bir şekilde vücut bileşimi hakkında bilgi edinmek mümkün olduğundan vücut yağ tayininde kullanımı geçerlilik kazanmıştır.

Daha yakın zamanlarda ilerleme kaydedilerek 1990'lı yılların başında tüm vücut elektriksel iletkenliği (total-body electrical conductivity-TOBEC) ve BIA yöntemi gibi elektriksel temelli hızlı ve kolay yeni teknikler geliştirilmiş. Bu yöntemler basit iki kompartmanlı vücut bileşen analiz modelleridir.

Vücut bileşen analizinde asıl ilerleme multipl kompartmanlı yöntemlerin ortaya çıkması ile olmuştur. Bu yöntemler 3-4 kompartmanlı yöntemler olup tüm vücut suyu ve kemik mineral dansite ölçümlerini gerektiren yöntemlerdir. Bu yöntemler zahmetli ve vakit alan yöntemler olduğundan klinisyenlerin tercih ettiği yöntemler değildir.

Vücut bileşen analizinde 1990'lı yılların başında denenmeye başlayan DEXA yöntemi kemik mineral dansite, yağ kitlesi, kemiksiz kitle ve yağsız kitle ölçümlerini sağlayabilen bir yöntemdir. Dual enerji kullanarak bir ölçümde vücudu 3 kompartmana ayırarak ölçüm imkânı verir. Ek olarak, kemik mineral dansite, yağ kitlesi, kemiksiz kitle ve yağsız kitle ölçümlerini güvenli, noninvaziv ve 3 kompartmanda bölgesel değerlendirme imkânı sağlar. Roubenoff ve ark. ile Kohrt DEXA ile vücut bileşen analizi henüz referans metod yada altın standart olamayacağını savunmuştur (71,72). Günümüzde ise altın standart olmasa bile referans yöntem olarak kabul edilmektedir. Vücut bileşen analizi konusunda diğer tüm yöntemlere üstünlüğü, bölgesel analiz yapabilmesidir. Önemli bir dezavantajı ise analiz için radyoaktif ışınlardan yararlanılmasıdır (73).

Duchenne muskuler distrofi çocuklarda BIA ve deri kıvrım kalınlığı ile vücut kompozisyonu tayini yöntemleri karşılaştırılmış ve BIA üstün bulunmuştur (74). Erselcan ve ark. obez olmayan hastalarda klinik rutin kullanımda BIA ve deri kıvrım kalınlığı

yöntemlerinin tercih edilmesi gerektiği savunmuş, obez hastalarda ise DEXA ile değerlendirmenin öncelikli düşünülmesi gerektiğini savunmuşlardır (73). Literatürde BIA ve DEXA yöntemlerini karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Bu araştırmalarda çok çeşitli cihaz ve yöntem kullanıldığından elde edilen sonuçlarla kesin bir yargıya varmak mümkün değildir (73). Yapılan bazı çalışmalarda da DEXA ile BIA arasındaki korelasyonun oldukça iyi olduğu bildirilmiştir (75–79). Bu konuda PET’le yapılmış çalışmalar da mevcuttur (80–82).

2.7. Kronik böbrek hastalığı ve evreleri

KBH, neticede mutlaka nefron sayısı ve nefron fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetersizliğine (SDBY) götüren pek çok etyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir. SDBY ise endojen renal fonksiyonun irreversibl kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablo oluşturur (83). GFH, genellikle aylar ve/veya yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, temelde yatan nedene göre büyük değişiklik gösterir. Böbrek yetersizliği olan bir olguda; üç ay veya daha uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgular, renal osteodistrofi, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silendirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler kronik hastalık göstergeleridir (1).

National Kidney Foundation’s Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI) grubu tarafından yayınlanan kılavuzda KBH tanımı (tablo 6), evre ve yaklaşımlar (tablo 7) daha net ifade edilmiştir. Kılavuzun amacı KBH’nın evrenmesini, evre ve komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi belirlemektir (84).GFH azalması ile komplikasyonların ortaya çıkışı ve şiddetinin artışı arasında direk ilişki bulunmaktadır. Yine bu bilgiler ışığında kılavuzda önerilen orta düzeyde GFH azalması olan hastalarda ($< 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) komplikasyonlar değerlendirilmeli ve tedavi edilmeli. Ağır GFH azalması olan hastalar ($< 30 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) nefrologa yönlendirilmeli ve son dönem böbrek yetersizliği ($< 15 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) olan hastalara renal replasman tedavisi (RRT, diyaliz/transplantasyon) başlanmalı (43).Tüm bu bilgiler sonucunda GFH tayin yönteminin KBH evre tespitini doğru yapabilme kapasitesi de bizim için önemli bir seçim kriteri olabilir.

Tablo 6. NKF-DOQI kılavuzuna göre KBH tanımı

1. GFR'de azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması
2. Böbrek hasarı olsun ya da olmasın, GFR'nin 3 aydan uzun bir sürede 60 mL/dk/1.73 m²'den düşük olması

Johnson ve arkadaşlarından alınmıştır (84)

Tablo 7. NKF-DOQI kılavuzuna göre KBH evre ve evrelere göre yaklaşım

Evre	GFH (mL/dk/1.73 m ²)	Yaklaşım	Tanım
0	>90	Tarama/Risk azaltımı	Artmış risk
1	>90	Tanı/Progresyonu yavaşlatma KVH risk azaltımı	Böbrek hasarı (Normal veya artmış GFH ile birlikte)
2	60–89	Progresyonu saptama	Hafif GFH azalması
3	30–59	Komplikasyonların saptanması/tedavisi	Orta düzeyde GFH azalması
4	15–29	RRT'ye hazırlık	Ağır GFH azalması
5	<15 (veya diyaliz)	RRT (Üremi mevcutsa)	Böbrek yetmezliği

Johnson ve arkadaşlarından alınmıştır (84).

RRT: Renal replasman tedavisi, KVH: kardiyovasküler hastalık

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu ve demografik-antrpometrik değerler

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'na DTPA ile GFH değerlendirilmek üzere başvuran diyalize hiç girmemiş NKF-DOQI kılavuzuna göre KBH tanısı almış yaşları 16 ile 91 (ortalama 43,4) arasında değişen; 44'ü kadın, 37'si erkek olmak üzere toplam 81 olgu çalışmaya alındı. Diyabetik, gebe veya emziren, diyalize girmiş ve halen girmekte olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Olgulara çalışma hakkında bilgi verildi, kabul edenler çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI (Body-mass index, vücut kitle indeksi), vücut yağ kitlesi (VYK), yağsız vücut kitlesi (YVK), SKr ve albumin değerleri kaydedildi.

Yağsız kitle: Hastalar mümkün olduğu kadar giyisileri çıkartıldıktan sonra, çıplak ayak ile cihazda belirlenen yere basmaları ve hareketsiz kalmaları istenerek kilo ve VYK BİA yöntemi (Tanita body composition analyzer. TANITA corporation 14-2, 1-chome, Maenocho, itaba-shi-hu, Tokyo, Japan) ile ölçülmüştür.

YVK, BİA yöntemi ile kilo ve yüzde yağ miktarı ölçüldükten sonra hesaplanmıştır :

% yağsız miktar = 100 - % yağ miktarı

YVK = total vücut ağırlığı (kg) x % yağsız miktar / 100

BMI: Hastaların kilosu mümkün olduğu kadar az kıyafet ile ölçüldü. Boy ölçümleri ayakkabı ve çorap olmadığı halde yapılarak en yakın santimetreye yuvarlandı. Boy ve kilo kullanılarak BMI hesaplandı:

$BMI (kg/m^2) = vücut\ ağırlığı\ (kg) / [boy\ (m)]^2$

Kreatinin: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında alkali koşullarda Kr'in pikrik asit ile reaksiyonu temeline dayanan Jaffey metodu ile otomatik Abbott Aeroset analizör (Toshiba, Tochigi-Ken, Japan) cihazı kullanılarak tayin edildi.

Proteinüri: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında turbidimetrik assay yöntemi ile benzetonyum klorid kullanılarak 24 saatlik idrar örneğinden Abbot Aeroset Analyzer (Toshiba, Tochigi-Ken, Japan) cihazı ile değerlendirildi.

Vücut yüzey alanı (VYA) hesaplanması: VYA hesaplamasında ağırlık ve boy temel alınan Du Bois yöntemi kullanıldı;

$VYA (m^2) = ağırlık\ (kg)^{0.425} \times boy\ (m)^{0.725} \times 0.20247$

3.2. GFR Ölçümü

3.2.1. DTPA: tüm hastalar işlem öncesinde yaklaşık 30 dakika içerisinde hidrate edildi (10 ml/kg). hidrate edilen hastalardan testin güvenilirliği açısından çekim öncesinde mesanelerini boşaltmaları istendi. Dinamik-statik böbrek sintigrafisi 5 mci (185 MBq) Tc99m-DTPA intravenöz (IV) bolus şeklinde verilerek posterior pozisyonda çekildi. Çekimin 15. dakikasında bütün hastalara 40 mg furosemid IV uygulandı. İmajlama için Toshiba GCA-601E gama kamera düşük enerjili genel amaçlı paralel hol kollimartörler kullanıldı. Dinamik imajlama 64x64 matrikste 1 saniyeden 1 dakika olacak şekilde toplam 60 imaj, fonksiyon imajları 64x64 matrikste 15 saniyeden 30 dakika olacak şekilde toplam 120 imaj alındı. Ayrıca 256 matriksten 0-2-4-6-8-10-15-20-25 ve 28. dakikalarda toplama imajlar alındı. İmajlar görsel ve kantitatif olarak yorumlandı. Kantitatif değerlendirme 1 dakikalık kanlanma fazı ve 1 dakikalık konsantrasyon fazı imajları toplanarak elde edilen toplama imajdan her iki böbrekten her iki böbrek alt pol dış kısmından toplam 4 adet ilgi alanı çizilerek renogram (zaman-aktivite) eğrileri elde edildi. Renoindeks, T1/2 ve Tmax değerleri hesaplandı. Hastanın boy ve kilosuna göre düzeltilmiş böbrek derinliği kullanılarak GFH değerleri bulundu.

Hesaplama formülü:

$$\text{Total GFH} = \frac{(\text{sağ böbrek sayımları} - \text{Background sayımları})}{e^{-\mu x}} + \frac{(\text{sol böbrek sayımları} - \text{Background sayımları})}{e^{-\mu x}} \times 100$$

enjeksiyon öncesi sayım – enjeksiyon sonrası sayım

x = böbrek derinliği

μ = Tc-99m için attenuasyon katsayısı

Sağ ve sol böbrek GFH değerleri ayrı ayrı aşağıdaki şekilde hesaplandı:

$$\text{Sağ GFH} = \frac{\text{RC}}{\text{RC} + \text{LC}} \times \text{total GFH}$$

$$\text{Sol GFH} = \frac{\text{RC}}{\text{RC} + \text{LC}} \times \text{total GFH}$$

RC = Sağ böbrek sayımı

LC = Sol böbrek sayımı

3.2.2. Kreatinin klirensi: hastalara radyonüklit işleminden bir gün önce sabah saat 08.00'den işlem günü saat 08.00'e kadar 24 saatlik idrar toplayarak hastaneye gelmeleri söylendi. İşlem öncesi 24 saatlik idrar örneğinden Kr çalışıldı ve 24 saatlik idrar volümü kaydedildi. Yine işlem öncesi hastaların serum örneğinden Kr çalışıldı. Elde edilen veriler aşağıdaki formülde kullanılarak KrKl'i hesaplandı:

$$\text{Kreatinin klirensi (ml/dk)} = (\text{idrar}_{\text{kr}} \times \text{idrar volümü}) / (\text{plazma}_{\text{kr}} \times 1440)$$

3.2.3. MDRD ve C&G yöntemi:

GFH, DTPA ve KrKl dışında aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı:

Cockroft ve Gault yöntemi $\text{GFR (ml/dk)} = \text{GFR (ml/dk)} = (140 - \text{yaş}) \times \text{vücut ağırlığı (kg)} / (72 \times \text{plazma kreatinin(mg/dl)} \times (\text{kadınlarda } 0,85))$

4-v MDRD yöntemi $\text{GFR(ml/dk/1,73m}^2) = 186 \times [\text{serum kreatinin(mg/dl)} \times 0,011312]^{-1,154} \times [\text{yaş}]^{-0,203} \times [\text{siyahsa } 1,212] \times [\text{kadımsa } 0,742]$

3.3. İstatistiksel değerlendirme

Sürekli değişkenler ortalama \pm SD olarak, kategorik değişkenler yüzde veya oran olarak ifade edildi. Veri analizi yapılırken ortalamalar için Student's t-test testi ve eşleştirilmiş t-testi ile karşılaştırıldı. Frekans dağılımları (kategorik değerler) karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. DTPA ile ölçülen GFR değeri bağımlı değişken, diğer parametreler bağımsız değişken alınarak Doğrusal regresyon analizi yapıldı. Stepwise regresyon analizi kullanıldı. Denklemden çıkarılma kriteri $p \geq 0,10$, alınma kriteri $p < 0,05$ kabul edildi. Denklemin bağımlı değişkeni açıklama yüzdesi R^2 olarak ifade edildi. Denkleme giren değişkenler son olarak cinsiyet ile tekrar doğrusal regresyon analizine alınarak sonuç formülü hesaplandı. Farklı GFR tayinleri arasındaki uyum, Bland ve Altman'ın yaklaşımı kullanılarak değerlendirildi. Bu analizde iki ölçüm arasındaki farkın grafiği iki ölçümün ortalamasına karşı çizildi. Ortalama \pm 2 Standart Sapma aralığındaki değerler uyumlu kabul edildi. Korelasyon için Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı.

4. BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. ve Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'na DTPA ile GFH değerlendirilmek üzere başvuran diyalize hiç girmemiş yaşları 16 ile 91 (ortalama 43,4) arasında değişen; 44'ü kadın (% 54,3), 37'si erkek (%45,7) olmak üzere toplam 81 olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan olguların demografik verileri ve laboratuvar sonuçları ortalamaları (tablo 8), BMI'lerine ve KBH evrelerine göre dağılımları (sırasıyla tablo 9 ve 10) tablolarda özetlenmiştir. Verilerden 2 ayrı grupta (obez-nonobez) 2 ayrı formül doğrusal regresyon analizi ile elde edildi.

BMI<30 olgular için; $GFR = 74,7/kr + 1$ (erkek) veya $-3,5$ (kadın)

BMI>30 olgular için; $GFR = (1,255 \times YVK - 0,825 \times VYK) / kr + 2,1$ (kadın) + $11,4$ (erkek)

Tablo 8. Çalışma grubuna ait demografik veriler, albumin ve kreatinin düzeyleri

	Ortalama	Standart sapma (SD)
Yaş (yıl)	43,4 (16–91)	± 17,2
Kilo (kg)	67,7(35–130)	± 17,6
YVK (kg)	52,6 (33–87)	± 10,1
VYA (m ²)	1,71 (1,16–2,37)	± 0,22
BMI (kg/ m ²)	25,8 (14,5–54,1)	± 6,6
SKr (mg/dl)	2,69 (0,6–7,9)	± 1,68
Albumin (g/dl)	3,65 (1,2–4,8)	± 0,73

Tablo 9. Olguların BMI'lerine göre dağılımı

BMI	Hasta sayısı	%
<20	13	16,0
20-25	30	37,0
25-30	19	23,5
>30	19	23,5
Toplam	81	100

Tablo 10. Olguların KBH evrelerine göre dağılımı

	Hasta sayısı	%
Evre 1	4	4,9
Evre 2	7	8,6
Evre 3	31	38,3
Evre 4	24	29,6
Evre 5	15	18,5
Toplam	81	100

Tablo 11. Olguların yöntemine göre GFH değerleri

	GFH ortalama (mL/dk/1.73 m ²)	Standart sapma
Formül	37,9	± 25,6
Tc-99m DTPA	38,2	± 28,2
KrKl	45,1	± 32,4
C&G	44,8	± 30,7
MDRD (4v)	50,3	± 39,2
C&G-YVK	35,4	± 25,7

C&G-YVK: C&G formülünün kilo yerine YVK kullanılarak hesaplanmış hali

Formül, KrKL, MDRD, C&G ve C&G-YVK ile hesaplanan ve referans olarak kullanılan Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH değerleri (tablo11) ve aralarındaki korelasyon pearson korelasyon katsayısı (r) hesaplanarak değerlendirildi. Buna göre tüm formüllerle hesaplanan GFH değerleri Tc-99m DTPA ile anlamlı derecede korele olarak değerlendirildi (p<0,0001). Yine sonuçlara göre Tc-99m DTPA ile en iyi korelasyon çalışmamızda geliştirilen formülle elde edilen GFH değerlerinde bulunmuştur (r = 0,91). Daha sonra en iyi korelasyon sırasıyla MDRD (r = 0,848), KrKl (r = 0,846), C&G-YVK (r = 0,831) ve C&G (r = 0,815) ile bulunmuştur (tablo 12).

Tablo 12. GFH tahmin yöntemlerinin DTPA'ya göre doğruluk oranları

	Pearson korelasyon katsayısı (r)	p
Formül	0,91	<0,0001
KrKl	0,846	<0,0001
C&G	0,815	<0,0001
MDRD (4v)	0,848	<0,0001
C&G-YVK	0,831	<0,0001

Tüm formüllerin GFH tahmin değerleri ile DTPA arasındaki fark t-testi ile değerlendirildiğinde (tablo 13) en yakın ortalama ve en düşük standart sapma değerlerinin çalışmada geliştirilen formül tarafından elde edildiği görülmektedir ($- 0,18 \pm 11,69$). Formülden sonra en yakın değerler sırasıyla C&G-YVK ($-2,33 \pm 15,76$), C&G ($6,66 \pm 18,05$), KrKl ($6,90 \pm 17,30$) ve MDRD ($12,33 \pm 21,33$) ile saptanmıştır.

Tablo 13. GFH tahmin yöntemleriyle DTPA arasındaki farkın ortalama ve SD değerleri

	GFH ortalama (mL/dk/1.73 m ²)	Standart sapma
Formül	- 0,18	$\pm 11,69$
KrKl	6,90	$\pm 17,30$
C&G	6,66	$\pm 18,05$
MDRD (4v)	12,33	$\pm 21,33$
C&G-YVK	-2,33	$\pm 15,76$

Çalışmamızda geliştirilen formülün KBH evresini tahmin etme oranı bakıldığında tüm evrelerdeki hastaların % 61,7'sinin evresini (50/81) doğru tahmin etmiştir. MDRD formülü için bu rakam % 51,8 (41/81) olarak bulunmuştur (tablo 14,15).

Tablo 14. Formülümüzün KBH evre tahmin oranları

		Formül evre					Total
		1	2	3	4	5	
KBH	1	3	1	0	0	0	4
Evre	2	1	5	1	0	0	7
	3	0	3	21	6	1	31
	4	0	0	10	10	4	24
	5	0	0	0	4	11	15
Total		4	9	32	20	16	81

Tablo 15. MDRD formülünün KBH evre tahmin oranları

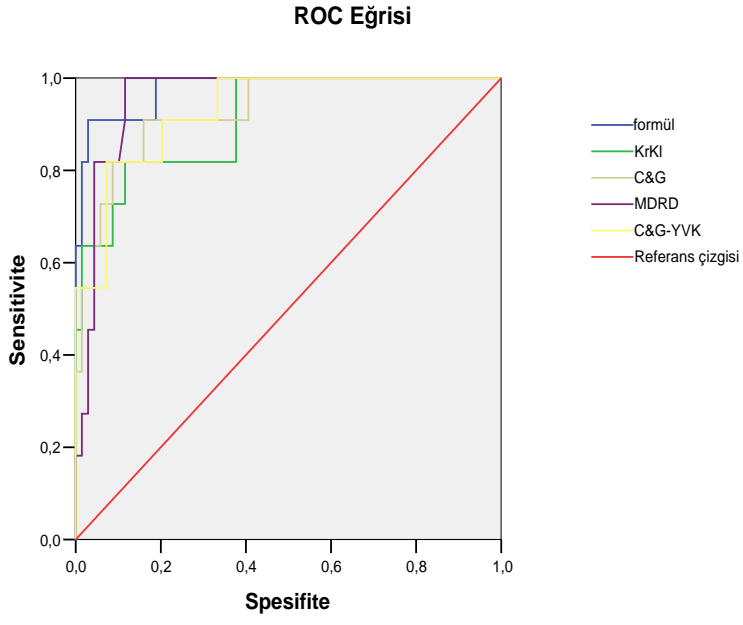
		MDRD evre					Total
		1	2	3	4	5	
KBH	1	4	0	0	0	0	4
Evre	2	3	4	0	0	0	7
	3	3	5	18	5	0	31
	4	0	1	12	11	0	24
	5	0	0	3	7	5	15
Total		10	10	33	23	5	81

GFH 60 mL/dk/1.73 m² altında ve 30 mL/dk/1.73 m² olan hastaların tahmininde GFH ölçüm yöntemleri karşılaştırıldığında en iyi sonuçların çalışma sonucu geliştirilen formül ile elde edildiği gözlenmiştir (tablo 16). GFH 60 mL/dk/1.73 m² altında olan popülasyonda ROC eğrisinde eğri altında kalan alan hesaplandığında formülden sonra (0,978) en iyi değerler sırasıyla MDRD (0,957), C&G-YVK (0,931), C&G (0,929) ve K_{Cr}Cl (0,910) yöntemleri ile tespit edilmiştir (şekil 3). GFH 30 mL/dk/1.73 m² altında olan popülasyonda ROC eğrisinde eğri altında kalan alan hesaplandığında formülden sonra (0,904) en iyi değerler sırasıyla K_{Cr}Cl (0,889), C&G-YVK (0,882), MDRD (0,856) ve C&G (0,853) yöntemleri ile tespit edilmiştir (şekil 4).

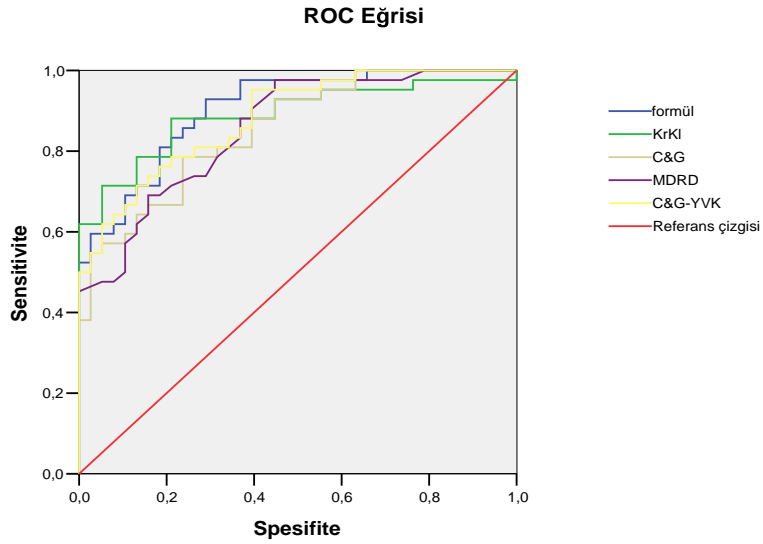
Tablo 16. GFH 60 ve 30 mL/dk/1.73 m² altındaki popülasyonda metotların karşılaştırılması

	GFH <60 mL/dk/1,73 m ²	GFH <30 mL/dk/1,73 m ²
Formül	0,978*	0,904
MDRD	0,957	0,856
CrCl	0,910	0,889
Gault	0,929	0,853
NFM-Gault	0,931	0,882

*:Eğri altında kalan alan



Şekil 3. GFH 60 mL/dk/1.73 m² değerini doğru tahmin etme başarısı açısından GFH formüllerinin ROC eğrisi ile karşılaştırılması



Şekil 4. GFH 30 mL/dk/1.73 m² değerini doğru tahmin etme başarısı açısından GFH formüllerinin ROC eğrisi ile karşılaştırılması

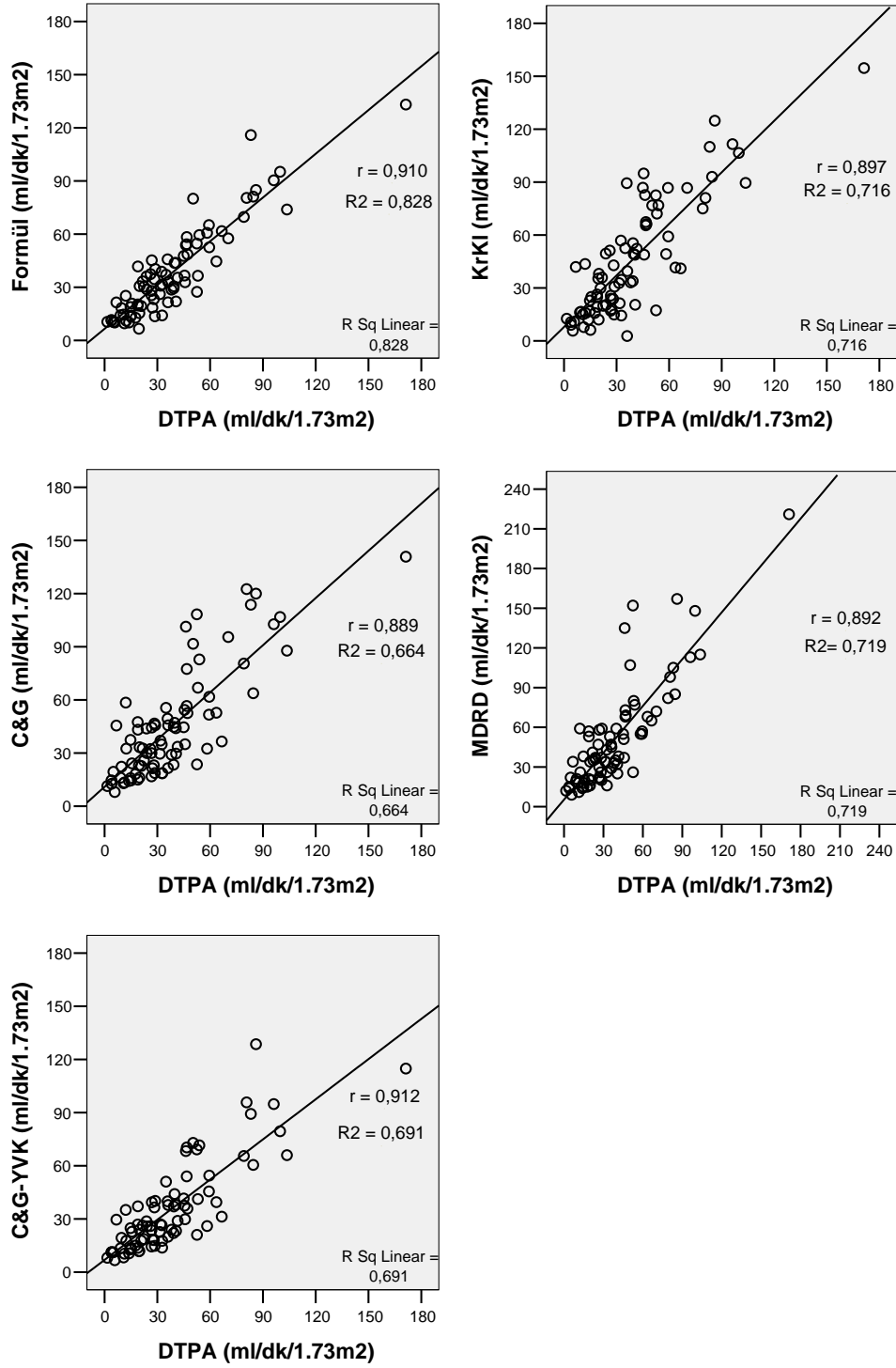
Hastalar BMI'i $> 30 \text{ kg/ m}^2$ (obez) ve $< 30 \text{ kg/ m}^2$ olarak 2 grupta incelendiğinde, obez olan grupta GFH tahminine anlamlı katkı sağlayan parametreler 1/SKr ve YVK iken; obez olmayan grupta ise yalnızca 1/SKr anlamlı katkı sağlamıştır. VYK, yaş, albumin, 24 saatlik idrarla atılan protein miktarı, kilo ve boy her iki grupta anlamlı katkı sağlamamıştır. BMI'i arttıkça 1/SKr'in GFH tahminine katkısı giderek azalmaktadır (R^2 ; 0,95'dan 0,59'a). BMI'i $< 30 \text{ kg/ m}^2$ olan popülasyonda antropometrik ölçümlerin katkısı yok denecek kadar az iken (özellikle BMI $< 20 \text{ kg/ m}^2$), $> 30 \text{ kg/ m}^2$ olanlarda 0,27 'lik (r ; 0,86 – 0,59) ek katkı sağladığı gözlenmiştir. Tüm olgular değerlendirildiğinde bu katkı 0,10 (R^2 ; 0,78 – 0,683) olarak tespit edilmiştir.

Formülümüz ve diğer formüller DTPA referans alınarak karşılaştırıldığında GFH'ndeki değişimi açıklama oranı en fazla olan yöntemin bizim çalışmamızda geliştirilen formül olduğu gözlenmiştir (tablo 17; $r = 0,91$, $R^2 = 0,828$). Formülümüz % 82,8 oranında en yüksek tahmin oranına sahip iken, diğer yöntemler MDRD (%71,9), KrKl (%71,6), C&G-YVK (%69,1) ve C&G (%66,4) olarak sıralanmaktaydı (şekil 5).

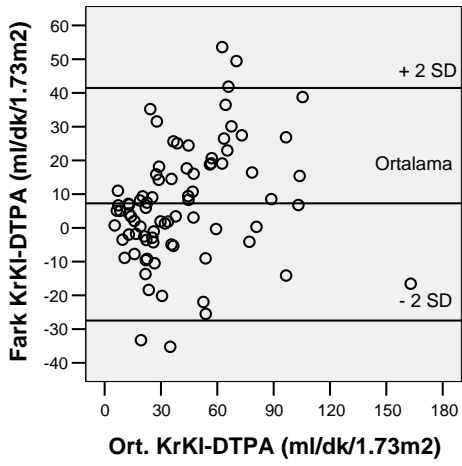
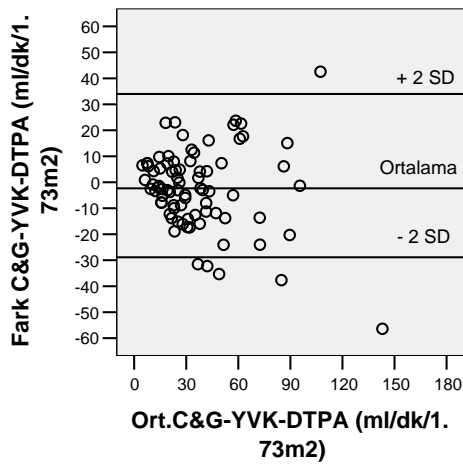
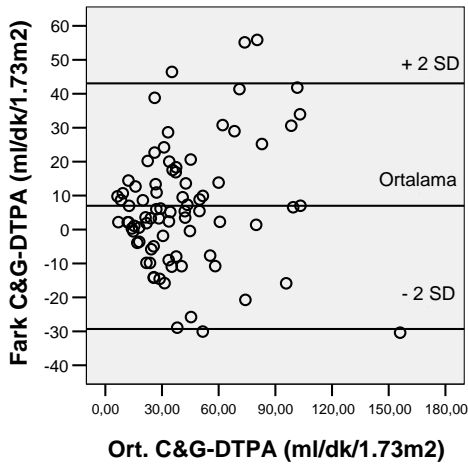
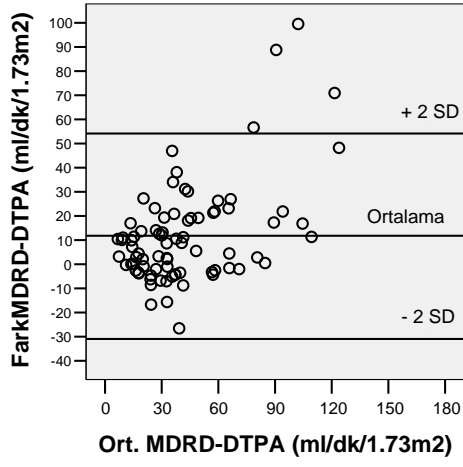
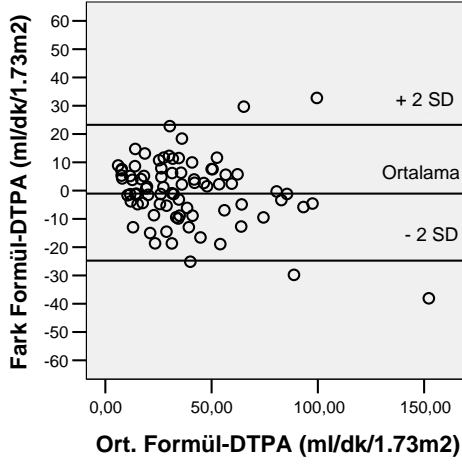
Tablo 17. GFH hesaplama yöntemlerinin GFH tahmin düzeyleri

	Tüm hastalar	
	R^2	r
Formül	0,828	0,910
MDRD	0,719	0,892
KrKl	0,716	0,897
C&G	0,664	0,889
C&G-YVK	0,691	0,912

GFH ölçüm yöntemleri ile tespit edilen GFH değeri ile DTPA arasındaki fark ve aritmetik ortalamaları hesaplanarak Bland ve Altman yöntemi ile her bir formülün kendi içerisindeki uyumu değerlendirildi. Buna göre çalışmamızda elde edilen formülün standart sapma aralığı diğer formüllere göre daha kabul edilebilir düzeyde bulundu (şekil 6).



Şekil 5. DTPA ile ölçülen GFH değerlerinin formül, KrKl, C&G, MDRD, C&G-YVK ile hesaplanan değerlerle karşılaştırılması.



Şekil 6. Bland ve Altman yöntemi ile GFH ölçüm yöntemlerinin kendi içerisindeki uyumu değerlendirildi.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

GFH'nın doğru hesaplanması KBH'nın tanısını koymada, evrelendirilmesinde ve takibinde önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle GFH'nı doğru hesaplamak için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden daha doğru sonuçlar veren GFH'nın direk ölçüldüğü (inülin ve radyonüklid ajanların kullanıldığı) yöntemler pahalı ve uygulanması zor olduğundan klinik pratikte yer bulamamıştır. Klinik pratikte SKr temelli ve GFH tahmininde kullanılan birçok pratik formül geliştirilmiştir. SKr kullanılan bu yöntemlerin yaş, cins, ırk gibi demografik ve boy, kilo, vücut kas kitlesi, yağsız vücut kitlesi gibi antropometrik parametrelerden etkilenmesi nedeniyle bu yöntemler halen ideal yöntem değildirler ve yeni formüller araştırılmaya devam edilmektedir. Bizim çalışmamızda da non-diyabetik KBH olgularında antropometrik ve demografik ölçümlerin GFH tayinine etkisi ve verilerden geliştirilen yeni formülün klasik yöntemlere üstünlüğü olup olmadığı Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH referans alınarak araştırılmıştır.

SKr temelli formüllerle hesaplanan GFH ile demografik ve antropometrik parametreler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur (85–87). Ribstein ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Tc-99m DTPA ile ölçülen GFH'nın obez bireylerde obez olmayanlara göre anlamlı ($p<0.05$) olarak fazla hesaplandığı tespit edilmiş (86). Eriksen ve arkadaşlarının çalışmasında 3047 hastanın 10 yıllık takiplerinde yaşla GFH azalması gösterilmiş. GFH'ndaki bu azalmanın kadın cinsiyette daha az olduğu tespit edilmiştir (87).

MDRD ve C&G formüllerinin ikisi de böbrek hastalarının oluşturduğu popülasyonlardan elde edilmiş olup birkaç çalışmada bu formüllerin sağlıklı bireylerde veya normal SKr seviyesi olanlarda ölçülen radyonüklid GFH değerleri ile karşılaştırıldığında kötü korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (88–91). Farklı kilodaki insanlarda VYA ile normalize edilen GFH değerleri normalize edilmeyenlere göre daha doğru bulunmuştur (60). Bununla birlikte BMI'i özellikle $>30 \text{ kg/m}^2$ olan obez kişilerde BSA ile normalize edilen GFH değerleri bile aşırı düşük hesaplamalara neden olabilmektedir (44,92). Yapılan çalışmalar sonucu YVK eklenerek hesaplanmış GFH'nın obez hastalarda ilaç dozu ayarlamada daha doğru olabileceği sonucuna varılmıştır (70).

Lim ve arkadaşları tarafından yapılan normal SKr düzeyine sahip 52 hasta üzerinde yapılan çalışmada C&G formülüne YVK eklenerek GFH hesaplanmış ve çok iyi sonuçlar elde edilmiştir (70). Bizim çalışmamızda da C&G yöntemine YVK eklenerek hesaplama sonrası sonuçların daha iyi olduğu gözlenmiştir (C&G, $r = 0,815$; C&G-YVK, $r = 0,831$). Rigalleau ve arkadaşlarının 122 diyabetli böbrek hastası üzerinde yaptığı çalışmada Cr-51 EDTA ile

ölçülen GFH değerleri referans alınarak C&G formülü, ideal kiloya göre normalize edilmiş C&G formülü ve MDRD formüllerinin GFH tahmin değerleri araştırılmış. BMI arttıkça C&G formülü ile hesaplanan GFH değerinin de anlamlı olarak arttığı ($r = 0,48$, $p < 0,001$), MDRD ile ise bu ilişkinin olmadığı gösterilmiştir ($r = 0,09$, $p = 0,30$). C&G formülünün de ideal vücut ağırlığı ile normalize edilmiş şekli ile bu ilişkinin ortadan kalktığı gösterilmiş ($r = 0,09$, $p = 0,32$). Her üç yöntemde GFH değerlerini tahmini referans metoduyla ölçülen değerlerle korele olsa da bu ilişki C&G formülünde zayıf olarak tespit edilmiştir (C&G, $r = 0,56$, $p < 0,0001$; C&G (ideal kiloya normalize edilmiş), $r = 0,71$, $p < 0,0001$; MDRD, $r = 0,77$, $p < 0,0001$) (93). Bizim çalışmamızda da C&G formülüne YVK eklenmesi obez popülasyonda GFH ve KBH evre tahminine ek katkı sağlamaktadır. Bu da özellikle obez hastalarda C&G yönteminin tek başına kullanılmasının yanıltıcı olabileceğini ve YVK eklenerek hesaplanan değerlerin daha anlamlı olacağını göstermektedir.

Taylor ve ark. tarafından YVK kullanılarak obez ve obez olmayan hastaları içeren popülasyondan geliştirilen SKr temelli formül ($r=0,97$) MDRD ($r=0,95$) ve C&G ($r=0,74$) formüllerinden daha başarılı olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada SKr ile GFH arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunurken ($p=0,04$) bu ilişki yaş ($p=0,67$), cins ($p=0,13$) ve ırk ($p=0,14$) için kurulamamıştır (94). Bizim çalışmamızda geliştirilen formül de ($r=0,91$) MDRD ($r=0,84$) ve C&G ($r=0,81$) formüllerinden başarılı bulunmuştur. Bu çalışmalardan yola çıkarak SKr temelli formüllere YVK eklenmesinin GFH tahminine ek katkı sağlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Salazar ve arkadaşları normal böbrek fonksiyonlarına sahip obez popülasyonda C&G formülünün GFH'nı ileri düzeyde fazla hesapladığını göstermişlerdir. Obez popülasyonda YVK ile GFH arasında korelasyon bulunmuştur ($r=0,772$, $p < 0,02$) (95). Bizim çalışmamızda da BMI >30 kg/ m² olan popülasyonda YVK, 1/ SKr'in GFH tahmin oranına ($r=0,59$) anlamlı ek katkı sağlamaktadır ($r=0,86$).

Kuan ve arkadaşlarının SDBY hastaları üzerinde yaptığı çalışmasında MDRD ve C&G metodu ile hesaplanan GFH'nın inülin ile hesaplanan GFH'na oranı yağ oranı ile lineer ilişki göstermiştir ($P < 0,05$). C&G ve MDRD formüllerinin her ikisi de vücut yağ oranı ile zayıf ta olsa pozitif korelasyon göstermiştir(47).

Delanaye ve arkadaşlarının 2005 yılında yapmış olduğu 81 hastalık çalışmada BMI üç kategoriye ayrılmış (18,5–25, >30 , >40 kg/m²). DuBois formülü ile BSA hesaplanarak normalizasyon yapılmış. Normalize edilmiş GFH değerleri ile Cr–51 EDTA ile ölçülmüş değerler karşılaştırıldığında BMI'i 18,5–25 arası olan grupta anlamlı fark bulunmamış ($p=0,067$). BMI'i 30 ve 40 üstünde olan gruplarda ise önemli düzeyde anlamlı fark

bulunmuştur ($p<0,0001$). Üç grupta normalize edilen ve Cr-51 EDTA ile ölçülmüş GFH değerleri arasındaki ortalama farklar sırasıyla 1,09, 18,2, 24,85 ml/dk/1,73 m² olarak bulunmuştur (92). Bu çalışma ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da gösterilmiştir ki; BMI arttıkça SKr'in GFH tahminine katkısı azalırken (r ; 0,95'dan 0,59'a), YVK'nın ek katkısı artmaktadır.

Macdonald ve arkadaşlarının yapmış olduğu 77 hastalık çalışmada inülin ile ölçülen GFH referans kabul edilmiş. MDRD formülü ile hesaplanan GFH değerleri inülin ile ölçülen değerlerle karşılaştırıldığında yalnızca % 59,6'sını açıklayabilmiş ($p<0,001$). MDRD formülüne YVK eklendiğinde ise bu değere % 10,4 ek katkı sağlanmıştır ($p<0,001$). MDRD formülüne YVK dışındaki demografik ve antropometrik parametreler eklenerek GFH hesaplandığında % 60,6'lık kısmını açıklarken ($p<0,001$), YVK eklendiğinde ek olarak %4,2'lik ek katkı sağlanmıştır ($p<0,005$). Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlayan parametreler SKr, YVK ve ağırlık olarak saptanmıştır (% 72,9, $p<0,001$). Diğer parametrelerin ise istatistiksel olarak anlamlı katkıları olmadığı gösterilmiştir (boy, yaş, cinsiyet). YVK ağırlık, cinsiyet ve boy ile korele iken yaş ile korele olmadığı saptanmıştır (85). Bizim çalışmamızda da SKr ve YVK GFH tahminine anlamlı katkı sağlarken, benzer şekilde yaş, albumin, 24 saatlik idrarla atılan protein miktarı, kilo ve boy anlamlı katkı sağlamamıştır.

Saracino ve arkadaşlarının 72 böbrek hastası (BMI >25 kg/m²) üzerinde yapmış olduğu çalışmada Cr-51 EDTA ile ölçülen GFH değerleri referans alınarak C&G, MDRD ve BMI ile düzeltilmiş C&G yöntemleri karşılaştırılmış. Sonuç olarak kilolu populasyonda C&G yönteminin GFH tahmin gücü formüle BMI eklenmesi ile artmıştır ($R^2 = 0,687$ vs $0,947$). MDRD formülü için bu değer (R^2) 0,818 bulunmuştur. (96). Bizim çalışmamızda BMI'i > 30 kg/m² olan hasta popülasyonunda YVK ve 1/SKr GFH tahminini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilerken, BMI'i < 30 kg/m² olan hasta popülasyonunda ise GFH tahminini yalnızca 1/SKr anlamlı olarak etkilemektedir. Yine çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre YVK'nın C&G formülüne eklenmesi GFH tahmin gücünü artırmaktadır ($r = 0,815$; 0, 831).

Tüm bu bilgiler ve bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, obez olgularda SKr'in GFH tahmin gücüne katkısı giderek azalmakta ve YVK'nın katkısı artmaktadır. Bu da GFH hesaplanırken obez ve nonobez grupların birbirinden ayrılmasının faydalı olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda bu sonuçlardan yola çıkarak olgular obez (BMI >30 kg/m²) ve nonobez (BMI <30 kg/m²) olmak üzere 2 gruba ayrılarak her iki grup için aşağıda yazılı olan formüller geliştirildi;

BMI<30 olgular için; $GFR = 74,7/kr + 1$ (erkek) veya $-3,5$ (kadın)

BMI>30 olgular için; $GFR = (1,255xYVK - 0,825xVYK)/kr+2,1(kadın)+ 11,4$ (erkek)

Bulunan formül diğer verilerle birçok açıdan karşılaştırıldı;

Tüm formüllerin GFH tahmin değerleri ile DTPA arasındaki fark t-testi ile değerlendirildiğinde en yakın ortalama ve en düşük standart sapma değerlerinin çalışmada geliştirilen formül tarafından elde edildiği görülmektedir ($- 0,18 \pm 11,69$). Bu sonuçlara göre formülün standart sapma değeri ($\pm 11,69$), diğer yöntemlerden ($\pm 17,30, \pm 18,05, \pm 21,33, \pm 15,76$ ml/dk/1,73 m²) daha kabul edilebilir düzeydedir.

NKF-DOQI kılavuzuna göre KBH evrelemesinin yapılması giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Doğru evreleme hastaların doğru zamanda doğru uzman hekim tarafından değerlendirilmesini ve doğru tedavilere yönlendirilmesini sağlayacaktır. NKF-DOQI kılavuzuna göre; KBH olgular orta düzeyde GFH azalması olan hastalarda (<60 ml/dk/1.73m²) komplikasyonlar değerlendirilmeli ve tedavi edilmeli. Ağır GFH azalması olan hastalar (< 30 ml/dk/1.73 m²) nefrologa yönlendirilmeli ve son dönem böbrek yetersizliği olan hastalara renal replasman tedavisi (RRT, diyaliz/transplantasyon) başlanmalıdır. Bu bilgiler ışığında GFH tahmin formüllerinin KBH evresini tahmin etme oranları da önemlidir. Çalışma sonucu geliştirilen formülün KBH evresini tahmin oranları bakıldığında tüm evrelerdeki hastaların % 61,7'sinin evresini (50/81) doğru tahmin etmiştir. MDRD formülü için bu rakam % 51,8 (41/81) olarak bulunmuştur. Formülümüz ile yapılan evrelemede yalnızca 1 olguda evre tahmininin 2 evre birden saptığı gözlenirken, MDRD için 7 olguda bu sapma gözlenmiştir. GFH 60 mL/dk/1.73 m² altında ve 30 mL/dk/1.73 m² altında olan hastaların tahmininde GFH ölçüm yöntemleri karşılaştırıldığında en iyi sonuçların çalışma sonucu geliştirilen formül ile elde edildiği gözlenmiştir (tablo 15; 0,978; 0,904).

Formülümüz ve diğer formüller DTPA referans alınarak karşılaştırıldığında GFH'nı tahmin etme oranı en fazla olan yöntemin bizim çalışmamızda geliştirilen formül olduğu gözlenmiştir (tablo 16; $r = 0,91, R^2 = 0,828$). Formülümüz % 82,8 oranında en yüksek tahmin oranına sahip iken, diğer yöntemler MDRD (%71,9), KrKl (%71,6), C&G-YVK (%69,1) ve C&G (%66,4) olarak sıralanmaktaydı (şekil 4).

GFH ölçüm yöntemleri ile tespit edilen GFH değeri ile DTPA arasındaki fark ve aritmetik ortalamaları hesaplanarak Bland ve Altman yöntemi ile her bir formülün kendi içerisindeki uyumu değerlendirildi. Buna göre çalışmamızda elde edilen formülün ± 2 standart sapma aralığı diğer formüllere göre daha kabul edilebilir düzeyde bulundu. Ve ± 2 standart

sapma aralığı içerisinde değerlendirilen vaka sayısının en fazla bizim formülümüzde olduğu gözlenmiştir (şekil 5).

Bu çalışmaya geniş yaş aralığında (16–91) ve geniş BMI (14,5–54,1kg/ m²) aralığında hastalar alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığının geniş olması, kadın erkek oranının yakın olması, BMI'lerinin geniş bir aralıkta olması daha fazla popülâsyonu temsil ettiğini göstermesi çalışmanın bir avantajı olarak görünmektedir. Çalışmada geliştirilen formül GFH ve KBH evresini tahmin oranları açısından diğer formüllerden üstün bulunmuştur. Çalışmamızın handikapı ise; geliştirilen formülün sonuçlarının yine formülün geliştirildiği popülâsyonla karşılaştırılması olarak görünmektedir. Bu formül ancak daha geniş çalışmalarla doğrulandığında kullanım için önerilebilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

NKF-DOQI kılavuzuna göre KBH tanısı almış 81 olgudan elde edilen veriler sonucunda;

- 1) Demografik ve antropometrik ölçümlerin GFH hesaplanmasına etkisi
- 2) Verilerden geliştirilen formülün diğer GFH tahmin metotlarına üstünlüğü araştırılmıştır.

Buna göre aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- a) BMI arttıkça SKr'nin GFH tahminine katkısı giderek azalırken YVK'nin katkısı giderek artmaktadır.
- b) BMI<30 olgular için; $GFR=74,7/kr +1$ (erkek) veya $-3,5$ (kadın)
BMI>30 olgular için; $FR=1,255xYVK-0,825xVYK/kr+2,1(kadın)+11,4$ (erkek) olmak üzere 2 ayrı formül geliştirildi.
- c) SKr ve YVK GFH hesaplanmasına katkı sağlarken yaş, albumin, 24 saatlik idrarla atılan protein miktarı, kilo ve boy anlamlı katkı sağlamamaktadır.
- d) Çalışmada elde edilen formül, DTPA referans alınarak diğer formüllerle karşılaştırıldığında, GFH tahmin oranları ve KBH evre tahmin oranları diğer formüllerden daha başarılı bulunmuştur.
- e) C&G formülüne YVK eklendiğinde GFH tahmin oranlarının arttığı gözlenmiştir.

Öneriler:

- 1) Obez ve nonobez popülasyonlarda GFH'na katkı sağlayan parametreler değiştiğinden iki gruba ayrı GFH tahmin formülü uygulanması daha doğru sonuçlar verebilir.
- 2) Özellikle obez popülasyonda YVK GFH hesaplanırken göz önünde bulundurulmalıdır. Geleneksel GFH hesaplama formülleri obez popülasyonda kullanılırken ek düzeltme yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır.
- 3) Elde edilen formüller ancak daha geniş popülasyonda doğrulanırsa kullanılabilir.
- 4) Diyabetes mellituslu hastalarda, KBH olmayan ve akut böbrek yetersizliği olan olgularda bu formüllerin geçerli olmadığı akılda tutulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları. İliçin G, Biberöğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları.2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1211–1228.
- 2) Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:3–9.
- 3) Summerville DA, Clinton SP, Treves ST. The use of radiopharmaceuticals in the measurement of glomerular filtration rate: A review. In: Freeman LM ed. *Nuclear Medicine Annual.* New York: Raven Press; 1990:191–221.
- 4) Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 1994;26:292–307.
- 5) Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec.* 1992;232:194–201.
- 6) Lubran MM. Renal function in the elderly. *Ann Clin Lab Sci.* 1995;25:122–133.
- 7) Melk A, Ramassar V, Helms LM, Moore R, Rayner D, Solez K, Halloran PF. Telomere shortening in kidneys with age. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:444–53.
- 8) Grey V, Tange S. Assessment of Glomerular Filtration Rate. *CsCC News,* 1999; 41: 1–2.
- 9) Sodeman WA, Sodeman TM. Sodeman’s Fizyopatoloji. Cilt 1, 2. baskı. Türkiye Klinikleri Yayınevi 1991, 446. Çeviri: Çağlar Ş, Sungur İC.
- 10) Atiyeh BA, Dabbagh SS, Gruskin AB. Evaluation of Renal Function During Childhood. *Pediatrics in Review,* 1996; 17: 175–180.
- 11) Lamb EJ, Tomson CR, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem,* 2005;42:321–345.
- 12) Gerard SK, Khayam-BashiH. Characterization of creatinine error in ketotic patients. A prospective comparison of alkaline picrate methods with an enzymatic method. *Am J Clin Pathol.* 1985; 84: 659–664.
- 13) Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1986;23:1–25.
- 14) Blumenfeld JD, Vaughan ED Jr.. *Renal Physiology.* Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campell’s Urology.* Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company.
- 15) Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine - current status and future goals. *Clin Biochem Rev.* 2006; 27:173–184.

- 16) Bazari H. Approach to the Patient with Renal Disease. Goldman L, Ausiello D, eds.. Cecil Textbook of Medicine. 22nd edn. Philadelphia, Pennsylvania. Saunders Company, 2004: 654–662.
- 17) Tanaka A, Suemaru K, Araki H. A new approach for evaluating renal function and its practical application. *J Pharmacol Sci.* 2007;105:1–5.
- 18) Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med.* 2003 Feb 10;163(3):356–60.
- 19) Bröchner-Mortensen J, Rödbro P. Selection of routine method for determination of glomerular filtration rate in adult patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 1976;36:35–43.
- 20) Watson WS. A simple method of estimating glomerular filtration rate. *Eur J Nucl Med.* 1992;19:827.
- 21) Gaspari F, Guerini E, Perico N, et al. Glomerular filtration rate determined from a single plasma sample after intravenous iohexol injection: is it reliable? *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 2689–2693.
- 22) Peters AM. Quantification of renal haemodynamics with radionuclides. *Eur J Nucl Med.* 1991;18:274–286.
- 23) Wright JG, Boddy AV, Highley M, et al. Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br J Cancer.* 2001; 84:452–459.
- 24) Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32:23–31.
- 25) Clausen J. Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1961; 107:170–172.
- 26) Butler AJ, Flynn FV. The occurrence of part-gamma protein in urine: a new protein abnormality. *J Clin Pathol* 1961; 14: 172–178.
- 27) Barrett AJ, Davies ME, Grubb A. The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;120:631–636.
- 28) Grubb A, Lofberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl AcadSci,* 1982: 3024–3027.
- 29) Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002; 48:699–707.
- 30) Massey D. Commentary: clinical diagnostic use of cystatin C. *J Clin Lab Anal.* 2004;18:55–60.

- 31) Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest*, 1985; 45: 97–101.
- 32) Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor Dand [32-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand*. 1985; 218: 499–503.
- 33) Pergande M, Jung K. Sandwich enzyme immunoassay for cystatin C in serum with commercially available antibodies. *Clin Chem* 1993; 39: 1885–1890.
- 34) Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem*, 1994; 40: 1921–1926.
- 35) Tian S, Kusano E, Ohara T, et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. *Clin Nephrol*, 1997; 48: 104–108.
- 36) Nitta K, Hayashi T, Uchida K, et al. Serum cystatin C concentration as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal diseases. *Intern Med*. 2002;41:931–935.
- 37) Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol*, 1998;49: 221–225.
- 38) Kilpatrick ES, Keevil BG, Addison GM. Does adjustment of GFR to extracellular fluid volume improve the clinical utility of cystatin C? *Arch Dis Child*. 2000; 82:499–502.
- 39) Yang YS, Peng CH, Lin CK, Wang CP, Huang CN. Use of serum cystatin C to detect early decline of glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Intern Med*. 2007;46:801–806.
- 40) Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21:1855–1862.
- 41) Xia LH, Bing XG, An XT. Serum cystatin C assay for the detection of early renal impairment in diabetic patients. *J Clin Lab Anal*. 2004;18:31–35.
- 42) Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38:310–316.
- 43) Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, et al. A simplified Cockcroft-Gault formula to improve the prediction of the glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2006; 32:56–62.
- 44) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16:31–41.

- 45) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130:461–470.
- 46) Teruel JL, Sabater J, Galeano C, et al. The Cockcroft-Gault equation is better than MDRD equation to estimate the glomerular filtration rate in patients with advanced chronic renal failure. *Nefrologia.* 2007;27:313–319.
- 47) Kuan Y, Hossain M, Surman J, El Nahas AM, Haylor J. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:2394–2401.
- 48) Johnson CA, Levey AS, Coresh J, et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part II. Glomerular filtration rate, proteinuria, and other markers. *Am Fam Physician.* 2004; 70:1091–1097.
- 49) Rocco MV, Buckalew VM Jr, Moore LC, Shihabi ZK. Measurement of glomerular filtration rate using nonradioactive Iohexol: comparison of two one-compartment models. *Am J Nephrol.* 1996; 16:138–143.
- 50) 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.
- 51) Moore AE, Park-Holohan SJ, Blake GM, Fogelman I. Conventional measurements of GFR using ⁵¹Cr-EDTA overestimate true renal clearance by 10 percent. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30:4–8.
- 52) Müller R-Suur. Radiopharmaceuticals: their intrarenal handling and localization. Murray IPC, Ell PJ, eds. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment.* Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994.
- 53) Kim EE, Pjura GA, Lowry PA. Principles of Radionuclide Studies of the Genitourinary System. Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen EJ, eds. *Diagnostic Nuclear Medicine.* Baltimore, Williams and Wilkins, 1998.
- 54) Rehling M, Nielsen LE, Marqvorsen J. Protein binding of ⁹⁹Tcm-DTPA compared with other GFR tracers. *Nucl Med Commun.* 2001; 22:617–623.
- 55) 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.
- 56) Lee TY, Constable AR, Cranage RW. A method for GFR determination Without blood samples in routine renal scintigraphy with Tc-99m DTPA. Joekes AM, Constable AR, Brown NGJ, Tauxe WN, eds. *Radionuclides in Nephrology.* London, Academic Pres. 1982; 107–112.

- 57) White AJ, Strydom WJ. Normalisation of glomerular filtration rate measurements. *Eur J Nucl Med.* 1991;18:385–390.
- 58) Gunasekera RD, Allison DJ, Peters AM. Glomerular filtration rate in relation to extracellular fluid volume: similarity between ^{99m}Tc-DTPA and inulin. *Eur J Nucl Med.* 1996; 23:49–54.
- 59) Peters AM. Expressing glomerular filtration rate in terms of extracellular fluid volume. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7:205–210.
- 60) Peters AM, Henderson BL, Lui D. Indexed glomerular filtration rate as a function of age and body size. *Clin Sci .* 2000; 98:439–444.
- 61) Peters AM, Gordon I, Sixt R. Normalization of glomerular filtration rate in children: body surface area, body weight or extracellular fluid volume? *J Nucl Med.* 1994; 35:438–44.
- 62) Verbraecken J, Van de Heyning P, De Backer W, Van Gaal L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism.* 2006; 55:515–24.
- 63) DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916; 17:863–71.
- 64) Mosteller RD. Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med,* 1987; 317:1098.
- 65) Sharkey I, Boddy AV, Wallace H, et al. Body surface area estimation in children using weight alone: application in paediatric oncology. *Br J Cancer.* 2001; 85:23–28.
- 66) Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: A height weight formula validated in infants, children and adults. *The Journal of Pediatrics,* 1978; 93:1:62–66.
- 67) Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep,* 1970; 54:225–235.
- 68) Livingston EH, Lee S. Body surface area prediction in normal-weight and obese patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 281:586–591.
- 69) Anastasio P, Spitali L, Frangiosa A et al. Glomerular filtration rate in severely overweight normotensive humans. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35:1144–1148.
- 70) Lim WH, Lim EM, McDonald S. Lean body mass-adjusted Cockcroft and Gault formula improves the estimation of glomerular filtration rate in subjects with normal-range serum creatinine. *Nephrology (Carlton).* 2006; 11:250–256.

- 71) Roubenoff R, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Heymsfield SB. Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body composition studies: not yet a “gold standard”. *Am J Clin Nutr* 1993; 58:589–591.
- 72) Kohrt WM. Body composition by DXA: tried and true? *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27:1349–1353.
- 73) Erselcan T, Candan F, Saruhan S, Ayca T. Comparison of body composition analysis methods in clinical routine. *Ann Nutr Metab.* 2000; 44:243–248.
- 74) Mok E, Béghin L, Gachon P, et al. Estimating body composition in children with Duchenne muscular dystrophy: comparison of bioelectrical impedance analysis and skinfold-thickness measurement. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:65–9.
- 75) Haapala I, Hirvonen A, Niskanen L, et al. Anthropometry, bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry in the assessment of body composition in elderly Finnish women. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2002; 22:383–391.
- 76) Kawakami K, Ling QC, Nakamura N, Ikeda Y, Ohno M. A comparative study of a bioelectrical impedance method and dual energy X-ray absorptiometry for body composition analysis. *Rinsho Byori.* 1994; 42:1088–1092.
- 77) Haderslev KV, Staun M. Comparison of dual-energy X-ray absorptiometry to four other methods to determine body composition in underweight patients with chronic gastrointestinal disease. *Metabolism.* 2000; 49:360–366.
- 78) Okasora K, Takaya R, Tokuda M, et al. Comparison of bioelectrical impedance analysis and dual energy X-ray absorptiometry for assessment of body composition in children. *Pediatr Int.* 1999; 41:121–125.
- 79) Bolanowski M, Nilsson BE. Assessment of human body composition using dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. *Med Sci Monit.* 2001; 7:1029–1033.
- 80) Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, Wahl RL. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology.* 1999; 213:521–525.
- 81) Hentschel M, Brink I. Lean body mass-based standardized uptake value, derived from a predictive equation, might be misleading in PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30:473–474.
- 82) Erselcan T, Turgut B, Dogan D, Ozdemir S. Lean body mass-based standardized uptake value, derived from a predictive equation, might be misleading in PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29:1630–1638.

- 83) Skorecki K, Gren J, Brenner BM. Chronic Renal Failure. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edn. New York: McGraw-Hill Companies, 2001: 1551–1562.
- 84) Johnson CA, Levey AS, Coresh J, et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *Am Fam Physician*. 2004; 70:869–876.
- 85) Macdonald JH, Marcora SM, Kumwenda MJ, et al. The relationship between estimated glomerular filtration rate, demographic and anthropometric variables is mediated by muscle mass in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21:3488–3494.
- 86) Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension*. 1995; 26:610–615.
- 87) Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*. 2006; 69:375–382.
- 88) Bertolatus JA, Goddard L. Evaluation of renal function in potential living kidney donors. *Transplantation*. 2001; 71:256–260.
- 89) Stoves J, Lindley EJ, Barnfield MC, Burniston MT, Newstead CG. MDRD equation estimates of glomerular filtration rate in potential living kidney donors and renal transplant recipients with impaired graft function. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17:2036–2037.
- 90) Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14:2573–2580.
- 91) Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13:2140–2144.
- 92) Delanaye P, Radermecker RP, Rorive M, Depas G, Krzesinski JM. Indexing glomerular filtration rate for body surface area in obese patients is misleading: concept and example. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20:2024–2028.
- 93) Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, et al. Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment. *Metabolism*. 2006; 55:108–112.
- 94) Taylor TP, Wang W, Shrayyef MZ, et al. Glomerular filtration rate can be accurately predicted using lean mass measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21:84–87.

- 95) Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med.* 1988; 84:1053–1060.
- 96) Saracino A, Morrone LF, Suriano V, et al. A simple method for correcting overestimated glomerular filtration rate in obese subjects evaluated by the Cockcroft and Gault formula: a comparison with ⁵¹Cr EDTA clearance. *Clin Nephrol.* 2004; 62:97–103.