

DERLEME

## Glomerüler Filtrasyon Belirteçleri ve Hesaplama Formülleri

Yunus Emre USTAALIOĞLU, Ahmet Selim BAL, Arzu YILMAZTEPE ORAL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Her iki böbreğin tüm nefronlarında bir dakikada oluşan glomerüler filtrat miktarına Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) denir. GFH, böbrek fonksiyon testleri arasında en sık kullanılan testlerden birisidir. Ayrıca sağlıklı ve hastalıklı dönemde total böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir. GFH'nda saptanan düşüş böbrek hastalığının erken laboratuvar bulgusudur. GFH'nın doğrudan ölçümü çok güç olduğundan klirens hesabı yardımıyla dolaylı yoldan hesaplanır. GFH'nı ölçmek için üre, kreatinin, sistatin C gibi endojen ve inülin gibi ekzojen belirteçlerin kullanımı yanı sıra bazı formüller de geliştirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Glomerüler filtrasyon hızı. Üre. Kreatinin. Sistatin C. İnülin.

### Glomerular Filtration Markers and Calculation Formulas

#### ABSTRACT

Renal glomerular filtration rate (GFR) is the amount of substances which are filtered by glomeruli in milliliters per minute. GFR is one of the most commonly used test among the kidney function test. Also, it is considered to be the best indicator of total kidney function in health and disease. The decline in GFR is the earliest laboratory finding for diagnosis of the renal disease. GFR cannot be measured directly, but instead it can be assessed by the renal clearance of filtration markers. In order to measure GFR, endogenous markers such as urea, creatinine, cystatin C, and exogenous markers such as inulin are used. In addition some formulas have been developed to calculate GFR.

**Key Words:** Glomerular filtration rate. Urea. Creatinine. Cystatin C. Inulin.

Bireyin böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi rutin tıbbi uygulamalarının önemli bir parçasıdır. Bireylerin genel sağlığının değerlendirilmesinde, böbrek yoluyla atılan ilaçlar için uygun dozun belirlenmesinde, invazif tanı veya tedavi prosedürlerine yönelik hazırlıklarda, akut ve kronik böbrek yetmezliğinin tanısı ve izlenmesinde çeşitli böbrek fonksiyon testleri kullanılmaktadır<sup>1</sup>. Her iki böbreğin tüm nefronlarında bir dakikada (birim zamanda) oluşan glomerüler filtrat miktarına Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) denir<sup>2</sup>. GFH'nın normal değer aralığı erkekler için  $120 \pm 25$  ml/dk, kadınlar için ise  $95 \pm 20$  ml/dk'dır<sup>3</sup>.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) böbrek fonksiyon testleri arasında en sık kullanılan testlerden birisidir ayrıca sağlıklı ve hastalıklı dönemde total böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir<sup>4</sup>.

Ancak GFH değerlerinde hastalık halleri dışında yaşla birlikte fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. 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<sup>5</sup>. Melk ve ark.'nın yaptığı çalışmada 40 yaşından sonra GFH'nda her dekatta 10 ml/dk azalma olduğu bildirilmiştir<sup>6</sup>. Ayrıca GFH, diürenal ritim göstermektedir; gece en düşük, öğlenden sonra en yüksek seviyelerde ölçülür. Gebelik ve erken dönem Tip 1 DM'da hiperfiltrasyona bağlı olarak artarken, vücut sıvı volümü azaldığında ise azalır<sup>7,8</sup>.

GFH, böbrek fonksiyonel kapasitesinin en sensitif ve spesifik ölçüsüdür. GFH fonksiyonel nefron sayısının göstergesi olarak da düşünülebilir. Dolayısıyla GFH'nda saptanan düşüş böbrek hastalığının en erken laboratuvar bulgusudur. Erken tanı ve tedavi uygulaması böbrek hastalığının seyrini yavaşlatarak komplikasyonlarını azaltır.

#### GFH Ölçümü:

GFH'nın doğrudan ölçümü çok güç olduğundan klirens hesabı yardımıyla dolaylı yoldan hesaplanır<sup>9</sup>. Klirens, birim zamanda glomerüler filtrasyon ile belli bir maddeden tamamen temizlenen plazma hacmini ifade eder ve ml/dk olarak gösterilir. Günlük uygulama

Geliş Tarihi: 17 Nisan 2015  
Kabul Tarihi: 24 Temmuz 2015

Dr. Yunus Emre USTAALIOĞLU  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,  
Bursa.  
Tel: 0224 2953915  
e-Posta: yunus@uludag.edu.tr

malarda GFH, genellikle endojen filtrasyon belirteçleri olan üre ve kreatininin serum ve idrar düzeyleriyle birlikte bu maddelerin renal klirenslerinin hesaplanması yardımıyla dolaylı yoldan elde edilir<sup>9</sup>.

Bir molekülün glomerüler filtrasyon belirteci olarak kabul edilebilmesi için belirli temel ölçütleri karşılaması gerekmektedir. GFH ölçümünde kullanılacak ideal madde; fizyolojik olarak inert olmalı, böbrek fonksiyonlarını etkilememeli, glomerüllerden serbestçe süzülebilir olmalı, tübüllerden geri emilmemeli veya sekrete edilmemeli, böbrekte metabolize olmamalı, depo veya sentez edilmemeli, plazma proteinlerine bağlanmamalı ve plazma konsantrasyonu sabit olmalıdır<sup>10</sup>. İdeal belirteç için glomerüllerden filtre edilen maddenin miktarı idrarda atılan miktara eşittir. Glomerüllerden filtre edilen miktar plazmadaki düzeyi ile GFH'nın çarpımına eşittir<sup>11</sup>.

Örneğin S maddesi için, Filtre edilen S = Atılan S olduğu için;

$GFH \times P_s = U_s \times V$  denklemi oluşur. S maddesinin klirensi de aşağıdaki denklemdeki gibi olur;  $GFH = (U_s \times V) / P_s$

$U_s$  =Maddenin idrardaki konsantrasyonu  $V$ = Bir dakikada atılan idrarın mililitre cinsinden hacmi  $P_s$ = maddenin plazmadaki konsantrasyonu

GFH vücut büyüklüğünden önemli oranda etkilenir. Bireyler arasında GFH'nı karşılaştırabilmek için GFH'nı vücut büyüklüğünün bir ölçütü olan vücut yüzey alanı ile normalize etmek standart uygulama haline gelmiştir<sup>12</sup>.

Vücut Yüzey Alanı ( $m^2$ ) = [ağırlık (kg) x 0,425] x [boy (cm) x 0,725] x 0,007184

GFH yaygın olarak 25 yaşında bir erişkinin ortalama vücut yüzey alanını temsil eden 1,73  $m^2$  değeri ile çarpılır ve kişinin vücut yüzey alanına bölünerek düzeltme uygulanır<sup>11</sup>. Ancak bu uygulama küçük yapı bireylerde GFH'nın olduğundan fazla görünmesine neden olabilir. Bu durum ilaç dozu ayarlanmasında kritik bir konudur. Kemoterapi dozu ayarlanırken düzeltilmiş yerine gerçek GFH'nın kullanılması önerilmektedir<sup>12</sup>.

#### GFH Ölçümünde Kullanılan Belirteçler:

GFH'nı ölçmek için hem endojen ve hem de ekzojen belirteçler kullanılmaktadır (Tablo I)<sup>13</sup>.

#### Endojen belirteçler:

Endojen belirteçlere örnek olarak; üre, kreatinin, sistatin C,  $\beta_2$ -mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein (RBP),  $\alpha_1$ -mikroglobulin gibi düşük molekül ağırlıklı proteinler örnek verilebilir. Endojen moleküller, enjeksiyon gerektirmediği ve sadece tek bir kan örneği yeterli olduğu için ekzojen moleküllere göre GFH'nın hesaplanmasında daha avantajlıdır.

**Tablo I.** Glomerüler filtrasyon hızı belirteçleri<sup>13</sup>

Belirteç	Avantajları	Dezavantajları
Endojen		
Üre	Ucuz	Duyarlılık ve özgüllüğü düşük
Kreatinin	Ucuz	Duyarlılık ve özgüllüğü düşük
Sistatin C	Salgılanmaz-geri emilir Yapısal olarak bulunur Kreatinin'den daha özgül ve duyarlıdır	İmmunolojik ölçüm gerektirir
$\beta_2$ - Mikroglobulin	Salgılanmaz-geri emilir	Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir
Retinol bağlayıcı protein (RBP)	Salgılanmaz-geri emilir	Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir Serbest filtrasyonu $\beta_2$ - mikroglobulinden daha azdır
$\alpha_1$ - Mikroglobulin	Salgılanmaz-geri emilir	Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir Serbest filtrasyonu RBP' den daha azdır
Ekzojen		
İnulin (sinsitrin)	Altın standart	Zaman alıcı, analiz özgüllüğü zayıf Ekstrarenal klirens=0,83 mL/dk/10 kg
<sup>51</sup> Cr-EDTA	İzotopik (basit ölçüm)	Zaman alıcı Ekstrarenal klirens=0,79 mL/dk/10 kg
<sup>131</sup> I- iyodoasetat	İzotopik	Zaman alıcı
<sup>131</sup> I-hippuran	İzotopik	Zaman alıcı,%30 proteine bağlanır
<sup>99m</sup> Tc-DTPA	İzotopik	Zaman alıcı, proteinlere bağlanabilir
İyoheksol	İzotopik değil	Ekstrarenal klirens=0,87 mL/dk/10 kg

#### Üre Klirensi:

GFH'nın % 40-70'ini yansıtır. Glomerüler filtrattaki üre % 40 oranında tübülüsler tarafından geri emilir<sup>13</sup>. Üre klirensi idrar miktarına bağlı olarak değişim gösterir. İdrar akışı azaldıkça ürenin tübülüslerden geri emilimi artar. İdrar miktarı 2 ml/dk'dan az olduğunda ise kan üresinin idrar üresine oranı sabit olmayıp dakikadaki idrar hacminin karakökü ile orantılı olur<sup>2</sup>. İdrar miktarının 2 ml/dk'dan fazla olduğu durumda yapılan teste maksimum üre klirens testi, idrar miktarının 2 ml/dk'dan küçük olduğu durumda yapılan teste ise standart üre klirens testi adı verilir. Bu test sırasında hasta hafif bir kahvaltı yapabilir. Takiben hastaya yarım saat içinde 2 bardak su içirilir ve 1 saat dinlenmesi sağlanır. Bir saatlik süre sonunda mesanede biriken ilk idrarı atılır. Bundan sonra birer saat ara ile iki idrar numunesi toplanır. İdrar toplama seanslarının ortasında bir kan örneği de alınır. Kan ve idrar örneklerinden üre ölçümü yapılır.

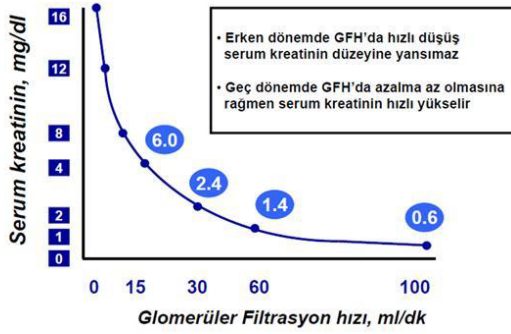
#### Kreatinin Klirensi:

Kreatinin, Fosfokreatin'in dehidratasyonu ve halkalaşmasıyla spontan olarak meydana gelir. Kreatin arginin ve glisin amino asitlerinden sentezlenir. Klinik açıdan serum kreatinin miktarındaki artış önemlidir. Kreatinin miktarındaki azalmanın ise fazla bir klinik önemi olmamakla beraber kas kitlesi ile orantılı olduğundan kas kitlesinin azaldığı yaşlılık, musküler distrofi gibi durumlarda düşük çıkabilir. Kreatinin havuzunun en önemli belirleyicisi kas kitlesidir<sup>14</sup>.

## Glomerüler Filtrasyon Belirteçleri

Kreatinin glomerüllerden serbestçe filtre edilir ve serum düzeyleri GFH ile ters olarak ilişkilidir. Ölçümü kolay ve ucuzdur ancak düzeyi birçok böbrek dışı faktörlerden etkilenir ve bu sebeple böbrek yetmezliği için duyarlılığı düşüktür<sup>15</sup>. Erkek cinsiyet, etten zengin diyet, kas kitlesinin artışı ve simetidin gibi ilaçlar serum kreatinin düzeylerini arttırırken; ileri yaşlar, kadın cinsiyet, malnutrisyon, kas kaybı ve amputasyon gibi durumlarda serum kreatinin seviyeleri düşük ölçülür. Serum kreatinin düzeyleri birçok faktörden etkilendiğinden, sadece serum kreatinin konsantrasyonu göz önünde bulundurularak böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek hata payını arttırabilmektedir<sup>16</sup>.

Artmış serum kreatinin düzeyleri genellikle bozulmuş böbrek işlevlerine işaret etse de referans aralıktaki serum kreatininini mutlaka normal böbrek işlevlerini göstermez. Bu özellikle yaşlı bireylerde önemli bir sorundur<sup>17</sup>. Böbrek yetmezliğinin erken döneminde GFH'ndaki hızlı düşüş serum kreatinine yansımaz. Geç dönemde ise GFH'nda düşüş az olmasına rağmen serum kreatininini hızla yükselir (Şekil 1)<sup>16</sup>.



Şekil 1: GFH ile serum kreatinin ilişkisi<sup>16</sup>

24 saatlik idrar toplanarak saptanan kreatinin klirensi, renal fonksiyonun saptanması için halen en yaygın kullanılan yöntemdir. GFH diüurnal ritim gösterdiğinden kreatinin klirensi ölçümü için tercih edilen idrar örneği 24 saatlik olmalı, beraberinde kan örneği de alınmalıdır<sup>18</sup>. Kreatininin glomerüler filtrasyon belirteci olarak en önemli dezavantajı, tübüler sekresyona uğramasıdır. Eğer tübüler sekresyon ihmal edilirse, aşağıdaki denklem ortaya çıkar.

Filtre olan kreatinin = Atılan kreatinin

$GFH \times Plazma [Cr.] = İdrar miktarı (ml/dk) \times İdrar [Cr.]$

$GFH \times P_{Cr} = V \times U_{Cr}$   $GFH = U_{Cr} \times V / P_{Cr}$

$U_{Cr}$  = İdrar kreatinin konsantrasyonu  $P_{Cr}$  = Plazma kreatinin konsantrasyonu  $V$  = İdrar volümü/dk

### Kreatinin Ölçüm Yöntemleri:

Kreatinin; Jaffe reaksiyonu kökenli kimyasal metotlar (absorbant, asidifikasyon, kinetik, kompanse, rate blanked), enzimatik metotlar ve gaz kromatografi-izotop dilüsyon mass spektrometri (IDMS) yöntemleri ile çalışılmaktadır.

Jaffe metodu ilk kez 1886'da Jaffe tarafından tanımlanmıştır<sup>19</sup>. Reaksiyon kreatinine spesifik değildir. En anlamlı interferans, diyabetik ketoasidozda meydana gelir (Tablo II)<sup>20</sup>.

Enzimatik metotta sıklıkla kullanılan enzimler kreatininaz ve kreatinin deaminazdır. Kimyasal metotlara göre kreatinine daha spesifiklerdir. Yüksek test maliyetleri, Jaffe metotlarının yerini almalarına engeldir<sup>21</sup>. Kimyasal metotlarda olduğu gibi bazı metabolitler interferans vererek yanlış kreatinin sonuçlarına neden olabilir (Tablo II)<sup>20</sup>.

Tablo II. Jaffe metodu ve Enzimatik metodun interferans açısından incelenmesi<sup>20</sup>

İnterferans	Jaffe Metodu	Enzimatik Metot
5-Flusitozin, asetaminofen		EVET
Asetoasetat, aseton	EVET	
Asetilsistein, metimazol		EVET
Albumin (> 4 g/dl)	EVET	
Askorbik asit	EVET	Minimal
Bilirubin (> 20 g/dl)	EVET	EVET
Katekolaminler, dobutamin		EVET
Dopamin, rifampisin		EVET
Sefalosporinler	EVET	
Kreatin	EVET	EVET
Piruvat, ürik asit		EVET
Glukoz (>300 mg/dl)	EVET	
Hb (> 500 mg/dl)	EVET	EVET (> 900 mg/dl)
Paraprotein, prolin	EVET	EVET

IDMS metodu kreatinin ölçümü için altın standart olarak kabul edilir. Kimyasal ve enzimatik metotlara göre interferanslardan çok az etkilenir. Dezavantajı henüz yaygın kullanımda olmamasıdır. Kreatinin metotlarının, ticari kitlerin, cihazların IDMS metodu ile izlenebilir olması şarttır<sup>22</sup>.

### 24 Saatlik İdrar Toplanarak GFH Hesaplamasında İzlenmesi Gereken Protokol:

1-2 ml/dk veya daha yüksek bir idrar akım hızı sağlamak için hastanın en az 600 ml fazladan su alması sağlanmalıdır. Test günü çay, kahve ve ilaç alımı kısıtlanmalı ve aşırı etli yiyecekler alınmamalıdır. Testten önce ve test sırasında egzersiz yapılmamalıdır. 24 saatlik idrar toplama süresine uyulması gerekir. İdrar toplama periyodunun ortasında kan alınması tavsiye edilir. 24 saatlik süre içinde toplanan idrarın hacmi ölçülür. Plazma ve idrar kreatinin konsantrasyonu ölçülerek kreatinin klirensi klasik formüle göre hesaplanır<sup>15</sup>.

İdrar örneğinin toplanma ve işlenme aşaması, klirens testlerinin geçerliliğini etkileyen önemli bir faktördür. İdrar toplamak hastalar için oldukça zahmetli ve zaman alıcıdır. Hatalı veya eksik idrar toplanması (özellikle çocuklar ve yaşlılar) kreatinin klirensi testinin

hassasiyetini ve tekrarlanabilirliğini önemli ölçüde azaltmaktadır<sup>23</sup>. Diğer önemli bir nokta da toplama süresince idrarın saklanma koşullarıdır. İdrar buzdolabına konulmadığında veya uygun koruyucu maddelerin yokluğunda bakterilerin etkisi ile idrar kreatininde kayıp olur. Tüm bu faktörler klirens formülünü direkt olarak etkilediklerinden hatalı klirens sonuçlarına neden olurlar<sup>24</sup>.

### Kreatinin Klirens Formülleri:

Sorunları ortadan kaldırmak ve daha doğru bir kreatinin klirensi saptamak için; yaş, ırk, cinsiyet, vücut alanı, ağırlık gibi değişkenler kullanılarak kreatinin klirensini belirleyebilecek farklı formüller geliştirilmiştir. Günümüzde GFH'nın hesaplamasında kullanılan 500'e yakın formül bulunsa da bu formüllerden en sık kullanılan ve en kabul görmüş olanlar; MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ve Cockcroft-Gault formülleridir<sup>25</sup>. Bu formüllere 2009 yılında kullanılmaya başlanan Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü de eklenmiştir<sup>26</sup>. Bu formüller, GFH'nı öngörmede tek başına serum kreatinin konsantrasyonu ölçümüne göre daha doğru ve kesin bilgi vermektedir.

Günümüzde GFH'nın değerlendirilmesinde serum kreatinin konsantrasyonuna dayanan hesaplama formüllerinin kullanımı önerilmektedir<sup>27</sup>.

### Cockcroft - Gault formülü (GFH<sub>C&G</sub>):

Cockcroft-Gault formülü 24 saatlik kreatinin klirensinin ortalaması temel alınarak Kanada'daki Queen Mary Veterans Hastanesinde yatan 249 hastada (% 96'sı erkek, yaş aralığı 18-92) geliştirilmiştir<sup>28</sup>. Oluşturulan formül 236 hastadan oluşan ikinci bir validasyon çalışmasında kreatinin klirensini öngörmek için kullanılmıştır (206 erkek, ortalama kreatinin klirensi 72,7 ± 36,6 ml/dk)<sup>29</sup>. Serum kreatinini, yaş, cinsiyet ve kilo değişkenleri kullanılarak ml/dk cinsinden kreatinin klirensi hesaplanır. Cockcroft-Gault formülünün sonuçları vücut yüzey alanına göre düzeltilmemiştir.

$GFH_{C\&G} = (140 - Yaş) \times Vücut\ Ağırlığı\ (kg) / 72 \times Serum\ Kreatinini\ (mg/dl)$  [Kadınlar için x 0,85]

Formülün geliştirildiği ve geçerliliğinin kanıtlandığı örnekler hastanede yatan, çoğunluğunda kronik böbrek hastalığı bulunmayan beyaz erkekler olduğu için, çalışmanın dış validasyonu tartışmalıdır<sup>28</sup>. Cockcroft-Gault formülünün geçerliliği daha sonra kapsamlı bir şekilde kanıtlanmış ve aralarında kadınların ve çeşitli etnik grupların bulunduğu farklı popülasyonlarda ve geniş bir GFH aralığında tatminkar doğruluk, kesinlik ve bias gösterdiği bulunmuştur<sup>30</sup>. Sonraki validasyon çalışmalarında Cockcroft-Gault formülünün çeşitli GFH ölçümlerine (inülin, iotalamat, <sup>51</sup>Cr-EDTA, DTPA, iyoheksol klirensleri) denk veya bu ölçümlerden üstün olduğu gösterilmiştir<sup>28</sup>. Bu formülü uygulamak için serum kreatininin aşırı değişken olmaması gerekir. Karaciğer yetmezliği, ciddi ödemi, belirgin

kas kitlesi kaybı ve aşırı obezitesi olan hastalarda GFH'nın hesaplanmasında Cockcroft-Gault formülünün kullanılması önerilmemektedir<sup>31,32</sup>.

### MDRD formülü:

MDRD formülü, 1070 tanesi formül geliştirme grubu 558'i validasyon grubu olacak şekilde randomize olarak seçilen 1628 kronik böbrek hastalığı olan bireyde yapılan Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışmasından geliştirilmiştir<sup>4,22</sup>. Çalışmanın dışlama kriterleri; vücut ağırlığının uç değerlerde olması (normal ağırlığın %80'inden küçük ya %160'ından büyük), hasta uyumunun kötü olması, insülin bağımlı diabetes mellitus ve ağır proteinüri (>10 g/gün) varlığıydı.

Formülün validasyonu vücut yüzey alanına göre düzeltilen GFH'na karşı yapıldığı için Cockcroft-Gault formülünün aksine hesaplanan GFH ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak ifade edilir. Vücut yüzey alanına göre normalizasyona gerek yoktur. Vücut yüzey alanına göre düzeltilmiş Cockcroft-Gault formülü ile karşılaştırıldığında MDRD formülü; yüksek kesinlik (r<sup>2</sup> 0,90'a karşı 0,84) düşük bias (%3'e karşı %23) sahip olduğu görülmektedir<sup>28</sup>. KBY nedeniyle hastanede yatan ve ölçülen ortalama GFH değeri 40 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalardan geliştirilmiştir. Çoklu regresyon analizi kullanılarak geliştirilen bu formülde serum kreatinin düzeyi, yaş, cinsiyet, ırk, serum üre ve serum albümin düzeyi gibi 6 değişken kullanılmaktadır.

$MDRD = 186 \times Serum\ Kreatinini^{-0,999} \times Yaş^{-0,176} \times Üre^{-0,170} \times Alb^{0,318}$

[Kadınlar için x 0,742], [Siyah ırk için x 1,210]

MDRD formülü klinik kullanımı kolaylaştırmak amacıyla modifiye edilerek 4 değişkenli kısaltılmış (abbreviated) aMDRD formülü (yaş, cinsiyet, ırk, kreatinin) geliştirilmiştir<sup>22</sup>.

$aMDRD = 186 \times Serum\ Kreatinini^{-1,154} \times Yaş^{-0,203}$

[Kadınlar için x 0,742], [Siyah ırk için x 1,210]

Kreatinin ölçüm metodu, gaz kromatografi-izotop dilüsyon mass spektrometri (IDMS) yöntemi ile izlenebilir olduğunda; serum kreatinin değeri 175 ile; kadın cinsiyet 0,762 ile çarpılır.

MDRD formülünün yüksek GFH düzeylerindeki kesinliği iyi değildir. Bu durum çocuklar, hamileler ve hiperfiltrasyon ile ilişkili durumlarda yanlış sınıflandırmaya neden olabilir. Ayrıca MDRD formülü kas kitlesi normal olmayan hastalarda (amputasyon, paralizisi, kas hastalıkları), düşük vücut kitle indeksi (< 18,5 kg/m<sup>2</sup>) olan kişilerde ve yüksek veya düşük kreatin/kreatinin alımı (diyet katkıları, vejeteryanlar) olan durumlarda güvenilir olmayabilir<sup>28</sup>. MDRD formülü KBY nedeniyle hastanede yatan ve ölçülen ortalama GFH değeri 40 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalardan geliştirilmiştir. Bu nedenle benzer özelliklere sahip popülasyonlara uygulandığı zaman daha geçerli olmaktadır. 60 ve daha yüksek MDRD değerlerine sahip bireyler-

## Glomerüler Filtrasyon Belirteçleri

de yanlış düşük sonuçlara neden olmaktadır. Bu nedenle formül kullanılarak elde edilen MDRD değeri <60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> ise sayısal değer olarak verilmesi gerektiği; yüksek değerlerin >60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> şeklinde rapor edilmesi gerektiği bildirilmektedir<sup>33</sup>.

### CKD-EPI formülü:

Mevcut formülleri geliştirmek için 8254 katılımcı ile formül geliştirme, 3896 katılımcı ile validasyon çalışması yapılarak CKD-EPI formülü oluşturulmuştur<sup>1</sup>. Altın standart olarak iotalamat klirensi ile karşılaştırma yapılmıştır. Özellikle yüksek ve normal GFR değerlerinde daha iyi performans gösterdiği ve MDRD'nin yerine kullanılabileceği düşünülmektedir<sup>34</sup>.

$$GFH_{CKD-EPI} = 141 \times \min.(Scr./k,1)^a \times \max.(Scr./k,1)^{-1,209} \times 0,993^{Yaş}$$

[Kadınlar için x 1,018], [Siyah ırk için x1,159]

Scr.= serum kreatinin, k= kadınlar için 0,7; erkekler için 0,9

a= kadınlar için -0,329; erkekler için -0,411

min= Scr / k minimumu ya da 1; maks.= Scr / k maksimumu ya da 1

### Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinler:

GFH için ölçmek için molekül ağırlığı 30.000 daltondan daha az olan bir grup protein de kullanılabilir. Bunlar arasında α1-mikroglobulin, β2- mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein (RBP) ve sistatin C sayılabilir<sup>18,35</sup>. Bu proteinler düşük molekül ağırlıklarından dolayı glomerüler bazal membrandan serbest olarak geçerler. Daha sonra ya proksimal tübülden geri emilirler veya idrarla atılırlar, böylece dolaşımdan tamamen uzaklaştırılmış olurlar. Ancak sistatin C dışındaki tüm diğer proteinlerin serum konsantrasyonlarının inflamatuvar durumlar, karaciğer hastalığı, immunolojik ve neoplastik bozukluklar gibi böbrek dışı faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir ve bu sebeplerden dolayı GFH ölçümünde kullanılmamaktadırlar<sup>36</sup>.

### Sistatin C:

Sistatin C 122 amino asitli, 13.000 dalton ağırlığında nonglikolize polipeptidli sistein proteinaz inhibitörüdür. Tüm çekirdekli hücrelerde, sabit hızda üretilir. Glomerüllerden serbestçe süzülür, proksimal tübülden tamamına yakını geri emilerek katabolize edilir. Belirgin bir diürral ritmi yoktur<sup>37</sup>. Serum sistatin C ölçümünde birçok farklı yöntem denenmiştir. Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay (PENIA) yöntemi en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Kreatininden farklı olarak hemogloblin, bilirubin, trigliserid ve albümin gibi analitlerle interferans yapmaz. Serum sistatin C tayininde immunolojik metotların kullanılması kreatinine göre daha hızlı ve daha doğru sonuç alınmasını sağlar. Doğumdan sonra yüksek konsantrasyonda bulunan sistatin C, takip eden haftalarda hızla azalır ve sonraki yıllarda sabit gider. Cinsiyet ve ırklara göre belirgin farklılık yoktur. Se-

rum sistatin C referans aralıkları; erişkin için 0,48-0,98 mg/l, 65 yaş üstü için 0,93-3,35 mg/l çocuk (1-16 yaş) için ise 0,63-1,33 mg/l'dir. Altta yatan farklı böbrek hastalığı olan 209 hastada serum sistatin C ve inulin klirensi arasında regresyon analizi yapılarak sistatin C üzerinden GFH formülü oluşturulmuştur<sup>38</sup>.

$$GFH = 74,835/Serum\ sistatin\ C^{1/0,75}$$

Laterza ve ark.'nın 469 hastada yaptıkları çalışmada GFH'ndaki küçük değişiklikleri saptamada serum sistatin C'nin serum kreatininden daha iyi bir parametre olduğunu göstermişlerdir. 41 yaşlı hastanın 11'inde inulin klirensinde azalma görüldüğünde serum sistatin C düzeyi yüksek ölçülürken, serum kreatinin düzeyi normal olarak bulunmuştur<sup>18</sup>. Serum sistatin C ölçümü ile GFH hesaplamasında kreatinine göre önemli avantajlar vardır (Tablo III).

**Tablo III.** GFH hesaplamasında kreatinin klirensi ile serum sistatin C karşılaştırması

Kreatinin / Kreatinin Klirensi	Sistatin C
Kreatinin konsantrasyonu; <ul style="list-style-type: none"><li>• Kas kitlesinden,</li><li>• Vücut yüzey ölçümünden,</li><li>• Alınan besinlerden etkilenir.</li><li>• Tübüler sekresyonu vardır.</li></ul>	Serum konsantrasyonu sadece GFH'na bağlıdır. <ul style="list-style-type: none"><li>• Kas kitlesinden</li><li>• Vücut yüzey ölçümünden</li><li>• Alınan besinlerden</li><li>• İnflamatuvar olaylardan, etkilenmez.</li><li>• Tübüler sekresyonu yoktur.</li></ul>
Kreatinin tayininde yaygın olarak Jaffe metodu kullanılır. Bilirubin, Sefalosporinler, Aspirin, Siklosporinden etkilenir.	"Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay" (PENIA) kullanılır. Jaffe metodunu interfere eden maddelerden etkilenmez.
GFH, 50 ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> 'nin altına düştüğünde serum kreatinin artışı görülebilir.	GFH'daki en küçük değişikliklere bile yüksek hassasiyet gösterir.
Serum ve 24 saatlik idrar toplanması gereklidir. Özellikle çocuklarda ve yaşlılarda 24 saatlik idrar toplanması önemli hatalara yol açabilir.	Sadece serum örneği yeterlidir. İdrar toplanmasına gerek yoktur.
Sonuçlar 24 saatlik idrar toplanması gerektiğinden en erken 24 saat sonra çıkar.	Dakikalar içinde sonuç alınabilir.

Kreatinin klirensine göre çok sayıdaki avantajlarına rağmen serum sistatin C'yi ölçmek için sıklıkla kullanılan türbidimetrik immün ölçüm (particle enhanced turbidimetric immunoassay, PETIA) ve nefolometrik immün ölçüm (particle enhanced nephelometric immunoassay, PENIA) arasında önemli farklılıkların bulunması ve serum sistatin C ölçümünün henüz standardize edilmemiş olması dezavantajlarıdır<sup>39</sup>.

### Sistatin C'nin Klinik Uygulamaları:

GFH hesaplamasında sistatin C'nin bazı klinik durumlarda diğer yöntemlere göre üstün olduğu görülmüştür.

### Sistatin C ve Diyabet:

Tip 2 diyabetli olgularda henüz başlangıç evresindeki nefropatiyi saptamada serum sistatin C, serum β2-mikroglobulin ve serum kreatinine göre daha duyarlı bir parametre olarak gösterilmektedir<sup>40</sup>. Böbrek fonk-

siyonları normal veya normale yakın olan diyabetli hastalarda tek başına serum sistatin C tayini ile böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi, kreatinin ölçümüne dayanan GFH hesaplama yöntemlerinden daha güvenilir bulunmuştur<sup>41</sup>.

### Sistatin C ve Kemoterapi:

Kemoterapi gören hastalarda tedavi sırasında veya öncesinde erken dönemde GFH'ndaki azalmayı saptamada serum sistatin C'nin kreatinine dayalı formüllere göre daha duyarlı bir parametre olduğu görülmüştür. Dolayısıyla serum sistatin C ölçümüyle GFH hesaplanması kemoterapi öncesi böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede ve kemoterapi dozunun ayarlanmasında kreatininin esas alan formüllerin yerine kullanılabilceği düşünülmektedir<sup>42,43</sup>.

### Pediyatrik olgularda sistatin C:

Cataldi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada doğum öncesi sağlıklı gebelerde ve yenidoğanlarda serum sistatin C düzeyleri incelenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde annenin ve yenidoğanın serum sistatin C konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür. Bu da sistatin C'nin kreatinininden farklı olarak plasentadan geçemediğini ve yenidoğanın serum sistatin C düzeyinin annenin serum düzeylerinden etkilenmediğini göstermektedir. Perinatal dönemde GFH'nın hesaplanmasında serum sistatin C'yi kullanmanın daha yararlı olabileceğini göstermektedir<sup>44,45</sup>. Prematüre çocuklarda serum sistatin C düzeyi giderek artarak bir yaşın sonunda normal değerlere ulaşır<sup>46</sup>. Büyüme sırasında artan kas kitlesi serum kreatinin düzeyini etkilediğinden, bir yaşın altındaki bebeklerde serum sistatin C böbrek gelişim düzeyini daha iyi yansıtmaktadır. Çocuklarda kreatinininden farklı olarak serum sistatin C düzeyi bir yaşından sonra sabittir<sup>47</sup>.

### Sistatin C ve Böbrek Transplantasyonu:

Bricon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada böbrek transplantasyonu sonrası ilk dört gün incelendiğinde serum sistatin C konsantrasyonunun kreatinine göre daha hızlı düştüğü gözlenmiştir. GFH'ndaki azalmayı saptamada serum sistatin C'nin serum kreatinin konsantrasyonuna göre daha iyi bir parametre olduğunu göstermektedir<sup>48,49</sup>. Transplantasyon yapıp akut rejeksiyon gelişen olgularda serum sistatin C ile serum kreatinin düzeyleri arasında korelasyon saptanırken, serum kreatinininden farklı olarak serum sistatin C düzeyinde daha belirgin bir yükselme görülmektedir<sup>50</sup>. Akut böbrek rejeksiyonu, serum sistatin C ölçümü ile daha erken dönemde saptanabilmektedir<sup>51</sup>.

### Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL)

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), 178 amino asitten oluşan, 22 kDa ağırlığında, küçük moleküler ağırlıklı proteindir<sup>52</sup>. Sıklıkla serum ve idrar örneklerinde ELISA yöntemi ile ölçülmektedir<sup>53</sup>. NGAL'in

böbrek fonksiyonları ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur.

Kardiyak cerrahi sonrası gelişen böbrek hasarında serum kreatinin ve idrar NGAL düzeylerindeki yükselmelerin kıyaslandığı bir çalışmada operasyon sonrası idrar NGAL düzeyleri altıncı saatte pik yaparken, serum kreatininindeki yükselmenin ikinci günde başladığı gözlenmiştir<sup>54</sup>.

Farklı nedenlerle yoğun bakıma yatırılan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada; serum kreatinin sadece ciddi akut böbrek hasarı gelişenlerde artarken, idrar NGAL akut böbrek hasarı gelişen tüm gruplarda artmıştır. Artmış idrar NGAL sonuçları böbrek hasarına bağlı mortalite ile ilişkili bulunmuştur<sup>55</sup>.

Primer glomerül hastalığı olanlarda yapılan bir başka çalışmada ise idrar sistatin C ve idrar NGAL sonuçları değerlendirilmiş ve GFH'ndaki azalmaları saptamada ve glomerulosklerozun derecesini göstermede her iki belirteç benzer sonuçlar göstermiştir<sup>55</sup>.

### Ekzojen belirteçler:

GFH, ekzojen bir belirtecin bolus yada sürekli infüzyon şeklinde verildikten sonra, idrar ve/veya serum konsantrasyonunun belirlenmesiyle ölçülür. İlk ekzojen belirteçlerden biri inulindir. İzotopik olarak işaretli iotalamat, <sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, <sup>131</sup>I-hippüran, ve iyoheksolün yüksek basınçlı likit kromatografi ile ölçümüyle GFH belirlenir.

### İnülin Klirensi:

İnülin, 5.200 dalton ağırlığında bir polisakkarit olup ideal belirteç olma kriterlerine sahiptir. Üriner klirensi GFH'nın ölçümünde uzun zamandır altın standart metot olarak kullanılmaktadır. Renal tübüler reabsorpsiyonu veya sekresyonu yoktur ve tamamen glomerüller filtrasyon ile atılır<sup>56</sup>. Genç erkek ve kadındaki normal değerleri sırasıyla 130 ve 125 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'dir. 30-40 yaşlarından sonra değerler her dekatta 10 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> azalır. Ölçüm metodu ise pratik klinik kullanıma uygun değildir. Sürekli infüzyon, kateterizasyon ve yatak istirahati gerektirir<sup>31</sup>. Zaman alıcı bir işlemdir, kan ve idrar örneklerindeki miktarlarının saptanmasında güçlükler bulunmaktadır. Mesane katater takılması gerektiği için oldukça invazif bir yöntemdir. Ayrıca diğer yöntemlere göre daha fazla sayı ve sıklıkta idrar ve serum örneği alınması gerekmektedir<sup>57</sup>.

### GFH'nın radyoaktif ve non-radyoaktif maddelerle ölçümü:

Radyonükleid işaretli maddeler alternatif filtrasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. <sup>125</sup>I- iotalamat, <sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>99m</sup>Tc- DPTA ideal belirteç olma kriterlerini doldururlar. İnülin klirensiyle benzer sonuçlar verirler. Güvenilir ve klinikte nispeten uygulanabilir olmasına rağmen pahalı olduğu ve hastanın radyasyona maruz kaldığı unutulmamalıdır. Çocuklarda ve gebelerde

## Glomerüler Filtrasyon Belirteçleri

uygulanmaz. İotalamat (iyonik) ve iyohekazol (non-iyonik) gibi non-radyoaktif kontrast maddelerin HPLC methodu ve X-ray floresans analizi ile serum ve idrarda ölçümü ile de GFH hesaplanır. Bunlardan iyohekazol daha az alerjik potansiyel taşır ve teorik olarak daha az nefrotoksiktir. Sağlıklı bireyde veya renal patolojisi olanlarda inülin klirensiyle benzer sonuçlar verir<sup>58</sup>.

Sonuç olarak, tüm bu yöntemler değerlendirildiğinde, GFH belirlemek için özellikle diabetik ve pediatrik hasta gruplarında Sistatin C'nin kullanımı daha uygun olduğu görülmektedir. Formülle hesaplanan GFH için ise, özellikle yüksek ve normal GFR değerlerinde MDRD formülü yerine CKD-EPI formülünün klinik laboratuvarlarda kullanımının daha güvenilir olduğu çalışmalarla ispatlanmıştır.

## Kaynaklar

1. Levey AS, Stevens LA, Schmidet CH, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
2. Mehmetoğlu İ. Klinik Biyokimya Laboratuvarı El kitabı 4.baskı.Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul, 2007;4:171-172.
3. Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(1): 3-9.
4. Abefe SA, Abiola AF, Olubunmi AA, Adewale A. Utility of predicted creatinine clearance using MDRD formula compared with other predictive formulas in Nigerian patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20(1): 86-90.
5. 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: RavenPress;1990:191-221.
6. Melk A, Ramassar V, Helms LM, et al. Telomere shortening in kidneys with age. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(3): 444-53.
7. Jeyabalan A, Conrad KP. Renal function during normal pregnancy and preeclampsia. *Front. Biosci.* 2007;12:2425-37.
8. Atasoy A, Abay A, Ahabap S. Diyabetik nefropatiye genel bir bakış. *Haseki Tıp Bülteni* 2015;53:16-19.
9. Set T, Şahin EM, Birinci Basamak Hekimi İçin Böbrek Fonksiyon Testleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (Sted)*. 2003;9:344-348.
10. Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008, 23(12):2151-7.
11. Lamb E. Assessment of kidney function in adults. *Medicine* 2007;35(7):3 59-64.
12. Jin R, Grunkemeier G.L, Brown J.R, Furnary A.P. Estimated Glomerular Filtration Rate and Renal Function. *Ann Thorac Surg* 2008; 86(1):1-3.
13. Onat T. İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık Ankara, 2002;2:42.
14. Luiz RDA, Silva K, Rampaso R, et al. Exercise attenuates renal dysfunction with preservation of myocardial function in chronic kidney disease. *PLoS One* 2013;8(2): e55363.
15. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139(2):137-47.
16. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 461-70.
17. Carter JL, Lane CE, Fan SL, Lamb EJ. Estimation of residual glomerular filtration rate in peritoneal dialysis patients using cystatin C: comparison with 51Cr-EDTA clearance. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(11):3729-32.
18. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48(5): 699-707.
19. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1986;23:1-25.
20. Aydınbelge B, Kılınç A, Diri B, Duranay M, Saydam G, Yücel D. Gerçek Kreatinin Ölçümü İçin Geliştirilen Kreatinin Ölçüm Yöntemlerinin Karşılaştırılması. *Türk Biyokimya Dergisi* 2011;36(4):356-61.
21. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine-Current status and future goals. *Clin Biochem Rev* 2006;27(4):173-84.
22. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247-54.
23. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights in to old concepts. *Clin Chem* 1992;38(10):1933-5.
24. Young DS, Bernes EW, Haverstick DM. Specimen collection and processing. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2006:41-58.
25. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(8):2140-4.
26. Diamandopoulos A, Goudas P, Arvanitis A. Comparison of estimated creatinine clearance among five formulae (Cockcroft Gault, Jelliffe, Sanaka, simplified 4-variable MDRD and DAF) and the 24hours-urine-collection creatinine clearance. *Hippokratia* 2010;14(2):98-104.
27. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_ckd/toc.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm).
28. Johnson D. The CARI guidelines. Evaluation of renal function. Use of serum creatinine concentration to assess level of kidney function. *Nephrology (Carlton)* 2005;10(4):1-38.
29. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, et al. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:763-73.
30. Helou R. Should We Continue to Use the Cockcroft-Gault Formula? *Nephron Clin Pract* 2010;116(3):172- 86.
31. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate. *Postgrad Med* 2001;110:55- 62.
32. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediyet RT. A comparison between sistatin C, plasma creatinine and the cockcroft and gault formula for the estimation of glomerular filtration rate *Nephrol Dial Transp* 2003;18:2024-31.
33. Coresh J, Stevens LA. Kidney function estimating equations; where do we stand? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(3): 276-84.
34. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010(5):1003-9.

35. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin c and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38 (Suppl 1):20-7.
36. Simonson O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin invest* 1985;45:97-101.
37. Randers E, Erlandsen E.J. Serum cystatin C as an endogen marker of renal functions-a review. *Clin Chem Lab Med* 1997;37(4):389-95.
38. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/l. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64(1):25-30.
39. Voskoboev NV, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Analytic and clinical validation of a standardized cystatin C particle enhanced turbidimetric assay (PETIA) to estimate glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(9):1591-6.
40. Mussap M, Dalla VM, Fioretta P, et al. Cystatin C is more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002;61:1453-61.
41. Willems F, Wolff F, Mekhali C, Gillet C. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. *Clinical Biochemistry* 2009;42(1-2):108-10.
42. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen Ol. et al. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients before and during chemotherapy. *Clin Chem* 2000; 46:193-7.
43. Frazee EN, Rule AD, Herrmann SM, et al. Serum cystatin C predicts vancomycin trough levels better than serum creatinine in hospitalized patients: a cohort study. *Crit Care* 2014;29;18(3):110.
44. Cataldi L, Mussap M, Bertelli L, et al. Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns: relationship between maternal and neonatal serum levels and reference values. *Am J Perinatol* 1999;16(6):287-95.
45. Kandasamy Y, Smith R, Wright IM. Measuring cystatin C to determine renal function in neonates. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(3):318-22.
46. Elmas AT, Tabel Y, Elmas ON. Reference intervals of serum cystatin C for determining cystatin C-based glomerular filtration rates in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(15):1474-8.
47. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol* 1998;12:125-9.
48. Bricon T, Thervet E, Benlakehal M, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem* 2000;46:1206-7.
49. Ayub S, Khan S, Ozair U, Zafar MN. Cystatin C levels in healthy kidney donors and its correlation with GFR by creatinine clearance. *J Pak Med Assoc* 2014;64(3):286-90.
50. Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of GFR in patients and with renal transplants using Cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1991-6.
51. Lui J. Evaluation of serum cystatin C for diagnosis of acute rejection after renal transplantation. *Transplant Pro* 2012;44(5):1250-3.
52. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage (review). *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3):595-605.
53. Watanabe M, Silva GF, Fonseca CD, Vattimo Mde F, Urinary NGAL in patients with and without acute kidney injury in a cardiology intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva* 2014;26(4):347-54.
54. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, et al. Postoperative Biomarkers Predict Acute Kidney Injury and Poor Outcomes after Pediatric Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(9):1737-47.
55. Proletov I, Saganova ES, Galkina OV, et al. Diagnostic value of cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in primary glomerulopathies. *Ter Arkh.* 2013; 85 (6): 10-6.
56. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(11):2305-13.
57. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(11):1839-48.
58. Price CP, Finney H. Development in the assessment of glomerular filtration rate *Clin Chim Acta* 2000;297:55-66.