T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

SİSPLATİN TEDAVİSİ ALAN AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA NEFROTOKSİSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE RADYONÜKLİDİK VE BİYOKİMYASAL GLOMERULER FİLTRASYON HIZI ÖLÇÜMLERİNİN KORELASYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat Alper ÖÇ

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

2012

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

SİSPLATİN TEDAVİSİ ALAN AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA NEFROTOKSİSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE RADYONÜKLİDİK VE BİYOKİMYASAL GLOMERULER FİLTRASYON HIZI ÖLÇÜMLERİNİN KORELASYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat Alper ÖÇ

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HAKAN DEMİR

ANABİLİM DALI BAŞKANI
DOÇ. DR. HAKAN DEMİR

2012

Etik Kurul Onay Tarihi : 13.07.2010

Etik Kurul Onay Numarası : 2

ÖNSÖZ

Nükleer tıp alanındaki eğitimim boyunca çok şeyler öğrendiğim, uzmanlık tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerini hiç eksik etmeyen tez danışmanım ve Kocaeli Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Hakan Demir'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitim ve öğrenimimde büyük katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Serkan İşgören ve Yrd. Doç. Dr. Gözde Dağlıöz Görür ile birlikte, asistanlığımın erken döneminde emekli olarak aramızdan ayrılan, Doç. Dr. Fatma Şen Berk'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Kısa bir süre olsa bile birlikte çalışma onuruna eriştiğim Yrd. Doç. Dr. Yusuf Ziya Tan'a tüm akademisyenlik kariyeri boyunca başarılar dilerim.

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, acı tatlı günler geçirdiğimiz, tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen tüm mesai arkadaşlarıma özellikle de baştekniker Serkan Çelik'e hayatları boyunca mutluluklar dilerim.

Tezim için gerekli biyokimyasal tetkiklerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Çekmen ve Dr. Ümit Bilgili'ye emeklerinden dolayı sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Son olarak beni hiçbir zor günümde yalnız bırakmayan anneme, babama ve tabi ki en büyük destekçim ve mutluluk kaynağım olan biricik eşim Yasemin'ime teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER **SAYFA**

1. Amaç Ve Kapsam 1
2. Genel Bilgiler 5
2.1. Böbreğin Basit Anatomisi Ve Temel Fonksiyonları 5
2.2. Glomerüler Filtrasyon 7
2.3. Glomerüler Filtrasyon Hızı 8
2.3.1. GFR Ölçümünde Kullanılacak İdeal Maddenin Özellikleri 9
2.3.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı Ölçümü 9
2.3.3. Kreatinin İle Glomerüler Filtrasyon Hızı Ölçümü 9
2.3.4. İnülin Klirensi ile GFR Hesaplanması 12
2.3.5. Glomerüler Fonksiyonun Radyonüklidik Yöntemlerle Değerlendirilmesi 13
2.3.5.1. I-125 İyotalamat İle GFR Ölçümü 14
2.3.5.2. Cr-51 EDTA ile GFR Ölçümü 14
2.3.5.3. Tc-99m DTPA İle GFR Ölçümü 15
2.3.5.3.1. Tc-99m DTPA Hazırlanması 15
2.3.5.3.2. Tc-99m DTPA'nın Kalite Kontrolü 16
2.3.5.3.3. Çoklu Kan Örnekleme Tekniği 17
2.3.5.3.3.1. Doğrusal Düzeltme Yapan Chantler Yöntemi 18
2.3.5.3.3.2. Bröchner-Mortensen Yöntemi 18
2.3.5.3.4. Tek Kan Örnekleme Tekniği 18
2.3.5.3.5. Üriner Klirens Tekniği 21
2.3.5.3.6. Gama Kamera Tekniği (Gates metodu) 22
2.3.6. Glomerüler Fonksiyonun Sistatin-C İle Değerlendirilmesi 26
3. Gereç Ve Yöntem 28
3.1. Hasta Grubu 28
3.2. Yapılan Tetkikler 28
3.2.1. Kan Üre ve Kreatinin Değerleri 28
3.2.2. Kan Sistatin-C Değeri 29

İÇİNDEKİLER **SAYFA**

3.2.3. Radyonüklidik Yöntemler İle GFR Hesaplanması 30
3.2.3.1. Gama Kamera (Gates) Yöntemi İle GFR Hesaplanması 30
3.2.3.2. Kan Örnekleme Yöntemleri İle GFR Hesaplanması 32
4. Bulgular 35
4.1. Sisplatin Tedavisi Öncesi Bulgular 40
4.2. Sisplatin Tedavisi Sonrası Bulgular 41
4.3. Sisplatin Tedavisi Öncesi Ve Sonrası Bulguların Karşılaştırılması 43
5. Tartışma 50
5.1. Çalışmanın Sınırlılıkları 57
6. Sonuç Ve Öneriler 58
7. Özet 60
8. Abstract 61
9. Kaynaklar 62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
EDTA	: Etilendiamintetraasetikasit
Cr-51	: Krom-51
Tc-99m	: Teknesyum-99m
DTPA	: Dietilentriaminpentaasetikasit
aMDRD	: abbrevated Modification of Diet in Renal Disease
CrCl	: Kreatinin Klirensi
C-14	: Karbon-14
I	: İyot
Co	: Kobalt
ml	: Mililitre
ml/kg	: Mililitre/Kilogram
MBq	: Megabekerel
mCi	: Miliküri
Yb	: İterbiyum
İn	: İndiyum
cc	: Santimetreküp
IU	: International Unit
SD	: Standart Sapma
kDa	: Kilodalton
Ark.	: Arkadaşları

ŞEKİLLER LİSTESİ **SAYFA**

Şekil 1: Böbreğin anatomik yapısı 5
Şekil 2: Nefronun anatomik yapısı 6
Şekil 3: Nefronda glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyon 7
Şekil 4 : Gates metodunda böbrek ve geri plan ilgi alanlarının çizimi 23
Şekil 5 : Sistatin-c için örnek alımı 29
Şekil 6 : Doz kalibratöründe yapılan ölçümler 31
Şekil 7 : Xeleris 2.0440 iş istasyonunda renal analysis programı kullanılarak gama kamera (Gates) yöntemi ile GFR hesaplanması 32
Şekil 8 : Kanların santrifüj edilmesi ve epandorflara bölünmesi 33
Şekil 9 : Tek kan örnekleme yöntemi ile sistatin-C bazlı Rule ve Larsson formülleri arasındaki sisplatin tedavisi öncesi ve sonrası korelasyonlar 46
Şekil 10 : Tek kan örnekleme yöntemi ile sistatin-C bazlı Hoek ve Filler formülleri arasındaki sisplatin tedavisi öncesi ve sonrası korelasyonlar 47
Şekil 11 : Bröchner düzeltmeli çoklu kan örnekleme yöntemi ile sistatin-C bazlı Rule ve Larsson formülleri arasındaki sisplatin tedavisi öncesi ve sonrası korelasyonlar 48
Şekil 12 : Bröchner düzeltmeli çoklu kan örnekleme yöntemi ile sistatin-C bazlı Hoek ve Filler formülleri arasındaki sisplatin tedavisi öncesi ve sonrası korelasyonlar 49

TABLOLAR LİSTESİ **SAYFA**

Tablo 1 : Glomerüler filtrasyon hızı referans değerleri 8

Tablo 2 : Sistatin-C ile GFR hesaplama formülleri 26

Tablo 3 : Kemoterapi öncesi GFR değerleri 36

Tablo 4 : Kemoterapi sonrası tedavisi tamamlanan hastaların GFR değerleri 37

Tablo 5 : Tedavi öncesi ve sonrası GFR değerleri 38

Tablo 6: Kan kreatinin ve sistatin-C değerleri ile tüm GFR ölçüm yöntemlerinden elde edilen sonuçların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması 39

Tablo 7: Üre, kreatinin, sistatin-c değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası glomerüler filtrasyon hızları ile korelasyonu. 44

Tablo 8 : GFR ölçüm yöntemlerinin tedavi öncesi ve sonrası kendi aralarında ve birbirleri ile olan korelasyonu 45

1. AMAÇ VE KAPSAM

Akciğer kanseri, tüm kanser ölümlerinin %28'inden sorumludur. Temel olarak küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Tedavide en sık kullanılan ve en etkili olduğu bilinen ana ilaç, platin grubu (sisplatin/karboplatin) kemoterapötiklerdir (1). Bu grup ilaçların ciddi yan etkilerinden birisi glomerüler filtrasyon hızını (GFR) olumsuz yönde etkilemesidir (2). İlaç kullanımı sonrası böbrek toksisitesi açısından hastalar yakından takip edilmelidir. Tedavi öncesi, tedavi esnasında ve tedavi sonrası böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi hasta açısından önem kazanmaktadır.

Böbreğin fonksiyonlarını değerlendirmede kan üre miktarı, kan ve idrar kreatinin değerleri, renal plazma ve kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), filtrasyon fraksiyonu, intra-venöz piyelogram (IVP), dinamik ve statik böbrek sintigrafileri gibi yöntemler kullanılabilir. Rutinde en güvenilir ve uygun yol GFR'nın değerlendirilmesidir.

GFR, çeşitli biyokimyasal ve radyonüklidik yöntemlerle hesaplanabilmektedir. GFR'nın belirlenmesinde altın standart inülin klirensinin ölçülmesidir. Ancak invaziv, zaman alıcı bir tetkik olduğu ve karışık, uygulaması zor bir takım laboratuar yöntemleri gerektirdiği için pratikte kullanımı oldukça sınırlıdır (3-6).

Kliniklerde pratik olarak erkek hastalar için Cockroft-Gault formülü adı verilen, kreatinin klirensi (ml/dakika)= (140-yaş) x yağsız vücut ağırlığı(kg)/plazma kreatinin (mg/dl) x 72 eşitliği kullanılarak GFR hesaplanabilmektedir. Kadınların vücudundaki kas kitlesi daha az olduğu için bu değer 0.85 ile çarpılarak GFR elde edilir. Ancak kan kreatinin düzeyleri diyet ile et alımından etkilenmektedir. Ayrıca kronik hastalıklara bağlı yavaş kas kayıpları, glukokortikoitlerin kronik kullanımı ya da malnütrisyon GFR'daki önemli değişiklikleri maskelerken, serum kreatinin düzeyinde küçük veya fark edilmez değişikliklere neden olur (1). Bunun yanı sıra GFR %50 veya daha fazla düşmedikçe plazma kreatinin düzeyleri artış göstermemektedir (7). Yapılan bir çalışma göstermiştir ki GFR değerleri 50-120 ml/dk aralığı dışında kalan ölçümlerde ve aşırı yüksek plazma kreatinin seviyelerinde Cockroft-Gault formülü doğruluğunu yitirmektedir (8). Tüm bu nedenlerle GFR'deki

hafif ve orta derecedeki değişimleri saptamada kreatinin analizinin hassas olmadığı kabul edilmektedir.

Ayrıca 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ölçümü yapılarak ve beraberinde kan örneği alınarak GFR tayini yapılabilmektedir. Birçok hastanın eksik idrar toplaması (özellikle çocuklar ve yaşlılar) kreatinin klirensi testinin hassasiyetini ve tekrarlanabilirliğini önemli ölçüde azaltmaktadır (6). Bu nedenlerle GFR için alternatif bazı biyokimyasal parametrelerin arayışına girilmiştir.

Düşük molekül ağırlıklı proteinler bu amaçla incelenmiştir. Sistatin-C, 122 aminoasitten oluşan 13 kDa'luk memeli lizozomal sistein proteazlarının, kuvvetli, nonkovalent, yarışmacı inhibitörü ailenin bir üyesi olan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Birçok biyolojik fonksiyonu vardır. Sistein peptidazların (özellikle kathepsin B, H, L ve S) inhibisyonu yoluyla ekstrasellüler proteolizizin kontrolü, immün sistemin modülasyonu, antibakteriyal ve antiviral aktivite çabası ve beyin hasarlarında vücut cevabının düzenlenmesi bunlar arasında sayılabilir (9). İnsan vücudundaki tüm çekirdekli hücrelerden üretilebilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı olması ve proteinlere bağlanmaması nedeniyle renal glomerülerden serbestçe filtre edilir (10, 11). Proksimal renaltübüllerde reabsorbe edilir ve tamamen metabolize olur (12, 13). Sistatin-C'nin gün içerisinde belirgin bir diurnal ritmi yoktur. Diyet, yaş, cinsiyet ya da kas kitlesinden etkilenmez (9, 10, 12, 14, 15). Sabit üretim hızı, glomerülden serbestçe süzülmesi, kreatininden farklı olarak vücut kas kitlesinden etkilenmemesi nedeniyle GFR'nın değerlendirilmesi için iyi bir GFR belirteci gibi görünmektedir. Bununla birlikte sistatin-C filtrasyon belirteci olarak tam anlamıyla titizlikle incelenmiş değildir. Üriner ekskresyonun yokluğunda sistatin-C'nin üretim ve üriner klirensindeki çeşitlilikler filtrasyon belirteci olarak kullanılmasını zor bir çalışma haline getirmektedir (9). Yapılan birçok çalışma ile Sistatin-C'nin GFR ölçümünde ideal bir endojen işaretleyici olabileceği gösterilmiş olmakla birlikte inflamasyonu olan, kemoterapi gören, steroid tedavisi alan hastalarda Sistatin C ile yapılan GFR tayinlerinin doğruluğu hala tartışmalıdır (6, 10, 16).

Gama kamera yöntemi, tek kan örnekleme ve çift kan örnekleme yöntemleri GFR ölçümünde kullanılan radyonüklidik tetkiklerdir. Yapılan birçok çalışmada Cr-51 EDTA, Tc-99m DTPA ile yapılan GFR tayinlerinin inülin klirensi ile oldukça korele oldukları gözlenmiştir. Değişik hasta gruplarında ve sağlıklı bireylerde

yapılan çeşitli çalışmalarda radyonüklidik yöntemler kıyaslanmış, her üç yöntemin de birbirleri ile uyumlu oldukları gözlenmiştir (17-20).

Yapılan bir çalışmada, sisplatin, methotrexate, siklofosfamid ve ifosfamid ile tedavi edilen çocuklarda sistatin-C ile serum kreatinin konsantrasyonu ve Counahan formülü ile hesaplanan kreatinin klirensleri arasında oldukça iyi bir korelasyon bulunmuş (21). Buna karşılık kemoterapi alan çocuklarda sistatin C'nin böbrek fonksiyonlarını doğru bir biçimde gösterip gösteremediğini araştırmak amacı ile Tc99m-DTPA kullanılarak yapılan bir çalışmada, kemoterapi alan ve almayan iki ayrı gruptan kemoterapi alanlarda böbrek fonksiyonlarının gösterilmesinde sistatin C'nin iyi bir işaretleyici olmayabileceği söylenmiştir. Kemoterapi almayan grupta Tc99m-DTPA uygulanarak hesaplanan GFR ile sistatin-C ve sistatin-C değerinden hesaplanan GFR değerleri arasında korelasyon gayet iyi bulunmuştur. Ancak kemoterapi alan grupta korelasyon oldukça zayıf bulunmuştur. Çalışmacılar bu durumu kemoteropatiklerin böbreğin tübüler fonksiyonu üzerine olan olumsuz etkisine bağlamışlardır (10). Ancak mevcut literatürde, nefrotoksik kemoteropatik kullanan erişkin hasta grubunda, sistatin-C ve radyonüklidik yöntemlerle GFR ölçümü korelasyonunu inceleyen çalışma oldukça azdır. Nakai ve arkadaşlarının 82 kanserli ve 276 kanser hastası olmayan bir grupta yapmış oldukları bir çalışmada sistatin-C'nin GFR için her zaman iyi bir belirteç olmadığı sonucuna varmışlardır (22).

Bu nedenlerle sisplatin tedavisi alan akciğer kanserli hastalarda kan üre, kreatinin ve sistatin-C değerlerinin, kreatinin klirensinin (aMDRD), sistatin-C bazlı GFR hesaplama formüllerinin, radyonüklidik GFR hesaplama yöntemlerinin korelasyonları çalışmasını planladık. Çalışmamızda birincil amaç, sisplatin tedavisi öncesinde Sistatin-C ile hesaplanan GFR ile radyonüklidik yöntemlerle hesaplanan arasındaki korelasyona bakmak, bu korelasyonu tedavi sonrasında değerlendirmek ve uygulanan tedavi sonrası korelasyonunun bozulup bozulmadığını incelemek olarak belirlendi.

Ayrıca ikincil amaç olarak farklı radyonüklidik GFR ölçüm yöntemlerinin kendi aralarındaki ve diğer biyokimyasal yöntemlerle olan korelasyonu da incelenecektir.

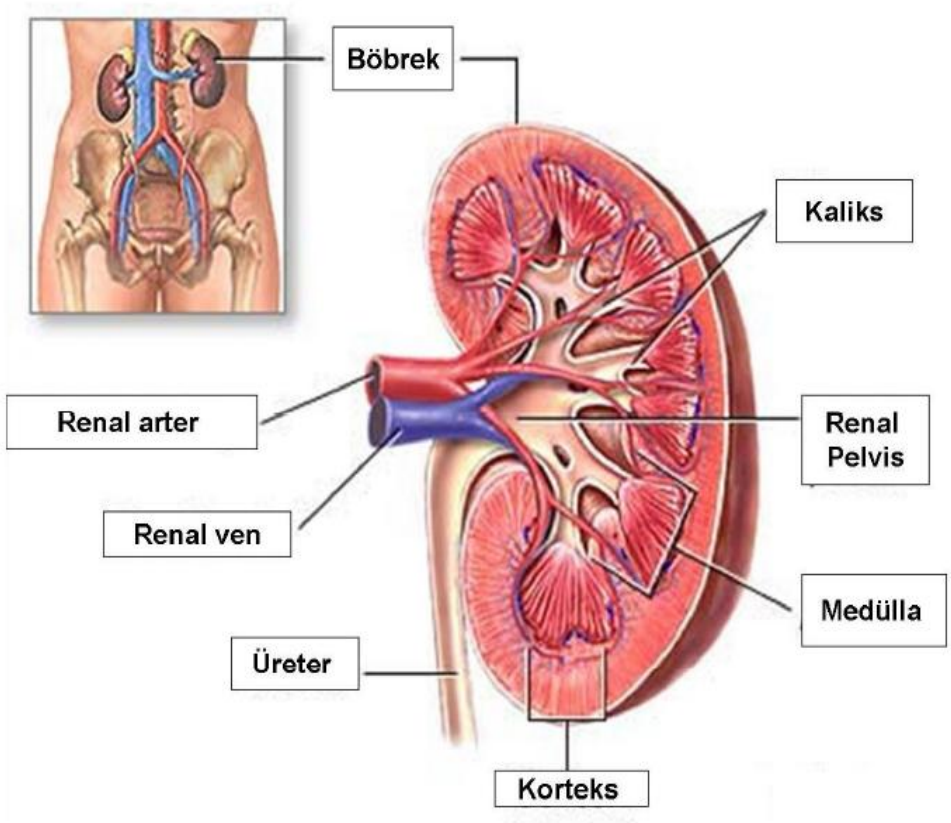
Gerek tek kan örnekleme gerekse çoklu kan örnekleme yöntemleri ile GFR tayini, nükleer tıp ünitelerinde hem hasta hem de çalışan için uygulaması zaman

alıcı işlemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Gama kamera yöntemi ile yapılan ölçümlerin uygulaması daha kolay olup daha çabuk sonuç alınabilmektedir. Kemoterapi görmekte olan hastalarda gama kamera yöntemi ile daha doğru sonuçlar verdiği düşünülen çift kan örnekleme arasında korelasyon gösterilebilirse, tek kan örnekleme ya da çift kan örnekleme yöntemlerine gerek duyulmaksızın, daha kısa süre içerisinde iş yükünü artırmadan ve hastayı uzun süre tetkik amacı ile bekletmeden sadece gama kamera yöntemi ile tetkik edebilmek mümkün olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbreğin Basit Anatomisi Ve Temel Fonksiyonları

Böbrekler batın arka duvarında peritoneal kavitenin dışında torakal 12. ile lumbal 3. vertebralar düzeyinde yer alırlar. Her bir böbreğin hilus olarak adlandırılan medial kenarları renal arter ve ven, lenfatikler, sinir ve üreter içerir. Üstten aşağıya doğru ikiye ayrılacak olurlarsa iki temel bölge dikkati çeker. Bunlar korteks ve medulladır. Medulla renal piramit adı verilen konik şekildeki birçok bölüme ayrılmıştır. Her piramidin üst kısmı korteksle, alt kısmı ise önce küçük ve büyük kaliksleri ve daha sonra renal pelvisi oluşturacak olan renal papilla ile bağlantılıdır. Renal pelvis de alt kısmında üreteri oluşturur (şekil 1).



Şekil 1: Böbreğin anatomik yapısı

Böbreklerin birçok temel fonksiyonu vardır. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz.

. Metabolik atıkların ve yabancı kimyasalların vücuttan atılması,

. Sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesi,

. Vücut sıvı osmolaritesinin ve elektrolit konsantrasyonlarının düzenlenmesi,

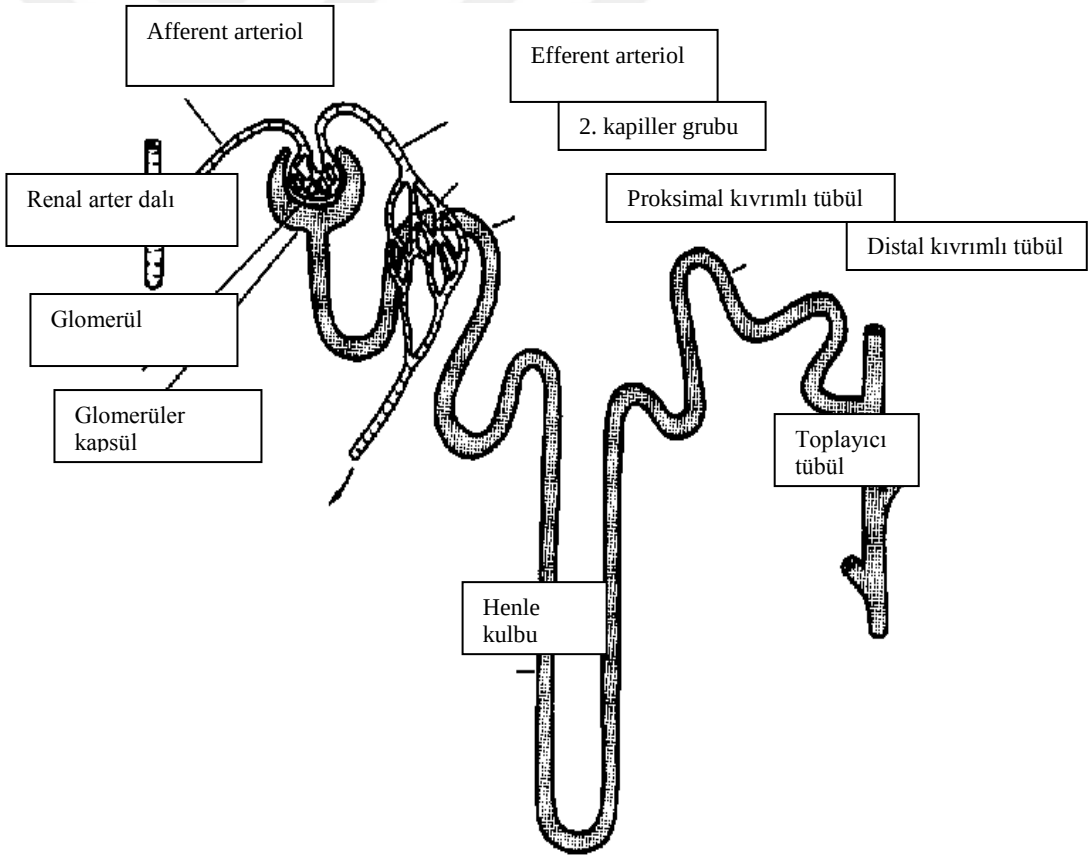
. Arteryal kan basıncının düzenlenmesi,

. Asit-baz dengesinin düzenlenmesi,

. Hormonların sekresyon, metabolizma ve ekskresyonu,

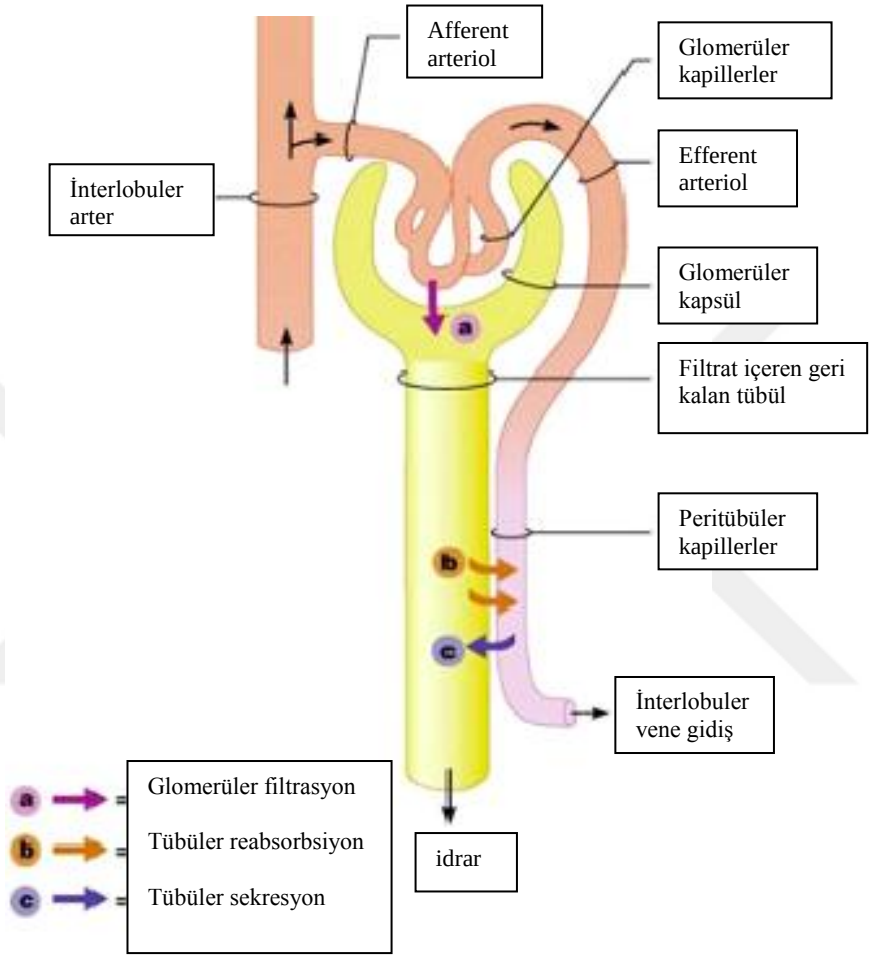
. Glukoneogenesis.

Böbreklerde atılım işlevi için fonksiyonel ünite nefrondur. Yapılan hesaplara göre her bir böbrekte 1-1,5 milyon kadar nefron bulunmaktadır. Nefron; glomerul, proksimal tübül, henle kulbu, distal tübül ve toplayıcı kanaldan oluşur (Şekil 2). Toplayıcı kanallar birleşerek renal kaliksleri meydana getirir.



Şekil 2: Nefronun anatomik yapısı

Nefronda glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon ve tübüler geri emilim olayları sonucunda idrar oluşur (Şekil 3). (23, 24)



Şekil 3: Nefronda glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyon

2.2. Glomerüler Filtrasyon

Glomerüler filtrasyon, plazmanın filtrasyon membranından ultrafiltrasyonla süzülerek Bowman kapsülü aralığına geçmesidir. Böbrek fonksiyonel kapasitesinin en duyarlı ve özgül ölçüsü GFR'dır. GFR, fonksiyonel nefron sayısının göstergesi

olarak da düşünülebilir. GFR, her iki böbrekte bir dakikada oluşan glomerüler filtrat miktarıdır ki normal bir erişkinde ortalama 125 ml/dk'dır (23). Bununla birlikte kadınlarda ve erkeklerde değişik yaş gruplarında referans değerler çeşitlilik göstermektedir (Tablo 1) (15).

Tablo 1: Glomerüler Filtrasyon Hızı Referans Değerleri

PREMATÜRELER	>0,5 mL x dakika^{-1} x kilogram^{-1}	
YENİ DOĞAN	>10 mL x dakika^{-1} x (m^2)$^{-1}$	
2-8 HAFTALIK ÇOCUKLAR	16,3-44,6 mL x dakika^{-1} x (1,73m^2)$^{-1}$	
3-12 AYLIK ÇOCUKLAR	>70 mL x dakika^{-1} x (1,73m^2)$^{-1}$	
1-20 YAŞ ARASI	>80 mL x dakika^{-1} x (1,73m^2)$^{-1}$	
YETİŞKİNLER	**ERKEK** **mL x dakika^{-1} x (1,73m^2)$^{-1}$**	**KADIN** **mL x dakika^{-1} x (1,73m^2)$^{-1}$**
20-29	77-179	71-165
30-39	70-162	64-149
40-49	63-147	58-135
50-59	56-130	51-120
60-69	49-113	45-104
70-79	42-98	39-90
80-89	35-81	32-75

Christian Thomas, Lothar Thomas. Renal Failure-Measuring the Glomerular Filtration Rate. Dtsch Arztebl Int 2009; **106(51–52)**: 849–54

2.3. Glomerüler Filtrasyon Hızı

GFR ölçümü için kullanılan yöntemlerin çoğu, endojen veya eksojen maddelerin böbrekler tarafından temizlenme kabiliyetlerini kapsar. Böbreklerin birim zamanda bir maddeden tamamen temizlediği plazma volümü o maddenin **renal klirensi** olarak tarif edilir ve "**Cs=(UsxV)/Ps"** formülü ile hesaplanır.

Cs: Dakikada maddeden temizlenen plazma miktarı (klirens)

Us: Maddenin idrar konsantrasyonu

Ps: Maddenin plazma konsantrasyonu

V: İdrarın mL/dk olarak akış hızı (23).

2.3.1. GFR Ölçümünde Kullanılacak İdeal Maddenin Özellikleri

GFR ölçümünde kullanılabilecek ideal madde aşağıdaki özellikleri taşıyor olmalıdır.

- Fizyolojik olarak inert olmalıdır.
- Böbrek fonksiyonlarını etkilememelidir.
- Glomerüllerden serbestçe filtre olabilmelidir.
- Tübüllerden geri emilmemeli veya sekrete edilmemelidir.
- Böbrekte metabolize olmamalı, depo edilmemeli veya sentez edilmemelidir.
- Plazma proteinlerine bağlanmamalıdır.
- Plazma konsantrasyonu sabit olmalıdır. (23)

2.3.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı Ölçümü

Kreatinin klirensi, inülin klirensi, radyonüklidik yöntemler (tek kan örnekleme, çoklu kan örnekleme, üriner klirens ve gama kamera) ve sistatin-C bazlı formüller, GFR ölçümünde kullanılmakta olan belli başlı yöntemlerdir.

2.3.3. Kreatinin İle Glomerüler Filtrasyon Hızı Ölçümü

Kreatin sentezi, glisin, metiyonin ve arjinin aminoasitleri ve L-arjinin:glisin amidinotransferaz, metiyonin adenosiltransferaz ve guanidinoasetat methiltransferaz enzimleri ile meydana gelir (25). Kreatin karaciğerde ve pankreasta sentezlendikten sonra kaslara ve beyine taşınır. Kreatin kinaz enzimi ve adenozintrifosfat adenozindifosfat dönüşümü aracılığıyla fosforlanarak yüksek enerjili kreatinfosfata dönüşür. Kreatinin, kreatin metabolizmasının kaslardaki son ürünüdür. Kreatin ve kreatininfosfatın %1,5-2'si günlük olarak nonenzimatik yollarla kreatinine dönüşmektedir (26). Bu dönüşüm az miktarda da olsa protein alımından, fizik

aktiviteden, idrar akımından ya da protein katabolizmasından etkilenmektedir. Kreatininin hemen hemen tamamına yakını glomerüler filtrasyonla temizlenmektedir. Bir kısmı ise tübüler sekresyona uğrar. Bu durum GFR'nın normalden yaklaşık olarak 20 ml/dk daha düşük ölçülmesine neden olmaktadır. Serum kreatinin konsantrasyonu GFR ile orantılıdır fakat logaritmik bir ilişki göstermektedir (24).

GFR kreatinin klirensi aracılığıyla hesaplanabilmektedir. Kadınlarda kas kitlesinin az olmasına bağlı olarak erkeklere göre %10 daha düşük çıkar. Bununla beraber antropometrik ölçümlerle elde edilen vücut ağırlığına dayalı düzeltme faktörleriyle cinsiyetler arasındaki bu fark ortadan kaldırılabilmektedir. Vücut yüzey alanına göre yapılan düzeltme ilerleyen yaşla birlikte kas kitlesindeki kayba bağlı olarak doğru sonuçlar vermeyebilir (23).

Glomerüler filtrasyonun bozulmasıyla birlikte kreatinin üretimi ile renal atılımı arasındaki denge bozulur ve böylece yeniden denge kurulana kadar serum kreatinin seviyeleri artar. GFR düzelene kadar kreatinin artışı sürer. Böylece kreatinin renal yetmezliğin takibinde kullanılan bir işaretleyici haline gelir. Ancak akut böbrek yetmezliği gibi dengesiz durumlarda kreatinin iyi bir GFR indeksi olmaktan çıkar. Örneğin hızlı bir biçimde %50'lik GFR kaybına uğranmış olsa da kreatinin yaklaşık 3-4 gün sonra yükselişe geçecektir. Bu durum akut dönemde hastaya müdahale şansını azaltmaktadır. Ayrıca serum kreatinin düzeyleri GFR %50 değer kaybetmedikçe etkilenmeyeceğinden çok da iyi bir GFR indeksi sayılmaz (24).

Kreatinin düzeylerinden GFR hesaplanmasında kullanılan birçok formül mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanı Cockcroft-Gault formülüdür. Bu formüle göre:

CrCl=(140-yıl olarak yaş)xkg olarak ağırlık/SCr(mg/dl)x72

Burada CrCl kreatinin klirensi, SCr ise serum kreatinin düzeyidir. Kadınlarda bu formülle bulunan değer 0.85 ile çarpılır. Bu formülde ağırlık yerine yağsız vücut ağırlığı da kullanılabilmektedir.

Erkeklerde yağsız vücut ağırlığı hesaplaması:

50kg+(2,3x60 inç üzerindeki her bir inç boy)

Kadınlarda yağsız vücut ağırlığı hesaplaması:

45,5kg+(2,3x60 inç üzerindeki her bir inç boy)

Bu formülün çeşitli sınırlılıkları vardır. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz.

1. Çocuklar için uygun değildir.
2. 70 yaşından büyük hastalarda kreatinin klirensi normal değerin altında bulunur.
3. Kreatinin klirensi 60 ml/dk'nın üzerinde ise doğruluğu düşüktür.
4. Stabil renal fonksiyonlar gerektirir.

Bu sınırlılıklara karşın kullanışlı ve son derece ucuz bir yöntemdir (24).

Kan kreatinin düzeyine göre GFR hesaplanmasında kullanılan başka bir formül de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) olarak bilinen formüldür. MDRD formülü 1628 kronik böbrek yetmezlikli hastanın dahil edildiği bir çalışmada I-125 iyotalamat renal klirensi baz alınarak çoklu regresyon analizleri ile geliştirilmiştir. Formülün validasyonu vücut yüzey alanına göre düzeltilen GFR'ye karşı yapıldığı için Cockcroft-Gault formülünün aksine hesaplanan GFR ml/dk/1.73 m2 olarak ifade edilmektedir ve vücut yüzey alanına göre normalizasyona gerek duyulmamaktadır (27, 28).

MDRD = 170 x (Serum Kreatinini)$^{-0.999}$ x (Yaş)$^{-0.176}$ x (BUN)$^{-0.170}$ x (Alb)$^{0.318}$ (0.762 Kadın) x (1.210 siyah ırk) eşitliği ilk geliştirilmiş olan formüldür. Daha sonra klinik kullanımı kolaylaştırmak için 4 değişkenli kısaltılmış (abbrevated) aMDRD formülü (yaş, cinsiyet, ırk, kreatinin) geliştirilmiştir.

aMDRD = 186.3 x (Serum Kreatinini)$^{-1.154}$ x (Yaş)$^{-0.203}$ x (0.742 Kadın) x (1.210 siyah ırk) (28).

Cockcroft-Gault ve MDRD formüllerini kıyaslayan bugüne kadarki en büyük çalışma Froissart ve ark. tarafından Ocak 1990-Nisan 2004 tarihleri arasında Cr51-EDTA ile GFR hesaplanan 2095 siyah olmayan Avrupalı erişkinde yapılmıştır. Bu çalışmada bireylerin 1933'ünde kronik börek hastalığı varken 162 tanesi sağlıklı böbrek vericisiydi. Cockcroft-Gault GFR hesaplaması vücut yüzey alanına göre düzeltilmiştir. MDRD ve Cockcroft-Gault formüllerinin ikisi de minimal fark gösterdiler (sırasıyla 0.99 ve 1.94 mL/dk/1.73 m^2). Seçilmiş yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi alt gruplarında Cockcroft-Gault formülünün farkı MDRD'ye göre her zaman daha büyük bulunmuştur. Tüm olgularda MDRD formülü en az Cockcroft-Gault formülü kadar iyi doğruluk göstermekteydi. Cockcroft-Gault formülünün

doğruluğu, asıl olarak 65 yaşın altındaki ve GFR değeri 60 mL/dk/1.73 m^2'nin altında olan bireylerde, zayıftı. Her iki formülün de kesinliği iyi değildi (MDRD için standart sapmanın farkı 13.7 mL/dk/1.73 m^2, Cockcroft-Gault için 15.4 mL/dk/1.73 m^2). K/DOQI göre evrelendirildiğinde, bireylerin sadece %70.8'i ve %67.6'sı MDRD ve Cockcroft-Gault formüllerine göre doğru olarak evrelenmişti (27).

Cockcroft-Gault formülünün avantajları: Daha yaygın olarak bilinmesi, hatırlanmasının kolay oluşu ve MDRD formülüne göre daha yaygın olarak kabul edilmiş olmasıdır. Buna rağmen, MDRD formülü ile hastanın ağırlığının bilinmesine gerek yoktur, vücut yüzey alanına göre düzeltmeye ihtiyaç duyulmaz ve bu formülün GFR 60 mL/dk/1.73 m^2'nin altında olduğunda Cockcroft-Gault formülüne göre daha iyi kesinlik ve doğruluk gösterdiği bilinmektedir (28).

Bunun dışında 24 saatlik idrardaki ve plazmadaki kreatinin düzeylerine bakarak, klirens hesaplamasının temel formülü olan Cs=(UsxV)/Ps eşitliği kullanılarak kreatinin klirensinin hesaplanması mümkün olabilmektedir. Kreatininin hafif tübüler sekresyona uğruyor olması, 24 satlik idrar toplama gerekliliği, kan örneklemesinin idrar toplama işleminin ortasında yapılmasının gerekliliği ve hızlı renal fonksiyon değişikliklerinde kullanılamıyor olması gibi nedenlerle sınırlılıkları vardır (24).

2.3.4. İnülin Klirensi İle GFR Hesaplanması

GFR ölçümünde kullanılacak ideal maddenin özellikleri göz önünde bulundurulduğunda inülin, renal tübüler reabsorbsiyon veya sekresyonunun olmaması ve tamamen glomerüler filtrasyon ile atılıyor olması nedeniyle GFR ölçümü için altın standart olarak kabul edilir (23). İnülin yıldızçiçeği köklerinden ve İsrail enginarından derive edilen bir fruktoz polisakkarittir (24).

İnülin klirensi yöntemi ile GFR hesaplanması tetkikinden önceki geceden sonra hasta aç kalmalıdır. Tetkikten önceki 1 saat hidrate edilir. Enjeksiyon ve örneklemeler için iki ayrı venöz damar yolu açılır (29). İnülin enjeksiyonundan önce idrar ve kan örnekleri alınır (30). İnülin, intravenöz yükleme dozunun ardından sürekli infüzyon şeklinde belirli bir konsantrasyona ulaşılana kadar gene intravenöz yoldan verilir (31). İnfüzyonun 1. saatinde ilk kan ve idrar örnekleri toplanır. Sonrasında 5 saate kadar her 30 dakikada bir örnekler toplanmaya devam edilir.

$GFR_{inülin} = U_{inülin}$ x V / $P_{inülin}$ formülü ile hesaplama yapılır.

$U_{inülin}$ = İdrar inülini

$P_{inülin}$ = Plazma inülini

V = İdrar akım hızı (mL/dakika) (30)

İnülinin enjekte edilebilir formunun elde edilmesinin ve kullanımının zor, işlemin zaman alıcı olması, kan ve idrar örneklerindeki miktarlarının saptanmasındaki güçlükler, mesaneye katater takılmasının gerekliliği ve diğer yöntemlere göre daha fazla sayı ve sıklıkta idrar ve plazma örneklerinin alınmasının gerekliliği inülin klirensinin dezavantajları olarak göze çarpmaktadır (23).

2.3.5. Glomerüler Fonksiyonun Radyonüklidik Yöntemlerle Değerlendirilmesi

GFR ölçümü renal fonksiyonların değerlendirilmesinde son derece önemli bir yere sahiptir. GFR temelde klirens metoduyla ve bunların içerisinde de en doğru biçimde inülin klirensi ile değerlendirilebilmektedir. Bununla beraber inülin kullanımı konusundaki sınırlılıklardan yukarıda bahsedilmişti. Sonuç olarak kreatinin klirensi günlük hayatta kliniklerde sık kullanılır bir uygulama haline gelmiştir. Ancak kreatinin klirensi metodunun da birtakım sınırlılıkları olması nedeniyle değişik GFR hesaplama yöntemleri arayışına gidilmiştir. Bu amaçla çeşitli radyonüklidik yöntemler geliştirilmiştir (24).

Genel olarak GFR ölçümünde kullanılan radyonüklidik tetkikler, Effective Renal Plasma Flow (ERPF) temelli renografi klinik pratikte ortaya atıldıktan sonra geliştirilmiştir. İnülinin kimyasal yapısı radyoaktif izotoplarla kolay işaretlenmesine izin vermemekle birlikte C-14, I-125, I-131 ve Cr-51 ile çeşitli başarılı işaretlemeler gerçekleştirilmiştir (20, 32-34). Co-57 ile işaretli B12 vitamini ile GFR ölçümü girişimleri olmuşsa da, proteinlerle bağlanması nedeniyle doğru sonuçlar vermemiştir. Diatrizoate (DZT) ve iyotalamat I-125 ile işaretlenerek GFR ölçümlerinde kullanılmışlardır (35-37). DZT ayrıca I-131 ile de işaretlenerek GFR ajanı olarak kullanılabilmektedir. Ancak bu ajanlar renal görüntülemeye izin vermezler. Bu nedenle sadece GFR ölçümünde kullanılabilirler. Sıklıkla kullanılan radyonüklidler ve radyonüklidik yöntemler I-125 iyotalamat, Cr-51 EDTA ve Tc-

99m ile çoklu kan örnekleme, tek kan örnekleme, üriner klirens tekniği ve gama kamera (Gates) yöntemi olarak sıralanabilir.

2.3.5.1. I-125 İyotalamat İle GFR Ölçümü:

I-125 iyotalamat ile GFR ölçümü tetkiki için hastaya tiroit bezi blokajı amacıyla çalışmadan önceki akşam 10 damla lugol solusyonu verilir. Radyoizotop enjeksiyonu için venöz damar yolu açılır. 0.4 ml/kg infüzyon sıvısı içerisinde 0,6 MBq I-125 iyotalamat intravenöz yoldan verilir. Bunun hemen ardından 100 ml serum fizyolojik içerisine hazırlanan 4 MBq ^{131}I-hippuran ve 3 MBq I-125 iyotalamat infüzyon pompası ile gönderilir. İnfüzyon hızı kreatinin klirensi 60 ml/dakikanın üzerinde olan hastalarda 12 ml/saat, 30-60 ml/dakika arasında olanlarda 9ml/saat. 30 ml/dakikanın altında olanlarda ise 6 ml/saat olarak ayarlanır. Hasta her saat başına 200 ml sıvı ile hidrate edilirler. İnfüzyon başlangıcından sonraki 2, 4 ve 6. saatlerde idrar ve kan örnekleri alınır. Bir gama sayacı ile alınan örneklerin aktiviteleri (sayım/dakika) belirlenir ve bu aktivite miktarları uygun formüllerde kullanılarak GFR hesaplanır (38, 39).

2.3.5.2. Cr-51 EDTA İle GFR Ölçümü:

Cr-51 EDTA ile GFR ölçümü için hastalar tetkikin bir gün öncesinden, diüretik etkisi olması nedeniyle, kafein içeren içeceklerden ve yiyeceklerden uzak durmalıdır. Ayrıca aşırı proteinli gıdalar tüketilmemelidir. Tetkik sabahı hafif bir kahvaltı önerilir. Hastalar çekim öncesinde 200 ml/saat sıvı ile hidrate edilmelidir (40). Hastaya güvenilir bir venöz damar yolu açılır. 3,7 MBq Cr-51 EDTA bu damar yolundan bolus olarak enjekte edilir. Enjeksiyon öncesinde ve sonrasında damar yolu 1 ml serum fizyolojik (%0,9 NaCl) ile yıkanır (41). Tercih edilen yönteme göre, enjeksiyondan sonraki 2-5. saatler arasında 2-4 ya da 3-4. saatlerde tek kan örneklemesi yapılır (40). Alınan örnekler 3600 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edilir. Elde edilen plazmanın 3 mililitresindeki aktivite miktarı (sayım/dakika) Cr-51'in enerji seviyesinde (320 keV) gama sayacı ile ölçülür (42).

SI-GFR_{BSA} = V_D x (0,693/$T_{1/2}$) x (1,73/vücut yüzey alanı) eşitliği kullanılarak GFR hesaplanır.

V_D = dağılımın volümü

$T_{1/2}$ = yarılanma zamanı

Vücut yüzey alanı = 0,024265 x ağırlık ^{0,5378} x boy ^{0,3964}

Son olarak Bröchner-Mortensen düzeltmesi kullanılarak hesaplama tamamlanır (43).

2.3.5.3. Tc-99m DTPA İle GFR Ölçümü

2.3.5.3.1. Tc-99m DTPA hazırlanması:

Ticari DTPA kitleri genellikle azot atmosferi altında liyofilize formda kalay klorür dihidratın uygun bir miktarını içeren DTPA'nın pentasodyum ya da kalsiyumtrisodyum tuzlarından elde edilir. İşaretleme oksidansız teknesyum perteknetatın kit içerisine verilmesi ile gerçekleşir. İşaretleme verimi %95'in üzerinde olmalıdır. Sulandırıldıktan sonra 6 saat raf ömrü vardır. Kitin işaretleme öncesi ve sonrası 15-30 ^{0}C ısı aralığında saklanması önerilmektedir. Tc-99m DTPA milimolar miktarlarda teknesyumun kit içerisine konulmasından sonra kalay iyonu redüksiyonu yoluyla oluşmaktadır. Teknesyumun oksidasyon derecesi +4 değerliktedir. Tc-99m DTPA'ın öncelikli kullanım alanları renal akım çalışmaları, glomerüler filtrasyon ölçümü ve akciğer ventilasyon çalışmalarıdır. Ayrıca stres ve istirahat radyonüklid ventrikülografi çalışmalarında, serebral şant açıklığı ve serebrospinal sıvı kaçağı araştırmalarında da kullanılabilmektedir. Tc-99m DTPA, GFR ölçümü için hazırlanmışsa, işaretlenmiş kitin içerisinde meydana gelebilecek bozulmalar GFR ölçümünü olumsuz yönde etkileyebileceği için hazırlandıktan sonraki 1 saat içerisinde kullanılmalıdır (44).

2.3.5.3.2. Tc-99m DTPA'nın Kalite Kontrolü:

Tc-99m DTPA'nın radyokimyasal saflığının değerlendirilmesinde ince tabaka kromatografisi plakaları ile iki basamaklı mini-kromatografi yöntemim uygulanır. Çözücüler; 1. grup: serum fizyolojik veya bidistile su, 2. grup: metiletilketon veya asetondur. Teknesyum perteknetat her iki grup çözücüde ilerleyerek öne gider. Hidrolize teknesyum ise her ikisinde de başlangıçta kalır. İşaretli madde 2. grup çözücülerde başlangıçta kalırken 1. grup çözücülerde ilerler. Teknesyum perteknetat miktarı 2. grup çözücüde ilerleyen kısımdan, hidrolize teknesyum miktarı 1. grup çözücüde başlangıçta kalan kısımdan öğrenilir. Her ikisi toplanıp 100 den çıkartılarak radyokimyasal saflık hesaplanır (45).

Tc-99m DTPA ile GFR ölçümü yapılacak olan hastalar Cr 51 EDTA ile GFR ölçümünde olduğu gibi, bir gün öncesinden diüretik etkisi nedeniyle kafein içeren içeceklerden ve yiyeceklerden uzak durmalıdır. Ayrıca aşırı proteinli gıdalar tüketilmemelidir. Tetkik sabahı hafif bir kahvaltı önerilir. Hastalar çekim öncesinde 200 ml/saat sıvı ile hidrate edilmelidir (40). 111-185 MBq (4-5 mCi)'lik hasta dozu ve 37 MBq (1 mCi) standart solüsyon dozu enjektörlere çekilir ve %0,9 NaCl ile 1 ml'ye tamamlanır. Her iki enjektördeki aktivite miktarları (MBq ya da mCi) ve bu dozların enjektörlere çekilme anındaki ortam geri plan aktivitesi not edilir. Dinamik böbrek sintigrafisi çekim protokolüne göre hasta gama kameraya yatırıldıktan sonra intra-venöz yol ile bolus tarzda enjeksiyon yapılır. Eş zamanlı olarak standart solüsyona (500 ml %0,9 NaCl) önceden hazırlanmış olan radyofarmasötik enjekte edilir. Enjeksiyon sonrası boş enjektörlerde kalan aktivite miktarları ölçülerek not edilmelidir. Enjeksiyondan sonraki 2-4. saatlerde kan örneklemeleri yapılarak 3. saat örnek ile tek kan 2 ve 4. saat örneklemeler ile çok kan örnekleme yöntemlerine göre GFR ölçümleri hesaplanır (3).

Tc-99m DTPA ile dört farklı yöntemle GFR ölçümü yapmak mümkündür. Bunların ikisi kan örnekleme teknikleridir ki **tek kan örnekleme** ve **çoklu kan örnekleme** metodları olarak bilinirler. Üçüncüsü **idrar örnekleme** yöntemidir. Dördüncüsü ise kan ve idrar örneklemeye ihtiyaç duyulmayan **gama kamera** yöntemidir (46, 47).

2.3.5.3.3. Çoklu Kan Örnekleme Tekniği

Tc-99m DTPA enjeksiyonundan sonraki 4 saat içerisinde çeşitli zamanlarda kan alınarak, Tc-99m DTPA'nın plazmadan temizlenme eğrisinin elde edilmesi ve eksponansiyel analizlerin uygulanması yoluyla GFR ölçümü yapılmasıdır. DTPA temizlenme eğrisinin multikompartman analizleri, ERPF ölçümüne benzer bir formül ile GFR hesaplanmasında kullanılabilir. GFR yaklaşık olarak ERPF'nin %20'si kadardır. DTPA'nın plazmadan temizlenmesi, I-131 ortoiodohippurattan (OIH) daha yavaştır. Bu nedenle kan örneklemelerinin ERPF ölçümlerine göre daha uzun bir zamana taşınması gerekmektedir. DTPA'nın plazma kinetiği, ajanın vasküler ve ekstravasküler yatakta karıştıktan sonra idrara klire olması şeklindeki çift kompartman kavramıyla açıklanabilir. Bu iki kompartman, karışmanın tamamlanmasıyla fonksiyonel tek bir havuz haline gelir. Ajanın plazmadan temizlenmesi glomerüler filtrasyon yoluyla olmaktadır (24).

Çoklu kan örneklemesinde, en iyi örnekleme zamanlarının tespitine yönelik, değişik zamanlardaki çoklu ölçümleri kıyaslayan çalışmalar yayınlanmıştır. İki kan örnekleme metodu bunların içerisinde uygulanabilir en basit ve doğru yöntem olarak göze çarpmaktadır. Duffy ve arkadaşları 1982'de yayınladıkları bir makalede DTPA enjeksiyonu sonrası 2 ve 4. saatlerde alınan örneklerle hesaplanan GFR'lerin Cr-51 EDTA ile hesaplananlarla benzerlik gösterdiğini rapor etmişlerdir (48).

Waller ve arkadaşları 1987'de yayınladıkları çalışmalarında Tc-99m DTPA enjeksiyonu sonrası 1. saatten başlayarak her yarım saatte bir kan örneklemesi yapmak yoluyla toplam 7 kan örneği almışlar. Bunların arasında yaptıkları karşılaştırma sonrası 2 ve 4. saatlerde alınan kanlarla yapılan hesaplamaların mükemmel düzeyde korelasyon gösterdiklerini saptamışlardır (49).

$[Dln(P1/P2)/(T2-T1)]^{[(T1lnP2)-(T2lnP1)]/(T2-T1)}$ eşitliği kullanılarak çift kan örnekleme yöntemiyle GFR hesaplaması yapılmaktadır. Bu formülde:

D= enjekte edilen total doz sayımı (cpm)

P1= T1 zamanındaki aktivite ($cpm.ml^{-1}$)

P2= T2 zamanındaki aktivite ($cpm.ml^{-1}$)

T1=120. dakika

T2=240. dakika (3, 50).

Bu formül ile elde edilen değerler, 1,73 m^2 vücut yüzey alanına göre normalize edilmelidir. Bu amaçla kullanılan belli başlı iki yöntem mevcuttur.

2.3.5.3.3.1. Doğrusal Düzeltme Yapan Chantler Yöntemi

$Kl_1 = 0{,}87 \text{ X } Kl_2$

Kl_1 : Düzeltilmiş klirens değeri (ml/dk/1,73m^2)

Kl_2 : Düzeltilmemiş klirens değeri (ml/dk/1,73m^2)

Bu yöntemle yapılan düzeltmeler normal ve yüksek klirens değerleri için yeterli olmakla birlikte düşük klirens değerlerini olduğundan daha düşük hesaplamaktadır (51, 52).

2.3.5.3.3.2. Bröchner-Mortensen Yöntemi

$Kl_1 = (11{,}01 \text{ X } Kl_2) - (0{,}0017 \text{ X } Kl_2^2)$

Kl_1 : Düzeltilmiş klirens değeri (ml/dk/1,73m^2)

Kl_2 : Düzeltilmemiş klirens değeri (ml/dk/1,73m^2)

Bu yöntem yüksek klirens değerlerini olduğundan daha yüksek gösterebilir (52, 53).

2.3.5.3.4. Tek Kan Örnekleme Tekniği

Teknik enjekte edilen aktivitenin plazmadan alınan örneklerdeki aktiviteye bölünmesiyle elde edilen, ajanın plazma klirensi ile hacim dağılımı arasındaki ilişkiye dayanmaktadır. Tek kan örneklenmesi ile plazma klirensi tekniği kullanılarak total GFR hesaplanması metodu Russel ve arkadaşları tarafından 1985 yılında ortaya konmuştur. Bu işlem için en uygun örnekleme zamanını 180. dakika olarak göstermişlerdir. Teknik temel olarak 180. dakikadaki plazma DTPA düzeyinin ölçülmesi ve bunun invitro laboratuar tekniği kullanılarak enjekte edilmiş olan ajanın miktarı ile karşılaştırılması prensibine dayanmaktadır. Belirlenmiş bir zamanda plazmada arta kalmış olan enjekte edilen ajanın yüzdesi, GFR normal olan insanlarda başlangıçtakine göre oldukça düşük bulunacaktır. Ancak azalmış olan renal

fonksiyonlarda Tc-99m DTPA klirensi bozulur ve bu durum DTPA'nın yüksek kan konsantrasyonlarıyla sonuçlanır (24).

Russel ve arkadaşları, Tc-99m DTPA ve Yb-169 DTPA kullanarak 8 kan örneklemesi (10, 20, 30, 45, 60, 120, 180 ve 240. dakikalar) almak yoluyla yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmada, 1. ve 4. saatlerdeki ölçümler kullanılmak yoluyla (çift kan örnekleme) hesaplanan GFR'nın oldukça doğru sonuçlar verdiğini göstermişler. Buna karşılık tek kan örneklemede kabul edilebilir sonuçlar 180. dakikada alınan örneklerle yapılan hesaplamalarda mümkün olmuştur (24). GFR 30ml/dakika'nın altına düştüğü zaman tek kan örnekleme metodunun doğruluğu azalmaktadır (24, 54). Tek kan örnekleme rutin kullanımda GFR ölçümü için yeterlidir. Ancak özellikle doğru ölçüm gerekliliği olan çalışmalarda çoklu kan örnekleme yöntemi tercih edilmelidir (24).

Tek kan örnekleme ile GFR hesaplamaya yarayan bazı formüller şöyle sıralanabilir.

Constable metodu : ml/dakika olarak GFR'nı verir.

$24{,}5 \times (V_3 - 6{,}2)^{1/2} - 67$

V_3= 180. dakikada litredeki dağılımın volümü (55)

Dakubu metodu : 1,73 m^2 başına ml/dakika olarak GFR'nı verir.

$95{,}33\ lnV_3 - 270{,}99$

V_3= 180. dakikada litredeki dağılımın volümü (55)

Groth ve Aasted metodu : 1,73 m^2 başına ml/dakika olarak GFR'nı verir.

$(0{,}213T - 104) \times \ln(Y_t \times A/Q_0) + 1{,}88T - 928$

T = 180 (dakika olarak örneklem zamanı)

Y_t = 180. dakikadaki örneğin aktivite sayımı (cpm/ml)

A = vücut yüzey alanı (m^2)

Q_0 = total enjekte edilmiş doz sayımı (cpm) (55)

Morgan metodu : ml/dakika olarak GFR'nı verir.

$23{,}92 + 2{,}78V_3 - 0{,}0111V_3^2$

V_3= 180. dakikada litredeki dağılımın volümü (56)

Russell metodu : ml/dakika olarak GFR'nı verir.

AlnD/P + B

A = -0,278T + 119,1 + 2450/T

B = 2,886T – 1222,9 – 16820/T

D = total enjekte edilmiş doz sayımı (cpm)

P = plazma aktivitesi (cpm/ml)

T = 180 (dakika olarak örneklem zamanı) (57)

Watson'un modifiye ettiği Christensen ve Groth metodu : ml/dakika olarak GFR'nı verir.

$[-b + (b^2 – 4ac)]^{1/2} / 2a$

a = t(0,0000017t – 0,0012)

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

t = 180 (dakika olarak örneklem zamanı)

c = ECV x ln(ECV/V_t)

ECV (ml'deki ekstraselüler volüm) = 8116,6 x VYA – 28,2

V_t (180. dakikada ml'deki dağılımın volümü) = D/A_t

D = enjekte edilemiş olan doz

A_t = t zamanında plazmadaki aktivite

VYA = vücut yüzey alanı (m^2) (58, 59)

Yapılan bir çalışmada tek kan örneklemesi yapılarak, Christensen ve Groth (Watson modifikasayonlu), Constable, Dakubu, Groth ve Aasted, Jacobsson, Morgan, Russell ve Tauxe yöntemleri ile hesaplanan GFR değerleri, DTPA enjeksiyonu sonrası 2,3 ve 4. saatlerde olmak üzere çok kan örneklemesi metodu ile Brochner-Mortensen düzeltmesi kullanılarak hesaplanan GFR değerleri ile karşılaştırırlar. İleri renal yetmezlikli hastalarda, tek kan örnekleme yöntemleri, GFR değerlerini doğru bir biçimde hesaplayamamaktadır. 30mL/dakika üzerindeki GFR değerlerinde ise tüm tek kan örnekleme formülleri kabul edilebilir olarak bulunurken, tüm GFR değerlerinde Groth ve Aasted yöntemi diğer yöntemlere göre daha iyi bir korelasyon göstermektedir. Bunu, Christensen ve Groth (Watson modifikasayonlu) yöntemi ile hesaplanan değerler takip etmektedir (55).

Ilımlı ve orta derecede renal disfonksiyonlu bir hasta grubunda, çok kan örneklemesi ile hesaplanan GFR ölçümleri referans değer olarak alınan bir başka çalışmada, 7 farklı tek kan örnekleme, gama kamera ve 24 saatlik endojen kreatinin klirensi yöntemleri ile hesaplanan GFR değerleri referans değer ile karşılaştırılmıştır. Tüm tek kan örnekleme formüllerinde yakın korelasyon bulunmuştur. En yüksek doğrusal korelasyon, Christensen ve Groth (Watson modifikasayonlu) yöntemi ile elde edilen GFR değerlerindedir. Gama kamera ile yapılan hesaplamalar da referans değerler ile korelasyon göstermektedir ancak tek kan örnekleme yöntemlerine göre bu korelasyon daha zayıftır. En düşük korelasyon ise 24 saat endojen kreatinin klirensi ile hesaplanan GFR değerlerindedir (60).

2.3.5.3.5. Üriner Klirens Tekniği

Bu yöntemde GFR, enjekte edilmiş olan ajanın idrardaki miktarına göre hesaplanmaktadır. Teorik olarak bu yolla elde edilen değerlerin plazma klirensi tekniği (tek kan örnekleme, çoklu kan örnekleme) ile benzerlik göstermesi beklenmektedir (24).

Yayınlanmış olan bir çalışmada, Tc-99m DTPA enjeksiyonundan 30 dakika sonra idrar örneği alınır. Rezidü idrardaki aktivite miktarını belirlemek amacıyla işeme sonrası gama kamera ile mesane görüntüsü elde edilir. Bunlar, tek kan örnekleme yoluyla çizilen plazma aktivite ve kalpten elde edilen kan havuzu zaman aktivite eğrileri ile karşılaştırılır. Bu teknik 24 saatlik kreatinin klirensi ile kıyaslandığında oldukça iyi korelasyon göstermektedir (61). Bu teknik, içerisinde bireysel varyasyonlar için de hesaplamalar içerdiğinden avantaja sahiptir. Ancak intrarenal toplayıcı sisteme önemli miktarda Tc-99m DTPA retansiyonu nedeniyle ciddi anlamda sınırlılığı mevcuttur (24).

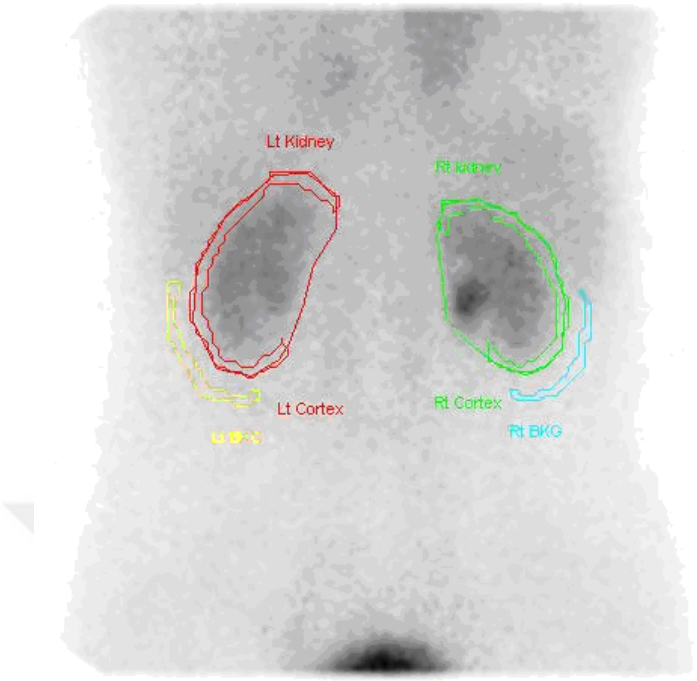
İdrar toplama tekniği ile iyotalamat klirensi de hesaplanabilmektedir. Ciddi kronik renal yetmezlikli hasta grubunda yapılan bir çalışmada Tc-99m DTPA ile I-125 iyotalamat üriner klirensleri arasında yakın bir ilişki bulunmuş. Bununla birlikte bu üriner klirens değerleri ile Tc-99m DTPA'nın plazma klirensi arasında zayıf bir korelasyon olduğu izlenmektedir (62).

2.3.5.3.6. Gama Kamera Tekniği (Gates metodu)

Gama kamera ile görüntü almak yoluyla idrar ya da kan örneklemesi yapılmaksızın hızlı bir biçimde GFR hesaplaması yapılabilen tekniktir (24). Bu metotda GFR elde edilen görüntülerden bir bilgisayar programı vasıtasıyla otomatik olarak hesaplanır (3).

Hastaya enjekte edilecek olan dozun içerisinde bulunduğu enjektörden, enjeksiyon öncesinde ve sonrasında 30 santimetre mesafeden sayım alınır. Ölü zamanı önlemek için enjektördeki doz çok yüksek tutulmamalıdır. Hasta çekim öncesinde hidrate edilmiş olmalıdır. Güvenilir bir venöz damar yolu açılan hasta sırt üstü yatırılır ve posterior pozisyondan bolus enjeksiyonu takiben önce ikişer saniyelik toplam bir dakika kanlanma ve peşinden birer dakikalık toplam 20 dakika dinamik takip görüntüleri alınır. Çekim bittikten sonra hastanın enjeksiyon bölgesinden bir dakikalık görüntü alınarak bu bölgede kalmış olan dozun sayımı hesaplanır. Daha sonra elde edilmiş olan görüntüler bir bilgisayar programı ile işlenerek GFR değeri elde edilir (63).

Gates metodunda enjeksiyondan sonra 2-3. dakikalardaki Tc-99m DTPA'nın renal tutulumu böbreklerin etrafından ilgi alanı çizilerek ve uygun geri plan çıkarımı gerçekleştirilerek hesaplanır. Böbrek ilgi alanı, her bir böbreğin etrafından korteksin tamamını çevreleyecek şekilde çizilir. Geri plan çıkarımı, böbreklerin altından çizilen ilgi alanı ile elde edilir (Şekil 4).



Şekil 4: Gates metodunda böbrek ve geri plan ilgi alanları çizimi

Fotonların atenüasyonları hasta boy ve kilosu kullanılarak hesaplanan böbrek derinliği kullanılarak düzeltilir (64). Tonnesen eşitliği olarak bilinen bu atenüasyon düzeltme formülü şu şekildedir.

Sağ böbrek derinliği (cm) = 13,3 x (ağırlık/boy) + 0,7

Sol böbrek derinliği (cm) = 13,2 x (ağırlık/boy) + 0,7 (65)

Gama kamera yönteminde ilk önce her bir böbreğin fraksiyone uptake (FU) miktarı hesaplanır.

FU = [(renal sayım / $e^{-\mu Y}$) / total enjekte edilmiş doz sayımı] x 100

Renal sayımlar renogram eğrisinin 2 ile 3. dakikaları arasındaki renal tutulumlardan hesaplanır. μ; ^{99m}Tc'in atenüasyon sabitidir (0,153). Y ise yukarıda formülünü vermiş olduğumuz Tonnesen eşitliği ile hesaplanan böbrek derinliğidir. Bu hesaplamalardan sonra GFR aşağıdaki formül ile hesaplanır.

GFR = 9,75621 x FU – 6,19843 (3)

Gama kamera (Gates) tekniğinde tüm bu hesaplamalar iş istasyonunda mevcut olan bir analiz programı tarafından yapılmaktadır. Bu analiz programında Tonnesen

eşitliğindeki formüller bulunmaktadır. Dolayısıyla bu teknikle GFR ölçümü yapılacak olan hastaların böbrek derinliklerini ayrıca hesaplamaya gerek yoktur. Hasta bilgileri programa girilirken boy ve ağırlık değerlerinin uygun bir biçimde yazılması GFR hesaplaması için yeterlidir.

Tonnesen eşitliği oturur pozisyondayken uygulanan ultrason ile yapılan ölçümler sonrasında toplam 55 hasta üzerinde yapılan bir çalışma sonrasında geliştirilmiştir. Ancak oturur pozisyondayken postür değişikliklerine bağlı olarak doğru sonuçlar vermeyebilir. Ayrıca radyonüklid renografi çalışmaları hasta yatar pozisyondayken yapılmaktadır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada, böbrek derinlikleri hasta yatar pozisyondayken çekilen bilgisayarlı tomografi görüntüleri ile hesaplanarak yaş, boy ve kiloya göre sağ ve sol böbrekler için ayrı ayrı olmak üzere böbrek derinliği eşitlikleri tanımlanmıştır. Tomografik verilere dayanan bu yeni eşitlikler, Tonnesen eşitliğinden üstün bulunmuştur (65). Yapılan başka bir çalışmada da bilgisayarlı tomografi ile elde edilen böbrek derinlik değerlerinin oldukça optimal sonuçlar verdiği gösterilmiştir (66). Ancak bilgisayarlı tomografi yüksek radyasyon dozu ve yüksek maliyeti nedeniyle böbrek derinliğini her hasta için ayrı ayrı göstermek amacıyla kullanıma çok uygun değildir.

Gama kamera tekniği ile renal fonksiyonların görüntülenerek değerlendirilebiliyor olması ve her bir böbrek için GFR'nın ayrı ayrı hesaplanabilmesi bu yöntemin önemli bir avantajıdır (24).

Yukarıda anlatılmış olan bu radyonüklidik yöntemlerden Cr-51 EDTA ile inülin klirensi oldukça iyi korelasyon göstermektedir. Bu nedenle GFR ölçümünde Cr-51 EDTA alternatif bir altın standarttır (24, 67-69). Bununla beraber fiziksel yarı ömrü 27.7 gün gibi uzun bir süredir. Ayrıca 320 keV gama enerjisi nedeniyle gama kameralar için iyi bir görüntüleme ajanı değildir (64).

Gamma kameraların geliştirilmesi, Tc-99m perteknetat ve Tc-99m işaretli renal görüntüleme ajanlarının klinik radyonüklidik renografiye yeni bakış açıları getirmiştir. Bununla beraber Tc-99m perteknetat yavaş renal ekskresyonu ve %86 oranındaki tübüler reabsorbsiyonu nedeniyle klirens belirlenmesinde uygun değildir. Dietilentriaminpentaasetat (DTPA) ile işaretli Tc-99m 1970'lerin başlarında geliştirilmiştir. DTPA kompleksi stabildir. Plazma proteinlerine çok az miktarlarda bağlanır, glomerüler filtrasyonla temizlenir ve renal tübüller tarafından etkilenmez.

In-113 DTPA ve Yb-169 DTPA klirensleri C-14 inülin ile oldukça korele sonuçlar vermişlerdir (70, 71). Ancak bu ajanlar günümüz GFR ölçüm çalışmalarında üretim sınırlılıkları nedeniyle kullanılmamaktadırlar. Tc-99m DTPA ve inülin klirensi ile ölçülen GFR değerleri kıyaslandığında Tc-99m DTPA'nın altın standart olan inülin klirensine çok yakın sonuçlar verdiği görülmüştür (17, 18, 72). Tc-99m DTPA'nın klirensi I-125 iyotalamatdan hafif düşüktür ki bunun nedeni çok az da olsa plazma proteinlerine bağlanıyor olmasıdır. Klopper ve arkadaşları 1972'de yayınladıkları bir çalışmada, bolus enjeksiyon ile normal infüzyonu karşılaştırmışlar ve bolus enjeksiyon tekniğiyle Tc-99m DTPA'nın plazma proteinlerine bağlanmasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu rapor etmişlerdir (73).

Tc-99m DTPA ile ölçülen GFR değerleri Cr-51 EDTA ile ölçülenlerle oldukça koreledir (74). Yapılan bir çalışma Tc-99m DTPA ile Cr-51 EDTA ve I-125 iyotalamat kullanılarak ölçülen GFR değerlerini karşılaştırmaktadır. Tc-99m DTPA kullanılarak ölçülen GFR değerleri ile diğerleri arasında oldukça iyi bir korelasyon vardır. Bunun yanı sıra DTPA'nın proteinlere bağlanıyor olması GFR değerlerini önemli ölçüde değiştirmemektedir (75).

Farklı DTPA preparatlarıyla değişik sonuçlar ortaya çıkıp çıkmayacağını araştırmak amacıyla Carlsen ve arkadaşları 1980'lerde dört değişik ulaşılabilen DTPA preparatı ile Cr-51 EDTA arasındaki korelasyona baktıklarında anlamlı farklılık saptamamışlardır (76).

Günümüzde kolay uygulanabilirlilikleri ve doğrulukları nedeniyle Cr-51 EDTA ve Tc-99m DTPA ile GFR ölçümü geniş kullanım alanına sahiptir (3).

Sonuç olarak inülin klirensi GFR hesaplamada altın standart olarak karşımıza çıkmaktadır. Cr-51 EDTA ve Tc-99m DTPA, inülin klirensi ile korele sonuçlar vermektedir. Tc-99m DTPA'nın gama kamera ile görüntülemeye izin veriyor olması, böbrek fonksiyonlarının ayrı ayrı değerlendirilmesine de olanak vermektedir (24). Bu nedenle günümüzde radyonüklidik GFR ölçüm yöntemlerinden, Tc99m DTPA ile çoklu ve tek kan örnekleme yöntemleri en sık tercih edilen yöntemlerdir.

2.3.6. Glomerüler Fonksiyonun Sistatin-C İle Değerlendirilmesi

Serum sistatin-C miktarı, biyokimyasal olarak turbidimetrik ve nefelometrik yöntemlerle ölçülebilmektedir. Turbidimetrik yöntemde immün kompleks tarafından absorbe edilen ışık miktarı spektrofotometrik olarak ölçülür. Nefelometrik yöntemde ise immün kompleksler tarafından yansıtılan ışık miktarı orijinal ışık kaynağına belirli açılarla yerleştirilmiş olan dedektörlerce ölçülür (77).

Bu yöntemlerle elde edilen sistatin-C değerleri, değişik çalışmacıların yapmış oldukları çalışmalarda tanımladıkları formüllerde kullanılarak GFR miktarı hesaplanabilmektedir (9) (Tablo 2).

Tablo 2: Sistatin-C ile GFR hesaplama formülleri

Otör	**Hasta grubu**	**Sistatin-C ölçüm yöntemi**	**GFR formülü**
Rule	Kronik renal yetmezlik Transplant	Nefelometrik	$66,8 x sistatinC^{-1,30}$ $76,6 x sistatinC^{-1,16}$
Grubb	Yetişkin ve çocuk	Turbidimetrik	$87,62 x sistatinC^{-1,693} x1,376$ (<14) $87,62 x sistatinC^{-1,693} x0,94$ (kadın)
	Yetişkin		$83,93 x sistatinC^{-1,676}$ $83,93 x sistatinC^{-1,686} x0,948$ (kadın)
Filler	1-18 yaş çocuk	Nefelometrik	Log(GFR)=1,962+[1,123xlog(1/sistatinC)]
Larsson	Sağlıklı yetişkin	Nefelometrik	$77,24 x sistatinC^{-1,2623}$
Hoek	Klinik popülasyon	Nefelometrik	(80,35x1/sistatinC)-4,32
Sjostrom	Klinik popülasyon	Turbidimetrik	(124/sistatinC)-22,3

Bir meta-analiz nefelometrik metot ile ölçülen sistatin-C ile hesaplanan GFR'nın turbidimetrik metot ile ölçülene göre istatistiksel olarak kuvvetli bir biçimde anlamlı korelasyon gösterdiğine işaret etmiştir (78).

Yapılan birçok çalışma sistatin-C bazlı GFR ölçümlerinin serum kreatinin bazlı ölçümlere oranla daha iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir (79, 80, 81). Ancak ekstrem vücut ölçüleri ve diyet alışkanlıkları olan değişik etnik gruplarda sistatin-

C’nin GFR belirteçliği daha iyi anlaşılmalıdır (9). Ayrıca enflamasyon, malign hastalıklar, kortikosteroit tedavisi gibi durumlarda sistatin-C’nin nasıl bir GFR belirteci olduğu konusunda hala belirsizlikler vardır (10, 82, 83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kapsam Dışı Araştırmaları Değerlendirme Kurulunun 13.07.2010 tarihli etik kurul onayı ile aşağıdaki tetkikleri yaparak glomerüler filtrasyon ölçümlerindeki korelasyonlarına bakmayı ve sisplatin kullanan hastalarda sistatin-C ile ölçülen GFR değerlerinin etkilenip etkilenmediğini araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Kliniği'nce sisplatin tedavisi başlanacak olan akciğer kanserli hastalara, kemoterapileri öncesinde ve kemoterapi kürlerinin bitiminde (en az 3 kür) Biyokimya Anabilim Dalında üre, kreatinin, sistatin-C kan tetkiklerini, Nükleer Tıp Anabilim Dalında ise tek kan, çoklu kan ve gama kamera yöntemleriyle radyonüklidik GFR ölçümlerini yaptık.

3.1. HASTA GRUBU

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğine tedavi için başvuran akciğer kanserli hastalardan 75 mg/m^2 nin üzerindeki dozlarda sisplatin kullanılacak olanlar çalışmamıza dahil edildi.

Araştırmadan dışlama ölçütleri; 18 yaş atında olmak, hamilelik, emzirme, daha önce nefrotoksik ilaç kullanım öyküsü olmak, daha önceden bilinen böbrek fonksiyon bozukluğu öyküsü bulunması ve ciddi asit, ödem ya da başka bir sıvı birikimi bulunması olarak belirlendi.

3.2. YAPILAN TETKİKLER

3.2.1. KAN ÜRE VE KREATİNİN DEĞERLERİ

Çalışmamıza dahil edilen hastaların kemoterapi öncesi ve sonrası kan üre ve kreatinin değerleri, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'na bağlı laboratuvarda Abbott Architect C16000 marka cihazda spektrofotometrik

olarak çalışıldı. Üre ölçümü total enzimatik yöntem, kreatinin ölçümü ise kinetik alkalin pikrat yöntemi ile gerçekleştirildi.

Elde edilen kreatinin değerleri aMDRD formülünde kullanılarak hastaların glomerüler filtrasyon hızları (aMDRD gfr) hesaplandı.

3.2.2. KAN SİSTATİN C DEĞERİ

Sistatin-C değerlerini ölçmek amacıyla, hastalardan radyonüklidik GFR ölçümleri ile aynı gün içerisinde 5 cc kan alındı (Şekil 5).



Şekil 5: Sistatin-c için örnek alımı

Alınan kanlar Nüve NF 615 marka santrifüj cihazında 5 dakika 3000 devirde santrifüj edildi. Elde edilen serumdan 1'er cc'lik iki ayrı örnek ependorflara konularak Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Biriminde mevcut

New Brunswick Scientific U570 Premium marka soğutma cihazında –80^{0}C'de saklandı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların kemoterapi öncesi ve sonrası kan sistatin-C seviyeleri nefelometrik metod ile Backman İmage 800 analizöründe ölçüldü.

Elde edilen sistatin-c değerleri, Rule (gfrcyscRule), Filler (gfrcyscFiller), Larsson (gfrcyscLarsson) ve Hoek (gfrcyscHoek) formülleri kullanılarak ayrı ayrı GFR'ları hesaplandı.

3.2.3. RADYONÜKLİDİK YÖNTEMLER İLE GFR HESAPLANMASI

GFR ölçümü amacıyla kliniğimize yönlendirilmiş olan hastalara tetkikten önceki gün proteinden fakir beslenmeleri önerildi. Tetkikten yarım saat önce ağız yoluyla 500 cc su ile oral yoldan hidrate edildiler. Hastaların damar yolları intraket ile açıldı ve güvenilirliği bir miktar serum fizyolojik enjekte edilerek kontrol edildi.

Radyonüklidik GFR ölçümleri için Eczacıbaşı Monrol firmasının MON.DTPA isimli kiti kullanıldı. Kitler, hasta enjeksiyonundan hemen önce 40-50 mCi Tc-99m perteknetat ile prospektüs bilgisine uygun olarak bağlandı. Bağlanmış olan her kite kalite kontrol yapıldı ve tüm radyokimyasal saflık değerleri %95'in üzerinde saptandı.

3.2.3.1. GAMA KAMERA (GATES) YÖNTEMİ İLE GFR HESAPLANMASI

Hastaların görüntüleri kliniğimizde mevcut olan ADAC SYST ARGUS EPIC marka tek başlı ve GE INFINIA marka çift başlı gama kameralarda alındı. Görüntülemeler, düşük enerjili yüksek çözünürlüklü kolimatör ile 140 kEv (±%20) enerji pikinde 128x128 matrikste yapıldı.

2.5 mCi ve 1 mCi civarında olmak üzere iki ayrı Tc99m DTPA toplam 1 cc olacak şekilde enjektörlere çekildi. Bu sırada ortam geri plan aktivitesi not edildi. Radyoaktivite ölçümleri, Atomlab 100 plus marka doz kalibratörü ile yapıldı (Şekil 6).



A: Hasta dozu aktivitesi ölçümü (mCi)

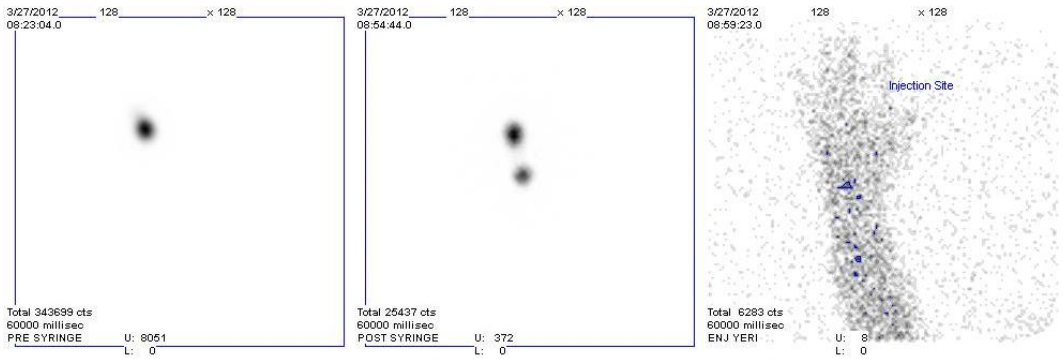


B: Standart sıvısı için aktivite ölçümü (µCi)

Şekil 6: Doz kalibratöründe yapılan ölçümler.

Hastaya enjekte edilecek Tc-99m DTPA'nın, gama kamera altında 30 cm. mesafeden bir dakika görüntüsü alınarak aktivite miktarı (sayım/dakika) ölçüldü. Daha sonra hastalar sırt üstü pozisyonunda gama kameraya yatırıldı. Tc99m DTPA bolus olarak açılmış olan damar yolundan verilirken eş zamanlı olarak 1 mCi Tc99m DTPA 500 cc standart sıvı içerisine enjekte edildi.

Görüntünün alındığı kameraya göre posterior (tek başlı) ve anterior-posterior (iki başlı) olmak üzere, 2'şer saniyelik toplam 30 kesit kanlanma ve hemen ardından 1'er dakikalık toplam 20 kesit dinamik takip görüntüleri alındı. Yapılan enjeksiyonlardan sonra boş enjektörlerde kalan aktivite miktarı ve enjeksiyon sonrası ortam geri plan aktivitesi doz kalibratöründe ölçüldükten sonra not edildi. Hastaya verilen doza ait enjektörde ve hasta enjeksiyon yerinde kalan aktivite miktarları (count/dk) çekim sonrasında gama kamera ile birer dakikalık görüntüler alınarak saptandı. Elde edilen görüntüler Xeleris 2.0440 iş istasyonunda renal analysis programı kullanılarak gama kamera (Gates) yöntemi ile GFR değerleri hesaplandı (Şekil 7).



Full Syringe Image | Empty Syringe Image | Injection Site Image

Gates GFR
Age:65. Years
Height:(cm): 175.
Weight:(kg): 69.
Radiopharmaceutical: TcDTPA
BSA (m^2): 1.84

Kidney	Left	Right
Kidney Area (cm^2):	70.69	60.31
Kidney depth (cm):	5.9	5.94
Perfusion% (Int):	59.24	40.76
Perfusion% (Slo):	54.84	45.16
Uptake% (Int):	50.28	49.72
GFR:	30.74	30.39

GFR ml/min: 61.13

Şekil 7: Xeleris 2.0440 iş istasyonunda renal analysis programı kullanılarak gama kamera (Gates) yöntemi ile GFR hesaplanması.

3.2.3.2. KAN ÖRNEKLEME YÖNTEMLERİ İLE GFR HESAPLANMASI

Gama kamerada görüntüler elde edildikten sonra hastalar dinlenme odasında yatarak istirahat ettirildiler. Enjeksiyon sonrasında 120., 180. ve 240. dakikalarda, radyofarmasötik verilmiş olan ekstremitenin karşı tarafından açılmış olan damar yolundan heparinli tüplere 5'er cc kan alındı. Her kan alma işlemi sonrasında damar yolu 25 IU heparin ile yıkandı.

Alınmış olan kanlar Nüve NF 615 marka santrifüj cihazında 5 dakika 3000 devirde santrifüj edildi. Elde edilen serumdan 1'er cc alınarak epandorflara yerleştirildi (Şekil 8).



Şekil 8: Kanların santrifüj edilmesi ve epandorflara bölünmesi

Epandorflardaki serumların aktivite miktarı (sayım/dk) Berthold Lb 211 marka gama sayacı ile 1 dakika süresince ölçüldü. Elde edilen değerler çift kan örnekleme ve tek kan örnekleme formüllerinde kullanılarak GFR değerleri hesaplandı.

Çalışmamızda çoklu kan örnekleme yöntemi için GFR hesaplanması $[Dln(P1/P2)/(T2-T1)]^{([T1lnP2)-\ (T2lnP1)]/(T2-T1)}$ formülü ile yapıldı. Vücut yüzey alanına göre düzeltmelerde Chantler (gfrçiftc) ve Bröchner-Mortensen (gfrçiftb) yöntemlerinin her ikisi de kullanıldı.

Tek kan örnekleme yöntemi ile GFR hesaplanmasında, diğer yöntemlere göre daha yüksek doğruluk değerlerine sahip olan Christensen ve Groth (Watson modifikasyonlu) formülü tercih edildi (gfrtek).

Çalışmamızın istatistiklerinde SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) yöntem kullanılarak incelendi. Kan üre, kreatinin, sistatin-C düzeyleri ile sistatin-C bazlı ve radyonüklidik GFR ölçüm yöntemlerinin sisplatin tedavisi öncesinde ve sonrasındaki korelasyonlarına Spearman'ın korelasyon analizi ile bakıldı. Korelasyon katsayılarının (r) anlam dereceleri için aşağıdaki değerler kullanıldı (84).

0.05-0.30 : Düşük veya önemsiz korelasyon

0.30-0.40 : Düşük orta derecede korelasyon

0.40-0.60 : Orta derecede korelasyon

0.60-0.70 : İyi derecede korelasyon

0.70-0.75 : Çok iyi derecede korelasyon

0.75-1.0 : Mükemmel korelasyon

Tüm değişkenlerin sisplatin tedavisi öncesi ve sonrası değerleri Paired-Samples T testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tüm istatistik değerlendirmelerinde $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tek kan örnekleme ve bröchner düzeltmeli çok kan örnekleme yöntemleri ile sistatin-C bazlı GFR ölçüm yöntemleri arasındaki korelasyonları gösteren grafikler Microsoft Excel 2003 programı kullanılarak oluşturuldu.

4. BULGULAR

Çalışmamıza sisplatin ile tedavi edilen dördü kadın otuz ikisi erkek, yaş ortalaması 56.97 (SD= ±6.557) olan toplam **otuz altı** akciğer kanserli hasta dahil edildi. Dört hasta kemoterapileri sırasında hayatını kaybetti. On iki hasta takiplerine ve/veya tedavilerine devam etmediler. Sisplatin tedavisi sonrasında yaşları 42 ile 69 arasında değişen (ortalama 55.60 SD= ±7.493) toplam **yirmi** hasta değerlendirilebildi.

Çalışmamıza dahil olan hastaların cinsiyetleri, yaşları, kemoterapi öncesi ve sonrası üre, kreatinin değerleri ile aMDRD yöntemi, sistatin-c ve radyonüklidik yöntemlerle hesaplanan GFR değerleri Tablo 3 ve 4'de sunulmuştur.

Tablo 3: Kemoterapi öncesi GFR değerleri

No	Yaş	C	Üre mg/dl	Cr	aMDRDgfr*	gfrtek*	gfrçiftc*	gfrrçiftb*	gfrgates*	cysc*	gfrcyscrule*	gfrcysclarsson*	gfrcyschoek*	gfrcyscfiller*
1	57	E	21	0.88	94.87	69.73	68.59	66.49	68.11	.86	81.26	93.43	89.11	108.53
2	56	E	31	1.14	70.88	58.84	50.27	50.01	66.84	.92	74.44	85.81	83.01	100.61
3	51	E	49	0.73	120.39	83.59	68.18	66.13	92.16	.83	85.1	97.72	92.48	112.94
4	48	E	29	0.86	100.88	83.5	77.29	73.98	72.59	.95	71.4	82.4	80.25	97.05
5	55	E	20	1	82.46	82.35	71.8	69.28	82.09	.90	76.6	88.22	84.95	103.13
6	53	E	33	0.7	125.38	116.33	115.44	104.4	89.97	.87	80.05	92.08	88.03	107.13
7	51	E	46	1.56	50.12	65.03	57.01	56.18	76.3	1.11	58.32	67.7	68.06	81.48
8	52	E	25	0.75	116.24	108.67	111.02	101.08	94.2	0.94	72.39	83.51	81.15	98.21
9	59	E	38	0.89	92.99	52.84	59.95	58.83	63.37	0.94	72.39	83.51	81.15	98.21
10	56	E	39	0.96	86.12	103.76	99.56	92.23	97.21	0.93	73.4	84.64	82.07	99.4
11	57	K	24	0.63	103.52	45.22	40.61	40.94	52.63	1.21	52.13	60.72	62.08	73.96
12	63	E	48	0.88	92.96	65.32	46.36	46.37	79.61	0.91	75.51	87	83.97	101.85
13	43	K	21	0.7	97.07	97.13	93.27	87.22	90.95	0.87	80.05	92.08	88.03	107.13
14	56	E	40	0.76	112.76	83.75	79.56	75.91	70.84	0.81	87.85	100.77	94.87	116.08
15	56	E	21	0.61	145.33	110.68	107.12	98.11	106.47	0.73	100.56	114.91	105.74	130.46
16	63	K	30	0.68	92.88	75.56	77.12	73.84	56.44	0.78	92.26	105.69	98.69	121.1
17	55	E	25	0.85	99.46	66.62	84.15	79.76	69.94	1.13	56.98	66.19	66.78	79.87
18	59	E	38	0.93	88.39	100.94	90.78	85.2	73.54	1.04	63.47	73.5	72.93	87.67
19	60	E	47	0.9	91.49	70.41	69.74	67.49	72.55	0.99	67.67	78.22	76.84	92.66
20	55	E	42	0.98	84.40	90.77	87.68	82.67	73.62	0.94	72.39	83.51	81.15	98.21
21	52	E	30	0.73	119.92	86.06	85.36	80.76	115.59	0.72	102.38	116.93	107.27	132.49
22	66	E	20	0.65	130.63	99.11	102.25	94.34	125.86	0.84	83.79	96.25	91.33	111.43
23	60	E	30	0.82	101.86	55.64	41.61	41.89	57.81	1.00	66.8	77.24	76.03	91.62
24	66	E	21	0.82	99.91	90	89.81	84.41	81.87	0.61	127.01	144.15	127.4	159.61
25	67	E	32	0.8	102.48	76.56	74.16	71.32	65.46	1.29	47.97	56	57.96	68.83
26	64	E	47	0.6	144.17	67.76	72.47	69.86	63.94	1.05	62.69	72.62	72.2	86.73
27	57	E	62	0.88	94.87	54.47	55.65	54.95	96.44	1.19	53.28	62.01	63.2	75.36
28	49	E	24	0.76	115.86	79.93	77.19	73.9	75.61	1.16	55.07	64.04	64.94	77.55
29	52	E	41	0.81	106.36	66.22	64.4	62.8	58.05	1.13	56.98	66.19	66.78	79.87
30	63	E	58	0.87	94.20	71.26	72.02	69.47	80.99	0.88	78.87	90.76	86.98	105.76
31	69	E	60	1.2	63.80	42.49	50.52	50.23	63.93	1.96	27.85	33.03	36.67	43.03
32	65	E	34	0.79	104.62	66.28	68.41	63.16	57.69	1.09	59.72	69.27	69.39	83.17
33	56	E	36	0.84	100.46	84.02	83.8	79.46	93.69	0.92	74.44	85.81	83.01	100.61
34	42	K	21	0.64	108.16	83.95	77.38	74.06	75.16	0.90	76.6	88.2	84.95	103.13
35	66	E	24	0.82	99.91	90	89.81	84.41	91.85	1.31	47.02	54.93	57.01	67.65
36	52	E	28	0.75	116.24	110.8	130.98	115.63	100.93	0.86	81.26	93.43	89.11	108.53

C: cinsiyet, No: hasta sıra numarası, Cr: kreatinin (mg/dl), aMDRDgfr: aMDRD ile GFR, gfrtek: tek kan örnekleme ile GFR, gfrçiftc: chantler düzeltmeli çoklu kan örnekleme ile GFR, gfrçiftb: bröchner-mortensen düzeltmeli çoklu kan örnekleme ile GFR, gfrgates: gama kamera (gates) yöntemi ile GFR, cysc: sistatin-C (mg/l), gfrcyscrule: Rule formülü ile GFR, gfrcysclarsson: Larsson formülü ile GFR, gfrcyschoek: Hoek formülü ile GFR, gfrcyscfiller: Filler formülü ile GFR * ml/dakika

Tablo 4: Kemoterapi sonrası tedavisi tamamlanan hastaların GFR değerleri

No	Yaş	C	Üre mg/dl	Cr	aMDRDgfr*	gfrtek*	gfrçiftc*	gfrrçiftb*	gfrgates*	cysc*	gfrcyscrule*	gfrcysclarsson*	gfrcyschoek*	gfrcyscfiller*
1	57	E	36	0.94	87.92	70.93	68.71	66.59	69.12	.92	74.44	85.81	83.01	100.61
2	56	E	26	1.54	49.92	33.81	38.46	38.89	47.32	.81	87.85	100.77	94.87	116.08
4	48	E	21	0.88	98.24	74.13	76.5	73.31	64.23	.87	80.05	92.08	88.03	107.13
5	55	E	26	1.4	55.92	83.52	79.37	75.75	64.15	1.04	63.47	73.5	72.93	87.67
7	51	E	41	1.18	69.17	84.92	75.36	72.34	68.13	0.90	76.6	88.22	84.95	103.13
8	52	E	24	0.84	101.99	69.7	71.25	68.8	61.76	0.96	70.44	81.32	79.37	95.92
13	43	K	19	0.6	115.97	101.5	116.73	105.36	81.62	0.83	85.1	97.72	92.48	112.94
14	56	E	32	0.98	84.09	80.93	82.84	78.66	80.88	0.87	80.05	92.08	88.03	107.13
16	63	K	71	1.49	37.57	14.79	26.53	27.26	26.7	0.82	86.46	99.22	93.66	114.49
17	55	E	39	0.75	114.92	54.28	49.93	49.69	46.02	0.90	76.6	88.22	84.95	103.13
20	55	E	54	1.66	45.94	37.25	46.2	46.22	45.12	1.76	32.03	37.83	41.33	48.56
21	52	E	21	0.77	112.76	60.04	67.23	65.29	85.94	0.95	71.4	82.4	80.25	97.05
22	66	E	6	0.55	158.40	103.82	122.32	109.45	109.98	0.89	77.72	89.48	85.96	104.43
23	60	E	45	0.99	81.96	35.7	29.21	29.91	54.78	1.27	48.95	57.12	58.94	70.05
24	66	E	24	0.75	110.75	83.93	72.25	69.67	77.57	0.58	135.61	153.62	134.21	168.91
28	49	E	32	0.96	88.48	73.64	71.77	69.25	74.61	0.97	69.49	80.26	78.51	94.81
31	69	E	60	1.45	51.29	49.85	36.85	37.34	37.15	2.08	25.78	30.64	34.3	40.25
32	65	E	39	0.98	81.59	68.07	64.81	66.33	86.79	0.84	83.79	96.25	91.33	111.43
34	42	K	60	1.05	61.09	49.47	52.37	51.94	44.97	0.74	98.8	112.95	104.26	128.48
36	52	E	34	0.96	87.42	85.38	88.91	83.68	99.74	1.30	47.49	55.46	57.48	68.24

C: cinsiyet, No: hasta sıra numarası, Cr: kreatinin (mg/dl), aMDRDgfr: aMDRD ile GFR, gfrtek: tek kan örnekleme ile GFR, gfrçiftc: chantler düzeltmeli çoklu kan örnekleme ile GFR, gfrçiftb: bröchner-mortensen düzeltmeli çoklu kan örnekleme ile GFR, gfrgates: gama kamera (gates) yöntemi ile GFR, cysc: sistatin-C (mg/l), gfrcyscrule: Rule formülü ile GFR, gfrcysclarsson: Larsson formülü ile GFR, gfrcyschoek: Hoek formülü ile GFR, gfrcyscfiller: Filler formülü ile GFR *ml/dakika

Tedavi ve takip süresini tamamlayan 20 hastanın sisplatin tedavisi öncesi ve sonrası GFR ölçüm yöntemlerine göre en düşük (ED), en yüksek (EY) ve ortalama (Ort) GFR değerleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Tedavi öncesi ve sonrası GFR değerleri

	TEDAVİ ÖNCESİ				**TEDAVİ SONRASI**			
GFR ölçüm yöntemi	**ED ml/dk**	**EY ml/dk**	**Ort ml/dk**	**SD ±**	**ED ml/dk**	**EY ml/dk**	**Ort ml/dk**	**SD ±**
AMDRD	50.12	130.63	98.15	19.978	37.57	158.40	84.76	29.909
Tek kan örnekleme	42.49	110.80	79.81	17.611	14.79	103.82	65.785	23.568
Çoklu kan örnekleme chantler	41.61	130.98	79.06	21.192	26.53	122.32	66.880	25.526
Çoklu kan örnekleme bröchner	41.89	115.63	74.74	17.763	27.26	109.45	64.286	22.109
Gama kamera (Gates)	56.44	125.86	78.81	18.587	26.70	109.98	66.329	21.449
Sistatin-C Rule	27.85	127.01	75.22	20.070	25.78	135.61	73.606	23.666
Sistatin-C Larsson	33.03	144.15	86.59	22.474	30.64	153.62	84.747	26.531
Sistatin-C Hoek	36.67	127.40	83.15	18.254	34.30	134.21	81.442	21.748
Sistatin-C Filler	43.03	159.61	101.09	23.510	40.25	168.91	99.022	27.885

ED: En Düşük, EY: En Yüksek, Ort: Ortalama

Kan üre, kreatinin ve sistatin-C değerleri ile tüm GFR ölçüm yöntemlerinden tedavi öncesi ve sonrası elde edilen sonuçların karşılaştırılması Tablo 6'da sunuldu. Bu karşılaştırma sonucunda tedavi sonrasında kan kreatinin değerlerinde anlamlı artış, aMDRD ile hesaplanan kreatinin klirensi ve radyonüklidik ölçüm yöntemleriyle elde edilen GFR değerlerinde ise anlamlı düşüş saptadık ($P<0.05$). Kan üre değerleri sisplatin tedavisi sonrasında öncesine göre istatistiksel anlamı olmayan belirgin artış göstermekteydi ($P=0.100$). Sistatin-C değerlerinde ise tedavi sonrasında istatistiksel anlamı olmayan hafif artış saptandı ($P=0.415$). Sistatin-C bazlı formüller ile elde edilen GFR değerleri siplatin tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre hafif bir azalma göstermekteydi ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Rule, Larsson, Hoek ve Filler formülleri için P değerleri sırasıyla 0.705, 0.700, 0.665 ve 0.681 olarak bulundu (Tablo 6).

Tablo 6: Kan kreatinin ve sistatin-C değerleri ile tüm GFR ölçüm yöntemlerinden elde edilen sonuçların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Yöntem	**Birim**	**Ort**	**SD±**	**P***
Üre1	mg/dl	29.90	10.34	0.100
Üre2		35.50	16.19	
Kreatinin1	mg/dl	0.86	0.22	**0.014***
Kreatinin2		1.03	0.31	
aMDRD1	ml/dakika	98.15	19.97	**0.017***
aMDRD2		84.76	29.90	
Gfrtek1	ml/dakika	79.81	17.61	**0.008***
Gfrtek2		65.78	23.56	
Gfrçift1c	ml/dakika	79.06	21.19	**0.021***
Gfrçift2c		66.88	25.52	
Gfrçift1b	ml/dakika	74.74	17.76	**0.021***
Gfrçift2b		64.28	22.10	
Gfrgates1	ml/dakika	78.81	18.58	**0.002***
Gfrgates2		66.32	21.44	
Cysc1	mg/l	0.96	0.27	0.415
Cysc2		1.01	0.35	
Gfrcysc1rule	ml/dakika	75.22	20.07	0.705
Gfrcysc2rule		73.60	23.66	
Gfrcysc1larsson	ml/dakika	86.59	22.47	0.700
Gfrcysc2larsson		84.74	26.53	
Gfrcysc1hoek	ml/dakika	83.15	18.25	0.665
Gfrcysc2hoek		81.44	21.74	
Gfrcysc1filler	ml/dakika	101.09	23.51	0.681
Gfrcysc2filler		99.02	27.88	

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, aMDRD: aMDRD ile kreatinin klirensi, Gfrtek: Tek kan örnekleme yöntemi ile GFR, Gfrçiftc: Chantler düzeltmeli çoklu kan örnekleme ile GFR, Gfrçiftb: Bröchner-Mortensen düzeltmeli çoklu kan örnekleme ile GFR, Cysc: Sistatin-C, gfrcyscrule: Rule formülü ile GFR, gfrcyslarsson: Larsson formülü ile GFR, gfrcyschoek: Hoek formülü ile GFR, gfrcyscfiller: Filler formülü ile GFR, 1: Tedavi öncesi, 2: Tedavi sonrası

*P<0.05

Üre, kreatinin, sistatin-C değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası GFR'ları ile korelasyonu Tablo 7'de, GFR ölçüm yöntemlerinin tedavi öncesi ve sonrası kendi aralarında ve birbirleri ile olan korelasyonu Tablo 8'de gösterilmektedir.

4.1. Sisplatin Tedavisi Öncesi Bulgular

Kan üre değerleri ile tek kan örnekleme ve gama kamera (Gates) metotları ile hesaplanan GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta derecede, negatif korelasyon saptandı (sırasıyla r=-0.46 P=0.039 ve r=-0.49 P=0.028). Ancak kan üre değerleri ile kan sistatin-C, sistatin-C bazlı formüller ile hesaplanan GFR değerleri, aMDRD ile hesaplanan kreatinin klirensi ve diğer radyonüklidik yöntemlerle hesaplanan GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadığı görüldü (Tablo 7).

Kan kreatinin ve sistatin-C değerleri ile gama kamera (Gates) yöntemi ile saptanan GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadığı görüldü (sırasıyla r=-0.34 P=0.123 ve r=-0.35 P=0.123). Kan kreatinin ve sistatin-C değerleri ile diğer radyonüklidik yöntemler ve sistatin-C bazlı formüller ile elde edilen GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde, orta derecede, negatif korelasyon izlendi. Korelasyon katsayıları (r) -0.46 ile -0.60 arasında P değerleri ise 0.005 ile 0.039 arasında saptandı (Tablo 7).

Tüm sistatin-C bazlı formüllerle (Rule, Larsson, Hoek ve Filler) hesaplanan GFR değerlerinin kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı, mükemmel derecede, pozitif korelasyon gösterdikleri saptandı (tamamı için r=1.00 P=0.000) (Tablo 8).

Radyonüklidik olarak tek kan örnekleme, chantler ve bröchner-mortensen düzeltmeli çoklu kan örnekleme yöntemleri ile hesaplanan GFR değerleri kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı, mükemmel derecede, pozitif korelasyon göstermektedir. Tek kan örnekleme ile çoklu kan örnekleme yöntemlerinin her birisi için korelasyon katsayısı (r) 0.94, çoklu kan örnekleme yöntemlerinin birbirleri ile olan korelasyonlarının katsayısı (r) 1.00 olarak bulundu. Tümü için P değeri 0.000 olarak saptandı. Gama kamera (Gates) yönteminin diğer radyonüklidik GFR hesaplama yöntemleri ile daha düşük katsayılara sahip pozitif korelasyon göstermekte olduğu saptandı. Tek kan örnekleme yöntemi ile mükemmel derecede, pozitif korelasyon (r=0.78 P=0.000) göstermekte iken çoklu kan örnekleme

yöntemleri ile çok iyi derecede, pozitif korelasyona (her biri için r=0.74 P=0.000) sahip bulundu (Tablo 8).

aMDRD ile hesaplanan kreatinin klirensleri sistatin-C bazlı formüller ile elde edilen GFR değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermemektedir. Radyonüklidik yöntemlerle arasında ise istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyon bulundu (Tablo 8).

Sistatin-C bazlı formüllerden hesaplanan GFR değerleri ile radyonüklidik yöntemlerden olan gama kamera (Gates) yöntemi ile hesaplanan GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (her birisi için r=0.35 Larsson formülü ile Gates P=0.120 diğer formüller ile Gates P=0.123). Tek kan örnekleme ve çoklu kan örnekleme yöntemleri ile hesaplanan GFR değerlerinin sistatin-C bazlı formüllerden elde edilen GFR değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyon gösterdikleri saptandı (Tablo 8).

4.2. Sisplatin Tedavisi Sonrası Bulgular

Kan üre değerleri ile kan sistatin-C değerleri ve sistatin-C bazlı formüllerle elde edilen GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Korelasyon katsayısı her birisi için 0.19 olarak bulundu (sistatin-C ile pozitif, sistatin-C bazlı formüllerle negatif korelasyon). Tümü için P değeri 0.412 olarak saptandı. aMDRD ile hesaplanan kreatinin klirensi ve radyonüklidik yöntemlerle kan üre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif korelasyon gözlendi. aMDRD ile korelasyon derecesi çok iyi (r=-0.73), radyonüklidik yöntemler ile korelasyon derecesi iyi (r=-0.62 ile -0.70 arasında) olarak saptandı (Tablo 7).

Kan kreatinin değerleri ile kan sistatin-C değerleri ve sistatin-C bazlı formüllerle elde edilen GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Korelasyon katsayısı her birisi için 0.19 olarak bulundu (sistatin-C ile pozitif, sistatin-C bazlı formüllerle negatif korelasyon). Tümü için P değeri 0.401 olarak saptandı. Radyonüklidik yöntemler ile kan kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gözlendi. Gama kamera (Gates) yöntemi ile korelasyon derecesi iyi (r=-0.62), diğer radyonüklidik yöntemler ile korelasyon derecesi orta (r=-0.55 ile -0.59 arasında) olarak saptandı (Tablo 7).

Kan sistatin-C değerleri ile radyonüklidik yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi. Tek kan örnekleme, chantler düzeltmeli çoklu kan

örnekleme, bröchner-mortensen düzeltmeli çoklu kan örnekleme ve gama kamera (Gates) yöntemleri ile olan korelasyon katsayıları ve P değerleri (r, P) sırasıyla (-0.02, 0.907), (-0.07, 0.757), (-0.08, 0.724) ve (-0.07, 0.769) olarak saptandı (Tablo 7).

Tüm sistatin-C bazlı formüllerle (Rule, Larsson, Hoek ve Filler) hesaplanan GFR değerlerinin kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı, mükemmel derecede, pozitif korelasyon gösterdikleri saptandı (tamamı için r=1.00 P=0.000) (Tablo 8).

Radyonüklidik olarak tek kan örnekleme, chantler ve bröchner-mortensen düzeltmeli çoklu kan örnekleme yöntemleri ile hesaplanan GFR değerleri kendi aralarında mükemmel derecede pozitif korelasyon göstermektedir. Tek kan örnekleme ile çoklu kan örnekleme yöntemlerinin her birisi için korelasyon katsayısı (r) 0.95 Çoklu kan örnekleme yöntemlerinin birbirleri ile olan korelasyonlarının katsayısı (r) 0.99 olarak bulundu. Tümü için P değeri 0.000 olarak saptandı. Gama kamera (Gates) yönteminin diğer radyonüklidik GFR hesaplama yöntemleri ile daha düşük katsayılara sahip pozitif korelasyon göstermekte olduğu saptandı. Tüm kan örnekleme yöntemleri ile çok iyi derecede, pozitif korelasyon (r=0.75 P=0.000) göstermekte olduğu izlendi (Tablo 8).

aMDRD ile hesaplanan kreatinin klirensi değerlerinin sistatin-C bazlı formüllerden elde edilen GFR değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermediği saptandı. Radyonüklidik yöntemlerle hesaplanan GFR değerleri ile ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon izlendi. Gama kamera (Gates) yöntemi ile olan korelasyonun derecesi iyi (r=0.62 P=0.003) olarak saptandı. Tek kan örnekleme, chantler düzeltmeli çoklu kan örnekleme ve bröchner-mortensen düzeltmeli çoklu kan örnekleme yöntemleri ile aMDRD formülünden hesaplanan kreatinin klirensleri arasındaki korelasyonlar orta derecede pozitif olarak bulundu. Korelasyon katsayıları ve P değerleri (r, P) sırasıyla (0.59, 0.006), (0.57, 0.008) ve (0.55, 0.010) olarak saptandı (Tablo 8).

Sistatin-C bazlı formüllerle elde edilen GFR değerleri ile radyonüklidik yöntemlerle hesaplanan GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Korelasyon dereceleri tümü için düşük veya önemsiz olarak bulundu ($r<0.10$) (Tablo 8)

4.3. Sisplatin Tedavisi Öncesi Ve Sonrası Bulguların Karşılaştırılması

Sisplatin tedavisi öncesinde kan üre değerleri ile kan sistatin-C değerleri ve sistatin-C bazlı formüllerle elde edilen GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştı. Siplatin tedavisi sonrasında bu korelasyonlar daha da bozulmuş olarak bulundu (Tablo 7).

Sisplatin tedavisi öncesinde kan üre değerleri, radyonüklidik yöntemlerden tek kan örnekleme ve gama kamera (Gates) ile istatistiksel anlamlı korelasyona sahipti. Sisplatin tedavisi sonrasında ise tüm radyonüklidik yöntemlerle arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Sisplatin tedavisi öncesinde aralarında istatistiksel olarak anlamlılık olmayan kan üre değerleri ile aMDRD ile hesaplanan kreatinin klirenslerinin tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı hale geldiği saptandı (Tablo 7).

Tedavi öncesi kan kreatinin değerleri ile kan sistatin-C değerleri, sistatin-C bazlı formüllerden elde edilen GFR değerleri ve gama kamera yöntemi dışında kalan radyonüklidik yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştı. Tedavi sonrasında kan sistatin-C ve sistatin-C bazlı formüllerden hesaplanan GFR değerleri ile olan korelasyonların bozulduğu, radyonüklidik yöntemlerin tamamıyla istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı (Tablo 7).

Tedavi öncesinde kan sistatin-C değerleri radyonüklidik yöntemlerden tek kan örnekleme, chantler düzeltmeli çoklu kan örnekleme ve bröchner-mortensen düzeltmeli çoklu kan örnekleme yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmekteyken tedavi sonrasında tüm korelasyonların azaldığı ve istatistiksel anlamlılığını yitirdiği gözlendi (Tablo 7).

Hem Sistatin-C bazlı formüllerle hem de radyonüklidik yöntemlerle hesaplanan GFR değerlerinin kendi aralarında sisplatin tedavisi öncesinde ve sonrasında oldukça yüksek düzeylerde korelasyon göstermekte olduğu saptandı. Radyonüklidik yöntemler içerisinde diğerleri ile en düşük korelasyonu gama kamera (Gates) yöntemi ile hesaplanan GFR değerleri göstermekteydi (Tablo 8).

aMDRD ile hesaplanan kreatinin klirensi değerleri hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında sistatin-C bazlı formüllerle hesaplanan GFR değerleri ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı değilken, radyonüklidik yöntemlerle istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermekteydi. Sistatin-C bazlı formüllerle

elde edilen GFR değerleri ile olan korelasyonunun sisplatin tedavisi sonrasında daha da bozulduğu saptandı (Tablo 8).

Sisplatin tedavisi öncesinde, sistatin-C bazlı formüllerle hesaplanan GFR değerleri ile radyonüklidik yöntemlerden tek kan örnekleme yöntemi ve çoklu kan örnekleme yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenirken tedavi sonrasında tüm korelasyonların kaybolduğu izlendi (Tablo 8).

Sisplatin tedavisi öncesi ve sonrasında tek kan örnekleme yöntemi ve bröchner düzeltmeli çoklu kan örnekleme yöntemi ile sistatin-C bazlı GFR ölçüm yöntemleri arasındaki korelasyonların grafikleri sırasıyla Şekil 9-12 de sunulmuştur.

Tablo 7: Üre, kreatinin, sistatin-c değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası glomerüler filtrasyon hızları ile korelasyonu.

TEDAVİ ÖNCESİ			**TEDAVİ SONRASI**		
	r	P		r	P
Üre1-GFRcysc1rule	-.36	.119	Üre2-GFRcysc2rule	-.19	.412
Üre1-GFRcysc1larsson	-.36	.117	Üre2-GFRcysc2larsson	-.19	.412
Üre1-GFRcysc1hoek	-.36	.119	Üre2-GFRcysc2hoek	-.19	.412
Üre1-GFRcysc1filler	-.36	.119	Üre2-GFRcysc2filler	-.19	.412
Üre1-GFRtek1	-.46	**.039***	Üre2-GFRtek2	-.62	**.003***
Üre1-GFRçift1c	-.42	.064	Üre2-GFRçift2c	-.70	**.001***
Üre1-GFRçift1b	-.42	.064	Üre2-GFRçift2b	-.68	**.001***
Üre1-GFRGates1	-.49	**.028***	Üre2-GFRGates2	-.66	**.002***
Üre1-aMDRD1	-.33	.147	Üre2-aMDRD2	-.73	**.000***
Üre1-Cysc1	.36	.119	Üre2-Cysc2	.19	.412
Cr1-GFRcysc1rule	-.50	**.023***	Cr2-GFRcysc2rule	-.19	.401
Cr1-GFRcysc1larsson	-.49	**.027***	Cr2-GFRcysc2larsson	-.19	.401
Cr1-GFRcysc1hoek	-.50	**.023***	Cr2-GFRcysc2hoek	-.19	.401
Cr1-GFRcysc1filler	-.50	**.023***	Cr2-GFRcysc2filler	-.19	.401
Cr1-GFRtek1	-.60	**.005***	Cr2-GFRtek2	-.59	**.006***
Cr1-GFRçift1c	-.58	**.007***	Cr2-GFRçift2c	-.56	**.009***
Cr1-GFRçift1b	-.58	**.007***	Cr2-GFRçift2b	-.55	**.011***
Cr1-GFRGates1	-.34	.133	Cr2-GFRGates2	-.62	**.003***
Cr1-Cysc1	.50	**.023***	Cr2-Cysc2	.19	.401
Cysc1-GFRtek1	-.55	**.011***	Cysc2-GFRtek2	-.02	.907
Cysc1-GFRçift1c	-.46	**.039***	Cysc2-GFRçift2c	-.07	.757
Cysc1-GFRçift1b	-.46	**.039***	Cysc2-GFRçift2b	-.08	.724
Cysc1-GFRGates1	-.35	.123	Cysc2-GFRGates2	-.070	.769

r= Spearman korelasyon katsayısı P= anlamlılık düzeyi

*P<0.05

Tablo 8: GFR ölçüm yöntemlerinin tedavi öncesi ve sonrası kendi aralarında ve birbirleri ile olan korelasyonu.

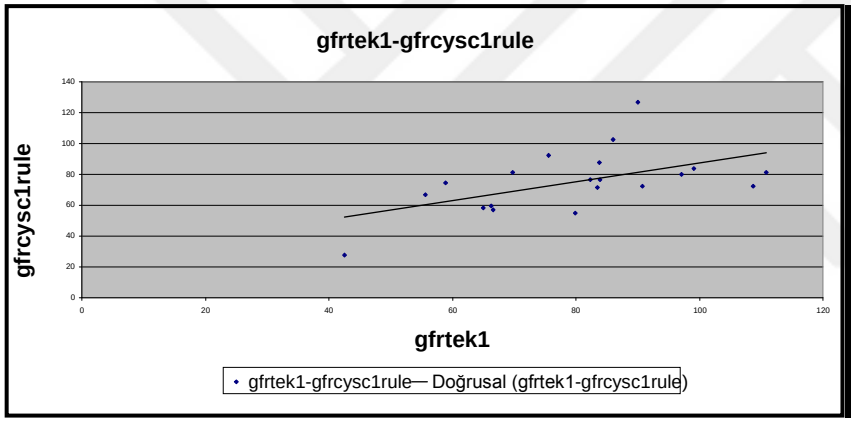
TEDAVİ ÖNCESİ			**TEDAVİ SONRASI**		
	r	P		r	P
GFRtek1-GFRçift1c	.94	**.000***	GFRtek2-GFRçift2c	.95	.000*
GFRtek1-GFRçift1b	.94	**.000***	GFRtek2-GFRçift2b	.95	.000*
GFRtek1-GFRGates1	.78	**.000***	GFRtek2-GFRGates2	.75	.000*
GFRçift1c-GFRçift1b	1.00	**.000***	GFRçift2c-GFRçift2b	.99	.000*
GFRçift1c-GFRGates1	.74	**.000***	GFRçift2c-GFRGates2	.75	.000*
GFRçift1b-GFRGates1	.74	**.000***	GFRçift2b-GFRGates2	.75	.000*
GFRcysc1rule-GFRcysc1larsson	1.00	**.000***	GFRcysc2rule-GFRcysc2larsson	1.00	.000*
GFRcysc1rule-GFRcysc1hoek	1.00	**.000***	GFRcysc2rule-GFRcysc2hoek	1.00	.000*
GFRcysc1rule-GFRcysc1filler	1.00	**.000***	GFRcysc2rule-GFRcysc2filler	1.00	.000*
GFRcysc1larsson-GFRcysc1hoek	1.00	**.000***	GFRcysc2larsson-GFRcysc2hoek	1.00	.000*
GFRcysc1larsson-GFRcysc1filler	1.00	**.000***	GFRcysc2larsson-GFRcysc2filler	1.00	.000*
GFRcysc1hoek-GFRcysc1filler	1.00	**.000***	GFRcysc2hoek-GFRcysc2filler	1.00	.000*
aMDRD1-GFRcysc1rule	.30	.184	aMDRD2-GFRcysc2rule	.12	.615
aMDRD1-GFRcysc1larsson	.30	.196	aMDRD2-GFRcysc2larsson	.12	.615
aMDRD1-GFRcysc1hoek	.30	.184	aMDRD2-GFRcysc2hoek	.12	.615
aMDRD1-GFRcysc1filler	.30	.184	aMDRD2-GFRcysc2filler	.12	.615
aMDRD1-GFRtek1	.58	**.006***	aMDRD2-GFRtek2	.59	**.006***
aMDRD1-GFRçift1c	.58	**.006***	aMDRD2-GFRçift2c	.57	**.008***
aMDRD1-GFRçift1b	.58	**.006***	aMDRD2-GFRçift2b	.55	**.010***
aMDRD1-GFRGates1	.48	**.031***	aMDRD2-GFRGates2	.62	**.003***
GFRcysc1rule-GFRtek1	.55	**.011***	GFRcysc2rule-GFRtek2	.03	.907
GFRcysc1rule-GFRçift1c	.46	**.039***	GFRcysc2rule-GFRçift2c	.07	.757
GFRcysc1rule-GFRçift1b	.46	**.039***	GFRcysc2rule-GFRçift2b	.08	.724
GFRcysc1rule-GFRGates1	.35	.123	GFRcysc2rule-GFRGates2	.07	.769
GFRcysc1larsson-GFRtek1	.55	**.012***	GFRcysc2larsson-GFRtek2	.03	.907
GFRcysc1larsson-GFRçift1c	.46	**.041***	GFRcysc2larsson-GFRçift2c	.07	.757
GFRcysc1larsson-GFRçift1b	.46	**.041***	GFRcysc2larsson-GFRçift2b	.08	.724
GFRcysc1larsson-GFRGates1	.35	.120	GFRcysc2larsson-GFRGates2	.07	.769
GFRcysc1hoek-GFRtek1	.55	**.011***	GFRcysc2hoek-GFRtek2	.03	.907
GFRcysc1hoek-GFRçift1c	.46	**.039***	GFRcysc2hoek-GFRçift2c	.07	.757
GFRcysc1hoek-GFRçift1b	.46	**.039***	GFRcysc2hoek-GFRçift2b	.08	.724
GFRcysc1hoek-GFRGates1	.35	.123	GFRcysc2hoek-GFRGates2	.07	.769
GFRcysc1filler-GFRtek1	.55	**.011***	GFRcysc2filler-GFRtek2	.03	.907
GFRcysc1filler-GFRçift1c	.46	**.039***	GFRcysc2filler-GFRçift2c	.07	.757
GFRcysc1filler-GFRçift1b	.46	**.039***	GFRcysc2filler-GFRçift2b	.08	.724
GFRcysc1filler-GFRGates1	.35	.123	GFRcysc2filler-GFRGates2	.07	.769

r= Spearman korelasyon katsayısı P= anlamlılık düzeyi

*P<0.05

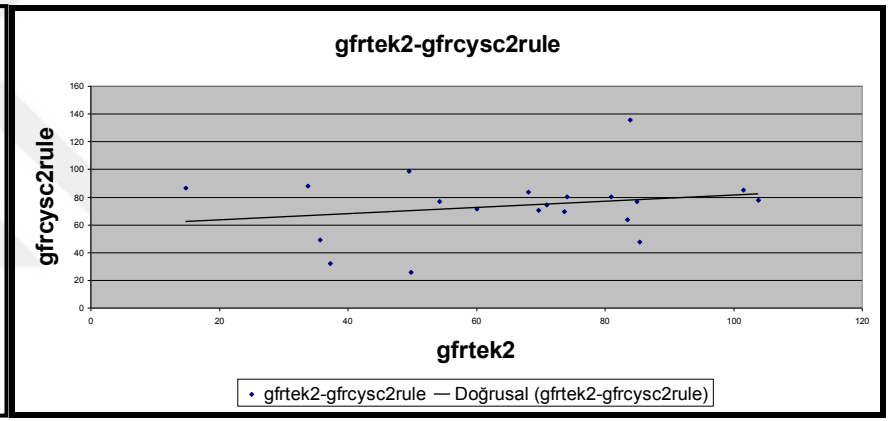
Şekil 9 : Tek kan örnekleme yöntemi ile sistatin-C bazlı Rule ve Larsson formülleri arasındaki sisplatin tedavisi öncesi ve sonrası korelasyonlar

TEDAVİ ÖNCESİ

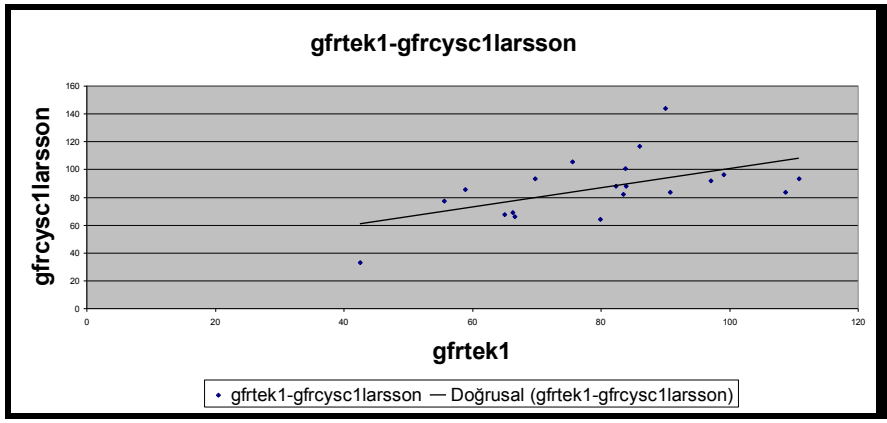


r= .55 P= .011

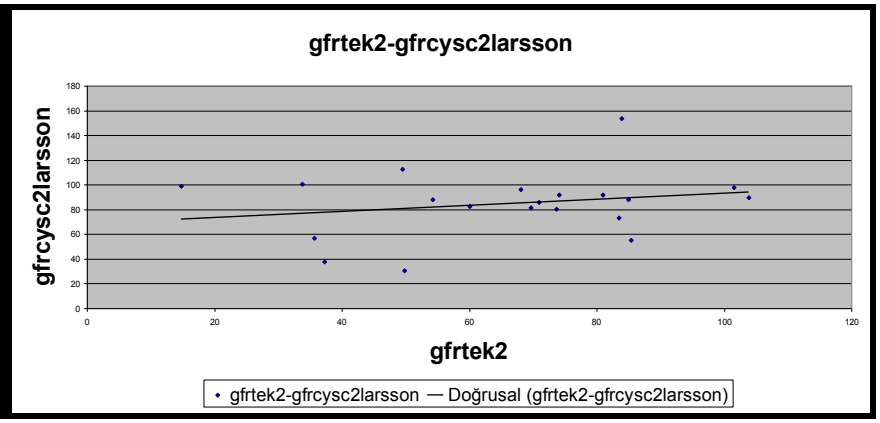
TEDAVİ SONRASI



r=.03 P= .907



r= .55 P= .012

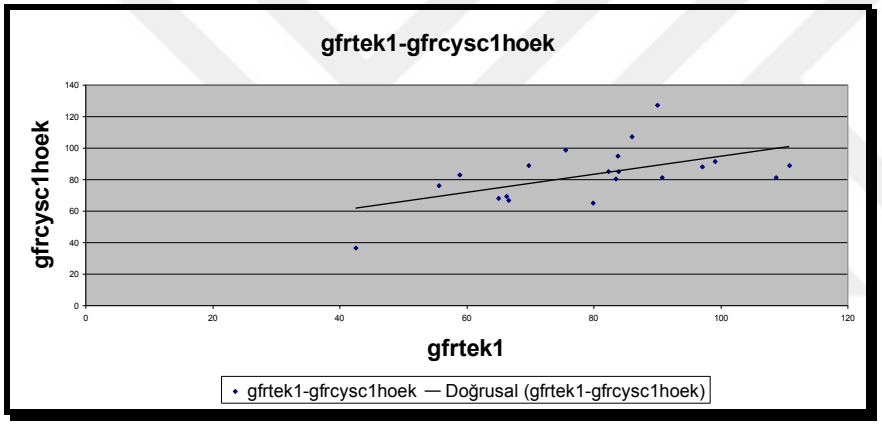


r=.03 P= .907

gfrtek1: Tedavi öncesi tek kan örnekleme ile GFR, gfrtek2: Tedavi sonrası tek kan örnekleme ile GFR, gfrcysc1rule: Tedavi öncesi Rule formülü ile GFR, gfrcysc2rule: Tedavi sonrası Rule formülü ile GFR, gfrcysc1larsson: Tedavi öncesi Larsson formülü ile GFR, gfrcysc2larsson: Tedavi sonrası Larsson formülü ile GFR

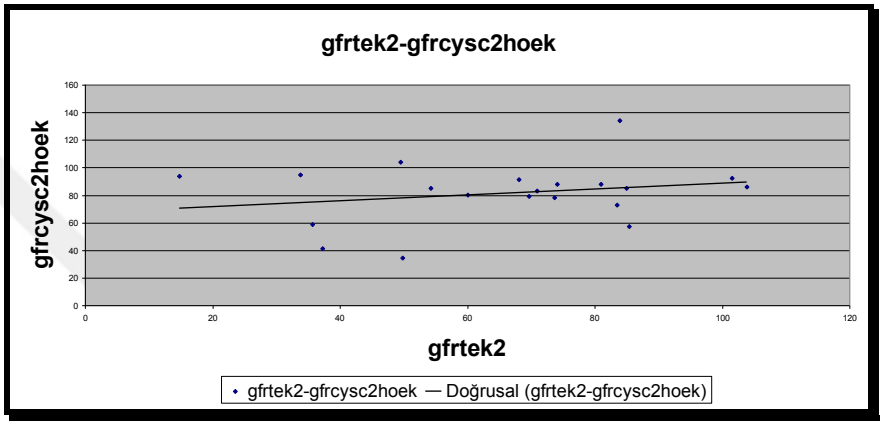
Şekil 10 : Tek kan örnekleme yöntemi ile sistatin-C bazlı Hoek ve Filler formülleri arasındaki sisplatin tedavisi öncesi ve sonrası korelasyonlar

TEDAVİ ÖNCESİ

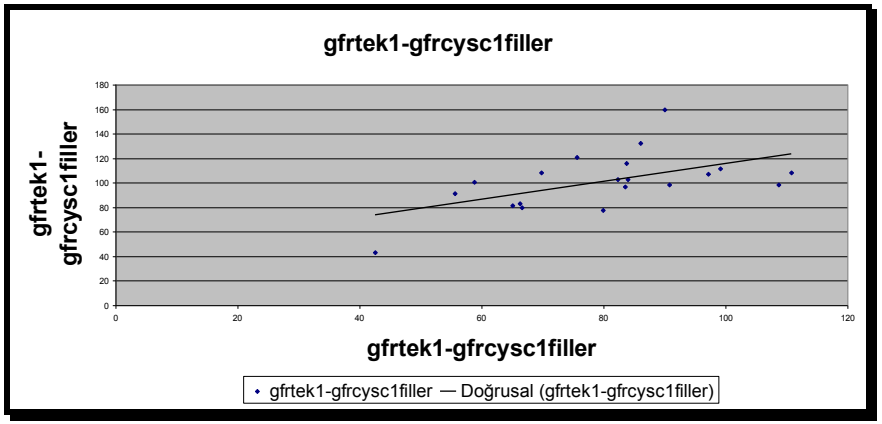


r= .55 P= .011

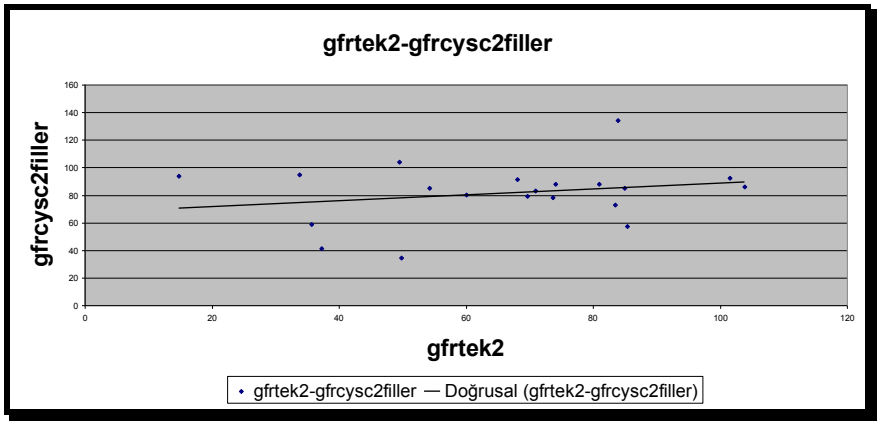
TEDAVİ SONRASI



r=.03 P= .907



r= .55 P= .011

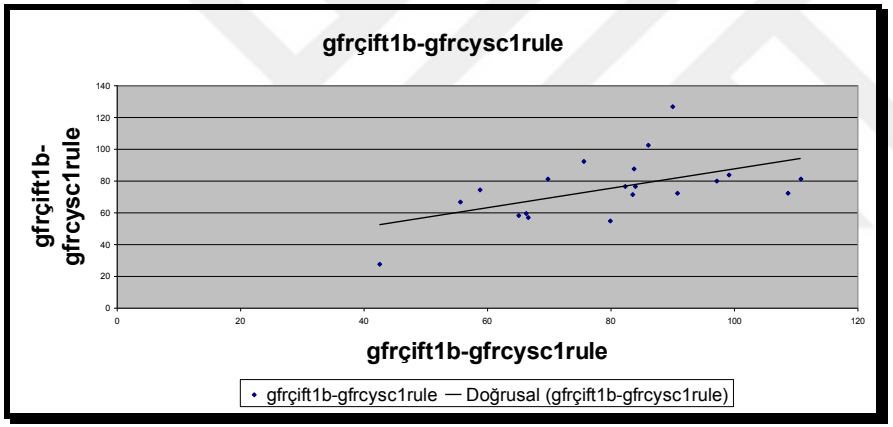


r=.03 P= .907

gfrtek1: Tedavi öncesi tek kan örnekleme ile GFR, gfrtek2: Tedavi sonrası tek kan örnekleme ile GFR, gfrcysc1hoek: Tedavi öncesi Hoek formülü ile GFR, gfrcysc2hoek: Tedavi sonrası Hoek formülü ile GFR, gfrcysc1filler: Tedavi öncesi Filler formülü ile GFR, gfrcysc2filler: Tedavi sonrası Filler formülü ile GFR

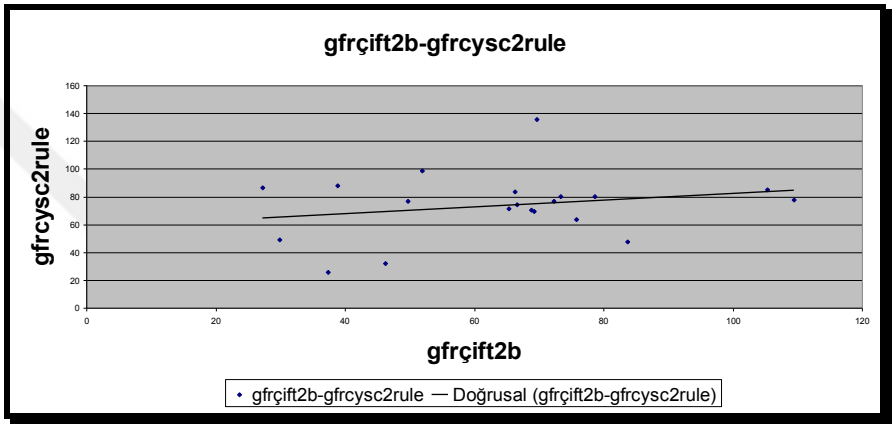
Şekil 11 : Bröchner-Mortensen düzeltmeli çoklu kan örnekleme yöntemi ile sistatin-C bazlı Rule ve Larsson formülleri arasındaki sisplatin tedavisi öncesi ve sonrası korelasyonlar

TEDAVİ ÖNCESİ

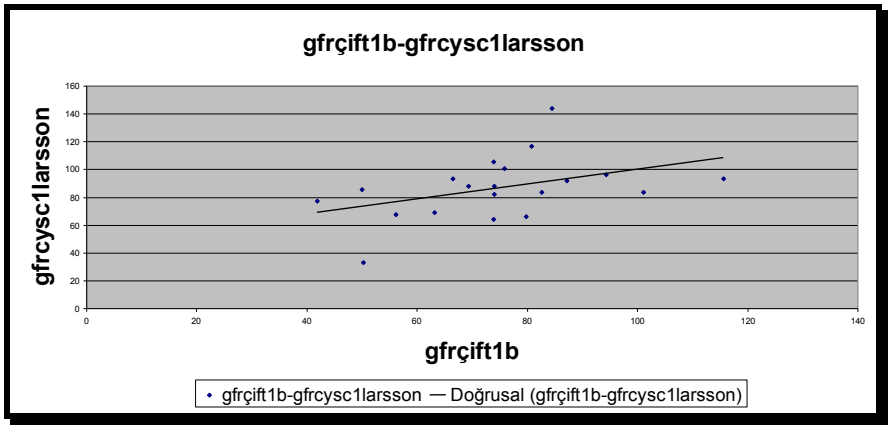


r= .46 P= .039

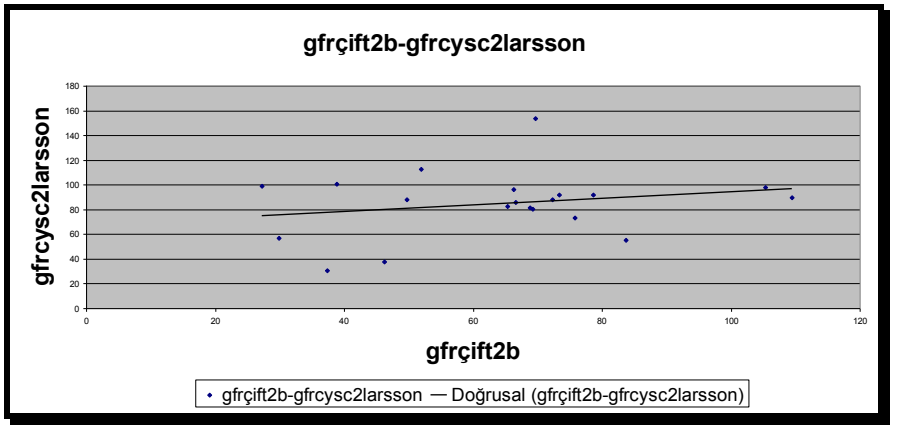
TEDAVİ SONRASI



r= .08 P= .724



r= .46 P= .041

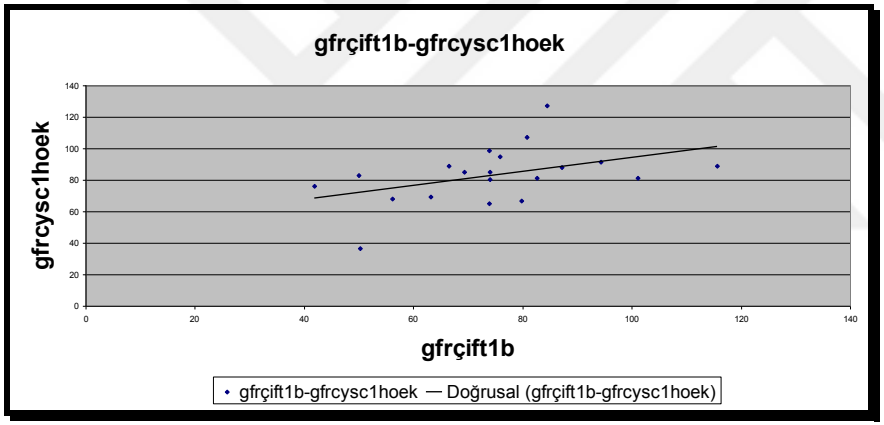


r= .08 P= .724

gfrçift1b: Tedavi öncesi bröchner-mortensen düzeltmeli çoklu kan örnekleme ile GFR, gfrçift2b: Tedavi sonrası bröchner-mortensen düzeltmeli çoklu kan örnekleme ile GFR, gfrcysc1rule: Tedavi öncesi Rule formülü ile GFR, gfrcysc2rule: Tedavi sonrası Rule formülü ile GFR, gfrcysc1larsson: Tedavi öncesi Larsson formülü ile GFR, gfrcysc2larsson: Tedavi sonrası Larsson formülü ile GFR

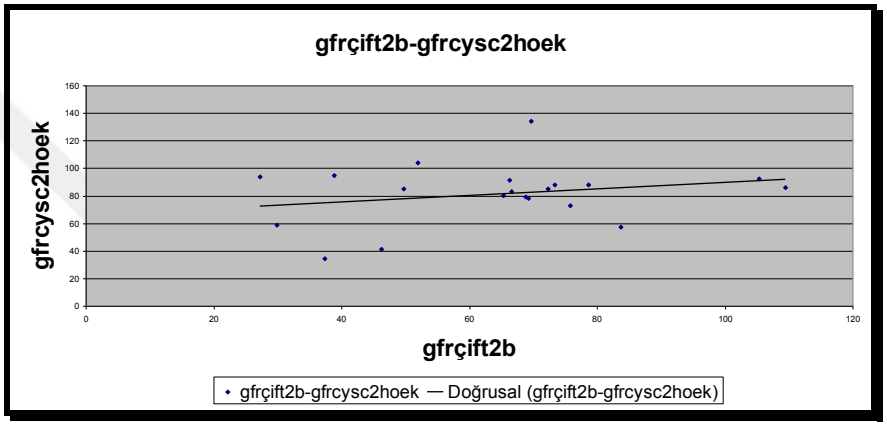
Şekil 12 : Bröchner-Mortensen düzeltmeli çoklu kan örnekleme yöntemi ile sistatin-C bazlı Hoek ve Filler formülleri arasındaki sisplatin tedavisi öncesi ve sonrası korelasyonlar

TEDAVİ ÖNCESİ

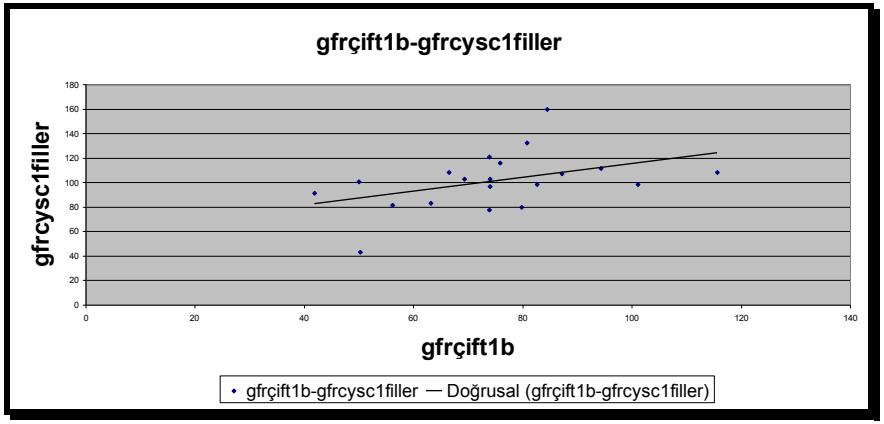


r= .46 P= .039

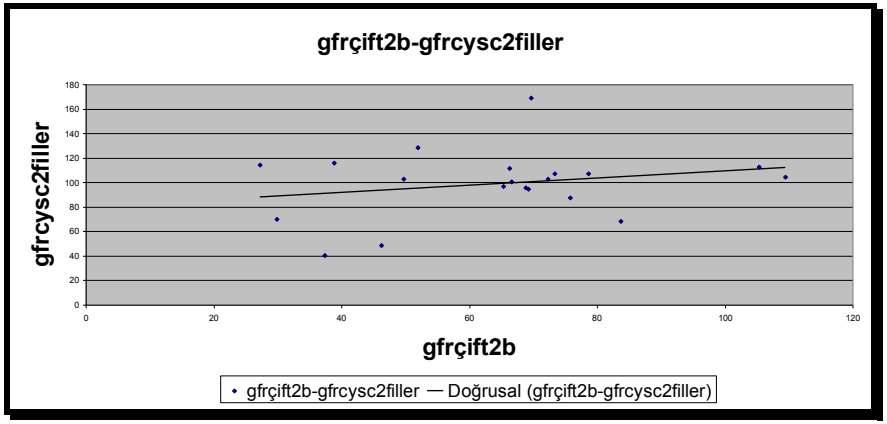
TEDAVİ SONRASI



r= .08 P= .724



r= .46 P= .039



r= .08 P= .724

gfrçift1b: Tedavi öncesi bröchner-mortensen düzeltmeli çoklu kan örnekleme ile GFR, gfrçift2b: Tedavi sonrası bröchner-mortensen düzeltmeli çoklu kan örnekleme ile GFR, gfrcysc1hoek: Tedavi öncesi Hoek formülü ile GFR, gfrcysc2hoek: Tedavi sonrası Hoek formülü ile GFR, gfrcysc1filler: Tedavi öncesi Filler formülü ile GFR, gfrcysc2filler: Tedavi sonrası Filler formülü ile GFR

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri günümüzde halen önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Birçok hasta tanı anında operasyon şansını yitirmiş olarak tespit edilmektedir. Bu nedenle kemoterapi bu hastalığın tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Tedavide kullanılan önemli bir kemoterapötik ajan olan platin grubu ilaçlar özellikle de sisplatin renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkiler yapmaktadır. Bu tedavi öncesinde ve kürler arasında böbrek fonksiyonlarının takibi, hasta sağlığı açısından oldukça önemli bir değer taşımaktadır. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan birçok değişik yöntem mevcuttur. Bu yöntemler arasında en güveniliri GFR'nın ölçümü olarak söylenebilir. Günümüzde GFR ölçümünde kullanılan oldukça değişik yöntemler bulunmaktadır. Ancak bu yöntemlerin hemen hepsinin çeşitli uygulama zorlukları olması nedeniyle birçok merkezde günlük pratik uygulamada böbrek fonksiyonları kan üre ve kreatinin değerleri ve kan kreatinin değerlerinden çeşitli formüllerle hesaplanan kreatinin klirensi ile takip edilmektedir. Bunların yanı sıra düşük molekül ağırlıklı bir protein olan sistatin-C, çeşitli özellikleri göz önüne alınınca iyi bir GFR işaretleyicisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak kemoterapi gören hasta gruplarında GFR'nı doğru bir biçimde gösterip göstermediği halen tartışmalıdır. Bu nedenle sisplatin tedavisi alan akciğer kanserli hasta grubunda kan üre, kreatinin ve sistatin-C değerleri, kreatinin klirensi (aMDRD), sistatin-C bazlı GFR hesaplama formülleri ve radyonüklidik GFR ölçüm yöntemlerinin tedavi öncesi ve sonrasındaki birbirleri olan korelasyonlarını incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda sisplatin tedavisi öncesi kan üre değerleri ile radyonüklidik GFR ölçüm yöntemlerinden gama kamera (Gates) ve tek kan örnekleme yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif korelasyon bulduk. Çoklu kan örnekleme yöntemleriyle ve sistatin-C bazlı GFR ölçümleriyle kan üre değerleri arasında istatistiksel anlamı olan korelasyon mevcut değildi. Sisplatin tedavisi sonrasında kan üre değerleri ile sistatin-C bazlı GFR ölçümleri arasındaki korelasyonun derecesi daha da bozulurken kan üre değerleri ile radyonüklidik GFR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, iyi derecede, negatif korelasyon saptadık. Özülker ve arkadaşları 26 hastalık testiküler seminomalı sisplatin tedavisi alan bir hasta grubunda tedavi öncesi üre, kreatinin ve gama kamera (Gates) yöntemi

ile hesaplanan GFR değerlerini karşılaştırdılar. Tedavi öncesinde üre, kreatinin ve gama kamera (Gates) GFR değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit ettiler. Ancak tedavi sonrasında, üre ve kreatinin seviyelerindeki değişikliklerde, gama kamera (Gates) yöntemi ile hesaplanan GFR değerlerindeki değişikliklere göre istatistiksel anlamlılık bulamadıklarını açıkladılar (85). Sisplatin tedavisi öncesi üre değerleri ile gama kamera (Gates) yöntemiyle hesaplanan GFR arasında bulmuş oldukları sonuçlar bizim sonuçlarımızla benzer özellikteydi. Ancak bizim çalışmamızda siplatin tedavisi öncesi üre değerleri ile çoklu kan örnekleme yöntemi ile hesaplanan GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu. Liu kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada kan üre azotu ile Tc-99m DTPA ile hesaplanan GFR değerleri arasında fark olmadığını bildirmiştir (86). Bildiğimiz kadarıyla GFR değerleri %50'den fazla azalmadıkça kan üre ve kreatinin seviyeleri anlamlı değişiklik göstermemektedir. Buna rağmen kronik böbrek yetmezlikli bir grupta kan üre azotu ile radyonüklidik GFR ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki varken, bizim çalışmamızda hasta grubumuzun GFR değerleri büyük çoğunlukla normal sınırlarda olmasına karşın çoklu kan örnekleme yöntemiyle kan üre değerleri arasındaki istatistiksel anlamı olmayan negatif korelasyon literatür ile tezat oluşturuyor gibi görülmektedir. Ancak sisplatin tedavisi öncesi ve sonrasındaki kan üre değerlerinin ortalamaları arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde, kan üre değerlerinin sisplatin tedavisi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yükselmiş olduğunu saptadık (Tablo 6).

Çalışmamızda sisplatin tedavisi öncesinde kan kreatinin değerleri ile gama kamera (Gates) yöntemi hariç tüm radyonüklidik yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulduk. Sisplatin tedavisi sonrasında Gates yönteminin de kreatinin değerleriyle istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gösterdiğini saptadık (r=-.62 P=0.003). Diğer radyonüklidik yöntemlerle olan korelasyon da tedavi sonrasında artarak devam etmekteydi. Marika ve arkadaşları 36 hastalık sisplatin, siklofosfamid, ifosfamid ve yüksek doz metotrexat tedavilerinden herhangi birisi uygulanan pediatrik bir grupta çalıştılar. Hastaların tedavilerinden sonra Tc-99m DTPA ya da Cr-51 EDTA kullanarak radyonüklidik GFR düzeylerini hesapladılar. Elde ettikleri serum kreatinin düzeyleri ile radyonüklidik GFR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu bildirdiler (87).

Cappelen ve arkadaşları kemoterapi uygulanan kanser hastaları ile yapmış oldukları bir çalışmada kreatinin ve kreatinin klirensi değerleri ile tek kan ve çoklu kan örnekleme yöntemleri ile hesaplanan GFR değerleri arasında fark bulmadıklarını bildirdiler (88). Literatürdeki bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzer özelliktedir.

Antonietta Gigante ve arkadaşları 41 hastalık sklerodermalı bir hasta grubunda yapmış oldukları bir çalışmada Tc-99m DTPA kullanılarak gama kamera yöntemiyle hesapladıkları GFR değerleri ile aMDRD ile hesaplanan GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyon bulduklarını bildirdiler. Bu çalışmada korelasyon katsayısını r=0.36 (P<0.05) olarak saptadılar (89). Bu değerler bizim çalışmamızda kemoterapi öncesi aMDRD ile gama kamera yönteminde bulduğumuz korelasyon değerleriyle benzerlik göstermektedir (r=0.48, P=0.031). Macunluoğlu ve arkadaşları kronik böbrek hastalığı olan 23 hastalık bir grupta yapmış oldukları çalışmada aMDRD ile çoklu kan örneklemesi arasındaki korelasyon katsayısını 0.53 olarak bildirdiler. Bu değer de bizim çalışmamızda 0.58 olarak bulduğumuz korelasyon katsayısıyla benzerlik göstermektedir (90). Waller ve arkadaşları, sisplatin tedavisi alan testis ve over kanserli hastalarda Cockcroft-Gault metodu ile hesapladıkları GFR değerleri ile çoklu kan örnekleme metodu ile hesapladıkları GFR değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulduklarını yayınladılar. Bizim çalışmamızda da sisplatin tedavisi sonrasındaki aMDRD ile hesaplanan GFR değerleri radyonüklidik yöntemlerle hesaplananlarla anlamlı korelasyon göstermekteydi (91). Sisplatin tedavisi sonrası kan kreatinin değerlerini baz alarak hesaplanan GFR değerleri radyonüklidik yöntemlerle korelasyon göstermektedir.

Çalışmamızda radyonüklidik GFR ölçüm yöntemlerinin kendi aralarında, hem sisplatin tedavisi öncesinde hem de sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon olduğunu gösterdik. Korelasyon dereceleri gama kamera (Gates) yöntemi ile çoklu kan örnekleme yöntemleri arasında çok iyi iken diğer tüm yöntemler arasındaki korelasyon derecelerini mükemmel düzeyde bulduk. Itoh ve arkadaşları değişik renal fonksiyonlara sahip 50 hastalık bir grupta yapmış oldukları bir çalışmada yedi değişik tek kan örnekleme yöntemi GFR formülü ile referans olarak aldıkları 10 kan örneklemesinden elde ettikleri GFR değerleri arasında çok yakın korelasyon olduğunu bildirdiler. En iyi korelasyonun, bizim çalışmamızda da kullanmış olduğumuz Christensen and Groth's (Watson modifikasyonlu) formülü ile olduğunu saptadılar. Onların çalışmasında r değeri 0.99 iken biz kendi çalışmamızda

bu formül ile çoklu kan örnekleme yöntemi arasındaki korelasyonun r değerini 0.94 olarak saptadık. Çalışmacılar gama kamera (Gates) yöntemi ile referans yöntemleri arasındaki korelasyon katsayısını 0.74 olarak bildirdiler. Bizim çalışmamızda bu değer 0.74 olarak hesaplandı. Bizim çalışmamız bu çalışmanın sonuçlarıyla benzer özellik göstermektedir (60). Bunun dışında literatürde radyonüklidik GFR ölçüm yöntemlerinin kendi aralarında oldukça iyi korelasyon gösterdiğini bildiren birçok yayın mevcuttur (3, 92-95).

Itoh yapmış olduğu bir çalışmada kan örnekleme yöntemleri ile gama kamera yöntemini karşılaştırdı ve aralarındaki regresyon eşitliğini $Y = 11.89 + 1.041X$ ($r = 0.79$, $p < 0.001$) olarak saptadı. Aynı çalışmada Cockcroft-Gault formülü ile kan örnekleme yöntemleri arasındaki regresyon eşitliğini $Y = 8.845 + 0.7899X$ ($r = 0.82$, $p < 0.001$) olarak buldu. Gama kamera yöntemi kan örnekleme yöntemleri ile korelasyon göstermesine rağmen Cockcroft-Gault formülüne göre belirgin düşük bir değer göstermekteydi. Bu nedenle gama kamera yönteminin kullanışlı bir yöntem olmadığını bildirdiler (96). Bizim çalışmamızda da gama kamera yöntemi diğer radyonüklidik yöntemlerle hem sisplatin tedavisi öncesinde hem de sonrasında en düşük korelasyon değerlerini göstermekteydi ve bu durum literatür ile uyumlu bulundu.

Trimarchi ve arkadaşları çeşitli derecelerdeki böbrek yetmezlikli hastalar ve sağlıklı gönüllülerde yapmış oldukları bir çalışmada GFR'nın 60 ml/dakikanın altında olduğu hastalarda çoklu kan örnekleme yöntemi ile sistatin-C bazlı Hoek formülünün en iyi korelasyonu gösterdiğini açıkladılar ($r=0.82$, $p<0.001$). Erken evre böbrek yetmezlikli hastalarda ve sağlıklı popülasyonda istatistiksel anlamlılık devam etmekle birlikte korelasyonun azalmakta olduğunu saptadılar ($r=0.60$, $p<0.001$) (97). Huang ve arkadaşları 42 yetişkin hastalık heterojen bir grupta yapmış oldukları bir çalışmada Filler, Grubb, Hoek, Larsson, Le Bricon ve Rule formülleri ile Tc-99m DTPA kullanarak çoklu kan örnekleme yöntemiyle kıyasladılar. Sistatin-C bazlı formüllerin kendi aralarında oldukça iyi bir korelasyon gösterdiğini ve radyonüklidik yöntemle olan korelasyon katsayılarının 0.65 ile 0.87 (her biri için $P<0.001$) arasında değiştiğini saptadılar. En iyi korelasyonu Hoek formülü ile elde ettiler (98). Morgan ve arkadaşları spina bifidalı 28 çocuk hastada yapmış oldukları çalışmada Filler formülü ile Tc-99m DTPA kullanılarak kan örnekleme yöntemi arasındaki korelasyon katsayısını 0.42 ($P= 0.03$) olarak bildirdiler (99). Thomas ve arkadaşları

karaciğer trasplantasyonu uygulanan 59 hastalık bir grupta Larsson, Hoek ve Filler formülleri ile hesaplanan GFR değerlerini çoklu kan örnekleme yöntemi (Tc-99m DTPA) ile hesaplanan GFR değerleri ile karşılaştırdılar. Korelasyon katsayılarını sırasıyla 0.59, 0.60 ve 0.60 (her biri için P<0.0001) olarak bildirdiler. Aynı çalışmada aMDRD ile hesapladıkları GFR değerlerinin çoklu kan örnekleme yöntemi ile hesaplanan GFR değerleri ile korelasyon katsayısının ise 0.64 (P<0.0001) olduğunu saptadılar (100). Bizim çalışmamızda sisplatin tedavisi öncesinde sistatin-C bazlı ve radyonüklidik GFR değerleri arasında bulduğumuz korelasyon katsayıları literatür ile benzerlik göstermektedir. Sistain-C bazlı formüllerin tamamının radyonüklidik yöntemlerle olan korelasyonunu birbirine yakındı. Ayrıca sisplatin tedavisi öncesinde sistatin-C bazlı formüllerle hesaplanan GFR değerlerinin radyonüklidik yöntemlerle hesaplanan GFR değerleri ile olan korelasyon katsayılarının, istatistiksel olarak anlamlı olmalarıyla birlikte, aMDRD ile hesaplanan GFR değerlerine göre daha düşük olduğunu saptadık (Tablo 8).

Marika ve arkadaşları daha önce de bahsetmiş olduğumuz çalışmalarında kemoterapi almış olan pediatrik hasta grubunda radyonüklidik GFR ölçümleri ile serum sistatin-C düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu saptadılar (87). Bizim çalışmamızın sonuçları bu çalışma ile uyumlu değildir. Biz kendi çalışmamızda sisplatin tedavisi öncesinde kan sistatin-C değerleri ile gama kamera (Gates) hariç tüm radyonüklidik GFR ölçüm yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptadık ancak sisplatin tedavisi sonrasında bu korelasyonların bozulduğunu gördük.

Kemoterapi uygulanan pediatrik kanser hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada, 24 saatlik kreatinin klirensi ile karşılaştırıldığında sistatin-C'nin doğruluğu %66 olarak bulunmuştur. Özellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda sistatin-C'nin 24 saatlik kreatinin klirensi ile korelasyonunun katsayısı (r) -0.74 olarak saptanmıştır. Sistatin-C'nin kemoterapi alan çocuklarda böbrek fonksiyonlarının takibinde kullanılabilir bir işaretleyici olduğu belirtilmiştir (101). Çeşitli kemoterapötiklerle tedavi edilen 92 çocuk hastada tedavi sonrasında sistatin-C değerlerinin hızla artış gösterdiği ve serum kreatinin değerleri ile olan korelasyon katsayısının (r) 0.95 (P<0.001) olduğu saptanmıştır (102). Bu çalışmaların sonuçları bizim bulgularımızla tezat oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda kemoterapi sonrasında sistatin-C

değerleri ile kreatinin değerleri arasındaki, tedavi öncesinde istatistiksel anlamlı olan korelasyon bozulmaktadır.

Pediatrik gruplardaki bu çalışmaların aksine bir sonuç Aydın ve arkadaşlarının çalışmasında görülmektedir. Aydın ve arkadaşları kemoterapi alan ve almayan olmak üzere iki ayrı grupta Tc-99m DTPA kullanarak çoklu kan örnekleme yöntemiyle elde ettikleri GFR değerlerini serum sistatin-C ve sistatin-C bazlı GFR hesaplama formülü olan Filler metoduyla karşılaştırdılar. Kemoterapi almayan grupta radyonüklidik yöntemle hesaplanan GFR ile serum sistatin-C değerleri ve Filler yöntemiyle hesaplanan GFR arasındaki istatistiksel olarak anlamlı olan korelasyon katsayılarını sırasıyla -0.78 ve 0.91 (her biri için $P<0.05$) olarak bildirdiler. Kemoterapi alan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte korelasyon katsayılarının azaldığını saptadılar. Kemoterapi grubunda radyonüklidik yöntemle hesaplanan GFR ile serum sistatin-C değerleri ve Filler yöntemiyle hesaplanan GFR arasındaki korelasyon katsayılarını sırasıyla -0.42 ve 0.43 (her biri için $P<0.05$) olarak bildirdiler. İdrar β2-microglobulin (β2M) ve β-N-acetylglucosaminidase (β-NAG) değerlerini kemoterapi sonrasında kemoterapi öncesine göre aşırı yüksek olarak buldular. β-NAG değerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı iken β2M değerindeki değişimin istatistiksel anlamlılık göstermediğini bildirdiler. Çalışmacılar β-NAG değerindeki istatistiksel olarak anlamlı değişiklik nedeniyle kemoterapi sonrasında radyonüklidik yöntemle hesaplanan GFR ile serum sistatin-C değerleri ve Filler yöntemiyle hesaplanan GFR arasındaki korelasyonun bozulmasını muhtemelen kemoterapötiklerin indüklediği tübüler hücre hasarına ve buna bağlı olarak sistatin-C'nin tübüler absorbsiyonunun ve metabolizmasının bozulmasına bağladılar. Sonuç olarak serum sistatin-C değerlerinin ve sistatin-C bazlı GFR hesaplama formüllerinden Filler formülünün kemoterapi alan çocuk hastalarda GFR'nı doğru bir biçimde gösteremeyebileceğini vurguladılar (10). Biz kendi çalışmamızda sisplatin tedavisi öncesi sistatin-C bazlı GFR hesaplama formülleri ve radyonüklidik GFR hesaplama formülleri ile hesaplanan GFR değerleri arasında gama kamera (Gates) haricinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptadık. Korelasyon katsayıları 0.35 ile 0.55 arasında değişmekteydi (Tablo 7). Sisplatin tedavisi sonrasında ise korelasyonların bozulduğunu tespit ettik. Ancak İdrar β2M ve β-NAG değerlerine bakamadığımız için bu durumun tübüler hücre hasarından kaynaklanıp kaynaklanmadığı konusunda yorum yapamadık. Buna karşılık sisplatin tedavisi

öncesindeki kan kreatinin değerlerinin ve aMDRD formülünden elde edilen kreatinin klirensinin radyonüklidik yöntemlerle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olması ve sisplatin tedavisi sonrasında bunların tamamıyla sistatin-C bazlı formüllerden hesaplanan GFR değerlerinin korelasyonlarının bozuluyor olması nedeniyle sistatin-C ve sistatin-C bazlı formüllerin kemoterapi sonrasında GFR'nı doğru bir biçimde yansıtmadığını söyleyebiliriz. Ayrıca kan üre, kreatinin ve sistatin-C değerleri ile GFR ölçüm yöntemlerinin tedavi öncesi ve sonrasındaki ortalama değişimlerini karşılaştırdığımız testte sisplatin tedavisi sonrasında kan sistatin-C ve sistatin-C bazlı GFR hesaplama formüllerinden elde edilen GFR değerlerinin ortalamalarındaki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlılık göstermiyor oluşu bize sisplatin tedavisinin hastaların sistatin-C düzeylerini anlamlı olarak artırmadığını göstermektedir.

Lubomir ve arkadaşları sisplatin tedavisi alan over kanserli hastalarda yapmış oldukları çalışmada kemoterapi öncesinde kan sistatin-C seviyeleri ile kan kreatinin, MDRD ve kreatinin klirensi değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulamadıklarını bildirdiler. Üç kür kemoterapi sonrasında kan sistatin-C seviyeleri ile kan kreatinin seviyeleri ve kreatinin klirensleri arasında zayıf bir korelasyon saptadılar (r= -.03 P= 0.03). Ancak çalışmacılar GFR ölçümü için herhangi bir altın standart kullanmamışlardı (103). Benzer bir şekilde Nakai ve arkadaşları 82 kanserli ve 276 kanser hastası olmayan bir grupta yapmış oldukları bir çalışmada kanser hastalarında sistatin-C'nin GFR için her zaman iyi bir belirteç olmadığını açıkladılar (22). Literatürde, kemoterapi alan yetişkin hasta gruplarında sistatin-C ile radyonüklidik yöntemleri karşılaştıran çok fazla yayın olmamakla birlikte görüldüğü gibi mevcut olan yayınlar sistatin-C'nin kemoterapi sonrasında böbrek fonksiyonlarını doğru bir biçimde değerlendirip değerlendirmediği konusunda halen tartışmalıdır.

5.1 Çalışmanın Sınırlılıkları

Yapmış olduğumuz çalışmada başlangıçtaki hasta sayımız 36 iken tedavi sürecini tamamlayıp istatistiksel değerlendirme yapılabilen hasta sayısının 20 olması en önemli sınırlılıktır.

İdrar β2M ve β-NAG değerlerine bakamadığımız için böbrek tübüler fonksiyonlarını değerlendirememiş olmamız ayrı bir kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda daha fazla hasta ile böbrek tübüler fonksiyonları da beraberinde değerlendirilerek yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda kan üre, kreatinin, sistatin-C değerlerinin, kreatinin klirensinin (aMDRD), sistatin-C bazlı GFR ölçüm formüllerinin (Rule, Larsson, Hoek ve Filler) ve radyonüklidik GFR ölçüm yöntemlerinin (tek kan örnekleme, çoklu kan örnekleme ve gama kamera) akciğer kanserli hastalarda sisplatin tedavisi öncesi ve sonrası korelasyonlarını karşılaştırdık. Sonuç olarak:

1. Kan sistatin-C değerleri ve Sistatin-C bazlı GFR ölçüm formülleri ile gama kamera (Gates) yöntemi dışındaki radyonüklidik GFR ölçüm yöntemleri arasında sisplatin tedavisi öncesinde istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyon saptadık. Korelasyon katsayıları 0.46 ile 0.55 arasında değişmekteydi (her birisi için $P<0.05$). Sisplatin tedavisi sonrasında tüm korelasyonların bozulduğunu gördük. Korelasyon katsayıları 0.03 ile 0.08 arasında değişmekteydi. Sistatin-C bazlı formüller ile hesaplanan GFR değerleri sisplatin tedavisi almakta olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının takibinde güvenilir olmayabilir.

2. Radyonüklidik GFR ölçüm yöntemleri sisplatin tedavisi öncesinde ve sonrasında gama kamera (Gates) yöntemi dışında kendi aralarında mükemmel derecede korelasyon göstermektedir. Korelasyon katsayıları 0.94'ün üzerindedir. Gama kamera (Gates) yönteminin diğer radyonüklidik yöntemlerle arasındaki korelasyonun katsayıları ise 0.74 ile 0.78 arasında değişmektedir. Gama kamera (Gates) yöntemi diğer radyonüklidik yöntemlerle her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterse de güvenilirliği diğer yöntemler kadar iyi değildir ve sisplatin tedavisi alan hastalarda böbrek fonksiyonlarının takibinde tek başına kullanılmamalıdır. Enjeksiyon sonrası 3. saatte kan örneklemesine dayanan tek kan örnekleme yöntemi tetkikin süresini kısaltmak ve hastadan alınan kan miktarını azaltmak için sisplatin tedavisi alan hastaların böbrek fonksiyonlarının takibinde güvenilirlikle kullanılabilir.

3. Sistatin-C bazlı formüller kendi aralarında mükemmel derecede pozitif korelasyon göstermektedir (her birisi için $r=1.0$, $P=0.000$). dolayısıyla herhangi birisinin diğerine bir üstünlüğü yoktur.

4. Kan üre ve kreatinin değerleri ile kreatinin klirensi (aMDRD) sisplatin tedavisi sonrasında radyonüklidik GFR ölçüm yöntemleri ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermektedirler. Sisplatin tedavisi alan hastaların böbrek

fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilirler. Ancak altın standart olarak kabul edebileceğimiz çoklu kan örnekleme yöntemi ile aralarında olan korelasyonları orta derecede olduğu için güvenilir bir böbrek fonksiyon takibinin gerektiği durumlarda mutlaka radyonüklidik tek kan ya da çoklu kan örnekleme yöntemlerinden birisi tercih edilmelidir.

7. ÖZET

Sisplatin böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyen bir kemoterapötiktir. Böbrek fonksiyonlarının en iyi belirteci glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçümüdür. Sistatin-C mevcut GFR ölçüm yöntemlerine iyi bir alternatif gibi görünmekle birlikte kemoterapi gören hastalarda GFR'nı doğru bir biçimde gösterip göstermediği tartışmalıdır. Çalışmamızda, sisplatin tedavisi alan akciğer kanseri hastalarında, kan üre, kreatinin ve sistatin-C değerlerinin, aMDRD ile elde edilen kreatinin klirensinin, sistatin-C bazlı formüller ve radyonüklidik yöntemlerle hesaplanan GFR değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası korelasyonlarına bakmayı amaçladık.

Bu amaçla sisplatin tedavisi alan 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Ancak 16 hasta tedavi sürecini tamamlayamadığından değerlendirme 20 hasta ile yapıldı. Hastaların sisplatin tedavisi öncesinde ve sonrasında kan üre, kreatinin ve sistatin-C değerlerine, aMDRD ile kreatinin klirenslerine, sistatin-C bazlı formüllerle ve radyonüklidik yöntemlerle (Tek kan örnekleme, Çoklu kan örnekleme, Gama kamera-Gates) GFR değerlerine bakıldı. Tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kan üre ve sistatin-C ortalamalarında artış, sistatin-C bazlı formüllerle elde edilen GFR ortalamalarında düşüş saptandı. Radyonüklidik yöntemler kendi aralarında karşılaştırıldığında mükemmel derecede korelasyon bulundu. Ancak Gates yönteminin diğer radyonüklidik yöntemlerle daha düşük korelasyon gösterdiği gözlendi. Kreatinin değerleri tedavi öncesinde sistatin-C bazlı formüllerle ve radyonüklidik yöntemlerle hesaplanan GFR değerleri ile anlamlı korelasyon göstermekteyken tedavi sonrasında sistatin-C bazlı formüllerle olan korelasyonunun bozulduğu izlendi. Sistatin-C değerleri ve sistatin-C bazlı formüllerle Gates yöntemi hariç tüm radyonüklidik yöntemler arasında tedavi öncesinde anlamlı korelasyon izlenirken tedavi sonrasında tüm korelasyonların bozulduğu saptandı.

Sonuç olarak sistatin-C değerlerinden hesaplanan GFR kemoterapi almakta olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının takibinde güvenilir olmayabilir. Radyonüklidik yöntemlerden Gates metodu bu hastaların takibinde tek başına kullanılmamalıdır. Kreatinin değerleri ve aMDRD ile elde edilen kreatinin klirensi sisplatin tedavisi alan hastalarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilirler. Ancak güvenilir böbrek fonksiyon takibinin gerektiği durumlarda radyonüklidik yöntemlerden tek ve/veya çoklu kan örnekleme yöntemleri tercih edilmelidir.

8. ABSTRACT

Cisplatin is a chemotheropeutic agent that affect negatively kidney functions. The best marker of renal function is glomerular filtration rate (GFR) measurament. Cystatin- C is seemed to be a good alternative to existing methods of measuring GFR, but in chemotherapy patient it is controversial whether it shows GFR correctly or not. In our study, we aimed to measure correlation of pre and post treatment values of blood urea, creatinine and cystatin-C, creatinine clearence rate measured by aMDRD, glomerular filtration values measured by cystatin-C based formula and radionuclidic methods in patients with lung cancer under cisplatin treatment.

For this purpose, 36 patients were enrolled under the treatment of cisplatin. But, evaluation were run with 20 patients, as 16 patients couldn't finish treatment period. Blood urea, creatinine and cystatin-C, creatinine clearence rate measured by aMDRD, glomerular filtration values measured by cystatin-C based formula and radionuclidic methods were evaluated before and after cisplatin treatment. Although, it is not statistically significant, it was found that mean values of blood urea and cystatin-C were increased, and GFR measured by csytatin-C formula were decreased after treatment. Correlation in between radionuclidic methods were perfect. But, Gates method showed weaker correlation than the other radionuclidic ways. Although, creatinin values were significantly correlated with GFR values measured by cystatin-C formula and radionuclidic methods before treatment, correlation with GFR values measured by cystatin-C formula failed after treatment. Before the treatment, significant correlation between cystatin-C values, cystatin-C formula and all the radionuclidic methods other than Gates method was found, however all were failed after the treatment.

As a result, GFR measured by cystatin-C values may not be reliable for the follow up of kidney functions of patients under chemotherapy. Gates method among radionuclidic methods should not be used alone for the follow up of these patients. Creatinine values and creatinine clearence rate measured by aMDRD can be used for the evaluation of renal functions in patients under cisplatin therapy. But, single and/or multiple blood sampling methods among radionuclidic methods should be prefered if a reliable follow up of renal function is necessary.

9. KAYNAKLAR

1. Robert M. Brenner, Barry M. Brenner. Disorders Of The Kidney And Urinary Tract Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson. HARRISON'S PRINCIPLES OF Internal Medicine. New York. McGraw-Hill medical publishing division 2009:1639-722

2. Oğuz Kayaalp. Tıbbi Farmakoloji. Ankara. Hacettepe-Taş 2000

3. Funda Aydın, Fırat Güngör, Arzu Kın Cengiz, Murat Tuncer, Erkan Mahsereci, Sadi Özdem, Mehmet Cenkçi and Binnur Karayalçın. Comparison of glomerular filtration rate measurements with the two plasma sample and single plasma sample, gamma camera Gates, creatinine clearance, and prediction equation methods in potential kidney donors with normal renal function. Nuclear Medicine Communications. 2008; **29**:157–165

4. Marika H. Grönroos, Timo Jahnukainen, Merja Möttönen, Mikko Perkkiö, Kerttu Irjala and Toivo T. Salmi. Long-Term Follow-Up of Renal Function After High-Dose Methotrexat Treatment in Children. Pediatr Blood Cancer. 2008; **51**:535–539

5. Borut Stabuc, Levin Vrhovec, Mirna Stabuc-Silih and Tomaz Edvard Cizej. Improved Prediction of Decreased Creatinine Clearance by Serum Cystatin C: Use in Cancer Patients before and during Chemotherapy. Clinical Chemistry 2000; **46**:2 193–197

6. Karin Holweger, Carsten Bokemeyer, Hans-Peter Lipp. Accurate measurement of individual glomerular filtration rate in cancer patients: an ongoing challenge. J Cancer Res Clin Oncol. 2005; **131**: 559–567

7. Ying-Chun Ma, Li Zuo, Jiang-Hua Chen, Qiong Luo, Xue-Qing Yu, Ying Li, Jin-Sheng Xu, Song-Min Huang, Li-Ning Wang, Wen Huang, Mei Wang, Guo-Bin Xu, and Hai-Yan Wang. Modified Glomerular Filtration Rate Estimating Equation for Chinese Patients with Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2006; **17**: 2937–2944

8. R.A. Hubner, R. Goldstein, S. Mitchell, A. Jones, S. Ashley, M.E.R. O'Brien, S. Popat. Influence of co-morbidity on renal function assessment by Cockcroft–Gault calculation in lung cancer and mesothelioma patients receiving platinum-based chemotherapy. Lung Cancer. 2011; **73**:356-360

9. Magdalena Madero, Mark J. Sarnak, Lesley A. Stevens. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2006; **15**:610–616

10. Funda Aydın, Gülsün Tezcan, Özgül Güngör, Arzu Kın Cengiz, Volkan Hazar, Sema Akman, Ayfer Gür Güven, Akif Yeşilipek, Halide Akbaş and Fırat Güngör. Can serum cystatin C reflect the glomerular filtration rate accurately in pediatric patients under chemotherapeutic treatment? A comparative study with Tc-99m DTPA two-plasma sample method. Nuclear Medicine Communications 2010; **31**:301–306

11. Ramanathan Kumaresan, Padmanaban Giri. A Comparison of Serum Cystatin C and Creatinine with Glomerular Filtration Rate in Indian Patients with Chronic Kidney Disease. Oman Medical Journal 2011; **6**:421-425

12. Xuefeng Sun, Yunshuang Chen, Xıangmeı Chen, Jıanzhong Wang, Chunsheng Xı, Shupeng Lın and Xıujuan Lıu. Change of glomerular filtration rate in healthy adults with aging. Nephrology. 2009; 14:506–513

13. LI Hai-xia, XU Guo-bin, WANG Xue-jing, ZHANG Xu-chu, YANG Jian-mei. Diagnostic accuracy of various glomerular filtration rates estimating equations in patients with chronic kidney disease and diabetes. Chinese Medical Journal 2010;**123(6)**:745-751

14. Miklos Lipcsey, Mia Furebring, Sten Rubertsson, Anders Larsson. Significant differences when using creatinine, modification of diet in renal disease, or cystatin C for estimating glomerular filtration rate in ICU patients. Upsala Journal of Medical Sciences. 2011; **116**:39–46

15. Christian Thomas, Lothar Thomas. Renal Failure-Measuring the Glomerular Filtration Rate. Dtsch Arztebl Int 2009; **106(51–52)**: 849–54

16. P. Benöhr, A. Grenz, J.T. Hartmann, G.A. Müler, S. Blaschke. Cystatin C – A Marker for Assessment of the Glomerular Filtration Rate in Patients with Cisplatin Chemotherapy. Kidney Blood Press Res. 2006; **29**:32–35

17. Balachandran S, Toguri AG, Petrusick TW, Abbott LC. Comparative evaluation of quantitative glomerular filtration rate measured by isotopic and nonisotopic methods Clin Nucl Med. 1981; **6(4)**:150-3

18. Schulze BD, Sydow K, Precht K, Strangfeld D, Schürer M, Buchali K, Matzke J. Studies and results of the use of nuclear medicine methods in kidney function tests. Z Urol Nephrol. 1984; **77(11)**:647-54

19. Müller-Suur R, Göransson M, Olsen L, Bäcklund G, Bäcklund L. Inulin single injection clearance. Microsample technique useful in children for determination of glomerular filtration rate. Clin Physiol. 1983; **3(1)**:19-27

20. A. E. Johnson, B. Hartley, F. Gollan. Preparation and Properties of Chromiuin-51 Labeled Inulin. Journal Of Nuclear Medıcıne 1967; **8**:97-108

21. Youssef A. Al-Tonbary, Ayman M. Hammad, Hamed M. Zaghloul, Hazem E. El-Sayed and Ekbal Abu-Hashem. Pretreatment Cystatin C in Children With Malignancy: Can It Predict Chemotherapy-Induced Glomerular Filtration Rate Reduction During the Induction Phase? J Pediatr Hematol Oncol. 2004; **26**:336–341

22. Nakai K, Kikuchi M, Fujimoto K, Kaneko Y, Omori S, Nakai K, Suwabe. A Serum levels of cystatin C in patients with malignancy. Clin Exp Nephrol. 2008; **12(2)**:132-9

23. Arthur C. Guyton, John E. Hall. Textbook of Medical Physiology Elevent'h Edition. Pennsylvania Elsevier Saunders 2006

24. Gary F. Gates. Glomerular Filtration. Robert E. Henkin. Nuclear Medicine. Pennsylvania. Elsevier. 2006:1019-43

25. Brosnan JT, da Silva RP, Brosnan ME. The metabolic burden of creatine synthesis. Amino Acids. 2011; **40(5)**:1325-31

26. Jolanta Sykut-Cegielska, Wanda Gradowska, Saadet Mercimek-Mahmutoğlu, Sylvia Stöckler-Ipsiroğlu. Biochemical and clinical characteristics of creatine deficiency syndromes. Acta Bio Polonica 2004; **51**:875-882

27. Marc Froissart, Jerome Rossert, Christian Jacquot, Michel Paillard, and Pascal Houillier. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. J Am Soc Nephrol 2005; **16**: 763–773

28. Andrew S. Levey, Josef Coresh, Tom Greene, Jane Marsh, Lesley A. Stevens, John W. Kusek and Frederick Van Lente. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values. Clinical Chemistry 2007; **53**:4766–772

29. Chung Sik Lee, Ran-hui Cha, Youn-Hee Lim, Ho Kim, Ka Heon Song, Namyi Gu, Kyung Sang Yu, Chun Soo Lim, Jin Suk Han, Suhnggwon Kim, Yon Su Kim. Ethnic Coefficients for Glomerular Filtration Rate Estimation by the Modification of Diet in Renal Disease Study Equations in the Korean Population. J Korean Med Sci 2010; **25**:1616-1625

30. Jamal S. Al Wakeel, Durdana Hammad, Abdulkareem Al Suwaida, Nauman Tarif, Abdul Rauf Chaudhary, Arthur Isnani, Waleed Ahmed Albedaiwi, Ahmad H. Mitwalli, Shaik Shaffi Ahmad. Validation of Predictive Equations For Glomerular Filtration Rate in the Saudi Population. Saudi J Kidney Dis Transpl 2009; **20(6)**:1030-1037

31. George J. Schwartz, Dana F. Work. Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents. Clin J Am Soc Nephrol 2009; **4**:1832–1843

32. Tejani A, Lancman I, Pomrantz A, Khawar M, Chen C. Nephrotoxicity of cyclosporine A and cyclosporine G in a rat model. Transplantation 1988; **45**:184-187

33. Concannon Jp, Summers Re, BrewerR, Cole C, Weil C, Foster Wd I-125 Allyl Inulin For The Determination of Glomerular Filtration Rate Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1964; **92**:302-8

34. Latković I, Popović S, Radonić M, Keler-Bacoka M, Simonović I. Determination of the glomerular filtration rate by means of I-131 inulin. Lijec Vjesn. 1969; **91(8)**:847-58

35. Wiener SN, Shah YP, Mares RM, Flynn MJ. Correlation of I-125 iothalamate and tc-99m DPTA measurements of GFR using the single injection method. Clin Nucl Med. 1982; **7(8)**:359-63

36. Danielle H. J. Martens, Jan Peter Rake, Gerjan Navis, Vaclav Fidler, Catharina M. L. van Dael, G. Peter A. Smit. Renal Function in Glycogen Storage Disease Type I, Natural Course, and Renopreservative Effects of ACE Inhibition. Clin J Am Soc Nephrol 2009; **4**:1741–1746

37. W. Newlon Tauxe. Determination of Glomerular Filtration Rate by Single-Plasma Sampling Technique Following Injection of Radioiodinated Diatrizoate. J Nucl Med 1986; **27**:45-50

38. Wieneke Marleen Michels, Diana Carina Grootendorst, Marion Verduijn, Elise Grace Elliott, Friedo Wilhelm Dekker, Raymond Theodorus Krediet. Performance of

the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKDEPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. Clin J Am Soc Nephrol 2010; **5**:1003–1009

39. Alfred J. Apperloo, Dick de Zeeuw, Ab J.M. Donker, Paul E. de Jong. Precision of Glomerular Filtration Rate Determinations for Long-Term Slope Calculations is Improved by Simultaneous Infusion of 1251-Iothalamate and 131I-Hippuran. J. Am. Soc. Nephrol. 1996; **7**:567-572

40. John S. Fleming, Maureen A. Zivanovic, Glen M. Blake, Maria Burniston, Philip S. Cosgriff. Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling. Nuclear Medicine Communications 2004; **25**:759–769

41. Eva Vandermeulen, Carlos De Sadeleer, Amy Piepsz, Hamphrey R. Ham, André A. Dobbeleir, Simon T. Vermeire, IngridM. Van Hoek, Sylvie Daminet, Guido Slegers, Kathelijne Y. Peremans. Determination of optimal sampling times for a two blood sample clearance method using 51Cr-EDTA in cats? Journal of Feline Medicine and Surgery 2010; **12**: 577-585

42. Anna Alice Rolim Chaves, Carlos Alberto Buchpiguel, Jose Nery Praxedes, Luiz Aparecido Bortolotto, Marcelo Tatit Sapienza. Glomerular Fıltratıon Rate Measured By 51cr-Edta Clearance: Evaluatıon Of Captoprıl-Induced Changes In Hypertensıve Patıents Wıth And Wıthout Renal Artery Stenosis. Clinics 2010; **65(6)**:607-12

43. Glen M. Blake, Natasha Gardiner, Gopinath Gnanasegaran, Sabina Dizdarevic. Reference ranges for 51Cr-EDTA measurements of glomerular filtration rate in children. Nuclear Medicine Communications 2005; **26**:983–987

44. Gopal B. SahaFundamentals of Nuclear Pharmacy, Fifth Edition. United States of America. Springer 2004

45. Mustafa Demir. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları. 3. baskı, İstanbul, İst. Ünv. Rektörlük Yayın Evi 2011

46. Otto AC, Pretorius PH, Dunn M, Nel MG, van Aswegen A, Marais J, Lötter MG Determination of glomerular filtration rate with radionuclide renography and direct urinary activity quantitation. S Afr Med J. 1995; **85(8)**:770-2

47. Gary F. Gates. Computation of Glomerular Filtration Rate with Tc-99m DTPA: An In-House Computer Program. J Nucl Med 1984; **25**: 613-618

48. Duffy GJ, Casey M, Barker F: A comparison of individual kidney GFR measured by Tc-99m DTPA gamma-camera renography and by direct collection of creatinine from each kidney. Radionuclides in nephrology. 1982; 101-106

49. Derek G. Waller, Christopher M. Keast, John S. Fleming and Duncan M. Ackery Measurement of Glomerular Filtration Rate with Technetium-99m DTPA: Comparison of Plasma Clearance Techniques J Nucl Med 1987; **28**:372-377

50. M.D. Blaufox, Mattias Aureli, Bernd Bubeck, Enza Fommei, Amnon Piepsz, Charles Russell, Andrew Taylor, Henrik S. Thomsen, Duccio Volterrani. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on Renal Clearance. J Nucl Med 1996; **37**:1883-1890

51. C. Chantler, t. M. Barratt. Estimation of Glomerular Filtration Rate from Plasma Clearance of 51-Chromium Edetic Acid. Archives of Disease in Childhood. 1972; **47**:613-618

52. Fleming JS. An improved equation for correcting slope-intercept measurements of glomerular filtration rate for the single exponential approximation. Nucl Med Commun. 2007; **28**:315-20

53. Bröchner-Mortensen J. Routine methods and their reliability for assessment of glomerular filtration rate in adults, with special reference to total [51Cr]EDTA plasma clearance. Dan Med Bull. 1978; **25(5)**:181-202

54. Richard M. Fawdry, Simon M. Gruenewald. Three-Hour Volume of Distribution Method: An Accurate Simplified Method of Glomerular Filtration Rate Measurement J Nucl Med 1987; **28**:510-513

55. Yi Li, Hyo-Bok Lee, M. Donald Blaufox. Single-Sample Methods to Measure GFR with Technetium-99m-DTPA. J Nucl Med 1997; **38**:1290-1295

56. Morgan WD, Birks JL, Sivyer A, Ghose RR. An efficient technique for the simultaneous estimation of GFR and ERPF, involving a singleinjection and two b lood samples. Int J Nucl Med Biol. 1977; **4(1)**:79-83

57. Charles D. Russell, Patricia G. Bischoff, Frances N. Kontzen, Katherine L. Rowell, Michael V. Yester, L. Keith Lloyd, W Newlon Tauxe, and Eva V. Dubovsky. Measurement of Glomerular Filtration Rate: Single Injection Plasma Clearance Method Without Urine Collection. J Nucl Med 1985; **26**:1243-1247

58. Christensen AB, Groth S. Determination of ^{99m}Tc-DTPA clearance by a single plasma sample methodClin Physiol. 1986; **6**:579-88

59. Watson WS A simple method of estimating glomerular filtration rate. Eur J Nucl Med. 1992; **19(9)**:827

60. Kazuo Itoh, Satoshi Tsushıma, Eriko Tsukamoto and Nagara Tamaki. Reappraisal of single-sample and gamma camera methods for determination of the glomerular filtration rate with 99mTc-DTPA. Annals of Nuclear Medicine 2000; **14(3)**: 143-150

61. JacksonJH, BluePW, Ghaed. Glomerular filtration rate determined in conjunction with routine renal scanning. Radiology. 1985; **154(1)**:203-5

62. Norman D. LaFrance, Helen H. Drew, Mackenzie Walser. Radioisotopic Measurement of Glomerular Filtration Rate in Severe Chronic Renal Failure. J Nucl Med 1988; **29**:1927-1930

63. Majid Assadi, Mohammad Eftekhari, Mehrdad Hozhabrosadati, Mohsen Saghari, Abdolali Ebrahimi, Iraj Nabipour, Mohammad Zaki Abbasi, Darab Moshtaghi, Moloud Abbaszadeh, Sakineh Assadi. Comparison of methods for determination of glomerular filtration rate: low and high-dose Tc-99m-DTPA renography, predicted creatinine clearance method, and plasma sample method. Int Urol Nephrol 2008; **40**:1059–1065

64. Harvey A. Ziessman, Janis P. O'Malley, James H. Thrall. The Requisites Nuclear Medicine. United States. Elsevier 2006

65. Andrew Taylor, Curtis Lewis, Andrea Giacometti, E.C. Hall, Kaye P. Barefield. Improved Formulas for the Estimationof Renal Depth in Adults. J Nucl Med 1993; **34**:1766-17

66. Yusuke Inoue, Kohki Yoshikawa, Teruaki Suzuki, Nobuhito Katayama, Ikuo Yokoyama, Takao Kohsaka, Yoshihiko Tsukune, Kuni Ohtomo. Attenuation Correction in Evaluating Renal Function in Children and Adults by a Camera-Based Method. J Nucl Med 2000; **41**:823-829

67. Wanner M, Ziv G, Nicolet J, Noelpp UP, Roesler H. Experiments with the double isotope single-injection method for determining glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in veal calves. Res Vet Sci. 1981; **30(2)**:239-40

68. Jagenburg R, Attman PO, Aurell M, Bucht H. Determination of glomerular filtration rate in advanced renal insufficiency. Scand J Urol Nephrol. 1978;**12(2)**:133-7

69. Flavia Silva Reis Medeiros, Marcelo T. Sapienza, Elisangela S. Prado, Fabiana Agena, Maria H. M. Shimizu, Francine B. C. Lemos, Carlos A. Buchpiguel, Luiz E. Ianhez and Elias David-Neto. Validation of plasma clearance of 51Cr-EDTA in adult

renal transplant recipients: comparison with inulin renal clearance. European Society for Organ Transplantation. 2009; **22**:323–331

70. Piepsz A, Erbsmann F, Vainsel M, Cantraine F. Determination of glomerular filtration rate in children by external measurement of the disappearance of 113m-indium-DTPA in plasma. Biomedicine. 1974; **20(3)**:192-7

71. Sziklas JJ, Hosain F, Reba RC, Wagner HN Jr. Comparison of 169 Yb-DTPA, 113m In-DTPA, 14 C-insulin and endogeneous creatinine to estimate glomerular filtration. J Nucl Biol Med. 1971; **15(4)**:122-5

72. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int. 1985; **28(5)**:830-8

73. Johannes F. Kiopper, Wolfgang Hauser, Harold L. Atkins, William C. Eckelman, Powell Richards. EvaluatİOn Of 99mTc-DTPA For The Measurement Of Glomerular Fitration Rate. Journal Of Nuclear Medicine 1971; **13**:107-111

74. Bhatt MK, Bartlett ML, Mallitt KA, McTaggart S, Ravi Kumar AS. Correlation of various published radionuclide glomerular filtration rate estimation techniques and proposed paediatric normative data. Nucl Med Commun. 2011; **32(11)**:1088-94

75. Rehling M, Nielsen LE, Marqversen J. Protein binding of 99Tcm-DTPA compared with other GFR tracers. Nucl Med Commun. 2001; **22(6)**:617-23

76. Jan E. Carlsen, Michael Lehd MoIler, Jens 0. Lund, Jens Trap-Jensen. Comparison of Four Commercial Tc-99m(Sn)DTPAPreparationsUsedfor the Measurementof Glomerular Filtration Rate: Concise Communication. J NucIMed 1980; **21**: 126-129

77. Daniel Biou, Patrice Therond, Alex Israel, Jean-François Demelier. Rapid Assessment of Albumin Concentration by Immunoturbidimetry. Clin. Chem. 1985; **31**:620-621

78. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2002; **40(2)**:221-6

79. Hojs R, Bevc S, Antolinc B, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. Int J Clin Pharmacol Res. 2004; **24(2-3)**:49-54

80. Antje Hoppe, Sophie Séronie-Vivien, Fabienne Thomas. Serum Cystatin C is a Better Marker of Topotecan Clearance than Serum Creatinine. Clin Cancer Res 2005; **11(8)**:3038-3046

81. Jung-Yoon Choe, Sung-Hoon Park, Seong-Kyu Kim. Serum Cystatin C is a Potential Endogenous Marker for the Estimation of Renal Function in Male Gout Patients with Renal Impairment. J Korean Med Sci 2010; **25**:42-48

82. Eric L. Knight, Jacobien C. Verhave, Donna Spiegelman, Hans L. Hillege, Dick De Zeeuw, Gary C. Curhan, Paul E. De Jong. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement Kidney International 2004; **65**:1416–1421

83. Alastair Matheson. Effect of Corticosteroid Therapy on Low-Molecular–Weight Protein Markers of Kidney Function. Clinical Chemistry 2007; **53**:2219-2221

84. Murat Hayran Mutlu Hayran Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik Ankara: Art Ofset Matbaacılık 2011

85. Özülker F, Özülker T, Uzun AK, Özpaçacı T. Investigation of the efficacy of 99 mTc-DTPA scintigraphic GFRmeasurement with Gates method in the detection of cisplatin-induced nephrotoxicity in comparison with plasma urea and creatinine measurement. Med Oncol. 2011; **28(4)**:1101-6

86. Liu J. Evaluation of serum cystatin C for diagnosis of acute rejection after renal transplantation. Transplant Proc. 2012; **44(5)**:1250-3

87. Marika H. Grönroos, Timo Jahnukainen, Kerttu Irjala, Risto Härkönen, Saija Hurme, Merja Möttönen, Toivo T. Salmi. Comparison of glomerular function tests in children with cancer. Pediatr Nephrol 2008; **23**:797–803

88. Cappelen T, Skretting A, Winderen M, Aas M. Measurement of glomerular filtration rate in connection with 99Tc-DTPArenography. Tidsskr Nor Laegeforen. 1999; **119(4)**:521-5

89. Antonietta Gigante, Edoardo Rosato, Rita Massa, Carmelina Rossi, Biagio Barbano, Rosario Cianci, Ilenia Molinaro, Antonio Amoroso and Felice Salsano. Evaluation of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in scleroderma patients Rheumatology 2012; **49**:260-266

90. Macunluoğlu B, Gökçe I, Atakan A, Demirci M, Arı E, Topuzoğlu A, Borazan A. A comparison of different methods for the determination of glomerular filtration rate in elderly patients with chronic renal failure. Int Urol Nephr. 2011; **43(1)**:257-63

91. D. G. Waller, L. Juer, J. S. Fleming. Measurement of glomerular function during cisplatin therapy. Br. J. clin. Pharmac. 1991; **31**: 271-274

92. Delpassand ES, Homayoon K, Madden T, Mathai M, Podoloff DA. Determination of glomerular filtration rate using a dual-detector gamma camera and the geometric mean of renal activity: correlation with the Tc-99m DTPA plasma clearance method. Clin Nucl Med. 2000; **25(4)**:258-62

93. Manoj K. Bhatta, Marissa L. Bartletta, Kylie-Ann Mallitt, Steven McTaggart and Aravind S. Ravi Kumara. Correlation of various published radionuclide glomerular filtration rate estimation techniques and proposed paediatric normative data. Nuclear Medicine Communications 2011; **32**:1088–1094

94. Li Zuo, Ying-Chun MA, Mei WANG, Chun-Li ZHANG, Rong-Fu WANG and Hai-Yan WANG. Prediction of two-sample 99mTc-diethylene triamine pentaacetic acid plasma clearance from single-sample method. Annals of Nuclear Medicine 2005; **19(5)**:399-405

95. Johan Martensson, Steffen Groth, Michael Rehling and Margareta Gref. Chromium-51-EDTA Clearance in Adults with a Single-Plasma SampleJ Nucl Med. 1998; **39**:2131-2137

96. Itoh K. Comparison of methods for determination of glomerular filtration rate: Tc-99m-DTPA renography, predicted creatinine clearance method and plasma sample method. Ann Nucl Med. 2003; **17(7)**:561-5

97. Trimarchi H, Muryan A, Martino D, Toscano A, Iriarte R, Campolo-Girard V, Forrester M, Pomeranz V, Fitzsimons C,Lombi F, Young P, Raña MS, Alonso M. Creatinine-vs. cystatin C-based equations compared with 99mTcDTPA scintigraphy to assess glomerular filtration rate in chronic kidney disease. J Nephrol. 2012 Feb 3:0. doi: 10.5301/jn.5000083

98. Huang SH, Macnab JJ, Sontrop JM, Filler G, Gallo K, Lindsay RM, Clark WF. Performance of the creatinine-based and the cystatin C-basedglomerular filtration rate (GFR) estimating equations in a heterogenous sample of patients referred for nuclear GFR testing. Transl Res. 2011; **157(6)**:357-67

99. Morgan C, Senthilselvan A, Bamforth F, Hoskinson M, Gowrishankar M. Correlation between cystatin C- and renal scan-determined glomerular filtration rate in children with spina bifida. Pediatr Nephrol. 2008; **23(2)**:329-32

100. Thomas Gerhardt, Uwe Pöge, Birgit Stoffel-Wagner, Manuela Ahrendt, Martin Wolff, Ulrich Spengler, Holger Palmedo, Tilman Sauerbruch, and Rainer P. Woitas. Estimation of Glomerular Filtration Rates After Orthotopic Liver Transplantation: Evaluation of Cystatin C–Based Equations. Lıver Transplantatıon 2006; **12**:1667-1672

101. P. Lankisch, R. Wessalowski, P. Maisonneuve, M. Haghgu, D. Hermsen and C.M. Kramm. Serum Cystatin C Is a Suitable Marker for Routine Monitoring of Renal Function in Pediatric Cancer Patients, Especially of Very Young Age. Pediatr Blood Cancer. 2006; **46**:767–772

102. Edit Bardi, Ildiko Bobok, Anna V. Olah, Eva Olah, Janos Kappelmayer, Csongor Kiss. Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. Pediatr Nephrol. 2004; **19**:1145–1147

103. Lubomir Bodnar, Gabriel Benedykt Wcislo, Marta Smoter, Agnieszka Gasowska-Bodnar, Rafał Stec, Agnieszka Synowiec, Cezary Szczylik. Cystatin C as a Parameter of Glomerular Filtration Rate in Patients with Ovarian Cancer. Kidney Blood Press Res 2010; **33**:360–367