

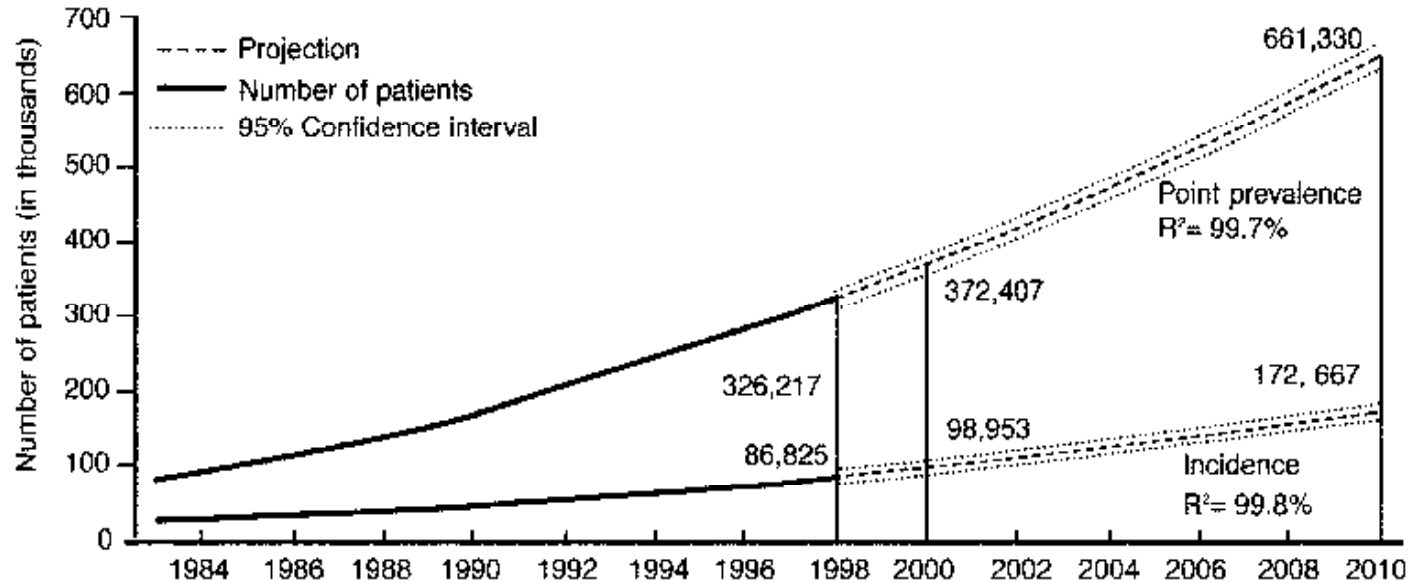
Glomerüler Filtrasyon Belirteçleri: Sistatin C mi? Kreatinin mi?

Dr. Özlem Tiryaki

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı

KBH- Sessiz bir tehdit

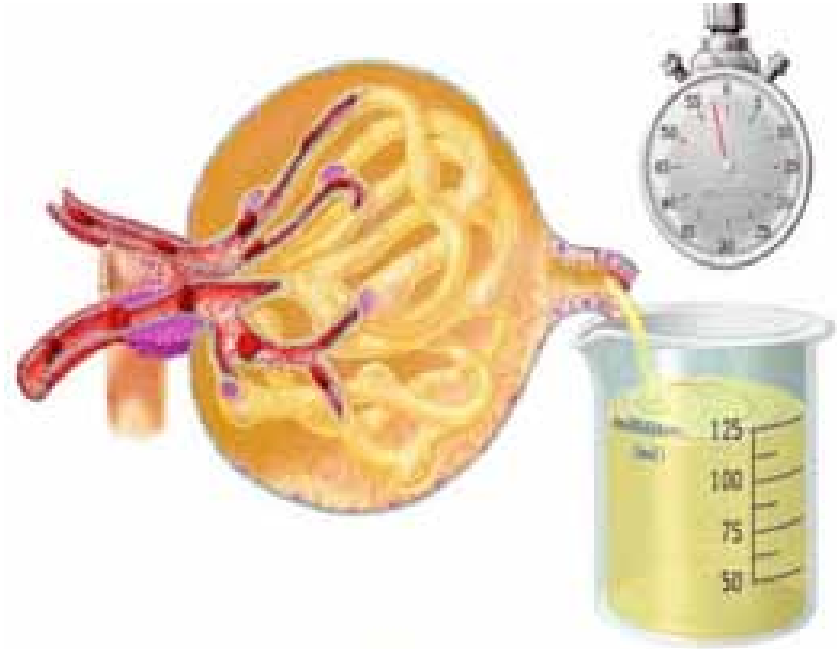
- Erken tanı için laboratuvar testleri = anahtar
- Hassas algılama yöntemi= KBH'ın erken tanı ve önlenmesi için
- KBH prevalansı yıllar içinde katlanarak artmakta= ekonomik yükte katlanarak artmaktadır



Glomerüler Filtrasyon Hızı

➤ Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH);

- Böbrek fonksiyonel kapasitesinin en sensitif ve spesifik ölçüsü
- fonksiyonel nefron sayısının göstergesi
- her iki böbrekte bir dakikada oluşan glomerüler filtrat miktarı (100-125 ml/dk)



Glomerüler Filtrasyon Hızı

- Diürnal varyasyon
(Gece en düşük, öğlen sonu en yüksek)
- Erkeklerde kadınlardan yüksek
- Kırk yaşından sonra her dekatta
10 ml/dk azalır
- Gebelik ve erken dönem Tip 1 DM'de artar
- Vücut sıvı volümü azaldığında azalır

Böbrek Fonksiyonun Değerlendirilmesi

GLOMERULER FİLTRASYON HIZI

- BUN, kreatinin
- Kreatinin klirensi
- İnulin klirensi
- Sintigrafik yöntemler
- Hesaplanmış GFH
 - **Cockcroft Gault, MDRD, Schwartz CKD EPI**
- Serum Cystatin C

GFH ölçümünde kullanılacak ideal madde;

- ✓ Fizyolojik olarak inert olmalı
- ✓ Böbrek fonksiyonlarını etkilememeli
- ✓ Glomerüllerden serbestçe filtre olabilmeli
- ✓ Tübüllerden geri emilmemeli veya sekrete edilmemeli
- ✓ Böbrekte metabolize olmamalı depo veya sentez edilmemeli
- ✓ Plazma proteinlerine bağlanmamalı
- ✓ Plazma konsantrasyonu sabit olmalıdır

Klirens formülleri

■ İnulin klirensi

- Gold standart
- Pratik değil

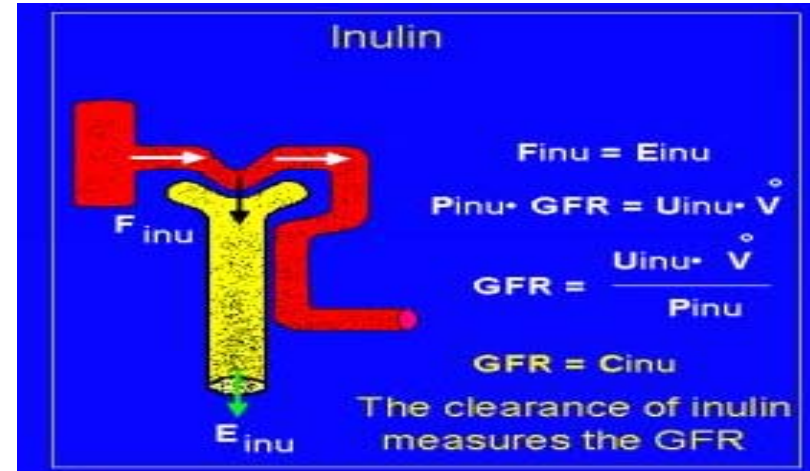
■ Kreatinin klirensi

- Sekresyona bağlı gerçek GFH'dan daha yüksek
- Böbrek fonksiyon bozukluğu arttıkça doğruluğu azalır
 - Sekresyon artar
- Hızlı değişim göstermeyen böbrek fonksiyonlarında izlemde değerli
 - KBH
- Pratik değil
 - 24 saatlik idrar toplamak gerekir

Ekzojen inülin klirensi

■ Avantaj;

- İnülinin tübüler reabsorbsiyon veya sekresyonu olmaması ve tamamen glomerüler filtrasyon ile atılması nedeniyle GFH ölçümü için ideal



■ Dezavantaj;

- İnülinin elde edilebilirlik ve kullanım zorluğu
- Zaman alıcı, kan ve idrar örneklerinde miktarlarının saptanmasındaki güçlükler
- Mesaneye katater takılması ve diğer yöntemlere göre daha fazla sayı ve sıklıkta idrar ve plazma örneklerinin alınması gerekliliği

Kreatinin klerensi

24 saatlik idrar toplanarak saptanan kreatinin klerensi, renal fonksiyonun saptanması için halen en yaygın kullanılan yöntemdir.

Kreatinin klerensinin normal değerleri;

kadında 95 ± 20 ml/dk,

erkeklerde 120 ± 25 ml/dk'dır

Renal fonksiyonun %50'si kaybolmadıkça, serum kreatinin normalin üst sınırını geçmez

Serum Kreatinin

- Klinik pratikte en sık kullanılan yöntemdir
- Çoğu zaman ideal bir gösterge değil
- Tübülden sekrete olması ve kas kitlesine bağımlı olması kullanımını sınırlar

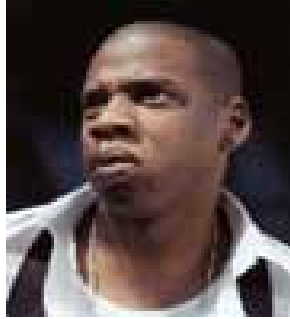
Arttıranlar

- Erkek cinsiyet
- Etken zengin diyet
- Kas kitlesinin artışı
- Simebidin & bazı ilaçlar

Azaltanlar

- Uç yaşlar
- Kadın cinsiyet
- Malnütrisyon
- Kas kaybı
- Amputasyon

KREATİNİN?



22 y, siyah E



58 y, beyaz E



80 y, beyaz K

S. Kreat: 1.2 mg/dl

1.2 mg/dl

1.2 mg/dl

Soru:

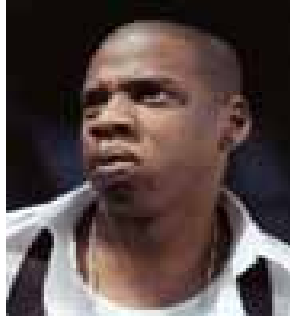
Her üçünün de böbrek fonksiyonu aynıdır

– Doğru? Yanlış?

Aynı Serum Kreatinin: Çok Farklı GFR *

Tek başına serum kreatinin GFH için İyi Ölçüt Değildir

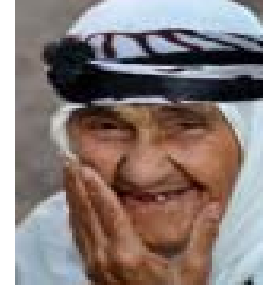
yaş
cinsiyet
vücut
ağırlığı
kas kütlesi
ırk



22 y, siyah E



58 y, beyaz E



80 y, beyaz K

S. Kreat:

1.2 mg/dl

1.2 mg/dl

1.2 mg/dl

**GFH :
(MDRD)**

98 mL/min/1.73m²

66 mL/min/1.73m²

46 mL/min/1.73m²

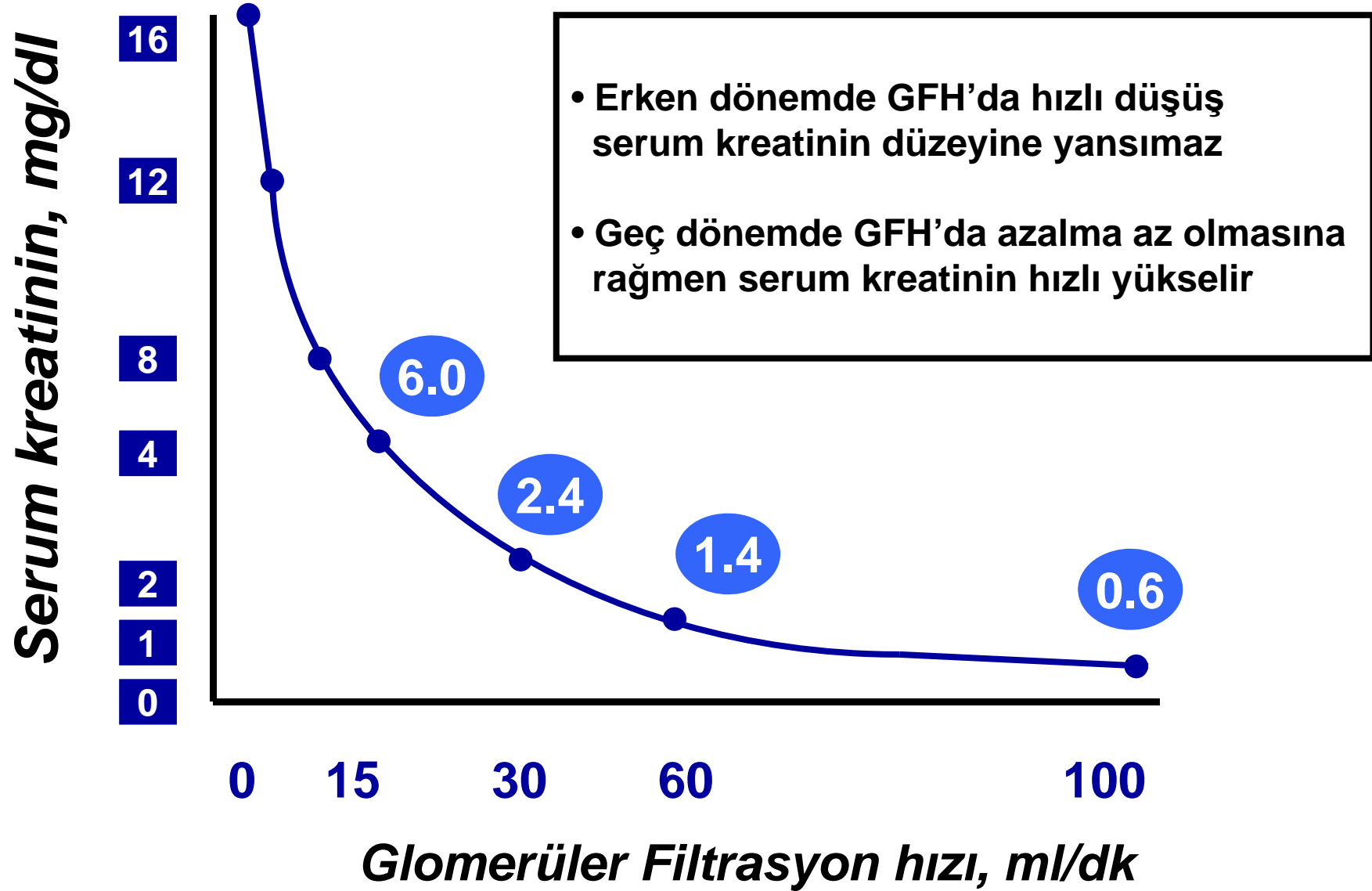
**Böbrek
Fonksiyonu:**

Normal GFR veya
böbrek hasarı
varsa evre 1 KBH

Böbrek hasarı varsa
evre 2 KBH

Evre 3 KBH

Serum kreatinin & GFH



Kreatinine dayalı GFR ölçümünün Sınırlamaları

- Böbrek fonksiyonlarındaki akut değişiklikleri hemen yansıtmaz
- Kreatinin böbrekten atılımı sadece filtrasyonla olmaz % 5-10 oranında distal tübünden sekrete edilir
- KBH gelişmiş olan hastalarda bazı ilaçlar (örneğin, trimetoprim, simetidin, sefoksitin) kreatinin distal tübünden sekresyonunu engeller. Bu durumda serum kreatinin düzeyi aniden artacak, ancak gerçek GFR değişmeyecektir

GFH'nin doğru tahmini KBH'nin

- ✓ Tanısı
- ✓ Evresi
- ✓ Yönetimi

İçin gereklidir.

KDIGO'ya göre GFR tahmini

- Tek başına kreatinin uygun değildir (yeterince duyarlı değil)
 - Kreatinin klirensi çok güvenilir değil
- Mevcut öneri: Kreatinin bazlı formüller
 - MDRD formülü
Serum kreatin yaş, cinsiyet ve ırk için düzeltilmiş
 - Cockcroft-Gault formülü
Serum kreatin yaşı, cinsiyeti ve vücut ağırlığına göre düzeltilmiş
- ❖ Bununla birlikte bu formüller aşağıdaki durumlarda güvenilir değildir:
 - Düşük VKİ, farklı ölçüde kas kütlesi, yüksek veya düşük kreatin veya vejetaryen
 - $GFR > 60$ ml / dk (normal sınırlar içinde hassas değil)
- **Sistatin C: yeni, geliştirilmiş formülü ile aday**

4 Güncel Soru:

1. Sistatin C'nin GFR'yi daha doğru tahmin ettirebilecek potansiyeli var mı?
2. Tahmin denklemlerinden hem kreatinin hemde sistatin C birlikte mi kullanılmalı yoksa bunlardan sadece birini kullanmamız daha doğru olur?
3. GFR tahmin denklemlerinden sistatin C kullanımından hangi hasta popülasyonu daha çok yararlanacak?
4. Sistatin C'nin kullanıldığı GFR-tahmin denklemlerinde hastanın yaşı, cinsiyet, ırk veya boyutuna göre ayarlamaları gerekli olacak mı?

Sistatin C

- Endojen, sistein proteaz inhibitörü, 13 kD
- Çekirdekli hücreler, sabit üretim hızı
- Glomerülden filtre edilir, tübülden hepsi emilir
- Kortizol ve tiroid hormonlarından etkilenir

Sistatin C, GFH ölçümü için iyi bir belirteç olabilir mi?

1. Tamamı glomerülden filtre olur
2. Renal tübüllerden sekrete olmaz
3. Katabolize olduktan sonra tamamı tübüller tarafından emilir
4. Vücuttaki tüm hücreler tarafından sabit bir hızla oluşturulur

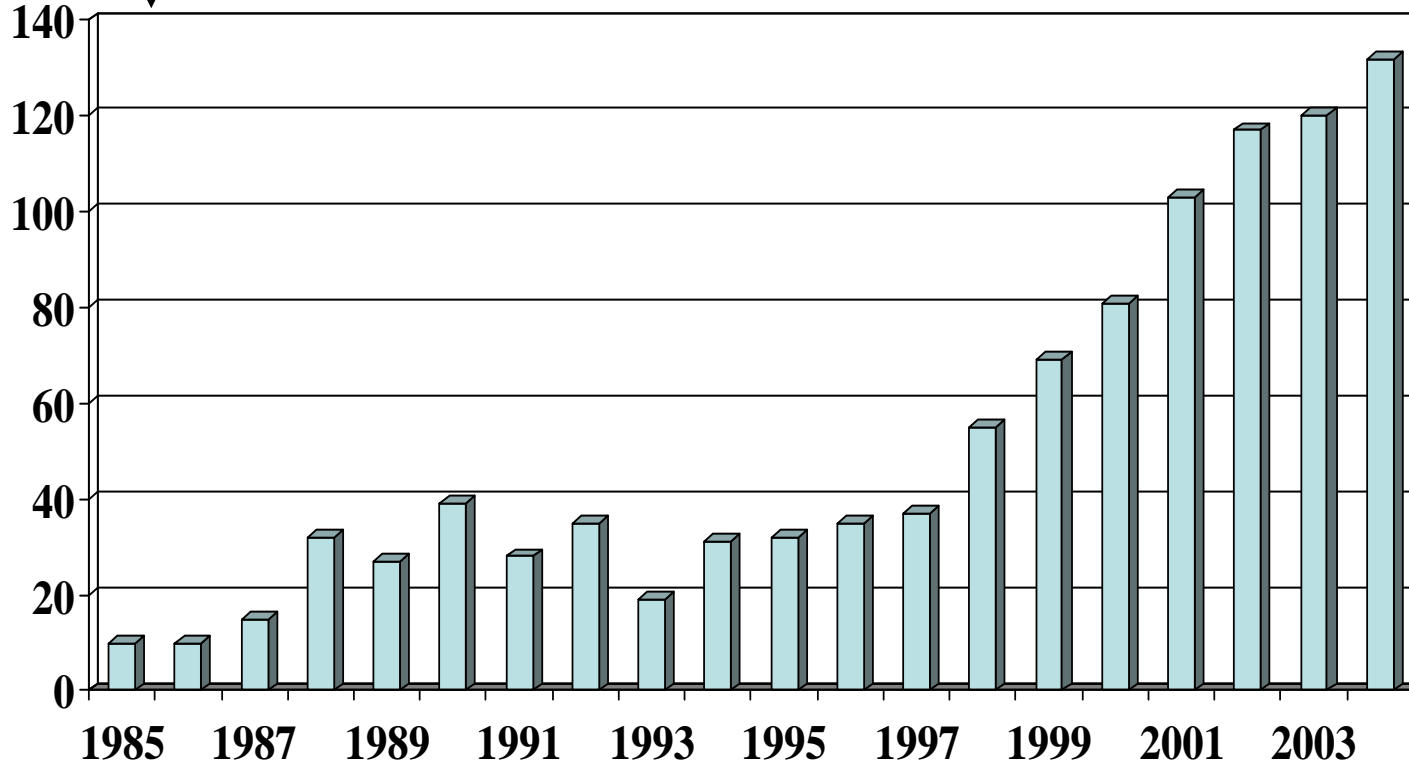
Sistatin C, GFH ölçümü için iyi bir belirteç olabilir mi?

- Sistatin C, idrarla atılır olmadığından belirlemek zordur.
- Buna ek olarak, sistatin C'yi ölçmek için kullanılan testler arasında önemli farklılıklar vardır
- Aynı zamanda, önemli olan bir nokta da serum kreatinin ülke çapında standardize ediliyor ancak, Sistatin C ile ilgili çalışmalar devam ediyor olsa da bir standardizasyondan söz etmek henüz mümkün değil

Sistatin C Yayınları: 1985 yılından bu yana

"Sistatin C = potansiyel
böbrek fonksiyon
parametresi"

Otomatik test kitleri geliştirilmesi



Sistatin C için Referans Değerleri - PETIA vs. PENIA -

Çocuklarda

Range

PETIA (DAKO)

[n = 187, Pediatr. Nephrol. 12 (1998): 125-9]

0.70 - 1.38 mg/L

PENIA (Behring)

[n = 96, Clin.Chem 45 (1999): 1856-8]

0.51 - 0.95 mg/L

Yetişkinlerde

Range

PETIA (DAKO)

[n = 121, Scand.J.Clin.Lab.Invest. 57 (1997): 463-70]

0.70 - 1.21 mg/L

PENIA (Behring)

[n = 139, Clin.Chem. 47 (2001): 2031-3]

0.50 - 0.98 mg/L

GFR tahmininde sistatin C'nin rolü nedir?

- 2009 tarihinden önce bildirilen Yirmi dokuz çalışmada (21'i yetişkinlerde) KBH hastalarında serum kreatinin ile sistatin C karşılaştırılmış
- Bu çalışmalardan 17'sinde sistatin C GFR'ın daha iyi bir belirleyicisi olduğunu gösterirken 12 çalışmada GFR tahmininde anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür

GFH tahmini için sistatin C bazlı formül

- $$\text{GFR estim.} = \frac{74.835}{\text{CysC}^{1/0.75}}$$

Formül: Altta yatan farklı böbrek hastalığı olan 209 hastada serum sistatin C ve inulin klerensi arasında regresyon analizi yapılarak hesaplanmıştır

Cystatin C in serum (mg/l)	GFR estimated* (ml/min)	GFR measured* mean \pm s (ml/min)	n
0.6	145	125 \pm 34	14
0.7	119	111 \pm 26	31
0.8	99	93 \pm 16	21
0.9	85	84 \pm 27	17
1.0	74	79 \pm 15	21
1.1	65	68 \pm 12	15
1.2	58	61 \pm 16	9
1.3	52	55 \pm 13	15
1.4	47	55 \pm 14	12
1.5 – 1.6	41	40 \pm 19	12
1.7 – 1.8	35	42 \pm 10	9
1.9 – 2.0	30	32 \pm 7	7
2.1 – 2.3	26	34 \pm 6	7
2.4 – 2.6	22	28 \pm 11	5
2.7 – 3.0	18	24 \pm 7	5

Sistatin C düzeyini etkileyen faktörler

Arttıran nedenler

- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- VKİ ↑
- Sigara içmek
- Enflamasyon
(CRP artışı)
- Hipertiroidizm.

Azaltan nedenler

- Kadın cinsiyet
- VKİ ↓
- İmmunsuppressif tedavi
(kortikosteroidler)
- Hipotiroidizm.

Sistatin C Diyaliz tarafından elimine ediliyor mu?

- Konvansiyonel hemodiyaliz ile anlamlı eliminasyonu yok
(Kabanda et al: Kidney Int. 46 (1994): 1689 - 96)
- Periton diyalizi ile anlamlı eliminasyonu yok
(Kabanda et al: Kidney Int. 48 (1995): 1946 - 52)

	Sistatin C	β_2 -Microglobulin
Molekül ağırlığı aralığı	13.3 kDa	11.8 kDa
Refererans	0.7 - 1.4 mg/l	0.4 - 2.3 mg/l
Konsantrasyon pre-HD	7 - 11 mg/l	40 - 60 mg/l

x 10 { } x 30 - 100

Akut Böbrek Yetmezliği

- Prevalansı
 - Hastanede yatan hastalarda %5-10
 - Yoğun bakım hastalarında % 30-50
- mortalite > % 40 (son 30 yılda değişmemiştir)
- kötü sonuç, hastanelerde en maliyetli böbrek hastalığı
 - Kurtulanların % 40'ı kronik böbrek hastalığı
 - Kurtulanların % 10'u kronik diyaliz
- Klinik sonuçların iyileştirilmesi ihtiyacı
 - GFR'deki küçük düşüş/değişikliklerin doğru tespiti

ABY & Sistatin C

- ABY riski olan 85 hasta (≥ 2 risk)
 - > 70 yaş
 - Kardiyojenik şok,
 - Dekompanse siroz
 - Kalp yetmezliği (NYHA Evre IV)
 - Malign lenfoma, lösemi
 - Ventilatör desteği
 - Diabetes mellitus
 - Kapak ameliyatı (aortokoroner bypass)
 - Sepsis
- Sistatin C, kreatinin

Akut Böbrek Hasarında RIFLE Sınıflandırması

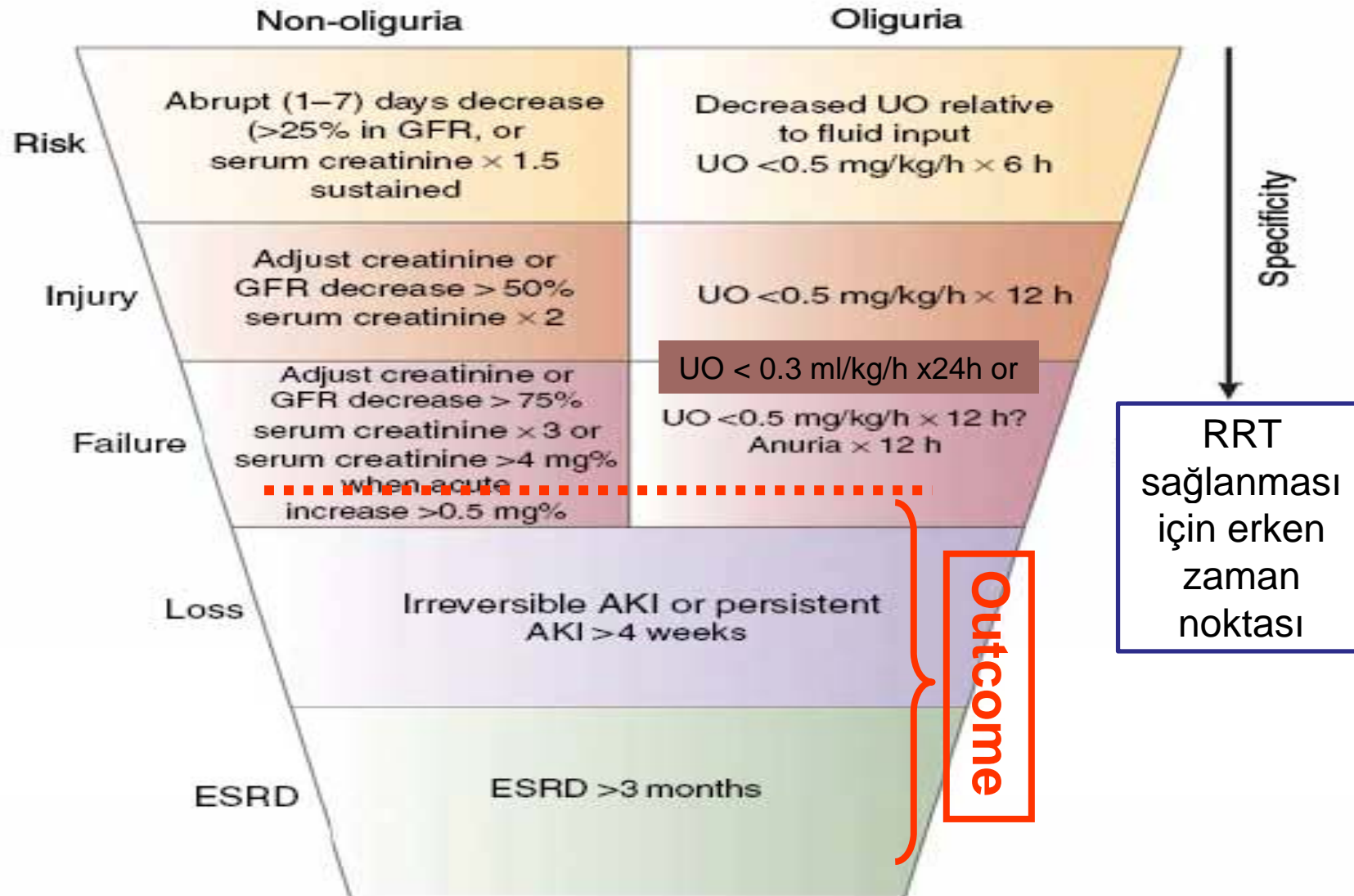


Table 1. Characteristics of patients

	ARF	Control
<i>N</i>	44	41
Age (years)	70 ± 8	65 ± 11
Female/Male <i>N</i>	15/29	16/25
Primary diagnosis <i>N</i>		
Acute leukemia/lymphoma	3 (7%)	5 (12%)
Cardiovascular disease	19 (43%)	22 (53%)
Hepatic failure	7 (16%)	6 (15%)
Respiratory failure	5 (11%)	2 (5%)
Sepsis	7 (16%)	4 (10%)
Shock	2 (5%)	0 (0%)
Others	1 (2%)	2 (5%)
Etiology of ARF <i>N</i>		
Ischemia—prerenal	5 (11%)	n.a.
Nephrotic	4 (9%)	n.a.
Sepsis	8 (18%)	n.a.
Combination	27 (62%)	n.a.

ARF is acute renal failure. Values are partially expressed as mean ± SD.

Table 2. Risk-criteria of the RIFLE classification: Serum cystatin C and creatinine on the three days prior to (R-day -3 to R-day -1) and on the day ARF was detected by creatinine (R-day 0) in ARF patients and controls

	R-Day -3	R-Day -2	R-Day -1	R-Day 0
ARF				
Cystatin C mg/L (%)	0.81 ± 0.13	1.13 ± 0.26 ^b	1.45 ± 0.32 ^b	1.79 ± 0.36 ^b
	100	142 ± 30 ^b	182 ± 39 ^b	226 ± 51 ^b
Creatinine μmol/L (%)	74 ± 12	80 ± 15	90 ± 11 ^a	139 ± 18 ^a
	100	107 ± 14	121 ± 12 ^a	189 ± 34 ^a
Control				
Cystatin C mg/L (%)	0.88 ± 0.19	0.93 ± 0.24	0.95 ± 0.32	0.96 ± 0.27
	100	106 ± 18	107 ± 19	109 ± 19
Creatinine μmol/L (%)	80 ± 13	81 ± 16	80 ± 15	79 ± 17
	100	103 ± 14	102 ± 15	104 ± 18

ARF is acute renal failure. Values are expressed as mean ± SD. Percent of the values from R-day -3 are additionally presented.

^a*P* < 0.05 by one-way ANOVA with Student Newman-Keuls multiple comparison procedure.

^b*P* < 0.05 by one-way ANOVA on ranks with Dunn's multiple comparison procedure.

Sistatin C & Akut Böbrek Hasarı Erken teşhis

Sistatin C'deki değişiklikler serum kreatininindeki değişikliklerle karşılaştırıldığında ABY başlangıcını bir iki gün öncesinden başarıyla tespit edebilmiştir

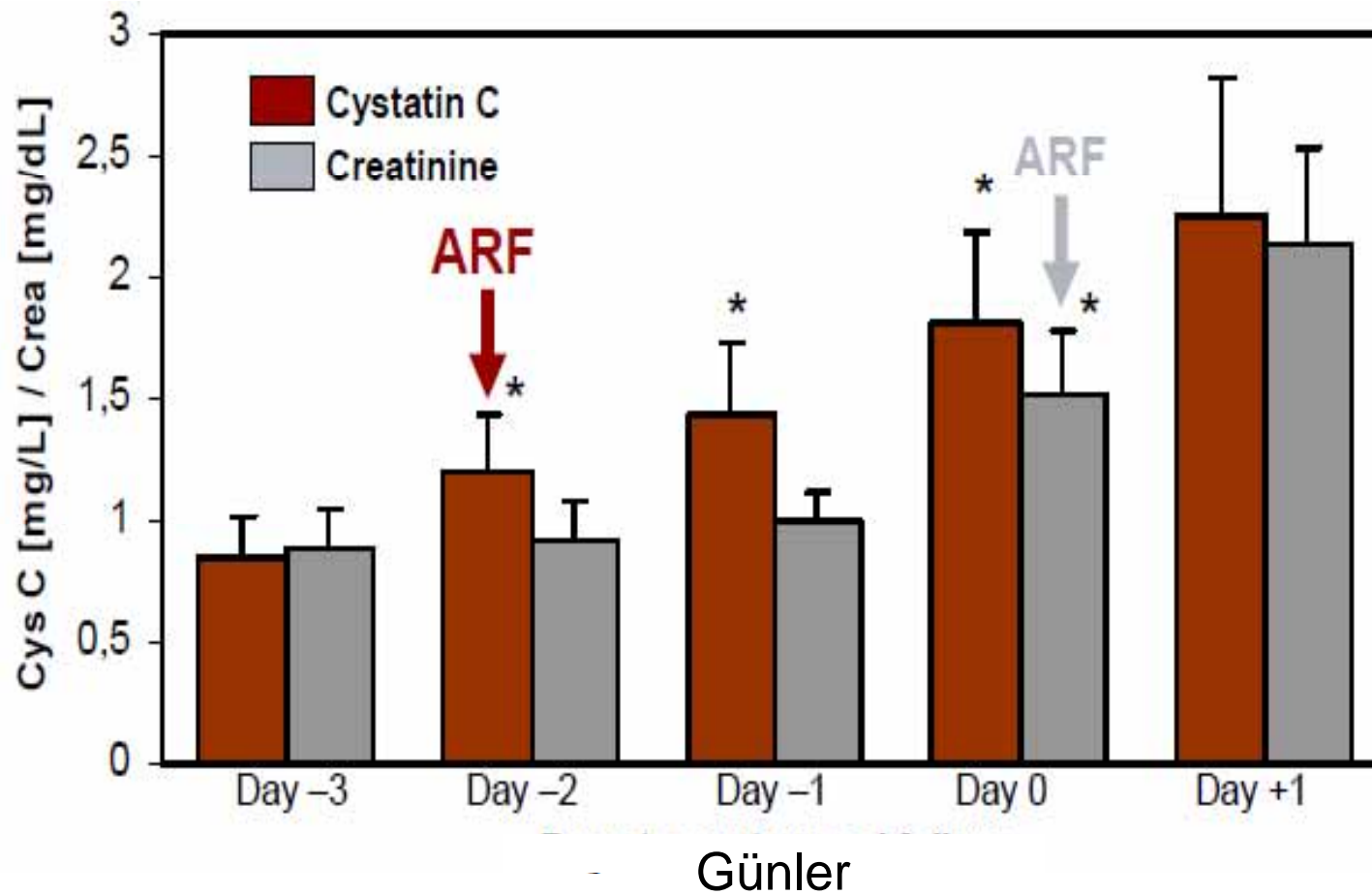
RIFLE- R (\geq %50 artış): 1.5 ± 0.6 gün önce

RIFLE- I (\geq %100 artış): 1.2 ± 0.9 gün önce

RIFLE- F (\geq %200 artış): 1.0 ± 0.6 gün önce

ABY Tahmin

- RIFLE-Kriteri

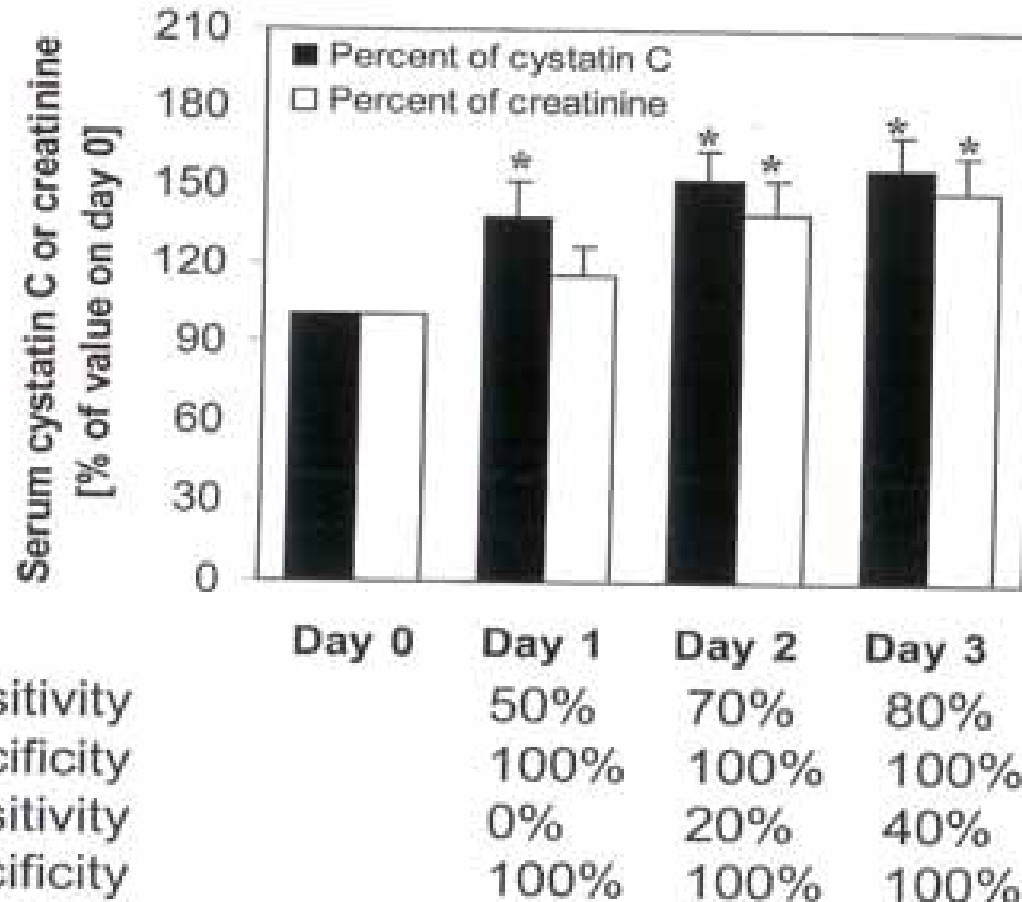


Sistatin C - Akut Böbrek Hasarı

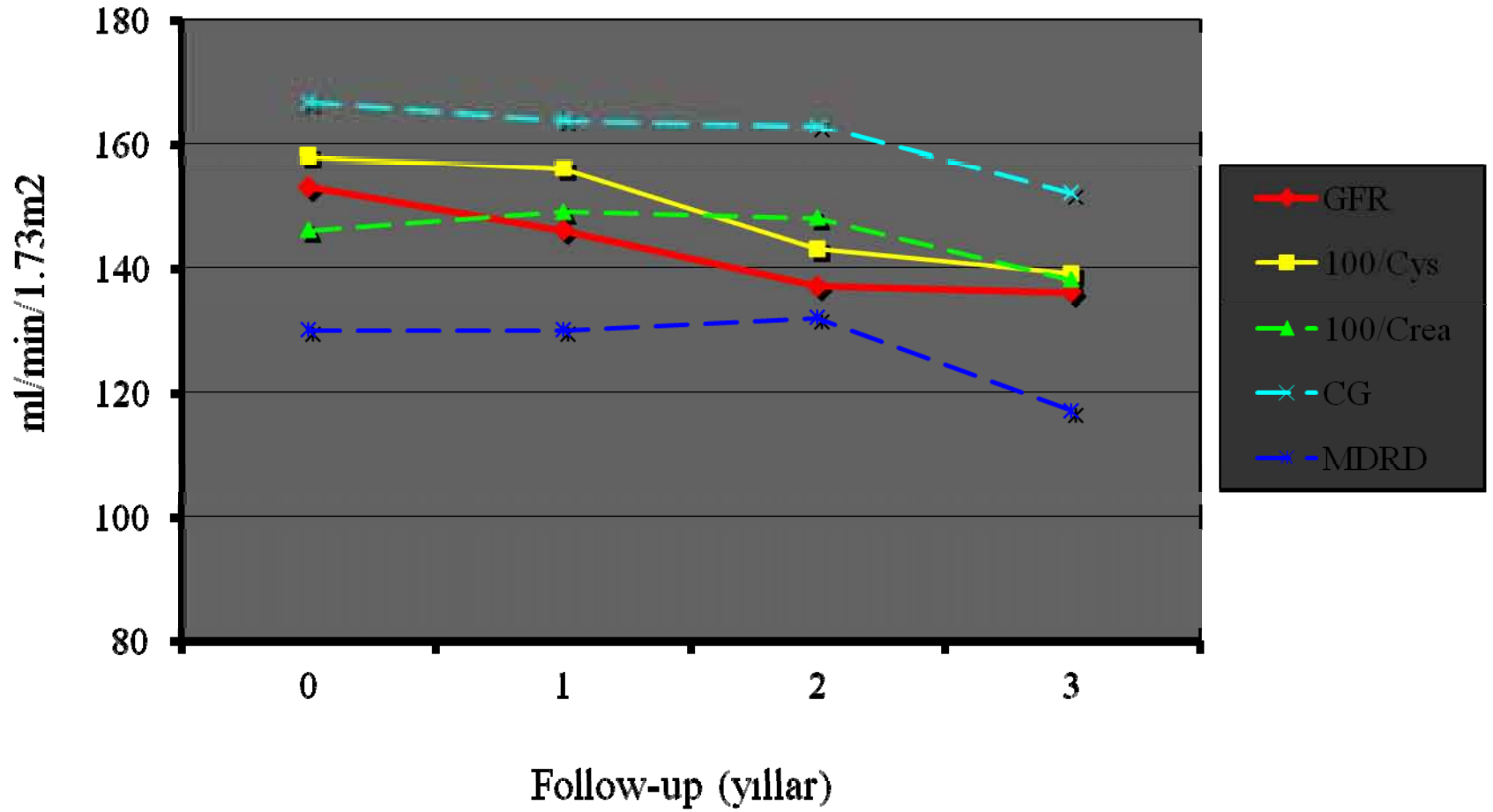
- Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Pettila V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. Clin Nephrol. 2004;62:344-50.
- Rickli H, Benou K, Ammann P, et al. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. Clin Nephrol. 2004;61:98-102.
- Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A. Serum cystatin C-a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. Clin Nephrol. 2005;64:41-6.

Nefrektomi sonrası Sistatin C

- N = 20
- 45% GFR decrease after nephrectomy
- Detection of R-criteria



Tip 2 Diyabette GFR'deki Değişiklikler



Novel Filtration Markers as Predictors of All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Adults

Foster MC et al Am J Kidney Dis. 2013 Mar 18.

New filtration markers, including beta-trace protein (BTP) and beta2-microglobulin (B2M), may, similar to **cystatin C**, enable a stronger prediction of mortality compared to serum creatinine-based estimated glomerular filtration rate (eGFRcr). We sought to evaluate these mortality associations in a representative sample of US adults. STUDY DESIGN: Prospective cohort study. SETTING & PARTICIPANTS: 6,445 adults 20 years or older from the Third National Health and Nutrition Examination

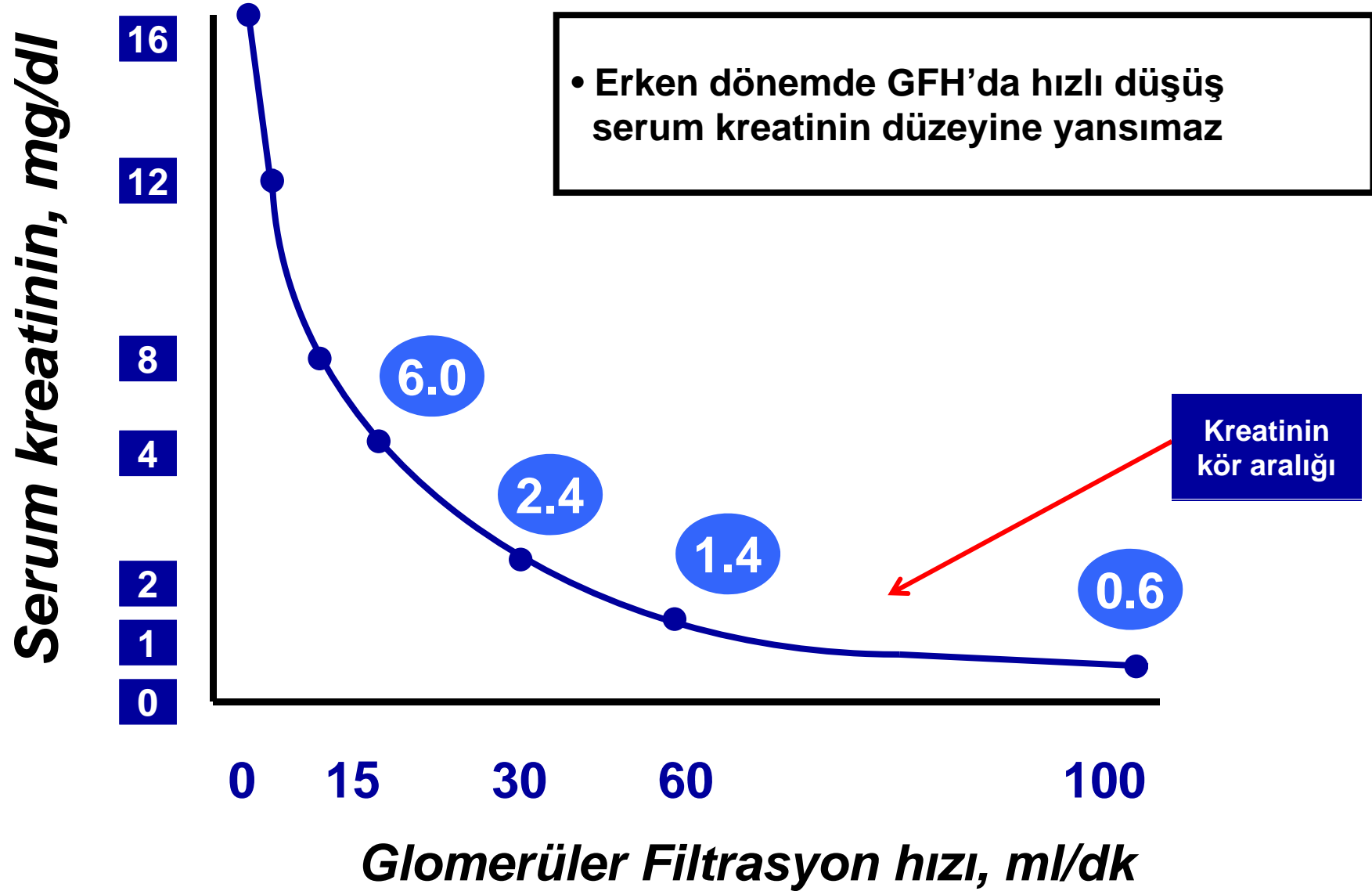
Surv
C, B
eGF
coro
prop
hear
adju
quin
95%
caus
2.04

Filtrasyon belirteçleri	RR (Mortalite)
■ Beta trace protein	2.14
■ Beta2-mikroglobulin	2.58
■ Cystatin C	1.94
■ eGFRcr	1.31

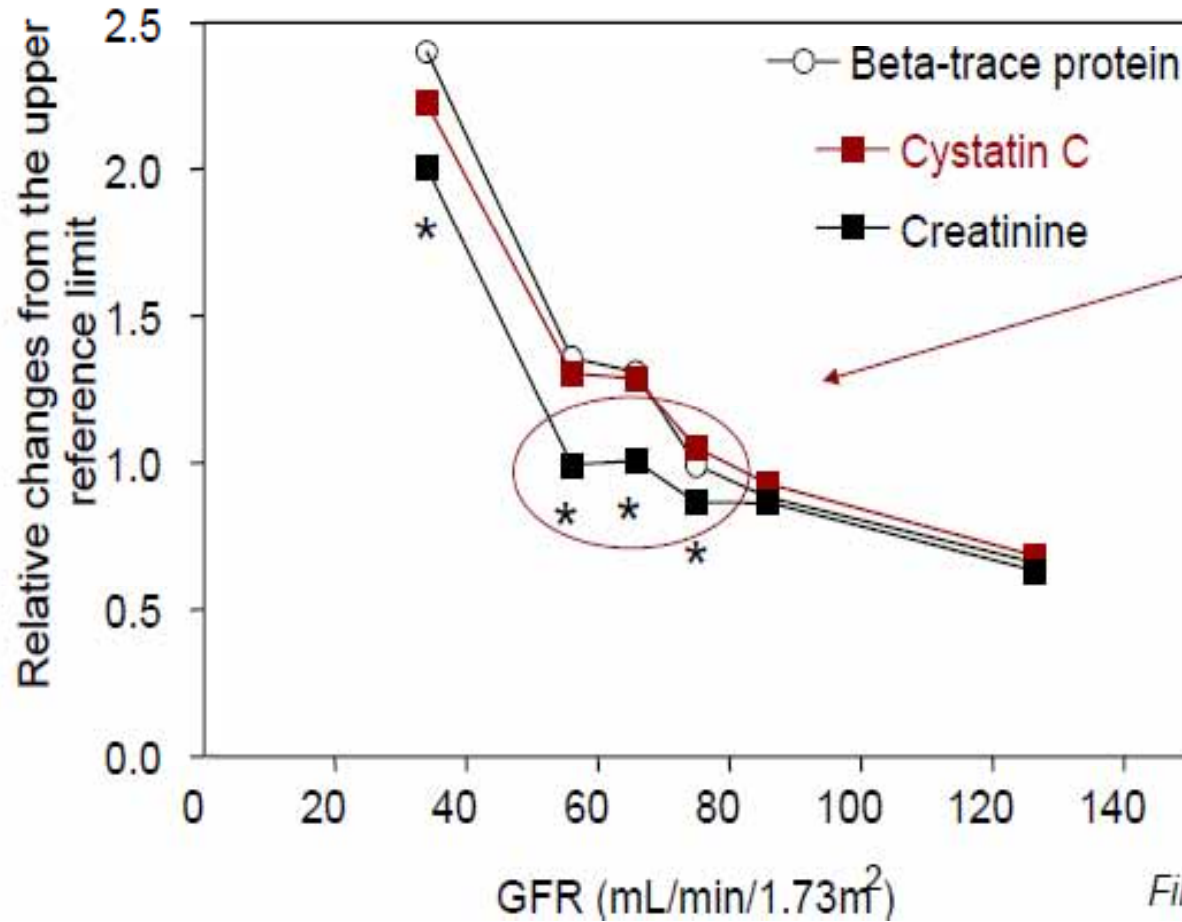
S: Serum cystatin
ile (lowest for
cular disease, and
e-adjusted Cox
ar, 1,079; coronary
mortality risk after
ared to the middle
TP (Q5c: HR, 2.14;
th increased all-
; 95% CI, 0.84-
=60 mL/min/1.73

m2. Trends were similar for cardiovascular disease and coronary heart disease mortality. LIMITATIONS: Single measurements of markers from long-term stored samples. CONCLUSIONS: The strong association of cystatin C level with mortality compared with serum creatinine estimates is shared by BTP and B2M. This supports the utility of alternative filtration markers beyond creatinine when improved risk prediction related to decreased GFR is needed

Serum kreatinin & GFH



Sistatin C - kreatinin kör aralığında hassas

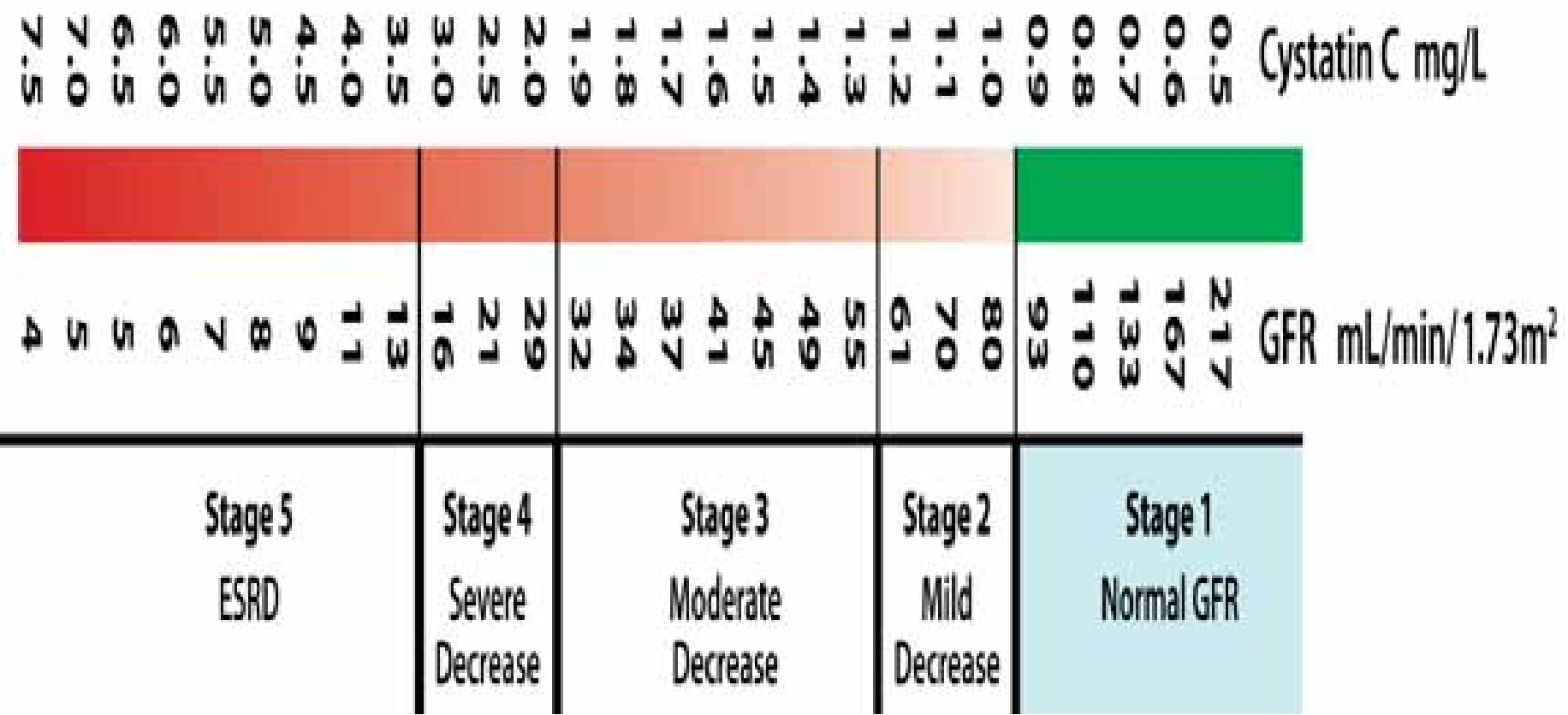


kreatinin kör olduğu GFH aralığında (40-70 ml/dk/1.73 m²) değişikliklere duyarlı

Kreatinin kör aralığı

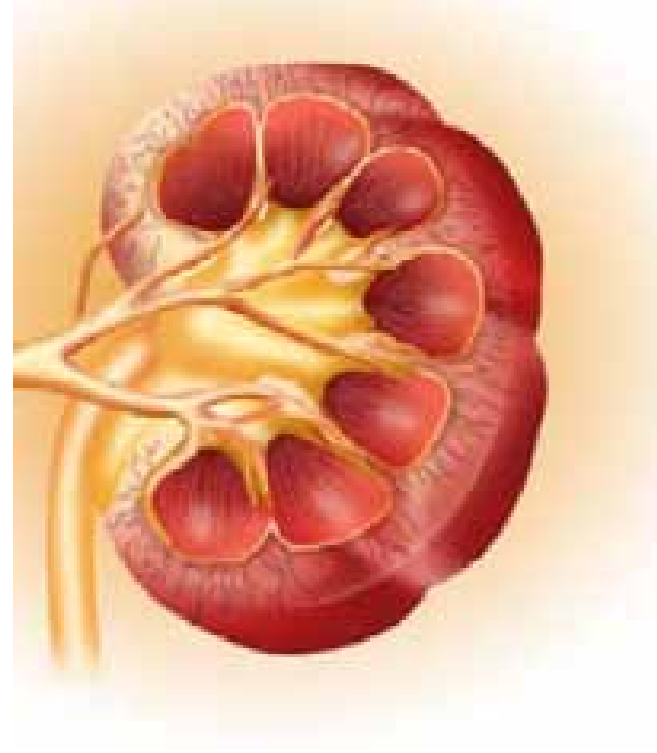
* p<0.05 Crea vs. CysC and β TP

Filler G, Clin Chem 2002

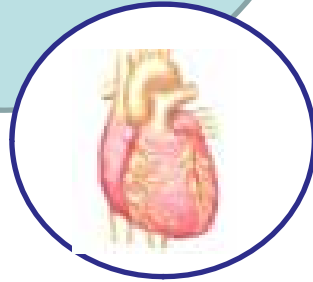
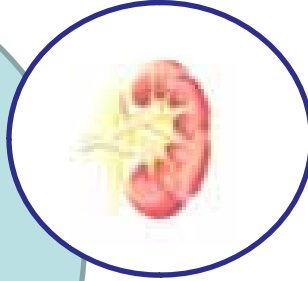


Sistatin C - GFH tahmini için iyi bir marker

"... Serum sistatin C, serum kreatinin değerlerine göre GFR genel tahmini için daha uygun ve etkili bir biyomarker."



Sistatin C testi
- En fazla
yararlanacak
hastalar



KBH riski olan hastalarda,
örneğin: diyabet veya hipertansiyon

ABY gelişme riski olan hastalarda
örneğin: yoğun bakım hastalarında

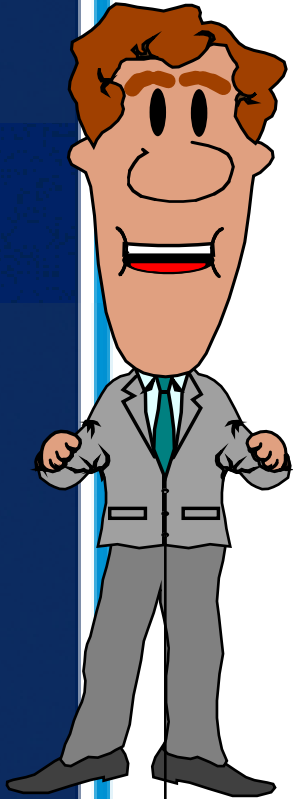
Pediyatrik hastalar

Geriyatrik hastalar

KC yetmezliği olan hastalar

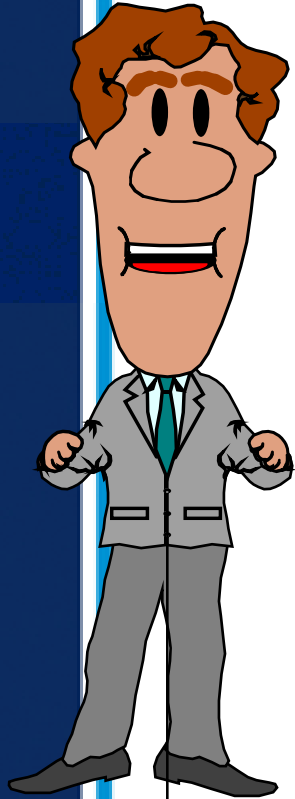
Risk değerlendirilmesi gereken
hastalarda (preop KBH'ta)

Hangi Böbrek Fonksiyon Testi Ne Zaman Kullanılmalı? Son Öneriler



- *İlk danışma:*
=> Sistatin C + Kreatinin
- *Akut böbrek yetmezliği:*
=> sistatin C (serum & idrar) +/- kreatinin
- *Diyaliz yeterliliği / diyaliz endikasyonu:*
=> üre + kreatinin
- *Böbrek fonksiyonu in utero:*
=> sistatin C + β_2 -mikroglobulin (fetal serum / idrar)
- *Metabolizma değişikliklerinde:*
 - tiroid disfonksiyonu
 - yüksek-doz kortikosteroidler?

Hangi Böbrek Fonksiyon Testi Ne Zaman Kullanılmalı? Son Öneriler



GFR (mL/min/1.73m ²)	Kullanılacak marker	Özel endikasyon
60 – 90	Serum sistatin C	
20 – 60	MDRD Cockcroft-Gault Schwartz Serum sistatin C	erişkinlerde erişkinlerde çocuklarda BMI> 30 kg/m ² , nefrotik sendrom, KBY+akut böbrek hasarı
< 20	(Kreatinin klerensi + üre klerensi) / 2	

"Sistatin C GFH tahmini, ölüm ve kardiyovasküler olay riskini tahmin etmek için serum kreatininden daha üstün bir biyolojik belirteç olarak ortaya çıkmaktadır"

(DIABETES, VOL 56, NOVEMBER 2007)

Özet

- KBH izlem ve tanısında
- ABY erken tanı ve izleminde
- Kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin değerlendirmesinde
- Kalp yetmezliğinde
- KBH progresyonunun değerlendirilmesinde

Sistatin C iyi bir belirteç