



# BİRÜNİ

## LABORATUVARI

<http://www.biruni.com.tr> e-posta: [info@biruni.com.tr](mailto:info@biruni.com.tr)



## SİSTATİN C

### ERKEN EVREDE BÖBREK BOZUKLUĞUNUN TANISINDA VE GLOMERÜLER FİLTASYON HIZININ DEĞERLENDİRMESİNDE KULLANILAN YENİ BİR BİYOKİMYASAL PARAMETRE

Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR), böbrek fonksiyonunun direkt bir göstergesidir. Böbrek hastalıklarının erken evresinde GFR düşmeye başlar. Klinikte ilerleyen böbrek hastalıklarının takibinde ve böbrek fonksiyon bozukluğunun önlenmesi için gerekli tedavinin planlanmasında GFR'nin doğru tayin edilmesi çok önemlidir.

GFR'nin ideal ölçümü glomerüler membrandan serbestçe süzülen ve tekrar dolaşıma geçmeyen bir maddenin klirensinin saptanması ile olur (Tablo 1).

GFR ölçümünde kullanılan endojen parametreler arasında BUN ve kreatinin (Tablo 2); eksojen maddeler içerisinde ise inulin, iohexol, <sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>99m</sup>Tc-işaretli dietilentriamin pentaasetik asit (DTPA) ve <sup>125</sup>I-işaretli iothalamate sayılabilir. GFR tayininde *altın standart* eksojen maddelerin klirensinin ölçümüdür. Ancak eksojen maddelerin kullanıldığı teknikler pahalı olup, uygulanmaları pratik değildir ve geç sonuç alınır. Bu nedenle rutin olarak GFR ölçümünde endojen parametreler tercih edilir.

Tablo 1. GFR ölçümü için ideal bir biyokimyasal parametrenin özellikleri

- Sabit yapım hızı
- Plazma/serumda sabit konsantrasyonda bulunması
- Glomerülden serbestçe süzülebilmesi ve tübüler sekresyona uğramaması
- Kan dolaşımına tekrar geçiş olmaması
- Böbrek dışı atılım olmaması
- Akut faz reaksiyonlarından etkilenmemesi
- Endojen ve analitik faktörlerden etkilenmemesi
- Rutinde pratik olarak uygulanabilmesi

Kreatinin endojen olarak yapılarak, vücut sıvılarına sabit bir hızla salıverildiğinden ve plazma düzeyleri dar sınırlar içerisinde korunduğundan dolayı kreatinin klirensi rutinde GFR'nin bir göstergesi olarak kullanılır. Kreatinin, kas dokusundaki kreatin ve fosfokreatin'in yıkım ürünüdür. Vücuttaki kreatinin yapım hızı kas kitlesi ve aktivitesi, diyet ile alınan protein ve et tüketimi ile ilişkilidir. Bu faktörler plazma kreatinin düzeylerini etkiler (Tablo 2). Bunların herhangi

birindeki artış plazma kreatinin düzeyinde yükselmeye; azalma ise düşük plazma kreatinin değerlerine neden olur. Kreatinin yapımı yaş ile birlikte azalır. Ayrıca serum kreatinin konsantrasyonu cinsiyete bağlı olarak da değişir. Kreatinin glomerüllerden serbestçe süzülür ve tübüllerden geri emilmez. Ancak çok az miktarda kreatinin tübüllerden reabsorbe olur ve sekresyona uğrar. Serum kreatinin düzeyi yükseldikçe tübüler sekresyon da artar.

Tablo 2. GFR ölçümü için sık kullanılan biyokimyasal parametreler

Parametre	Sentez	Atılım	Bağımlı Olduğu Faktörler	Etkileşimler
Üre (BUN)	Karaciğer	GFR Pasif tübüler geri emilim Gastrointestinal sistem Deri	Protein tüketimi Azot metabolizması Plazma böbrek akışı	<b>Pozitif:</b> aminosalisiklik asit, bilirubin, hemoglobin, ürik asit, sulfonamidler, tetrasiklin <b>Negatif:</b> askorbik asit, levodopa, streptomisin
Kreatinin	Kas	GFR Tübüler sekresyon	Kas kitlesi Et tüketimi	<b>Pozitif:</b> glukoz, fruktoz, piruvat, ürik asit, protein, bilirubin, sefalosporin
Kreatinin Klirensi			Tübüler sekresyon İdrar örneklerinin yanlış toplanması İdrar örneklerinin uygun olmayan koşullarda saklanması	

Serum kreatinin düzeyleri GFR düşük olmasına rağmen normal sınırlar içerisinde bulunabilir. Hatta GFR'nin %50 azaldığı olgularda nadir olarak serum kreatinin konsantrasyonu da normal olabilir. Ayrıca bireyin kas kitlesinin kreatinin yapım hızı üzerinde etkili olması, az miktar da olsa kreatinin'in tübüllerden geri emilmesi ve sekrete olması, kreatin ve kreatinin'in diyetle de alınması ve kreatinin tayininde karşılaşılan analitik zorluklar GFR ölçümünde kreatinin'in duyarlı endojen bir parametre olarak kullanılmasını sınırlandırmaktadır. Kreatinin klirensi tayininde ise serum kreatinin ile birlikte 24 saatlik idrar örneği de toplanmalıdır. Ancak idrar örneklerinin yanlış toplanması ve uygun olmayan koşullarda saklanması bu testin doğruluğunu ve duyarlılığını etkilemektedir. **Bu nedenlerden dolayı son zamanlarda GFR için alternatif bazı biyokimyasal parametrelerin arayışına girilmiştir.**

Molekül ağırlığı 30 kD'dan daha düşük proteinler glomerüler filtrasyon engelini diğer proteinlere göre daha rahatlıkla aşır serbestçe süzülürler. Bu düşük molekül ağırlıklı proteinler arasında  $\beta$ 2-mikroglobulin, Retinol Bağlayıcı Protein (RBP),  $\alpha$ 1-mikroglobulin ve Sistatin C yer alır. Bu proteinler glomerüllerden süzülükten sonra proksimal tübülden tekrar geri emilip katabolize edilirler veya idrarla atılırlar.

**Sistatin C** hariç diğer proteinlerin serum konsantrasyonları bazı böbrek-dışı faktörlerden etkilenir. İnflamasyon  $\beta$ 2 mikroglobulin; karaciğer hastalıkları ise RBP ve  $\alpha$ 1-mikroglobulin düzeyleri üzerine etki eder. Bu düşük molekül ağırlıklı proteinler arasında sadece **Sistatin C GFR'deki değişikliklerin izlenmesinde serum kreatinin'e göre çok daha özgül ve duyarlı bir parametredir.**

**Sistatin C** düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörüdür. Vücuttaki tüm çekirdekli hücrelerde sabit bir hızda sentezlenir. Küçük molekül yapısı ve bazik izoelektrik pH (pI)'sından dolayı diğer proteinlere göre daha serbestçe glomerüllerden süzülür. Proksimal tübüllerden tamamına yakın geri emilerek tübülüs hücrelerinde katabolize edilir. Sistatin C'nin gün içerisinde belirgin bir diurnal ritmi yoktur.

Vücutta yaygın olarak bulunan **Sistatin C**; düşük molekül ağırlıklı bir protein olması, sabit endojen yapım hızı, glomerüllerden serbestçe süzülebilmesi, tübüler sekresyona uğramaması, böbrek-dışı bir atılım yolunun olmaması ve kreatininden farklı olarak vücut kas kitlesinden etkilenmemesi nedeniyle GFR'deki değişiklikleri izlemede serum kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensi'ne göre daha duyarlı ve yeni bir parametre olarak kabul edilebilir (Tablo 3). Sistatin C'nin kreatinin'den bir diğer üstünlüğü de serum düzeylerinin cinsiyete bağlı olarak değişmemesidir (Tablo 4).

Tablo 3. Sistatin C'nin Kreatinin Klirensi'ne göre avantajları

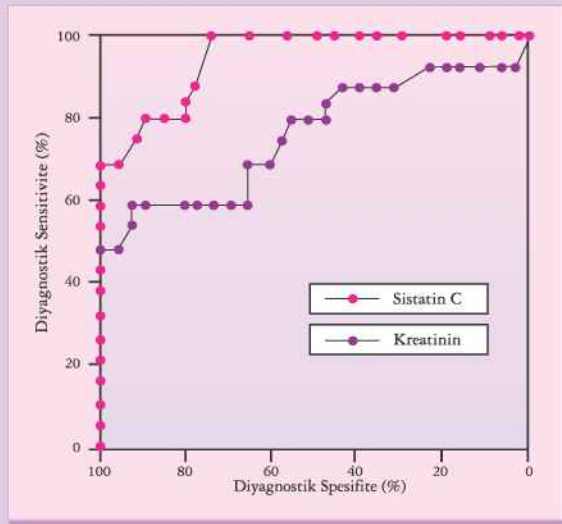
- Sadece serum veya plazma örneği yeterlidir. Aynı zamanda idrar toplanması gerekli değildir.
- Kas kitlesi, vücut yüzeyi ve diyetten etkilenmez.
- Tübüler sekresyonu yoktur.
- Sefalosporinler, aspirin, siklosporin ve bilirubin ile önemli bir etkileşimi yoktur.
- Serum düzeylerinde cinsiyete bağlı farklılık görülmez.

Tablo 4. Serum Sistatin C için Referans Aralıkları

Çocuk (1-16 yaş)	: 0.63 - 1.33 mg/L
Erişkin	: 0.48 - 0.98 mg/L
Erişkin (65 yaş üstü)	: 0.93 - 3.35 mg/L

Sistatin C tayininde "Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay" metodu kullanılır. **Kreatinin'den farklı** olarak hemogloblin, bilirubin, trigliserit, romatoid faktör, vb. analitler ile etkileşim göstermez. Sistatin C tayininde immünolojik yöntemlerin kullanılması daha hızlı ve doğru sonuç alınmasını sağlar. **Bu da Sistatin C'nin kreatinin'e göre önemli bir tercih nedenidir.**

Kyhse-Andersen ve arkadaşları tarafından çeşitli böbrek bozuklukları olan 51 olguda yapılan bir çalışmada Sistatin C ve kreatinin parametreleri diyagnostik doğruluk açısından karşılaştırılmıştır. Bu vakalardaki normal ve azalmış GFR ayırımında Sistatin C'nin diyagnostik doğruluğunun kreatinin'e göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Şekil 1).



Şekil 1. Serum Sistatin C ve kreatinin konsantrasyonlarının tanısal doğruluğunun nonparametrik ROC grafikleri ile gösterilmesi. Eğrinin altındaki alan anlamlı olarak Sistatin C'nin diyagnostik doğruluğunun kreatinin'e göre yüksek olduğunu göstermektedir ( $p < 0.001$ ).

### Sistatin C ve Kemoterapi

Kemoterapi gören hastalarda tedavi sırasında veya öncesinde erken dönemde GFR'deki azalmayı saptamada Sistatin C'nin kreatinin'e göre daha duyarlı bir parametre olduğu görülmüştür. Dolayısıyla Sistatin C kemoterapi öncesi böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kreatinin yerine kullanılabilir. Böylece GFR'si düşük olgularda kemoterapi dozunun ayarlanmasında Sistatin C'den yararlanılabilir (Tablo 5).

### Sistatin C ve Diyabet

Tip 2 diyabetli olgularda henüz başlangıç evresindeki nefropatiyi saptamada Sistatin C,  $\beta_2$ -mikroglobulin ve kreatinin'e göre daha duyarlı bir parametredir. Böbrek fonksiyonları normal veya normale yakın olan diyabetli hastalarda tek başına Sistatin C tayini serum kreatinin veya kreatinin klirensi ölçümünden daha güvenilir bir testtir (Tablo 5).

### Yenidoğanlarda Sistatin C

Cataldi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada doğum öncesi sağlıklı gebelerde ve yenidoğan çocuklarında serum Sistatin C düzeyleri incelenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde annenin ve yenidoğanın Sistatin C konsantrasyonları arasında

Tablo 5. Sistatin C'nin Klinik uygulamaları

- Diyabetik hastalarda henüz başlangıç döneminde nefropatinin saptanması
- Kemoterapi öncesi ve tedavi sırasında gelişen böbrek yetersizliğinin değerlendirilmesi
- Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların takibi
- Pediatrik olguların izlenmesi
- Böbrek ve karaciğer transplantasyonu olan olguların takibi
- Nefrotoksik ilaç tedavilerinin izlenmesi
- Akut ve kronik böbrek bozukluklarında böbrek fonksiyonunun takibi
- Preeklampsi

anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür. Bu da Sistatin C'nin kreatinin'den farklı olarak plasentadan geçemediğini göstermektedir. Dolayısıyla yenidoğanda serum Sistatin C konsantrasyonu annenin serum düzeylerinden etkilenmez. Bu nedenle Sistatin C perinatal dönemde GFR'nin takibinde kullanılabilir.

Pediatrik popülasyonda böbrek fonksiyon gelişimini yakından takip etmede Sistatin C, serum kreatinin'e göre daha üstün bir parametredir. Prematüre çocuklarda serum Sistatin C düzeyi giderek artarak bir yaşın sonunda normal değerlere ulaşır. Büyüme sırasında artan kas kitlesi serum kreatinin düzeyini etkilediğinden, bir yaşın altındaki bebeklerde Sistatin C böbrek gelişim bozukluğunu kreatinin'e göre daha iyi yansıtır. Çocuklarda Sistatin C düzeyleri kreatinin'den farklı olarak bir yaşından sonra sabittir (Tablo 5).

### Sistatin C ve Preeklampsi

Gebelikte fizyolojik olarak Sistatin C ve diğer düşük molekül ağırlıklı proteinlerin glomerüler filtrasyon hızları azalır. Sistatin C serum ürat ve kreatinin düzeyleri ile karşılaştırıldığında preeklampsi için daha doğru tanı koydurucu bir parametredir (Tablo 5).

### Sistatin C ve Böbrek Transplantasyonu

Bricon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada böbrek transplantasyonu sonrası ilk dört gün incelendiğinde serum Sistatin C konsantrasyonunun kreatinin'e göre daha hızlı düştüğü gözlenmiştir. Bu da GFR'deki azalmayı saptamada Sistatin C'nin serum kreatinin konsantrasyonuna göre daha iyi bir parametre olduğunu göstermektedir. Transplantasyon olgularında akut rejeksiyon döneminde Sistatin C ile serum kreatinin düzeyleri arasında korelasyon bulunur. Serum kreatinininden farklı olarak Sistatin C düzeyinde daha belirgin bir yükselme görülür. Bu nedenle akut rejeksiyon ve nefrotoksosite erken dönemde Sistatin C takibiyle saptanabilir (Tablo 5).

*Sistatin C; GFR için oldukça hassas, doğru ve güvenilir endojen bir parametredir. Sistatin C, GFR'deki hafif veya orta derecedeki değişikliklerden dahi etkilenir. Özellikle böbrek hastalıklarının erken tanısında "kreatinin tayininin duyarlı olmadığı evrede" değerli bir biyokimyasal parametredir.*

## KAYNAKLAR

1. *Bükenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. Pediatr. Nephrol. 1998; 12:125-129.*
2. *Bricon T, Thervet E, Benlakehal M, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. Clin. Chem. 2000; 46: 1206-1207.*
3. *Campenhout V, Gaal V, et al. Measurement of serum cystatin C versus classical methods for estimation of GFR in pediatric and adult insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) patients. Clin. Chem. 1999; 45:6, Supp.*
4. *Deinum J, Derkx FHM. Cystatin C for estimation of glomerular filtration rate? Lancet 2000; 356: 1624-1625.*
5. *Dharnidharka VD, 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: 221-226.*
6. *Finney H, Newman DJ, Grubber W, et al. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Bebring nephelometer systems (BNA, BNII). Clin. Chem. 1997; 43:6, 1016-1022.*
7. *Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K, et al. Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. Nephron. 2002; 91:13-20.*
8. *Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? Clin. Chem. 2002; 48:5, 699-707.*
9. *Mussap M, Dalla VM, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. Kidney. Int. 2002; 61: 1453-1461.*
10. *Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney. Int. 1995; 47: 312-318.*
11. *Norlund L, Fex G, Lanke J, Von Schenck H, et al. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum  $\beta$ 2-microglobulin/cystatin C-ratio. J. Clin. Lab. Invest. 1997; 57: 463-470.*
12. *Plebani M, Dall'amico R, et al. Is serum Cystatin C a sensitive marker of GFR? Renal Failure 1998; 20(2):303-309.*
13. *Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, et al. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients before and during chemotherapy. Clin. Chem. 2000; 46: 193-197.*
14. *Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogen marker of renal functions- review. Clin.Chem. Lab. Med. 1997; 37: 389-395.*
15. *Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, et al. Reference interval for serum cystatin C in children. Clin. Chem. 1999; 45: 1856-1858.*
16. *Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of GFR in patients and with renal transplants using Cystatin C. Nephrol. Dial. Transplant. 1999; 14:1991-1996.*
17. *Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney. Int. 1995; 28: 830-838.*

### MECİDİYEKÖY

Büyükdere Caddesi  
Gökfiliz İşhanı Kat: 3  
34387 Mecidiyeköy - İstanbul  
Tel. : 217 41 41  
Faks : 217 41 10

### KADIKÖY

Cemil Topuzlu Cad. Fazilet Sitesi  
No: 44/1 D: 2 34726  
Çiftelhavuzlar - Kadıköy - İstanbul  
Tel. : 369 17 67  
Faks : 369 01 61

### BAKIRKÖY

İncirli Caddesi, Santral Çıkmaızı  
Toprak Blokları A Blok 1-2  
34147 Bakırköy - İstanbul  
Tel. : 570 88 60  
Faks : 570 93 00

### ETİLER

Tepecik Yolu Tepe Apt.  
No: 3 D: 2  
34337 Etiler - İstanbul  
Tel. : 352 02 95  
Faks : 352 02 98

### NIŞANTAŞI

Valikoncağı Caddesi  
Çam Apt. No: 161 D: 10  
34363 Nişantaşı - İstanbul  
Tel. : 233 22 95  
Faks : 233 38 42

### ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad.  
Uydu Sok. Gündeş Apt. No: 2/B  
34340 Ulus - İstanbul  
Tel. : 287 43 00  
Faks : 287 33 83

### ERENKÖY

Şemsettin Günaltay Cad.  
Manolya Apt. No: 214/1  
34738 Erenköy - İstanbul  
Tel. : 411 31 66  
Faks : 411 20 61

### FINDIKZADE

Millet Cad. Emir Han  
No: 55 Kat:2  
34096 Fındıkzade - İstanbul  
Tel. : 633 41 42  
Faks : 633 49 05