

Sistatin C

Böbreğin fonksiyonel kapasitesinin en sensitif ve spesifik ölçüsü Glomerüler Filtrasyon Hızı'dır (GFR). Dolayısıyla GFR'de saptanan düşüş böbrek hastalığının en erken laboratuvar bulgusudur (3). GFR ölçümü için kullanılan yöntemlerin çoğu, üre, kreatinin gibi endojen veya inülin, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-işaretli dietilen triamin pentaasetikası (DTPA) ve ¹²⁵I- işaretli lothalamate gibi ekzojen maddelerin böbrekler tarafından temizlenme kabiliyetini kapsamaktadır. GFR tayininde altın standart ekzojen maddelerin klirensinin ölçülmesidir (7). Fakat ekzojen maddelerin verilmesi ile yapılan teknikler uzun zaman alır, pahalıdır ve allerji riski vardır (6). Bu dezavantajlarından dolayı kreatinin (kreatinin klirensi) ve üre gibi endojen maddeler ile GFR hesabı pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kreatinin kas dokusunda kreatin ve fosfokreatin'in metabolik bir ürünüdür. Yapım hızı kas kitlesine ve diyet proteinine bağlıdır. Ayrıca serum konsantrasyonu yaş ve cinsiyete bağlı olarak da değişir. Kanda herhangi bir plazma proteinine bağlanmadan dolaşan kreatinin glomerüllerden serbestçe filtre edilir, proksimal tübülstan reabsorbe edilmemesine rağmen küçük miktarlarda sekrete edilir (6). Serum kreatinin konsantrasyonu arttığında tübüler sekresyon da artmaktadır. GFR, 50 ml/dakika/1.73 m² 'nin altına düşmedikçe serum kreatinin konsantrasyonu değişmez (9). Bundan dolayı GFR'deki hafif ve orta derecedeki

değişimleri saptamada kreatinin analizinin hassas olmadığı kabul edilmektedir (11).

Kreatinin klirensi ölçümü için 24 saatlik idrar toplanmalı, beraberinde kan örneği de alınmalıdır. Birçok hastanın eksik idrar toplaması (özellikle çocuklar ve yaşlılar) kreatinin klirensi testinin hassasiyetini ve tekrarlanabilirliğini önemli ölçüde azaltmaktadır. Kreatinin tayininde karşılaşılan bazı analitik sorunlar da bu testin doğruluğunu ve hassasiyetini sınırlandırmaktadır (6).

Bu nedenlerle GFR için alternatif bazı biyokimyasal parametrelerin arayışına girilmiştir (6). Molekül ağırlığı 30.000 daltondan daha düşük olan proteinler düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Bu proteinlerin başlıcaları α 2-Mikroglobulin, Retinol Bağlayıcı Protein, α 1-Mikroglobulin, Tamm-Horsfall Proteini ve Sistatin C'dir. Bu proteinler düşük molekül ağırlıklarından dolayı glomerüler bazal membrandan serbest olarak geçerler. Fizyolojik koşullarda proksimal tübülus hücreleri tarafından endositoz ile alınıp katabolize edilirler. Ancak düşük molekül ağırlıklı proteinlerin birçoğunun serum konsantrasyonları -GFR normal olmasına rağmen-inflamatuvar, immunolojik ve neoplastik bozukluklarda artmaktadır (10). Sistatin C ise bu faktörlerden etkilenmez (7).

Sistatin C'nin Yapısı, Metabolizması ve Fonksiyonu;

Sistatin C, 122 aminoasitli, 13 kDa ağırlığında nonglikolize polipeptidli bir sistein proteinaz inhibitörüdür. "Housekeeping gene" ürünü olup tüm çekirdekli hücrelerde sabit bir hızda üretilir. Düşük molekül ağırlığı ve bazik pI'sından (yaklaşık 9.0) dolayı glomerüllerden serbestçe süzülür, proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilerek tamamı katabolize edilir. Sistatin C'nin gün içerisinde belirgin bir diurnal ritmi yoktur. Sabit üretim hızı, glomerülden serbestçe süzülmesi, kreatininden farklı olarak vücut kas kitlesinden etkilenmemesi nedeniyle GFR'nin değerlendirilmesi için daha duyarlı bir parametredir. Sistatin C serum düzeyleri yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermez (6,7).

Newman ve ark. toplam 469 hastada yaptıkları iki çalışmada GFR'deki küçük değişiklikleri saptamada Sistatin C'nin serum kreatininden daha iyi bir parametre olduğunu gösterdiler (6). Son çalışmalar sistatin C'nin orta derecede böbrek yetmezliğinin erken bir göstergesi olduğunu kanıtlamaktadır (6). Böbrek hastalığı olmayan normotansif 41 yaşlı hastanın 11'inde inülin klirensinde referans intervalinin % 95 altında bir azalma olduğu bulundu. Bu hastaların hepsinde serum sistatin C düzeyi yüksek olarak bulunmasına rağmen serum kreatinini normal bulundu (6).

Pediyatrik popülasyonda; Doğumdan sonra yüksek konsantrasyonda bulunan Sistatin C, takip eden haftalarda hızla azalmaktadır. Plasentayı geçebilen kreatinin ile kıyaslandığında yenidoğanda glomerüler filtrasyon kapasitesinin matürasyon derecesini Sistatin C'nin daha iyi yansıttığı tespit edilmiştir (7). Küçük çocuklardaki düşük kas kitlesinden dolayı kreatinin düzeylerinin düşük olması (0.2-0.4 mg/dL) ve büyüme sırasında artan kas kitlesi serum kreatinin düzeyini etkilemesi nedeniyle GFR'deki küçük değişikliklerin tam olarak saptaması kreatinin ile zordur.

Ayrıca çocuklardaki idrar toplama zorluğu ve toplarken oluşan kayıplar nedeni ile pediyatrik popülasyonda böbrek fonksiyon gelişimini yakından takip etmede sistatin C'nin, serum kreatinin'e göre daha üstün olduğu kabul edilmektedir (6).

Kemoterapi hastalarında ve böbrek transplant hastalarında böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. Bu hastalarda GFR değişiklikleri, serum Sistatin C düzeyleri ile kreatininden çok daha hassas takip edilebilmektedir (6,1).

Sistatin C'nin Ölçümü

Sistatin C ölçümü için birçok immunolojik yöntem denenmiştir. Son zamanlarda geliştirilen "Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay" (PENIA) en

güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Test; hemoglobin, bilirubin, trigliserid ve romatoid faktör gibi analitlerle interferans yapmaz.

Referans Aralığı

Doğumdan sonra yüksek konsantrasyonda bulunan Sistatin C, takip eden haftalarda hızla azalmaktadır. Yaşamın ilk yılından sonra serum sistatin C düzeyleri stabildir (8). Cinsiyet ve ırklara bağlı serum Sistatin C düzeylerinde belirgin bir farklılık yoktur (6). Serum sistatin C konsantrasyonu ile GFR hesabı aşağıdaki formülden hesaplanır:

$$\text{GFR (ml/dk)} = \frac{74.835}{\text{Sistatin C}^{1.075} \text{ (mg/mL)}}$$

Serum sistatin C referans aralıkları (6):

Erişkin : 0.48-0.98 mg/L

Erişkin (65 yaş üstü) : 0.93-3.35 mg/L

Çocuk (1-16 yaş) : 0.63-1.33 mg/L

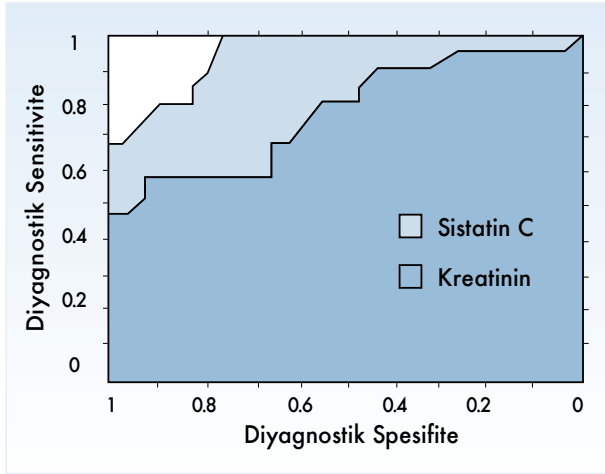
Stabilitesi

Serum örnekleri Sistatin C degradasyonu olmaksızın oda ısısında, buzdolabında ve -20°C'de dondurucuda

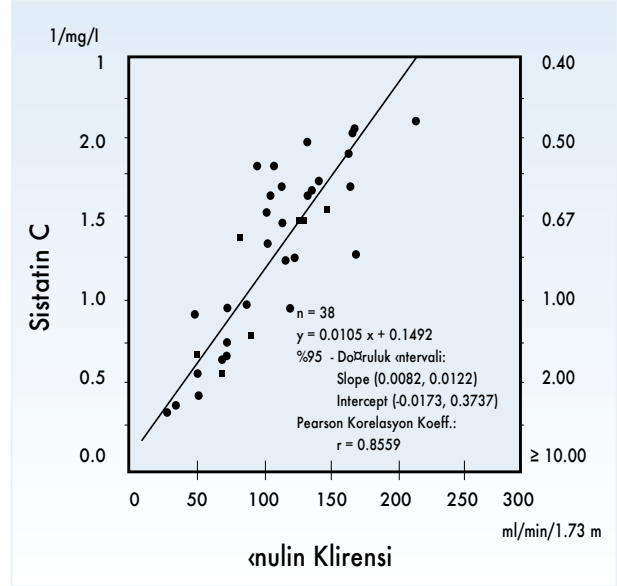
bir hafta saklanabilir. -80°C'de saklandığında en az 6 ay stabil olduğu gösterilmiştir (4).

Sistatin C'nin Tanısal Doğruluğu

Kyhse ve ark. tarafından yapılan çalışmada Sistatin C için tanımlanan cut off değeri ile sensitivite % 70'e spesifite % 100'e ulaşmıştır. Sensitivite % 100'e yükseltildiğinde ise spesifite % 75'e düşmektedir. Kreatinin için ise sensitivite % 50'nin altındayken spesifitesi düşmeye başlamaktadır. % 100 sensitivite için spesifite 0'a yakın olmaktadır (Şekil 1, Şekil2).



Şekil 1: Çeşitli böbrek hastalığı olan 51 hastadaki normal ve azalmış GFR ayırımında Sistatin C ve kreatininin serum konsantrasyonlarının tanısal doğruluğunun nonparametrik ROC grafikleri ile gösterilmesi. Eğrinin altındaki alan anlamlı olarak Sistatin C'nin diyagnostik doğruluğunun kreatinine göre yüksek olduğunu göstermektedir ($p < 0.001$) (5).



Şekil 2: Pediatrik popülasyondaki Sistatin C ve İnülin Klirensi arasındaki korelasyon (2).

Sonuç olarak, günümüzde rutin olarak kullanılan kreatinin/kreatinin klirensi testleri, ancak böbrek fonksiyonları belirgin olarak bozulduktan sonra bize bilgi vermektedir. Oysa birçok hastalıkta GFR hakkında daha başlangıçta elde edilecek bilgiler böbrek patolojisinin prognozu bakımından hayati önemdedir. Sistatin C, özellikle GFR'si 40 ile 80 mL/dk. arasında olan hastalarda kreatinin/kreatinin klirensi testlerine göre çok daha bilgi vericidir (12). Hastadan örnek kazanılmasındaki kolaylıkları ve analitik prosesin hızlı olması gibi diğer avantajları da vardır (Tablo 1).

Kreatinin/Kreatinin Klirensi	Sistatin C
Kreatinin konsantrasyonu; <ul style="list-style-type: none"> • Kas kitlesinden, • Vücut yüzey ölçümünden, • Alınan besinlerden, etkilenir. • Tübüler sekresyonu vardır. 	Serum konsantrasyonu sadece GFR'ye bağlıdır. <ul style="list-style-type: none"> • Kas kitlesinden, • Vücut yüzey ölçümünden, • Alınan besinlerden • İnflamatuar olaylardan, etkilenmez. • Tübüler sekresyonu yoktur.
Kreatinin tayininde yaygın olarak kullanılan Jaffe metodu Bilirübin, Sefalosporinler, Aspirin, Siklosporinden etkilenir.	"Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay" (PENIA) kullanılır. Jaffe metodunu interfere eden meddelerden etkilenmez.
GFR, 50 ml/dakika/1.73 m ² 'nin altına düştüğünde serum kreatinin artışı görülebilir.	GFR'deki en küçük değişikliklere bile yüksek hassasiyet gösterir.
Serum ve 24 saatlik idrar toplanması gereklidir. Özellikle çocuklarda ve yaşlılarda 24 saatlik idrar toplanması önemli hatalara yol açar.	Sadece serum örneği yeterlidir. İdrar toplanmasına gerek yoktur.
Sonuçlar, 24 saatlik idrar toplanması gerektiğinden en erken 24 saat sonra çıkar.	Dakikalar içinde sonuç alınabilir.

Tablo 1: Sistatin C ile Kreatinin/ Kreatinin Klirensinin karşılaştırılması.

Referans Kaynaklar

1. Bricon T, Thervet E, Benlakehal M, Bousquet B, et al Legendre C., and Erlich D. Changes in plasma cystatin c after renal transplantedation and acute rejection in adults. Clin Chem 45:12, 2243-2249 1999
2. Campenhout V., Gaal V. et al. Measurement of serum cystatin C versus classical methods for estimation of GFR in pediatric and adult insuline dependent diabetes mellitus (IDDM) patients Clin Chem Vol. 45. 6, Supp.1999
3. Coll E., botey A., Luisa Alvarez Ponch E., Quinto L., Saurina A., Vera M., Piera C., Darnell A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomeruler filtration rate and as a marker for early renal impairment. American Journal of kidney diseases. Vol. 36, No 1 (july) 2000: pp 29-34
4. Finney H., Newmwn D.J., Grubb W., Merle Peter., and Price C.P. Initial evaluation of cyctatin C measurement by particle-enhanced immononephelometry on the Behring nefelometer systems (BNA, BN II) Clin Chem 43:6 1016-1022 1997
5. Kyhse-Anderson et al. Clin Chem 40/10. 1994;1921-1926
6. Laterza O.F. Price C.P. Scott M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtrasyon rate? Clin Chem 48:5 699-707 (2002)
7. Randers E., Erlandsen E.J. Serum cystatin C as an endogen marker of renal functions-a review. Clin Chem Lab Med 1997:37 (4) : 389-395
8. Randers E., Krue S., Erlandsen E.J., Danielsen H and Hansen L.G. Reference inteval for serum cystatin C in children. Clin Chem 45, No. 9 1999
9. Risch L., Blumberg A., Huber A. R. Assesment of renal function in renal transplant patients using cystatin C. A comparison to other renal functions markers and estimates. Renal Failure, 23 (3&4), 439-448 (2001)
10. Simonson O., Grubb A., & Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. Scand J. Clin Invest 1985; 45:97-101
11. Swan S.K. The search continues-An ideal marker of GFR. Clin Chem 43, No.6, 1997
12. Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics. Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. First Edition 1998. Marburg, Germany

