

# Böbrek Hastalıklarının Tanısında Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri

## Laboratory Methods Used in Diagnosis of Renal Diseases

Meral TORUN BAYRAM<sup>a</sup>, Gizem YILDIZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İzmir, TÜRKİYE

**ÖZET** Böbrekler, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinde, sistemik kan basıncının düzenlenmesinde, kemik mineral metabolizmasında ve eritropoizde merkezi rol oynar. Böbreğin bu fonksiyonlarının değerlendirilmesinde laboratuvar tetkikleri önemli bir yer alır. Bu tetkikler, böbreğin glomerüler ve tübüler fonksiyonlarını değerlendiren testler olarak 2'ye ayrılır. Çocuklarda glomerüler fonksiyonları değerlendirmek için çok sayıda yöntem kullanılmıştır. Bununla birlikte, glomerüler filtrasyon hızı (GFH), hâlen glomerüler fonksiyonunun en iyi göstergesidir. GFH'yi belirlemede en yaygın yöntem ekzojen ve endojen ajanların kullanıldığı klirens ölçüm yöntemidir. Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal bir madde dolaşımında serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete edilmemeli ve geri emilmemeli, sabit hızda endojen üretilmeli ve kolaylıkla ölçülebilir olmalıdır. Klinik uygulamada endojen ajanlar kullanılarak, çeşitli matematiksel yöntemler ile tahmini GFH hesaplamaları da bulunmaktadır. Tübüler fonksiyonların değerlendirilmesi, glomerüler fonksiyonun değerlendirmesinden daha karmaşıktır. İdrar dansitesi, ozmolalitesi ve pH değeri tübüler fonksiyonlar hakkında fikir veren ve rutin olarak kullanılan başlıca laboratuvar parametreleridir. Tübüler fonksiyonların ayrıntılı incelemesi rutin olarak yapılmaz. Renal fosfat kaybı, idrar asidifikasyon defekti veya idrar konsantrasyon yeteneğinde azalma olan durumlarda renal tübüler fonksiyonlar ayrıntılı olarak araştırılır. İlgili tübülün farklı segmentlerine göre farklı fonksiyonlar etkilenebilir. Tübüler fonksiyonların değerlendirilmesi glukoz, fosfat, bikarbonat ve amino asitlerin geri emilimini, solütlerin fraksiyonel atılımını, konsantrasyon ve dilüsyon kapasitesini değerlendiren testleri içerir.

**ABSTRACT** The kidneys play a central role in the maintenance fluid-electrolyte and acid-base balance, systemic blood pressure, bone and mineral metabolism and erythropoiesis. Laboratory tests are important in evaluating these functions of the kidney. Laboratory tests can be categorized into tests for glomerular and tubular functions. Broad sets of evaluation tools have been used to judge glomerular function in children. Glomerular filtration rate (GFR) is still the best indicator of renal function. The most common measurement method of GFR is clearance methodology, using exogenous and endogenous markers. The ideal substance for the measurement of clearance should be free in the circulation, freely filterable from through the glomerular basement membrane, not secreted and not reabsorbed along the nephron, generated endogenously at a steady rate and easily measurable. An estimation of GFR from endogenous biomarkers by various mathematical equations is also available for clinical use. Assessment of tubular function is more complicated than the measurement of glomerular function. Urine specific gravity, osmolality and pH are main laboratory parameters that are routinely used for evaluation of tubular functions. Detailed evaluation of tubular functions is not routinely performed. Tubular functions are assessed in detail in case of renal phosphate wasting, urine acidification defect or decrease concentration ability. Different functions may be affected with respect to the different segments of tubule involved. Evaluation of tubular functions include tests evaluating reabsorption of glucose, phosphate, bicarbonate and amino acids, fractional excretion of solutes, concentrating and diluting capacity.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek hastalıkları; laboratuvar; glomerüler fonksiyonlar; tübüler fonksiyonlar

**Keywords:** Kidney diseases; laboratory; glomerular functions; tubular functions

Klinikte böbrek işlevlerinin değerlendirmesinde ve hastalıklarının tanısında sıklıkla laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ve bazen de böbrek biyopsisi kullanılmaktadır. Laboratuvar yöntemleri,

rutin idrar analizi ve böbrek fonksiyon testlerinden oluşmaktadır. Burada, sıklıkla böbrek hastalıklarının tanılarda kullanılan laboratuvar yöntemlerinden kısaca bahsedilecektir.

**Correspondence:** Gizem YILDIZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** gizemhhuyuk@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

**Received:** 16 May 2020

**Received in revised form:** 17 Jul 2020

**Accepted:** 8 Sep 2020

**Available online:** 31 Dec 2020

2146-8990 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## RUTİN İDRAR ANALİZİ

Rutin idrar analizi; idrarın görünümü, koku gibi makroskobik; pH, glukoz gibi biyokimyasal; eritrosit sayısı ve morfolojisi gibi mikroskobik özelliklerinin değerlendirilmesi yolu ile başta idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olmak üzere, birçok glomerüller ve tübüler hastalıkların tanınması için günlük pratikte en sık kullanılan yöntemdir.<sup>1</sup> İdrar analizi için en uygun idrar, sabah ilk işlenen idrar örneğidir. İdrar incelemeleri, taze idrarda yapılmalıdır (en geç 1 saat içinde). İdrarın biyokimyasal özelliklerini saptamak, idrar çubuklarının geliştirilmesi ile çok kolaylaşmıştır. İdrar muayenesi aşağıdaki basamaklardan oluşmaktadır:

### GÖRÜNÜM VE BİLEŞENLER

#### Renk ve Koku

Normal idrar rengi, açık sarıdan kehribara kadar değişen bir renge ve hafif aromatik bir kokuya sahiptir. İdrar rengi ve kokusu bazı böbrek ve böbrek dışı hastalıklara ait ipuçları verebilir (Tablo 1). Örneğin, toplayıcı sistemden kaynaklanan hematürilerde idrar parlak kırmızı renkli iken, glomerüller hematürilerde kola veya çay rengidir. Yine bakteriyel enfeksiyonlarda amonyak veya çürüme kokusu ve bazı metabolik hastalıklarda özel idrar kokusu olabilir.

#### pH

İdrar pH'si asit-baz durumuna göre 4,5 ile 8 arasında değişir. Üreaz bulunduran bakterilerle oluşan İYE'de idrar alkali olur. Renal tübüler asidoz (RTA)da kanda asidoz olmasına rağmen idrar pH'si 5,5'in altına düşmez ve genellikle alkali-dir.

#### Dansite

İdrar dansitesi intrinsik böbrek hasarında, santral ve nefrojenik "diabetes insipidus (DI)", psikojenik polidipside azalır. Prerenal akut böbrek hasarında ise artar. İdrar ozmolalitesi de idrar konsantrasyonunun göstergesidir, ancak rutin olarak ölçülemediğinden aşağıdaki formülden de hesaplanabilir:<sup>2</sup>

$$\text{Ozmolalite}=(\text{dansite}-1.000)\times 40$$

**TABLO 1: Anormal idrar rengi nedenleri.**

Patolojik Nedenler	Fizyolojik, gıdalar, ilaçlar
Kırmızı-Pembe	Kırmızı-Pembe
• Menstrüel kontaminasyon	• Pancar
• Gross hematüri	• Böğürtlen
• Papiller nekroz	• Üratlar
• Hemoglobininüri	• Piridyum
• Miyoglobininüri	• Fenolftalein
• Porfiriya	• Antosiyanin
• Serratia Marcescens enfeksiyonu	• Rodamin B
<b>Koyu Kahverengi veya Siyah</b>	• Aminopirin
• Homojentisik asidüri	• Fenitoin sodyum
• Alkaptonüri	• Azo boyaları
• Methemoglobinemi	<b>Koyu Kahverengi veya Siyah</b>
• Melanin	• Sinameki
• Tirozinozis	• Cascara
Mavi-Yeşil	• Anilin
• Obstrüktif sarılık	• Hidroksikinon
• Hepatit	• Rezorsinol
• Mavi diaper sendromu (intestinal triptofan transport defekti)	• Timol
• Pseudomonas enfeksiyonu	<b>Mavi-Yeşil</b>
• Fenol zehirlenmesi	• Karoten
<b>Bulanık-sütlü</b>	• Klorofil
• İdrar yolu enfeksiyonu	• Riboflavin
• Üratlar, ürik asit	• Metilen mavisi
• Taş, "çakıl" (fosfatlar, oksalatlar)	• İndigo karmin
• Nefrotik Sendrom	• Rezorsinol
• Radyografik boya	• Tetrahidronaftalin
	• Metokarbamol

Ancak idrarda protein, glukoz veya radyo-kontrast varlığında bu formülün kullanılması doğru değildir.

#### Protein

Proteinüri böbrek hastalıklarının önemli bir belirticidir. Normal koşullarda glomerül, proteinlerin boyut ve yüküne göre filtrasyonunu kısıtlar. Filtre edilen proteinlerin çoğu proksimal tübüllerden endositoz ile reabsorbe edilir. Sağlıklı çocuklarda, idrarda 10 mg/dL'den daha az protein bulunur. Bunun yarısı plazma kaynaklıdır ve bunun da yarısı albümindir. Proteinüri ölçüm yöntemleri:

#### 1. İdrar Çubuğu

İdrar çubuğu ile alkali idrar, konsantre idrar, piyüri, makroskobik hematüri, soğuk, egzersiz, ateş durumlarında yanlış pozitif ve dilüe idrar, asit

İdrar, düşük molekül ağırlıklı proteinürüde ise yanlış negatif yanıt alınabilir. İdrar çubuğu albümine hassas olduğundan diğer proteinleri kaçırabilir.

### **Sülfosalisilik asit testi**

Proteinüri %10'luk sülfosalisilik asit kullanılarak da saptanabilir. İdrar bulanıklığının bu yarı kantitatif testi albümini de içeren total idrar proteini ile koreledir. Bu test, idrar pH'si veya askorbik asit ile etkilenmez.

### **2. Zamanlı İdrar Toplama**

Sıklıkla 24 saatlik zamanlı idrar toplama yapılır. İdrarda protein miktarını belirlemede altın standarttır. Normal değer <100 mg/m<sup>2</sup>/gün ve nefrotik düzeyde proteinüri >1.000 mg/m<sup>2</sup>/gün veya 40 mg/m<sup>2</sup>/saat olarak tanımlanmıştır.<sup>3</sup>

### **3. Protein-Kreatinin Oranı**

Çocuklarda idrar toplamadaki zorluk nedeni ile spot idrarda protein-kreatinin oranı da tercih edilebilir.<sup>4</sup> İdrarda protein-kreatinin oranının, 24 saatlik idrarda protein atılımı ile uyumlu olduğu gösterilmiştir.<sup>5,6</sup> Ortostatik proteinürüden etkilenmemesi için sabah ilk idrarda bakılması daha doğrudur. İdrar protein-kreatinin oranı için normal değer 0,2 mg/mg'dan küçüktür, ancak küçük çocuklarda bu oran daha yüksektir. Protein-kreatinin oranı 2'nin üzerinde ise nefrotik düzey proteinüri olarak kabul edilir. Spot idrarda elde edilen değerden aşağıdaki formül kullanılarak yaklaşık 24 saatlik idrar protein atılımı hesaplanabilir:<sup>7</sup>

24 saat idrar protein atılımı=İdrar protein/kreatininx0,63 (mg/m<sup>2</sup>/gün)

### **Mikroalbuminüri**

Mikroalbuminüri (albuminüri olarak da bilinir), özellikle 5 yıldan daha uzun süreli diyabet hastalarında nefropatiyi değerlendirmek için kullanılır. Normal albumin-kreatinin oranı 30 mg/g'dan daha düşüktür.<sup>8</sup>

Proteinüri 3 farklı neden ile oluşabilir:

1. Glomerüler proteinüri: Glomerüler hastalıklar ve ortostatik proteinüri glomerüler proteinüri nedenidir.

2. Tübüler proteinüri: Proksimal tübülenden geri emilen düşük molekül ağırlıklı proteinlerin kalıtsal hastalıkları veya tübüler hasara sekonder oluşur. Proteinüri hafif olup nefrotik sendrom görülmez.

3. Taşma proteinürisi: Bence Jones proteinürisi, fazla albumin veya taze donmuş plazma replasmanı gibi protein yükündeki artış nedeni ile meydana gelir.

### **Kan**

İdrar çubuğunda hemoglobinin peroksidaz benzeri aktivitesi tetrametilbenzidin ile hidroksiperoksit reaksiyonu vererek yeşil mavi renk değişikliğine yol açar. Miyogloblin de benzer reaksiyon verir. İdrar çubuğunda kan reaksiyonu pozitif olup mikroskopta eritrosit yoksa miyogloblinüri, hemogloblinüri, idrarın uzun süre bekletilmesi veya alkali olmasından dolayı eritrositlerin lizisi düşünülmelidir.

### **Glukoz**

İdrar çubuğundaki glukoz, oksidazın glukozu oksitlemesi ile ortaya çıkar. İdrarda C vitamini gibi indirgen madde varlığında yalancı negatif olabilir. Yanlış pozitif sonuç kaydedilmemiştir. Kan glukoz yüksekliği, Fankoni sendromu gibi proksimal tübüler hastalıklarda görülebilir.

### **Lökosit**

Lökosit, esteraz reaksiyonu ile polimorfonükleer lökositlerin varlığını gösterir. İYE tarama testi olarak kullanılabilir. Enfeksiyon dışı inflamatuvar durumlar, ateş, egzersiz gibi durumlarda yanlış pozitiflik, idrarda aşırı protein, keton ve ilaçların olduğu durumlarda yanlış negatiflik görülebilir.

### **Nitrit**

İYE tarama testi olarak kullanılabilir. Nitratı nitrite parçalayan bakterilerin varlığını gösterir. Yalancı pozitif reaksiyonlar idrarın inceleme öncesi bekletilmesinden, prepisyum altı bakterilerin kontaminasyonundan, yalancı negatif sonuçlar ise askorbik asit gibi indirgen maddelerin varlığından veya idrarın mesanede yeterli beklememesinden kaynaklanır.

### **MİKROSKOBİK İNCELEME**

İdrarın mikroskopik incelemesinde hücresel elementler, silendirler, kristaller, mikroorganizmalar ve epitel hücreler değerlendirilir.

### Eritrositler

İdrar mikroskopisinde, eritrosit sayısının üst sınırı her büyük büyütme alanı için 5'tir. Eritrosit morfolojisi, glomerüller ve nonglomerüller hematüri ayırımında önemlidir. Boyut ve şekil olarak farklı eritrositler glomerüller hematüriyi, izomorfik eritrositler ise alt üriner sistem hastalıklarına bağlı hematüriyi düşündürmektedir. G-hücreleri veya akantosit adı verilen eritrositlerin %5'in üzerinde olması glomerüller hematüri için anlamlıdır.

İzole uzun süreli hematüride, glomerüller hastalıkların tanısında eritrosit morfolojisinin önemi Fogazzi ve ark. tarafından değerlendirilmiştir.<sup>9</sup> Glomerüller hematüri olan 16 hastanın 14 (%87,5)'ünde böbrek biyopsisinde glomerüller hastalık gösterilmiştir.

### Lökositler

İdrar mikroskopisinde lökosit sayısının üst sınırı her büyütme alanı için 5'tir. Nötrofiller, idrarda görülen en yaygın lökosit çeşididir. Eozinofiller, idrar sedimentinin Hansel boyası ile boyanmasıyla görülebilir. İYE'de nötrofiller, alerjik interstisyel nefritte eozinofiller, transplant rejeksiyonunda lenfositler görülebilir.

### Epitel Hücreleri

Üriner sistem epitel hücreleri; tübüler, transizyonel ve skuamöz hücrelerden oluşur. Normalde her büyütme alanında 1-2 adet tübül epitel hücresi görülebilir. Ancak akut tübüler hasar, piyelonefrit gibi durumlarda sayıca artabilir.

### Silendirler

Silendirler, böbrek tübüleri içinde Tamm-Horsfall proteininin çökmesinden kaynaklanan bir matriks içeren silendir yapılarıdır. Granüler silendirler, hücrelerin dejenerasyonu ile meydana gelir. Hyalen silendirler de sadece Tamm-Horsfall proteini vardır. Bunlar; konsantre idrar, ateş, egzersiz, dehidrasyon, diüretik kullanımı, konjestif kalp yetersizliği, nefrotik sendromda görülebilir. Hücrelerin matriks içinde tutulması ile hücre silendirler oluşur ve ana hücrenin türüne göre isimlendirilir (eritrosit, lökosit, epitelyal silendir gibi). Santrifüj edilmemiş taze idrarda bakılmalıdır. Eritrosit silendirleri, glomerüller hematüri için patognomoniktir. Lökosit silendir-

leri, akut glomerülonefritlerde ve piyelonefritlerde görülür. Ayrıca kronik böbrek hasarında sıklıkla görülen mum silendirleri hyalen silendirlerle benzeyen ancak daha geniş silendirlerdir.

### Bakteriüri, Mantar ve Virüsler

Bakteriüri her alanda >10 bakteri görülmesidir. Mantar, muhtemelen kontaminasyondur ama klinik ile uyumuna bakılmalıdır. Virüsler, sitomegalovirüs inklüzyonları viral enfeksiyonu düşündürür.

### Kristaller

Sistin, tirozin, lösin ve kolesterol kristalleri daima patolojiktir. Asidik idrarda oluşan kristaller; ürik asit, amorf urat, kalsiyum okzalat, sistin, lösin ve tirozin kristalleridir. Alkali idrarda oluşan kristaller; kalsiyum fosfat, triple fosfat, amorf fosfat kristalleridir.

## BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ

### 1. GLOMERÜLER FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

#### Glomerüler Filtrasyon Hızı

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), böbrek fonksiyonel kapasitenin en doğru ölçümü olarak düşünülür ve fonksiyonel nefron sayısını güvenli bir şekilde yansıtır. Bir dk'da glomerülden süzülen plazma volümü olarak tanımlanır (vücut yüzey alanı düzeltilerek). GFH'nin, en sık ölçüm yöntemi klirens kavramına dayalıdır. Klirens plazmadan birim zamanda böbrek tarafından temizlenen madde miktarıdır. Bir maddenin (x) renal klirensi şu şekilde hesaplanır:

$$C_x = U_x \cdot V / P$$

Bu formülde; V idrar akım hızını (mL/dk),  $U_x$  ve  $P_x$  sırasıyla; x maddesinin idrar ve plazma konsantrasyonunu gösterir.  $C_x$  mL/dk şeklinde ifade edilir ve standart 1,73 m<sup>2</sup> olan erişkin vücut alanına göre standardize edilir.

Bir maddenin plazma klirensinin GFH'ye eşit olabilmesi için bu maddenin glomerül boyunca serbest olarak filtre olması, tübülüslerden reabsorbe veya sekrete edilmemesi, kalıtsal bir toksisiteye sahip olmaması veya böbrek fonksiyonunu etkilememesi gerekir. Klirens ölçümü için kullanılan bileşikler, ekzojen veya endojendirler (Tablo 2).

**TABLO 2:** Glomerüler filtrasyon hızını belirlemede yaygın olarak kullanılan ajanlar.

<b>Endojen ajanlar</b>
• Kreatinin
• Sistatin C
<b>Ekzojen ajanlar</b>
• İnülin
• İyotalamat (Nonradyoaktif)
• İyohekazol
• Radyonüklid ajanlar
99Tc-DTPA
51Cr-EDTA
125I- İyotalamat

DTPA: Dietilen triamin penta-asetik asit; EDTA: Etilen diamin tetraasetik asit.

## Endojen Ajanlar

### Kreatinin

Kreatinin, iskelet kaslarının intrasellüler bir komponentidir. Kas kontraksiyonunda yüksek enerji fosfat kısımlarının geçici depolanmasında ve transferinde görevlidir. Doğumda, plazma kreatinin değeri maternal konsantrasyonları yansıtır ve ekstrauterin yaşamın ilk günlerinde daha yüksek kreatinin değerlerine yol açar. Term doğumda, GFH yaklaşık 30 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> dir ve prematüre yenidoğanlarda bu değer daha düşüktür, ancak 18 ayda 104 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak normal erişkin düzeylerine ulaşır. Gelişen GFH ve rölatif kas kitlesi nedeniyle kreatinin konsantrasyonu da yaşla değişmektedir.

Kreatinin, hâlâ tartışılır bir şekilde klinik pratikte en uygun endojen ajandır. Ancak kreatinin konsantrasyonu kas kitlesi ile iyi koreledir, ancak çeşitli farmakolojik, fizyolojik ve patolojik olaylar serum konsantrasyonunu etkiler (Tablo 3).<sup>10</sup> Ayrıca böbrek hasarı bulunan hastalarda, kreatinin tübül sekresyonundan dolayı GFH olduğundan yüksek hesaplanabilir. Trimetoprim ve simetidin ile kreatininin tübül sekresyonu bloke edilerek, kreatinin klirensi daha doğru hesaplanabilir.

### Sistatin C

Sistatin C, düşük molekül ağırlıklı sabit hızda üretilen sistein proteinaz inhibitörü olarak etki eden

bir proteindir. Serbest olarak filtre edilir, sekrete edilmez ve total olarak geri emilir. İdrarda çok az atılır.<sup>11</sup> Proksimal tübülde katabolize olur. Yaş, cinsiyet, vücut kompozisyonu ve kas kitlesinden etkilenmez. Sadece serum örneği ile sonuca ulaşılır, idrar toplamak gerekmez. Ancak serum sistatin C düzeyi obezite, malignite, astım, nefrotik sendrom, hipotiroidi gibi bazı klinik durumlarda etkilenebilir (Tablo 4).<sup>12</sup>

## Ekzojen Ajanlar

### İnülin

İnülin (bir fruktoz polimeri), glomerüllerden serbest filtre olduğu, proteine bağlanmadığı, tübül geri emilime veya sekresyona uğramadığı için GFH ölçümünde altın standarttır. Bu nedenle  $C_x = C_{in} = GFH$ 'dir. Ancak ölçüm öncesi infüzyon gerektirmesi, idrar toplamadaki problemler, ölçüm

**TABLO 3:** Serum kreatinin düzeyini etkileyen faktörler.

Serum kreatininde artış	Serum kreatininde azalma
Hiperglisemi	Malnütrisyon
Ketotik durumlar	Diyette protein kısıtlaması
Sefalosporinler	Bilirubin
Flusitazin	İlerlemiş karaciğer hastalığı
Simetidin	Kız cinsiyet
Trimetoprim	İlerlemiş yaş
Aşırı egzersiz	
Pişirilmiş et	
Kreatin besin takviyesi	

**TABLO 4:** Serum sistatin C düzeyini etkileyen faktörler.

Serum sistatin C düzeyinde artış	Serum sistatin C düzeyinde azalma
Obezite	Nefrotik sendrom
Yüksek doz metilprednizolon	Hipotiroidi
Böbrek transplantasyonu	Siklosporin
Hipertiroid	Hipertrigliseridemi
Amyotrofik lateral skleroz	
Malignite	
Kemik iliği transplantasyonu	
Astım	
Yükselmiş C-reaktif protein	
Sigara kullanımı	
Kardiyak hastalıklar	



yöntemi ile ilgili endişeler ve maliyet nedeni ile çocuklarda kullanımı pratik değildir.<sup>13</sup>

### Nonradyoaktif İyotalamat

Nonradyoaktif iyotalamat, yüksek performans likit kromatografi kullanılarak ölçülebilir. 1 mg/dL plazma seviyesine ulaşmak için primer bir doz iyotalamat verilir. Sonrasında devam eden infüzyon ile serum düzeyi devam ettirilir. Üç yaşından küçükler 8 saatten uzun, 3 yaşından büyüklere 6 saatten uzun infüzyon yapılır. İnfüzyon kesilmeden 1 ve 2 saat önce ve sonunda kan örnekleri alınır. Son 3 örnekte %10'dan daha az değişim varsa hastalara klirens hesaplaması yapılabilir.<sup>14</sup>

### İyoheksol

İyoheksol artan bir şekilde inüline alternatif olarak kullanılmaktadır. Noniyonik, nonradyoaktif, düşük molekül ağırlıklı, glomerüler filtrasyon ile sadece plazmadan elimine olan ve inülin klirensi ile iyi korele bir ajandır.<sup>15,16</sup> Yüksek dozları, kontrastlı radyolojik incelemelerde kullanılır. Düşük dozlar, GFH ölçümü için kullanılmaktadır. Enjeksiyondan 24 saat sonra tamamen metabolize edilmeden idrarla atılır. Çok küçük plazma volümleriyle yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile kolaylıkla ölçülür.<sup>17</sup>

### Radyonüklid Ajanlar

Metabolik olarak vücutta üretilmeyen veya degrades edilmeyen, idrardan tümüyle atılan bir maddenin renal klirensi kompartmantal analiz yöntemiyle tek doz intravenöz enjeksiyonu takiben plazmadan kaybolma hızına bakarak hesaplanabilir. <sup>99</sup>Tc-DTPA, <sup>51</sup>Cr-EDTA ve <sup>125</sup>I-iyotalamat bu amaçla kullanılmaktadır. Gama kamera ile sayım yapılarak GFH hesaplanır. Aynı ayrı böbrek fonksiyonları hakkında da fikir verir. <sup>99</sup>Tc-DTPA, <sup>51</sup>Cr-EDTA klirensi inülin klirensi ile iyi korele iken <sup>125</sup>I-iyotalamat daha az koreledir.<sup>18-20</sup> Genelde <sup>99</sup>Tc-DTPA ve <sup>51</sup>Cr-EDTA klirensleri yenidoğanda kullanılmaz.

### TAHMİNİ GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI

#### Kreatinin Temelli Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

İdrar toplamadaki zorluk nedeni ile yalnızca serum kreatinine dayanan GFH hesaplama yöntemleri geliştirilmiştir.

Schwartz'a göre tahmini GFH (eGFH) formülü:

GFH (mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>): [Boy (cm)/serum kreatinin (mg/dL)]xk

k sabiti yaşa göre:

0,7 (adölesan erkeklerde)

0,55 (adölesan kız ve çocuklarda)

0,45 (term yenidoğanlar)

0,33 (preterm infantlar)

Ölçüm yöntemlerindeki değişiklikler nedeni ile son yıllarda bu formül ile GFH yaklaşık %20 kadar yüksek ölçülebileceği belirtilmiş ve k çarpanı 1,5-18 yaş arası, hafif orta kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda 0,413 ile değiştirilmiştir.<sup>16</sup>

Boy uzunluğu, kas kitlesini doğru yansıtmayacağı için ciddi obeziteli, malnütrisyonlu, ekstremitte amputasyonlu hastalarda bu eGFH formülleri dikkatli kullanılmalıdır.

#### Cockroft-Gault denkleminde göre eGFH:

eGFH: (140-yaş) (Vücut ağırlığı)/(72xS<sub>cr</sub>)

Bu formül, 12 yaştan büyük çocuklarda kullanılabilir. Ayrıca kızlarda 0,85'lik bir düzeltme faktörü kullanılır.

#### Sistatin C ile Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

Çeşitli sistatin C temelli eGFH hesaplama yöntemleri vardır. Ancak bunlar genellikle Schwartz yöntemine göre yatak başı için daha karmaşık ölçüm yöntemleridir. Ayrıca sıklıkla kreatinin temelli eGFH'ye göre sistatin C temelli eGFH daha doğru bulunmamıştır. Ancak 60 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> den daha düşük GFH'de hem kreatinin hem sistatin temelli (eGFH-kreatinin-sistatin) ölçümün daha kesin sonuç verdiği belirtilmiştir.<sup>21</sup>

#### Glomerüler Filtrasyon Hızının Çocukluk Çağındaki Seyri

Matür bir yenidoğanda, GFH ortalama 20,8±5 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olup hızla artarak 19 günlük olunca 46,9±12,5 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>'ye artar.<sup>20</sup>

GFH, prematür bebeklerde daha düşük olup, hızla artarak 18. ayda yaklaşık 104 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> ye yükselerek erişkin düzeylere ulaşır.<sup>14</sup>

## 2. TÜBÜLER FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bazı transport bozuklukları şüphesi dışında (bikarbonat kaybı, dirençli asidoz, idrar konsantrasyon bozukluğu vb), tübüler fonksiyonların değerlendirilmesi rutin olarak yapılmamaktadır. Tübüler fonksiyonların değerlendirmesi yapıldığında, tübüllerin reabsorbsiyon, sekresyon ve aynı zamanda konsantrasyon fonksiyonu değerlendirilmektedir. Reabsorbsiyon fonksiyonu için yaygın olarak kullanılan üriner solütler; sodyum, fosfat, glukoz, bikarbonat, kalsiyum ve amino asitlerdir. Daha ileri distal tübüler fonksiyonları değerlendiren potasyum, hidrojen iyon sekresyonu ve su geri emilim veya atılım için testlerdir.<sup>22,23</sup>

### Fraksiyonel Ekskresyon

Tübüllerin, solütleri geri emme kapasitesi solütün fraksiyonel ekskresyonu (FE) ile değerlendirilebilir. Bir solütün fraksiyonel atılımı şu formül ile hesaplanır:

(U: İdrar konsantrasyonu; P: Plazma konsantrasyonu; X: Solüt):

$$FE_X = [(U_X \times P_{\text{Kreatinin}}) / (P_X \times U_{\text{Kreatinin}})] \times 100$$

Bu hesaplama, 24 saatlik toplanan idrarda ve bu toplama sırasında alınan kan örneğindeki değerler ile yapıldığında en doğru sonuçları vermektedir.

### Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu

Tübüler bütünlüğün değerlendirilmesi için en çok kullanılan testtir. Hastanın, sodyum ve hacim durumunu gösterir. Prerenal hasar durumunda fraksiyone sodyum ekskresyonu (FENa) düşer (<%1), akut tübüler nekroz gibi tübül bütünlüğünün bozulduğu durumlarda ise FENa yükselir. Diüretik kullanan hastalarda yanlış yüksek bulunabilir. Ayrıca akut glomerülo nefrit, akut interstisyel nefrit, radyokontrast ilişkili nefropati, rabdomiyoliz, konjestif kalp yetersizliği gibi durumlarda yanlış olarak düşük olabilir. Bu hastalarda FE<sub>Üre</sub> daha ayırt edicidir. FE<sub>Üre</sub> <%35 olduğunda prerenal, >%50 olduğunda ise intrinsik akut böbrek hasarını desteklemektedir.<sup>23,24</sup>

### İdrar Kloru

İdrarda klor ölçümü, metabolik alkalozun tanısında yararlıdır. İdrar kloru 10 mmol/L'nin üzerinde ol-

ması metabolik alkalozun böbrek kaynaklı olduğuna işaret ederken, daha düşük idrar klor konsantrasyonları metabolik alkaloz nedeni olarak volüm daralmasını akla getirir.

### Kalsiyum

Üriner kalsiyum ölçümü, hiperkalsemi ve hipokalsemi, normokalsemik hiperkalsemi, paratiroid ve renal kalsiyum sensing reseptör fonksiyon değerlendirmesinde kullanılır. 24 saatlik idrarda >4 mg/kg/gün kalsiyum atılımı veya spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı infantlarda yaşla değişmekle birlikte 2 yaş üzerinde >0,2 mg/mg ise hiperkalsemi olarak tanımlanır.<sup>25,26</sup>

Sabah 2. idrarda aç olarak bakılan spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ile en iyi korele bulunmuştur.<sup>27</sup> Kas kitlesi düşük olan çocuklarda, idrar kreatinin düşüklüğü nedeni ile kalsiyum/ozmolalite oranı da kullanılabilir.

### Magnezyum

Magnezyum, henle kulpundan emilir. Normalde filtre olan magnezyumun %5 kadarı ekskrete edilir. Hipomagnezemide FE<sub>Mg</sub> %1'e kadar düşebilir, ancak >%5 ise tübüler kayıp düşünülmelidir.<sup>28,29</sup>

### Tübüler Fosfor Reabsorbsiyonu ve Maksimum Renal Tübüler Fosfat Eşiği

Renal fosfat geri emilimi bozuk olanlarda kan fosforu normal olabilir. Bu neden ile fosfor reabsorbsiyon bozukluğu düşünülen hastalarda, tübüler fosfor reabsorbsiyonu (TPR) ve maksimum renal tübüler fosfat eşiği (TmP) de hesaplanmalıdır. Fosfatın %85-95'i proksimal tübülden reabsorbe edilir. TPR >%85 normal, <%85 ise hiperparatiroidizm veya proksimal tübüler bozukluklar gibi idrar ile fosfat kaybı yapan hastalıklar düşünülür.

TPR aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$TPR\% = (1 - FE_P) \times 100$$

TPR, plazma fosfatındaki ve GFH'deki değişikliklerden de etkilenir. Bu neden ile TmP'de hesaplanmalıdır. TmP/GFH oranı GFH'ye göre düzeltilmiş maksimum fosfat eşiğidir. Tübüler fosfat kullanımını değerlendirmede en iyi yöntemdir.<sup>30</sup>

TmP/GFH oranının normal aralığı 2-15 yaş arası çocuklarda 3,6-7,6 mg/dL'dir.<sup>31</sup> Azalmış TmP/GFH oranı vitamin D eksikliği ve hiperparatiroidi, artmış oran ise hipoparatiroidizm ve psödohipoparatiroidizmde görülür. Şu şekilde hesaplanır:

$$\text{TmP/GFH} = \text{TPRxserum fosfat}$$

#### Glukoz

Glukoz, proksimal tübülden reabsorbe olur. Renal glukoz atılımı için serum eşik değeri 180 mg/dL'dir. Plazma konsantrasyonunun arttığı durumlarda veya serum glukoz değerinin normal olduğu Fankoni sendromu, sistinozis gibi proksimal tübüler hastalıklarda glukozüri görülür. Ancak bu durumlarda sıklıkla diğer tübüler fonksiyonlarda bozuktur.<sup>32</sup> Ailesel renal glukozüri ise izole glukozürinin olduğu benign nadir bir durumdur. Bu hastalıkta, proksimal tübülün S1 segmentinde bulunan SGLT2 glukoz taşıyıcısında bozukluk mevcuttur.<sup>33</sup>

#### İdrar Amino Asit Analizi

Amino asitler, hemen tamamen proksimal tübül-lerden geri emilir. Plazma konsantrasyonunu artıran durumlarda, Fankoni sendromu gibi jeneralize proksimal tübülopatilerde veya sistinüri, dikarboksilik asidüri gibi spesifik amino asit taşıyıcı defektlerinde aminoasidüri görülür.<sup>32,34</sup>

#### İdrar Potasyum Atılımı

İdrar potasyum atılımı, distal tübülde aldosteron etkisi ve distal tübüle ulaşan tuz ve su miktarı ile düzenlenir. Çocuklarda normal FE<sub>K</sub> atılımı %10-30 arasında değişir. Distal nefronda aldosteron etkisini görmek için transtübüler potasyum gradienti (TTPG) hesaplanır.

$$\text{TTPG} = (\text{U}_K / \text{S}_K) / (\text{U}_{\text{Osm}} / \text{S}_{\text{Osm}})$$

Hiperkalemili çocuklarda, TTPG <4,1 ise mineralokortikoid etkisini gösterir. Hipokalemide TTPG >2 ise aldosteron etkisinin devam ettiğini gösterir. TTPG sadece sodyumun yeterli distal tübüle geldiği durumlarda kullanılabilir.<sup>35</sup>

#### Renal Asit/Baz Homeostazisinin Değerlendirilmesi

Renal tübüler asidozisin tiplerini ayırmada aşağıdaki tetkiklerden yararlanır:

1. İdrar pH: Normal anyon gap'li asidozis olan RTA'da rölatif olarak alkali idrar mevcuttur. Ancak proksimal RTA'da (pRTA) distalde hâlâ proton ekskresyonu devam ettiği için idrar pH'si <5,5 olabilir.<sup>36</sup> Distal RTA'da (dRTA) ise sıklıkla >6,0'dır.<sup>37</sup>

2. FE<sub>HCO<sub>3</sub></sub>: pRTA'da %15 veya daha yüksektir.<sup>36</sup>

3. İdrar amonyum üretiminin değerlendirilmesi: Asidoza normal renal yanıt amonyum (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) ekskresyonunun artmasıdır. Amonyum ekskresyonunu değerlendirmek için 2 yöntem kullanılır:

$$\text{a) İdrar anyon açığı} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - \text{Cl}^-$$

Asidozise normal renal yanıt Cl<sup>-</sup>'deki artış nedeni ile negatif bir açıklıktır. Ancak dRTA'da defektif amonyum üretimine bağlı pozitif bir yanıtır.<sup>37</sup>

b) Eğer ölçülemeyen üriner anyonlardan şüpheleniliyorsa, idrar amonyum konsantrasyonu ölçülen ve hesaplanan idrar ozmolaritesi arasındaki farktan hesaplanabilir:<sup>38,39</sup>

$$\text{İdrar} = 0,5 \times (\text{Ozmolalite} - [2(\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{Üre} / 2,8 + \text{Glukoz} / 18])$$

20 mOzm/kg'ın altındaki değerler dRTA tanısını düşündürür.

4. Stimülasyon testleri:

a) Amonyum klor (NH<sub>4</sub>Cl) yükleme testi: NH<sub>4</sub>Cl yükleme sonrası idrar pH'si <5,5 ise normal, ancak >6,5 kalır ise dRTA için anlamlıdır.

b) Fludrokortizon ile birlikte furosemid yükleme testi: Yükleme sonrası normal koşullarda distal tübüle sodyum gelişi artar. İdrar pH'si azalır. Distal RTA'da bu azalma olmaz.

c) Asetazolamid yükleme testi: Sağlıklı kişilerde (idrara-kan pCO<sub>2</sub>) >20 mg/Hg olur. Distal RTA'da bu artış olmaz.

#### Ürat, Oksalat, Sitrat

Artmış serum ürik asit seviyeleri fazla üretim veya renal atılımın azalması nedeni ile olur. Tümör lizis sendromu, Lesch-Nyhan sendromu ve Tip 1 glikojen depo hastalığı fazla üretime sebep olan çocuklardaki en sık hastalıklardır. Azalmış serum ürik asit seviyeleri; hepatosellüler hastalık, Fankoni



sendromundaki gibi artmış renal kayıplar veya ksantin oksidaz aktivitesinde eksiklik nedeni ile oluşur. FE<sub>ÜA</sub> hem hipourisemi, hem de hiperurisemi de ayırıcı tanı için yararlıdır. Normal değerler çocuklarda %8, adolesanlarda %5 kadardır.<sup>40</sup> İki yaş üzerinde 24 saatlik idrarda atılım 520±145 mg/1,73 m<sup>2</sup>/gündür.<sup>41</sup>

Oksalat ve sitrat sıklıkla üriner sistem taşı olan hastalarda, hiperoksalüri ve hipositratüri tanısı için idrarda ölçülmektedir. Normal değerler, oksalat atılımı için 20-50 mg/1,73 m<sup>2</sup>/gün, sitrat için kızlarda >300 mg/g, erkeklerde 125 mg/g kreatinindir.<sup>42,43</sup>

### Renal Tübüler Konsantrasyon Yeteneği

Poliüri ve polidipsi ile ilişkili üriner konsantrasyon bozukluğu; vazopressin eksikliği (santral DI), vazopressin etkisinin kaybı (nefrojenik DI) veya primer polidipsi (>2 mL/m<sup>2</sup>/gün) nedeni ile oluşur.<sup>44</sup>

DI'dan şüphelenildiği zaman, 24 saatlik idrar toplanmalı ve hiperglisemi, hipokalemi ve hiperkalsemi gibi nedenler dışlanmalıdır. Poliüri infant ve çocuklarda >4 mL/kg/saat, yenidoğanlarda >6 mL/kg/saat olarak tanımlanmaktadır.<sup>45</sup> Sabah ilk idrarda, ozmolalite >800 mOsm/kg H<sub>2</sub>O ise konsantrasyon yeteneği normal olup ileri teste gerek yoktur. Bazal serum sodyum ve ozmolalite normal değerler içinde, ancak idrar ozmolalitesi <300 mOsm/kg ise su kısıtlama testi yapılmalıdır.<sup>45</sup>

### Renal Biyobelirteçler

Akut böbrek hasarının tanısı, serum kreatinin değerinde yükselmeye bağlı olarak konulur. Serum kreatinin değeri önemli derecede böbrek hasarı geliştikten sonra geç dönemde yükselmektedir. Bu nedenle böbrek hasarına daha erken tanı koymak,

riskli klinik durumlarda böbrek hasarı gelişimini önceden tahmin edebilmek için son yıllarda biyobelirteçler bulunmuştur.<sup>46,47</sup> Bunlardan renal dokuda normalde var olan ve renal hasar ile dolaşım içine salgılananlar; N-Asetil glukozaminidaz, gama glutamil transpeptidaz, böbrek hasar molekül-1 ve laktat dehidrogenazdır. Daha önce var olan, glomerülden serbest filtre ve tübüllerden reabsorbe olan biyobelirteçlerin ise renal hasar sırasında geri emilimi yeterli olmaz ve idrarda atılımı artar. Bunlara örnek; β<sub>2</sub>-makroglobulin, mikroalbuminüri, üriner sistatin-C ve retinol bağlayıcı protein-4'tür. Diğerleri ise renal hasar veya inflamasyon ile indüklenirler. Bunlar da nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, interlökin-18 ve osteopontindir. Biyobelirteçler ile ilişkili araştırmalar devam etmekte olup, şuan için altın standart bir biyobelirteç yoktur. Belki ileride biyobelirteç paneli ile renal hasarın yerini, düzeyini daha erken saptamak mümkün olacaktır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

*Makalenin Yazımı: Meral Torun Bayram, Gizem Yıldız; Eleştirel İnceleme: Gizem Yıldız.*

## KAYNAKLAR

- Fogazzi GB, Verdesca S, Garigali G. Urinalysis: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(6):1052-67. [Crossref] [PubMed]
- Edelmann CM Jr, Barnett HL, Stark H, Boichis H, Soriano JR. A standardized test of renal concentrating capacity in children. *Am J Dis Child.* 1967;114(6):639-44. [Crossref] [PubMed]
- Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* 1978;13(2):159-65. [Crossref] [PubMed]
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266. [PubMed]
- Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med.* 1983;309(25):1543-6. [Crossref] [PubMed]
- Houser M. Assessment of proteinuria using random urine samples. *J Pediatr.* 1984;104(6):845-8. [Crossref] [PubMed]
- Abitbol C, Zilleruelo G, Freundlich M, Strauss J. Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. *J Pediatr.* 1990;116(2):243-7. [Crossref] [PubMed]
- Assadi FK. Quantitation of microalbuminuria using random urine samples. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(2):107-10. [Crossref] [PubMed]
- Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, Giani M, Zolin A, Raimondi S, et al. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(7):1093-100. [Crossref] [PubMed]
- Rosner MH, Bolton WK. Renal function testing. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(1):174-83. [Crossref] [PubMed]
- Roald AB, Aukland K, Tenstad O. Tubular absorption of filtered cystatin-C in the rat kidney. *Exp Physiol.* 2004;89(6):701-7. [Crossref] [PubMed]
- Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004;65(4):1416-21. [Crossref] [PubMed]
- Levey AS, Greene T, Schluchter MD, Cleary PA, Teschan PE, Lorenz RA, et al. Glomerular filtration rate measurements in clinical trials. Modification of diet in renal disease study group and the diabetes control and complications trial research group. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4(5):1159-71. [PubMed] [PMC]
- Watt G, Omar F, Brink A, McCulloch M. Laboratory Investigation of the Child with Suspected Renal Disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, eds. *Pediatric Nephrology.* 7th ed. Heidelberg: Springer; 2016. p.613-36. [Crossref]
- Nilsson-Ehle P, Grubb A. New markers for the determination of GFR: iohexol clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney Int Suppl.* 1994;47:S17-9. [PubMed]
- Schwartz GJ, Mu-oz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629-37. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E, et al. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(2):257-63. [PubMed]
- Durand E, Prigent A. The basics of renal imaging and function studies. *Q J Nucl Med.* 2002;46(4):249-67. [PubMed]
- Odiind B, Hällgren R, Sohtell M, Lindström B. Is 125I iothalamate an ideal marker for glomerular filtration? *Kidney Int.* 1985;27(1):9-16. [Crossref] [PubMed]
- Guignard JP, Torrado A, Da Cunha O, Gautier E. Glomerular filtration rate in the first three weeks of life. *J Pediatr.* 1975;87(2):268-72. [Crossref] [PubMed]
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;367(1):20-9. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012;367(7):681. Erratum in: *N Engl J Med.* 2012;367(21):2060. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bagga A, Bajpai A, Menon S. Approach to renal tubular disorders. *Indian J Pediatr.* 2005;72(9):771-6. [Crossref] [PubMed]
- Delaney MP, Price CP, Lamb EJ. Kidney disease. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics.* 5th ed. London: Elsevier/Saunders; 2012. p.1523-607. [Crossref]
- Fahimi D, Mohajeri S, Hajizadeh N, Madani A, Esfahani ST, Ataei Net al. Comparison between fractional excretions of urea and sodium in children with acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(12):2409-12. [Crossref] [PubMed]
- Srivastava T, Schwaderer A. Diagnosis and management of hypercalciuria in children. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(2):214-9. [Crossref] [PubMed]
- Alconcher LF, Castro C, Quintana D, Abt N, Moran L, Gonzalez L, et al. Urinary calcium excretion in healthy school children. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(2):186-8. [Crossref] [PubMed]
- Foley KF, Boccuzzi L. Urine calcium: laboratory measurement and clinical utility. *Lab Med.* 2010;41(11):683-6. [Crossref]
- Cole DE, Quamme GA. Inherited disorders of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(10):1937-47. [PubMed]
- Bangert SK, Lapsley M. Renal tubular disorders and renal stone disease. In: Marshall W, Bangert SK, eds. *Clinical biochemistry-metabolic and clinical aspects.* 2nd ed. London: Churchill/Livingston; 2008. p.174-85.
- Singh J, Moghal N, Pearce SH, Cheatham T. The investigation of hypocalcaemia and rickets. *Arch Dis Child.* 2003;88(5):403-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Shaw NJ, Wheeldon J, Brocklebank JT. Indices of intact serum parathyroid hormone and renal excretion of calcium, phosphate, and magnesium. *Arch Dis Child.* 1990;65(11):1208-11. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bökenkamp A, Ludwig M. Disorders of the renal proximal tubule. *Nephron Physiol.* 2011;118(1):p1-6. [Crossref] [PubMed]
- Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(1):133-41. [Crossref] [PubMed]
- Duran N. Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, eds. *Laboratory guide to the methods in biochemical genetics.* 1st ed. Berlin: Springer; 2008. p.53-89. [Crossref] [PubMed]
- Choi MJ, Ziyadeh FN. The utility of the transtubular potassium gradient in the evaluation of hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(3):424-6. [Crossref] [PubMed]
- Haque SK, Ariceta G, Battle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(12):4273-87. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Escobar L, Mejia N, Gil H, Santos F. Distal renal tubular acidosis: a hereditary disease with an inadequate urinary H<sup>+</sup> excretion. *Nefrologia.* 2013;33(3):289-96. English, Spanish. [PubMed]
- Kim GH, Han JS, Kim YS, Joo KW, Kim S, Lee JS. Evaluation of urine acidification by urine anion gap and urine osmolal gap in chronic metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(1):42-7. [Crossref] [PubMed]

39. Halperin ML, Kamel KS, Goldstein MB. Tools to use to diagnose acid-base disorders. In: Halperin ML, Goldstein MB, Kamel KS, eds. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology- a Problem-Based Approach*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2010. p.39-59.[\[Crossref\]](#)
40. Stiburkova B, Bleyer AJ. Changes in serum urate and urate excretion with age. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19(6):372-6.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. Stapleton FB, Linshaw MA, Hassanein K, Gruskin AB. Uric acid excretion in normal children. *J Pediatr*. 1978;92(6):911-4.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. De Santo NG, Di Iorio B, Capasso G, Paduano C, Stamler R, Langman CB, et al. Population based data on urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate, phosphate and uric acid in children from Cimitile (southern Italy). *Pediatr Nephrol*. 1992;6(2):149-57.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Norman ME, Feldman NI, Cohn RM, Roth KS, McCurdy DK. Urinary citrate excretion in the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *J Pediatr*. 1978;92(3):394-400.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Saborio P, Tipton GA, Chan JC. Diabetes insipidus. *Pediatr Rev*. 2000;21(4):122-9; quiz 129.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Mishra G, Chandrashekhar SR. Management of diabetes insipidus in children. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15 Suppl 3(Suppl3): S180-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
46. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ. Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301(4):F697-707.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:463-93.[\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)