

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

PREDİYALİZ KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN  
ÇOCUKLARDA HASTALIK PROGRESYONUNA ETKİLİ  
OLAN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Havva İpek DEMİR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2019



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

PREDİYALİZ KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN  
ÇOCUKLARDA HASTALIK PROGRESYONUNA ETKİLİ  
OLAN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Havva İpek DEMİR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Dr. Öğretim Üyesi Nuran ÇETİN

ESKİŞEHİR  
2019

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Havva İpek DEMİR'e ait "Prediyaliz Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda Hastalık Progresyonuna Etkili Olan Faktörlerin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı: Dr. Öğr. Üyesi Nuran ÇETİN  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Üye: Doç. Dr. Aslı KAVAZ TUFAN  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Üye: Doç. Dr. Hakan ERDOĞAN  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Bursa Yüksek İht. Eğt ve Arş. Hst.  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun ..... Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, başta tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Nuran ÇETİN'e, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye ve tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

## ÖZET

**Demir H.İ. Prediyaliz Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda Hastalık Progresyonuna Etkili Olan Faktörlerin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2019.** Kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerül filtrasyon hızında (GFH) geri dönüşümsüz azalma olarak tanımlanan, son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleyebilen önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda, KBH tanısı ile takip edilen çocuklarda diyaliz öncesi dönemde hastalık progresyonuna etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada, 2009-2014 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından KBH tanısı ile takip edilen 25 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların başvuru anı, ikinci ve dördüncü yıldaki antropometrik ölçümleri, klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Glomerül filtrasyon hızının azalmasında rol oynayan faktörler araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen 25 hastada KBH'nin en sık böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalilerine bağlı geliştiği görüldü. Başvuru sırasında 10 (%40) hastada malnütrisyon, 15 (%60) hastada hipertansiyon (HT), 11 (%44) hastada proteinüri, 17 (%68) hastada hiperparatiroidi, 22 (%88) hastada hiperfosfatemi, 8 (%32) hastada hipoalbuminemi olduğu tespit edildi. Hastaların başvuru anındaki GFH ile dördüncü yıl izlemindeki GFH arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p=0.043$ ). Hastaların başvuru anındaki kreatinin değerleri ile izlem sırasında ikinci ve dördüncü yıldaki kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü (sırası ile ikinci yıl için  $p=0.001$ , dördüncü yıl için  $p=0.000$ ). Başvuru sırasında serum ürik asit yüksekliği ve HT varlığının GFH'de anlamlı değişime etki eden faktörler olduğu görüldü (sırası ile  $p=0.015$ ,  $p=0.001$ ). Kronik böbrek hastalığının progresyonuna neden olan faktörlerin belirlenmesi ve bu faktörlerin önlenmesine yönelik yapılacak çalışmalar çocuklarda SDBH'ye gidişi yavaşlatabilir. Ayrıca KBH'ye bağlı komplikasyonların erken dönemde saptanıp gerekli uygulamaların yapılması yaşam kalitesini artırmada etkili olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocukluk Çağı, Glomerüler Filtrasyon Hızı, Kronik Böbrek Hastalığı, Son Dönem Böbrek Hastalığı

## ABSTRACT

**Demir H.I. Evaluation of Factors Affecting Childhood Predialysis Chronic Kidney Disease. Eskisehir Osmangazi University of Medicine, Medical Specialty Thesis in Department of Pediatrics, Eskisehir, 2019.** Chronic kidney disease (CKD) is defined as irreversible reduction of glomerular filtration rate (GFR). It is an important health problem that can progress to end stage renal disease (ESRD). In our study, we aimed to evaluate the factors affecting disease progression in children who were followed up by the diagnosis of CKD. In this study, the files of 25 patients were retrospectively analyzed who were diagnosed and followed up by CKD between 2009 - 2014 in Eskisehir Osmangazi University of Medicine Pediatric Nephrology Department. At the time of presentation, second and fourth years, anthropometric measurements, clinical and laboratory findings of the patients were evaluated. The factors affecting the predialysis disease progression period were investigated. In this study, we found that CKD is mostly related to congenital anomalies of the kidney and urinary system. At the time of diagnosis, 10 patients (40%) had malnutrition, 15 patients (60%) had hypertension (HT), 11 patients (44%) had proteinuria, 17 patients (68%) had hyperparathyroidism, 22 patients (88%) had hyperphosphatemia and 8 patients (32%) had hypoalbuminemia. Statistically significant difference was found between GFR at admission and GFR at the fourth year follow-up ( $p = 0.043$ ). There was a statistically significant difference between creatinine levels at the time of presentation and creatinine values at second and fourth years during follow-up ( $p = 0.001$  for the second year and  $p = 0.000$  for the fourth year). At admission, serum uric acid elevation and hypertension (HT) were found to affect the significant changes in GFR ( $p = 0.015$  for serum uric acid,  $p = 0.001$  for HT), respectively.

Studies to determine the factors leading to the progression of CKD and to prevent these factors may slow the progression to ESRD in children. In addition, preventing the complications in early stages can improve life quality.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Childhood, End Stage Renal Disease, Glomerular Filtration Rate,

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Sınıflandırılması	2
2.3. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi	3
2.4. Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri	4
2.5. Kronik Böbrek Hastalığı Gelişim Mekanizması ve İlerlemesi	5
2.6. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesini Etkileyen Faktörler	6
2.6.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri	6
2.6.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	7
2.7. Kronik Böbrek Hastalığındaki Tedavi Yaklaşımları	8
2.8. Kronik Böbrek Hastalığında Görülen Komplikasyonlar ve Tedavileri	9
2.8.1. Büyüme Geriliği	9
2.8.2. Anemi	10
2.8.3. Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları	12
2.8.4. Kardiyovasküler Hastalıklar	14
2.9. Kronik Böbrek Hastalığı Yönetimi ve Tedavi Seçenekleri	16
2.9.1. Periton Diyalizi	17
2.9.2. Hemodiyaliz	18
2.9.3. Böbrek Nakli	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	23



5.	TARTIŞMA	40
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	52
	KAYNAKLAR	54

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ADE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ALP	Alkalen fosfataz
ARB	Anjiotensin reseptör blokeri
ATP	Adenozin trifosfat
BH	Büyüme hormonu
BE	Baz açığı
BUN	Kan üre azotu
Ca	Kalsiyum
CTGF	Connective tissue growth factor
DEA	Demir eksikliği anemisi
DOPPS	Diaysis Outcomes and Practice Patterns Study
EDTA	European Dialysis and Transplant Association
EPO	Eritropoetin
FGF-23	Fibroblast growth factor
FSGS	Fokal segmental glomerüloskleroz
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
Hb	Hemoglobin
HCO <sub>3</sub>	Bikarbonat
HD	Hemodiyaliz
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	Hipertansiyon
HÜS	Hemolitik üremik sendrom
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KB	Kan basıncı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KVS	Kardiyovasküler sistem
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MKDB	Multikistik displastik böbrek
NAPRTCS	North American Renal Transplant Cooperative

NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NKF-KDOQI	National Kidney Foundation Kidney Outcomes Quality Initiative
P	Fosfor
PD	Periton diyalizi
PDGF	Platelet derived growth factor
Pmarp	Per million of the age related population
PUV	Posterior üretral valv
PTH	Parathormon
rHuEPO	Rekombinant insan eritropoetini
ROD	Renal osteodistrofi
RRT	Renal replasman tedavisi
SAPD	Sürekli ayaktan periton diyalizi
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
SDBK	Serum demir bağlama kapasitesi
SSPD	Sürekli siklik periton diyalizi
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
SVKİ	Sol ventrikül kitle indeksi
TGF- $\beta$	Transforming growth factor
TNF- $\alpha$	Tümör nekrozis faktör alfa
UPD	Üreteropelvik darlık
UVD	Üreterovezikal darlık
VKİ	Vücut kitle indeksi
VUR	Vezikoüreteral reflü

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
<b>4.1.</b> Kronik Böbrek Hastalığı Nedenlerinin Şematik Olarak Gösterimi.	24
<b>4.2.</b> ROC Eğrisi.	39

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1 NKF-K/DOQI Sınıflandırmasına Göre Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri.	3
2.2. Avrupa Ülkelerinde Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi.	4
2.3. Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı ve Son Dönem Böbrek Hastalığı Nedenleri (Italkid Çalışması Verileri) (16).	5
2.4 NHANES III Yaşa ve Cinsiyete Göre Normal Hemoglobin Değerleri (57).	10
2.5 Kronik Böbrek Hastalığında Görülen Aneminin Başlıca Nedenleri.	11
2.6 Kronik Böbrek Hastalığı Evrelerine Göre Serum Ca, P, ALP ve PTH Kontrol Sıklığı ve Hedef PTH Değerleri.	14
2.7 Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları için Risk Faktörleri (69).	15
4.1. Hastaların Tanı Anındaki Demografik Özellikleri.	23
4.2. Hastalarda Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi.	24
4.3. Hastaların Başvuru ve İzlem Sırasındaki Laboratuvar Değerleri.	25
4.4. Başvuru Anında Glomerüler Filtrasyon Hızı ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.	28
4.5. Başvuru Anında Hiperparatiroidi Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri.	30
4.6. Başvuru Anında Hiperfosfatemi Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri.	31
4.7. Başvuru Anında Hipoalbuminemi Olan ve Olmayan Hastaların Laboratuvar Bulguları.	32
4.8. Başvuru Anında Hipoalbüminemi Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri.	33
4.9. Konik Böbrek Hastalığı Etiyolojisinde Doğumsal Üriner Sistem Anomalisi Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.	34
4.10. Başvuru Anında Asidoz Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri.	35
4.11. Başvuru Anında Proteinüri Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri.	36
4.12. Başvuru Anında Hipertansiyon Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri.	37
4.13. Hastaların Başvuru Anı, İkinci ve Dördüncü Yılda Laboratuvar Değerleri Arasındaki Farklılıklar.	38

4.14. Glomerüler Filtrasyon Hızında Anlamlı Değişme Olan ve Olmayan Hastaların Özellikleri.	39
---	----

## 1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerüler filtrasyon hızında (GFH) geri dönüşümsüz azalma olarak tanımlanan, çocuklarda ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilen önemli bir sağlık sorunudur. Altta yatan nedenden bağımsız olarak KBH zaman içinde son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerlemektedir. KBH'nin prognozu, gelişebilecek sistemik komplikasyonlara bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. SDBH ise tedavisi zor ve pahalı olan ölümcül olabilen bir durumdur (1-3).

Kronik böbrek hastalığı erişkin yaş grubunda çoğunlukla diyabetes mellitus ve hipertansiyona (HT) bağlı gelişmekle birlikte, çocuklarda genellikle böbreğin ve üriner sistemin doğumsal bozukluklarına, çeşitli kalıtsal ve metabolik hastalıklara bağlı gelişebilmektedir.

Kronik böbrek hastalığının klinik bulguları altta yatan böbrek hastalığına bağlı olarak çeşitlilik gösterebilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızındaki ilerleyici azalma nitrojen atık ürünlerinin birikimine, aşırı renin yapımına, volüm yüklenmesine ve sodyum retansiyonuna neden olarak HT'ye neden olmaktadır. Kalsitriolün (1.25 dihidroksikolekalsiferol) böbrekte bozulmuş yapımı hiperfosfatemi, hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidi ile karakterize renal osteodistrofiye (ROD), azalmış eritropoetin (EPO) yapımı ise anemiye neden olmaktadır. Yetersiz kalsiyum alımı, anemi, metabolik asidoz ve ROD büyüme-gelişme geriliğine, azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi hiperlipidemiye, bozulmuş granülosit fonksiyonları ise enfeksiyon sıklığında artışa neden olmaktadır (4).

Çocukluk yaş grubunda KBH yönetimi, etiyolojide rol alan faktörün ortadan kaldırılmasından ziyade, SDBH'ye gidişin yavaşlatılması, yaşam kalitesinin artırılması, normal büyüme-gelişmenin ve bilişsel yetilerin kazanılmasının sağlanmasını içeren multidisipliner bir yaklaşım ile olmalıdır.

Kronik böbrek hastalığının progresyonuna neden olan faktörlerin belirlenmesi ve bu faktörlerin önlenmesine yönelik yapılacak çalışmalar çocuklarda SDBH'ye gidişi yavaşlatabilir. Ayrıca, KBH'ye bağlı komplikasyonların erken dönemde saptanıp gerekli uygulamaların yapılması yaşam kalitesini artırmada etkili olabilir.

Çalışmamızda, KBH tanısı ile takip edilen çocuklarda diyaliz öncesi dönemde hastalık progresyonuna etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı, SDBH ile sonuçlanabilen ve farklı nedenlere bağlı oluşabilen geri dönüşümsüz böbrek hasarı olarak adlandırılmaktadır (5). Kronik böbrek hastalığı çocuklarda erişkin popülasyona oranla daha az görülmekle birlikte son yıllarda insidansında artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, hastaların izleminde gelişebilecek komplikasyonlar nedeni ile KBH çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Son dönem böbrek hastalığına ilerlemesi nedeni ile hastalara renal replasman tedavisi uygulanması gerekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2013 yılı verilerine göre 9921 çocukta, Avrupa ülkelerinde 2011 yılı verilerine göre ise 0 - 14 yaş arası 3595 çocukta renal replasman tedavisi gereksinimi olması KBH'nin önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir (6).

### 2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Sınıflandırılması

Kronik böbrek hastalığı, böbrek hasarı bulgularının üç ay ya da daha uzun süre var olması veya böbrek hasarı olsun ya da olmasın, altta yatan hastalıktan bağımsız olarak GFH'nin üç ay ya da daha uzun süre ile 60 ml / dak / 1.73 m<sup>2</sup> nin altına inmesi olarak tanımlanmaktadır (7). Böbrek hasarı bulguları; böbrek biyopsisinde, kan, idrar tetkiklerinde veya görüntüleme yöntemlerinde bozulma olması veya hastaya böbrek nakli yapılmış olması olarak sıralanabilir (7).

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan serum kreatinin düzeyinde artış ya da GFH'nin azalması, genellikle nefron sayısının %50'sinden fazlasında kayıp olduğunda gözlenmektedir (8). GFH'nin yıllara göre azalma oranı ve hastalığın progresyon hızı altta yatan nedene göre değişiklik gösterebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu saptanan bir olguda; üç aydan uzun süren azotemi, uzun süreli üremik belirti ve bulgularının varlığı, ROD'nin eşlik etmesi, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, idrar sedimentinde geniş silendirler ve radyolojik incelemelerde bilateral küçük böbrekler olması kronik hastalığı destekleyen göstergeleridir. Bu özellikler KBH'yi akut böbrek hasarından ayırmada yardımcı olabilir (9).

National Kidney Foundation Kidney Outcomes Initiative (NKF-K/DOQI), hastalığın ağırlığının derecelendirilmesi ve beklenen komplikasyonların gösterilmesi amacı ile KBH'nin beş evrede incelenmesini önermektedir (10). NKF-K/DOQI



sınıflandırmasına göre KBH Evreleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir. Glomerüler filtrasyon hızı genellikle kreatinin klirensi veya serum kreatinin konsantrasyonu ile belirlenmektedir. Kreatinin klirensinin hesaplanması 24 saatlik idrar toplanmasıyla yapılmakta ve küçük çocuklarda sıkıntı yaşanmaktadır. Bu nedenle çocuklarda serum kreatininini ve boyu kullanılarak GFH hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılabilir (7).

#### **Schwartz formülü**

$$\text{GFH (ml / dak / 1.73 m}^2\text{)} = k \times \text{Boy (cm)} / \text{Serum kreatinin (mg / dL)}$$

(k<1 yaş için 0.45, ergenlik çağındaki erkekler için 0.70, diğerleri için 0.55)

#### **Kreatinin klirensi (GFH):**

İdrar kreatininini x İdrar hacmi x 1.73 / Serum kreatinin x 1440 x Vücut yüzey alanı

#### **Normal değerler;**

Yenidoğan... 11 ml / dak / 1.73 m<sup>2</sup>

6 - 12 ay...100 ml / dak / 1.73 m<sup>2</sup>

2 yaş - erişkin...125 ml / dak / 1.73 m<sup>2</sup>

**Tablo 2.1** NKF-K/DOQI Sınıflandırmasına Göre Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri.

<b>EVRE</b>	<b>GFH</b>	<b>TANIM</b>
1	90	Normal ya da yüksek GFH’li böbrek hasarı
2	60 - 89	Hafif azalmış GFH’li böbrek hasarı
3	30 - 59	Orta azalmış GFH’li böbrek hasarı
4	15 - 29	Ağır azalmış GFH’li böbrek hasarı
5	<15 veya diyaliz	Son dönem böbrek hastalığı

GFH; Glomerüler filtrasyon hızı.

### **2.3. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi**

Türkiye’de çocuklarda KBH epidemiyolojisi ile ilgili net veriler olmamakla birlikte hastalığın insidansının ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değiştiği belirtilmektedir. İtalya’da 20 yaş altı çocuklarda yapılan popülasyon bazlı prospektif İtalya projesinde KBH insidans ve prevalansı incelenmiş ve elde edilen veriler Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Bu çalışmada GFH < 75 ml / dak / 1.73 m<sup>2</sup> eşik değeri olarak kabul edilmiş ve 1995-2000 yılları arasında KBH insidansının yaşa bağlı popülasyonda milyonda 12.1 olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde Belçika, İspanya, İsveç, Fransa, Sırbistan ve Türkiye’de de ortalama KBH insidansının yaşa bağlı popülasyonda (pmarp) milyonda 11.9; prevalansının ise milyonda 68.9 olduğu gösterilmiştir (11). ( Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Avrupa Ülkelerinde Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi.

Ülke	İtalya	Belçika	İspanya	İsveç	Fransa	Sırbistan	Türkiye
İzlem periyodu	1990-2000	2001-2005	2007-2008	1986-1994	1975-1990	2000-2009	2005
Hasta sayısı	1197	143	605	118	127	336	282
Çalışmaya dahil edime kriterleri	0-19 yaş GFH<75	0-19 yaş KBH evre 3-5	0-17 yaş KBH evre 2-5	0.5-15 yaş GFH<30	0-15 yaş serum kreatinin>133 (<2 yaş için) veya >175 (>2 yaş için)	0-18 yaş KBH evre 2-5	0-18 yaş GFH<75
Değerlendirilen hasta sayısı (milyon)	16.8	2.4	11.3	1.7	0.5	1.7	24
İnsidans (pmarp)	12.1	11.9	8.7	7.7	10.5	14.3	11.9
Prevalans (pmarp)	74.7	56	71.7	59	66	96.1	
Erkek/kız oranı	2.0	1.3	1.9	1.6	1.4	1.7	1.3
Tanı yaşı	6.9 mean	3.0 median	3.9 mean	3.3-11.3 (konjenital-kazanılmış bozukluklarda) (median)	6.3-10.6 (konjenital-kazanılmış bozukluklarda) (median)	5.2 (median)	8 (mean)

KBH; Kronik böbrek hastalığı, GFH; Glomerüler filtrasyon hızı, pmarp; per million of the age related population.

#### 2.4. Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri

Erişkin yaş grubunda KBH’nin en sık nedenleri HT ve diabetes mellitus olmakla birlikte çocuk hastalarda KBH etiyojisi erişkinlerdekinden farklılık göstermektedir (12).

Çocuklarda KBH doğumsal, edinsel veya metabolik kemik hastalıklarına bağlı gelişebilmektedir. Ayrıca hastalığın etiyojisi farklı yaş gruplarında değişkenlik gösterebilmektedir. Beş yaş altı çocuklarda KBH en sık renal hipoplazi, displazi ve/veya obstruktif üropati gibi doğumsal bozukluklara bağlıdır. Beş yaşın üzerinde edinsel hastalıklar (çeşitli glomerülo nefrit tipleri) ve kalıtsal hastalıklar (ailesel juvenil nefronofitizi, Alport Sendromu) daha sık görülmektedir. Ayrıca metabolik hastalıklar (sistinozis, hiperoksalüri) ve bazı kalıtsal hastalıklar (polistik böbrek

hastalığı) da tüm çocukluk çağı boyunca KBH'ye neden olabilmektedir (13). Çocuklarda KBH ve SDBH'ye sebep olan etiyolojik faktörlerin prevalansı Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.3.** Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı ve Son Dönem Böbrek Hastalığı Nedenleri (Italkid Çalışması Verileri) (16).

Hastalık	KBH olan olgularda prevalans (%)	SDBH olan olgularda prevalans (%)
Malformasyonlara eşlik eden hipodisplazi	43.6	27.1
Malformasyonlara eşlik etmeyen hipodisplazi	13.9	12.5
Nörojenik mesane	3.7	12.5
Kronik glomerülonefrit	2.6	6.1
FSGS	1.8	4.6
Konjenital nefrotik sendrom	1.1	1.9

KBH; Kronik böbrek hastalığı, SDBH; Son dönem böbrek hastalığı, FSGS; Fokal segmental glomerüloskleroz.

## 2.5. Kronik Böbrek Hastalığı Gelişim Mekanizması ve İlerlemesi

Kronik böbrek hastalığının gelişimi böbrek hasarına neden olan birçok faktöre bağlıdır. Hastalığın ilerlemesinde altta yatan neden önemli rol oynamaktadır. Zaman içerisinde KBH'ye neden olan durumlarda tubulointerstisyel fibrosis atrofi ile birlikte doku kaybı gelişerek renal raplasman tedavisine (RRT) gidiş hızlanmaktadır (13).

Böbrek hasarının altta yatan nedeninden bağımsız olarak glomerül kaybı nedeni ile oluşan geride kalan nefronda hiperfiltrasyon hasarı KBH gelişmesinde son ortak yolu oluşturmaktadır. Nefronlar kaybedilirken, geride kalan nefronlarda yapısal ve fonksiyonel hipertrofi gelişir. Bu hiperfiltrasyon geçici olarak böbrek fonksiyonlarını korumaya yardımcı olsa da zamanla artmış hidrostatik basınç kapiller

duvar bütünlüğüne direkt olarak hasar vermeye başlar. Bu durum da geride kalan glomerüllerde ilerleyici fonksiyon kaybına neden olmaktadır.

Proteinüri KBH gelişmesinde rol oynayan faktörlerden bir diğeridir. Glomerüler hasar nedeni ile kapiller duvarı geçen proteinler tübüler hücrelere direkt toksik etki ile veya monosit/makrofajları toplayarak glomerüler skleroz ve tübülointerstisyel fibroz gelişimine katkıda bulunabilir. Hipertansiyon, KBH'nin seyirinde gelişebilen bir komplikasyon olmakla birlikte kendisi de KBH'ye yol açabilmektedir. Kontrol edilmemiş HT arteriyolar nefrosklerozun ve hiperfiltrasyon zedelenmesinin artmasına neden olarak hastalığın ilerlemesini hızlandırmaktadır.

Hiperfosfatemi KBH seyirinde görülebilen metabolik bozukluklardan biridir. Renal interstisyum ve kan damarlarında kalsiyum fosfat birikimine neden olarak hastalığın ilerlemesini artırır (4). Bunlara ek olarak hiperfosfatemi paratiroid bezleri üzerine olan hem direkt hem indirekt etki ile paratiroid hormon (PTH) sentez ve salınımını artırır (14). Fosfordan düşük beslenen ratlarda PTH mRNA seviyelerinde posttranskripsiyonel bir azalma gözlenmiştir (15). Hiperfosfatemi, ikincil hiperparatiroidiye ve paratiroid bezler üzerinde kalsitriol direncine neden olarak morbidite ve mortalite gelişimine katkıda bulunur.

Hiperlipidemi ise oksidan aracılı hasarla glomerüler fonksiyonları kötü yönde etkileyebilmektedir.

## **2.6. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesini Etkileyen Faktörler**

Kronik böbrek hastalığı gelişimi ve ilerlemesinde etkili olan değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri mevcuttur. Düşük doğum ağırlığı, prematürite, önceden geçirilmiş akut böbrek hasarı, genetik faktörler, düşük GFH değiştirilemez risk faktörleri; HT, proteinüri, obezite, asidoz, anemi, sigara maruziyeti değiştirilebilir risk faktörleridir. Artmış serum ürik asit düzeyi, glomerüler hiperfiltrasyon, hiperfosfatemi, yüksek plazma fibroblast growth factor-23 (FGF23) düzeyleri ve metabolik sendrom ise KBH ilerlemesine katkıda bulunan faktörlerdir (16).

### **2.6.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri**

#### **Fetal programlama**

Prematürite öyküsü olan ve düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeklerin nefron sayısının az ve böbrek kütlelerinin düşük olması KBH ve erişkin dönemde HT riskini

artırmaktadır (17, 18). Prematürite ve düşük doğum ağırlığı öyküsü olan çocuklarda HT riskinin artmış olmasının, intrauterin gelişimin kritik bir aşamasında olumsuz bir etkilenmeye bağlı olabileceği düşünülmektedir (19).

### **Geçirilmiş akut böbrek hasarı**

İnsanlar ve deneysel modellerde yapılan çalışmalarda geçirilmiş akut böbrek hastalığı öyküsünün kronik, ilerleyici böbrek hastalığı gelişimine zemin hazırladığı gösterilmiştir. Çünkü böbrekler hipoksik hasara son derece duyarlıdır (20, 21). Akut böbrek hasarı ile gelişen inflamatuvar süreç ile beraber vasküler endotel ve proksimal tübül hasarı oluşmaktadır. Hücre hasarı sonucu tübül epitelinin niteliği değişmektedir ve bu değişiklikler KBH ve SDBH gelişim riskini artırmaktadır (22).

### **Tanı anındaki böbrek fonksiyonları**

Klinik tanı anındaki düşük GFH, SDBH gelişme riskini artırmaktadır (23). Bu durum, erken tanı ve tedavi aşamasının gecikmiş olmasına bağlı olabilir.

### **Genetik risk faktörleri**

Yapılan çalışmalar genlerdeki farklılıkların bireylerin böbrek hasarına yatkınlıklarında, hasarın ilerlemesinde ve tedaviye yanıtlarında etkili olduğu göstermiştir (24). Örneğin; anjiotensin dönüştürücü enzimin (ADE) geninde oluşan delesyon ADE aktivitesinde artış ile sonuçlanmaktadır. Homozigot ADE / D genotipinin daha ağır böbrek hastalıkları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (25).

## **2.6.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri**

### **Hipertansiyon**

Hipertansiyon, KBH olan çocuklarda sık gözlenen bir durumdur ve hastalığın evresi ilerledikçe görülme sıklığı artmaktadır. Patogenezi multifaktöriyeldir ve çocukluk çağı SDBH'de önemli bir morbidite nedenidir (26).

### **Proteinüri**

Kronik böbrek hastalığında immünolojik hasar, mezengial fonksiyon bozukluğu, HT ve glomerüler hiperfiltrasyon nedeni ile oluşan glomerüler ve tübülointerstisyel hasar sonucu proteinüri gelişmektedir (27).

### **Obezite**

Artmış vücut kitle indeksi (VKİ) böbrek hastalığı olmayan olgularda da proteinüri ve düşük GFH gelişimine neden olabilmektedir (26). Ayrıca yağ dokusu artışı kan adiponektin düzeyini azaltıp leptin ve resistin düzeylerini artırarak

inflamasyon, oksidatif stres, bozulmuş lipid metabolizması, renin-anjiotensin-aldosteron sistem aktivasyonu, insülin artışı ve insülin direncine neden olarak KBH gelişimine zemin hazırlamaktadır (28-33).

### **Anemi**

Kronik böbrek hastalığında aneminin en önemli sebebi eritropoetin (EPO) eksikliğidir (26). Glomerüler filtrasyon hızının 35 ml / dak / 1,73 m<sup>2</sup>'nin altına inmesi ile EPO üretiminde yetersizlik ortaya çıkmaktadır. Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma Grubu, evre 5 KBH olan çocuklarda aneminin artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (34).

### **Hiperürisemi**

Kronik böbrek hastalığında renal fonksiyonların bozulmuş olması ürik asit atılımının azalmasına yol açmakta ve yüksek ürik asit düzeyi hastalığın ilerlemesine neden olmaktadır (35). Ayrıca obez hastalarda ürik asit yüksek seyretme eğilimindedir ve obezite zaten KBH için bir risk faktörüdür (36).

Erişkinlerde yapılan çalışmalar, yüksek serum ürik asit düzeyinin GFH'de hızlı düşüşle ilişkili olduğunu göstermektedir (37).

### **Kalsiyum-fosfor metabolizması bozuklukları**

Glomerüler filtrasyon hızının azalması ile birlikte böbreğin eksresyon ve reabsorbsiyon yeteneği azalır. Başlangıçta tübüler fosfor ekskresyonu artarak serum fosfor düzeyi normal sınırlarda tutulursa da ilerleyen böbrek hasarı ile birlikte fosfor ekskresyon yeteneği kaybolur ve hiperfosfatemisi ile hiperparatiroidi gelişir (38). Parathormon düzeylerinin uzun süre yüksek seyretmesi ROD gelişimine neden olur. North American Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) verilerine göre hiperparatiroidizm, hiperfosfatemisi, hipokalsemi ve D vitamini yetersizliği böbrek hasarını artırmakta ve SDBH'ye gidişi hızlandırmaktadır (39).

## **2.7. Kronik Böbrek Hastalığındaki Tedavi Yaklaşımları**

Kronik böbrek hastalığındaki standart tedavi yaklaşımı altta yatan nedenin düzeltilmesi, sistemik ve böbrek içi HT'nin regüle edilmesi ve böylece komplikasyon gelişiminin önlenmesi şeklindedir. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörlerinin (ARB) kullanımının HT ve proteinüri kontrolünü sağladığı ve KBH'nin SDBH'ye ilerlemesini yavaşlattığı bilinmektedir (40).

## 2.8. Kronik Böbrek Hastalığında Görülen Komplikasyonlar ve Tedavileri

### 2.8.1. Büyüme Geriliği

Büyüme geriliği KBH olan çocukların yaklaşık % 35'inde görülebilen önemli bir komplikasyondur (41). Yapılan çalışmalar KBH olan çocuklarda boy uzunluğunun en çok etkilenen antropometrik parametre olduğunu göstermektedir (42, 43). Pediatrik SDBH olan hastalarda yaygın görülen büyüme geriliği ve kaşeksinin nedenleri, yetersiz enerji alımı, üremik toksisite, anemi, metabolik ve endokrin anormalliklerin çoklu etkileşimidir (44). Erken çocukluk döneminde büyüme, tiroid hormonları ve büyüme hormonunun (BH) etkisi altındadır. Asidoz, ikincil hiperparatiroidizm, elektrolit dengesizlikleri KBH olan çocuklarda büyüme geriliğine katkıda bulunmaktadır. Bu dönemde malnütrisyon da sık görülmektedir. Bu nedenle, çocukluk döneminde yeterli enerji ve protein alımının sağlanması oldukça önemlidir (45). Enerji alımı KBH olan çocuklarda sağlıklı çocuklar için önerilen günlük kalori ihtiyacının en az %80'i, protein alımı ise sağlıklı çocuklar için önerilen protein alımının %100'ü olmalıdır (45, 46). Daha büyük çocuklarda beslenme önemli olmakla birlikte sadece beslenme desteği ile normal büyüme yakalanamamaktadır. Çünkü adölesan dönemde pubertenin başlaması ile birlikte östrojen ve testosteron artışına bağlı BH ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) aksı aktif hale gelmektedir. Kronik böbrek hastalığı olan adölesanlarda puberte gecikmesi hipotalamustan pulsatil olarak salınan gonadotropin salgılatıcı hormonun salınımındaki bozukluğa bağlı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca BH'nin artmış pituiter salınımı ve azalmış renal klirensi nedeni ile serum BH düzeyleri yüksek bulunmakta; ancak karaciğerdeki BH reseptörleri azalmakta ve reseptör sonrası sinyal iletimindeki değişiklikler sonucunda IGF-1 sentezi azalmaktadır. Sonuç olarak KBH olan çocuklarda büyüme geriliğinden BH duyarsızlığı veya direnci sorumlu hale gelmektedir (47). SDBH gelişmeden önce BH tedavisi alan çocuklar büyümeyi yakalayabilmektedir (48, 49). NKF-KDOQI rehberi de KBH evresi 2-5 arasında olan çocuklarda, en az üç ay süre ile beslenme desteği ve metabolik anormalliklerin kontrolüne yanıt vermeyenlerde, büyümenin sağlanması için rekombinant BH kullanılmasını önermektedir (50).

### 2.8.2. Anemi

Anemi, çocukluk çağında görülen KBH'nin en yaygın görülen komplikasyonlarından biridir. Düzeltilmeyen anemi önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir (34, 51). Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda anemi; NKF-KDOQI tarafından, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III verilerine göre yaşa ve cinsiyete göre belirlenen normal hemoglobin (Hb) değerinin 5. persentilinin altında olması şeklinde tanımlanmıştır ve bu değerler Tablo 2.4'te gösterilmiştir (52).

**Tablo 2.4** NHANES III Yaşa ve Cinsiyete Göre Normal Hemoglobin Değerleri (57).

Yaş (yıl)	Erkekler için Hb 5. persentil değeri (g / dL)	Kızlar için Hb 5. Persentil değeri (g / dL)
1-2	10,7	10,8
3-5	11,2	11,1
6-8	11,5	11,5
9-11	12	11,9
12-14	12,4	11,7
15-19	13,5	11,5

Hb; Hemoglobin.

Çocukluk yaş grubundaki çalışmalar prediyaliz KBH'de anemi prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir (26). Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma Grubu, evre 5 KBH olan çocuklarda aneminin artmış mortalite oranı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (34). Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda görülebilen iştahsızlık, egzersiz intoleransı, algılama sorunları ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gibi durumların Hb konsantrasyonu ile ilişkili olabildiği bilinmektedir (53-57). Kronik böbrek hastalarında anemi gelişmesinde ana faktör EPO üretimindeki yetersizlik olmakla birlikte, üremi ile eritrositlerin ömrünün kısalması, üremi sonucu oluşan iştahsızlık ve beslenme bozukluğu sonucu oluşan demir eksikliği, ozmolalitenin azalması ile oluşan hemoliz, diyaliz ile kan kaybı, üreminin trombosit fonksiyonlarını bozması ve kanamaya meyil artışı da etkili faktörlerdir. Kronik böbrek hastalığında genellikle EPO eksikliğine bağlı normokrom normositik anemi olmakla birlikte demir eksikliği ağırlıkta ise hipokrom mikrositik, folat eksikliği belirgin ise megaloblastik



anemi olabilmektedir (58). KBH’de anemiye neden olan başlıca durumlar Tablo 2.5’te gösterilmiştir.

**Tablo 2.5** Kronik Böbrek Hastalığında Görülen Aneminin Başlıca Nedenleri.

<b>Eritropoetin eksikliği</b>
<b>Demir eksikliği</b> Diyetle alım eksikliği Gastrointestinal yol veya menstrüasyon ile kayıp Barsakta emilim yetersizliği
<b>Kronik inflamasyon</b> Diyalize bağlı kompleman aktivasyonu yolu ile Sistemik inflamatuvar hastalıklar (Sistemik lupus eritematozus, Wegener granuloatozus, vb) Cerrahi prosedürler
<b>Kemik iliği baskılanması</b> İnhibitör faktörler Hiperparatiroidizm İmmüsupresif ilaç kullanımı
<b>Artmış kırmızı küre yıkımı</b> Karnitin eksikliği Hemolitik üremik sendrom
<b>Malnütrisyon</b> Vitamin B12 veya folat eksikliği Karnitin eksikliği
<b>Alüminyum toksisitesi</b>

KBH; Kronik böbrek hastalığı.

Glomerüler filtrasyon hızının 35 ml / dak / 1.73 m<sup>2</sup>’nin altına inmesi ile EPO üretiminde yetersizlik ortaya çıkmaktadır. Eritropoetin, 165 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı yaklaşık 34000 dalton olan glikoprotein yapıda bir hormondur. Eritropoetide görevlidir. Prenatal dönemde karaciğer, doğum sonrası böbrekler tarafından sentezlenmektedir (59). Böbrekte EPO üretimi perisitlerde gerçekleşmektedir. Kronik böbrek hastalığında perisitler miyofibroblastlara farklılaşmakta ve EPO üretim yeteneği azalmaktadır.

Rekombinant insan eritropoetini (rHuEPO) KBH ilişkili anemide yaklaşık 20 yıldır güvenle kullanılmaktadır (60). İlacın başlangıç dozu hastanın ihtiyacına ve hastalığının evresine göre belirlenmektedir. Evre I-IV KBH olanlar ve Evre V olup

periton diyalizi (PD) ile takip edilen hastalarda cilt altına uygulanacak rHuEPO'nun başlangıç dozu haftada 2 kez, 100 ünite/kg/hafta'dır. Beş yaş altındaki çocuklarda veya başlangıçta ağır anemisi olan hastalarda (Hb<8 g / dL) ise başlangıç dozu 150 ünite / kg / hafta'dır. Hemodiyaliz (HD) ile takip edilen ve intravenöz demir tedavisi alan hastalardaki başlangıç dozu intravenöz 150 ünite/kg/hafta 3 doza bölünmüş şekilde olmalıdır (60). Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) rehberi tedavisi rHuEPO başlandıktan sonra hastaların Hb ve demir depolarının aylık olarak kontrol edilmesini, sabit bir rHuEPO dozuna ulaşıldıktan sonra ise 3 ayda bir kontrol edilmesini önermektedir (52). Kronik böbrek hastalığı olanlarda demir tedavisine transferrin saturasyonu < % 20 veya ferritin <100 ng/ml olduğu durumlarda başlanmaktadır. Ağızdan demir tedavisi 3-5 mg/kg/gün olacak şekilde uygulanabilmektedir. Evre I - IV KBH olan veya Evre V olup PD uygulanan hastalarda ağızdan demir desteği etkili olurken Evre V olup HD uygulanan hastalarda intravenöz demir tedavisi gerekebilmektedir. Demir dekstran, demir glukonat ve demir sükroz olarak intravenöz demir preparatları bulunmaktadır. Önerilen dozu 7 mg/kg (maksimum 200 mg) yüklemenin ardından haftalık 2 mg/kg (maksimum 100 mg) intravenöz olarak uygulanmasıdır (61).

### 2.8.3. Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları

Kronik böbrek hastalığında görülebilen kemik ve mineral metabolizması bozuklukları kalsiyum (Ca), fosfor (P), parathormon (PTH), D vitamini metabolizmasında görülen değişiklikler ve bu hormonal ve metabolik değişikliklerin kemik dokusu ve iskelet dışı sistemlerdeki etkilerini kapsayan genel bir durumdur (62). Kronik böbrek hastalığında görülen GFH'deki ilerleyici azalma serum Ca, P, FGF-23, PTH düzeylerini ve D vitamini metabolizmasını etkilemektedir. Bu hormonal ve metabolik değişiklikler kemik ağrısı, kırık riskinde artış, büyüme geriliği, iskelet dışı bölgelerde (yumuşak doku ve damarlar) kalsifikasyonlara ve kardiyak değişikliklere neden olmaktadır (62). Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili kemiklerde, böbrekler ve kalp-damar sisteminde gelişen değişiklikler ve klinik bulgular ROD olarak da adlandırılmaktadır. ROD gelişiminde üç faktör etkilidir. Birincisi, fosfat atılımında bozulmadır ki, sonucunda hiperfosfatemi, hipokalsemi ve ikincil hiperparatiroidizm gelişmektedir. İkincisi, vitamin D'nin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksikolekalsiferolün (kalsitriol) yetersizliği ile kalsiyumun gastrointestinal

sistemden emiliminin azalması sonucu hipokalsemi gelişimidir. Üçüncü faktör ise üremi ve metabolik asidozun etkisi ile PTH direnci gelişmesidir (63).

İkincil hiperparatiroidizm gelişimine katkıda bulunan bir diğer faktör FGF-23'tür. FGF-23, KBH evresi ilerledikçe düzeyi yükselen fosfatürik etkiye sahip olan bir hormondur. Kronik böbrek hastalığı evresi ilerledikçe düzeyi yükselir ancak böbreklerin ekskresyon yeteneği bozulduğu için P atılımı gerçekleşemez. Ayrıca artan FGF-23 düzeyleri kalsitriol sentezini baskılayarak PTH salınımını artırmakta ve ikincil hiperparatiroidizm gelişmesine katkıda bulunmaktadır (64-66). Renal osteodistrofinin çocuklardaki semptom ve bulguları; metabolik anormallikler (hipokalsemi, hiperfosfatemi), hormonal anormallikler (vitamin D metabolizması değişiklikleri, sekonder hiperparatiroidizm), radyografik değişiklikler (subperiostal rezorbsiyon, osteosklerozis), kas-iskelet sisteminde görülen lineer büyüme geriliği, iskelet maturasyonu ve epifiz kapanmasında gecikme, epifiz kayması, iskelet deformiteleri, avasküler nekroz, kemik ağrıları ve kırılmaları, kas ağrıları ve güçsüzlüğü, yumuşak dokular, kan damarları, miyokard, akciğer, böbrek, koroner arterlerde kalsifikasyonlar, gözlerde band keratopati, koroner arterlerde kalsifikasyonlar olarak sayılmaktadır. Parathormon, tüm dokularda hücre içi Ca içeriğini artırır ve hücrelerden Ca atılımını sağlayan mekanizmalar bozulur (67). Bu durum kardiyak miyozitlerin kontraksiyon gücünü artırırken ömrünü azaltır. Parathormon bağımlı kalsiyumun hücre içine sürekli girişi, mitokondrial oksidasyon ve adenosin trifosfat (ATP) üretiminde azalmaya yol açar. Bu yüksek Ca ve düşük ATP sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu düşürür.

Renal osteodistrofi önlenabilir bir durumdur, bu nedenle KBH olan çocukların serum Ca, P, alkalin fosfataz (ALP) ve PTH düzeylerinin takip edilmesi gerekmektedir. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda laboratuvar testlerinin hangi sıklıkta yapılacağı K/DOQI rehberinde tanımlanmıştır (2)(Tablo 2.6).

**Tablo 2.6** Kronik Böbrek Hastalığı Evrelerine Göre Serum Ca, P, ALP ve PTH Kontrol Sıklığı ve Hedef PTH Değerleri.

KBH evre	Ca ve P kontrol sıklığı	PTH ve ALP kontrol sıklığı	25(OH)2D3 kontrol sıklığı	Hedef PTH düzeyi (pg / mL)
2	Yıllık	Yıllık	En az yılda bir	35 - 70
3	6 ayda bir	6 ayda bir	En az yılda bir	35 - 70
4	3 ayda bir	3 ayda bir	En az yılda bir	70 - 110
5	Ayda bir	3 ayda bir	En az yılda bir	200 - 300

KBH; Kronik böbrek hastalığı, Ca; Kalsiyum, P; Fosfor, PTH; Parathormon, ALP; Alkalem fosfataz.

#### 2.8.4. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kronik böbrek hastalığında en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıklarıdır (68). Son dönem böbrek hastalığı olan çocuklarda KVS hastalığına bağlı mortalite riski sağlıklı çocuklara göre 1000 kat artmıştır (26). Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda KVS hastalıkları dislipidemi, diabetes mellitus, HT gibi geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra üremi ile ilişkili risk faktörlerine bağlı olarak gelişebilmektedir (Tablo 2.7) (69).

#### Sol Ventrikül Hipertrofisi ve Disfonksiyonu

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda yapılan bir çok çalışma SVH'nin böbrek fonksiyonları kötüleştikçe ilerlediğini göstermektedir (70-73). Ayrıca prediyaliz ve diyaliz hastalarında düşük Hb düzeyi ile sol ventrikül kütle indeksi (SVKI) arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (53, 74, 75). KVS hastalıkları için risk faktörleri Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.7** Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları için Risk Faktörleri (69).

Geleneksel	Kronik Böbrek Hastalığı ile İlişkili
İleri yaş	GFH azalması
Beyaz ırk	Proteinüri
Erkek cinsiyet	Periferik renin-anjiyotensin-aldosteron aktivitesi
HT	Ca ve P metabolizması bozuklukları
LDL kolesterol yüksekliği	Dislipidemi
HDL kolesterol düşüklüğü	Hipoalbuminemi
Diabetes mellitus	Volüm yükü
Sigara kullanımı	Anemi
Hareketsizlik	Trombotik faktörler
Stres	Hiperhomosisteinemi
KVS hastalık için aile öyküsü	Oksidatif stres
SVH	Enfeksiyonlar
Obezite	Kronik inflamasyon

GFH; Glomerüler filtrasyon hızı, HT; Hipertansiyon, HDL; Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; Düşük dansiteli lipoprotein, Ca; Kalsiyum, P; Fosfor, KVS; Kardiyovasküler sistem, SVH; Sol ventrikül hipertrofisi.

### **Hipertansiyon**

Hipertansiyon, prediyaliz KBH olan çocuklarda sıklıkla gözlenmektedir ve SVH, kardiyak yetmezlik ve iskemik kalp hastalığı için risk faktörüdür (26).

Hipertansiyon yaş, boy ve vücut ağırlığına göre sistolik veya diyastolik kan basıncının tekrarlayan ölçümlerde 95 persentilin üzerinde olmasıdır. Patogenezi multifaktöriyeldir ve primer böbrek hastalığı, ekstrasellüler sıvı volümünde artış, aşırı sodyum alımı, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu, obezite, artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu, EPO kullanımını içermektedir (26). Etnik köken, obezite, yaş, GFH ve primer böbrek hastalığının tipi ile ilişkilidir. Ayrıca GFH 50 - 75 ml / dak / 1.75 m<sup>2</sup> olan hastalarda GFH'deki hızlı düşüşler ile HT arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (76). Prospektif, randomize çok merkezli bir çalışmada HT ve

proteinürinin, KBH'nin ilerlemesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (77).

Hipertansiyon-sol ventrikül kitle indeksi arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı prospektif çalışmalar, gece artan sistolik kan basıncı değerlerinin SVKI artışında bağımsız bir risk faktörü olduğunu, yani kronik ve persistan kan basıncı artışının SVH gelişiminde önemli yeri olduğunu göstermiştir (75).

### **Dislipidemi**

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda dislipidemi ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar olmamakla birlikte, KBH olan çocuk ve genç erişkinlerde yapılan çalışmalarda total kolesterol, HDL-K ve trigliserid düzeylerindeki anormalliklerin erken aterosklerotik lezyon için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (78). Klinik uygulamada evre 5 KBH olan adölesanlarda dislipidemisinin araştırılması ve tedavi edilmesi önerilmektedir (69).

## **2.9. Kronik Böbrek Hastalığı Yönetimi ve Tedavi Seçenekleri**

Kronik böbrek hastalığı, altta yatan etiyojiden bağımsız olarak ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına ve SDBH'ye neden olabilmektedir. Çocuklarda KBH'nin yönetimi ve tedavisi, sadece altta yatan nedenin düzeltilmesi ile değil, normal büyüme-gelişme, beslenme, yaşam kalitesinin, normal nöromotor gelişimin sağlanması ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi ile sağlanmalıdır. Son dönem böbrek hastalığı tablosunda başvuran kronik böbrek hastalığının tedavisinde diyaliz ve böbrek nakli gerekebilmektedir. İlk aşamada ve acil durumlarda diyaliz tedavisi hastanın genel durumunu düzeltme, sıvı-elektrolit dengesini sağlama ve üremik toksinleri vücuttan uzaklaştırmak için tercih edilmektedir. Diyaliz tedavisi yapılan KBH vakalarının % 10 kadarında böbrek nakli gerekebilmektedir. Bu hastaların yaşam beklentisi 10-25 yıl arasında değişebilmektedir (79). Günümüzde medikal teknolojideki, operasyon tekniklerindeki ve operasyon sonrası takiplerdeki gelişmeler organ naklinin etkin bir tedavi seçeneği olmasını sağlamıştır (80).

Kronik böbrek hastalığı yönetiminde birincil, ikincil ve üçüncül koruma yöntemleri uygulanabilmekte olup birincil korunma, SDBH gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve hastalık başlamadan gelişiminin önlenmesi için önlem alınmasını; ikincil korunma, SDBH'ye neden olan semptom, bulgu veya hastalığın

erkenden tanınıp tedavi edilmesini, üçüncül korunma ise yerleşmiş hastalık tablosunun ilerlemesi ve komplikasyonların gelişiminin önlenmesini ifade etmektedir (79).

### 2.9.1. Periton Diyalizi

Periton diyalizi, böbrek nakli için bekleyen SDBH olan olgularda tercih edilebilen bir yöntemdir. Pediatrik hasta popülasyonunda PD ilk olarak 1948 yılında denenmiştir (81). 1961 yılında da akut böbrek hastalığında bu yöntem denenmiş ve başarılı olunmuştur (82). 1960 yılında Henry Tenckhoff tarafından kalıcı PD kateterinin geliştirilmesi ile (83) bu yöntem KBH'de evde uygulanmaya başlanmıştır. Ancak o dönemde HD'den daha az etkin olduğu düşünülerek sadece birkaç merkez tarafından kullanılmıştır. Günümüzde PD başlanan hastalarda kalıcı bir damar yoluna ihtiyaç duyulmaması, PD kateterinin kolayca takılabilmesi, çocuğun sosyal ve okul hayatını engellememesi nedeni ile HD'ye göre daha çok tercih edilmektedir.

#### Periton Diyalizi Teknikleri:

Sürekli ayaktan periton diyalizinde (SAPD) günlük 3-5 kez sıvı değişimi, sürekli sıklık periton diyalizinde (SSPD) ise makine yardımı ile gece 7-10 tur sıvı değişimi yapılmaktadır.

#### Periton Diyalizi Komplikasyonları:

**Mekanik komplikasyonlar:** Periton diyalizi kateterinin fibrin ya da pıhtı ile tıkanması ve kateterin pelvis dışına göçü mekanik komplikasyonlar arasında sayılmaktadır.

**Kateter enfeksiyonu:** Uzun dönemde kateter yetersizliğine neden olabilen ve peritonit riskini artıran önemli bir komplikasyondur. Enfeksiyon, klinikte ağrı, kateter çıkış yerinde hassasiyet, kızarıklık ve akıntı ile bulgu vermektedir. Enfeksiyon şüphesi olan durumlarda kültür alınarak ampirik tedavi başlanmalıdır. En sık görülen etkenler *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Tedavi süresi 2-4 hafta veya enfeksiyon bulguları geriledikten sonra en az 7 gündür. Tedaviye dirençli durumlarda veya fungal peritonitlerde kateterin çekilmesi önerilmektedir.

**Peritonit:** Peritonit, PD uygulanan çocuklarda kateter yetersizliğine en sık yol açan komplikasyondur. Bulanık diyalizat varlığı, karın ağrısı ve ateş şikayetlerinin yanında fizik muayenede hassasiyet saptanması halinde bakılan periton sıvısında lökosit sayısının 100 hücre / mm<sup>3</sup> olması ile tanısı konmaktadır (84). Peritonit tanısı konduktan sonra kültür sonucu çıkana kadar gram pozitif ve negatif

mikroorganizmalara etkili olabilecek tedavi başlanmalıdır. Tedavinin süresi kültür sonucuna göre belirlenmelidir.

**Fıtık:** Periton diyalizi yapılan çocukların % 22-40 kadarında karın içi basınç artışına, yüksek hacimli diyalizat sıvısı kullanımına bağlı fıtık gelişebilmektedir.

**Sklerozan enkapsüle peritonit:** Sklerozan enkapsüle peritonit zamanla periton zarının sertleşmesi, kalın ve fibröz doku niteliğini almasına bağlı gelişen bir komplikasyondur. Uzun süre PD uygulanan hastalarda görülme sıklığı artmaktadır.

### 2.9.2. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın makine yardımı ile vücut dışında yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek, sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenerek hastaya verilmesi işlemidir. Etkili bir HD uygulanabilmesi için en önemli faktör sağlam bir damar erişim yolunun olmasıdır. Hemodiyaliz çocuklarda PD'ye göre daha az tercih edilen, sıklıkla acil diyaliz ihtiyacı olduğunda kullanılan bir renal RRT seçeneğidir.

İlk olarak 1946 yılında Willem Koff tarafından akut böbrek hastalığının tedavisinde kullanılmıştır. Daha sonra, 1960'lı yıllardan itibaren de KBH'de kullanılmaya başlanmıştır.

#### Hemodiyaliz Komplikasyonları

**Diyaliz sırasında gelişen hipotansiyon:** Hemodiyalizin en yaygın görülen komplikasyonudur. Serum osmolalitesindeki düşüğe bağlı hücre dışından hücre içine sıvı geçişine bağlı gelişebilmektedir. Ayrıca bozulmuş sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve diyalizat sıvısının sıcaklığına bağlı gelişen vazodilatasyon da hipotansiyon gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Ultrafiltrasyonun yavaşlatılması, intravenöz serum fizyolojik uygulanması, hastanın trandelenburg pozisyonuna getirilmesi ile tedavi edilmektedir.

**Diyalize bağlı gelişen Disequilibrium (Dengesizlik) Sendromu:** Diyalize bağlı gelişen disequilibrium sendromu HD sırasında plazma üremik toksin düzeyindeki düşüşün, beyin hücrelerine oranla daha hızlı olmasına ve beyine difüzyon yolu ile su geçişine bağlı beyin ödemi gelişmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Hemodiyaliz başlangıcında plazma üre düzeyi yüksekliği ile ilişkili olarak görülme riski artmaktadır. Baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı-kusma gibi semptomlar yanında nöbet ve koma gibi ağır bulgularla kendini gösterebilir. Semptomlar kendiliğinden



gerileme eğilimindedir. Ancak dirençli durumlarda mannitol infüzyonu ile tedavi gerekebilmektedir.

**Diyaliz İlişkili Allerjik Reaksiyonlar:** Diyalizat sıvısında bulunan yabancı maddelere karşı allerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Öksürük, nefes darlığı, bulantı-kusma, ateş, kaşıntı, göğüs ağrısı, hipotansiyon, anjioödem gibi klinik semptom ve bulgulara yol açmaktadır. Tedavide HD'nin durdurulması, allerjik reaksiyonlara yönelik antihistaminik, gerekirse epinefrin ya da steroid kullanımı gerekebilmektedir.

### **2.9.3. Böbrek Nakli**

Böbrek nakli, son 30 yıldır çocukluk çağı SDBH'de RRT arasında en çok tercih edilen ve hedeflenen tedavidir. Çocuklarda yaşam kalitesini ve süresini olumlu yönde etkilemektedir (85-87). Hastaların yaşam süresini uzatması, boy uzamasını sağlaması, hastaneye yatış sayılarını azaltması ve yaşam kalitesini artırması nedeniyle HD veya PD'ye göre daha etkili bir yöntemdir. Böbrek nakli yapılan SDBH olan çocukların birçoğunun erişkin final boyuna ulaştığı gösterilmiştir (88-91). Ayrıca başarılı bir böbrek nakli sonrası çocukların kognitif fonksiyonlarında ve okul performansında artış olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur (92, 93).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 2009-2014 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında KBH tanısı alan 3 yaş-18 yaş arasındaki hastaların dosya verileri incelendi. Hastaların KBH evrelemesi The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2012) kılavuzuna göre yapılmıştır.  $GFH < 15$  olanlar Evre 5, 15-29 arasında olanlar Evre 4, 30-59 arasında olanlar Evre 3, 60-89 arasında olanlar Evre 2 KBH olarak değerlendirilmiştir. Hastaların dosyalarından başvuru sırasındaki ve izlem sırasında, ikinci ve dördüncü yıllardaki tam kan sayımı, GFH, proteinüri şiddeti, kan üre azotu, kreatinin, Ca, P, ALP, PTH, sodyum, potasyum, protein, albümin, ürik asit, D vitamini, kan gazı, lipidler, kolesterol, demir parametreleri değerlendirildi. Malnütrisyon durumu, proteinüri şiddetindeki değişiklik, GFH'deki azalma, izlem sırasında gelişen osteodistrofi, metabolik asidoz, ikincil hiperparatiroidi, hiperfosfatemi, hipoalbüminemi, DEA, HT gibi komplikasyonlar belirlendi ve hastaların 4 yıllık izlemde KBH progresyonuna etkili olan faktörler araştırıldı. Hastaların GFH değerleri Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı.

Renal replasman tedavisi uygulanan, üriner sistem ve/veya böbrek ile ilgili cerrahi girişim öyküsü olan, böbrek dışında sistemik hastalığı bulunan, başvuru anında kalsinorin inhibitörü ya da nonsteroid anti-inflamatuvar gibi böbrek fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü alınan, izlem süresi dört yıldan az olan, başvuru anında  $GFH < 15 \text{ mL / dak / } 1.73\text{m}^2$ 'den az olan hastaların verileri çalışmaya dahil edilmedi.

Hastanemize başvuru öncesinde prediyaliz KBH tanısı ile başka bir merkezde izlenme öyküsü olan, düzenli olarak poliklinik takiplerine gelmeyen, elektronik dosya kayıtlarında eksiklik olan hastaların dosya verileri istatistiksel analizlere dahil edilmedi.

Anemi, K/DOQI anemi rehberine göre yaşa ve cinsiyete göre düzenlenmiş normal Hb değerinin 5. persentilin altında olması olarak tanımlandı. Gece 12 saatlik açlıktan sonra sabah alınan serum örneklerinde bakılan transferrin saturasyonunun  $< 20\%$ , serum ferritin düzeyinin  $< 100 \text{ ng / mL}$  olması demir eksikliği anemisi olarak tanımlandı (94).

Çocuk Nefroloji Bilim Dalımızda hastaların 1-3 ay aralıklar ile yapılan poliklinik izlemlerine ait veriler incelendi. Polikliniğimizde her kontrol sırasında

ayrıntılı fizik muayene, boy ve kilo ölçümü, kan basıncı ölçümleri yapıldı. Laboratuvar incelemeleri her hastanın klinik durumuna göre 1-3 ay aralıklar ile değerlendirildi. Rutin poliklinik muayenesi sırasında venöz kan gazı, tam kan sayımı incelemesi yapılmakta, serum kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, albümin ve parathormon düzeyleri ölçülmekte idi. Asidoz, ROD, malnütrisyon saptanan hastaların tedavi ve izlemi evre 2-4 KBH olan çocuk hastalar için önerilen standart tavsiyelere göre yapıldı (10). Sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat desteği hastaların serum düzeylerine göre düzenlendi. Antihipertansif tedavi, kan basıncı 95. persentil üzerinde olan hastalar için yapılmış öneriler doğrultusunda başlandı (95). Başvuru anında antihipertansif tedavi alan hastaların verilere çalışmaya dahil edilmedi.

Boya göre vücut ağırlığının 2 standart deviasyonun altında olması malnütrisyon olarak değerlendirildi (96).

Hipertansiyon değerlendirmesi için oturur durumda, dinlenmiş bir çocukta, uygun boydaki manşonla, kan basıncı ölçümünde, kan basıncı değerinin yaş, boy ve cinsiyete göre 95. persentilde veya üzerinde olması HT olarak kabul edildi (97).

Serum albümin düzeyi 3 gr/dl altında olan hastalarda hipoalbüminemi olduğu kabul edildi. Spot idrar protein/kreatinin oranının 0.2'nin üzerinde olması proteinüri olarak tanımlandı.

Serum fosfor düzeyinin yaşa göre normal değer üzerinde olması hiperfosfatemi olarak kabul edildi. Serum Ca, P ve ALP düzeylerinin KDIGO rehberine göre yaşa uygun sınırlar içinde olmaması, Ca ve P çarpımının 55'in üzerinde olması, GFH'ye göre düzenlenilmiş PTH düzeylerinin normalden yüksek olması hiperparatiroidi olarak kabul edildi (2).

Çalışma öncesi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda 23.03.2018 tarih ve 25403353 - 050.99 - E.30894 sayılı Etik Kurul Onayı alınıp çalışma retrospektif olarak yapıldı.

Hastaların verileri SPSS 11.5 programında değerlendirildi. Çalışmada yer alan verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi ve tanımlayıcı istatistikleri ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Normal dağılmayan veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Hastaların izlem sırasındaki

GFH değerleri paired sample test ile karşılaştırıldı. GFH'de azalma üzerine etkili olan faktörlerin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. Eşik değer belirlenmesinde ROC analizinden yararlanıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 2009-2014 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında KBH tanısı ile takip edilen 25 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı  $15.3 \pm 6.71$  olup 13 tanesi (% 52) kızdı. Tanı anındaki ortalama boy  $109.7 \pm 24.79$  cm, ortalama vücut ağırlığı  $22 (13.95 - 28.75)$  kg, ortalama VKİ  $18.4 \pm 8.55$  kg / m<sup>2</sup> olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın ortalama tanı yaşı  $7.5 \pm 3.67$  olarak saptandı. Hastaların ortalama izlem süresi ise  $6.6 \pm 2.27$  yıldır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların Tanı Anındaki Demografik Özellikleri.

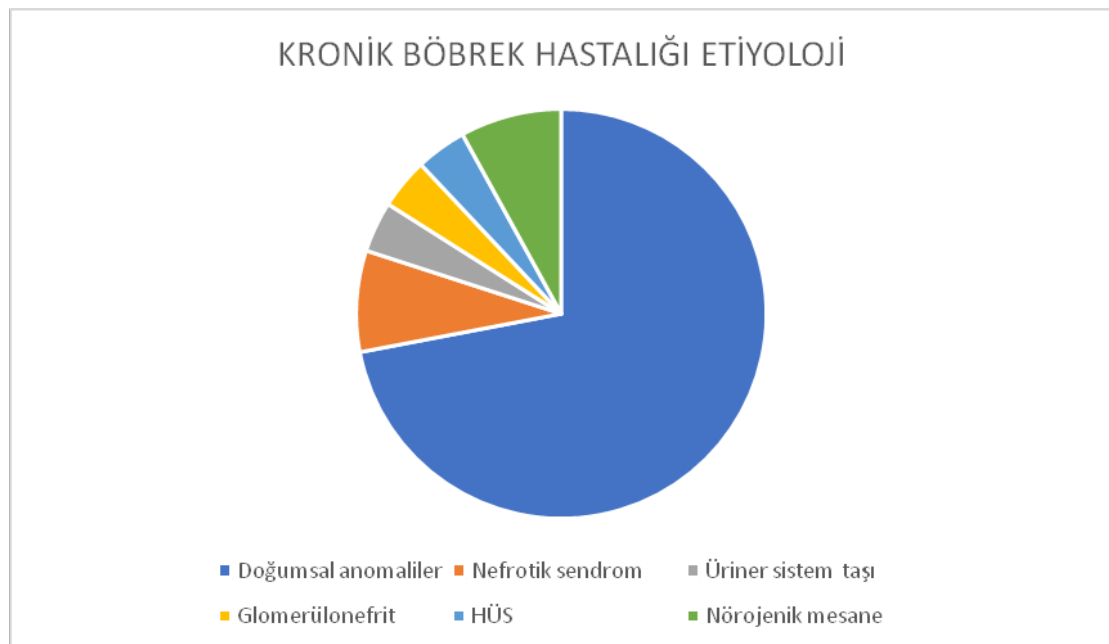
Yaş (yıl $\pm$ sd)	$13.3 \pm 6.71$
Cinsiyet (kız / erkek)	13 / 12
Boy (cm $\pm$ sd)	$109.7 \pm 24.79$
Vücut ağırlığı (kg)	$22 (13.95 - 28.75)$
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> $\pm$ sd)	$18.4 \pm 8.55$
Tanı yaşı (yıl $\pm$ sd)	$7.5 \pm 1.67$
İzlem süresi (yıl $\pm$ sd)	$6.6 \pm 2.27$

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 18’inde KBH etiyolojisi doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri (% 72) olarak saptandı. Bu grup içindeki hastaların 9’unda primer vezikoüreteral reflü (VUR), 4 hastada polikistik böbrek hastalığı, 3 hastada renal agenezi, 1 hastada posterior üretral valv (PUV), 1 hastada üreterovezikal darlık (UVD) olduğu gözlemlendi. İki hastada etiyolojide nefrotik sendrom, iki hastada nörojenik mesane, üç hastada ise sırası ile üriner sistem taşı, glomerülonefrit, hemolitik üremik sendrom (HÜS) olduğu gözlemlendi. KBH etiyolojisinde konjenital üriner sistem anomalisi görülme oranı % 72, nefrotik sendrom % 8, üriner sistem taşı % 4, glomerülonefrit % 4, HÜS % 4, nörojenik mesane görülme oranı % 8 olarak saptandı. Detaylı sonuçlar ve oranları Tablo 4.2’de ve Şekil 4.1’de gösterildi.

**Tablo 4.2.** Hastalarda Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi.

	N	%
<b>Doğumsal anomaliler</b>	18	72
Primer VUR	9	36
Polikistik böbrek	4	16
Renal agenezi	3	12
UVD	1	4
PUV	1	4
<b>Nefrotik sendrom</b>	2	8
<b>Üriner sistem taşı</b>	1	4
<b>Glomerülonefrit</b>	1	4
<b>HÜS</b>	1	4
<b>Nörojenik mesane</b>	2	8

VUR; Vezikoüretal reflü, UVD; Üreterovezikal darlık, PUV; Posterior üretral valv, HÜS; Hemolitik üremik sendrom.



HÜS; Hemolitik üremik sendrom.

**Şekil 4.1.** Kronik Böbrek Hastalığı Nedenlerinin Şematik Olarak Gösterimi.

Hastaların başvuru ve izlem sırasında ikinci ve dördüncü yıllardaki laboratuvar bulguları değerlendirildi ve detaylı sonuçlar Tablo 4.3'de gösterildi

**Tablo 4.3.** Hastaların Başvuru ve İzlem Sırasındaki Laboratuvar Değerleri.

	Başvuru anı	İkinci yıl	Dördüncü yıl
Hb (g / dL)	10.6 ± 2.41	10.5 ± 2.66	10.5 ± 2.57
Hct (%)	30.9 ± 6.49	31.7 ± 6.92	30.8 ± 7.67
BUN (mg / dL)	21.65 (22.21 - 36.61)	21 (16.55 - 23.51)	47.71 (32.51 - 67.54)
Kreatinin (mg / dL)	1.05 (0.92 - 2.74)	1.21 (1.07 - 2.99)	1.85 (1.28 - 4.21)
Total protein (g / dL)	6.7 ± 1.43	6.9 ± 0.83	6.9 ± 0.98
Albumin (g / dL)	4.1 ± 1.04	4.1 ± 0.75	4.2 ± 0.87
P (mg / dL)	5.6 ± 2.41	5.5 ± 2.31	4.6 ± 1.01
Ca (mg / dL)	9.2 ± 1.29	9.3 ± 1.29	9.5 ± 1.07
ALP (U / L)	654 (425 - 943)	134 (70 - 388)	226.5 (211 - 445)
Ürik asit (mg / dL)	6.3 ± 1.93	6.2 ± 1.88	5.1 ± 1.61
D vitamini (ng / ml)	28 (4.53 - 28)	19.8 (3.88 - 38.85)	19.2 ± 4.46
Demir (ug / dL)	138 (62 - 138)	49.2 ± 21.14	56 (38.75 - 81.75)
SDBK (ug / dL)	249.6 ± 83.96	289.4 ± 91.86	270 ± 79.02
Trigliserid (mg /dL)	126 (126 - 532.5)	199 (77 - 278.5)	167.2 ± 68.01

**Tablo 4.3** “Devam” Hastaların Başvuru ve İzlem Sırasındaki Laboratuvar Değerleri.

HDL (mg / dL)	38.9 ± 9.80	52.6 ± 13.86	42.1 ± 18.36
LDL (mg / dL)	88 (88 - 161.5)	107.8 ± 18.56	89.4 ± 26.67
Kolesterol (mg /dL)	195.1 ± 95.78	180.5 ± 38.77	158.8 ± 22.94
GFH (ml / dak / 1.73 m <sup>2</sup> )	26.5 (19.3 - 75.3)	32.0 (21 - 71.5)	25 (18 - 43)
HCO <sub>3</sub> (mmol / L)	16.1 ± 5.34	18.9 ± 5.41	21.40 ± 4.21
BE (mmol / L)	-8 (-12.40 - -2.75)	-4.15 (-15.35 - 0.45)	-1.8 (-7.7 - 0.20)
Ferritin (ng / mL)	80.50 (73 - 88)	44.0 (23.30 - 144.05)	52.50 (29.25 - 120.40)
Spot idrar protein / kreatinin	2.85 (0.70 - 5)	1.41 (0.27 - 17.80)	3.02 (1.91 - 21.32)
24 saatlik idrar	97.75 (18 - 177.50)	42.49 (5.99 - 79)	34.32 (14.32 - 67.54)
PTH (pg / mL)	288 (180 - 325)	427 (187 - 667)	167.60 (89.0 - 322.0)

Sonuçlar ortalama ± standart sapma ve ortanca (çeyrekler açıklığı) olarak gösterildi. Hb; Hemogloblin, Hct; Hematokrit, BUN; Kan üre azotu, P; Fosfor, Ca; Kalsiyum, ALP; Alkalen fosfataz, SDBK; Serum demir bağlama kapasitesi, HDL; Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; Düşük dansiteli lipoprotein, GFH; Glomerüler filtrasyon hızı, HCO<sub>3</sub>; Bikarbonat, BE; Baz açığı, PTH; Parathormon.

Başvuru sırasında on üç hasta evre 4, beş hasta evre 3, yedi hasta evre 2 KBH evresinde idi. Dört yıllık izlem sürecinde 13 hastanın KBH evresinde ilerleme olduğu görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın başvuru anındaki GFH ile başvuru sırasındaki BUN, kreatinin, P, 24 saatlik idrar protein, ferritin ve PTH değerleri arasında negatif korelasyon saptandı (sırası ile BUN için  $r = -0.653$ ,  $p = 0.000$ ; kreatinin için  $r = -0.805$ ,  $p = 0.000$ , P için  $r = -0.522$ ,  $p = 0.029$ ; P için  $r = -0.522$ ,  $p = 0.029$ ; 24 saatlik idrar proteini için  $r = -0.943$ ,  $p = 0.005$ ; ferritin için  $r = -0.844$ ,  $p = 0.001$ ; PTH için  $r = -0.479$ ,  $p = 0.044$ ). Başvuru anı GFH ile Hb, Hct ve SDBK arasında ise pozitif korelasyon



saptandı (Hb için sırası ile  $r= 0.685$ ,  $p= 0.000$ ; Hct için  $r= 0.743$ ,  $p= 0.000$ ; SDBK için  $r= 0.869$ ,  $p= 0.002$ ). Diğer parametreler ile başvuru anındaki GFH değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Detaylı sonuçlar Tablo 4.4'te gösterildi.

**Tablo 4.4.** Başvuru Anında Glomerüler Filtrasyon Hızı ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.

	r	p
Tanı kilo	0.303	0.142
Tanı boy	0.198	0.343
Yaş	-0.321	0.894
Tanı yaşı	0.101	0.671
Tanı VKİ	0.115	0.584
BUN	-0.653	0.000
Kreatinin	-0.805	0.000
P	-0.522	0.029
Kalsiyum	0.235	0.259
ALP	-0.154	0.530
Sodyum	0.306	0.137
Potasyum	-0.045	0.832
Protein	0.298	0.178
Albumin	0.384	0.058
Ürik asit	-0.275	0.269
D vitamini	0.053	0.933
HCO <sub>3</sub>	0.352	0.117
BE	0.413	0.063
Hb	0.685	0.000
Hct	0.743	0.000
Demir	-0.270	0.482
SDBK	0.869	0.002
Spot idrar protein/kreatinin	-0.326	0.301
24 saatlik idrar protein	-0.943	0.005
Ferritin	-0.844	0.001
PTH	-0.479	0.044

VKİ; Vücut kitle indeksi, BUN; Kan üre azotu, P; Fosfor, ALP; Alkalen fosfataz, KBH; Kronik böbrek hastalığı, HCO<sub>3</sub>; Bikarbonat, BE; Baz açığı, HDL; Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; Düşük dansiteli lipoprotein, Hb; Hemoglobün, Hct; Hematokrit, SDBK; Serum demir bağlama kapasitesi, PTH; Parathormon, p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

On yedi hastada başvuru anında hiperparatiroidi mevcuttu. Hiperparatiroidisi olan ve olmayan hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Başvuru sırasında alınan laboratuvar tetkiklerinde hiperparatiroidi saptanan hastaların Ca değerinin hiperparatiroidi saptanmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $9.3 \pm 1.08 / 7.9 \pm 2.04$  mg/dL,  $p= 0.038$ ). Başvuru sırasındaki diğer parametreler karşılaştırıldığında hiperparatiroidi saptanan ve saptanmayan hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Serum HCO<sub>3</sub> değerinin ve BE ise hiperparatiroidi olan hastalarda olmayan hastalardan anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi (sırası ile bikarbonat için HCO<sub>3</sub>:  $15.8 \pm 4.47 / 21.6 \pm 2.85$  mmol/L,  $p = 0.027$ ; baz açığı BE:  $8.20 / 16.75$  mmol/L,  $p = 0.002$ ).

Başvuru anında hiperparatiroidisi olan hastalarda tanı anı malnütrisyon, konjenital üriner sistem anomalisi, HT, hipoalbüminemi, proteinüri, hiperfosfatemi, asidoz sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı [malnütrisyon için sırası ile  $n= 9$  (% 52),  $n= 1$  (% 12),  $p= 0.054$ ; konjenital üriner sistem anomalisi için sırası ile  $n= 13$  (% 76),  $n= 6$  (% 75),  $p= 0.936$ ; HT için sırası ile  $n= 11$  (% 64),  $n= 4$  (% 50),  $p= 0.484$ ; hipoalbüminemi için sırası ile  $n= 6$  (% 35),  $n= 2$  (% 25),  $p= 0.607$ ; proteinüri için sırası ile  $n= 7$  (% 41),  $n= 4$  (% 50),  $p= 0.678$ ; hiperfosfatemi için sırası ile  $n= 4$  (% 23),  $n= 7$  (87),  $p= 0.235$ ; asidoz için sırası ile  $n= 13$  (% 76),  $n= 4$  (% 50),  $p= 0.344$ ]. Demir eksikliği anemisi açısından ise iki grup arasında istatistiksel anlamlılık bulundu [sırası ile  $n= 16$  (% 94),  $n= 3$  (% 37),  $p= 0.002$ ]. Ayrıntılı sonuçlar Tablo 4.5'te gösterilmektedir.

**Tablo 4.5.** Başvuru Anında Hiperparatiroidi Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri.

	Hiperparatiroidi (+) (n= 17)	Hiperparatiroidi (-) (n= 8)	P
Malnütrisyon	9	1	0.054
Konjenital anomali	13	6	0.936
Demir eksikliği anemisi	16	3	0.002
Hipertansiyon	11	4	0.484
Hipoalbüminemi	6	2	0.607
Proteinüri	7	4	0.678
Hiperfosfatemi	4	7	0.235
Asidoz	13	4	0.344

p<0.05 olması istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Yirmi iki hastada başvuru anında hiperfosfatemi vardı. Hiperfosfatemisi olan ve olmayan hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Başvuru sırasında alınan laboratuvar tetkiklerinde hiperfosfatemi saptanan hastaların Hb ve Hct değerlerinin hiperfosfatemi saptanmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (sırası ile hemoglobin için Hb:  $10.1 \pm 2.03$  /  $13.2 \pm 2.10$  g / dL, p= 0.021; hematokrit için Hct:  $29.7 \pm 5.84$  /  $38.2 \pm 7.35$ , p= 0.030). Başvuru sırasındaki diğer parametreler karşılaştırıldığında hiperfosfatemi saptanan ve saptanmayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

Tanı anında hiperfosfatemi olan ve olmayan hastalarda malnütrisyon, konjenital üriner sistem anomalisi, DEA, HT, hipoalbüminemi, proteinüri, hiperparatiroidi görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı [malnütrisyon için sırası ile n= 9 (% 40), n= 1 (% 33), p= 0.754; konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi görülme sıklığı için sırası ile n=17 (% 77), n=2 (% 66), p= 0.569; DEA için sırası ile n= 17 (% 77), n= 3 (% 100), p= 0.569; HT için sırası ile n= 12 (% 54), n= 2 (% 66), p= 0.754; hipoalbüminemi için sırası ile n= 7 (% 31), n= 0, p= 0.235; proteinüri için sırası ile n= 9 (% 40), n= 1 (% 33), p= 0.754; hiperparatiroidi için sırası ile n= 14 (% 63), n= 3 (%100), p= 0.235;]. Tanı anında hiperfosfatemi olan ve olmayan hastalar asidoz açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı [sırası ile n= 17 (% 77), n= 0, p= 0.004]. Sonuçlar Tablo 4.6'da gösterildi.

**Tablo 4.6.** Başvuru Anında Hiperfosfatemi Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri.

	Hiperfosfatemi (+) (n= 22)	Hiperfosfatemi (-) (n= 3)	P
Malnütrisyon	9	1	0.754
Konjenital anomali	17	2	0.569
Demir eksikliği anemisi	17	3	0.569
Hipertansiyon	12	2	0.754
Hipoalbuminemi	7	0	0.235
Proteinüri	9	1	0.754
Hiperparatiroidi	14	3	0.235
Asidoz	17	0	0.004

p<0.05 olması anlamlı kabul edildi.

Sekiz hastamızda başvuru sırasında hipoalbuminemi olduğu saptandı. Hipoalbuminemi olan ve olmayan hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Başvuru sırasında alınan laboratuvar tetkiklerinde hipoalbuminemi saptanan hastaların kreatinin ve ferritin değerlerinin hipoalbuminemi saptanmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (sırası ile kreatinin için  $3.5 \pm 1.94 / 1.6 \pm 0.22$  mg / dL, p= 0.013; ferritin için  $191.2 (97.7 - 866.3) / 40.4 \pm 12.14$  ng / mL, p= 0.029). Hemoglobin, hematokrit, total protein, SDBK, serum HCO<sub>3</sub> değerlerinin hipoalbuminemi saptanan hastalarda hipoalbuminemi saptanmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük saptandığı görüldü (sırası ile Hb için  $8.5 \pm 2.44 / 11.4 \pm 1.38$  g / dL, p= 0.001; Hct için  $\% 25.3 \pm 7.25 / 33.6 \pm 4.10$ , p= 0.001; total protein için  $5.5 \pm 1.74 / 7.4 \pm 0.57$  g / dL, p= 0.010; HCO<sub>3</sub> için  $13.2 \pm 5.24 / 18.3 \pm 4.68$  mmol / L, p= 0.034; SDBK için  $183.5 \pm 40.02 / 332.3 \pm 16.85$  ug / dL, p= 0.000). Başvuru sırasındaki diğer parametreler karşılaştırıldığında hipoalbuminemi saptanan ve saptanmayan hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Detaylı sonuçlar Tablo 4.7’de gösterildi.

**Tablo 4.7.** Başvuru Anında Hipoalbuminemi Olan ve Olmayan Hastaların Laboratuvar Bulguları.

	Hipoalbuminemi (+) (n= 8)	Hipoalbuminemi (-) (n= 17)	P
Hb	8.5 ± 2.44	11.4 ± 1.38	0.001
Hct	25.3 ± 7.25	33.6 ± 4.10	0.001
Total protein	5.5 ± 1.74	7.4 ± 0.57	0.010
Kreatinin	3.5 ± 1.94	1.6 ± 0.22	0.013
Ferritin	191.2 (97.7 - 866.3)	40.4 ± 12.14	0.029
SDBK	183.5 ± 40.02	332.3 ± 16.85	0.000
HCO <sub>3</sub>	13.2 ± 5.24	18.3 ± 4.68	0.034

Değerler ortalama ± standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak gösterildi. Hb; Hemoglobin, Hct; Hematokrit, SDBK; Serum demir bağlama kapasitesi, HCO<sub>3</sub>; Bikarbonat, BE; Baz açığı, p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Başvuru anında hipoalbuminemisi olan ve olmayan hastalarda tanı anı malnütrisyon, konjenital üriner sistem anomalisi, DEA, HT, hiperfosfatemi, proteinüri, hiperparatiroidi görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı [malnütrisyon için sırası ile n= 2 (% 25), n= 8 (% 47), p= 0.294; DEA için sırası ile n= 7 (% 87), n= 12 (% 70), p= 0.356; hiperfosfatemi için sırası ile n= 7 (% 87), n= 14 (% 82), p= 0.235; proteinüri için sırası ile n= 5 (% 62), n= 6 (% 35), p= 0.201, hiperparatiroidi için sırası ile n= 6 (% 75), n= 11 (% 64), p= 0.394]. Konjenital üriner sistem anomalisi, HT ve asidoz varlığı açısından ise hipoalbuminemisi olan ve olmayan hastalar arasında ise istatistiksel anlamlılık saptandı [etiyojide konjenital üriner sistem anomalisi varlığı açısından sırası ile n= 3 (% 37), n= 16 (% 94), p= 0.002; HT için sırası ile n= 8 (% 100), n= 7 (% 41), p= 0.005; asidoz için sırası ile n= 7 (% 87), n= 10 (% 58), p= 0.044]. Sonuçlar Tablo 4.8'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Başvuru Anında Hipoalbüminemi Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri.

	Hipoalbüminemi (+) (n= 8)	Hipoalbüminemi (-) (n= 17)	P
Malnütrisyon	2	8	0.294
Demir eksikliği anemisi	7	12	0.356
Hipertansiyon	8	7	0.005
Hiperfosfatemi	7	14	0.235
Proteinüri	5	6	0.201
Hiperparatiroidi	6	11	0.394
Asidoz	7	10	0.044

P değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

On hastada başvuru sırasında malnütrisyon tespit edildi. Malnütrisyonu olan ve olmayan hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Malnütrisyon saptanan ve saptanmayan hastalar arasında başlangıç laboratuvar değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

On sekiz hastada KBH etiyojisinde doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalisi vardı. Doğumsal üriner sistem anomalisi olan ve olmayan hastalarda malnütrisyon, DEA, hiperparatiroidi, hiperfosfatemi, asidoz görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı [malnütrisyon için sırası ile n= 7 (% 36), n= 3 (% 50), p= 0.566; DEA için sırası ile n= 15 (% 78), n= 4 (% 66), p= 0.539; hiperparatiroidi için sırası ile n= 13 (% 68), n= 4 (% 66), p= 0.726; hiperfosfatemi için sırası ile n= 17 (% 89), n= 4 (% 66), p= 0.569; asidoz için sırası ile n= 13 (% 68), n= 4 (% 66), p= 0.612]. Hipertansiyon, proteinüri ve hipoalbüminemi görülme sıklığı açısından ise doğumsal üriner sistem anomalisi olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı [HT için sırası ile n= 9 (% 47), n= 6 (% 100), p= 0.022; proteinüri için sırası ile n= 6 (% 31), n= 5 (% 83), p= 0.026; hipoalbüminemi için sırası ile n= 3 (% 15), n= 5 (% 83), p= 0.002]. Sonuçlar Tablo 4.9'da gösterilmektedir.

**Tablo 4.9.** Konik Böbrek Hastalığı Etiyolojisinde Doğumsal Üriner Sistem Anomalisi Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.

	Konjenital anomali (+) (n= 18)	Konjenital anomali (-) (n= 7)	P
Malnütrisyon	7	3	0.566
Demir eksikliği anemisi	15	4	0.539
Hipertansiyon	9	6	0.022
Hipoalbüminemi	3	5	0.002
Proteinüri	6	5	0.026
Hiperparatiroidi	13	4	0.726
Hiperfosfatemi	17	4	0.569
Asidoz	13	4	0.612

P değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Başvuru anında on sekiz hastada metabolik asidoz vardı. Asidozu olan ve olmayan hastalarda başvuru anı malnütrisyon, konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi, HT, proteinüri ve hiperparatiroidi görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı [malnütrisyon için sırası ile n= 7 (% 38), n= 3 (% 42), p= 0.856; konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi için sırası ile n= 13 (% 72), n= 6 (% 85), p= 0.478; HT için sırası ile n= 12 (% 66), n= 3 (% 42), p= 0.275; proteinüri için sırası ile n= 6 (% 33), n= 5 (% 71), p= 0.085; hiperparatiroidi için sırası ile n= 13 (% 72), n= 4 (% 57), p= 0.468]. Demir eksikliği anemisi, hipoalbüminemi ve hiperfosfatemi görülme sıklığı açısından ise başvuru anında asidozu olan ve olmayan hastalarda istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü [Demir eksikliği anemisi için sırası ile n= 16 (% 88), n= 3 (% 71), p= 0.016; hipoalbüminemi için sırası ile n= 8 (% 44), n= 0, p= 0.032; hiperfosfatemi için sırası ile n= 18 (% 100), n= 4 (% 57), p= 0.004]. Sonuçlar Tablo 4.10 gösterilmiştir.



**Tablo 4.10.** Başvuru Anında Asidoz Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri.

	Asidoz (+) (n= 18)	Asidoz (-) (n= 7)	P
Malnütrisyon	7	3	0.856
Konjenital anomali	13	6	0.478
Demir eksikliği anemisi	16	3	0.016
Hipertansiyon	12	3	0.275
Hipoalbüminemi	8	0	0.032
Proteinüri	6	5	0.085
Hiperparatiroidi	13	4	0.468
Hiperfosfatemi	18	4	0.004

P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Başvuru sırasında on bir hastamızda proteinüri vardı. Proteinürisi olan ve olmayan hastalarda malnütrisyon, HT, hipoalbüminemi, hiperparatiroidi, hiperfosfatemi, asidoz görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı [malnütrisyon için sırası ile n= 5 (% 45), n= 5 (% 35), p= 0.622; HT için sırası ile n= 8 (% 72), n= 7 (% 50), p= 0.250; hipoalbüminemi için sırası ile n= 5 (% 45), n= 3 (% 21), p= 0.201; hiperparatiroidi için sırası ile n= 7 (% 63), n= 10 (% 71), p= 0.678; hiperfosfatemi için sırası ile n= 9 (% 81), n= 12 (% 92), p= 0.754; asidoz için sırası ile n= 6 (% 54), n= 12 (% 85), p= 0.085]. Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi ve DEA görülme sıklığı açısından ise istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü [Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi için sırası ile n= 6 (% 54), n= 13 (% 92), p= 0.026; DEA için sırası ile n= 6 (% 54), n= 13 (% 92), p= 0.026]. Sonuçlar Tablo 4.11'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.11.**Başvuru Anında Proteinüri Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri.

	Proteinüri (+) (n= 11)	Proteinüri (-) (n= 14)	P
Malnütrisyon	5	5	0.622
Konjenital anomali	6	13	0.026
Demir eksikliği anemisi	6	13	0.026
Hipertansiyon	8	7	0.250
Hipoalbüminemi	5	3	0.201
Hiperparatiroidi	7	10	0.678
Hiperfosfatemi	9	12	0.754
Asidoz	6	12	0.085

P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

On beş hastada başvuru sırasında HT vardı. Başvuru sırasında HT olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; malnütrisyon, DEA, proteinüri, hiperparatiroidi, hiperfosfatemi ve asidoz görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü [malnütrisyon için sırası ile n= 4 (% 26), n= 6 (% 60), p= 1.000; DEA için sırası ile n= 12 (% 80), n= 7 (% 70), p= 0.566; proteinüri için sırası ile n= 8 (% 53), n= 3 (% 30), p= 0.250; hiperparatiroidi için sırası ile n= 11 (% 73), n= 6 (% 60), p= 0.484; hiperfosfatemi için sırası ile n= 12 (% 80), n= 9 (% 90), p= 0.754; asidoz için sırası ile n= 12 (% 80), n= 6 (% 10), p= 0.275]. Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi ve hipoalbüminemi görülme sıklığı açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptandı [Konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi için sırası ile n= 10 (% 66), n= 9 (% 90), hipoalbüminemi için sırası ile n= 8 (% 53), n= 0; p= 0.005]. Sonuçlar Tablo 4.12'de gösterildi.

**Tablo 4.12.** Başvuru Anında Hipertansiyon Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri.

	HT (+) (n= 15)	HT (-) (n= 10)	P
Malnütrisyon	4	6	1.000
Konjenital anomali	10	9	0.022
DEA	12	7	0.566
Proteinüri	8	3	0.250
Hipoalbüminemi	8	0	0.005
Hiperparatiroidi	11	6	0.484
Hiperfosfatemi	12	9	0.754
Asidoz	12	6	0.275

DEA; Demir eksikliği anemisi, HT; Hipertansiyon, p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastalarımızın başvuru anı, ikinci ve dördüncü yıldaki laboratuvar değerleri arasında anlamlı farklılıklar olup olmadığı araştırıldı. Paired Sample T test kullanıldı. Hastaların başvuru anındaki GFH ile dördüncü yıl izlemindeki GFH arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü (p= 0.043). Hastaların kreatinin değerlerine bakıldığında başvuru anı ile ikinci ve dördüncü yıl arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü (sırası ile ikinci yıl için p= 0.001, dördüncü yıl için p= 0.000). Diğer laboratuvar değerleri arasında başvuru anı, ikinci ve dördüncü yıl izleminde istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p>0.05). Detaylı sonuçlar Tablo 4.13'te gösterildi.

**Tablo 4.13.** Hastaların Başvuru Anı, İkinci ve Dördüncü Yıldaki Laboratuvar Değerleri Arasındaki Farklılıklar.

	Ortalama	Standart sapma	95% CI		p
			Alt	Üst	
GFH 0-2	11.65	27.91	-1.411	24.710	0.077
GFH 2-4	4.59	14.73	-2.307	11.471	0.180
GFH 0-4	16.24	33.48	0.565	31.905	0.043
PTH 0-2	68.77	651.07	-265.974	403.523	0.669
PTH 0-4	103.12	661.89	-226.032	432.270	0.517
PTH 2-4	30.45	263.14	-100.406	161.303	0.630
Ürik asit 0-2	-0.04	2.29	-1.216	1.146	0.950
Ürik asit 0-4	0.64	1.67	-0.255	1.527	0.149
Ürik asit 2-4	0.91	2.38	-0.27337	2.093	0.123
Albümin 0-2	-0.021	0.59	-0.29843	0.256	0.876
Albümin 0-4	-0.076	1.79	-0.644	0.492	0.783
Albümin 2-4	0.082	0.931	-0.531	0.366	0.703
Kreatinin 0-2	-1.447	1.632	-2.211	-0.682	0.001
Kreatinin 0-4	-1.532	1.434	-2.204	-0.861	0.000
Kreatinin 2-4	-0.086	1.306	-0.696	0.52564	0.773
BUN 0-2	-8.305	36.533	-25.403	8.793	0.322
BUN 0-4	-3.479	28.241	-16.696	9.73738	0.588
BUN 2-4	4.825	19.905	-4.490	14.141	0.292

CI: Confidence Interval (İstatistiksel güven aralığı), GFH; Glomerüler filtrasyon hızı, PTH; Parathormon, BUN; Kan üre azotu, p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Glomerüler filtrasyon hızında anlamlı değişme olan ve olmayan hastaların başvuru anındaki özellikleri karşılaştırıldı. Glomerüler filtrasyon hızında anlamlı azalma olan hastalarda başlangıç ürik asit değerinin diğerlerine göre daha yüksek olduğu saptandı (sırası ile anlamlı değişim olanlar için  $7.3 \pm 1.71$ , anlamlı değişim olmayanlar için  $4.99 \pm 1.67$ ,  $p= 0.015$ ).

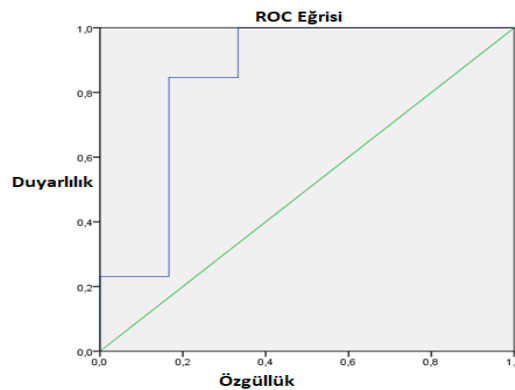
Ayrıca GFH'de anlamlı azalma olan hastalarda olmayanlara göre HT sıklığının daha yüksek olduğu belirlendi [sırası ile  $n= 6$  (% 75),  $n= 3$  (% 17.6),  $p= 0.001$ ]. Diğer parametreler açısından GFH'de anlamlı değişme olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). Detaylı sonuçlar Tablo 4.14'te detaylı olarak gösterildi.

**Tablo 4.14.** Glomerüler Filtrasyon Hızında Anlamlı Değişme Olan ve Olmayan Hastaların Özellikleri.

	Anlamlı değişim (+) N= 8	Anlamlı değişim (-) N= 17	p
Cinsiyet (kız / erkek)	2 / 6	10 / 7	0.051
Tanı yaşı (yıl)	7 (4.25 - 12.75)	4.5 (1 - 8.75)	0.153
Hemoglobin	10.6 ± 2.54	10.6 ± 2.26	0.998
BUN	27.6 (22.45 - 38.5)	34.3 (19.6 - 64.25)	0.659
Kreatinin	1.41 (0.85 - 3.38)	1.36 (0.99 - 2.61)	0.968
Kalsiyum	8.9 ± 1.45	9.6 ± 0.72	0.325
Fosfor	5.1 ± 0.81	5.85 ± 2.21	0.137
Albümin	3.9 ± 0.87	4.2 ± 1.45	0.685
PTH	159 (54.8 - 326.5)	217 (86.5 - 368)	0.494
Ürik asit	7.3 ± 1.71	4.99 ± 1.67	0.015
Hipertansiyon	6 (75)	3 (17.6)	0.001
Proteinüri	3 (37.5)	7 (41.2)	0.551
İzlem süresi (yıl)	6.2 ± 2.29	6.5 ± 1.51	0.466
Başlangıç GFH	45 (20.8 - 72)	29.3 (22.3 - 51.2)	0.659

BUN; Kan üre azotu, PTH; Parathormon, GFH; Glomerüler filtrasyon hızı, p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

ROC analizinde (Şekil 4.2) GFH'nin düşmesinde, başvuru sırasındaki serum ürik asit düzeyinin belirleyici olduğu saptandı.



**Şekil 4.2.** ROC Eğrisi.

## 5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı, SDBH ile sonuçlanabilen ve farklı nedenlere bağlı oluşabilen geri dönüşümsüz böbrek hasarı olarak tanımlanmaktadır (7). Kronik böbrek hastalığı çocuklarda erişkin popülasyona oranla daha az görülmektedir. Ancak son yıllarda insidansında artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, hastaların izleminde gelişebilecek komplikasyonlar nedeni ile KBH çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Çocukluk çağında KBH nedenleri ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte sıklıkla böbrekler ve üriner sistemin doğumsal anomalilerine bağlı olduğu bildirilmektedir. Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalisi, üriner sistemin böbrek, toplayıcı kanal, mesane veya üretra gibi değişik seviyelerindeki yapısal ve fonksiyonel malformasyonları içerir (98).

Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomali insidansı 1000 infantta (ölü ve canlı doğan) 0,3 ila 1,6 civarındadır. Vakaların yaklaşık % 50'sinde alt üriner sistem anomalisi mevcuttur (99). Amerika Birleşik Devletleri'nde konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi insidansı 1000 canlı doğumda 3-6 olup, tüm vakaların % 34-59'u KBH ve % 31'i SDBH ile sonuçlanmaktadır (98). Bu anomalilerin büyük bir kısmı ultrasonografi ile prenatal dönemde tanı alabilir. Antenatal dönemde konjenital böbrek ve üriner sistem anomalilerinin sık görülen bulguları oligohidroamnioz, böbrek, ureter ya da mesane morfolojisindeki belirgin değişikliklerdir. Postnatal dönemde konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi açısından uyarıcı bulgular; batında palpe edilen kitle, beslenme güçlüğü ve idrar çıkışında azalmadır. Bazı formları multiorgan anomalilerin eşlik ettiği sendromlar ile beraber görülse de bu vakaların çoğu sendromlara eşlik etmez (97, 98).

Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalilerinin gelişiminde, birçok konjenital anomalide olduğu gibi multipl genler etkili olabilmektedir. Ayrıca çevresel faktörler de embriyo ve fetüs gelişimini etkilemektedir (97). Bu vakaların küçük bir kısmında, genetik mutasyonların tarif edildiği sendromlar tanımlanmış ancak çoğu anomalili vaka hala tanımlanamayan izole bir grubu oluşturmaktadır. Bu anomalilerin gelişiminde aile öyküsünün de katkısı bildirilmektedir (98, 100). Ülkemizden yapılan bir çalışmada, konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi tanısı ile izlenen hastaların % 22,9'unda aile öyküsü ve % 24,8'inde akraba evliliği öyküsü olduğu bildirilmiştir

(100). Ayrıca bu çalışmada 180 vakanın, birinci derece akrabaları incelenmiş ve % 48,3'ünde asemptomatik doğumsal üriner sistem anomalisi tespit edilmiştir.

Obstrüktif üriner sistem anomalileri, infant ve çocuklardaki KBH'nin en önemli nedenlerinden biridir. Ülkemizden yapılan çok merkezli bir çalışmada, çocuklardaki KBH'nin etyolojisinde obstrüktif üropati oranının % 10,7 olduğu bildirilmiştir (101). Brezilya'dan 822 hastayı içeren ve retrospektif kohort yapılan bir çalışmada prenatal konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi tespit edilen vakalar incelenmiştir. Bu çalışmada postnatal dönemde en sık tespit edilen anomalinin idiopatik hidronefroz (% 37.5) ve üreteropelvik darlık (UPD) (% 19) olduğu, uzun dönem takibinde UPD olan vakaların % 18,4'ünde KBH geliştiği bildirilmiştir (102).

Renal agenezi, tek taraflı böbrek dokusunun hiç gelişmemesidir. Genellikle beraberinde diğer üriner sistem anomalileri (UPD, VUR, UVD) eşlik etmektedir (103). Çocukluk çağında soliter böbrek tanısı ile izlenen vakalar erişkin dönemde KBH gelişimi açısından dikkatli takip edilmelidir (103, 104). Westland ve ark., primer ve sekonder soliter böbrekli vakaların uzun dönem takibinde HT ve albuminüri varlığı ile renal hasarı araştırmıştır (103). Bu çalışmada primer soliter böbrekli vakaların % 26'sında renal ageneziye eşlik eden konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi tespit edilmiş ve hastaların % 32'sinde renal hasar bildirilmiştir.

Multikistik displastik böbrek (MKDB), kistik böbrek hastalıkları içerisinde en sık görülen anomalidir ve sıklığı 1:4300 canlı doğumdur. Multikistik displastik böbrek erkeklerde daha sıktır, genellikle tek taraflıdır ve sol böbrek daha çok etkilenir. Vakaların % 50'sinden fazlasında diğer üriner sistem anomalileri de eşlik edebilir (105). Displastik böbreği olan hastalarda uzun dönemde HT, böbrek boyutunda artış ve malignite gibi durumlar gelişebilmektedir. Multikistik displastik böbreğe eşlik eden en sık anomali VUR'dur (103).

Erkek infantlarda alt üriner sistem obstrüksiyonunun en önemli sebebi PUV'dur. İnsidansı 5000-8000 canlı doğumda 1'dir. Vakaların % 25-50'sinde infantil dönemde VUR görülür (103). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde erişkin çağa ulaşmadan KBH gelişir ve sonuç olarak bu hastaların çoğunda RRT gerekir (99).

Çocukluk çağında, konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi asemptomatik klinikten KBH gelişimine kadar geniş bir yelpazede görülebilmektedir. Bu nedenle dikkatli prenatal takip ve postnatal dönemde multidisipliner yaklaşım ile

konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi vakalarının birçoğunda kalıcı renal hasar gelişimi önlenabilir.

Çalışmamızda KBH etiyolojisinde konjenital böbrek ve üriner sistem anomalisi görülme oranı % 72, nefrotik sendrom % 8, nörojenik mesane % 8, üriner sistem taşı % 4, glomerülonefrit % 4, HÜS görülme oranı % 4 olarak saptandı. Kuzey Amerika'da 1994-2008 yılları arasında yapılan ve 7000 çocuk ve adölesanın değerlendirildiği bir çalışmanın verilerine göre çocukluk çağı KBH olgularının % 58'i konjenital nedenlere bağlı olup; bunların % 48'inin böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri ile, % 10'unun herediter nefropatiler ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Kalan % 14'ünün glomerülonefritler, % 5'inin kistik böbrek hastalıkları, % 4'ünün ise HÜS nedeni geliştiği gösterilmiştir (106). İtalya ve Belçika'da yapılan iki büyük çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (107, 108). NAPRTCS, Italkid ve EDTA çalışmaları, çocuklarda KBH ve SDBH'nin en sık böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bunları glomerüler hastalıklar, nörojenik mesane ve diğer böbrek patolojileri izlemektedir (108-110). Hipodisplazi, KBH olan çocuklarda daha yaygın görülmekle birlikte SDBH olan çocuklarda nadirdir. Altta yatan kronik glomerülonefrit ya da FSGS olan çocuklarda ise tam tersi bir durum geçerlidir (101, 108). Birçok çalışmada, glomerüler lezyonu olan hastalarda SDBH'ye gidişin daha hızlı olduğu gösterilmiştir (16). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde KBH'nin en sık nedeninin doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalisi olduğu saptandı. Yaşamın ilerleyen döneminde KBH gelişme riskini azaltmak için antenatal dönemde ve çocukluk çağında üriner sistem anomalisini düşündüren semptomu olan çocukların yakın takibi ve gerekli tetkiklerin erken dönemde yapılmasının önemli olduğu sonucuna varıldı.

Çocukluk çağında HT oturur durumda, dinlenmiş bir çocukta uygun boyuttaki manşonla en az üç ölçümde, KB değerinin yaş, boy ve cinsiyete göre 95. persantilde veya üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır (111). Patogenezi multifaktöriyeldir ve primer böbrek hastalığı, ekstraselüler sıvı volümünde artış, sodyum alımı, renin-anjiyotensin-aldesteron sistem aktivasyonu, obezite, endotel ilişkili faktör değişiklikleri, EPO uygulanması ve artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonunu içermektedir (26). Hipertansiyon prediyaliz KBH olan çocuklarda sıklıkla gözlenmekte olup SVH ve disfonksiyonu, kardiyak yetmezlik ve iskemik kalp



hastalığı için önemli bir risk faktörüdür (26). Hipertansiyon primer böbrek hastalıklarının çoğunda vardır ve tedavi edilmezse glomerül kapillerlerinde skleroza ve böbrek fonksiyonlarında düşmeye yol açar (112).

Herhangi bir nedenle oluşan böbrek hasarı sonucu, böbrek kitlesinde azalma ile birlikte renal kan akımı sayıca daha az nefronun kanlanmasıyla kullanılmakta, nefronların kanlanması ve filtrasyon basıncı artmakta, sonuç olarak nefronlarda hipertrofi gelişmektedir. Bu hiperperfüzyon ve hiperfiltrasyon, renin anjiotensin aldosteron sistem aktivasyonu ve HT'ye neden olmaktadır (113, 114). Birçok çalışmada, KBH olan çocuklarda, kan basıncı kontrolü ile hastalık ilerlemesinin geciktirilebileceği bildirilmiştir (115).

Hipertansiyon, böbrek afferent arteriöl duvarında hiyalinizasyon ve skleroza neden olmakta, böbrek içi vazodilatatör cevabın azalması sonucu oluşan mikroalbuminüri, tübülointerstisyel hasarın progresyonuna neden olmaktadır.

Kronik böbrek hastalığı, ikincil HT'nin en sık görülen nedenidir. Hipertansiyon, böbrek parankim hastalığının edinsel ve konjenital tiplerinin hemen hemen hepsine eşlik etmekte ve GFH azaldıkça daha sık görülmektedir (116). Bu nedenle HT'nin tedavisi KBH'nin ilerlemesini yavaşlatmak için gereklidir.

Almanya'da KBH olan 385 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada kan basıncı (KB) kontrolünün renal fonksiyonlarda azalma ve SDBH'ye gidişi % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, KB kontrolünün, KBH etiolojisinde glomerülopati veya renal hipo/displazi saptanan çocuklarda, altta yatan diğer konjenital veya herediter nefropatisi olan çocuklara kıyasla KBH'ye gidişi önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (117). Amerika Birleşik Devletleri'nde 3939 erişkin hasta ile yapılan bir çalışmada ise kötü kontrollü KB değerlerinin hastaların proteinüri ve/veya diyabetes mellitus durumundan bağımsız olarak SDBH'ye gidişini hızlandırdığı gösterilmiştir (118). Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma Grubu prediyaliz KBH'de HT'nin böbrek hastalığının ilerlemesinde etkili olduğunu bildirmiştir. Prospektif, randomize, 2 yıllık çok merkezli bir çalışmada 191 KBH olan çocuk hastada (2-18 yaş arası) HT ve proteinürinin KBH'nin ilerlemesinde bağımsız birer risk faktörü olduğu gösterilmiştir (77). Bizim çalışmamızda başvuru sırasında hastaların 15 'inde (% 60) HT mevcuttu ve HT'nin GFH'nin azalması üzerinde istatistiksel anlamlı etkisi olduğu belirlendi. Bu nedenle KB regülasyonunun

KBH progresyonunu yavaşlatma ya da önlemede önemli rol oynayabileceği düşünüldü.

Ürik asitin antioksidan etkileri olmakla birlikte, hiperürisemi böbrek hastalıkları, metabolik sendrom, diyabetes mellitus, HT, KVS hastalıklarını tetiklemekte ve bu hastalıkların progresyonuna katkıda bulunmaktadır. Hiperüriseminin KBH ile ilişkisi 1890'lı yıllardan beri bilinmektedir (119). Kronik böbrek hastalığı vakalarının büyük çoğunluğunda hiperüriseminin nedeni böbrekten ürik asit atılımındaki sorun nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Metabolik asidoz ve kısa/uzun dönem tuz kısıtlaması da hiperürisemiye neden olabilmektedir (120). Ürik asit böbrek hasarını birçok mekanizma ile gerçekleştirmektedir; renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonu, nöronal nitrik oksit sentaz inhibisyonu, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon, damar duvarından silikoksijenaz 2 salınımı bu mekanizmalardan birkaçıdır (121). Hiperürisemi HT ile de bağlantılıdır. Hiperürisemi, tedavi edilmemiş hipertansif hastaların % 25-40'ında, malign hipertansif hastaların ise % 75'inde bulunmaktadır. Hiperürisemi ile KBH progresyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen, İran'da yapılan yaşları 3-15 arasında değişen KBH olan 70 çocuğun dahil edildiği bir prospektif çalışmada allopürinol tedavisi verilerek serum ürik asit düzeyi kontrol altında tutulan vaka grubunda, allopürinol tedavisi verilmeyen kontrol grubuna kıyasla GFH'nin ortalama 10 ml / dak / 1.73 m<sup>2</sup> daha yüksek seyrettiği saptanmış olup bizim çalışmamızda da serum ürik asit seviyesi ile GFH arasında benzer bir ilişki tespit edilmiştir (122). Serum ürik asit değerinin HT gelişimi için risk faktörü olduğunu gösteren çocuklarda ve erişkinlerde yapılan çalışmalar mevcuttur (123, 124). Diyabetik nefropatili erişkin hastalarda yapılan bir başka çalışmada losartanın hiperürisemik etkisinin böbrek hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre ürik asitte her 0,5 mg / dL'lik düşüşte böbrek hastalığı riski % 6 azalmaktadır (125). Kronik böbrek hastalığında PTH artışı ile serum ürik asit düzeyi artışı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (126). Hastalarımız, KBH'nin ilerlemesinden sorumlu olabilecek hiperürisemi açısından değerlendirildiğinde hiperüriseminin GFH'nin azalmasında istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olduğu saptandı.

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesinde inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Hasarlı böbreklerin glomerül ve tübulointerstisyel bölgesinin

mikroskopik incelemesinde bol makrofaj infiltrasyonu izlenir (127) ve bu makrofajlar transforming growth factor (TGF- $\beta$ ), platelet derived growth factor (PDGF), connective tissue growth factor (CTGF), basic fibroblast growth factor (FGF-23), tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde rol alır (128). Makrofajlar ayrıca koagülasyon ve fibrojenizde rol alan kompleman ilişkili proteinler, endotelin-1 ve birtakım reaktif oksijen ürünlerinin üretimini sağlamaktadır.

Kronik böbrek hastalığının gelişmesi ve ilerlemesinde, makrofaj aktivasyonu dışında humoral immünite de rol oynamaktadır. Örneğin sistemik lupus eritematozus, membranoproliferatif glomerülonefrit gibi hastalıklarda hücrel hasar ile oluşan immun kompleksler, kompleman yoluyla aktivasyonu ile inflamasyonun ve böbrek hasarının ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir

Çalışmamızda, hipoalbuminemi ile serum kreatinin yüksekliği, asidoz, anemi ve proteinüri varlığının anlamlı olarak ilişkili olduğu saptandı. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda düşük GFH'nin üriner albümin atılımını artırdığı ve serum albümin düzeyinin düşük seyretmesine neden olduğu birtakım çalışmalar (129, 130) ile gösterilmiş iken albüminin antioksidan özelliği nedeniyle düşük albümin düzeyi olanların artmış oksidatif stres nedeniyle kronik hastalıklara yatkınlığının fazla olduğunu, ayrıca inflamasyon varlığında serum albümin düzeyinin belirgin şekilde baskılandığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (131). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarda olduğu gibi inflamasyon bulguları taşıyan hastaların daha düşük serum albümin düzeyine sahip olduğunu düşündürmektedir. Serum albümin düzeyi özellikle SDBH evresindeki hastalarda sağ kalımın önemli bir göstergesidir. Kronik böbrek hastalığı ile izlenen hastalarda yüksek KB'nin artmış mortalite ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcut olup (120) bu hastalarda hipoalbuminemi görülmesinin nedeni, HT'nin kronik inflamasyona neden olması ve inflamasyon durumunda albüminin negatif akut faz reaktanı olarak düşme eğiliminde olması olarak gösterilebilir. Proteinüri, tübülointerstisyel inflamasyona neden olarak glomerüler hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (132). Düşük serum albümin düzeyinin anemi ile de ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar (133) mevcut olup bizim çalışmamızda da hipoalbuminemi ve anemi arasında benzer bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda hipoalbuminemisi olan hastalarda görülen ferritin yüksekliğinin kronik inflamasyon anemisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Anemi, çocukluk çağı KBH'de görülen en yaygın komplikasyonlardan biridir. 1986 yılında rHuEPO kullanımı ile birlikte KBH'ye bağlı gelişen aneminin tedavisi ve yönetimi kolaylaşmıştır (134). Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda yapılan çalışmalar, aneminin düzeltilmesi ile egzersiz toleransında, iştahta, mental durumda ve yaşam kalitesinde düzelmeler geliştiğini göstermektedir (54-57). Sol ventrikül hipertrofinin de düşük Hb düzeyleri ile ilişkili olduğu, aneminin düzeltilmesi ile SVH'nin gerilediği gözlemlenmiştir (53, 135). Kronik böbrek hastalığında anemi gelişiminde EPO üretiminde yetersizlik, demir eksikliği, kronik inflamasyon, kemik iliği baskılanması, artmış kırmızı küre yıkım-yeniden yapımı ve malnütrisyon etkili olmaktadır. Birincil neden, böbrek kortikal bölgedeki interstisyel hücrelerde EPO üretiminin yetersizliğidir. Glomerüler filtrasyon hızı düştükçe, sodyum reabsorpsiyonu ve oksijenden sağlanan yarar azalmakta, bu şekilde, böbrek oksijen basıncı artmakta ve EPO üretimi azalmaktadır (136). Düşük EPO, eritroid öncül hücrelerinin apoptozuna ve eritrositlerin matürasyonunda azalmaya neden olmaktadır (137, 138). Bu değişikliklerin özellikle GFH 35 ml / dak / 1.73 m<sup>2</sup> nin altına düştüğünde geliştiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (138, 139). Bu çalışmalar, GFH ile Hb ve Hct değerleri arasındaki korelasyonu açıklamaktadır. Kronik böbrek hastalığında görülen demir eksikliğinin etiyolojisi multifaktöriyeldir. İştahsızlık ve anoreksiye bağlı diyetle yetersiz demir alımı ve laboratuvar tetkikleri için tekrarlanan flebotomilere bağlı iyatrojenik demir eksikliği gelişebilmektedir. Ayrıca KBH'de eritrosit yarı ömrü kısalmıştır. Mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, bu durum da anemi gelişimine katkıda bulunmaktadır (140). Karnitin eksikliği de eritrosit hücre membran hasarına neden olarak anemi gelişimine katkıda bulunan faktörlerden biridir. Bu etki, özellikle KBH nedeniyle hemodiyaliz yapılan hastalarda belirgin olarak gözlenmektedir. Kronik böbrek hastalığına ikincil gelişen hiperparatiroidi de kemik iliğinde fibrozise neden olarak eritropoezin baskılanmasına katkıda bulunmaktadır (141, 142). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde başvuru sırasında hiperfosfatemisi olan hastaların Hb ve Hct değerlerinin hiperfosfatemisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı.

Folat ve vitamin B12 eksikliği de KBH'de anemi gelişimine katkıda bulunan faktörlerdendir. Kanıtlanmış folik asit eksikliği olmasa bile tedavisine ek olarak folat desteği verilmesinin, rHuEPO tedavisine yanıtı hızlandırdığını gösteren çalışmalar

mevcuttur (143). Furth ve arkadaşlarının 23 KBH adölesan hasta ile yaptığı çalışma, anemi varlığının GFH'de hızlı düşüşle ilişkili olduğu gösteren çalışmalardan bir diğeridir (144). Bizim çalışmamızda anemi ile GFH'de düşüş arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Glomerüler filtrasyon hızında KBH ile ilişkili progresif düşüş, serum Ca, P, ALP, FGF-23, PTH ve D vitamini metabolizmasında değişikliklere öncülük etmektedir. Bu hormonal ve metabolik değişiklikler, kemik sağlığını olumsuz etkilemekte ve ROD gelişimi için zemin oluşturmakta; vasküler yapılarda ve yumuşak dokularda kalsifikasyona neden olarak kardiyovasküler morbidite gelişimine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca yüksek fosforlu ortamda damar düz kas hücreleri osteoblast benzeri hücrelere dönüşebilmekte ve sonuçta belirgin kalsifikasyon gelişebilmektedir (145). Kronik böbrek hastalığında azalan GFH nedeniyle fosfor retansiyonu gelişir. Bunun sonucunda gelişen hipokalsemi, PTH salınımını artırır ve ikincil hiperparatiroidi gelişim süreci başlamış olur (145-147).

Glomerüler filtrasyon hızındaki düşüşe ilk yanıt serum FGF-23 düzeyindeki artıştır. Yüksek FGF-23 düzeyleri, üriner fosfat atılımını artırmakta ve 1,25 dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) düzeyinin azalmasına neden olmaktadır. Düşük serum kalsitriol düzeyinin de hiperparatiroidizm gelişimi için önemli bir uyarıcı olduğu bilinmektedir (148). Kronik böbrek hastalığı evresi ilerledikçe FGF-23 düzeyi yükselmekte ancak böbreklerin ekskresyon yeteneği bozulduğu için P atılımı gerçekleşmemektedir (64-66). Hiperfosfatemi, 1-alfa hidroksilaz aktivitesini azaltarak plazma kalsitriol düzeyini düşürmekte ve hipokalsemiye neden olmaktadır. Yeni yapılan çalışmalarda fosforun, serum kalsiyum-kalsitriol değişiminden bağımsız olarak gen ekspresyonunun posttranskripsiyonel aşamasında PTH-mRNA sentezini uyardığı ve PTH sentezini artırdığı da gösterilmiştir (149-151). Bu mekanizmalardan farklı olarak fosfor direk olarak paratiroid hücre proliferasyonu ile de ilişkilidir. Voormolen ve arkadaşlarının prediyaliz KBH olan olgularda yaptığı çalışmada hiperfosfateminin, böbrek fonksiyonlarında hızlı ve ilerleyici kayıpla ilişkili olduğu saptanmıştır (152). Block ve ark (153) 1998 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptıkları çalışmada KBH ile takip edilen ve hemodiyaliz yapılan hastalarda ölüm riski ile serum P düzeyi ile Ca - P çarpımı arasındaki ilişki incelenmiştir. Serum P düzeyi artıkça ölüm riskindeki artış olduğu gözlenmiştir. Bu yüzden KBH'ye bağlı

gelişebilecek kemik-mineral metabolizma bozukluklarının erken tanınması ve tedavi edilmesi çok önemlidir. Çalışmamızda hiperparatiroidi varlığının GFH düşüşü üzerinde istatistiksel anlamlı etkisinin olmadığı sonucuna varıldı. Ancak başvuru sırasında hiperparatiroidi olan hastalarda asidoz varlığı açısından istatistiksel anlamlı ilişki olduğu saptandı.

Asidoz, KBH progresyonuna etkili en önemli faktörlerden biridir. Asidoz, lokal doku asidifikasyonunu artırarak, amonyak oluşumunu artırıp kompleman sistemi aktivasyonuna neden olarak kronik inflamasyona katkıda bulunmaktadır. Kronik inflamasyon da nefron kaybını hızlandırmaktadır (154). Glomerüler filtrasyon hızının % 50'nin altına düşmesiyle sağlam kalan tübüller tarafından amonyak üretimi artmaktadır (155). Böbrek hastalığının ilerlemesi ile birlikte amonyak, fosfat ve titre edilebilir asit ekskresyonu düşmekte; bu değişikliklere azalmış  $\text{HCO}_3$  rezorpsiyonu eşlik etmektedir (156, 157). Kronik böbrek hastalığı olan infant ve çocuklarda hidrojen iyon yükünün erişkinlere oranla yüksek seyretme eğiliminde olduğu bilinmektedir. Kronik asidozun albumin sentezinde düşüş (158), kemik mineralizasyonunda bozulma (159) ve BH salınımının baskılanmasına neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (160). Serum  $\text{HCO}_3$  düzeyinin  $>22$  mEq/L üzerinde tutulan KBH olan çocuklarda boy uzamasının hızlandığı gösterilmiştir (161). Çalışmamızda, metabolik asidoz ile GFH düşüşü arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ancak başvuru sırasında asidozu olan hastalarda DEA, hipoalbuminemi, hiperfosfatemi görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı ilişki olduğu saptandı. Glomerüler filtrasyon hızı  $30$  ml / dak /  $1.73$  m<sup>2</sup> altına düştüğünde serum  $\text{HCO}_3$  düzeyinde azalma, P, sülfat ve ürat gibi anyonların düzeyinde artış nedeniyle anyon açığı artmakta ve metabolik asidoz gelişmektedir (112). Bu durum, hiperfosfatemi ile asidoz arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır.

Kronik böbrek hastalığında hormon metabolizması değişebilmektedir. Glukagon, kortizol, katekolaminler ve BH'nin klirensinin azaldığı bilinmektedir. Hastalığın erken dönemlerinden itibaren PTH metabolizması da değişmeye başlar (152).

Parathormon, serum Ca konsantrasyonunu düzenleyen en önemli hormondur. Hiperfosfatemi, aktif D vitamini sentezinin azalması, kemiklerde PTH'ye karşı oluşan direnç, Ca ile PTH arasındaki uyarılma mekanizmasının değişmesi, böbrek

fonksiyonun azalmasıyla PTH'nin yıkımındaki azalma ile paratiroid bezi aşırı derecede uyarılmakta ve serum PTH düzeyi yükselmektedir (162, 163). Bu duruma genel olarak ikincil hiperparatiroidi denilmekte ve bu da başlıca kemik - mineral metabolizması bozukluklarına neden olmaktadır (164). Kronik böbrek hastalığı evre 3-5 olan hastalarda görülen kemik - mineral metabolizması, kemik yapı ve fonksiyon bozukluğu ROD olarak adlandırılmaktadır. Renal osteodistrofi, KBH'ye bağlı gelişen problemler içinde üzerinde en az durulan ama hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini ciddi olarak düşürebilen bir durumdur. Bu tabloda vitamin D eksikliği, P retansiyonu, hipokalsemi, ikincil hiperparatiroidinin oluşturduğu mineral metabolizması bozukluğu, kemik yapısında bozulma ile beraber vasküler ve / veya yumuşak doku kalsifikasyonları, metastatik kalsifikasyonlar söz konusudur ki bu da hastalarda ciddi eklem ve kemik ağrılarına neden olarak yaşam kalitesini düşürebilmektedir (165, 166).

Vitamin D böbrekte 1,25 dihidroksikolekalsiferole dönüşür. Bu hormon da Ca ve P'nin barsaktan emilimi, PTH ile beraber kemikten Ca ve P mobilizasyonu, PTH sentez ve salınımının inhibisyonu, Ca ve P'nin idrarla atılımının azalması gibi etkilere sahiptir. Evre 3 KBH'den itibaren mineral ve kemik hastalığına bağlı laboratuvar değerlerinde bozulmalar başlamaktadır. Bu değişiklikler; hiperfosfatemi, hipokalsemi, 1-25(OH)<sub>2</sub> D vitamini yapımının azalması ve tüm bunların sonucu olarak da ikincil hiperparatiroidi gelişimidir (167, 168). Ayrıca PTH düzeyinin yüksekliğinin devam etmesi cilt, yumuşak dokular ve vasküler yapılarda kalsifikasyonlara, kas ağrıları ve güçsüzlüğü, kemik - eklem ağrıları, osteomalazi gibi kemik hastalıklarına ve uzun dönemde paratiroid bezinde büyümeye neden olabilmektedir (169, 170). Kaşıntı, cilt ve yumuşak doku kalsifikasyonları özellikle uzun süre hemodiyaliz uygulanan hastaşarda daha sık gözlenmektedir. Cilt ve yumuşak doku kalsifikasyonları periartiküler, viseral ve vasküler olabilmektedir. Kalsifik periartrit akut artrit tablosuna yol açabilmektedir. Bu hasta grubunun diş çürüğü riski de artmıştır. Viseral kalsifikasyonlar genellikle akciğer, kalp, iskelet kası ve böbreklerde görülmektedir. Vasküler kalsifikasyonlar koroner arterlerde ve kalp kapaklarında gözlenebilmektedir ve bu durum kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (169, 171, 172). Kas ağrıları ve kas güçsüzlüğü olan hastalarda çalışılan kas enzimleri normal düzeylerde ve elektromiyografi bulguları nonspesifiktir (169, 173). Kemik ve

eklem ağrıları ise kalça ve bacaklarda sık görülmekte ve hareketle artış göstermektedir. Şiddetli olgularda kemik kırıkları gelişebilmektedir (165, 174). Dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) çalışmasında 1996 - 2001 yılları arasında 14928 diyaliz hastası incelendiğinde total mortalite ve kardiyak mortalitenin serum P düzeyi 3.5 - 5.5 mg / dl arasında olan gruplarda en düşük olduğu dikkati çekmektedir (175). DOPPS I ve II'de ortak olarak izlenen 22368 hasta, pek çok risk faktörü ve özelliklerine göre sınıflandırılarak incelendiğinde serum Ca, serum P ile Ca-P çarpımının mortalite üzerinde ayrı ayrı etkisi olduğu görülmüştür (176). Çalışmamızda, GFH'de düşme olan hastalarda olmayanlara göre hiperparatiroidi görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Serum HCO<sub>3</sub> ve BE değerinin ise hiperparatiroidi olan hastalarda olmayan hastalardan anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi. Bu sonuç, KBH'de artmış protein yıkımı ve oluşan negatif azot dengesi ile iskelet ve kalp kasında protein dönüşümünün etkilenmesi, kemik hücrelerinde hidrojen iyonlarının tamponlanmasıyla Ca kaybının artması ve bu duruma bağlı ROD sürecinin hızlanması ile açıklanabilir (112).

Günümüzde bilimsel gelişmelere paralel olarak hasta yaşam süresini uzatmanın yanında, morbidite ve yaşam kalitesinin artırılması da ön planda tutulmaktadır. Bu nedenle tüm dünyada sıklığı giderek artan KBH olan kişilerin hem mortalite hem de morbiditesini artıran, bunun yanı sıra iştahsızlık, kaşıntı, kemik ağrıları başta olmak üzere pek çok probleme yol açarak yaşam kalitesini ciddi oranda düşüren ROD üzerinde daha fazla durmak gerekmektedir.

Kronik böbrek hastalığında immünolojik hasar, mezengial fonksiyon bozukluğu, HT ve glomerüler hiperfiltrasyon hasarı nedeni ile oluşan glomerüler ve tübülointerstisyel hasar sonucu proteinüri gelişmektedir. Proteinüri, tübülointerstisyel inflamasyona neden olarak glomerüler hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (127).

Proteinüri ve HT varlığının KBH progresyonunda önemli rol aldığı geçmiş çalışmalarda gösterilmiştir (112, 172). Kronik böbrek hastalığı etiolojisinden bağımsız olarak, spot idrar protein / kreatinin oranındaki ortalama % 14 oranındaki artışın, GFH'de % 10 kadar azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (173). Bu nedenle böbrek hastalığının ilerlemesini önlemekteki asıl amaç proteinüriyi azaltmak ve KB kontrolünü sağlamak olmalıdır.



Proteinürinin, böbrek hasarının ilerlemesine yol açtığı ve SDBH gelişimi ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (174). Vezikoüreteral reflü nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmış 57 çocuğun üç yıl kadar izlendiği bir çalışmada hastaların dokuzunda proteinüri gelişmiş, proteinüri gelişen çocukların cerrahi öncesi renal parankimal skar şiddeti daha yüksek, böbrek boyutları daha küçük bulunmuştur (175). Piyelonefrite ikincil tek taraflı veya iki taraflı böbrek parankim hasarı olan 57 çocuğun değerlendirildiği bir başka çalışmada hastaların % 51'inde mikroalbüminüri geliştiği saptanmış, GFH azaldıkça mikroalbüminüri sıklığının arttığı gözlenmiştir (176).

Bizim çalışmamızda başvuru anındaki proteinüri şiddeti ile GFH'de anlamlı azalma arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızda özellikle doğumsal anomalisi olan hastalar en büyük grubu oluşturmakta idi. Çalışmamızda çocukluk dönemindeki izlem sonuçları değerlendirildiğinden, erken dönemde belirgin proteinüri olmaması nedeni ile anlamlı korelasyon olmayabileceği, izlem süresinin daha uzun olduğu daha büyük örnekli çalışmaların daha doğru sonuç verebileceği düşünüldü.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda 2009 - 2014 yılları arasında KBH tanısı ile takip edilen 25 hastanın retrospektif incelemesinde aşağıdaki sonuçlara varıldı:

1. Çalışmaya 13'ü kız (% 52), 12'si erkek (% 48) toplam 25 hasta alındı. Kızların erkeklere oranı 1.08 olarak bulundu.
2. Olguların ortalama tanı yaşı  $7.5 \pm 1.67$  olup yaşları 5-16 arasında değişmekteydi.
3. Hastaların ortalama izlem süresi  $6.6 \pm 2.27$  yıldır.
4. Çalışmaya dahil edilen hastaların 18'inde (% 72) KBH etiyolojisinde böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalileri olduğu görüldü.
5. Başvuru sırasında 10 hastada (% 40) malnütrisyon, 15 hastada (% 60) HT, 11 hastada (% 44) proteinüri, 17 hastada (% 68) hiperparatiroidi, 22 hastada (% 88) hiperfosfatemi, 8 hastada (% 32) hipoalbuminemi olduğu tespit edildi.
6. Başvuru sırasında üç hasta evre 5, on hasta evre 4, dört hastada evre 3, altı hasta evre 2, iki hasta ise evre 1 KBH evresinde idi. Dört yıllık izlem sürecinde on üç hastanın KBH evresinde ilerleme olduğu görüldü. Beş hastamızın KBH evresinin 4'ten 5'e, dört hastamızın KBH evresinin 2'den 3'e, birer hastamızın KBH evresinin de sırası ile evre 1'den 2'ye, evre 2'den 4'e, evre 3'ten 4'e ve evre 1'den 5'e ilerleme gösterdiği saptandı.
7. Hastaların başvuru anındaki GFH ile dördüncü yıl izlemindeki GFH arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p= 0.043$ ).
8. Hastaların başvuru anındaki kreatinin değerleri ile izlem sırasında ikinci ve dördüncü yıldaki kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü (sırası ile ikinci yıl için  $p= 0.001$ , dördüncü yıl için  $p= 0.000$ ).
9. Hastaların başvuru anındaki, ikinci ve dördüncü yıldaki serum PTH, ürik asit, albümin, BUN değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p> 0.05$ ).
10. Glomerüler filtrasyon hızında izlem sırasında anlamlı azalma olan hastalarda başvuru sırasındaki serum ürik asit değerinde, GFH'de azalma olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olduğu görüldü ( $p= 0.015$ ).

11. İzlem sırasında GFH'de azalma olan hastalarda GFH'de azalma olmayan hastalara göre HT görülme sıklığının daha yüksek olduğu belirlendi ( $p= 0.001$ ).
12. Hastaların cinsiyet, tanı yaşı, Hb, BUN, kreatinin, Ca, P, PTH, albümin değerlerinin GFH'nin azalmasında istatistiksel anlamlı etkisinin olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ).
13. Çalışmamızda ROC analizi sonucuna göre GFH'nin düşmesinde, başvuru sırasındaki serum ürik asit düzeyinin belirleyici olduğu saptandı.

### KAYNAKLAR

1. Raskin NH, Fishman RA. Neurologic disorders in renal failure. *New England Journal of Medicine*. 1976;294(3):143-8.
2. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *American journal of kidney diseases*. 2001;37(1):S66-S70.
3. Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatric Nephrology*. 1995;9(5):549-52.
4. Sreedharan R, D.Anver E. Kronik Böbrek Hastalığı 23: *Nelson Textbook of Pediatrics*; 2017. p. 1822.
5. Yokomichi H, Nagai A, Hirata M, Kiyohara Y, Muto K, Ninomiya T, et al. Survival of macrovascular disease, chronic kidney disease, chronic respiratory disease, cancer and smoking in patients with type 2 diabetes: BioBank Japan cohort. *Journal of epidemiology*. 2017;27(3):S98-S106.
6. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, Groothoff JW, Verrina E, Heaf JG, et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA–EDTA registry. *Pediatric nephrology*. 2014;29(12):2403-10.
7. Hogg R. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*. 2003;111:1416-21.
8. Anarat A. Kronik Böbrek Hastalığı ve Takibi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*. 2008;4(1):132-43.
9. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği. *Temel İç Hastalıkları Kitabı Baskı*. 1996;3(1):1130-1.
10. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culeton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease:

- Evaluation, Classification, and Stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 SUPPL. 1).
11. Schärer K, Broyer M, Vecsei P, Roger M, Arnold-Schwender E, Usberti J. Damage to testicular function in chronic renal failure of children. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association European Dialysis and Transplant Association*. 1980;17:725-9.
  12. Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The chronic kidney disease—Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. *Bone*. 2017;100:80-6.
  13. William SH. *Pediatric Nephrology*,. Harmon EDAWE, Yoshikawa PNN, Goldstein FESL, editors 2016. 2171 p.
  14. Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 1992;19(4):303-17.
  15. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(4):1786-93.
  16. Schnaper HW. *Pathophysiology of Progressive Renal Disease in Children*. avner ed, harmon we, niaudet p, yoshikawa n, emma f, goldstein sl, editors.
  17. Quezada SA, Jarvinen LZ, Lind EF, Noelle RJ. CD40/CD154 interactions at the interface of tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:307-28.
  18. Appleman LJ, Berezovskaya A, Grass I, Boussiotis VA. CD28 costimulation mediates T cell expansion via IL-2-independent and IL-2-dependent regulation of cell cycle progression. *The Journal of Immunology*. 2000;164(1):144-51.
  19. Barker D. The developmental origins of adult disease. *Journal of the American College of Nutrition*. 2004;23(sup6):588S-95S.

20. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(1):223-8.
21. Basile DP, Leonard EC, Tonade D, Friedrich JL, Goenka S. Distinct effects on long-term function of injured and contralateral kidneys following unilateral renal ischemia-reperfusion. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2011;302(5):F625-F35.
22. Garcia-Ortuno LE, Bobadilla NA. Integrative view of the mechanisms that induce acute kidney injury and its transition to chronic kidney disease. *Revista de Investigación Clínica*. 2018;70(6):261-8.
23. Cerqueira DC, Soares CM, Silva VR, Magalhães JO, Barcelos IP, Duarte MG, et al. A predictive model of progression of CKD to ESRD in a predialysis pediatric interdisciplinary program. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014:CJN. 06630613.
24. Luttrupp K, Stenvinkel P, Carrero JJ, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Nordfors L. Understanding the role of genetic polymorphisms in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2008;23(11):1941-9.
25. Maruyama K, Yoshida M, Nishio H, Shirakawa T, Kawamura T, Tanaka R, et al. Polymorphisms of renin-angiotensin system genes in childhood IgA nephropathy. *Pediatric Nephrology*. 2001;16(4):350-5.
26. Chavers BM, Herzog CA. The spectrum of cardiovascular disease in children with predialysis chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2004;11(3):319-27.
27. Cotran RS. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney International*. 1982;21(3):528-34.
28. Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney international*. 2009;76(2):145-8.
29. Ellington AA, Malik AR, Klee GG, Turner ST, Rule AD, Mosley TH, et al. Association of plasma resistin with glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive adults. *Hypertension*. 2007;50(4):708-14.

30. Bastard J-P, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European cytokine network*. 2006;17(1):4-12.
31. Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nature Reviews Nephrology*. 2009;5(12):713.
32. Oterdoom LH, de Vries AP, Gansevoort RT, de Jong PE, Gans RO, Bakker SJ. Fasting insulin modifies the relation between age and renal function. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(6):1587-92.
33. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Nutrition*. 1997;13(1):64.
34. Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatric Nephrology*. 2003;18(10):1055-62.
35. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;53(5):796-803.
36. Feig DI. Uric acid-a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2009;18(6):526.
37. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;56(2):264-72.
38. Beyazıt N, Ünal Uluca AE. Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Çocukların Başvuru Anındaki Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. 2016.
39. Mitsnefes M, Stablein D. Hypertension in pediatric patients on long-term dialysis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;45(2):309-15.
40. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control,

- proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2003;139(4):244-52.
41. Mahan JD, Warady BA, Frane J, Rosenfeld RG, Swinford RD, Lippe B, et al. First-year response to rhGH therapy in children with CKD: a National Cooperative Growth Study Report. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(6):1125-30.
  42. Mekahli D, Shaw V, Ledermann SE, Rees L. Long-term outcome of infants with severe chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(1):10-7.
  43. Fine RN. Etiology and treatment of growth retardation in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a historical perspective. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(4):725-32.
  44. Arbeiter AK, Büscher R, Petersenn S, Hauffa BP, Mann K, Hoyer PF. Ghrelin and other appetite-regulating hormones in paediatric patients with chronic renal failure during dialysis and following kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;24(2):643-6.
  45. Betts P, Magrath G, White R. Role of dietary energy supplementation in growth of children with chronic renal insufficiency. *Br Med J*. 1977;1(6058):416-8.
  46. Sedman A, Friedman A, Boineau F, Strife CF, Fine R. Nutritional management of the child with mild to moderate chronic renal failure. *The Journal of pediatrics*. 1996;129(2):s13-8.
  47. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2008;23(1):41-8.
  48. Ketteler M, Giachelli C. Novel insights into vascular calcification. *Kidney International*. 2006;70:S5-S9.
  49. Doğan E, Yavuz YC, Özkan F. Kronik Böbrek Hastalığında Vasküler Kalsifikasyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology Special Topics*. 2011;4(1):37-9.



50. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wühl E, Tönshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(13):923-30.
51. Borzych-Duzalka D, Bilginer Y, Ha IS, Bak M, Rees L, Cano F, et al. Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24(4):665-76.
52. National KF. III. Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in children. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(5 Suppl 3):S86.
53. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Meyer RA, Khoury P, Strife CF. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatric Nephrology*. 2000;14(10-11):898-902.
54. Burke JR. Low-dose subcutaneous recombinant erythropoietin in children with chronic renal failure. *Pediatric Nephrology*. 1995;9(5):558-61.
55. Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, Barth K, Kaskel F, Weiss L, et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases*. 2004;44(6):1017-23.
56. Jabs K. The effects of recombinant human erythropoietin on growth and nutritional status. *Pediatric Nephrology*. 1996;10(3):324-7.
57. Morris K, Sharp J, Watson S, Coulthard M. Non-cardiac benefits of human recombinant erythropoietin in end stage renal failure and anaemia. *Archives of disease in childhood*. 1993;69(5):580-6.
58. Kliegman RM JH. Renal Failure. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed2004. p. 1771-3.
59. Bondurant MC, Koury MJ. Anemia induces accumulation of erythropoietin mRNA in the kidney and liver. *Molecular and cellular biology*. 1986;6(7):2731-3.

60. Brandt JR, Avner ED, Hickman RO, Watkins SL. Safety and efficacy of erythropoietin in children with chronic renal failure. *Pediatric Nephrology*. 1999;13(2):143-7.
61. Morgan HE, Gautam M, Geary DF. Maintenance intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients. *Pediatric Nephrology*. 2001;16(10):779-83.
62. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Phosphate binders, vitamin D and calcimimetics in the management of chronic kidney disease–mineral bone disorders (CKD-MBD) in children. *Pediatric Nephrology*. 2013;28(4):617-25.
63. Chan JC, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatrics in review*. 2002;23(2):47-60.
64. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, McCabe GP, Moe SM, Weaver CM, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease. *Kidney international*. 2013;83(5):959-66.
65. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(12):4003-8.
66. Krajisnik T, Björklund P, Marsell R, Ljunggren Ö, Åkerström G, Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 $\alpha$ -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *Journal of Endocrinology*. 2007;195(1):125-31.
67. Massry SG, Smogorzewski M, editors. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Seminars in nephrology*; 1994.
68. Fine R, Whyte D, Boydston I. Conservative management of chronic renal insufficiency. *Pediatric Nephrology* 5th ed Philadelphia, Pa: Lipincott Williams & Wilkins. 2004:1291-312.

69. Mitsnefes MM. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2008;23(1):27-39.
70. Chavers BM, Solid CA, Sinaiko A, Daniels FX, Chen S-C, Collins AJ, et al. Diagnosis of cardiac disease in pediatric end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;26(5):1640-5.
71. Poyrazoğlu HM, Düşünsel R, Yıkılmaz A, Narin N, Anarat R, Gündüz Z, et al. Carotid artery thickness in children and young adults with end stage renal disease. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(1):109-16.
72. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Left ventricular mass and systolic performance in pediatric patients with chronic renal failure. *Circulation*. 2003;107(6):864-8.
73. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Khoury P, Strife CF. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. *Pediatric nephrology*. 2001;16(4):318-23.
74. Matteucci MC, Wühl E, Picca S, Mastrostefano A, Rinelli G, Romano C, et al. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(1):218-26.
75. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(5):671-5.
76. Mitsnefes M, Ho P-L, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(10):2618-22.
77. Wingen A-M, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *The Lancet*. 1997;349(9059):1117-23.

78. Berenson GS. Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *The New England Journal of Medicine*. 1998;339(15):1083-4.
79. Kidak LB. Proactive Management Approach in Prevention of Kidney Transplantation. *Understanding the Complexities of Kidney Transplantation*: InTech; 2011.
80. Fuzzati R. Organ Transplantation Management. Swiss Federal Institute of Technology Lausanne (EPFL). Technical Report; 2005.
81. Bloxson A, Powell N. The treatment of acute temporary dysfunction of the Kidneys by peritoneal irrigation: Successful Treatment of a Ten-Year-Old Male Child. *Pediatrics*. 1948;1(1):52-7.
82. Segar WE, Gibson RK, Rhamy R. Peritoneal dialysis in infants and small children. *Pediatrics*. 1961;27(4):603-13.
83. Tenckhoff H. A bacteriologically safe peritoneal access device. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1968;14:181-7.
84. Warady BA, Feneberg R, Verrina E, Flynn JT, Müller-Wiefel DE, Besbas N, et al. Peritonitis in children who receive long-term peritoneal dialysis: a prospective evaluation of therapeutic guidelines. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(7):2172-9.
85. Fine R. Renal transplantation for children--the only realistic choice. *Kidney international Supplement*. 1985;17:S15-7.
86. Gillen D, Stehman-Breen C, Smith J, McDonald R, Warady B, Brandt J, et al. Survival advantage of pediatric recipients of a first kidney transplant among children awaiting kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(12):2600-6.
87. Smith JM, Martz K, Blydt-Hansen TD. Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987–2010: A report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. *Pediatric transplantation*. 2013;17(2):149-57.

88. Fine RN. Growth following solid-organ transplantation. *Pediatric transplantation*. 2002;6(1):47-52.
89. Fine RN, Martz K, Stablein D. What have 20 years of data from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study taught us about growth following renal transplantation in infants, children, and adolescents with end-stage renal disease? *Pediatric Nephrology*. 2010;25(4):739-46.
90. Ingelfinger JR, Grupe WE, Harmon WE, Fernbach SK, Levey RH. Growth acceleration following renal transplantation in children less than 7 years of age. *Pediatrics*. 1981;68(2):255-9.
91. Sarwal MM, Yorgin PD, Alexander S, Millan MT, Belson A, Belanger N, et al. Promising Early Outcomes With A Novel, Complete Steroid Avoidance Immunosuppression Protocol In Pediatric Renal Transplantation1. *Transplantation*. 2001;72(1):13-21.
92. Fennell E, Fennell R, Mings E, Morris M. The effects of various modes of therapy for end stage renal disease on cognitive performance in a pediatric population--a preliminary report. *The International journal of pediatric nephrology*. 1986;7(2):107-12.
93. Mendley SR, Zelko FA. Improvement in specific aspects of neurocognitive performance in children after renal transplantation. *Kidney international*. 1999;56(1):318-23.
94. Kidney D. Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Supp*. 2012;2:1-138.
95. *Nephrology* P. Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yo-shikawa, eds. 6 ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009.
96. Waterlow J. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *British medical journal*. 1972;3(5826):566.

97. Pediatrics AAo. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(Supplement 2):iv-iv.
98. Yosypiv IV. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? *International journal of nephrology*. 2012;2012.
99. Elmacı AM, Akın F. Konjenital böbrek ve üriner kanal anomalisi bulunan çocukların klinik ve demografik özellikleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2014;41(2).
100. Bulum B, Özçakar ZB, Üstüner E, Düşünceli E, Kavaz A, Duman D, et al. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *Pediatric Nephrology*. 2013;28(11):2143-7.
101. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric nephrology*. 2012;27(3):363-73.
102. Quirino IG, Diniz JSS, Bouzada MCF, Pereira AK, Lopes TJ, Paixão GM, et al. Clinical course of 822 children with prenatally detected nephropathies. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(3):444-51.
103. Becker AM. Postnatal evaluation of infants with an abnormal antenatal renal sonogram. *Current opinion in pediatrics*. 2009;21(2):207.
104. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, Spreeuwenberg MD, van Wijk JA. Renal injury in children with a solitary functioning kidney—the KIMONO study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(5):1533-41.
105. Schreuder MF, Westland R, van Wijk JA. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(6):1810-8.
106. Martz K SD. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Studies (NAPRTCS). 2008.

107. Hiep TTM, Ismaili K, Collart F, Van Damme-Lombaerts R, Godefroid N, Ghuysen M-S, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3–5 chronic kidney disease. *Pediatric nephrology*. 2010;25(5):935-40.
108. Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics*. 2003;111(4):e382-e7.
109. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(12):2172-9.
110. Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, Wanner C, Heaf JG, et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(1):67-74.
111. Candan C, Çalışkan S. Çocukluk çağında hipertansiyona yaklaşım Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*. 2005;40(1).
112. Beyazıt N, Aydın E. Kronik Böbrek Yetersizliği Tanısı Alan Çocuk Hastalarımızın İlk Başvuru Anındaki Klinik ve Laboratuvar Özellikleri.
113. Komers R, Oyama TT, Beard DR, Tikellis C, Xu B, Lotspeich DF, et al. Rho kinase inhibition protects kidneys from diabetic nephropathy without reducing blood pressure. *Kidney international*. 2011;79(4):432-42.
114. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney international*. 2000;57(5):1803-17.
115. Yamout H, Lazich I, Bakris GL. Blood pressure, hypertension, RAAS blockade, and drug therapy in diabetic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2014;21(3):281-6.
116. Derneği TK. Türk kardiyoloji derneği ulusal hipertansiyon tedavi ve takip kılavuzu. Erişim tarihi. 2017;10.

117. Group ET. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(17):1639-50.
118. Anderson AH, Yang W, Townsend RR, Pan Q, Chertow GM, Kusek JW, et al. Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2015;162(4):258-65.
119. Haig A. *Uric acid as a factor in the causation of disease*: Churchill; 1908.
120. Masugi F, Ogihara T, Hashizume K, Hasegawa T, Sakaguchi K, Kumahara Y. Changes in plasma lipids and uric acid with sodium loading and sodium depletion in patients with essential hypertension. *Journal of human hypertension*. 1988;1(4):293-8.
121. Mazzali M, Hughes J, Kim Y-G, Jefferson JA, Kang D-H, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38(5):1101-6.
122. Sharbaf FG, Assadi F. Effect of allopurinol on the glomerular filtration rate of children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2018:1-5.
123. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003;42(3):247-52.
124. Alper Jr AB, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *hypertension*. 2005;45(1):34-8.
125. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, Brenner BM, Cooper ME, Parving H-H, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension*. 2011;58(1):2-7.
126. Hui JY, Choi JWJ, Mount DB, Zhu Y, Zhang Y, Choi HK. The independent association between parathyroid hormone levels and hyperuricemia: a national population study. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(2):R56.



127. Mitchell CA, McGeachie JK, Grounds MD. Cellular differences in the regeneration of murine skeletal muscle: a quantitative histological study in SJL/J and BALB/c mice. *Cell and tissue research*. 1992;269(1):159-66.
128. Hogaboam CM, Steinhauser ML, Chensue SW, Kunkel SL. Novel roles for chemokines and fibroblasts in interstitial fibrosis. *Kidney international*. 1998;54(6):2152-9.
129. Eustace JA, Astor B, Muntner PM, Ikizler TA, Coresh J. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2004;65(3):1031-40.
130. Inker LA, Coresh J, Levey AS, Tonelli M, Muntner P. Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011:ASN. 2010111181.
131. Demir M, Tonbul H. Son Dönem Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Malnütrisyon-İnflamasyon-Ateroskleroz (MİA Sendromu). *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2005;14:160-5.
132. Nangaku M, Pippin J, Couser WG. Complement membrane attack complex (C5b-9) mediates interstitial disease in experimental nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1999;10(11):2323-31.
133. Frankenfield DL, Neu AM, Warady BA, Fivush BA, Johnson CA, Brem AS. Anemia in pediatric hemodialysis patients: results from the 2001 ESRD Clinical Performance Measures Project. *Kidney international*. 2003;64(3):1120-4.
134. Winearls C, Pippard M, Downing M, Oliver D, Reid C, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *The lancet*. 1986;328(8517):1175-8.
135. Morris K, Skinner J, Hunter S, Coulthard M. Cardiovascular abnormalities in end stage renal failure: the effect of anaemia or uraemia? *Archives of disease in childhood*. 1994;71(2):119-22.

136. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *American journal of kidney diseases*. 2001;38(2):415-25.
137. Koury MJ, Bondurant MC. Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. *Science*. 1990;248(4953):378-81.
138. McGonigle RJ, Boineau FG, Beckman B, Ohene-Frempong K, Lewy JE, Shaddock RK, et al. Erythropoietin and inhibitors of in vitro erythropoiesis in the development of anemia in children with renal disease. *Translational Research*. 1985;105(4):440-8.
139. Chandra M, Clemons GK, McVicar MI. Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory function: evidence for lowered set point for erythropoietin production in chronic renal failure. *The Journal of pediatrics*. 1988;113(6):1015-21.
140. Müller-Wiefel D, Sinn H, Gilli G, Schärer K. Hemolysis and blood loss in children with chronic renal failure. *Clinical nephrology*. 1977;8(5):481-6.
141. Rao DS, Shih M-s, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(3):171-5.
142. Smith LB, Fadrowski JJ, Howe CJ, Fivush BA, Neu AM, Furth SL. Secondary hyperparathyroidism and anemia in children treated by hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;55(2):326-34.
143. Pronai W, Riegler-Keil M, Silberbauer K, Stockenhuber F. Folic acid supplementation improves erythropoietin response. *Nephron*. 1995;71(4):395-400.
144. Furth SL, Cole SR, Fadrowski JJ, Gerson A, Pierce CB, Chandra M, et al. The association of anemia and hypoalbuminemia with accelerated decline in GFR among adolescents with chronic kidney disease. *Pediatric nephrology*. 2007;22(2):265-71.

145. Slatopolsky E. New developments in hyperphosphatemia management. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(suppl 4):S297-S9.
146. Savica V, Calò LA, Monardo P, Santoro D, Bellinghieri G. Phosphate binders and management of hyperphosphataemia in end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(8):2065-8.
147. Goldfarb S. Renal osteodystrophy, disorders of divalent ions, and nephrolithiasis. *Nephrology self-assessment program*. 2004;3(2):84-115.
148. Wesseling-Perry K, Salusky IB, editors. *Chronic kidney disease: mineral and bone disorder in children*. Seminars in nephrology; 2013: Elsevier.
149. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Cruz LF, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998;9(10):1845-52.
150. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *The Journal of clinical investigation*. 1996;97(11):2534-40.
151. Sela-Brown A, Silver J, Brewer G, Naveh-Many T. Identification of AUF1 as a parathyroid hormone mRNA 3'-untranslated region-binding protein that determines parathyroid hormone mRNA stability. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(10):7424-9.
152. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijpkens YW, van Manen JG, et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(10):2909-16.
153. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;31(4):607-17.

154. Nath KA, Fischeder M, Hostetter TH. The role of oxidants in progressive renal injury. *Kidney international Supplement*. 1994;45:S111.
155. Good DW, Burg MB. Ammonia production by individual segments of the rat nephron. *The Journal of clinical investigation*. 1984;73(3):602-10.
156. Hayslett JP. Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiological Reviews*. 1979;59(1):137-64.
157. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *American journal of kidney diseases*. 2005;45(6):978-93.
158. Boirie Y, Broyer M, Gagnadoux MF, Niaudet P, Bresson J-L. Alterations of protein metabolism by metabolic acidosis in children with chronic renal failure. *Kidney international*. 2000;58(1):236-41.
159. Bushinsky DA, Parker WR, Alexander KM, Krieger NS. Metabolic, but not respiratory, acidosis increases bone PGE2 levels and calcium release. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2001;281(6):F1058-F66.
160. Challa A, Krieg Jr RJ, Thabet MA, Veldhuis JD, Chan J. Metabolic acidosis inhibits growth hormone secretion in rats: mechanism of growth retardation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1993;265(4):E547-E53.
161. Greenbaum LA, Pan CG, Caley C, Nelson T, Sheth KJ. Intravenous iron dextran and erythropoietin use in pediatric hemodialysis patients. *Pediatric Nephrology*. 2000;14(10-11):908-11.
162. Silver J, Moallem E, Kilav R, Epstein E, Sela A, Naveh-Manly T. New insights into the regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion in chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1996;11(supp3):2-5.
163. Felsenfeld AJ. Considerations for the treatment of secondary hyperparathyroidism in renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997;8(6):993-1004.

164. Pickenpack A, Lang B, Palitzsch K, Schölmerich J, Straub R. A 63-year-old patient with worsening general condition, bone demineralization, hypocalcemia and excess parathyroid hormone: late manifestations of pseudohypohyperparathyroidism. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 1999;124(18):551-5.
165. Gokal R. Renal osteodystrophy and aluminum bone disease in CAPD patients. *Clinical nephrology*. 1988;30:S64-7.
166. Peneva M, Anadoliiska A, Apostolova D. Dental caries with chronic renal insufficiency. *Stomatologia Stomatology*. 1989;71(3):6-10.
167. Solak Y, Biyik Z, Ozbek O, Demircioglu S, Turk S. Spontaneous Bilateral Humeral Shaft Fracture Due to Severe Renal Osteodystrophia. *The American journal of the medical sciences*. 2011;342(1):55.
168. Kiss D, Brunner F. Management of renal osteopathy in patients with chronic dialysis. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. 1996;126(42):1792-8.
169. Ghitu S, Oprisiu R, Benamar L, Said S, Tataru AA, Arsenescu I, et al. Renal osteodystrophy (3); its treatment in dialysis patients. *Nephrologie*. 2000;21(8):413-24.
170. Coburn J. Mineral metabolism and renal bone disease: effects of CAPD versus hemodialysis. *Kidney international Supplement*. 1993;40:S92.
171. Moe SM, Drüeke T, Lameire N, Eknoyan G. Chronic kidney disease—mineral-bone disorder: a new paradigm. *Advances in chronic kidney disease*. 2007;14(1):3-12.
172. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Bone health in chronic kidney disease—mineral and bone disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2007;14(1):27-36.
173. Suchowierska E, Myśliwiec M. Mineral and bone disturbances associated with chronic kidney disease. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2010;28(164):138-43.

174. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.
175. Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;44:34-8.
176. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney international*. 2005;67(3):1179-87.

