



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN TESPİTİ
VE RENALAZ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Zeynep GÖKTÜRK ERDOĞAN
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ**

GAZİANTEP – 2019

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN TESPİTİ
VE RENALAZ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Zeynep GÖKTÜRK ERDOĞAN
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ**

GAZİANTEP – 2019

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZİN ADI

Çocukluk Çağı Kronik Böbrek Hastalarında Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Tespiti ve Renalaz İle İlişkinin Değerlendirilmesi
Dr Zeynep Göktürk Erdoğan

TARİH
12.06.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof.Dr.Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)
Prof.Dr.Metin KILINÇ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Dr. Öğr. Üyesi Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr.Mithat BÜYÜKÇELİK (İmza)
2. Doç.Dr. Ünal SARIKABADAYI (İmza)
3. Dr. Öğr. Üyesi Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ (İmza)

I. ÖNSÖZ

Hayata gözlerimi açtığım andan itibaren her alanda beni destekleyen, sevgilerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan anne ve babama; en yakın arkadaşım, minişim, tanıdığım en güler yüzlü insan, canım kardeşime; hastalıkta ve sağlıkta ilk günde söz verdiği gibi biran olsun elimi bırakmayan eşim Barış'a ve uzmanlık eğitimim ve tez süreci boyunca ihmal etmeme rağmen her defasında yüzüme gülen ve boynuma sarılıp öpen bir tanecik oğlum Deniz Rüzgar'a;

Çalışmanın planlama, düzenleme ve düzeltme aşamalarında desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Beltinge Demircioğlu Kılıç'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen tüm Çocuk Sağlığı Ana Bilim Dalı hocalarıma;

Bu uzmanlık yolunda bana destek olan tüm Arş. Gör. Dr. arkadaşlarıma, tüm pediatri hemşirelerine, Melek hemşireye ve pediatri personellerine sonsuz teşekkürler.

Dr. Zeynep GÖKTÜRK ERDOĞAN

Gaziantep - 2019

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ	IX
VII. ŞEKİL LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KBH Tanım	2
2.2. Fizyopatoloji.....	2
2.3. İnsidans ve Prevalans.....	4
2.4. Etiyoloji	5
2.5. Komplikasyonlar	6
2.5.1. Anemi.....	6
2.5.2. Büyüme Geriliği	7
2.5.3. Metabolik Asidoz ve Elektrolit Dengesizliği.....	7
2.5.4. Renal Osteodistrofi	7
2.5.5. Beslenme.....	8
2.6. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Risk Faktörleri	8
2.6.1. Hipertansiyon.....	10
2.6.2. Sol Ventrikül Hipertrofisi	12
2.6.3. Dislipidemi.....	13
2.6.4. Anemi.....	13
2.6.5. Hiperparatiroidizm	14
2.6.6. Hiperhomosisteinemi	15
2.6.7. CRP Yüksekliği	15
2.6.8. Hipoalbuminemi	15
2.7. Tedavi	16
2.7.1. Periton Diyalizi	16

2.7.2. Hemodiyaliz.....	17
2.7.3. Böbrek Nakli.....	17
2.8. Renalaz	17
2.8.1. Renalaz Nedir?.....	17
2.8.2. Renalaz Tarihçesi.....	19
2.8.3. Renalaz Etki Mekanizması	19
2.8.4. Renalaz ve Katekolaminler.....	19
2.8.5. Renalaz ve Kan Basıncı	20
2.8.6. Renalaz ve Kronik Böbrek Hastalığı	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. İstatistiksel Yöntem	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
7. KAYNAKLAR.....	54

III. ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK BÖBREK HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN TESPİTİ VE RENALAZ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep GÖKTÜRK ERDOĞAN

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ
Haziran - 2019, 74 Sayfa

Amaç: Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda kardiyovasküler komplikasyonlar mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasındadır. Renalaz, böbrekten salınan ve katekolaminleri metabolize eden bir monoaminoksidaz olup, renalaz seviyesi; böbrek fonksiyonları, katekolamin miktarı ve renal perfüzyon tarafından belirlenir. Bu çalışmada evre 3-5 KBH olan çocuklarda KVS komplikasyon için risk faktörlerini belirlenmesi ve bu risk faktörlerinin renalaz ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji polikliniğine başvuran GFR 60 ml/dk/1,73 m²'nin altında olan kronik böbrek hastalığı (KBH) olan (n:108) çocuklar ile sağlıklı gönüllü (n:50) çocuklar çalışmaya alındı. KBH çocuklar evre 3-4 KBH (n:50), hemodiyaliz (HD) yapan (n:14) ve periton diyalizi (PD) yapan (n:44) grubu olarak ayrıldı. Tüm hastalarda ve kontrol grubunda ELISA Biotek ELx800 (ABD) yöntemi ile kanda Renalaz ölçümü yapıldı. Kardiyovasküler risklerin tespiti ve renalaz ile ilişkisinin araştırılması için hasta gruplarının eş zamanlı biyokimyasal ve hematolojik tetkikleri yapıldı.

Bulgular: Renalaz ortanca değeri sağlıklı gönüllülerde; 30,28 ng/ml (17,73-39,6), evre 3-4 KBH' larında 27,4 ng/ml (15,65 -37,94), hemodiyaliz hastalarında; 23,45 ng/ml (15,85 -34,71) ve periton diyalizi hastalarında; 21,17 ng/ml (17,11 -33,24) olarak bulundu. KBH' larında renalaz düzeyinin daha düşük olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı saptandı (p=0.185). Hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde hastaların 6 tanesinde (%5.5) Evre 1 hipertansiyon (HT), 11 tanesinde (%10.2) evre 2 HT,42 tanesinde (% 38.9) hipoalbuminemi, 73 tanesinde (%67.6) anemi, 53 tanesinde total kolesterol ve LDL yüksekliği (%49.1), 41 tanesinde (%38) hipertrigliseridemi 15 tanesinde (%13.9) CRP yüksekliği ve 2 tanesinde de (%1.9) obezite saptandı. Kardiyovasküler risk faktörleri gruplara göre değerlendirildiğinde, hipoalbuminemi (%70.5), anemi (%88.6), total kolesterol (%70.5) ve LDL yüksekliği (%68.2) en sık PD grubunda, hiperparatiroidi evre 3-4 KBH grubunda (% 74), hipertrigliseridemi de (%57.1) en sık HD grubunda saptandı (p<0.05). Hiperkalsemi, hiperfosfatemi, CaxP çarpan yüksekliği, CRP yüksekliği, obezite açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile renalaz değeri arasında ilişki saptanmadı. Sadece fosfor düzeyi ile renalaz arasında pozitif korelasyon HD grubunda, ferritin ile renalaz arasında pozitif korelasyon PD grubunda ve absolü nötrofil sayısı ile pozitif korelasyon evre 3-4 KBH grubunda saptandı.

Sonuç: KBH olan çocuklarda kardiyovasküler risk faktörleri açısından anemi, hipoalbuminemi ve hiperlipideminin hastalarımız arasında arttığı belirlenmiş olup, ancak kan renalaz değeri ile kardiyovasküler risk faktörleri açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, Kardiyovasküler Sistem Risk Faktörleri, Renalaz

IV. ABSTRACT

EVALUATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND THE RELATIONSHIP BETWEEN RENALAZ IN CHRONIC KIDNEY PATIENTS IN CHILDHOOD

Dr. Zeynep GÖKTÜRK ERDOĞAN

Recidency Thesis, Pediatric

Thesis Advisor: Assist. Prof. Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ

June - 2019, 74 Pages

Aim and Background: Cardiovascular sistem (CVS) complications are the most important causes of mortality and morbidity in children with chronic kidney disease. Renalase is a monoamin oxidase which is released from the kidney and degrades circulating catecholamines. Renalase levels are regulated by renal function, amount of catecholamine and renal perfusion. The aim of this study was to determine the risk factors for CVS complications in children with stage 3-5 chronic kidney disease (CKD) and evaluate the relationship between these risk factors and renalase.

Method: Healthy children (n: 50) and children diagnosed with CKD (n: 108) (<GFR 60 ml / min / 1.73 m²) who applied to Gaziantep University Faculty of Medicine Hospital Pediatric Nephrology outpatient clinic were included in the study. Patients with CKD were classified as stage 3-4 CKD (n:50), hemodialysis (HD) (n:14) and peritoneal dialysis (PD) (n:44). All patients and control group's renalase levels were measured by ELISA Biotek ELx800 (USA). Biochemical and hematological studies of the patients were performed to determine the cardiovascular risks and investigate the relationship with renalase.

Results: The median value of renalase was measured 30,28 ng/ml (17,73-39,6) in healthy volunteers, 27,4 ng/ml (15,65 -37,94) in stage 3-4 CKD, 23.45 ng/ml (15.85 -34.71) in hemodialysis patients, and 21,17 ng/ml (17,11 -33,24) in peritoneal dialysis patients. Renalase levels were found to be lower in CKD but there was no significant relationship between CKD and renalase levels (p=0.185). When patients were evaluated in terms of cardiovascular risk factors; 6 of them (5.5%) had stage 1 hypertension (HT), 11 of them (10.2%) had stage 2 HT, 42 of them (%38.9) had hypoalbuminemia, 73 of them (67.6%) had anemia, 53 of them had total cholesterol and LDL elevation (49.1%), 41 of them had hypertriglyceridemia (38%), 15 of them had CRP elevation (13.9%), and 2 of them had obesity (1.9%). When the cardiovascular risk factors were evaluated according to groups; hypoalbuminemia (70.5%), anemia (88.6%), total cholesterol (70.5%) and LDL elevation (68.2%) were most common in the PD group, hyperparathyroidism was seen mostly in the stage 3-4 CKD group (74%) and hypertriglyceridemia (57.1%) was most frequent in the HD group (p <0.05). There was no difference between the groups in terms of hypercalcemia, hyperphosphatemia, Ca x P multiplier, CRP elevation and obesity. There was no correlation between hematological and biochemical parameters and renalase levels. A positive correlation was found between phosphorus levels and renalase only in the HD group, ferritin and renalase in PD group and absolute neutrophil count (ANC) and renalase in stage 3-4 CKD group.

Conclusion: Cardiovascular risk factors such as anemia, hypoalbuminemia and hyperlipidemia were found to be increased in children with CKD, but there was no significant relationship between blood renalase levels and cardiovascular risk factors.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Cardiovascular Risk Factors, Renalase

V. KISALTMALAR

AADC	: Aromatik L-Amino Asit Dekarboksilaz
AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
ACR	: Albümin/Kreatin Oranı
ADMA	: Asimetrik Dimetilarjininde
AER	: Albümin Atılım Hızı
ALS	: Absolut Lenfosit Sayısı
ANS	: Absolut Nötrofil Sayısı
APD	: Aletli Periton Diyalizi
AR1A / B	: Adrenerjik Reseptör 1 Alt Tipleri
Ca	: Kalsiyum
COMT	: Katekol-O-Metil Transferaz
CRP	: C-Reaktif Protein
DAO	: Diamin Oksidaz
DBH	: Dopamin B-Hidroksilaz
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DOPA	: Dihidroksifenilalanin
EPO	: Eritropoietin
ESA	: Eritrosit Stimüle Eden Ajan
FAD	: Flavın Adenin Dinükleotit
Fe	: Demir
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GH	: Büyüme Hormonu
HB	: Hemoglobin
HD	: Hemodiyaliz
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu

IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KİMK	: Karotis İntima-Media Kalınlığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
LDL-K	: Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MAO	: Monoamine Oksidaz
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADP	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NHE3	: Sodyum Hidrojen Değişirici
NKF-KDIGO	: National Kidney Foundation/Kidney Disease Improving Global Outcomes
NLO	: Nötrofil/ Lenfosit Oranı
NO	: Nitrik Oksit
Npt2a	: Sodyum Kotransporter
P	: Fosfor
PA	: Fiziksel Aktivite Katsayısı
PAO	: PoliaminOksidaz
PD	: Periton Diyalizi
PLO	: Platelet / Lenfosit Oranı
PLT	: Trombosit Sayısı
PNMT	: Fenil Etanol AminmetilTransferaz
PTH	: Parathormon
rhGH	: Rekombinant İnsan Büyüme Hormonu
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SAPD	: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SDBK	: Serum Demir Bağlama Kapasitesi

SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SVH	: Sol Ventrikül Hipertofisi
SVKİ	: Sol Ventrikül Kitle İndeksi
TG	: Trigliserid
TK	: Total Kolesterol
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü-A
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
VUR	: Vesico Üreteral Reflü
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri



VI. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. KBH Tanı Kriterleri (KDIGO 2012)	2
Tablo 2. GFR'na Göre KBH Evreleme (KDIGO 2012)	3
Tablo 3. Albuminüri Seviyesine Göre KBH Evreleme (KDIGO 2012)	3
Tablo 4. 2017 Yılı Sonu İtibarıyla Prevalan HD Hastalarının Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı	5
Tablo 5. 2017 Yılı Sonu İtibarıyla Prevalan PD Hastalarının Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı	5
Tablo 6. 2017 Yılı Sonu İtibarıyla Prevalan Böbrek Transplantasyonu Yapılan Hastalarının Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı	6
Tablo 7. Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığında Tahmini Enerji İhtiyacı	8
Tablo 8. Geleneksel ve KBH ile İlişkili Kardiyovasküler Risk Faktörleri	9
Tablo 9. Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Prevalansı	10
Tablo 10. Kan Basıncı Evrelemesi	10
Tablo 11. Kronik Böbrek Hastalığında Hipertansiyonun Sonuçları	12
Tablo 12. 2017 Yılı Sonu İtibarıyla Pediatrik Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Hastalarının Serum Albümin Düzeyine Göre Dağılımı	16
Tablo 13. Grupların Cinsiyete Göre ve Diyaliz Tipine Göre Dağılımı	26
Tablo 14. Kronik Böbrek Hastalıklarının Primer Etiyolojik Nedenleri	27
Tablo 15. Gruplara Göre Etiyolojik Nedenlerin Değerlendirilmesi	28
Tablo 16. Tüm Hastaların Laboratuvar Tetkikleri	28
Tablo 17. Gruplara Göre Yaş Ortalaması ve Renalaz İlişkisinin Değerlendirilmesi	29
Tablo 18. Tüm Hastaların Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	30
Tablo 19. Hastaların Boy ve Kilo SDS değerlendirilmesi	30
Tablo 20. Gruplara Göre Boy-Kilo SDS ile Renalaz İlişkisinin Değerlendirilmesi	31
Tablo 21. Boy-Kilo SDS ile GFR Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	31
Tablo 22. Tüm Hastalarda Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Sıklığı	32
Tablo 23. Gruplara Göre Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	33
Tablo 24. Gruplara Göre Kan Basıncı Evrelemelerinin Dağılımı	34

Tablo 25. Gruplara Göre Sistolik ve Diastolik Kan Basıncı ile Renalaz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	34
Tablo 26. Gruplara Göre Antihipertansif İlaç Kullanımın Değerlendirilmesi	35
Tablo 27. Gruplara Göre Kreatinin, Üre ve GFR Değerleri ile Renalaz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	36
Tablo 28. Gruplara Göre Albumin ile Renalaz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	36
Tablo 29. Albumin ile GFR Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	37
Tablo 30. Albumin ile Boy SDS Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	37
Tablo 31. Gruplara Göre PTH-Kalsiyum-Fosfor ile Renalaz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	38
Tablo 32. Gruplara Göre Demir-SDBK-Ferritin-Transferrin Saturasyonu ile Renalaz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	39
Tablo 33. GFR ile Hemoglobin ve Demir Değeri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	39
Tablo 34. Gruplara Göre Hematolojik Değerler ile Renalaz Arasındaki İlişkinin Değerlendirmesi.....	40
Tablo 35. Hemoglobin, ANS, ALS, Trombosit, NLO ve PLO Renalaz ile İlişkisinin Değerlendirmesi.....	41
Tablo 36. Gruplara Göre Kan Lipidlerinin Renalaz ile İlişkisinin Değerlendirilmesi...42	
Tablo 37. GFR ile Kan Lipidleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	42

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Türkiye’de RRT Gerektiren SDBH İnsidansı ve Prevalansı.....	4
Şekil 2. Kronik Böbrek Hastalığında Hipertansiyona Katkı Sağlayan Faktörler	11
Şekil 3. KBH’da Üremik Toksinlerin Anemi Üzerine Etkisi.....	14
Şekil 4. Aminoksidaz Sınıflaması	18
Şekil 5. Renalazın Yapısı.....	18
Şekil 6. Renal Epinefrin Sentezi ve Yıkımının Düzenlenmesi.....	20
Şekil 7. Gruplara Göre Renalaz Değerleri.....	29



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarının progresif olarak azalmasına neden olan geri dönüşümsüz böbrek hasarı olarak tanımlanır (1). Hastaların yaş, boy, kreatinin değerlerine bakılarak hesaplanan glomerüler filtrasyon hızına (GFR) göre tedavi şeması çizilir. Renal replasman tedavisi olarak periton diyalizi, hemodiyaliz ve böbrek nakline hastanın yaşı, sosyokültürel durumuna göre karar verilir.

KBH'nın sistemik bir takım komplikasyonları bulunmaktadır. Kardiovasküler sistem (KVS) komplikasyonları bunlardan biridir. KVS risk faktörleri olarak bilinen hipertansiyon (HT), dislipidemi, plazma homosistein düzeyi, C-reaktif protein (CRP) yüksekliği, karotis intima-media kalınlığının KBH olan hastalarda mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklindeki gelişmelere rağmen son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan çocuklarda tahmini yaşam beklentisi kendi yaş grubundaki sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür (2,3). Genel çocukluk yaş grubunda KVS hastalıklarına bağlı ölüm oranı %3'den azdır. Son dönem böbrek hastalığı olan çocuklardan diyaliz tedavisi alan hastaların %51'i, transplantasyon olanların %37'sinde ölüm sebebi KVS hastalıklarıdır (4). Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyaliz tedavisine devam eden genç erişkin (25–34 yaş) hastalarda ölümlerin önde gelen nedeni olarak KVS suçlanmaktadır ve sağlıklı genç erişkinlerle karşılaştırıldığında KVS nedenli ölüm 100 kat daha yüksektir (2).

Renalaz, kromozom 10 üzerinde q23.33'te bulunur ve 311 000 baz çiftini kapsayan 9 ekzon içerir (5). Renalaz esas olarak böbrekten olmak üzere kalpte, iskelet kasında ve ince bağırsakta bulunan bir monoaminoksidazdır. Renalaz seviyesi böbrek fonksiyonları, renal perfüzyon ve katekolamin seviyeleri tarafından düzenlenir (6).

Bu çalışmada GFR<60 ml/dk/1.73 m² olan evre 3-5 KBH'lı çocuklarda KVS hastalık için risk faktörleri araştırılmış ve renalaz ile ilişkisi incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KBH Tanım

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı sonucu GFR’da kalıcı azalma ile karakterize ve biriken üremik toksinlerle tüm vücut sistemlerinin etkilendiği klinik bir tablodur (7). Türk Nefroloji Derneğinin (TND) verilerine göre diyaliz hastalarının en sık ölüm nedeni KVS hastalıkları olup, oranlar hemodiyaliz (HD) hastaları için % 50, periton diyalizi (PD) hastaları için % 43.4 olarak bildirilmiştir (8). Kronik böbrek hastalığı (KBH), GFR’nın 3 ay ve üzeri süresince 60 ml/dk/1,73 m²’nin altında olmasıdır.

National Kidney Foundation/Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF-KDIGO)’nun 2012 yılında yayınlanan kılavuzunda, KBH tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu sınıflamaya göre böbrek nakli yapılmış hastalar da KBH sınıflamasına dahil edilmiştir. Tablo 1’de KBH’ nın KDIGO kriterleri verilmiştir (9).

Tablo 1. KBH Tanı Kriterleri (KDIGO 2012)

KBH tanı kriterleri (herhangi birinin >3 ay varlığı)	
Böbrek hasarı belirteçleri(bir ya da daha fazla)	-Albuminüri(AER≥30mg/24 saat; ACR≥30 mg/g(≥3mg/mmol) -İdrar sediment patolojileri -Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer bozukluklar -Histolojik patolojiler -Görüntüleme ile saptanan yapısal bozukluklar -Böbrek nakli hikayesi
Azalmış GFR	-GFR<60 ml/dk/1.73 m ²

AER: albümin atılım hızı, ACR: albümin/kreatin oranı

Albuminürinin seviyesi ile GFR değeri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. KDIGO 2012’de GFR’ye göre evreleme ve albüminüri seviyesine göre evreleme tanımları Tablo 2 ve Tablo 3’te gösterilmektedir (9).

Tablo 2. Glomeruler Filtrasyon Hızına Göre KBH Evreleme (KDIGO 2012)

GFR Evreleri	GFR (ml/dk/1.73m ²)	Tanımlar
G1	≥ 90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-89	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Tablo 3. Albuminüri Seviyesine Göre KBH Evreleme (KDIGO 2012)

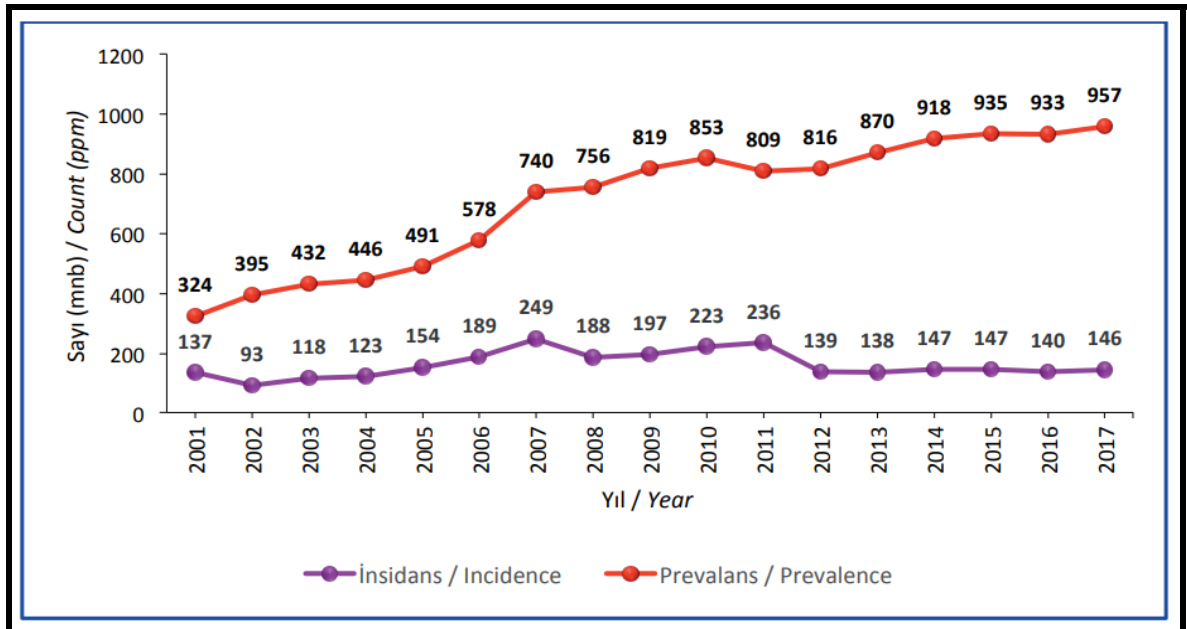
Albuminüri Evreleri	Albumin Atılım Hızı (mg/gün)	Tanımlar
A1	<30	Normal/ yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok Yüksek

2.2. Fizyopatoloji

Kronik böbrek hastalığı olanlarda düşük seviyede de olsa kronik bir enflamasyonun var olduğu ve bu durumun damarsal kalsifikasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyon ile ilişkili olduğu görüşü giderek artmaktadır. Altta yatan nedenlerden bağımsız olarak KBH'nın ilerlemesinden sorumlu başlıca etkenlerden birisi tubuler atrofi ve interstisyel fibrozisle gelişen kronik tübülo interstisyel hasardır (10). Fibrozisi tetikleyen olay kısa süreli ise herhangi bir belirti bırakmadan düzelebilirken ciddi ve/veya tekrarlayan olaylarda böbrekte hasar bırakarak iyileşme olur.

2.3. İnsidans ve Prevalans

Çocukluk çağında KBH sıklığı 18/1000000 olarak belirlenmiştir (11). SDBH'nın sıklığı ve prevalansı sosyoekonomik ve bölgesel açıdan farklılıklar göstermektedir. Merkez bazlı verilere göre Türkiye'de 2017 yılı sonu itibariyle yetişkin ve çocuk hasta toplam 77.311 hastanın renal replasman tedavisi (RRT) aldığı tespit edilmiştir. RRT alan hastaların sayısında artış eğilimi devam etmektedir. En sık uygulanan RRT tipi hemodiyaliz (%75.8) olup, bunu transplantasyon (%19.8) takip etmektedir, periton diyalizi (%4.3) ise üçüncü sırada gelmektedir. Çocuklarda periton diyalizi oranı hemodiyalizden daha yüksektir. Türk nefroloji derneğinin (TND) verilerine göre 2017 yılında ilk RRT'ne başlanan KBH'lı çocuk hastaların % 41'inde HD, %59'unda ise PD yapılmaya başlanmıştır. 2017 yılında Türkiye'de RRT gerektiren son dönem böbrek hastalığı nokta prevalansı milyon nüfus başına 956.7 olarak saptanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir). 2017 yılında Türkiye'de RRT insidansı, çocuk hastalar dahil milyon nüfus başına 146.5 olarak hesaplanmıştır (yeni transplantasyon yapılan hastalardan yalnızca pre-emptif olanlar hesaba dahil edilmiştir). Şekil'1 de Türkiye'de RRT gerektiren SDBH insidansı ve prevalansı gösterilmiştir (8).



Şekil 1. Türkiye'de RRT Gerektiren SDBH İnsidansı ve Prevalansı

2.4. Etiyoloji

Yetişkinlerde en sık KBH nedeni diabetes mellitus ve hipertansiyon iken çocuklarda; ürolojik anormallikler ve glomerüler hastalıklar nedenler arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Tablo 4'de HD hastalarında, Tablo 5'de PD hastalarında ve Tablo 6'de böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda etiyojik nedenlerin dağılımı gösterilmiştir (8).

Tablo 4. 2017 Yılı Sonu İtibarıyla Prevalan Hemodiyaliz Hastalarının Etiyojik Nedenlere Göre Dağılımı

HD hastalarının etiyojik nedenleri	n	%
VUR ve tekrarlayan İYE	15	34.88
Primer glomerülonefrit	10	23.25
Doğumsal ürolojik anomaliler (VUR dışı)	4	9.3
Nörojenik / non-nörojenik mesane	3	6.97
Sekonder glomerülonefrit	1	2.33
Renal hipoplazi-displazi	1	2.33
Taş hastalığı	1	2.33
Diğer	7	16.28
Etiyolojisi bilinmeyen	1	2.33
Toplam	43	100

Tablo 5. 2017 Yılı Sonu İtibarıyla Prevalan Periton Diyalizi Hastalarının Etiyojik Nedenlere Göre Dağılımı

PD hastalarının etiyojik nedenleri	n	%
Primer glomerülonefrit	9	14.52
Sekonder glomerülonefrit	8	12.9
VUR ve tekrarlayan İYE	8	12.9
Kistik böbrek hastalığı	7	11.29
Nörojenik/ nonnörojenik mesane	4	6.45
Renal hipoplazi-displazi	4	6.45
Doğumsal ürolojik anomaliler (VUR dışı)	2	3.23
Taş hastalığı	1	1.61
Diğer	13	20.97
Etiyolojisi bilinmeyen	6	9.68
Toplam	62	100

Tablo 6. 2017 Yılı Sonu İtibarıyla Prevalan Böbrek Transplantasyonu Yapılan Hastalarının Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarının etiyolojik nedenleri	n	%
Primer glomerülonefrit	14	19.72
VUR ve tekrarlayan İYE	13	18.31
Kistik böbrek hastalığı	7	9.86
Renal hipoplazi-displazi	6	8.45
Doğumsal ürolojik anomaliler (VUR dışı)	6	8.45
Nörojenik/nonnörojenik mesane	5	7.04
Taş hastalığı	5	7.04
Sekonder glomerülonefrit	2	2.82
Diğer	10	14.08
Etiyolojisi bilinmeyen	3	4.23
Toplam	71	100

2.5. Komplikasyonlar

2.5.1. Anemi

Anemi, eritrosit sayısı veya hemoglobin düzeyinin yaşa ve cinsiyete göre normal değerlerin altında olmasıdır (12). Eritrosit yapımında azalma ve eritrosit yaşam süresindeki hafif kısalma kronik hastalık anemisinin gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır (13). KBH olan hastalarda aneminin ana nedeni eritropoetin eksikliğidir (14). Ayrıca; alım eksikliğine bağlı demir, Vitamin B12 ve Folat eksikliği, fosfat bağlayıcı ilaçların demir emilimini azaltması, ağır hiperparatiroidizm ve eritrosit ömrünün kısalması da KBH'da anemiye neden olmaktadır. 2012 KDIGO kılavuzuna göre KBH'da yaşa göre Hb eşik değeri; 0.5-5 yaş arası < 11g/dl, 5-12 yaş arası < 11.5 g/dl, 12-15 yaş arası <12 g/dl, >15 yaş erkeklerde <13 g/dl ve kızlarda <12 g/dl'dir. Eritropoez stimule eden ajan (ESA) kullananlarda hedef Hb 11-12 g/dl'dir (9).

2.5.2. Büyüme Geriliği

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliği birçok faktöre bağlı olarak gelişmektedir. Altta yatan böbrek hastalığının tipi, eşlik eden anemi, renal osteodistrofi, metabolik asidoz gibi komplikasyonlar büyüme aksının bozulmasına neden olmaktadır (15).

Türk Nefroloji derneğinin 2017 verilerine göre PD ve HD hastalarında sırasıyla % 73 ve % 75.7 oranında büyüme geriliği gözlenmiştir (8). Tedavide KBH'nın bu komplikasyonlarının kontrol altına alınması, RRT'ye zamanında başlanması, mümkünse renal transplantasyona yönlendirilmesi, glukokortikoid tedavisinden mümkün olduğunca kaçınmak ve rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH) tedavisinin başlanması önerilmektedir (1).

2.5.3. Metabolik Asidoz ve Elektrolit Dengesizliği

Glomerüler filtrasyon hızının düşmesiyle elektrolit dengesizliği ve solüt yüklenme bulguları ortaya çıkmaya başlar. Hastalar hastalığın derecesine ve evresine göre hipovolemi ve hipervolemi riski taşırlar. Hipertansif hastalarda sodyum alımı 25-70 mg/kg/gün (1-3 mmol/kg/gün) olmalıdır (1). Hiperkalemi GFR azaldıkça görülmeye başlar. Potasyumdan kısıtlı diyet ve anti potasyum kullanımı önerilir. Metabolik asidozdan, kalan nefronların asit salgılamasının artması ve bikarbonat emiliminin azalması sorumludur. Bikarbonat değeri <22 mmol/L altında oral bikarbonat desteği verilmesi önerilir (1).

2.5.4. Renal Osteodistrofi

Kronik böbrek hastalığında görülen metabolik kemik hastalığıdır. GFR normalin %50'sine indiğinde 1-alfa hidroksilaz aktivitesi düşer. Bunun sonucunda aktif D vitaminin yapımı azalır. Aktif D vitaminin eksikliği sonucunda barğırsaktan kalsiyum emilimi azalır. Hipokalsemi gelişir ve paratiroid bez aktivitesi artar. Artan parathormon (PTH) düzeyleri hipokalsemiyi düzeltmek için kemik yıkımını artırır. Kas zayıflığı,

kemik ağrısı ve kolay gelişebilen kırıklar en önemli klinik bulgularındandır. Evre 2-4 KBH'da çeşitli koşullarda kalsitriol gibi aktif vitamin D analogları başlanabilir. Evre 5 KBH'da KDIGO'ya göre PTH 200-300 ng/L arasında tutulacak şekilde tedavi başlanmalıdır. PTH < 100 ng/L altına düştüğünde tedavi kesilmelidir (9).

2.5.5. Beslenme

Glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça hastaların elektrolit ve sıvı dengesi durumuna göre fosfor, sodyum ve potasyum içeren besinleri alması kısıtlanabilir. Ancak kendi yaşıtı sağlıklı çocuklara önerilen kalori miktarı kadar kalori alması önerilmektedir. Protein kısıtlaması önerilmemektedir. Çocuklarda KBH'da alması gereken tahmini günlük kalori miktarı Tablo 7'de gösterilmiştir (1). KBH hastalarında diyalizle kayıp ve alım azlığı nedeniyle suda eriyen vitaminlerin eksikliği görülebilir. Bu vitaminler desteklenmelidir

Tablo 7. Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığında Tahmini Enerji İhtiyacı

Yaş	Enerji ihtiyacı
0-3 ay	$[89 \times \text{ağırlık (kg)} - 100] + 175$
4-6 ay	$[89 \times \text{ağırlık (kg)} - 100] + 56$
7-12 ay	$[89 \times \text{ağırlık (kg)} - 100] + 22$
13-35 ay	$[89 \times \text{ağırlık (kg)} - 100] + 20$
3-8 yaş Erkek	$88.5 - 61.9 \times \text{yaş (yıl)} + \text{PA} \times [26.7 \times \text{ağırlık (kg)} + 903 \times \text{boy (m)}] + 20$
3-8 yaş Kız	$135.3 - 30.8 \times \text{yaş (yıl)} + \text{PA} \times [10 \times \text{ağırlık (kg)} + 934 \times \text{boy (m)}] + 20$
9-18 yaş Erkek	$88.5 - 61.9 \times \text{yaş (yıl)} + \text{PA} \times [26.7 \times \text{ağırlık (kg)} + 903 \times \text{boy (m)}] + 25$
9-18 yaş Kız	$135.3 - 30.8 \times \text{yaş (yıl)} + \text{PA} \times [10 \times \text{ağırlık (kg)} + 934 \times \text{boy (m)}] + 25$

PA: Physical activity coefficient (Fiziksel aktivite katsayısı)

2.6. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Kronik böbrek hastalığında en önemli morbidite ve mortalite nedeni KVS hastalıklarıdır (16). Son zamanlarda yapılan çalışmalar SDBH olan çocuklardaki

mortalite için KVS hastalıklarının major risk faktörü olduğunu göstermiştir (17). SDBH'lı çocuk ve genç erişkinlerde kardiyak arrest, aritmi ve kardiyomiyopati kardiyak ölümlerin en sık sebepleri arasında yer almaktadır. Erişkinlerde ise en sık koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğidir (18).

KBH olan çocuklarda geleneksel ve KBH ilişkili risk faktörleri Tablo 8'da gösterilmiştir.

Tablo 8. Geleneksel ve KBH ile İlişkili Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Geleneksel	KBH ile ilişkili
Yaş	Düşük GFR düzeyi
Cins	Proteinüri
İrk	Hiperparatiroidizm
Hipertansiyon	Anemi
Yüksek LDL-K kolesterol	Hipertrigliseridemi
Düşük HDL-K kolesterol	Artmış lipoprotein-a düzeyi
Sol ventrikül hipertrofisi	Hiperhomosisteinemi
Obezite	Bozulmuş glukoz metabolizması
Diabetes mellitus	Trombotik değişiklikler
Aile öyküsü	Kronik inflamasyon
Sigara kullanımı	Endotel hasarı

KBH: Kronik böbrek hastalığı, GFR: Glomeruler filtrasyon hızı

HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein- Kolesterol, LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein- Kolesterol

SDBH'lı çocuk ve genç ergenlerde, erişkinlere göre daha az geleneksel risk faktörleri görülmesine rağmen kardiyovasküler hastalık riski bu grupta da yüksektir. KBH olan çocuklarda KVS risk faktörlerinin prevalansı Tablo 9'da gösterilmiştir (16).

Tablo 9. Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Prevalansı

	KBH (prediyaliz)	Diyaliz	Transplantasyon
Hipertansiyon	%48	% 52-75	% 63-81
Dislipidemi	% 25-53	%33- 87	% 55-84
Anemi	%48	% 40-67	% 32-64
Hiperparatiroidizm	% 32.6- 43.7	% 58	-
Hiperhomosisteinemi	-	% 87-92	%25-100
CRP yüksekliği	-	%76	%16
Hipoalbuminemi	-	% 40-60	-

CRP: C- Reaktif Protein, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

2.6.1. Hipertansiyon

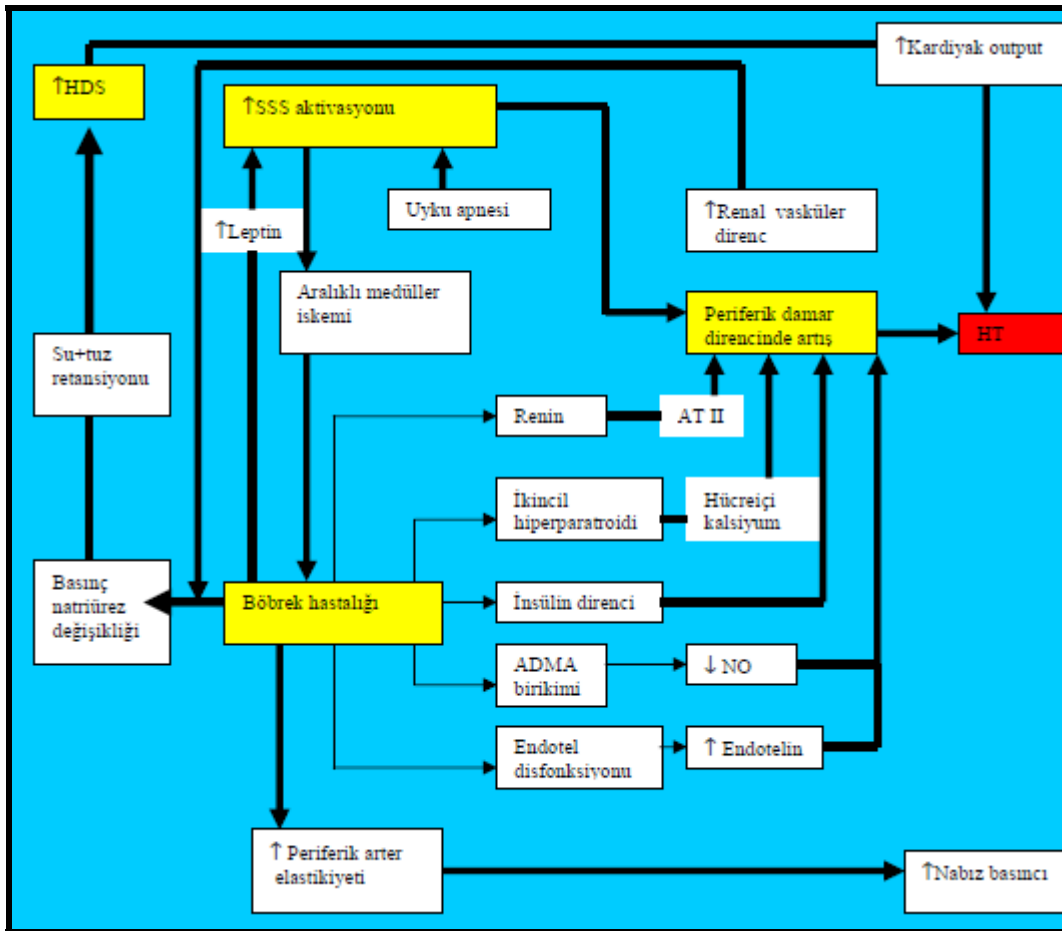
Hipertansiyon, sistolik veya diyastolik kan basıncının (KB), en az üç ayrı zamanda, yaş, cins ve boya göre ≥ 95 . persentil olmasıdır. Kan basıncı evrelemesi Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)'ye göre Tablo 10'da gösterilmiştir (1).

Tablo 10. Kan Basıncı Evrelemesi

KAN BASINCI EVRELEMESİ (2017- AAP)		
KB Evre	1-13 Yaş arası çocukları	>13 Yaş
Normal KB	SKB ve DKB <90p	KB <120/80 mmHg
Yüksek KB (Eski adı Prehipertansiyon)	95 p >SKB ve/veya DKB \geq 90p veya 95 p >KB >120/80 mmHg (hangisi düşükse) (hastanın KB > 120/80 mmHg ve bu değer hasta için <90 p de olsa bile yüksek KB olarak sınıflandırılır)	SKB 120-129 mmHgve DKB <80mmHg
Evre 1 HT	95p+12mmHg >SKB ve/veya DKB \geq 95p veya KB 130/80 – 139/89 mmHg (hangisi düşükse)	KB 130/80 – 139/89 mmHg
Evre 2 HT	SKB ve/veya DKB \geq 95p +12 mmHg, veya KB \geq 140/90 mmHg (hangisi düşükse)	KB \geq 140/90 mmHg

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, KB: Kan Basıncı, HT: Hipertansiyon

Kronik böbrek hastalığında hipertansiyon patogenezinin birçok faktör sorumludur. Sodyum atılımının azalması, su ve tuz tutulumu ile ekstrasellüler sıvı hacminde artışa neden olur. Hipervolemi, renin-anjiotensin ve aldosteron sisteminin aktive etmesi, obezite, endotelial ilişkili faktör değişiklikleri, eritropoetin uygulanması, endotel fonksiyon bozukluğu ve nitrik oksit (NO) sentezini azaltan asimetrik dimetilarginininde (ADMA) artma ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu KBH olan hastalarda hipertansiyona neden olmaktadır (Şekil 2) (19).



Şekil 2. Kronik Böbrek Hastalığında Hipertansiyona Katkı Sağlayan Faktörler

Yapılan çalışmalarda tabloya hipertansiyonun eklenmesiyle GFR'de hızlı bir düşüş gözlenmektedir (14). Bazı çalışmalar KBH'larının sadece tuz kısıtlaması ve uygun RRT ile normotansif seyredebileceğini göstermektedir. Buna karşın birçok hastada uygun diyaliz yöntemine rağmen çoklu antihipertansif tedaviye ihtiyaç duyulduğu da bilinmektedir (20). Kronik böbrek hastalarında HT'nun KVS üzerine olumsuz sonuçları Tablo 11'de gösterilmiştir (21).

Tablo 11. Kronik Böbrek Hastalığında Hipertansiyonun Sonuçları

Glomerüler hiperfiltrasyon veya glomerüler iskemiye bağlı olarak KBH'nın gidişatında bozulma
Damar duvar kalınlaşması ve yeniden şekillenmesi
Aterosklerotik damar hastalıkları
Elastik arterlerin kompliyansında değişme
Endotel hücre disfonksiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi
Sol ventrikül disfonksiyonu (sistolik, diyastolik)
Konjestif kalp yetersizliği

2.6.2. Sol Ventrikül Hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH), KBH olan çocuklarda en sık görülen kardiyovasküler anormallik olup, %17-49 oranında bildirilmiştir (22). Kronik böbrek hastalığında SVH patogenezinde birçok KVS hastalık faktörleri bulunmaktadır. Sistolik kan basıncı ve anemi KBH olan hastalarda sol ventrikül remodelingi için önemli bir belirleyicidir (23). Birçok çalışma KBH olan çocuklarda SVH prevalansının arttığını göstermektedir (17-20). Glomerüler filtrasyon hızı düştükçe SVH ilerlemektedir. Diyaliz morbidite ve mortalite çalışmasında (DMMS) diyaliz hastalarında yaş, HT, diabet, sigara, serum Ca (kalsiyum), PTH düzeyleri ile SVH korele olarak bulmuştur (23). Mitsnefes ve ark. evre 2-4 KBH olan 25 çocukta SVH'yı sol ventrikül kitle indeksine (SVKİ) göre değerlendirmiş ve hastaların %24'ünde SVKİ'nin kontrol grubuna göre artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada SVKİ ile KBH evresi arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca kontrol grubuna göre KBH olan çocuklarda sol ventrikül fonksiyonlarında daha fazla anormallik saptanmıştır (24).

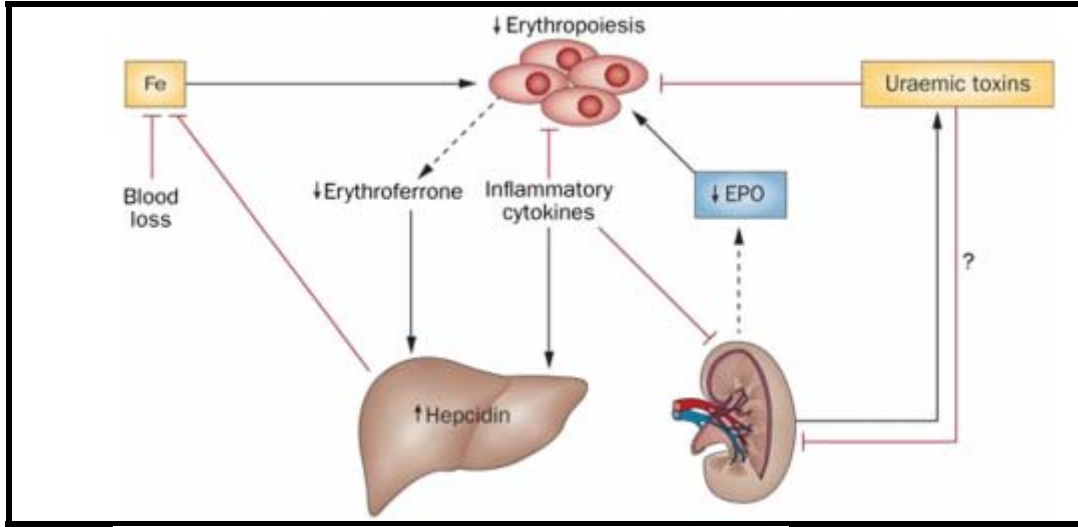
2.6.3. Dislipidemi

Dislipideminin KBH'nın başlaması ve ilerlemesine katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar vardır (25). Kronik böbrek hastalığında, lipoprotein lipaz (LPL) enziminin sentezinde azalma, insülin direnci, obezite, LPL inhibitörlerinin birikimi, lipoprotein bileşiminde apoprotein C-III'ün apoprotein C-II'ye olan oranında artma, hiperparatroidi

ve kronik enflamasyon gibi LPL inhibitörlerinin etkisi ile lipit metabolizması bozulabilir. Genellikle ilk olarak hipertrigliseridemi gözlenmektedir. Chavers ve ark. tarafından böbrek nakli öncesi 54 çocuk hastanın 29'unda (%54) açlık trigliserid seviyelerinin 200 mg/dl'den yüksek olduğu gösterilmiştir (26). Jeffreyve ark.'nın yaptığı çalışmaya 1-16 yaşları arasındaki 391 KBH olan çocukta serum trigliserit (TG), total kolesterol (TK) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ölçümü yapılmış. GFR'de her 10 ml/dk/1.73m² düşüş için ortalama % 8 (% 95 CI:% 5,% 11) artan TG seviyeleri ile doğrusal bir ilişki gözlenmiştir. Genel olarak, HDL-K ve risk faktörleri kümesi arasındaki ilişki TG ile gözlenenden daha az olmakla birlikte her bir 10 ml/dk/1.73 m² GFR'deki azalma, HDL-K'deki %3'lük bir düşüş ile ilişkili bulunmuştur (27).

2.6.4. Anemi

Eritropoetin eksikliği, KBH'da aneminin esas sebebidir (14). KBH'lı hastalarda kronik enflamatuvar durum, kemik iliğinde eritropoezinin azalmasına, böbreklerde eritropoietin (EPO) üretiminin azalmasına ve karaciğerde hepcidin üretiminin artması nedeniyle bozulmuş demir emilimini ve mobilizasyonuna neden olur. Üremik toksinlerin renal aneminin patogenezinin olan katkısı tam olarak anlaşılamamakla birlikte üremik toksinlerin EPO'nun yanı sıra in vitro eritroid koloni oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir. Üremi, oksidatif stres ve beslenme yetersizlikleri de KBH'de anemiye katkıda bulunur. Şekil 3'de KBH'da üremik toksinlerin anemi üzerine etkisi gösterilmiştir (28).



Şekil 3. KBH'da Üremik Toksinlerin Anemi Üzerine Etkisi

Kuzey Amerika Pediatrik Renal Çalışmalardan Birliğinden (NAPRTCS) elde edilen veriler, KBH olan çocuklarda anemi prevalansı KBH evresine bağlı olarak % 73 ile 93 arasında değişmektedir (29). Glomeruler filtrasyon hızının $35 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'nin altına inmesi ile eritropoetin üretiminde yetersizlik ortaya çıkmaktadır. KBH'lı hastalarda anemi kardiyak debinin artmasına, SVH, sol ventrikül dilatasyonu ve konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir (30). Demir eksikliği dışında, B₁₂ vitamin eksiklikleri, folat, karnitin, C vitamini ve bakır eksiklikleri de KBH'da anemiye neden olabilir. Eritropoez sırasında DNA sentezi için folat gereklidir. Diyalizdeki 15 çocukta folat eksikliği düzeltildiğinde, ortalama Hb düzeylerinin % 8 arttığı ve ESA doz ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir (31).

2.6.5. Hiperparatiroidizm

Kardiyovasküler mortalite ve morbidite açısından önemli bir risk faktörü olan sekonder hiperparatiroidizm KBH'lı hastalarda sık gözlenir. PTH hücre içi Ca'un artmasına neden olur. Artan Ca, ATP üretiminin azalmasına ve bu durum sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya neden olur. Mitsnefes ve ark. prediyaliz ve SDBH hastalarında yaptıkları çalışmada anormal kalsiyum-fosfor metabolizmasının artmış karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ve vasküler disfonksiyonla korele olduğunu bildirmişlerdir (32).

2.6.6. Hiperhomosisteinemi

Aterojenik etkisi olan bir aminoasit olan homosistein, metiyoninden elde dilmektedir. Kalp ve damar hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair laboratuvar ve klinik çalışmalardan güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bu laboratuvar çalışmalarının ve klinik gözlemlerin bulguları, homosisteinin endotel hücreleri, vasküler duvar yapısı ve kan pıhtılaşma sistemi üzerinde toksik etkiler yarattığını göstermektedir (33).

2.6.7. CRP Yüksekliği

Kronik böbrek hastalığı, aşamalı olarak SDBH'na doğru ilerleyen böbrek fonksiyonunun geri dönüşümsüz bir şekilde bozulması ile karakterize edilen bir hiperinflamatuvar bir hastalıktır (34). Üremik ortamın neden olduğu immün sistemin yetersizliği KBH olan hastalarda hiperinflamasyonun birincil nedeni olarak kabul edilir. Oksidatif stres, volüm yükü ve komorbiditelerinin bir sonucu olarak proinflamatuvar sitokinlerin birikimi, KBH olan hastalarda hipersitokinemiye katkıda bulunmuştur (35). Yükselmiş serum CRP sistemik inflamasyonun bir belirteci olup, KBH'nda kardiyak morbidite ve kardiyak ölümlerin güçlü bir göstergesidir (36). Heng-Jung Hsu ve ark. yaptığı çalışmada monosit sayısının KBH'nın farklı evrelerine sahip hastalar arasında benzer olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, CRP seviyeleri evre 3 KBH olan hastalarda evre 1 veya evre 2 hastalığı olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (37).

2.6.8. Hipoalbuminemi

Albümin antioksidan madde olma özelliği nedeniyle hipoalbuminemi durumlarında ateroskleroza yatkınlık olduğu bilinmektedir. SDBH hastalarında görülen hipoalbuminemi kardiyovasküler mortalite için belirleyici bir faktördür. Albümin seviyelerinin düşmesiyle kardiyovasküler mortalite oranlarının arttığı bildirilmektedir (38). Bir çalışmada; hipoalbuminemi, KBH'nın ilerlemesi açısından % 67 riskli

bulunmuştur (39). Tablo 12’de 2017 yılı itibarıyla pediatrik HD ve PD hastalarının albümin düzeylerinde göre prevalansı gösterilmiştir (8).

Tablo 12. 2017 Yılı Sonu İtibarıyla Pediatrik Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Hastalarının Serum Albümin Düzeyine Göre Dağılımı

Albumin düzeyi (g/dl)	Hemodiyaliz		Periton Diyalizi	
	N	%	n	%
<3.5	29	30.53	101	49.76
3.5-4	38	40	78	38.42
> 4	28	29.47	29	11.82
Toplam	95	100	203	100

2.7. Tedavi

Çocuklarda KBH’nın tedavisi multidisipliner olmalıdır. Pediatrik nefrolog, hemşire, çocuk cerrahisi ve ürolojisi, sosyal hizmetler uzmanı, psikolog ve psikiyatristler ile diyetisyenin ortak yaklaşımı ile tedavisi düzenlenmelidir. Sıvı-elektrolit ve asit baz dengesinin düzenlenmesi, renal osteodistrofi, anemi ve hipertansiyonun tedavisi ile diyetin ayarlanması tedavide gerekmektedir. Ancak SDBH evresine geldiğinde tercih edilecek RRT hastanın kliniği, yaşı, sosyokültürel durum gibi birçok değişkene bağlı olarak değişmektedir. Renal replasman tedavileri; PD, HD ve böbrek naklidir (1).

2.7.1. Periton Diyalizi

Periton diyalizi, periton boşluğu ve zarı aracılığıyla gerçekleştirilen bir diyaliz yöntemidir. Amaç, peritoneal kapiller kan ile periton boşluğuna doldurulan diyaliz solüsyonu arasında yarı geçirgen bir membran olan periton aracılığıyla solüt ve sıvı değişimi sağlanmasıdır.

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve aletli (otomatik) periton diyalizi (APD) olmak üzere iki tipi vardır.

Çocuklarda ilk tercih edilecek yöntem PD olmalıdır. Hastanın daha bağımsız olması, daha az diyet ve sıvı kısıtlaması, damar giriş yoluna ihtiyaç göstermemesi,

periton solüt atımının dengeli - devamlı olması, aneminin daha kolay kontrol altına alınması, orta ve büyük molekülü üremik toksin klirenslerinin daha yüksek olması çocuklarda periton diyalizinin tercih edilmesine neden olmaktadır. Özellikle < 2 yaş ve < 10 kg olan hastalarda PD tercih edilir (1).

2.7.2. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz işlemi, hastadan alınan kanın vücut dışında böbreğe benzer şekilde yarı geçirgen bir membran aracılığıyla sıvı ve solüt içeriğinin temizlenerek kanın hastaya geri verilmesi işlemidir. PD'nin mekanik olarak mümkün olmadığı durumlarda (abdominal duvar defektleri, batin cerrahisi ve solunum yetersizliği) hemodiyaliz uygulanabilir. Ancak küçük çocuklarda etkili HD yapılabilmesi için iyi çalışan damar yolu sağlanması halen sorun olabilmektedir. Genellikle haftada 3 kez, 4 saat şeklinde yapılmaktadır. Son yıllarda daha fizyolojik olan ve evde hergün yapılan ev hemodiyalizleri de uygulanmaya başlamıştır (1).

2.7.3. Böbrek Nakli

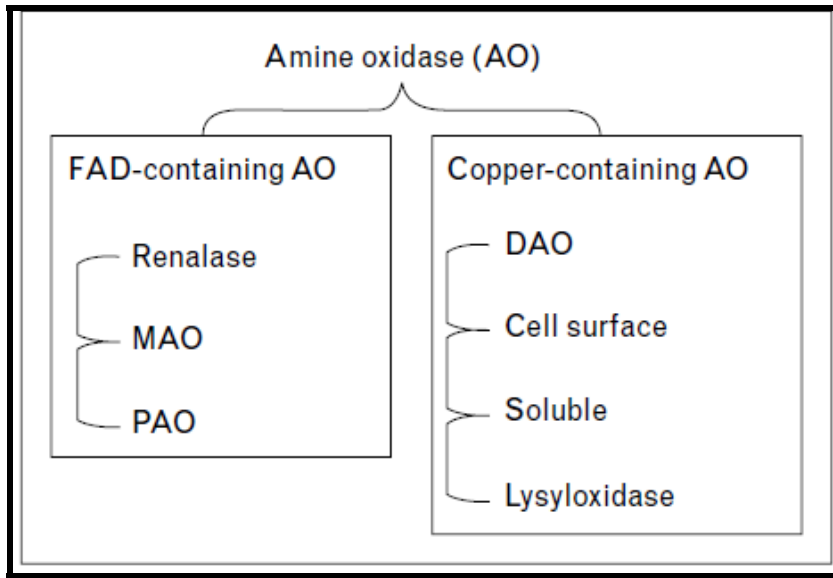
Kadavradan veya canlı vericiden sağlam ve fonksiyon gören böbreğin nakledilmesidir. Genellikle pre-emptive böbrek nakli tercih edilir. Ancak bunu sağlamak her zaman mümkün olamayacağı için hastaların bir süre diyalizde vakit geçirmesi gerekmektedir. 20-30 yıl daha uzun yaşam süresi, diyalize göre daha iyi büyüme, normal okul performansı, diyaliz bağımlılığından kurtulma-konfor, kognitif fonksiyonlarda anlamlı düzelme ve diyetle serbestlik sağlanabilmesi başlıca avantajlarıdır (1).

2.8. Renalaz

2.8.1. Renalaz Nedir?

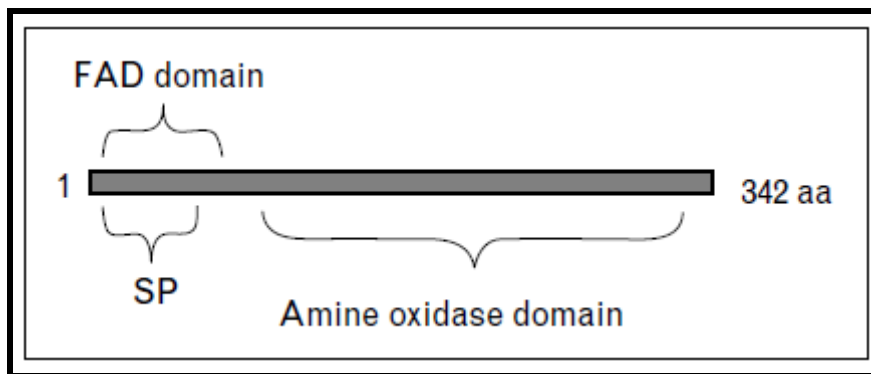
Renalaz kromozom 10 üzerinde q23.33'te bulunan, yaklaşık 311.000 baz çifti kapsayan, 7 ekzonu olan ve hesaplanan moleküler kütlesi 38 kDa olan, 342 amino asit

proteinini kodlayan bir flavoproteinoksidazdır. Renalazın göze çarpan yapısal özellikleri, N terminalinde bir varsayılan sinyal peptidi, bir flavinadenindinükleotit (FAD) bağlanma bölgesi (aa 4-35) ve 75-339 amino asitlerinde bir amin oksidaz alanı içermesidir (40). FAD, rekombinant renalazın stabilitesi ve etkinliği için temel bir kofaktördür (41). Renalaz yeni bir aminoksidaz sınıfından FAD içeren bir aminoksidazdır. Şekil 4'te aminoksidazların sınıflandırılması gösterilmiştir. Şekil 5'te renalazın yapısı gösterilmektedir (42).



FAD:flavinadeninedinükleotid; MAO: monoaminoksidaz;PAO:poliaminoksidaz; DAO:diaminoksidaz

Şekil 4. Aminoksidaz Sınıflaması



FAD:flavinadenindinükleotid, SP: sinyal peptidi

Şekil 5. Renalazın Yapısı

Renalaz böbreklerden eksprese edilir, ancak aynı zamanda kalpte, iskelet kası, karaciğer, adrenaller, endotel, periferik sinirler, merkezi sinir sistemi ve ayrıca insan adipoz dokusunda da bulunur (43). Renalaz seviyesi en az üç faktör tarafından

düzenlenir: böbrek fonksiyonu, renal perfüzyon ve katekolamin seviyeleri. Böbrekte, esas olarak proksimal tübülde üretilir, ancak glomerül ve distal tübülde de bulunur (44).

2.8.2. Renalaz Tarihçesi

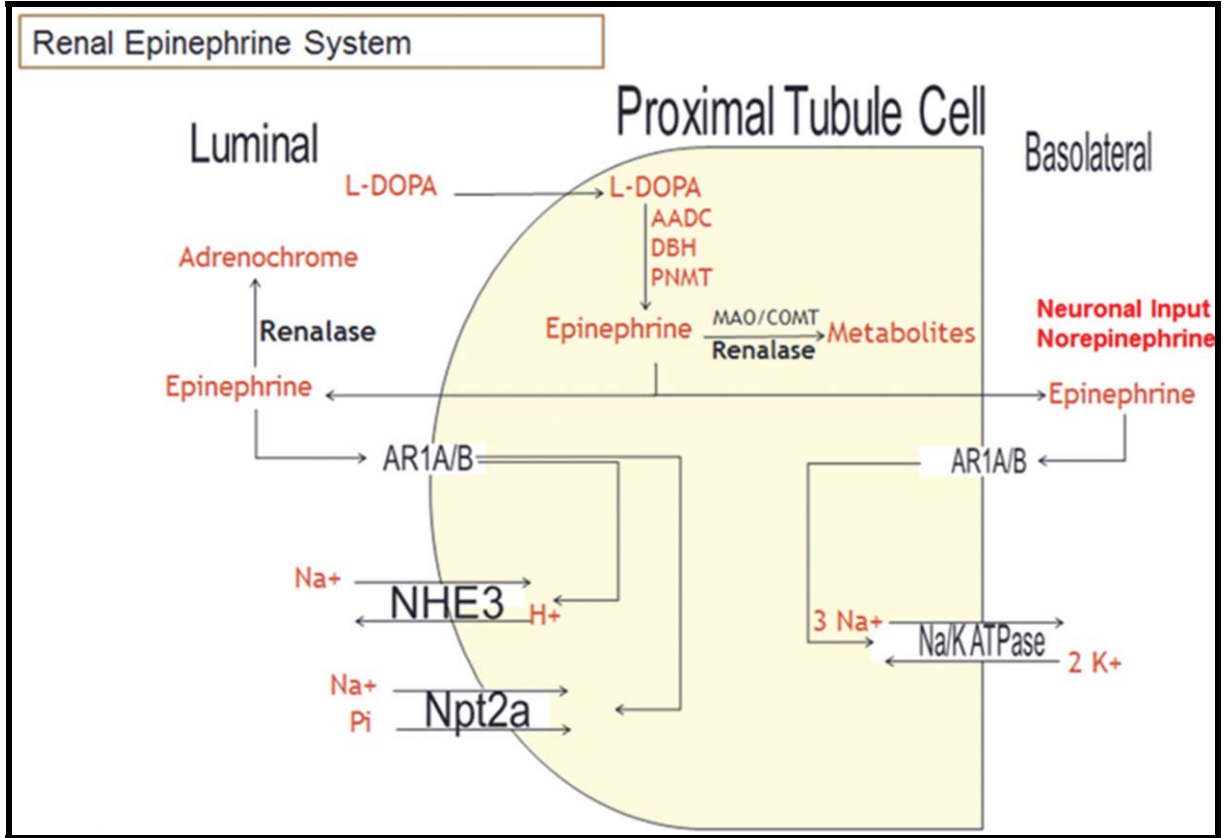
İlk olarak 2005 yılında Yale Tıp Fakültesinde bir nefroloji grubu tarafından tanımlanmıştır. The Mammalian Gene toplama projesi uygulamasında bulunmuştur (41).

2.8.3. Renalaz Etki Mekanizması

Renalaz, insan plazmasında western blot tekniği ile tespit edilir (45). İn vitro analizler, Escherichia coli'den üretilen ve rekombinant renalazın tam enzimatik aktivite için NADH gerektirdiğini ortaya koymuştur (46). Renalazın nükleotit bağlama bölgesi olan NADP'nin renalazın kinetik özellikleri üzerinde bir etkisi olmadığından, NADH için spesifik gibi görünmektedir. NADH varlığında renalaz katekolaminleri metabolize eder (45).

2.8.4. Renalaz ve Katekolaminler

Dopamin periferik sempatik sinir sisteminde önemli bir rol oynar, kardiyovasküler ve endokrin fonksiyonları düzenler ve renal sodyum taşınımını düzenleyerek kan basıncını arttırır. Son çalışmalar renalazın katekolaminleri bozabileceğini ve kan basıncını azaltabildiğini göstermiştir. Dolaşımdaki prorenalaz, yüksek katekolamin seviyeleri veya kan basıncındaki artışla hızlı bir şekilde aktive olur. Renalazın en sık dopamin olmak üzere sırasıyla epinefrin ve norepinefrini metabolize ettiği bilinmektedir (47). Dopamin proksimal tübülden üretilir. Proksimal tübül aynı zamanda sodyum atılımının düzenlenmesine de katkı sağlar. Düşük tuzlu bir diyet; aromatik L-amino asit dekarboksilaz (AADC) aktivitesini azaltır ve böbrek dopamin sentezini ve atılımını inhibe eder. Şekil 6'de renal epinefrin sentez ve yıkımı ile renalaz ilişkisi gösterilmiştir (6).



AADC: Aromatik L- aminoasit dekarboksilaz; DBH: Dopaminβ-hidroksilaz; PNMT: feniletanolaminmetiltransferaz; COMT: katekol- *O-metil* transferaz; 1 -DOPA: 1- dihidroksifenilalanin; AR1A / B: adrenerjik reseptör 1 alt tipleri; MAO: monoaminoksidaz; NHE3: sodyum hidrojen değiştirici; Npt2a: sodyum kotransporter

şekil 6. Renal Epinefrin Sentezi ve Yıkımının Düzenlenmesi

2.8.5. Renalaz ve Kan Basıncı

Renalaz ve kan basıncı arasındaki ilişki ile ilgili deneysel ve klinik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Deneysel çalışmalarda, renalaz eksikliğinin artmış kan basıncı ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve rekombinant renalazın kan basıncı üzerinde hipotansif bir etkisi olduğu bildirilmiştir (48).

Zhao ve ark. 2586 Çinli yetişkin bireyde yaptıkları çalışmada renalaz genindeki 2 nükleotiddeki polimorfizmin (SNP'ler; rs2576178 GG genotipi ve rs2296545 CC) esansiyel hipertansiyonla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (49).

Desir ve ark. ratlarda intravenöz renalaz enjeksiyonunun, kalp atış hızını etkilemeden kan basıncını önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir (50). Xu ve ark. eksojen rekombinant renalaz enjekte edilen ratlarda; SKB, DKB ve ortalama arter basıncında hafif bir azalma meydana geldiğini göstermiştir (5). Lemiesz ve ark.nın yaptığı

çalışmada da serum renalazının hipertansif ergenlerde sağlıklı ergenlere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve 24 saatlik SBP ve DBP, 24 saatlik SBP ve DBP Z skoru ve gündüz SBP yükü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (47). Renalazın, böbrek hastalığı ile ilişkili hipertansiyonda önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. Subtotal nefrektomiye tabi tutulan sıçanlarda (5/6 Nefrektomi) subkutan yoldan verilen tek bir rekombinant renalaz dozunun, hem SBP'yi hem de DBP'yi önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (50). Ficek ve ark. kronik böbrek hastalığında ve hipertansiyonda renalaz eksikliği olduğunu göstermiştir (43). Primer hipertansiyonu olan 121 hastayı içeren farklı bir çalışma da, renalaz düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH) hastalarında daha yüksek olduğunu ve ejeksiyon fraksiyonunun azalması ile korele olduğunu bildirmiştir (51).

Ghosh ve arkadaşlarının yaptığı, farelere ardışık 3 gün renalaz antisense RNA'sı kontrol grubuna da karışık RNA enjekte ettiği çalışmada 3. günde, renalaz gen ve protein ekspresyonunun deney grubunda sırasıyla % 70 ve % 40 azaldığını bulmuşlardır. Aynı çalışmada bazal sistolik kan basıncı 13 mm Hg arttı. Sonraki günlerde kan basıncı kontrole kıyasla 33 mmHg ve 64 mmHg artırdı. Bu da renalazın, kan basıncının düzenlenmesinde olan önemli bir rol oynadığını gösterdi (52).

Diyetteki sodyumun artması, normal böbrek fonksiyonlarına sahip ratlarda, subtotal nefrektomi yapılan ratlarda ve Dahl salt-sensitiverat (DSS) adı verilen ve tuz bağımlı hipertansiyonu incelemek için kullanılan ratlarda incelendiğinde; Renalazın protein ekspresyonunu inhibe ettiğini, üç hafta boyunca % 8'lik bir NaCl diyeti ile beslendiğinde, üç grupta da hayvanlarda şiddetli renalaz eksikliği geliştiğini ve plazma ve üriner renalazın neredeyse saptanamayacak kadar azaldığı tespit edilmiştir (43).

2.8.6. Renalaz ve Kronik Böbrek Hastalığı

Renalaz sadece kanda salgılanmaz, aynı zamanda idrarla atılır (53). Hemodiyaliz olan SDBH hastalarında ve 5/6 nefrektomi uygulanmış sıçanlarda kan seviyeleri belirgin şekilde azaldığından, böbreğin dolaşımdaki renalazın ana kaynağı olduğu düşünülmektedir. Üriner renalaz, proksimal tübül sekresyonunun bir sonucudur. Her iki böbrekte 5 dakikalık iskemik hasarın sonraki 1 saat içinde renalaz atılımında ölçülebilir bir düşüşe neden olduğu ve daha uzun süreli hasar geliştiğinde (global 45 dk) renalaz seviyesinde dramatik düşüklüklere neden olduğu gösterilmiştir (53).

Baek SH ve ark. 16'sı sağlıklı toplam 383 hasta üzerinden yaptığı çalışmada, KBH olan hastaların dolaşımdaki renalaz konsantrasyonlarının kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu, KBH evresi ile renalaz değerinin anlamlı olarak arttığı ve GFR ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır. Özellikle, renalaz düzeyleri ile serum kreatinin seviyeleri ve SKB değerleri arasında da pozitif ilişkiler olduğu gösterilmiştir (54).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Polikliniğinden takipli, evre 3-5 KBH tanısı almış hastaların katılımıyla yapıldı. Çalışmaya SDBH tanısı almış ve periton diyalizi yapılan 44 hasta ile hemodiyaliz yapılan 14 hasta, GFR değeri 15-60 ml/dk/1.73 m² arasında olan ve evre 3-4 KBH tanısı alan 50 hasta olmak üzere toplam 108 çocuk hasta dahil edildi. Kontrol grubunda ise bilinen ciddi veya kronik bir hastalığı bulunmayan, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran 50 sağlam çocuk yer aldı.

Hasta grubunda ve kontrol grubunda yer alan çocuklardan kan örnekleri alınmadan önce hasta bilgilendirme formu ailelere okutularak onay alındı. Bu araştırmanın yapılabilmesi için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Tarih: 18.01.2018, karar no: 2018/18). Çalışma Gaziantep Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje (BAP) birimi tarafından desteklendi.

Hastaların glomerüler filtrasyon hızı hesaplanıp, KBH evrelemesi yapıldı. GFR değeri 30-59 ml/dk/1.73 m² olan hastalar evre 3 KBH, GFR değeri 15-29 ml/dk/1.73 m² olan hastalar evre 4 KBH, GFR değeri < 15 ml/dk/1.73 m² olan hastalar evre 5 son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak tanımlandı. SDBY olan hastalar yaptıkları diyaliz modalitesine göre HD ve PD yapan hastalar olarak gruplandırıldı.

Hastaların GFR değeri Schwartz formülüne [$GFR = k \times \text{Boy (cm)} / \text{Serum Kreatinin (mg/dl)}$] göre hesaplandı. k sabit sayısı; <1 yaş hastalar için 0.35 (prematüre doğan bebekler) ve 0.45 (term doğan bebekler), ≥1 yaş hastalar ve ergen kızlar için 0.55 ve ergen erkekler için 0.77 olarak kabul edildi.

Hasta dosyalarından; hastaların doğum tarihleri ve KBH tanısı ile ilgili bilgiler alındı. Renalaz ile eş zamanlı bakılan üre, kreatinin, Ca, P, PTH, ferritin, lökosit sayısı, Hb, absolü nötrofil sayısı (ANS), absolü lenfosit sayısı (ALS), trombosit sayısı, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ve albumin tetkikleri bilgisi kullanıldı.

Çalışmaya alınan hastalara ayrıntılı fizik muayene yapıldıktan sonra kan basıncı, boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapıldı. Kilogram cinsinden ölçülen ağırlığın metre cinsinden ölçülen boy uzunluğunun karesine bölünerek (kg/m^2) vücut kitle indeksi (VKI) hesaplandı. Boy ve vücut ağırlığı SDS'leri Türk çocuklarının büyüme ve persentil eğrilerine göre hesaplandı.

Kan basıncı ölçümü 15 dakikalık bir dinlenme süresi sonrasında, uygun büyüklükte manşon kullanılarak sfigmomanometre ile yapıldı. Kan basıncı değerleri üç farklı ölçümün ortalaması alınarak değerlendirildi. Kan basıncı evrelemesi 2017 AAP'ye göre yapıldı (1).

Vakalardan alınan kan örneklerinde hemoglobin, üre, kreatinin, total protein, albümin, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz (ALP) ve PTH hemen çalışıldı. Hastalardan alınan EDTA'lı tüplerdeki kan örneklerinde otomatik kan sayım cihazı (BeckmanCoulter LH780, ABD) kullanılarak tam kan sayımı yapıldı. Tam kan sayımında; WBC, Hb, Plt, ANS, ALS parametreleri değerlendirildi. Antikoagülansız tüplerdeki kan örneklerinde; ferritin, PTH, total kolesterol TG, HDL, LDL düzeyi (Roche Hitachi Cobas 800, Almanya), demir, DBK ve TDBK (Roche Hitachi Cobas E602, Almanya), Ca, P, albümin, glukoz, üre, kreatinin (Beckman Coulter A5800, ABD) ve CRP düzeyi (Roche Hitachi Cobas Integre 400, Almanya) ölçüldü.

Renalaz değerlendirmesi amacıyla alınan kan örnekleri sarı kapaklı vakumlu plastik jelli tüpe alınıp 5 dakika 3000 devirde santrifüj edildikten sonra çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı. Renalaz ELISA Biotek ELx800 (ABD) yöntemi ile ölçüldü.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Çalışmaya başlanmadan önce Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Anabilim dalı tarafından yapılan güç analizi yapıldı. Diyaliz alan ve sağlıklı çocuklar arasında renalaz değerleri bakımından 3 ± 5 (Kontrol: $27,22\pm 5,15$) birimlik farkın anlamlı bulunması için her grupta gerekli minimum katılımcı sayısı 48 olarak belirlendi ($\alpha=0,05$, $1-\beta=0,80$). Güç analizi için G-power 3.1.9.2 yazılımı kullanıldı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphirowilk testi ile test edildi. Normal dağılmayan değişkenlerin gruplarda karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ve sayısal

değişkenler arasındaki ilişkilerin saptanmasında Spearmanrank korelasyon analizi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile test edildi. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 24.0 paket programı kullanıldı ve $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'na başvuran GFR değeri <60 ml/dk/1.73 m² olan kronik böbrek hastalığı (KBH) olan 108 hasta ve 50 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grupları evre 3-4 KBH (GFR 15-60 ml/dk/1.73 m²) olan 50 hasta (27 erkek, 23 kız), hemodiyaliz olan 14 hasta (6 erkek, 8 kız) ve periton diyalizi olan 44 hastadan (22 erkek, 22 kız) oluşmaktaydı. Kontrol grubu ise 20 erkek ve 30 kız çocuk olmak üzere toplam 50 sağlıklı çocuktan oluşmaktaydı. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.531$) (Tablo 13).

Kronik böbrek hastalığı olan hasta grubunda yaş ortalaması 10.1 ± 4.9 yaş (1-17) iken kontrol grubunun yaş ortalaması 10.49 ± 4.06 yaş (1.5 -17) olarak bulundu. Yaş ortalaması açısından da gruplar arasında ilişki saptanmadı ($p=0.220$) (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların Cinsiyete Göre ve Diyaliz Tipine Göre Dağılımı

	Evre 3-4 KBH (n=50)	Hemodiyaliz (n=14)	Periton diyalizi (n=44)	Sağlıklı (n=50)	p
Cinsiyet					
Erkek	27 (%54)	6 (%42,9)	22 (%50)	20 (%40)	0.531
Kız	23 (%46)	8 (%57,1)	22 (%50)	30 (%60)	
Yaş	10.3 ± 4.91	12.29 ± 4.78	9.31 ± 4.91	10.49 ± 4.06	0.220

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

Çalışmaya katılan hasta gruplarının KBH etiyojisi değerlendirildiğinde 34 hastayla (%31.5) en sık görülen neden ürolojik anormalliklerdi. Ürolojik anormallikler içinde de en sık nörojen mesane (20 hasta) saptandı. Bunun dışında 12 hastada da vesiko üreteral reflü (VUR) saptandı. Etiyojide ikinci sırada 26 hastayla (% 24.1) glomeruler hastalıklar yer alıyordu. Glomeruler hastalıklar içinde de en sık (15 hasta)

neden FSGS (13 genetik pozitif, 2 genetik negatif) idi. Bunların dışında 18 hastada (% 16.4) kistik böbrek hastalıkları (9 hasta Nefronofitizis, 9 hasta Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (OR PKBH)) , 7'ser (% 6.5) hastada herediter hastalıklar (4 hastada Sistinozis, 3 hastada primer hiperoksalüri) ve hipoplazik displazik böbrek hastalığı etiyolojik nedenler içinde yer aldı. 14 hastada (% 13) ise etiyolojik neden bilinmiyordu. Tablo 14'de tüm hastalarda, tablo 15'de ise gruplara göre etiyolojik nedenler ve görülme sıklıkları gösterilmektedir.

Tablo 14. Kronik Böbrek Hastalıklarının Primer Etiyolojik Nedenleri

KBH Etiyolojisi	n	%
Ürolojik Anormallikler	34	31.5
VUR	12	
Hidronefroz	2	
Nörojen Mesane	20	
-Hinman	2	
-Ochoa Sendromu	1	
-Opere anal atrezi	3	
-Opere meningomiyelozel	5	
-PUV	9	
Glomeruler hastalıklar	26	24.1
FSGS	15	
Konjenital Nefrotik sendrom	4	
aHÜS/MPGN	5	
IgA Nefriti	1	
Alport	1	
Kistik böbrek hastalıkları	18	16.4
Nefronofitizis	9	
ORPKBH	9	
Herediter/Ailesel hastalıklar	7	6.5
Primer hiperoksalüri	3	
Sistinozis	4	
Hipoplazik/displazik böbrek	7	6.5
Diğer	2	1.8
Renal koloboma	1	
Trombotik trombositopenik purpura	1	
Etiyoloji bilinmeyen	14	13

VUR: Vesiko üretral reflü, PUV: Posterior üretral valv, FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz, aHÜS: Atipik Hemolitik Üremik Sendrom, MPGN: Membrano proliferatif glomerulonefrit, ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

Tablo 15. Gruplara Göre Etiyolojik Nedenlerin Değerlendirilmesi

	Evre 3-4 KBH (n=50)	Hemodiyaliz (n=14)	Periton diyalizi (n=44)
Ürolojik Anormallikler	21 (%42)	4 (%28.6)	9 (% 20.5)
Glomeruler hastalıklar	8 (%16)	3 (%21.4)	15 (% 34.1)
Kistik böbrek hastalıkları	10 (%20)	2 (% 14.3)	6 (%13.6)
Hereditör/Ailesel hastalıklar	1 (%2)	0	6 (%13.6)
Hipoplazik/displazik böbrek	5 (%19)	0	2 (% 4.5)
Diğer	1 (%2)	1 (7.1)	0
Etiyoloji bilinmeyen	4 (%8)	4 (% 28.6)	6 (%13.6)

Hastaların laboratuvar tetkikleri değerlendirilip, daha sonra bu değerlerin GFR ve kan renalaz düzeyi ile ilişkisine bakıldı. Hastaların laboratuvar tetkiklerinin ortalama değerleri Tablo 16’da gösterildi.

Tablo 16. Tüm Hastaların Laboratuvar Tetkikleri

	Ortalama ± SD		Ortalama ± SD
Kreatinin (mg/dl)	4,24±2,64	Beyaz küre(/µL)	8475,74±2966,27
Üre (mg/dl)	122,54±61,45	Hemoglobin(/µL)	10,09±2,19
GFR(ml/dk/1.73m ²)	24,75±17,25	ANS(/µL)	4647,69±2310,74
Albümin(g/L)	36,29±7.80	ALS(/µL)	2818,52±1433,61
PTH(ng/L)	341,15±519,31	Trombosit(/µL)	292333,33±97042,33
Ca (mg/dL)	9,62±1,11	NLO	2,09±1,58
P (mg/dL)	4,96±1,41	PLO	128,24±89,37
Ferritin(/µL)	265,06±448,97	Total kolesterol(mg/dL)	205,06±70,94
SDBK	221,28±88,44	Trigliserid(mg/dL)	212,28±151,15
Fe (mg/dL)	69,81±43,51	HDL-K (mg/dL)	49,12±15,07
CRP (mg/L)	3,78±7,75	LDL-K (mg/dL)	133,77±48,00

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, PTH: Parathormon, Ca:Kalsiyum, P: Fosfor, SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, Fe: Demir, CRP: c Reaktif Protein, ANS: Absolü Nötrofil Sayısı, ALS: Absolü Lenfosit Sayısı, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, HDL-K:Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

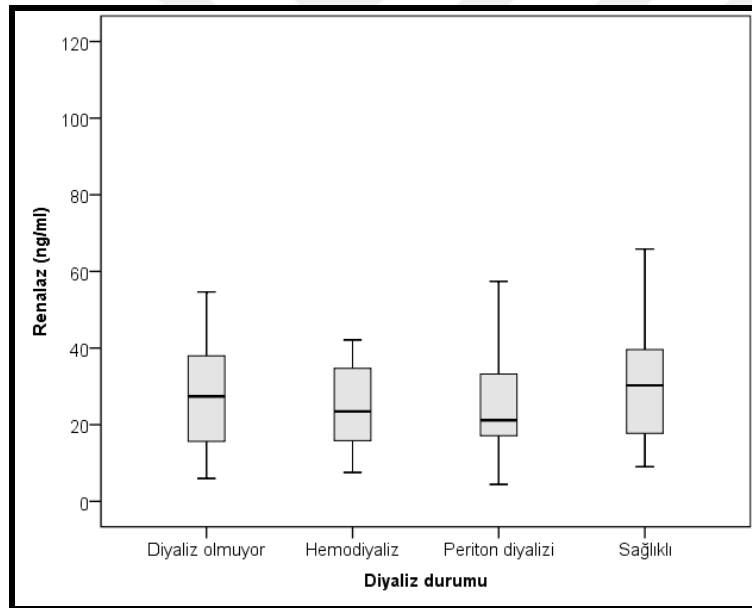
Ortanca renalaz değeri sağlıklı gönüllülerde; 30.28 ng/ml (17.73-39.6), evre 3-4 KBH'larında 27.4 ng/ml (15.65 -37.94), hemodiyaliz hastalarında; 23.45 ng/ml (15.85-34.71) ve periton diyalizi hastalarında; 21.17 ng/ml (17.11-33.24) olarak saptandı. Sağlıklı grupta renalaz değeri daha yüksek olmakla birlikte gruplar ile renalaz değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.185$) (Tablo 17, Şekil 7).

Tablo 17. Gruplara Göre Yaş Ortalaması ve Renalaz İlişkisinin Değerlendirilmesi

Değişkenler	Evre 3-4 KBH (n=50)	Hemodiyaliz (n=14)	Periton diyalizi (n=44)	Sağlıklı (n=50)	p†
Renalaz	27.4 (15.65 -37.94)	23.45 (15.85 -34.71)	21.17 (17.11 -33.24)	30.28 (17.73 -39.6)	0.185

†Kruskal Wallis testi

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı



Şekil 7. Gruplara Göre Renalaz Değerleri

Hastaların yapılan antropometrik ölçümlerinde; ortalama boyu 118.55 ± 28.78 cm (66-176), ortalama boy SDS değeri -3.07 ± 2.07 (-8.2 ile 2.34), ortalama kilosu 26.87 ± 15.92 kg (6.8-79.8), ortalama kilo SDS değeri ise -2.39 ± 1.81 (-6.6 ile 3.17) ve ortalama VKI 17.67 ± 3.72 kg/m² (12-32) olarak saptandı (Tablo 18). Boy ve kilo SDS değerlerine göre bakıldığında; hastaların 48 tanesi (%44.4) normal kiloluydu. Ancak 60 hastada (% 55.5) kilo SDS değerleri -2.0 altında olup, bunların da 44 tanesi (%73.3)'nde

kilo SDS değeri -2.5 altında saptandı. Ayrıca boy SDS değerlerine göre de; Sadece 29 hastada (% 26.9) boy uzunluğu normal saptandı. Geri kalan 79 (%73.1) hastada boy kısalığı vardı. Boy kısalığı olan hastaların 62 tanesinde de (% 78.5) patolojik boy kısalığı vardı (Tablo 19).

Tablo 18. Tüm Hastaların Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Antropometrik değerler	Ortalama±Standart sapma
Kilo (kg)	26.87±15.92
Kilo SDS	-2.39±1.81
Boy (cm)	118.55±28.78
Boy SDS	-3.07±2.07
VKI (kg/m ²)	17.67±3.72

SDS: Standart Deviasyon Skoru, VKI: Vücut kitle indeksi

Tablo 19. Hastaların Boy ve Kilo SDS değerlendirilmesi

	Normal SDS (-2 ve +2 arası) n(%)	Düşük SDS (-2 ve -2.5 arası) n(%)	Çok düşük SDS (< -2.5) n(%)
Boy	29 (26.9)	17 (15.7)	62 (57.4)
Kilo	48 (44.4)	16 (14.8)	44 (40.7)

SDS: Standart Deviasyon Skoru

Boy ve kilo SDS değerlerinin gruplara göre renalaz ile ilişkisi değerlendirildiğinde; boy ve kilo SDS değerleri ile renalaz değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Sırasıyla evre 3-4 KBH p=0.533, p=0.226, hemodiyaliz; p=0.144, p=0.675, periton diyalizi; p=0.539, p= 0.594) (Tablo 20).

Tablo 20. Gruplara Göre Boy-Kilo SDS ile Renalaz İlişkinin Değerlendirilmesi

		Boy SDS		Kilo SDS	
		r	p	r	p
Evre 3-4 KBH (n=50)	Renalaz	0.09	0.553	0.174	0.226
Hemodiyaliz (n=14)	Renalaz	0.411	0.144	0.123	0.675
Periton diyalizi (n=44)	Renalaz	0.097	0.539	0.085	0.594

r: Spearman rank korelasyon katsayısı; n: kişi sayısı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, SDS: Standart Deviasyon Skoru

Çalışmaya katılan hastaların boy SDS ve kilo SDS değerleri ile GFR değerleri arasında ise pozitif korelasyon ve istatistiksel anlamlı ilişki saptanmışken (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.002$) VKI ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.512$) (Tablo 21).

Tablo 21. Boy-Kilo SDS ile GFR Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Boy SDS		Kilo SDS		VKI	
		r	p	r	p	r	p
Tüm Hasta Grup (n:108)	GFR	0.344	0.0001*	0.295	0.002*	0.064	0.512

r: Spearman rank korelasyon katsayısı; n: kişi sayısı* 0,05 düzeyinde anlamlı

SDS: Standart deviasyon skoru, VKI: Vücut kitle indeksi, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Hastalar kardiovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde hastaların 6 tanesinde (%5.5) Evre 1 HT, 11 tanesinde (%10.2) evre 2 HT, 73 tanesinde (%67.6) anemi, 53 tanesinde total kolesterol ve LDL yüksekliği (%49.1), 41 tanesinde (%38) hipertrigliseridemi, 42 tanesinde (% 38.9) hipoalbuminemi, 18 tanesinde (%16.7), 28 tanesinde (%25.9) hiperfosfatemi, 8 tanesinde (%7.4) CaxP yüksekliği, 44 tanesinde (%40.7) hiperparatiroidi, 15 tanesinde (%13.9) CRP yüksekliği ve 2 tanesinde de (%1.9) obezite saptandı (Tablo 22).

Tablo 22. Tüm Hastalarda Kardiovasküler Risk Faktörlerinin Sıklığı

Kardiovasküler risk faktörleri	n
Evre 1 HT (%)	6 (5.5)
Evre 2 HT (%)	11 (10.2)
Anemi (<11 g/dL) (%)	73 (67.6)
Yüksek Total Kolesterol (≥ 200 mg/dL) (%)	53 (49.1)
Yüksek LDL Kolesterol (≥ 130 mg/dL) (%)	53 (49.1)
Yüksek trigliserid (≥ 200 mg/dl) (%)	41 (38)
Hipoalbuminemi (<35 g/L) (%)	42 (38.9)
Hiperkalsemi (>10.5 mg/dL) (%)	18 (16.7)
Hiperfosfatemi (>5.5 mg/dL) (%)	28 (25.9)
Yüksek CaxP (>62) (%)	8 (7.4)
Yüksek PTH (KBH evresine göre*) (%)	44 (40.7)
Yüksek CRP (>5 mg/L) (%)	15 (13.9)
Obezite (VKI>30 kg/m ²) (%)	2 (1.9)

HT:Hipertansiyon, CRP: C Reaktif Protein, VKI: Vücut Kitle İndeksi

*Hiperparatiroidi (Evre 3 KBH : >88 ng/L, Evre 4 KBH: >110 ng/L, Evre 5 KBH: >300 ng/L)

Kardiovasküler risk faktörüne etki eden laboratuvar bulguları gruplara göre ayrılarak değerlendirildiğinde ve sonrasında Bonferroni düzeltmesi yapılarak alt gruplar karşılaştırıldığında hipoalbuminemi en sık (%70.5) PD grubunda ($p=0.0001$), hiperparatiroidi en sık (%74) evre 3-4 KBH'larında ($p=0.0001$), anemi en sık (% 88.6) PD grubunda ($p=0.0001$), total kolesterol yüksekliği en sık (%70.5) PD grubunda ($p=0.0001$), LDL yüksekliği en sık (% 68.2) PD grubunda ($p=0.0001$), hipertrigliseridemi en sık (% 57.1) HD grubunda ($p=0.043$) görüldü. Hiperkalsemi, hiperfosfatemi, CaxP çarpan yüksekliği, CRP yüksekliği, obezite açısından gruplar arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0.914$, $p=0.186$, $p=0.129$, $p=0.127$, $p=0.528$) (Tablo 23).

Tablo 23. Gruplara Göre Kardiovasküler Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

		Evre 3-4 KBH n (%)	Hemodiyaliz n (%)	Periton Diyalizi n (%)	P
Albumin	Normal (>35 g/L)	48 (86)	10 (71.4)	13 (29.5)	0.0001*
	Düşük (<35 g/L)	7 (14)	4 (28.6)	31(70.5)	
PTH**	Normal	13 (26)	7 (50)	15 (34.1)	0.0001*
	Yüksek	37 (74)	6 (42.9)	19 (43.2)	
	Düşük	-	1 (7.1)	10(22.7)	
Kalsiyum	Normal (8.5-10.5 g/dL)	37 (74)	10 (71.4)	31 (70.5)	0.914
	Düşük (< 8.5 g/dL)	4 (8)	2 (14.3)	6 (13.6)	
	Yüksek (>10.5 g/dL)	9 (18)	2 (14.3)	7 (15.9)	
Fosfor	Normal (3.5-5.5mg/dL)	38 (76)	9 (64.3)	23 (52.3)	0.186
	Düşük (>5.5 mg/dL)	8 (16)	4 (28.6)	16 (36.4)	
	Yüksek (<3.5 mg/dL)	4 (8)	1 (7.1)	5 (11.4)	
Ca x P	Normal (<62)	49 (92)	12 (85.7)	39 (88.6)	0.129
	Yüksek (>62)	1 (2)	2 (14.3)	5 (11.4)	
CRP	Normal (0-5 mg/L)	46 (92)	10 (71.4)	37 (84.1)	0.127
	Yüksek (>5 mg/L)	4 (8)	4 (28.6)	7 (15.9)	
Hb	Normal (>11 g/dL)	27 (54)	3 (21.4)	5 (11.4)	0.0001*
	Düşük (<11 g/dL)	23 (46)	11 (78.6)	39 (88.6)	
Total Kolesterol	Normal (<200 mg/dL)	36 (72)	6 (42.9)	13 (29.5)	0.0001*
	Yüksek (≥200 mg/dL)	14 (28)	8 (57.1)	31 (70.5)	
LDL-K	Normal (<130 mg/dL)	35 (70)	6 (42.9)	14 (31.8)	0.001*
	Yüksek (≥130 mg/dL)	15 (30)	8 (57.1)	30 (68.2)	
Trigliserid	Normal (<200 mg/dL)	37 (74)	6 (42.9)	24 (54.5)	0.043*
	Yüksek (≥200 mg/dL)	13 (26)	8 (57.1)	20 (45.5)	
	Var	3 (6)	1 (7.1)	1 (2.3)	
Obezite	Yok	46 (92)	13 (92.9)	43 (97.7)	0.528
	Var	3 (6)	1 (7.1)	1 (2.3)	

**Hiperparatiroidi; Evre 3 KBH : >88 ng/L, Evre 4 KBH: >110 ng/L, Evre 5 KBH: >300 ng/L, CRP: C Reaktif Protein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol

* <0.05 düzeyinde anlamlı, Ki-kare

Hasta grubunda ortalama SKB 108.22±17.04 mmHg (70-150 mmHg) iken ortalama DKB 68.20±12.81 mmHg (40-109 mmHg)'dir. Kan basıncı evrelemesine göre

hemodiyaliz hastalarında yükselmiş KB, evre 1 ve evre 2 HT; periton diyalizi ve diyaliz ihtiyacı olmayan KBH'larına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.020$) (Tablo 24). Ancak hasta gruplarında sistolik ve diastolik kan basınçları ile renalaz değeri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 25). Aynı şekilde hasta grupları, diyaliz yapılmayan (Evre 3-4 KBH) ve diyaliz yapılan (HD ve PD) olarak ikiye ayrıldığında SKB ve DKB ile renalaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla diyaliz yapılmayan grup $p=0.775$, $p=0.909$ ve diyaliz grubu $p=0.448$, $p=0.673$).

Tablo 24. Gruplara Göre Kan Basıncı Evrelemelerinin Dağılımı

Kan Basıncı Evreleme	Evre 3-4 KBH n(%)	Hemodiyaliz n(%)	Periton diyalizi n(%)	p
Normal Kan Basıncı	32 (64)	3 (21.4)	25 (56.8)	0.020*
Yüksek Kan Basıncı	13 (26)	5 (35.7)	13 (29.5)	
Evre 1 Hipertansiyon	3 (6)	1 (7.2)	2 (4.5)	
Evre 2 Hipertansiyon	2 (4)	5 (35.7)	4 (9.2)	

*0,05 düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi.,KBH: Kronik böbrek hastalığı

Tablo 25. Gruplara Göre Sistolik ve Diastolik Kan Basıncı ile Renalaz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Sistolik Kan Basıncı		Diastolik Kan Basıncı	
		r	p	r	p
Evre 3-4 KBH (n=50)	Renalaz	-0.041	0.775	-0.017	0.909
Hemodiyaliz (n=14)	Renalaz	-0.157	0.591	-0.170	0.562
Periton diyalizi (n=44)	Renalaz	0.216	0.170	0.131	0.407

r: Spearman rank korelasyon katsayısı; n: kişi sayısı ,KBH: Kronik böbrek hastalığı

Çalışma anında 66 hasta (% 61.1) antihipertansif tedavi kullanıyordu. Antihipertansif kullanma durumuna göre gruplar arasında anlamlı fark olup ($p=0.001$), evre 3-4 KBH'larında ilaç kullanmayan hasta sayısı (30 hasta (%50)) daha fazla iken,

HD grubunda çoklu antihipertansif ilaç kullanan hasta sayısı (7 hasta (% 50)), PD yapılan grupta da tekli ve ikili antihipertansif kullanan hasta sayısı (26 hasta (% 59.1)) daha fazla idi (Tablo 26).

Tablo 26. Gruplara göre antihipertansif ilaç kullanımının değerlendirilmesi

Antihipertansif kullanma durumu	Evre 3-4 KBH (n=50)	Hemodiyaliz (n=14)	Periton diyalizi (n=44)	p
Antihipertansif yok (%)	30 (60)	3 (21,4)	9 (20,5)	0.001
Tekli antihipertansif (%)	9 (18)	3 (21,4)	12 (27,3)	
İkili antihipertansif (%)	8 (16)	1 (7,1)	14 (31,8)	
Çoklu antihipertansif(%)	3 (6)	7 (50)	9 (20,5)	

*0,05 düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi, KBH: Kronik böbrek hastalığı

Çalışmaya katılan 108 hastanın ortalama kreatinin değeri 4.24 ± 2.64 mg/dl (0.9–12.3) ve ortalama üre değeri de 122.54 ± 61.45 mg/dl (19-327) olarak bulundu. Hasta gruplarında üre ve kreatinin değerleri ile renalaz değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 27). Hasta grupları, diyaliz yapılmayan (Evre 3-4 KBH) ve diyaliz yapılan (HD ve PD) olarak ikiye ayrıldığında da renalaz değerleri ile kreatinin ve üre değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (kreatinin için sırasıyla $p=0.900$, $p=0.150$; üre için sırasıyla $p=0.260$, $p=0.700$). Hasta gruplarında Schwartz formülü ile hesaplanan GFR değeri ortalama 24.75 ± 17.25 ml/dk/1.73 m² (6.1-60.0) olarak bulundu. Gruplardaki GFR değeri ile renalaz değeri arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 27). Hasta grupları, diyaliz yapılmayan (Evre 3-4 KBH) ve diyaliz yapılan (HD ve PD) olarak ikiye ayrıldığında da renalaz değerleri ile GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.830$, $p=0.320$).

Tablo 27. Gruplara Göre Kreatinin, Üre ve GFR Değerleri ile Renalaz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Kreatinin		Üre		GFR	
		r	p	r	p	r	p
Evre 3-4 KBH (n=50)	Renalaz	-0.018	0.902	-0.162	0.261	0.031	0.830
Hemodiyaliz (n=14)	Renalaz	0.301	0.295	-0.029	0.923	-0.181	0.537
Periton diyalizi (n=44)	Renalaz	0.187	0.236	-0.056	0.726	-0.157	0.321

r: Spearman rank korelasyon katsayısı; n: kişi sayısı

KBH: Kronik böbrek hastalığı, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Çalışmaya katılan hastaların ortalama albümin değeri 36.29 ± 7.80 g/L (17-50) idi. Albümin ve renalaz değerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 28). Hasta grupları, diyaliz yapılmayan (Evre 3-4 KBH) ve diyaliz yapılan (HD ve PD) olarak ikiye ayrıldığında da renalaz değerleri ile albümin arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.520$ ve $p=0.648$).

Albümin değeri ile GFR değeri arasında ise pozitif korelasyon vardı ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$) (Tablo 29). Yani GFR değeri düştükçe albumin değeri de belirgin olarak azalıyordu.

Tablo 28. Gruplara Göre Albumin ile Renalaz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Albumin	
		r	p
Evre 3-4 KBH (n=50)	Renalaz	-0.093	0.520
Hemodiyaliz (n=14)	Renalaz	0.064	0.828
Periton diyalizi (n=44)	Renalaz	-0.033	0.834

r: Spearman rank korelasyon katsayısı; n:kişi sayısı,

KBH: Kronik böbrek hastalığı

Tablo 29. Albumin ile GFR Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		GFR	
		r	p
Tüm Hasta Grup n: 108	Albumin	0.469	0.0001*

r: Spearmanrankkorelasyon katsayısı; n: kişi sayısı,
*0.05 düzeyinde anlamlı
GFR: Glomeruler filtrasyon hızı

Çalışmaya katılan hasta grubunun boy SDS'leri ile albümin değeri arasında da pozitif korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.028) (Tablo 30). Hastalarda albumin değeri azaldıkça boy SDS değerleri de azalıyordu.

Tablo 30. Albumin ile Boy SDS Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Boy SDS	
		r	p
Tüm Hasta Grup n:108	Albumin	0.211	0.028*

r: Spearmanrankkorelasyon katsayısı; n: kişi sayısı,
*0.05 düzeyinde anlamlı
SDS: Standart deviasyon skoru

Hasta grubunda bakılan Ca değeri ortalama 9.62 ± 1.11 mg/dl (4.40-12.30), P değeri 4.96 ± 1.41 mg/dl (1.80- 10.80) ve PTH değeri ortalama 341.15 ± 519.31 ng/L (10-3342) idi. Ca ve PTH ile renalaz arasındaki ilişki istatistiksel olarak her üç grupta anlamsız iken P ile renalaz arasındaki ilişki hemodiyaliz olan grupta anlamlı olarak bulunmuş olup (p=0.013) hemodiyaliz hastalarında P değeri arttıkça, renalaz değeri de artıyordu (Tablo 31). Hasta grupları, diyaliz yapılmayan (Evre 3-4 KBH) ve diyaliz yapılan (HD ve PD) olarak ikiye ayrıldığında da renalaz değerleri ile P, Ca ve PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (diyaliz yapılmayan grup; sırasıyla p=0.900, p=0.547 p=0.754 ve diyaliz grubu; p=0.454, p=0.262, p= 0.386).

Tablo 31. Gruplara Göre PTH-Kalsiyum-Fosfor ile Renalaz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		PTH		Kalsiyum		Fosfor	
		r	p	r	p	r	p
Evre 3-4 KBH (n=50)	Renalaz	-0.045	0.754	0.087	0.547	-0.018	0.900
Hemodiyaliz (n:14)	Renalaz	-0.073	0.805	0.029	0.923	0.644	0.013*
Periton Diyalizi (n:44)	Renalaz	-0.157	0.321	0.165	0.296	-0.109	0.493

r: Spearman rank korelasyon katsayısı; n: kişi sayısı

*0.05 düzeyinde anlamlı

PTH: Parathormon

KBH: Kronik böbrek hastalığı

Çalışmaya katılan hasta grubuna bakılan Fe, SDBK ve ferritin ortalaması sırasıyla 69.81 ± 43.51 µg/dl (13-294); 221.28 ± 88.44 µg/dL (20-530); 265.06 ± 448.97 µg/L (3.60-2750) olarak bulundu. Demir ve transferrin saturasyonu ile gruplar arasında renalaz değeri açısından korelasyon yokken, evre 3-4 KBH olan grupta SDBK ile negatif korelasyon ($p=0.039$), periton diyalizi grubunda ferritin ile pozitif korelasyon ($p=0.008$) saptandı (Tablo 32). Hasta grupları, diyaliz yapılmayan (Evre 3-4 KBH) ve diyaliz yapılan (HD ve PD) olarak ikiye ayrıldığında da diyaliz yapmayan grupta renalaz değerler ile SDBK ile arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0.390$). Yani hastaların SDBK değeri arttıkça renalaz değeri azalıyordu. Diyaliz yapan grupta ise böyle bir ilişki saptanmadı ($p=0.778$).

Kronik böbrek hastalığı olan hastaların GFR değeri ile Hb ve SDBK değeri arasında pozitif korelasyon saptanırken (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.004$), ferritin değeri ile negatif korelasyon saptandı ($p=0.0001$). Ancak bu ilişki kan Fe değeri ile saptanmadı (Tablo 33).

Tablo 32. Gruplara Göre Demir-SDBK-Ferritin-Transferrin Saturasyonu ile Renalaz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Demir		SDBK		Ferritin		Transferrin Saturasyonu	
		r	p	r	p	r	p	r	p
Evre 3-4 KBH (n=50)	Renalaz	0.079	0.586	-0.293	0.039*	0.236	0.099	0.229	0.110
Hemodiyaliz (n:14)	Renalaz	-0.015	0.958	0.167	0.567	-0.253	0.383	-0.033	0.911
Periton Diyalizi (n:44)	Renalaz	-0.121	0.446	0.032	0.841	0.404	0.008*	-0.108	0.497

r: Spearmanrank korelasyon katsayısı; n: kişi sayısı*0.05 düzeyinde anlamlı
SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi

Tablo 33. Glomeruler filtrasyon hızı ile Hemoglobün ve Demir Değeri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Hb		Fe		Serum Demir Bağlama Kapasitesi		Ferritin	
		r	p	r	p	r	p	r	p
Tüm Hasta Grupları (n:108)	GFR	0.650	0.0001*	0.104	0.286	0.277	0.004*	-0.544	0.0001*

r: Spearman rank korelasyon katsayısı; n: kişi sayısı
*0.05 düzeyinde anlamlı
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Hasta gruplarında ortalama Hb değeri 10.09 ± 2.19 g/dl (6.0-16.9), beyaz küre sayısı $8475.74 \pm 2966.27/\mu\text{L}$ (3080–23470), trombosit sayısı $292333.33 \pm 97042.33/\mu\text{L}$ (43000-553000) ANS değeri $4647.69 \pm 23101.74/\mu\text{L}$ (1230-16740), ALS değeri $2818.52 \pm 1433.61/\mu\text{L}$ (670-7240), NLO değeri 2.09 ± 1.58 (0.17 -12.55) PLO değeri 128.24 ± 89.37 (34.59- 632.91) olarak bulundu. Evre 3-4 KBH olan grupta klinik olarak önemi olmasa da ANS değeri ile renalaz arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0.022$), fakat diğer parametrelerle anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 34).

Hasta grupları, diyaliz yapılmayan (Evre 3-4 KBH) ve diyaliz yapılan (HD ve PD) olarak ikiye ayrıldığında da aynı şekilde her iki grupta renalaz ile Hb, WBC, Plt, ALS,

NLO, PLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken, evre 3-4 KBH olan grupta ANS ile, renalaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.022) (Tablo 35). Yani evre 3-4 KBH'larında ANS değeri arttıkça renalaz değeri de artmaktaydı.

Tablo 34. Gruplara Göre Hematolojik Değerler ile Renalaz Arasındaki İlişkinin Değerlendirmesi

		Beyaz Küre		Hemoglobin		Absolut Nötrofil Sayısı		Absolut Lenfosit Sayısı		Trombosit		NLO		PLO	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Evre 3-4 KBH (n:50)	Renalaz	0.192	0.181	0.007	0.961	0.323	0.022*	0.003	0.983	0.175	0.225	0.205	0.153	0.087	0.546
Hemodiyaliz (n:14)	Renalaz	-0.138	0.637	-0.348	0.223	-0.046	0.876	-0.130	0.659	-0.026	0.929	0.121	0.681	0.051	0.864
Periton Diyalizi (n:44)	Renalaz	-0.010	0.950	-0.163	0.302	0.144	0.363	-0.098	0.537	-0.182	0.249	0.188	0.232	-0.063	0.694

r: Spearmanrankorelasyon katsayısı; n: kişi sayısı

*0.05 düzeyinde anlamlı

NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLO: Platalet/Lenfosit oranı

Tablo 35. Diyaliz Olan/Olmayan gruplarda hematolojik değerler ile Renalaz Arasındaki İlişkinin Değerlendirmesi

		Beyaz Küre		Hemoglobin		Absolut Nötrofil Sayısı		Absolut Lenfosit Sayısı		Trombosit		NLO		PLO	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Diyaliz Olmayan Grup Evre 3-4 KBH (n:50)	Renalaz	0.192	0.181	0.007	0.961	0.323	0.022*	0.003	0.983	0.175	0.225	0.205	0.153	0.087	0.546
Diyaliz Grubu (HD-PD) (n:58)	Renalaz	-0.046	0.735	-0.189	0.164	0.093	0.498	-0.900	0.500	-0.150	0.266	0.126	0.354	-0.076	0.577

r: Spearmanrank korelasyon katsayısı; n: kişi sayısı

*0.05 düzeyinde anlamlı

NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLO: Plaketalet/Lenfosit oranı

Ortalama total kolesterol düzeyi 205.06 ± 70.94 mg/dL (107-505), trigliserid düzeyi 212.28 ± 151.15 mg/dL (40-987), LDL düzeyi 133.77 ± 48.00 mg/dL (66- 339) ve HDL düzeyi 49.12 ± 15.07 mg/dL (26-124) olup, lipid düzeyleri ile renalaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 36). Hasta grupları, diyaliz yapılmayan (Evre 3-4 KBH) ve diyaliz yapılan (HD ve PD) olarak ikiye ayrıldığında da kan lipidleri ile renalaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Total kolesterol, TG, HDL, LDL, sırasıyla evre 3-4 KBH; $p=0.21$, $p=0.53$, $p=0.46$, $p=0.200$ ve diyaliz grubu; $p=0.58$, $p=0.49$, $p=0.51$, $p=0.89$).

GFR ile total kolesterol, TG, LDL arasında ise negatif korelasyon saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu. GFR ile HDL arasında ise anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 37). Yani hastaların GFR değeri düştükçe, kan total kolesterol, TG, LDL değerlerinin arttığı gözlemlendi.

	Total Kolesterol	Trigliserid	HDL	LDL
--	------------------	-------------	-----	-----

		r	p	r	p	r	p	r	p
Evre 3-4 KBH (n:50)	Renalaz	-0.179	0.213	0.089	0.539	0.105	0.467	-0.183	0.203
Hemodiyaliz (n:14)	Renalaz	-0.009	0.976	-0.327	0.253	-0.055	0.851	-0.037	0.899
Periton Diyaliz (n:44)	Renalaz	-0.087	0.584	-0.007	0.966	-0.070	0.661	-0.039	0.808

Tablo 36. Gruplara Göre Kan Lipidlerinin Renalaz ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

r: Spearman rank korelasyon katsayısı; n: kişi sayısı

HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein- Kolesterol

LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein- Kolesterol

Tablo 37. Glomeruler filtrasyon hızı ile Kan Lipidleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Total Kolesterol		Trigliserid		HDL		LDL	
		r	p	r	p	r	p	r	p
Tüm Hasta Grupları (n:108)	GFR	-0.436	0.0001	-0.320	0.001	-0.032	0.742	-0.452**	0.0001

r: Spearmanrank korelasyon katsayısı n: kişi sayısı

*0.05 düzeyinde anlamlı

HDL-K: Yüksek DansiteliLipoprotein- Kolesterol

LDL-K: Düşük DansiteliLipoprotein- Kolesterol

GFR: GlomerülerFiltrasyon Hızı

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı olan çocuk ve erişkinlerde KVS hastalıkları mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasındadır. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite riski SDBH olan çocuk hastalarda sağlıklı çocuklara göre 100 kat daha fazladır (55). ABD’de yapılan ve 1-19 yaş arasında çocukların mortalite oranlarının değerlendirildiği bir çalışmada, diyaliz hastalarında mortalite oranı 35,6/1000 ve transplantasyon yapılan hastalarda ise 3,5/1000 olarak bildirilmiştir (55).

Renalaz, böbrek ve kalpte yüksek oranda eksprese edilen ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler hastalık sıklığını açıklamaya yardımcı olabilecek katekolaminleri ve katekolamin benzeri maddeleri metabolize eden yeni bir flavoproteindir (5).

Kronik böbrek hastalığında dislipidemi, anemi, hiperparatiroidi, hipoalbuminemi, hipertansiyon, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, CaxP çarpan yüksekliği, sistemik inflamatuvar göstergelerin (CRP, IL-6) artışı gibi KVS risk faktörleri görülebilir (56).

Hipertansiyon prevalansı prediyaliz KBH’ da % 48, diyaliz olan hastalarda % 52-75, transplant hastalarında ise % 63-81 olarak bulunmuştur (40). Çalışmamıza katılan 108 KBH olan hastanın sistolik ve diyastolik kan basınçları 2017 AAP’ye göre evrelendirildiğinde hastaların toplam %15.8’inde HT (% 5,6’sında evre 1 HT ve % 10.2’sinde evre 2 HT) saptandı. Hastaların % 55.6’sı ise çalışma anında normal kan basıncına, % 28.7’si de yükselmiş kan basıncına sahipti. Ancak hastaların % 61.1’i çalışma döneminde antihipertansif tedavi kullanıyordu (% 17.6’sında çoklu antihipertansif tedavi). Çalışma sırasında HT oranlarımızın düşük olması hastaların çoğunda kan basıncı değerlerinin antihipertansif ilaçlarla kontrol altında olmasına bağlandı.

Lemiesz ve ark. hipertansif hastalarda, serum renalazının 24 saatlik SKB ve DKB ile 24 saatlik SKB ve DKB Z-skoru ile pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (42). Başka bir çalışmada da renalaz genindeki polimorfizmlerin hipertansiyon riskinde bir artış sağladığı gösterilmiştir (6). Çalışmamızdaki hastaların renalaz düzeyi ile SKB ve DKB karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (SKB için; Evre 3-

4 KBH, HD, PD sırasıyla $p=0.775$, $p=0.591$, $p=0.170$ ve DKB için; Evre 3-4 KBH, HD, PD sırasıyla $p=0.909$, $p=0.562$, $p=0.407$). Çalışmaya katılan hastalar diyaliz yapan (HD veya PD) ve diyaliz yapmayan (evre 3-4 KBH) olarak iki gruba ayrıldığında da aynı şekilde renalaz düzeyi ile kan basıncı ilişkisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (SKB ve DKB sırasıyla evre 3-4 KBH için: $r=-0.41$, $p=0.775$, PD-HD için: $r=0.104$, $p=0.448$ ve evre 3-4 KBH için: $r=-0.017$, $p=0.909$, PD-HD için: $r=0.058$, $p=0.673$). Çalışmamızda aynı dönemde antihipertansif kullanan hasta oranının % 61.1 olması ve HT oranının sadece %15.8 olması nedeniyle renalaz ile kan basıncı değerleri arasında bir ilişki saptanılmamış olabileceği düşünüldü.

Xu ve arkadaşları, western blot testi kullanarak serum renalaz değerlerini 8 HD hastasıyla 4 sağlıklı yetişkin kişiler arasında karşılaştırdığında kalitatif olarak serum renalazının HD hastalarında daha düşük olduğunu göstermiştir (5). Öte yandan, son araştırmalar serum renalaz seviyesinin böbrek nakli alıcılarında sağlıklı gönüllülere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuştur (52). Ayrıca tek taraflı renal arter darlığı modelinde, iskemik böbreklerde, iskemik olmayan tarafla karşılaştırıldığında renalaz ekspresyonu ve sekresyon azaldığı gösterilmiştir (57). Sıçan böbrek modelinde, katekolamin infüzyonlarının uygulanmasının renalaz salgılanmasını uyardığı da gösterilmiştir (57). Tüm bu bulgularla renalaz seviyesinin üç anahtar faktör tarafından düzenlendiği (böbrek fonksiyonları, renal perfüzyon ve katekolamin seviyeleri) sonucuna varılmıştır (6).

Poliklonal antikor kullanılarak western blot tekniği ile ölçülen renalaz seviyeleri düşük bulunurken, ELİSA kiti kullanılarak yapılan çalışmalarda SDBH'da renalazın yüksek bulunduğu bildirilmiştir (6). Oğuz ve ark. 40 periton diyalizi yetişkin hasta ve 40 sağlıklı yetişkin gönüllülerde ELİSA yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmada, periton diyalizi hastalarında renalaz düzeyinin sağlıklılara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır (58). Seon Ha Baek ve ark. yaptığı çalışmada da KBH olan hastalarda renalaz düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu, tahmini glomerüler filtrasyon hızı ile negatif ilişkili olduğunu ve SKB ile pozitif ilişkili olduğunu bulmuşlardır (54). Janusz ve ark. soliter böbrekli çocuklarda ELİSA yöntemi kullanarak yaptığı çalışmada serum renalaz değerini kreatinin değeri ile negatif, GFR ile pozitif korele bulmuştur. Ayrıca serum renalaz değeri soliter böbreği olmayan kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (59).

Çalışmamıza katılan gruplara ELISA tekniği ile renalaz ölçüldü. Sağlıklı gönüllülerin ortanca renalaz düzeyi 30.28 ng/ml (17.73-39.6) KBH gruplarına göre (Evre 3-4 KBH: 27,4ng/ml (15.65-37.94), HD: 23.45ng/ml (15.85-34.71), PD: 21.17ng/ml (17.11- 33.24)) daha yüksek saptandı. Ancak GFR ile renalaz değeri arasında istatistiksel olarak anlam bulunamadı (sırasıyla $p=0.830$, $p=0.537$, $p=0.321$). Renalaz büyük oranda böbrekte eksprese edildiği için, böbrek fonksiyonlarının azalmasına bağlı olarak çalışma grubunda sağlıklı gruba göre daha düşük oranda saptanıldığı düşünüldü.

Anemi çocuklarda önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Kronik böbrek hastaları arasında düşük Hb değeri güçlü bir mortalite belirleyicisidir ve hastanede yatış sıklığının artması ile ilişkilidir. Hafif-orta şiddette KBH bile kan basıncındaki yükselmeden bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisi gelişme riskini arttırır (60). Lee KH ve ark. nin yaptığı çalışmada KBH evreleri 1-5 olan pediatrik KBH olan toplam 437 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. GFR değeri evre 3b, 4 ve 5 olan hastaların Hb (gr/dl) ortalama değerleri sırasıyla 11.75 ± 1.77 , 10.85 ± 1.72 , 10.14 ± 2.17 iken tüm grup (GFR 1-5) hastaların ortalama Hb değeri 12.22 ± 1.94 olarak bulunmuştur. Transferrin saturasyonu (%) da 27.54 ± 15.97 ve ferritin (ng/mL) 99.47 ± 211.51 olarak bulunmuştur (29). Çalışmamızda Hb ortalama 10.09 ± 2.19 gr/dl, ferritin ortalaması 265.06 ± 448.97 $\mu\text{g/L}$ olup hasta grubunda % 67.6 oranında anemi saptandı. Gruplara göre değerlendirildiğinde de en sık (% 88.6) oranda PD grubunda anemi görüldü ($p=0.0001$). Çalışmamızda GFR değeri azaldıkça Hb değerinin de azaldığı ve aralarında pozitif korelasyon olduğu saptandı ($p: 0,0001$). Literatüre göre daha düşük Hb değerleri sosyoekonomik düzeyi düşük olan bir toplumda olmamız nedeniyle hastaların beslenme problemlerinin daha fazla olmasına bağlandı. Türkiye'den çok merkezli olarak yapılan PD yapan hastalar arasında yapılan diğer bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde anemi oranı yüksek (% 68) saptanmıştır (61). Baek SH ve ark. yaptığı çalışmada renalaz ile Hb değeri arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r:- 0.159$, $p= 0.002$) (54). Bizim çalışmamızda ise KBH gruplarında (Evre 3-4 KBH, HD, PD) Renalaz ile Hb değeri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=0.007$ $p=0.961$, $r=-0.348$, $p= 0.223$, $r=-0.136$, $p= 0.302$). Hasta grupları evre 3-4 KBH ve diyaliz olan hastalar (HP-PD) olarak 2 gruba ayrıldığında da renalaz ile Hb arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadığı görüldü (sırasıyla $p=0.961$ ve $p=0.164$). Fakat

renalaz ile ferritin değeri arasında PD yapan hastalarda pozitif korelasyon saptanırken ($p=0.008$), evre 3-4 KBH ve HD yapan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.099$, $p= 0.383$). Evre 3-4 KBH ve diyaliz yapan hastalar olarak 2 grupta incelendiğinde de renalaz ile ferritin arasında anlamlı ilişki bulunmadığı görüldü (sırasıyla $p=0.099$, $p= 0.076$).

Kronik inflamasyonun, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve KBH gibi çeşitli hastalıkların başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir rolü vardır. Çeşitli çalışmalar, nötrofil/lenfosit oranının (NLO) kalp ve kardiyak olmayan hastalıklarda inflamasyonu belirleme konusunda potansiyel bir belirteç olduğunu göstermiştir. Ryota Yoshitomi ve ark. Evre 1-4 KBH olan 350 hastada yaptığı çalışmada NLO ile Hb ve GFR değeri arasında negatif korelasyon, CRP ile pozitif korelasyon saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (62). Çin'de 39 merkezden KBH olan 938 hastada yapılan diğer bir çalışmada sadece evre 4 KBH' da NLO ile ilişki olduğunu bulmuşlardır (63). Çalışmamızda NLO ve PLO ile GFR arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,46$, $p=0,94$). Literatürde Renalaz ile NLO ve PLO arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya ise rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda hasta gruplarında NLO ve PLO ile renalaz arasında anlamlı ilişki saptanmadı (NLO için sırasıyla $p=0.153$, $p=0.681$, $p=0.232$; PLO için sırasıyla $p=0.546$, $p=0.864$, $p=0.694$). Aynı şekilde Evre 3-4 KBH ve diyaliz olan hastalar (PD-HD) olarak 2 gruba ayrıldığında da NLO, PLO ile renalaz arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.153$, $p=0.354$ ve $p=0.546$, $p=0.577$).

Kronik böbrek hastalığı olan hastalar, C reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin (IL) -6 dahil olmak üzere yüksek seviyede enflamatuvar mediatörlere sahip olma eğilimindedir (62). Kronik böbrek yetmezliği olan ve renal replasman tedavisi altındaki yetişkin ve çocuk hastalarda CRP, sağlıklı çocuklara göre yüksek bulunmaktadır (64). Çalışmamızda hasta grubun ortalama CRP düzeyi 3.7 ± 7.7 mg/L olup, CRP yüksekliği oranı % 13.9 oranında saptandı. Çalışmamızda CRP ile GFR arasında ($r=-0.16$, $p=0.92$) ve CRP arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Evre 3-4 KBH, HD ve PD grubunda sırayla $p=0.700$, $p= 0.436$, $p=0.290$). Gruplara göre değerlendirildiğinde de her 3 grubun CRP değerleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.127$).

Albumin negatif inflamasyon belirleyicisidir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda serum albumin düzeyi düşmektedir ve albumin düzeyindeki bu azalmanın önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu bilinmektedir. Albümin düzeylerindeki düşme ile kardiyovasküler mortalitedeki artışın nedenleri arasında; albüminin inflamasyon ve infeksiyon varlığı ile güçlü ilişkisi, fibrinoliz ve hemostaz faktörleriyle ilişkisi, trombosit agregasyonu ile olası ilişkisi, beslenme durumu ile ilişkisi ayrıca altta yatan hastalıklara bağlı olarak artmış damar geçirgenliğinin bir belirteci oluşu ve önemli bir antioksidan oluşu sayılabilir (65,66). Bradley ve ark.nın 398 glomerüler olmayan KBH ve 98 glomerüler KBH'dan oluşan çocuklarda yaptıkları çalışmada, median albümin değeri sırasıyla 4.4 g/dL (4.2-4.6) ve 4.1 g/dL (3.9- 4.4) olarak bulunmuştur. Hipoalbuminemi (<3.8) sırasıyla %2(9) ve % 21(20) olarak bulunmuştur (67). Bizim çalışmada ise KBH gruplarında bakılan ortalama albumin düzeyi 36.2 ± 11.8 g/L idi. Hipoalbuminemi hastalarımız arasında % 38.9 oranında saptandı. Gruplara göre değerlendirildiğinde hipoalbuminemi en çok PD grubunda (% 70.5) görüldü ($p=0.0001$). Periton diyalizi uygulanan hastalarda altta yatan glomeruler patoloji hipoalbüminemi nedeni olabileceği gibi özellikle PD ile kayıp, yetersiz beslenme ve inflamatuvar bozuklukların hipoalbuminemi gelişmesine neden olabileceği bilinmektedir (68). Türkiye’de çok merkezli, sadece PD hastaları arasında yapılan diğer bir çalışmada da bu oran % 44 oranında saptanmıştır (61). Sosyoekonomik düzeyi düşük olan bir toplumda olmamız nedeniyle hastaların beslenme problemlerinin daha fazla olmasına bağlı olarak hipoalbuminemi oranlarımızın daha yüksek olduğu düşünüldü. Albumin ile GFR arasında pozitif korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r= 0.469$, $p= 0.0001$), albumin ile renalaz arasında ise ilişki saptanmadı (Evre 3-4 KBH, HD ve PD grubunda sırayla $p=0.520$ $p=0.828$, $p=0.834$). Evre 3-4 KBH ve diyaliz olan hastalar (PD-HD) 2 grup şeklinde karşılaştırıldığında da aynı şekilde albumin ile renalaz arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,520$, $p=0,648$). Yani hastalarımızın GFR değeri azaldıkça albumin değerleri düşüyordu. Ama bu düşüş ile renalaz değeri arasında herhangi bir ilişki yoktu. Literatürde de bu ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Hiperlipidemi önemli bir aterosklerotik risk faktörüdür. Lipid ve apolipoprotein düzeylerinde artışın böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde ortaya çıktığı, evre ilerledikçe giderek şiddetlendiği bilinmektedir (69). Jeffrey M Saland'nın yaptığı 391

çocuk KBH'nı içeren çalışmada KBH'lı çocuklarda dislipideminin arttığı gösterilmiştir (70). Özellikle Evre-5 KBH olan çocuklarda dislipidemi prevalansı yüksektir. Bu çocuklarda birçok çalışmada serum ortalama trigliserid düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (71). Türkiye'de yapılan PD hastalarında kardiovasküler risk faktörlerinin araştırıldığı diğer bir çalışmada da dislipidemi % 39 oranında saptanmıştır (61). Saland JM ve ark.'nın GFR ortanca değeri 43 ml/dk/1.73 m² (32-55) olan toplam 391 KBH olan çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada; TG; 106 mg/dL (75-141), TK ; 174 mg/dl (154-194), HDL; 47 mg/dL (40-55) olarak bulunmuştur (70). Çalışmamızda ortalama total kolesterol; 205 ± 70.9 mg/dL, TG; 212.2 ± 151.1 mg/dL, HDL; 49.1 ± 15 mg/dL iken LDL 133.7 ± 48 mg/dL olarak saptandı. Bu değerlerle hastalarda total kolesterol ve LDL yüksekliği % 49.1 oranında, hipertrigliseridemi de % 38 oranında mevcuttu. Literatürle uyumlu olarak GFR ile total kolesterol, TG, LDL arasında negatif korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken (sırasıyla p=0.0001, p=0.001, p=0.0001), GFR ile HDL arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Gruplara göre değerlendirildiğinde total kolesterol (% 70.5) ve LDL kolesterol (% 68.2) yüksekliğinin PD grubunda daha fazla görüldüğü saptandı. Periton diyalizinde glukoz içeren periton sıvılarının aşırı periton glukoz emilimi ile periton diyalizi hastalarının lipid metabolizmasındaki bozuklukları artırabildiği bilinmektedir (72). Bu durum PD hastalarımızdaki daha yüksek lipid değerlerini açıklamaktadır. Hastalarımızın kan lipid değerleri ile renalaz arasında ise herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Total kolesterol; Evre 3-4 KBH, HD ve PD grubunda sırasıyla p=0.213, p= 0.976 , p=0.584, TG; Evre 3-4 KBH, HD ve PD grubunda sırasıyla p=0.539, p= 0,253 , p=0,966 ,HDL; Evre 3-4 KBH, HD ve PD grubunda sırasıyla p=0.467, p=0.851, p=0.661, LDL;Evre 3-4 KBH, HD ve PD grubunda sırasıyla p=0.203, p= 0.899, p= 0.80). Evre 3-4 KBH ve diyaliz olan hastalar (PD-HD) 2 grup şeklinde karşılaştırıldığında da kan lipidleri ile renalaz arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Total kolesterol; Evre 3-4 KBH, diyaliz grubunda sırasıyla p=0.213, p=0.582, TG; Evre 3-4 KBH, diyaliz grubunda sırasıyla p=0.539, p=0.497, HDL; Evre 3-4 KBH, diyaliz grubunda sırasıyla p=0.467, p=0.510, LDL; Evre 3-4 KBH, diyaliz grubunda sırasıyla p=0.203, p=0.895). Literatürde renalaz ile KBH'da dislipidemi arasında ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda sekonder hiperparatiroidizm mortalite ve morbidite açısından önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Hiperparatiroidizmin kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar veya vitamin D ile tedavisi sırasında hiperkalsemi ve yumuşak doku kalsifikasyonları gelişebilmektedir (73). Mortalite ve morbidite açısından en önemli kalsifikasyon koroner arterlerde oluşmaktadır. Şerif El Desoky ve ark. evre 4-5 KBH olan toplam 119 çocuğu içeren çalışmada hastaların PTH değerleri ile GFR ($r=-0.55$) ve serum kalsiyum ($r= -0.4$) değerleri arasında negatif korelasyon saptarken, serum fosfat ($r=0.38$) ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (74). Bizim çalışmamızda sırasıyla ortalama PTH, Ca ve P değerleri 341.15 ± 519.31 pg/mL, 9.62 ± 1.11 mg/dl ve 4.96 ± 1.4 mg/dl olarak saptandı. Hastalarımızda KVS risk faktörleri açısından hiperfosfatemisi % 25.9, hiperparatiroidi % 40.72 oranında, CaxP yüksekliği % 7.4 oranında mevcuttu. Gruplara göre değerlendirildiğinde de hiperparatiroidi en sık (%74) evre 3-4 KBH' larında ($p=0.0001$) görüldü. Bu hasta gruplarında, diyaliz hastalarına göre daha az ilaç uyumlarının olmasının böyle bir sonuca neden olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda GFR ile P ve PTH arasında negatif korelasyon ve anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p=0.006$ ve $p=0.001$). Glomerüler filtrasyon hızı ile Ca arasında da pozitif korelasyon ve anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.031$). Yani GFR azaldıkça PTH ve P değeri beklendiği gibi artmaktadır. Renalaz ile ilişkisi değerlendirildiğinde ise her 3 grupta (Evre 3-4 KBH, HD, PD) PTH ve Ca ile ilişki bulunmazken, P değerinin hemodiyaliz hastalarında renalaz ile pozitif korele olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($r=0.644$, $p=0.013$). Yani hemodiyaliz hastalarında P arttıkça renalaz da artmaktaydı. Ama bunun klinik önemi ile ilgili herhangi bir literatüre rastlanmadı. Evre 3-4 KBH ve diyaliz hastaları (HD-PD) 2 grup halinde karşılaştırıldığında da renalaz ile PTH, Ca, P değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla evre 3-4 KBH $p=0.754$, $p=0.547$, $p=0.900$ ve diyaliz grubu $p=0.386$, $p=0.262$, $p=0.454$).

Büyüme yetersizliği, KBH olan çocuklarda görülen büyük bir komplikasyondur ve nakil sonrası bu durum düzelmeyebilir (75). Beslenme, agresif diyaliz, rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH) tedavisi ve böbrek nakli de dahil olmak üzere, KBH'lı çocukların bakımındaki birçok ilerlemeye rağmen, KBH'lı kısa yetişkinlerin sayısı, % 30-60 kadar ulaşmaktadır (76). Çalışmamıza katılan KBH' larının boy SDS ortalaması

-3.07 ± 2.0 olarak bulunmuş olup, GFR ile boy SDS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.0001). Hastalarımızın GFR değeri azaldıkça boy SDS değerleri de belirgin olarak azalmaktaydı. Bu durumun KBH'daki yetersiz beslenme, renal osteodistrofi, sıvı elektrolit dengesizliği, asit baz dengesizliği ve GH/ IGF 1 aksında bozulma nedeniyle olduğu bilinmektedir. Çalışmamıza katılan hastaların kilo SDS ortalaması -2.39 ± 1,81 bulunmuş olup GFR ile kilo SDS arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.002). Yani hastalarımızın GFR değeri azaldıkça kilo SDS değeri de azalmaktaydı. Boy ve kilo SDS değerlerine göre bakıldığında hastalarımızda büyüme gelişme geriliği belirgin olarak fazlaydı. Hastaların % 44.4'ü normal kilolu ve sadece % 26.9'u normal boya sahipti. Ancak % 55.5 hastada kilo SDS değerleri -2.0 altında olup, bunların da %73.3'ünde kilo SDS değeri -2.5 altında saptandı. Ayrıca % 73.1 hastada boy kısalığı vardı. Boy kısalığı olan hastaların % 78.5'inde patolojik boy kısalığı vardı. Gupta ve ark. 45 KBH (40 erkek ve 5 kız)' sını üzerinde yaptığı çalışmada ortalama boy SDS ve kilo SDS sırasıyla 2.30 ve -2.77 olarak bizim çalışmamızdan daha düşük bulunmuştur (77). Hamasaki Y ve ark.'nın 297 hasta ile yaptığı evre 3-4-5 KBH'larını içeren çalışmada (188 erkek ve 109 kız); erkek çocuklarda boy SDS -2 nin altında olan hasta sayısı evre 3-4-5 KBH da sırasıyla 24/122, 17/58 ve 5/8 iken SDS -2 nin altında olan kız hastaların sayısı KBH evre 3-4-5 sırasıyla 18/72, 11/32 ve 3/5 idi. (78).

Çalışmamızda boy ve kilo SDS ile renalaz arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı (Boy SDS için; Evre 3-4 KBH, HD ve PD grubunda sırasıyla p=0.533, p=0.144, p=0.539 ve kilo SDS için; Evre 3-4 KBH, HD ve PD grubunda sırasıyla p=0.124 p=0.227, p=0.607). Fakat çalışmamızda boy SDS ile albümin değeri arasında pozitif korelasyon saptandı (r= 0.469, p=0.0001). Hastaların albumin değeri azaldıkça boy SDS değerleri de azalmaktaydı. Bu durumun hastalarımızın beslenme yetersizliğine bağlı olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak; KBH'lı çocuklarda kardiyovasküler risk faktörleri açısından anemi, dislipidemi, hipoalbuminemi ve hiperparatiroidinin hastalarımız arasında arttığı belirlenmiş olup, ancak kan renalaz değeri ile kardiyovasküler risk faktörleri açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca evre 3-4 KBH olan ve HD ile PD uygulanan hastalarımızda kan renalaz değerlerinin sağlıklı çocuklara göre azaldığı gözlenmiş ancak

istatistiksel anlamlı bir düzey tespit edilememiştir. Bu konuda daha fazla hasta ve kontrol grubu içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanaatindeyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Polikliniğinden takipli, evre 3-5 KBH tanısı almış 1-17 yaş aralığında olan hastaların katılımıyla yapıldı. Çalışmaya periton diyalizi yapılan 44 hasta (% 40.7) ile hemodiyaliz yapılan 14 hasta (% 13), GFR değeri 15-60 ml/dk/1.73 m² arasında olan ve evre 3-4 KBH tanısı alan 50 hasta (% 46,3) olmak üzere toplam 108 çocuk hasta ile 50 sağlıklı kontrol dahil edildi. Evre 3-5 KBH olan hastalarda kardiovasküler risk faktörleri araştırıldı ve risk faktörlerinin kan renalaz düzeyi ile ilişkisi araştırıldı.

1. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu cinsiyetleri ve yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
2. Çalışmaya katılan hasta gruplarının KBH etiyolojisi değerlendirildiğinde 34 hastayla en sık (%31.5) görülen neden ürolojik anormallikler olup bunu glomeruler patolojiler (%24.1) takip etmekteydi.
3. Hastalar kardiovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde hastalarda özellikle anemi (% 67.6), dislipidemi (% 49.1 oranında hiperkolesterolemi, % 38 oranında hipertrigliseridemi), hiperparatiroidi (% 40.7) ve hipoalbuminemi (% 38.9) oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır.
4. Kardiovasküler risk faktörleri gruplara göre değerlendirildiğinde, hipoalbuminemi, anemi, total kolesterol yüksekliği, LDL yüksekliği en sık PD grubunda, hiperparatiroidi evre 3-4 KBH grubunda, hipertrigliseridemi de en sık HD grubunda saptanmıştır. Hiperkalsemi, hiperfosfatemi, CaxP çarpan yüksekliği, CRP yüksekliği, obezite açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.
5. Hastalarımızın % 15.8'inde HT (% 5.6'sında evre 1 HT ve % 10.2'sinde evre 2 HT) saptanmıştır. Ancak hastaların % 61.1'i çalışma döneminde antihipertansif tedavi kullanıyordu. Çalışmaya katılan hasta grupları arasında KB evreleme

açısından anlamlı fark saptanmış olup, hemodiyaliz hastalarında yükselmiş KB, evre 1 ve evre 2 HT; periton diyalizi ve diyaliz ihtiyacı olmayan KBH'larına göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca antihipertansif ilaç kullanımı açısından fark saptanmış olup, ilaç kullanmama oranı evre 3-4 KBH olan grupta daha fazlaydı.

6. Çalışmamıza katılan sağlıklı gönüllülerin renalaz düzeyi KBH gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı olmasa da daha yüksek saptanmıştır.
7. PD ve HD yapılan hastalarda renalaz düzeyi açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır.
8. Saptanan kardiovasküler risk faktörleri ile renalaz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
9. Yaş, cinsiyet, VKI, boy ve kilo SDS ile renalaz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
10. GFR, üre, kreatinin, PTH, Ca, CRP, beyaz küre, hemoglobin, kan lipidleri değerleri ile renalaz değeri arasında ilişki saptanmamıştır. Sadece P düzeyi ile renalaz arasında pozitif korelasyon HD grubunda, ferritin ile renalaz arasında pozitif korelasyon PD grubunda ve ANS ile pozitif korelasyon evre 3-4 KBH grubunda saptanmıştır.
11. Hastalarımızda büyüme gelişme gerilik oranlarının fazla olduğu görüldü. Özellikle boy kısalığı belirgindi. Boy SDS <-2 olan hastaların oranı % 73.1 ve kilo SDS <-2 olan hastaların oranı % 55.5 olarak saptanmıştır.
12. KBH olan hastalarda renalaz eksikliğinin nedeni böbrek hasarı ve renal perfüzyon bozulması olduğu gerçeğiyle daha anlamlı sonuçlara ulaşabilmek için çalışmanın daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubu ile yapılması önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Çocuk nefroloji derneği, çocuk nefroloji el kitabı, 267.
2. Mitsnefes MM. Pediatric end-stage renal disease: Heart as a target. *J Pediatr* 2002;141:162-4.
3. The USRDS 1998 Annual Report. Causes of death. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(Suppl): 81-8.
4. Fine RN, Whyte DA, Bodystun II. Conservative management of chronic renal insufficiency. In: Avner ED, Harmon WE, Niaduet P (eds). *Pediatric Nephrology*. 5th edition. Philadelphia USA Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 1296-98.
5. Xu J, Li G, Wang P, Velazquez H, Yao X, Li Y et al Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest*. 2005; 115:1275–1280.
6. Desir G.V. Renalase in hypertension and kidney disease, *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 22–28.
7. Süleymanlar G., Kronik Böbrek Hastalığı ve Yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi. *Dahili Tıp Bilimleri Nefroloji Dergisi* 2007; 3: 38.
8. Türk Nefroloji Derneği 2017 kayıt raporları.
9. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013; 1: 18.
10. Ricardo SD, van Goor H, Eddy AA. Macrophage diversity in renal injury and repair. *J Clin Invest* 2008; 118:3522-3530.
11. Milli pediatri kitabı, 2000, 939-949, Oğuz Söylemezoğlu.

12. Türkiye milli pediatri derneği çocuk sağlığı ve hastalıklarında klavuzlar . Nefroloji Kılavuzu,2014, sayfa: 11.
13. Türk hematoloji derneği kronik hastalık anemisi tanı ve tedavi klavuzu,2014, sayfa:11-21.
14. Chavers BM, Herzog CA. The spectrum of cardiovascular disease in children with predialysis chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:319-27.
15. Yurdakök pediatri, 2018, Kaan Gülleroğlu, Esra Baskın, 3796-3801
16. Ahmet Midhat Elmacı, Çocukluk çağı kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler risk faktörleri, *Dicle medical journal*, 2013; 40 (1): 169-176.
17. Chavers BM, Solid CA, Sinaiko A, et al. Diagnosis of cardiac disease in pediatric end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1640-5.
18. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002;141:191-7.
19. Tomson CRV. Cardiovascular disease in chronic renal failure. In: *Compreherensive Clinical Nephrology*. Johnson RJ, Feehally J (Eds).
20. Poyrazoğlu HM, Dusunsel R, Yıkılmaz A et al. Carotid artery thickness in children and young adults with end stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 109-116.
21. Semizel E, il E. Kronik Böbrek Yetersizliği Olan Hastalarda Kardiyak Tutulum. *Güncel Pediatri* 2004;2:32-8.
22. Matteucci MC, Wühl E, Picca S, Mastrostefano A, Rinelli G, Romano C, Rizzoni G, Mehls O, Simone G, Schaefer F; ESCAPE Deneme Grubu: Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği olan çocuklarda sol ventrikül geometrisi. *J Am Soc Nephrol* 17 : 218-226, 2006.
23. A.G. Stack, R. Saran Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States *Am J Kidney Dis*, 40 (2002), pp. 1202-1210.

24. 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;107:864-8.

25. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2001; 59:260–269.

26. Chavers BM, Hardstent M, Gillingham KJ. Hyperlipidemia in pediatric kidney transplant recipients treated with cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 565-569.

27. Study Jeffrey M Saland, MD, MS, Dyslipidemia in Children with Chronic Kidney Disease: A Report of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD).

28. Atkinson, M.A.; Warady, B.A. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2018, 33, 227–238.

29. Lee KH , Anemia and Iron Deficiency in Children with Chronic Kidney Disease (CKD): Data from the Know-Ped CKD Study. *J Clin Med.* 2019 Jan 29;8(2). pii: E152.

30. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.

31. Atkinson MA, Furth SL (2011) Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 7(11):635–641.

32. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR et al. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2796-803.

33. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999;19:217-246.

34. S. Kato, M. Chmielewski, H. Honda et al., “Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 3, no. 5, pp. 1526–1533, 2008.

35. N. I. Parikh, S.-J. Hwang, M. G. Larson, D. Levy, and C. S. Fox, "Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the framingham heart study)," *American Journal of Cardiology*, vol. 102, no. 1, pp. 47–53, 2008.
36. Sylvestre LC, Fonseca KP, Stinghen AE, Pereira AM, Meneses RP, Pecoits-Filho R. The malnutrition and inflammation axis in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22:864-73.
37. Heng-Jung Hsu, Chronic Kidney Disease Stage Is a Modulator on the Association between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Coronary Vasospastic Angina, *The Scientific World Journal* Volume 2014, Article ID 852507, 9.
38. Karbasi-Afshar P, Taheri S: Malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA Syndrome) in dialysis patients: A literature review. *Iranian Heart Journal* 2013;13:18-26.
39. Amy O. Staples, Association Between Clinical Risk Factors and Progression of Chronic Kidney Disease in Children, *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Dec; 5(12): 2172–2179.
40. Mitsnefes MM. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23:27-39.
41. Graham R. Moran, The enzyme: Renalase, *Archives of Biochemistry and Biophysics* 632 (2017) 66e76.
42. Jianchao Xu and Gary V. Desir, Renalase, a new renal hormone: its role in health and disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2007, 16:373–378.
43. Ficek J, Małyszko J, Chudek J (2015) Renalase and its role in the development of hypertension in patients with chronic renal failure. *Przegl Lek* 72(6):306–308.
44. Desir GV (2008) Renalase deficiency in chronic kidney disease, and its contribution to hypertension and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 17:181–185.

45. Desir, Gary V, Role of renalase in the regulation of blood pressure and the renal dopamine system, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*: January 2011 - Volume 20 - Issue 1 - p 31–36.
46. Desir G, Wang P, Velazquez H. On the mechanisms mediating the cardioprotective effect of renalase. *J Am Soc Nephrol* 2009.
47. Marta Lemiesz, Serum Renalase Levels in Adolescents with Primary Hypertension, *Pediatric Cardiology* (2018) 39:1258–1264.
48. Desir GV, Tang L, Wang P, et al. Renalase lowers ambulatory blood pressure by metabolizing circulating adrenaline. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e002634.
49. Zhao Q, Fan Z, He J, Chen S, Li H, Zhang P et al (2007) Renalase gene is a novel susceptibility gene for essential hypertension: a two-stage association study in northern Han chinese population. *J Mol Med* 85:877–885.
50. Desir GV, Tang L, Wang P, Li G, Sampaio-Maia B, Quelhas-Santos J et al (2012) Renalase lowers ambulatory blood pressure by metabolizing circulating catecholamines. *J Am Heart Assoc* 1:e002634.
51. Maciorkowska D, Zbroch E, Malyszko J. Circulating renalase, catecholamines, and vascular adhesion protein 1 in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens* 2015;9:855-864.
52. Wang F , F, Wang N, Xing T, Cao Y, Xiang H. The cloning and expression of renalase and the preparation of its monoclonal antibody. *J Shanghai Jiaotong Univ (Sci)*. 2009;14:376–379.
53. Li G, Xu J, Wang P, *et al*. Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of renalase. *Circulation* 2008; 117:1277–1282.
54. Seon Ha Baek, Circulating renalase predicts all-cause mortality and renal outcomes in patients with advanced chronic kidney disease, *Korean J Intern Med*. 2017 Nov 29.
55. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(4):578-85

56. Querfeld U, Schaefer F. Cardiovascular risk factors in children on dialysis: an update. *Pediatr Nephrol*. 2018 Oct 31. doi: 10.1007/s00467-018-412
57. Gu R, Lu W, Xie J et al. Renalase deficiency in heart failure model of rats—a potential mechanism underlying circulating norepinephrine accumulation. *PLoS One* 2011; 6: e14633
58. Oğuz E. Increased serum renalase in peritoneal dialysis patients: Is it related to cardiovascular disease risk?. *Nefrologia* 2017;37(2):189–194.
59. K Taranta-Janusz, R Roszkowska And A Wasilewska, Renalase Levels in Children with Solitary Functioning Kidney. *Indian Pediatrics*, Volume 52, December 15, 2015.
60. Schaefer F (2008) Cardiac disease in children with mild-to-moderate chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 17(3):292–297.
61. Bakkaloglu SA, Saygili A, Sever L, Noyan A, Akman S, Ekim M et al. Assessment of cardiovascular risk in paediatric peritoneal dialysis patients: a Turkish Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (TUPEPD) report. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Nov; 24(11):3525-32.
62. Ryota Yoshitomi, High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease. *Renal Failure* 2019, VOL. 41, NO. 1, 238–243.
63. Qiongjing Yuan, Neutrophil-to-lymphocyte ratio and incident end-stage renal disease in Chinese patients with chronic kidney disease: results from the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE). *J Transl Med* (2019) 17:86.
64. Cengiz N, Baskin E, Agras PI, Sezgin N, Saatci U. Relationship between chronic inflammation and cardiovascular risk factors in children on maintenance hemodialysis. *Transplant Proc*. 2005; 37: 2915-2917.
65. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW, Robinson K, Dennis VW. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138-141.

66. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet*. 1991; 338: 1546-1550.
67. Bradley A. Warady, MD, Predictors of Rapid Progression of Glomerular and NonGlomerular Kidney Disease in Children: The CKiD Cohort. *Am J Kidney Dis*. 2015 June ; 65(6): 878–888.
68. Sezer S, Ozdemir FN, Akman B, Arat Z, Anaforoglu I, Haberal M. Predictors of serum albumin level in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2001; 17:210–14.
69. Saygılı A, Barutcu O, Cengiz N, Tarhan N, Pourbagher A, Niron E, Saatçi U. Carotid intima media thickness and left ventricular changes in children with endstage renal disease. *Transplant Proc*. 2002; 34: 2073–2075.
70. Jeffrey M Saland, Dyslipidemia in Children with Chronic Kidney Disease: A Report of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study. *Kidney Int*. 2010 Dec; 78(11): 1154–1163.
71. Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 849-853.
72. Kadiroğlu AK, Ustündag S, Kayabaşı H, Yılmaz Z, Yildırım Y, Sen S, Yılmaz ME. A comparative study of the effect of icodextrin based peritoneal dialysis and hemodialysis on lipid metabolism. *Indian J Nephrol*. 2013 Sep;23(5):358-61
73. Pecoits –Filho R, Sylvestre LC, Stenvinkel P. Chronic kidney disease and inflammation in pediatric patients: from bench to playground. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 714-720.
74. Sherif El Desoky, Prevalence of Hyperparathyroidism, Mineral and Bone Disorders in Children with Advanced Chronic Kidney Disease. *The Indian Journal of Pediatrics* May 2016, Volume 83, Issue 5, pp 420–425.
75. Elizabeth G. Ingulli and Robert H. Mak, Growth in children with chronic kidney disease: role of nutrition, growth hormone, dialysis, and steroids. *Curr Opin Pediatr* 2014, 26:187–192.

76. Mehls O, Lindberg A, Nissel R, et al. Predicting the response to growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:686–692.

77. Aditi Gupta, Mukta Mantan, Nutritional Assessment in Children with Chronic Kidney Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016;27(4):733-739.

78. Hamasaki Y, Growth impairment in children with pre-dialysis chronic kidney disease in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Dec;19(6):1142-8.

