

**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARDA TOTAL OKSİDAN  
SEVİYE, TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE VE PAROKSONAZ DÜZEYLERİ**

**DR. AKKIZ ŞAHİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2013**



**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARDA TOTAL OKSİDAN  
SEVİYE, TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE PAROKSONAZ DÜZEYLERİ**

**DR. AKKIZ ŞAHİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: YRD. DOÇ. DR. BÜLENT ATAŞ**

**KONYA, 2013**

## ÖNSÖZ

Tez çalışmasının her aşamasında birlikte çalıştığım, her türlü yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Bülent Ataş'a,

Hayatım boyunca sabır ve anlayışla her zaman yanımda olan, bu günlere gelmemi sağlayan, sevgilerini ve desteklerini benden asla esirgemeyen canım annem, babam ve ağabeyime,

Dostluk ve yardımlarından dolayı asistan arkadaşlarıma ve asistanlığım süresince bilgilerinden yararlandığım, hocalarım ve pediatri uzman hekimlerine,

En içten duygularla sevgi ve saygılarımı sunarım.

Ağustos-2013

Dr. Akkız ŞAHİN

## ÖZET

# KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARDA TOTAL OKSİDAN SEVİYE, TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE PAROKSONAZ DÜZEYLERİ

**Dr. Akkız Şahin, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2013.**

**Amaç:** Paraoksonaz-1 (PON-1) serumda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) üzerinde yer alan, kalsiyuma bağımlı glikoprotein yapısında bir enzimdir. PON-1'in düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteini (HDL) oksidasyona karşı koruduğu ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda atherosklerozun erken gelişiminden primer LDL-C'nin (düşük dansiteli lipoprotein) yükselmesi sorumludur. LDL-C'nin artması, serbest oksijen radikallerinin artması ve nitrojen radikallerinin artışı anti-atherojenik özelliği olan HDL' yi (yüksek dansiteli lipoprotein) azaltır. HDL ile aktive olan Paraoksonaz-1 enzimi de azalır. Bu çalışmanın amacı, KBY'li hastalarda (konvansiyonel tedavi alan ve periton diyalizi yapılan) PON-1 düzeyini ve oksidan/anti-oksidan durumu değerlendirmek ve PON-1'in KBY hastalarının tedavisinin takibinde kullanılabilirliğini belirlemektir.

**Yöntem:** 25 KBY'li hasta ve 26 herhangi bir kronik hastalığı olmayan kontrol grubu çalışmaya dâhil edildi. Gruplarda PON-1 aktivitesi, total oksidan durumu (TOS), total antioksidan durumu (TAS) ölçüldü.

**Bulgular:** KBY'li hastalarla kontrol grubunun TAS, TOS düzeyi kıyaslandı. TOS düzeyi anlamlı ölçüde yüksek bulunurken ( $p=0,010$ ), TAS değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,096$ ). PON-1 ise anlamlı düzeyde düşüktü ( $p=0,015$ ). Hasta grubunda ferritin ile TAS, TOS, PON-1 düzeyi karşılaştırıldı. Ferritin düzeyi arttıkça PON-1'inde anlamlı düzeyde arttığı gösterildi ( $p=0,04$ ). Fakat TAS ( $p=0,258$ ) ve TOS ( $p=0,833$ ) arasında anlamlı bir fark saptanamadı. HDL ile TAS, TOS, PON-1 değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi (sırasıyla;  $p=0,794$ ,  $p=0,773$ ,  $p=0,915$ ). LDL ile TAS, TOS, PON-1 kıyaslandığında ise LDL düzeyi arttıkça PON-1 düzeyinde anlamlı olarak düştüğü ( $p=0,031$ ), fakat TAS ve TOS değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (sırasıyla;  $p=0,60$ ,  $p=0,96$ ). Hastaların kreatinin klerans değeri ile kıyaslandıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememesine rağmen; kreatinin kleransı artarken PON-1 azalırken, TAS ve TOS değerlerinin arttığı gösterilmiştir (sırasıyla;  $p=0,265$ ,  $p=0,078$ ,  $p=0,128$ ). Konvansiyonel tedavi alanlar ile periton diyalizi yapılan

hastaların TAS, TOS ve PON-1 değerleri kıyaslandığında periton diyalizi yapılan hastaların anlamlı olarak PON-1 değerinin daha düşük olduğu gösterildi ( $p=0,009$ ). TAS ve TOS değerlerinde anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ( $p=0,69$ ,  $p=0,86$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda, KBY’de serum PON-1 düzeyinin daha düşük olduğunu, TOS düzeyinin ise daha yüksek olduğunu saptadık. PON-1’deki bu azalmanın KBY’de artan serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidatif stresin; dolaşımdaki PON-1 aktivitesini azaltması ve karaciğerden PON-1 sentezini engellemesi sonucu oluşmaktadır. KBY’li hastalarda hastalığın seyrini ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede yararlı bir biyomarker olduğu kanaatindeyiz. Sonuçlarımızı doğrulayan daha çok hasta sayısı olan daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ABSTRACT

### TOTAL OXIDATION LEVELS IN CHILDREN WITH CHRONIC RENAL FAILURE , LEVELS OF TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY AND PARAOXONASE

Dr. Akkız Şahin Master Thesis, Konya, 2013

**AIM:** Paraoxonase-1 (PON-1) is a calcium dependent glycoprotein enzyme that is found on the high density lipoprotein (HDL) in serum. PON-1 has been shown to protect low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) against oxidation and can reduce oxidative stress. The early development of atherosclerosis in patients with chronic renal failure is responsible for the primary LDL-C (low-density lipoprotein) elevation. Increase in LDL-C, oxygen free radicals and nitrogen radicals are decreases HDL levels that has anti-atherogenic features. HDL-activated enzyme paraoxonase-1 is also reduced. The aim of this study, is to assess PON-1 levels and evaluate oxidant / antioxidant the situation in patients with CRF (with conventional therapy and continuous ambulatory peritoneal dialysis) and PON-1 to assess the availability of treatment follow-up of patients with CRF.

**Method:** 25 CRF patients and 26 control group without any chronic disease were included in the study. PON-1 activity, total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS) were measured in groups.

**Results:** Control group and patients with chronic renal failure were compared with the level of the TOS. TOS levels were significantly higher ( $p = 0.010$ ), TAS value was not statistically significant ( $p = 0.096$ ). PON-1 is significantly lower ( $p = 0.015$ ). Ferritin were compared with TAS, TOS, PON-1 levels in patients group. PON-1 had shown significantly increased with increasing levels of ferritin ( $p = 0.04$ ). However, TAS ( $p = 0.258$ ), and TOS ( $p = 0.833$ ), there was not a significant difference between them. When HDL and TAS, TOS, PON-1 were compared, could not found a significant difference between the values ( $p = 0.794$ ,  $p = 0.773$ ,  $p = 0.915$ ). LDL and TAS, TOS, PON-1 as compared with increases in the level of LDL PON-1 was significantly reduced ( $p = 0.031$ ), but the difference of TAS and TOS values was statistically significant ( $p = 0.60$ ,  $p = 0.96$ ). When creatinine clearance values of patients were compared with TAS, TOS, PON-1, there was not a statistically significant difference despite; if creatinine clearance was increased, PON-1 was decreased, TAS and TOS values shown to

increase ( $p = 0.265$ ,  $p = 0.078$ ,  $p = 0.128$ ). Patients undergoing peritoneal dialysis and patients receiving conventional treatment are compared with TAS, TOS, and PON-1 levels. The values of PON-1 was found to be lower at patients undergoing peritoneal dialysis ( $p = 0.009$ ). There were no significant differences in TAS and TOS ( $p = 0.69$ ,  $p = .86$ )

**Conclusion:** In this study, serum PON-1 levels in patients with CRF is lower than normal, while the level of the TOS is found that higher than normal. This decrease is a result of decreased PON-1 activity in circulation by increased reactive oxygen species-induced oxidative stress at CRF, this oxidative stress is blocking synthesis of PON-1 on liver. We believe that PON-1 is a useful biomarker of evaluating the effectiveness of treatment and progression of disease in patients with CRF. Further studies are needed to validate the results.



## İÇİNDEKİLER:

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR</b> .....	<b>xi</b>
<b>1-GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2-GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Kronik böbrek yetmezliği.....	3
2.1.1. Etyoloji.....	3
2.1.2. Fizyopatoloji.....	4
2.1.3. Klinik bulgular.....	7
2.1.3.1. Asidoz.....	8
2.1.3.2. Beslenme.....	8
2.1.3.3. Büyüme.....	9
2.1.3.4. Renal osteodistrofi.....	10
2.1.3.5. Adinamik kemik hastalığı (Osteomalazik tip).....	11
2.1.3.6. Anemi.....	11
2.1.3.7. Hipertansiyon.....	12
2.1.3.8. Kardiyovasküler hastalık.....	12
2.1.3.9. Hiperlipidemi.....	13
2.1.4. Aşılar.....	13
2.1.5. İlaç dozlarının ayarlanması.....	13
2.1.6. Hastalığın ilerleyişi.....	14
2.1.6.1. Son dönem böbrek yetmezliği.....	14
2.1.7. Tedavi.....	15
2.1.7.1. Sıvı elektrolit yönetimi.....	15
2.1.7.2. Diyaliz.....	15
2.1.7.2.1. Periton diyalizi.....	16
2.1.7.2.2. Hemodiyaliz.....	18
2.1.7.3. Transplantasyon.....	20
2.1.7.3.1. Doku uyumu.....	21
2.1.7.3.2. İmmunosüpresifler.....	21
2.1.7.3.3. Rejeksiyon.....	22
2.1.7.3.4. Transplantasyon sonrası karşılaşılan sorunlar.....	22
2.1.7.3.5. Büyüme ve gelişme.....	23
2.2. Oksidan ve Antioksidan Sistemler.....	23

2.2.1. Serbest radikaller.....	23
2.2.1.1. Süperoksit radikalleri.....	24
2.2.1.2. Hidrojen peroksit.....	25
2.2.1.3. Hidroksil radikalleri.....	25
2.2.2. serbest radikallerin etkileri.....	25
2.2.2.1. Hücre membranlarının lipit peroksidasyonu.....	25
2.2.2.2. Proteinlerin oksidatif modifikasyonu.....	26
2.2.2.3. Karbonhidratlar üzerine etkileri.....	26
2.2.2.4. DNA üzerine etkileri.....	27
2.2.2.5. Serbest radikallerin hedef organları.....	27
2.2.2.6. Serbest oksijen radikallerinin ölçümü.....	27
2.2.3. Antioksidan sistemler.....	28
2.2.3.1. Enzimatik antioksidanlar.....	28
2.2.3.1.1. Superoksit dismutaz.....	28
2.2.3.1.2. Katalaz.....	29
2.2.3.1.3. Glutasyon peroksidaz.....	29
2.2.3.1.4. Glutasyon- S- transferaz.....	29
2.2.3.1.5. Glutasyon redüktaz.....	29
2.2.3.1.6. Mitekondrial sitokrom oksidaz.....	29
2.2.3.1.7. Membranlarda bulunan antioksidanlar.....	29
2.2.3.2. Total antioksidan kapasite.....	31
2.2.3.3. Paraoksonaz–1 enzimi.....	31
2.2.3.3.1. Paraoksonaz – 1 enziminin yapısı.....	32
2.2.3.3.2. paraoksonaz enziminin fonksiyonu.....	33
<b>3- GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>36</b>
<b>4- BULGULAR.....</b>	<b>38</b>
<b>5- TARTIŞMA.....</b>	<b>62</b>
<b>6- SONUÇLAR</b>	
<b>7- KAYNAKLAR</b>	

## TABLolar DİZİNİ

**Tablo -1.** Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyonun Sonuçları

**Tablo -2:** Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları

**Tablo- 3:** İnsan PON1 enziminin substratları

**Tablo- 4:** Hasta ve kontrol grubu yaş dağılımları

**Tablo- 5:** Hasta ve kontrol grubu cinsiyet dağılımları

**Tablo- 6:** Hasta cinsiyeti ile TAS, TOS ve PON arasındaki değerlendirme

**Tablo- 7:** Hasta yaşı ile TAS, TOS ve PON arasındaki değerlendirme

**Tablo- 8:** Hasta- kontrol grubu TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 9:** Hasta Ph (kan gazı) değeri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 10:** Hasta HCO<sub>3</sub> (kan gazı) değeri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 11:** Hasta PCO<sub>2</sub> (kan gazı) değeri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 12:** Hasta K (potasyum) değeri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 13:** Hasta Ca (kalsiyum) değeri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 14:** Hasta P (fosfor) değeri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 15:** Hasta Na (sodyum) ve Mg (magnezyum) değerleri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 16:** Hasta üre değeri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 17:** Hasta creatin değeri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 18:** Hasta hemoglobin (Hgb) değeri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 19:** Hasta ferritin değeri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 20:** Hasta PTH değeri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 21:** Hasta VLDL değeri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 22:** Hasta HDL değeri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 23:** Hasta LDL değeri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 24:** Hasta kreatinin kleransı değeri ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo- 25:** Hastanın periton diyaliz durumu ile TAS, TOS ve PON değerlerinin karşılaştırılması

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** SDBY'nin başlıca nedenleri

**Şekil 2:** KBY'nin mekanizmalarının şematik özeti

**Şekil 3:** PON1 enziminin yapısı

## SİMGELER VE KISALTMALAR

GFH	: Glomeruler filtrason hızı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
VUR	: Vezikoüreteral reflü
PUV	: Posteroüreteral valv
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
PDGF	: Platelet derive edici faktör
TGF $\alpha$	: Transforming growth faktör $\alpha$
IGF-1	: İnsulin benzeri growth faktör-1
GH	: Growth hormon
EGF	: Epidermal growth faktör
TNF $\alpha$	: Tümör nekrozis faktör $\alpha$
Na	: Sodyum
Mg	: Magnezyum
K	: Potasyum
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
Hgb	: Hemoglobin
rHuGH	: Büyüme hormonu
PTH	: Paratiroid hormonu
DHT	: Dihirostaksiterol
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
NEK	: Nekrotizan enterokolit
IVH	: İntraventriküler hemoraji
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: Süperoksit radikali
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen peroksit
HO <sup>-</sup>	: Hidroksil radikali
O <sub>2</sub> <sup>↑↓</sup>	: Singlet oksijen

MDA	: Malondialdehit
8-OhdG	: 8-hydroxydeoxyguanosine
LPO	: Lipit peroksit
RDS	: Respiratuar distres sendromu
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
TBARS	: Thibarbitric acid reactive substance
ABTS	: 2,2-azino-bis-3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonic acid
SOD	: Süperoksit dismütaz
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GST	: Glutasyon-S-transferaz
GR	: Glutasyon redüktaz
CAT	: Katalaz
PAF-AH	: Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz Platelet
LCAT	: Lesitin kolesterol açıl transferaz
MM-LDL	: Minimal Modifiye LDL
TOS	: Total oksidan seviye
TAS	: Total antioksidan seviye
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
PON-1	: Paraoksonaz-1
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak kaybıdır. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirmesinde kullanılan serum kreatinin artışı ya da glomeruler filtrasyon hızının (GFH) azalması, genellikle nefron sayısının %50'den fazlasının kaybı ile olur (**Anarat 2008**).

Çocukluk çağı kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedenleri erişkinden farklıdır. İlk 5 yaş içinde ortaya çıkan KBY, daha çok vezikoüreteral reflü (VUR), idrar yolu enfeksiyonu, posterior üreteral valv (PUV), üreteropelvik ya da üreterovezikal bileşke darlığı gibi doğumsal ürolojik anomalilerden kaynaklanırken, ileri yaşlarda primer glomerulonefritler ve herediter böbrek hastalıkları etken olmaktadır. Son yıllarda konjenital ürolojik anomalilere bağlı KBY'de azalma, glomerulonefritlere bağlı olanlarda artış görülmektedir (**Şirin ve ark 1995**).

Kronik böbrek yetmezliği patogeneğinde, altta yatan hastalık temel olmakla birlikte, belli bir noktadan sonra etioloji ne olursa olsun, asıl olay düzeltilse bile böbrek hasarı ilerlemektedir (**Süleymanlar G 2007**). Bu konuyla ilgili bazı teoriler öne sürülmüştür. Hiperfiltrasyon teorisi; böbrek nefron kayıpları arttıkça platelet-derive edici growth faktör (PDGF), transforming growth faktör  $\beta$  ve  $\alpha$  (TGF  $\beta$  ve  $\alpha$ ), insülin benzeri growth faktör-1 (IGF-1), growth hormon (GH), epidermal growth faktör (EGF), interlökin 1 ve 6, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve endotelin gibi çeşitli sitokinlerin aktivasyonu ile sağlam glomerüllerde mezenşial hücre ve matriks artışı olur. Böylece glomeruler hipertrofi ile nefron başına düşen filtrasyon hızı artar. Bu durum kalan sağlam nefronlarda glomeruler skleroza yol açmaktadır.

Proteinürinin böbrek hasarının ilerlemesinde önemli rolü olduğu da düşünülmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar proteinürinin azalması ile böbrek yetmezliğine gidiş hızının azaldığını göstermektedir. Burada proteinin glomerül kapiller duvarına direkt toksik etkide bulunduğu, monosit ve makrofajların toplanmasına neden olarak doku hasarını artırdığı düşünülmektedir. Bunun dışında kronik hipertansiyon, glomerul içi basıncı artırıp hiperfiltrasyona katkıda bulunur. Hiperlipidemi de oksidan etkisi ile doku hasarına neden olarak böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde rol oynar (**Vogt ve Avner 2004**).

Bütün organizmalarda serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasında hassas bir denge vardır. Oksidatif stres, serbest oksijen radikallerinin üretimi ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengenin bozulması sonucu

meydana gelmektedir. Serbest oksijen radikalleri, lipid, protein, karbonhidrat oksidasyonu ve DNA (deoksiribonükleik asit) hasarına neden olan toksik biyolojik maddelerdir (**Thibeault 2000**).

Yapılan çalışmalarda KBY olan genç erişkinlerin kardiyovasküler hastalıklara ait mortalite ve morbiditelerinin aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilerden çok daha fazla olduğu saptanmıştır (**Foley ve ark 1998**). Üremik ortama uzun süreli maruz kalma, artmış inflamasyon, hiperlipidemi, hipertansiyon bu hastalarda aterosklerozu, vasküler kalsifikasyon riskini artırmaktadır (**Giachelli 2004**).

KBY'li hastalarda atherosklerozun erken gelişiminden primer LDL-C'nin (düşük dansiteli lipoprotein) yükselmesi sorumludur. LDL-C'nin artması, serbest oksijen radikallerinin artması ve nitrojen radikallerinin artışı anti-atherojenik özelliği olan HDL'yi (yüksek dansiteli lipoprotein) azaltır. HDL ile aktive olan Paraoksonaz-1 enzimi de azalır. Dolayısıyla KBY hastalarında lipoprotein metabolizmasında değişiklikler olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (**Thierry ve ark 1998, Mackness ve ark 2006**).

Paraoksonaz-1 (PON1), HDL kolesterol yapısında yer alan ve okside LDL yapısındaki lipit peroksitleri hidrolize ederek lipoprotein oksidasyonunu önleyici role sahip bir enzimdir (**Ekmekçi ve ark 2004**). Kronik böbrek yetmezliği gibi sistemik inflamatuvar yanıtı neden olan olaylar serbest oksijen radikallerinde artışa, HDL kolesterol konsantrasyonunda azalmaya neden olur (**Novak ve ark 2010**). PON1 proinflamatuvar mediatörlerin salınımını sınırlayan, antiinflamatuvar özelliklere sahip bir enzim olarak kabul edilmektedir (**James, Deakin 2004**).

PON1'in inflamatuvar barsak hastalığı, elektif cerrahi, kardiyovasküler hastalıklar gibi oksidatif stresin arttığı non-enfeksiyöz hastalıklarda düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (**Chait ve ark 2005**). KBY'li erişkin hastalarda PON1'in azaldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ancak KBY'li çocuklarda PON1 düzeyi ile ilgili yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır.

Bu nedenle çalışmamızda, KBY'li çocuklarda total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS) ve PON1 düzeylerinin nasıl etkilendiği ve PON1'in KBY'li çocukların tanı ve tedavisindeki etkinliğini değerlendirmede tanısal parametre olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Kronik böbrek yetmezliği

KBY, altta yatan böbrek hastalığının etyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve glomeruler filtrasyon hızının 60 ml/ dk /1,73 m<sup>2</sup>'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (Süleymanlar 2007). Çocuklarda KBY prevalansı yaklaşık 1 milyonda 18'dir.Son 4 dekatta, KBY'li süt çocuğu, çocuk veya adolosanların prognozu, tıbbi yaklaşım (yoğun beslenme desteği, rekombinan eritropoetin ), diyaliz teknikleri ve böbrek naklinde gelişmeler sayesinde belirgin olarak düzelmiştir (Eddy 2009).

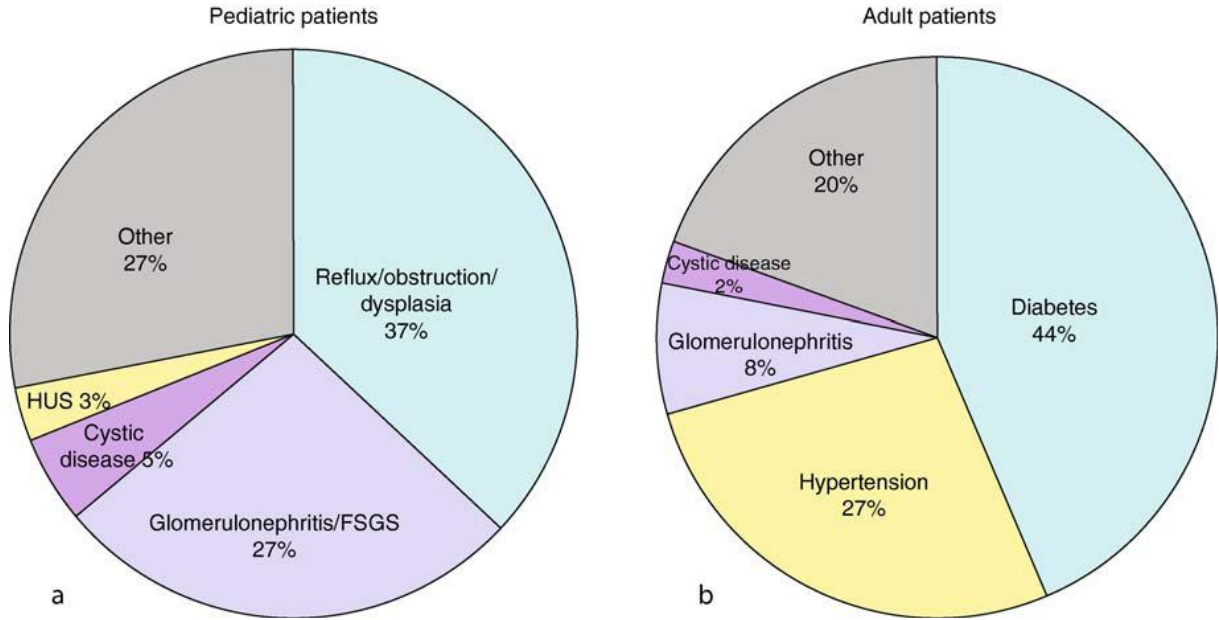
#### 2.1.1.Etyoloji

Çocukluk çağı kronik böbrek yetmezliği nedenleri erişkinlerden farklıdır (USRDS report 2008). KBY konjenital, edinsel veya metabolik böbrek hastalıklarına bağlı olabilir ve altta yatan neden hastanın KBY ilk tespit edildiğindeki yaşıyla yakın korelasyon gösterir. Beş yaşından küçük çocuklarda KBY en sık renal hipoplazi, displazi, vezikoüreteral reflü, reflü nefropatisi, obstrüktif üropati gibi konjenital bozukluklara bağlıdır (İşlek 1995).

Beş yaşından sonra, edinsel hastalıklar (çeşitli glomerulonefrit türleri) ve kalıtsal hastalıklar (Ailesel juvenil nefrofitizi, Alport Sendromu) daha sık görülür. Metabolik hastalıklarla ilişkili KBY (sistinoz, hiperoksalüri) ve bazı kalıtsal hastalıklar (polikistik böbrek hastalığı) tüm çocukluk çağı boyunca görülebilir (Vogt ve Avner 2008).

**Şekil 1: SDBY'nin başlıca nedenleri (USRDS report 2008)**

- a) Çocuklar için  
b) Yetişkinler için



### 2.1.2. Fیزیopatoloji

Böbrek fonksiyonlarının giderek bozulması ile organizmada pek çok metabolik bozukluk ortaya çıkar. Normal bir çocukta diyetdeki proteine ve alınan sıvı miktarına bağlı olarak kan üre azotu (BUN) 10–25 mg/dL arasında değişir. Fazla proteinli besin aldıktan sonra kanda artan BUN düzeyine paralel olarak filtre olan BUN da artar. Böbrek işlevlerinin bozulması ve normalin %40'ının altına düşmesi durumunda kan BUN düzeyi sürekli olarak normalin üzerinde kalır (**Bakkaloğlu 2002**). Yetersiz böbrek, maksimal üre ekskresyonu yapma çabasıdadır. Böbrek yetersizliği durumlarında sağlam nefronların filtrasyon hızının %60 artışı gösterilmiştir. Bu durumda artan üre yüküne ve diğer filtrat maddelerine bağlı olarak osmotik diürez olur. Ürenin intertisyuma geri difüzyonu azalır ve filtre olan ürenin daha büyük bir yüzdesi idrara çıkar (**Wong ve Mak 2007**).

Böbreğin normal çalıştığı durumlarda kreatinin filtrasyon ile atılır. Yetersizlik durumlarında ise kreatinin atılmasını sağlamak için tübüler ekskresyon başlar. Giderek

kreatinin klirensi filtrasyon hızını geçer. KBY olan hastalarda kas kitlesinin azalması nedeni ile atılacak kreatinin miktarında da azalma olur.

Ürik asit atılımı potasyum atılımı gibidir. Filtre edilen ürik asit önce tümüyle reabsorbe edilir, sonra tübülüslerden lümene salgılanır. İdrardaki ürik asit tümüyle tübülüslerden sekrete edilen ürik asittir. Kronik yetersizlikte kan ürik asit düzeyi artar. Ancak bu artış sabit bir bulgu değildir ve yetersizlik için bir indeks olarak kullanılmaz.

Kronik böbrek yetersizliği olan çocuklarda özellikle molekül ağırlığı 1000–2000 dalton olan üremik toksinlerin artarak birçok semptomun oluşmasında rol oynadığı bilinmektedir. Bu hastalarda lipit metabolizması bozuklukları (hipertrigliseridemi) da meydana gelir.

Dolaşım yetersizliği ya da sıvı yüklenmesi olmaması, hücre içi sıvı volümü ve bileşiminin değişmemesi için ekstraselüler sıvı sodyum konsantrasyonunun çok dar sınırlar içinde kalması gerekmektedir. “Son dönem böbrek yetersizliği”nde olduğu gibi, nefronların ancak %10’u iş görebilecek derecede bozulmuş bir böbrekte sodyum (Na) dengesi her bir sağlam nefronun Na atabilme yeteneğinin 10 kez artması ile sağlanabilir. Böyle bir durumda her nefronun filtrasyon hızı ancak %60 oranında arttığından, normalden daha fazla Na’un da reabsorbe olmayarak idrarla atılması gerekmektedir ve ancak bu şekilde glomerültübüler denge sağlanır. Daha az sayıda nefron kaldığında daha ileri düzeyde uyum gereklidir. Çok ağır böbrek yetmezliği durumlarında bile su-sodyum dengesinin normal düzeyde tutulabilmesi, böbreğin bu uyumu çok iyi yapabildiğini göstermektedir. Terminal dönemdeki hastalarda ya da fazla tuz yüklenmesinde ödem ve hipertansiyon, tuz kısıtlamalarında ise Addison hastalığındaki gibi hipovolemi ve dolaşım yetersizliği olabilir.

Akut böbrek yetmezliğindeki durumun aksine, terminal dönem dışında kronik böbrek yetmezliğinde hiperpotasemi sık bir bulgu değildir. Bunun nedeni tübüler potasyumun atılımın yeterli düzeyde kalabilmesidir. Ancak bu hastalarda potasyum ekskresyonu ani değişikliklere uyum sağlamaz ve böyle durumlarda hiperpotasemi meydana gelebilir. Terminal dönemdeki hastalarda hiperpotasemi çoğunlukla asidoz nedeni ile artar. Asidoz potasyumun intraselüler sıvıdan ekstraselüler sıvıya geçmesine yol açar. Bu çeşit hiperkalemi, asidozun düzeltilmesi ile önlenebilir. Kronik böbrek yetersizliğine yol açan primer renal tübüler bozukluklarda ise bazen hipopotasemiye eğilim olabilir ( **Şirin ve ark 2010** ).

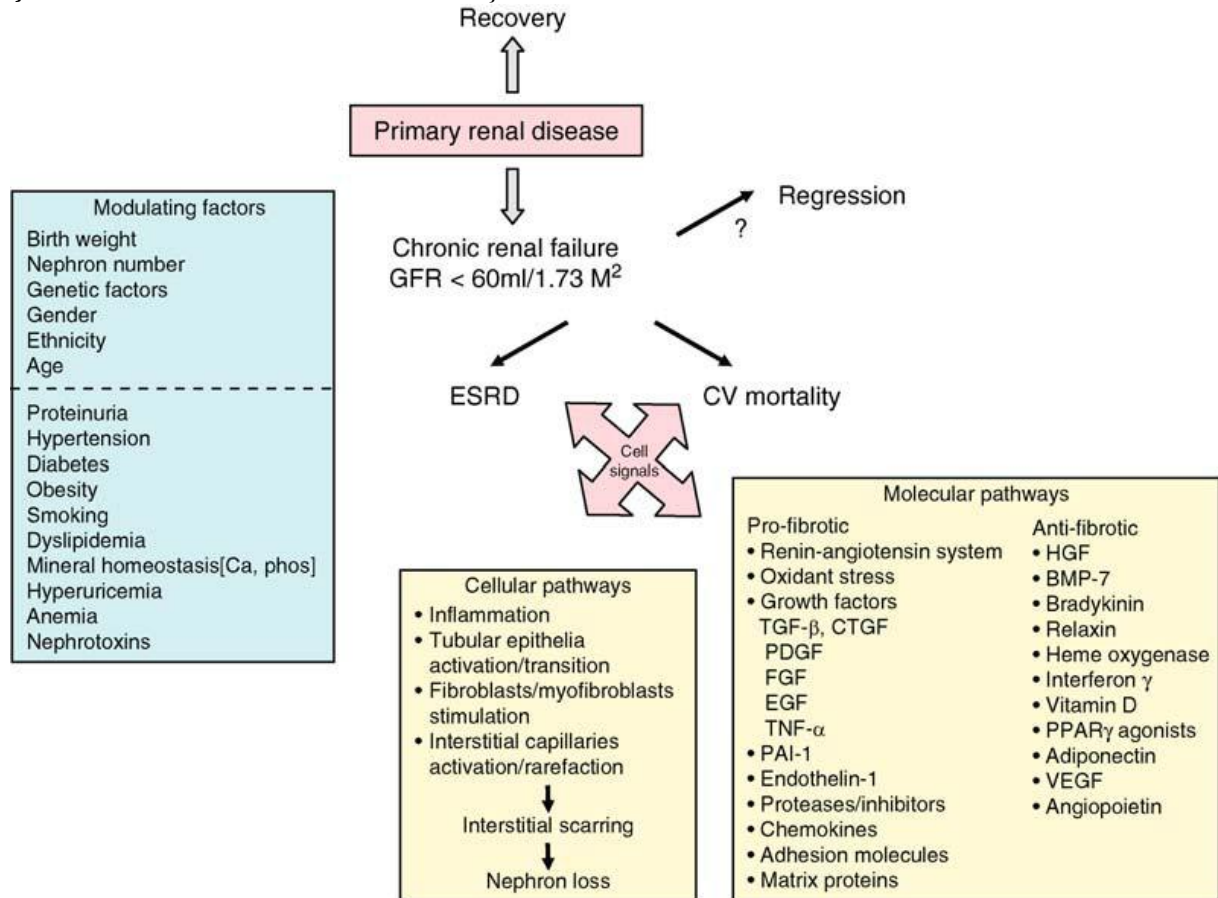
Kronik böbrek yetersizliğinde her nefron başına düşen amonyum ve titre edilebilen asit miktarı önemli oranda artmıştır. Metabolik asidozun gelişmesi böbreğin kantitatif olarak

normal asit yükünü atamadığını gösterir. Bu asit maddeler katabolizma ürünleridir. Metabolik asitler ve bunların konjuge anyonları (SO<sub>4</sub> ve HSO<sub>4</sub>) kronik olarak birikir. Tampon sistemlerin reaksiyona girmesi kronik böbrek yetersizliğindeki asidozun dengede kalmasını sağlar (Eddy 2009).

Böbrek fonksiyonları daha da bozulduğunda asidozu düzeltmek güçleşir. Asidozun tedavisi sodyum yüklenmesine bağlı ödem ve hipertansiyon gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Asidozun düzeltilmesi sırasında kanda iyonize kalsiyum değişiklikleri sonucu tetani de oluşabilir.

Üremik hastalarda sinir ileti hızı azalmıştır. Kramp, hiperirritabilite, güçsüzlük gibi kas belirtileri vardır. Hastalarda hafif belirtilerle başlayıp, konfüzyon, letarji, konvüzyon ve koma ile sonlanan bir klinik tablo olan “üremik ensefalopati” görülebilir. Bunun oluş nedeni kesin bilinmemekle birlikte üremik toksinlere bağlanmaktadır. Üremik ensefalopati ile kan üre düzeyi arasında ilişki yoktur (Şirin ve ark 2010)

**Şekil 2:** KBY'nin mekanizmalarının şematik özeti



### 2.1.3.Klinik bulgular

KBY klinik bulguları çok değişkendir ve altta yatan böbrek hastalığı ile ilişkilidir. Nefrotik sendromu dâhil glomerulonefritlere bağlı KBY olan çocuk ve ergenler, ödem, hipertansiyon, hematüri ve proteinüri ile başvurabilir. Böbrek displazisi ve obstüriktif üropati gibi konjenital bozuklukları olan süt çocukları ve çocuklar, yeni doğan döneminde büyüme gelişme geriliği, dehidratasyon, idrar yolu enfeksiyonu ve böbrek yetersizliği ile başvurabilirler. Prenatal ultrasonun yaygın kullanımı ile birlikte, bu çocukların çoğu prenatal dönemde tanı alır ve erken tedavi mümkün olabilir. Ailesel juvenil nefrofitizi; baş ağrısı, halsizlik, letarji, anoreksi, kusma, polidipsi, poliüri ve büyüme geriliği gibi özgül olmayan bulgularla yıllar içinde sinsi bir şekilde ortaya çıkabilir ( **Yalçın kaya 2009, Şirin ve ark 2010**).

Fizik muayenede, soluk ve sarı bir görünüm tespit edilebilir. Uzun süreli tedavi edilmemiş KBY olan çocuklarda boy kısalığı ve renal osteodistrofinin kemik bozuklukları görülebilir. Glomerulonefritlere bağlı KBY olan çocuklarda (veya herhangi bir nedene bağlı ilerlemiş böbrek yetmezliği olan çocuklarda) ödem, hipertansiyon ve hücre dışı sıvı hacim yükü bulguları olabilir ( **Vogt ve Avner 2008**).

Laboratuvar bulguları, kan üre nitrojeni ve serum kreatininde artıştır. Böbrek bozukluğunun derecesi, hastanın GFH tahmin etmeyi sağlayan aşağıdaki formül kullanılarak belirlenebilir:

$$GFH (ml/dk/1.73m^2) = k \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatinini (mg/dl)}$$

"k" 1 yaşından küçük düşük doğum ağırlıklı süt çocukları için 0,33; 1 yaşından küçük term AGA süt çocukları için 0,45; çocuklar ve adölesan kızlar için 0,55 ve adölesan erkekler için 0,7'dir ( **Söylemez 2009**).

Diğer laboratuvar bulguları; hiperkalemi, hiponatremi (dilüsyonel), asidoz, hipokalsemi, hiperfosfatemi ve ürik asit yüksekliğidir. Ağır proteinürisi olan hastalarda hypoalbuminemide görülebilir. Tam kan sayımında genellikle normokromik normositik anemi vardır. Serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri genellikle artmıştır. Glomerulonefritlere bağlı KBY'li çocuklarda idrar tahlilinde hematüri ve proteinüri görülür. Böbrek displazisi gibi konjenital lezyonlarla ilişkili KBY'li çocuklarda genellikle idrar spesifik dansitesi düşüktür ve idrar tahlilinde hafif bulgular vardır.

### 2.1.3.1. Asidoz

Metabolik asidoz KBY olan hemen hemen bütün çocuklarda, böbrek yetmezliği ile birlikte net asit atılımının azalmasına bağlı olarak gelişir. Bictra (1 mEq sodyum sitrat/ml) veya sodyum bikarbonat tabletleri (650 mgr= 8 mEq baz) serum bikarbonat düzeyini 22mEq/L üzerinde tutmak için kullanılır.

### 2.1.3.2. Beslenme

KBY'li hastalar böbrek fonksiyonları azaldıkça genellikle çeşitli besin öğelerinde kısıtlama yapmak zorunda kalırlar. Besinlerle alınan fosfor, potasyum ve sodyum hastaların laboratuvar değerleri ve sıvı dengesine göre kısıtlanmalıdır. KBY'li süt çocuklarında fosfor içeriği düşük formülalar sıkça kullanılmaktadır.

KBY hastalarında optimal kalori alımının ne kadar olması gerektiği bilinmemektedir, ancak en azından yaşa göre önerilen kalori alımının sağlanması önerilmektedir. Protein alımı 2,5g/kg/24 saat olmalıdır ve yüksek biyolojik değeri olan, temel olarak nitrojenli atıklardan çok kullanılabilir aminoasitlere metabolize olan proteinleri içermelidir. En yüksek biyolojik değeri olan proteinler süt ve yumurtadadır, bunları et, balık ve diğer kümes hayvanları takip eder (**Bilge ve ark 2003**).

Hastaların diyeti, yanıtı göre düzenlenmelidir. Süt çocuklarında kalori alımı, hasta tarafından tolere edildiği ölçüde formülanın içeriğinin karbonhidrat (Polycose), yağ (orta zincirli trigliserit) ve proteinle (Pro-Mod) zenginleştirilmesiyle artırılabilir. Daha büyük çocuklar ve ergenlerde ticari enteral ürünler yardımcı olabilir. Eğer ağızdan kalori alımı yetersiz olmaya devam ederse ve/veya kilo alımı ve büyüme hızı istenen düzeyde değilse, enteral tüple beslenme düşünülmelidir. Nazogastrik sonda, gastrostomi veya gastrojejunal tüple beslenme tamamlanabilir. Gündüz boluslarıyla birlikte veya tek başına sürekli gece infüzyonları sıklıkla kullanılır (**Vogt ve Avner 2008**).

KBY'li çocuklarda yetersiz alım veya diyalizle kayıp nedeniyle suda eriyen vitaminlerin eksikliği görülebilir. Bu vitaminler, Nephrocap (Fleming, Fenton, MO) gibi ilaçlar kullanılarak rutin olarak verilmelidir. Çinko ve demir sadece eksiklikleri gösterildiğinde kullanılmalıdır. Yağda çözünen A,E ve K vitamininin verilmesine genellikle gerek yoktur (**Şirin ve ark 2010**).

### 2.1.3.3. Büyüme

Kısa boy çocukluk çağı KBY'sinde en önemli uzun dönem sekellerinden biridir. Etiyolojide anahtar faktörlerden biri, KBY'li çocuklarda büyüme hormonu direnci oluşmasıdır; büyüme hormonu düzeyi artmış olmasına karşın, insülin benzeri büyüme faktörü-I(IGF-I) düzeyleri azalmıştır ve IGF-I bağlayıcı proteinlerde majör bozukluklar görülür.

Yeterli tıbbi desteğe rağmen (yeterli kalori alımı ve renal osteodistrofi, anemi ve metabolik asidozun etkin tedavisi) boyu -2 SD altında kalan KBY'li çocuklarda, farmakolojik dozlarda rekombinan büyüme hormonu (rHuGH) tedavisinden fayda görebilirler. Tedaviye 0,05mg/kg/24 saat dozunda subkutan uygulanan rHuGH ile başlanabilir, yaşa göre normal bir büyüme hızı hedefine ulaşmak için gereken doz aralıklı düzenlemeler yapılarak belirlenir **(Bilge ve ark 2003)**.

RHuGH tedavisine hasta hedef (midparenteral) boyun 50. persentiline ulaşana kadar, nihai erişkin boyuna erişene kadar veya böbrek nakli yapılanaya kadar devam edilir. Uzun dönem RHuGH tedavisi nihai erişkin boyunu anlamlı derecede artırır ve büyümenin yakalanmasını uyarır ve hastaların çoğu normal erişkin boyuna ulaşır **(Haffner ve Nissel 2008)**.

### 2.1.3.4. Renal osteodistrofi

Renal osteodistrofi terimi KBY'li hastalarda görülen birçok kemik bozukluğunu tanımlamada kullanılır. Çocuklarda en sık sekonder hiperparatiroidinin neden olduğu yüksek devinimli kemik hastalığı görülür. Kemiklerde bu durumun patolojik bulgusu osteitis fibrosa sistikadır.

Renal osteodistrofinin patofizyolojisi karmaşıktır. KBY'nin erken dönemlerinde GFR normalin yaklaşık %50'sine gerilediğinde, fonksiyonel böbrek kitlesinin küçülmesi böbreklerdeki 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesinde azalmayla birlikte aktif D vitamini (1,25-dihidroksikolekalsiferol) yapımında azalmaya neden olur. Aktif D vitamini eksikliği, kalsiyum emiliminde azalma, hipokalsemi ve paratiroid bezi aktivitesinde artışla sonuçlanır. Aşırı PTH salınımı kemik rezorpsiyonunda artışa neden olarak hipokalsemiyi düzeltmeye çalışır. KBY'nin ilerleyen evrelerinde GFH normalin %20–25'ine düştüğünde, fosfor atılımını artıran kompensatuar mekanizmaların yetersiz kalması hipokalsemi ve PTH salınımını daha fazla arttıran hiperfosfatemi ile sonuçlanır **(Wesseling ve ark 2007)**.

Renal osteodistrofinin klinik bulguları; kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı ve hafif travmalarla oluşan kırıklardır. Büyüyen çocuklarda raşitik değişiklikler, uzun kemiklerde varus ve valgus deformiteleri ve femoral epifiz başında kaymalar görülebilir. Laboratur çalışmalarında serum kalsiyumda azalma, serum fosfor ve alkalin fosfat düzeyinde artma ve artmış PTH düzeyi tespit edilir. El bilek ve diz grafilerinde metafizlerde genişlemeyle birlikte kemiklerde subperiostal rezorpsiyon görülebilir.

Tedavinin amacı, farmakolojik tedavi ve diyetin düzenlenmesiyle kemik deformitelerini önlemek ve normal bir büyüme hızı sağlamaktır. Ergen ve çocuklara fosfordan fakir diyet verilmelidir, süt çocukları fosforu düşük bir mamayla beslenmelidir. Fosfor alımını tamamen kısıtlamak mümkün olmadığından fekal fosfor atılımını azaltmak için fosfor bağlayıcılar kullanılır. Kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat en sık kullanılan fosfor bağlayıcıdır ancak kalsiyum içermeyen sevelamer gibi fosfor bağlayıcılar özellikle hiperkalsemiye eğilimi olan hastalarda kullanılmaktadır (**Schmitt ve Mehls 2008**).

Aliminyum gastrointestinal sistemden emilebildiği için ve aliminyum toksisitesine neden olabileceğinden aliminyum bazlı bağlayıcılar kontrollü kullanılabilir.

Renal osteodistrofi tedavisinin temel taşı D vitamini'dir. D vitamini; PTH düzeyi normalin 3 katından fazla olan renal osteodistrofi hastalarda veya serum fosfor düzeyi 6 mg/dL'nin altına düşürüldüğü halde hipokalsemi devam eden hastalarda endikedir. Tedaviye 0.01–0.05 mg/kg/24 saat dozunda kalsitrolle başlanır. Nadiren dihidrotaksiterol (DHT) solüsyonu (0.05–0.20mg/24 saat) kullanılabilir. Parakalsitol ve doksekalsiferol gibi hiperkalsemiye neden olmayan yeni D vitamini analogları özellikle hiperkalsemiye eğilimi olan hastalarda daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Fosfor bağlayıcılar ve D vitamini, intakt PTH düzeyi normalin 2–3 katı düzeyine ve serum kalsiyum ve fosforu yaşa göre normal sınırlarda tutacak şekilde düzenlenmelidir. Çoğu nefrolog ayrıcı dokularla kalsiyum fosfor tuzlarının birikimini engellemek için kalsiyum, fosfor çarpımını 55'in altında tutmaya çalışır (**Wesseling ve ark 2007**).

#### **2.1.3.5. Adinamik kemik hastalığı (Osteomalazik tip )**

Adinamik kemik hastalığı (düşük devinimli kemik hastalığı), KBY olan hem çocuk hem de erişkinlerde artan sıklıkla görülmektedir. D vitamini eksikliği, malabsorbsiyon, epitelyal 1- $\alpha$  hidrosilaz aktivitesinde azalma, proteinüri nedeniyle D vitamini bağlayan proteinin kaybı gibi nedenlere bağlanmaktadır. En önemli nedenleri kemiklerde aliminyum depolanması ve baskılanmış paratiroid hormon düzeyidir. PTH sentezindeki baskılanmanın



ise hastalarda gereksiz Ca karbonat, kalsitrol kullanımına ve sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda Ca yüksekliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Sıklıkla serum Ca düzeyi yüksektir ve PTH normalin en az 2 katı kadar düşüktür (**Doğan ve ark 2003**). Kemik histolojisinde osteoid artışı ve mineralizasyon defekti izlenir. Kliniğe proksimal myopati, kosta, pelvis ve vertebralarda patolojik kırıklar hâkimdir (**Yalçın ve Akpolat 2002**).

#### **2.1.3.6. Anemi**

KBY'li hastalarda anemi temelde böbreklerin çalışmaması sonucu yetersiz eritropoetin yapılması sonucu gelişir ve genellikle GFH 35 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altına düştüğünde ortaya çıkmaya başlar.

Diğer katkıda bulunması muhtemel faktörler demir eksikliği, folik asit veya vitamin B12 eksikliği ve eritrosit ömrünün kısalmasıdır. Geçmişte KBY hastaları genellikle tekrarlayan kan transfüzyonlarına ihtiyaç duysalar da, rekombinan insan eritropoetin (rHuEPO) tedavisinin kullanımına girmesi KBY hastalarında transfüzyon ihtiyacını belirgin şekilde azaltmıştır (**Vogt ve Avner 2008**). Eritropoetin, genellikle hastanın hemoglobin konsantrasyonu 10 g/dl'nin altına düştüğünde, haftada bir ile üç kez 50–150 mg/kg dozunda subkutan olarak başlanır. Doz, hemoglobin konsantrasyonunu 11–12 g/dl arasında tutacak şekilde ayarlanır. rHuEPO tedavisi alan tüm hastalara oral veya intravenöz demir desteği verilmelidir (**Bakkaloğlu ve ark 1998**). rHuEPO tedavisine dirençli hastalar, demir eksikliği, dışkıda gizli kan, kronik enfeksiyon/ enflamasyon, vitamin B12 ve folat eksikliği ve sekonder hiperparatiroidizme bağlı kemik iliği fibrozu açısından araştırılmalıdır (**Greenbaum 2008**).

#### **2.1.3.7. Hipertansiyon**

KBY'li çocuklarda sıvı yüklenmesine ve/veya glomerül hastalığıyla ilişkili aşırı renin salgılanmasına bağlı olarak hipertansiyon görülebilir. Sıvı yüklenmesinden şüphelenilen hipertansif çocuklar tuzdan fakir bir diyetle (2-3 g/24 saat) beslenmelidirler ve loop diüretiklerinden (furosemid) fayda görebilirler. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri (enalapril, lisinopril) proteinüriyle seyreden böbrek hastalığı olan tüm çocuklarda tercih edilen antihipertansif ilaçlardır çünkü son dönem böbrek yetmezliğine gidişini yavaşlatabilirler (**Levy ve ark 2002**). Anjiotensin 2 antagonistlerinin (losartan) diyabetik nefropatisi olan hastalarda kan basıncını kontrol etmede ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada etkili olduğu gösterilmiştir (**Parekli ve ark 2002**). Ancak bu ilaçları kullanırken özellikle ilerlemiş KBY olan çocuklarda böbrek fonksiyonlarını ve elektrolit dengesini yakın takip etmek gerekir. Tuz kısıtlaması, diüretikler ve ACE inhibitörleri ile kan basıncı kontrol

edilemeyen KBY’li çocuklarda kalsiyum kanal blokerleri (amlodipine, nifedipine), santral etkili ajanlar (klonidin) ve  $\beta$ -blokerler (propranolol, atenolol) kullanılabilir (Wingen ve ark 1997, Chavers ve Herzog 2004).

**Tablo 1. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyonun Sonuçları (Semizel ve Çil 2004)**

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

#### **2.1.3.8. Kardiyovasküler Hastalıklar**

GFH 60 mL / dk / 1.73m<sup>2</sup>’nin altında olan böbrek yetmezlikli hastalardan başlamak üzere kardiyovasküler hastalıklara (KVH) bağlı ölüm riski artmıştır. Böbrek yetmezlikli hastalarda KVH riski 10–30 kat daha fazladır. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında KVH prevalansı yaklaşık %40, sol ventrikül hipertrofisi prevalansı ise %75’dir (Koçak ve ark. 2000). KBY’li hastalarda en sık ölüm nedenidir. Son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeyi yavaşlatmak için kan basıncını düşürü tedaviler, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi blokajı, statinler gibi lipid düşürücü tedaviler başlanmasına rağmen KVH riski hala yüksektir (Okamura, Himmelfarb, 2009 ). KBY’li hastalarda yaş, cinsiyet ve GFR düşüklüğü KVH’yı artırır (Hui ve ark 2013). Anemi, Ca/P metabolizmasında bozukluk, homosistein düzeyinde artış, oksidatif stres elemanlarının ve inflamasyonun artması ve anti-oksidatif stres elemanlarının azalması KVH’a eğilimi artıran risk faktörleridir (Poyrazoğlu MH 2002, Qurfeld ve Mitsnefes 2008).

#### **2.1.3.9. Hiperlipidemi**

Hiperlipidemi prevalansı KBY olan hastalarda artmıştır. Bununla birlikte lipid anormalliklerinin derecesi ve tipi, böbrek fonksiyonlarının derecesine ve altta yatan hastalığa

göre değişmektedir (**Levey ve ark 1998**). Hiperlipideminin nedeni; plazma lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalmaya bağlıdır (**Yalçınkaya 2009**). Kronik böbrek yetmezliğinde; sıklıkla Tip IV nadiren Tip III hiperlipidemi görülür. Trigliserid artmış, kolesterol normal veya hafif artmıştır. VLDL, IDL artmış, LDL içeriğinde ise trigliserid / kolesterol oranı artmıştır. HDL özellikle de HDL2 azalmış. Lp(a) artmıştır. Apo CIII normale oranla 4-5 kat artarken Apo A1 ve A2 azalmıştır.

Kronik Böbrek Yetmezliğindeki Lipoprotein anomalliklerinin sebepleri;

1. Lipoprotein katabolizmasındaki azalma: Bu durum genelde enzim aktivitelerinin bozulması ile ilişkilidir. LPL, hepatik lipaz ve LCAT enzim aktiviteleri insülin resistansı, dolanan inhibitörler ve Apo oranlarının değişmesi gibi sebeplerle değişmiştir.
2. Lipoproteinlerin selüler alımında azalma: Apo CIII /Apo E oranının artması bunda önemli rol oynar.
3. Lipoproteinlerin üretiminin artması: Hiperinsülinemi ve beslenmedeki değişiklikler etkili olabilir (**Güllü 2001**).

Hiperlipidemi KVH ve atherosklerozun diğer belirtileri için majör risk faktörlerindedir. Üremik çocuklarda GFH'nın düşüşüne bağlı olarak HDL-kolesterol düzeylerinde de önemli oranda düştüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (**Novak ve ark 2010**).

#### **2.1.4. Aşılar**

KBY'li çocuklara sağlıklı çocuklara yapılan tüm aşıların aşı takvimine uygun şekilde yapılması gerekir. Tek istisna, glomerülonefrite bağlı KBY olan çocuklarda immunosupresif tedavi sırasında canlı aşılar yapılmaz (**Koşan 2002**). Ancak böbrek nakli yapılmadan önce tüm canlı aşılar (kızamık-kızamıkçık-kabakulak, suçiçeği) yapılmaya çalışılmalıdır, çünkü bu aşıların immun sistemi baskılanmış hastalarda kullanılması önerilmemektedir. KBY olan tüm çocuklara her yıl grip aşısı yapılmalıdır. KBY'li çocukların aşılarla yetersiz yanıt verdiği gösterilmiştir (**Mir 1997, Vogt ve Avner 2008**).

#### **2.1.5. İlaç dozlarının ayarlanması**

Birçok ilaç böbreklerden atıldığı için, KBY'li olan hastalarda ilaçların etkisini en yüksek dereceye çıkarmak ve toksisite riskini azaltmak için ilaç dozlarının ayarlanması gereklidir. Doz ayarlanmasında kullanılacak yöntemler dozlar arasındaki sürelerin uzatılması, ilaç dozunun azaltılması veya her ikisidir (**Vogt ve Avner 2008, Sönmez 2009**).

### 2.1.6. Hastalığın ilerleyişi

KBY olan çocuk ve erişkinlerde böbrek fonksiyonlarını düzeltecek kesin bir tedavi olmasa da; hastalığın ilerleyişini yavaşlatmada etkili olabilecek bazı yöntemler mevcuttur. Hipertansiyonun iyi kontrolü tüm KBY hastalarında önemlidir. ACE inhibitörleri veya anjiotensin-II blokerleri kronik proteinürik böbrek hastalığı olan hipertansif çocuklarda antihipertansif ilaç seçeneğidir. Bu ajanlar, ciddi proteinürisi olan KBY'li çocuklarda hipertansiyonları yoksa bile önerilir. Serum fosfor düzeyi yaşa göre normal düzeyde tutulmalıdır ve kalsiyum fosfor çarpımı böbreklerde, damar ve diğer dokularda kalsiyum fosfor depolanmasını azaltmak için 55'in altında olmalıdır. Enfeksiyöz komplikasyonlarının ve dehidratasyon ataklarının uygun tedavisi böbrek parankiminde daha fazla kayıp olmasını engeller.

Diğer uygun öneriler eritropoetin tedavisiyle aneminin düzeltilmesi, sigara içiminin önlenmesi, nonsteroid antiinflatuar ilaçların düzenli kullanımının azaltılması ve hiperlipideminin kontrol edilmesidir. Erişkinlerde protein alımının kısıtlanmasının faydalı olduğu gösterilmişse de KBY'li çocuklarda büyüme gelişme üzerine istenmeyen etkileri olabileceğinden bu öneri tavsiye edilmez.

#### 2.1.6.1. Son dönem böbrek yetmezliği

Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY), hastanın böbrek fonksiyon bozukluğunun artık vücudun dengesinin ve sağ kalımın maksimum tıbbi tedaviye karşın kalan böbrek fonksiyonlarıyla sağlanamayacak düzeye ulaşması demektir. Bu noktada, böbrek replasman tedavisi (diyaliz veya böbrek nakli) gerekli hale gelir. SDBY olan hastalar için en büyük hedef başarılı böbrek naklidir. Çünkü en normal yaşam tarzını, aile ve çocuk için rehabilitasyon ihtimalini sağlar (Vogt ve Avner 2008, Şirin ve ark 2010).

Diyalize başlamak için en uygun zaman hastanın biyokimyasal ve klinik özelliklerine dayanır. Hastanın GFH değeri ( kreatinin klirensi ile ölçülür ) 10-15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>e düştüğünde diyaliz tedavisine başlanması ortak görüştür. Diğer özel endikasyonlar; tedaviye cevap vermeyen sıvı yüklenmesi, elektrolit dengesizliği, asidoz, büyüme geriliği veya halsizlik, bulantı ve okul başarısında bozulma gibi üremik semptomlardır (Demir ve Tonbul 2005). Çocuk ve genç erişkinlerde SDBY bağlı ölümlerin 1/4'ü kardiyovasküler kaynaklıdır. Genel olarak çoğu nefrolog diyalize ciddi sıvı ve elektrolit bozukluğu, malnütrisyon ve üremik semptomlar ortaya çıkmadan başlama eğilimindedir (Civilibal ve ark 2006).

### **2.1.7. Tedavi**

KBY'nin tedavisinde amaç; GFH' de ilerleyici kayıp sonucu azalmış böbrek fonksiyonlarını yerine koymak, böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesini yavaşlatmaktır. KBY'li çocukların takipleri multidisipliner hizmet sağlayabilen merkezlerde yapılmalıdır (sosyal hizmetler, beslenme ve psikolojik destek).

KBY'nin yönetimi, hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının yakın takibini gerektirir. Rutin olarak uygulanması gereken kan tahlilleri, hemoglobin düzeyi ve serum elektrolitleri, kan üre nitrojeni, keratinin, kalsiyum, fosfor albumin ve alkalin fosfataz düzeyidir. İntakt paratiroid hormon (PTH) düzeyinin aralıklı olarak ölçülmesi ve kemik grafileri renal osteodistrofilerinin erken bulgularını tespit etmekte yararlı olabilir. KBY'nin komplikasyonu olan sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyak fonksiyonlarda bozulmayı göstermek için aralıklı ekokardiografi çekilmelidir.

#### **2.1.7.1. Sıvı elektrolit yönetimi**

KBY'li bir çocuk, uygun bir diyetle dengelenen sodyum alımıyla normal sodyum-su dengesini korur. Ancak, böbrek yetersizliği böbrek displazisine bağlı olan süt çocukları ve çocuklar poliürik olabilirler ve idrarla anlamlı derecede sodyum kaybedebilirler. Bu çocuklar sodyum desteği ile birlikte yüksek hacimli düşük yoğunlukta kalorili beslenmeden fayda görürler. Diğer yandan kan basıncı yüksek, ödem ve kalp yetersizliği olan çocukların sodyum kısıtlamasına ve diüretik tedavisine ihtiyacı vardır. KBY olan çocuklarda diyaliz tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetersizliği gelişene kadar nadiren sıvı kısıtlaması gerekir.

KBY'li çoğu çocukta, diyaliz başlanacak seviyede böbrek fonksiyonlarında bozulma olana kadar potasyum dengesi sağlanır. Hiperkalemi ancak orta derecede böbrek yetersizliği olan diyetle fazla potasyum alan, ciddi asidoz veya hiporeninemik hipoaldesteronizmi olan (renin salgılayan jukstaglomeruler aparatın hasarına bağlı) hastalarda gelişebilir. Hiperkalemi diyetle potasyum alımı kısıtlanarak, oral alkalize edici ajanlar kullanılarak ve/veya (kayeksalat) barsaklarda K bağlayıcı preparatlarla ile tedavi edilir.

#### **2.1.7.2. Diyaliz**

Diyaliz böbrek fonksiyonlarının akut veya kronik olarak bozulması sonucu ortaya çıkan sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesi bozukluklarını düzeltmek, endojen toksinleri uzaklaştırmak ve zehirlenmelerde toksik maddeyi vücuttan atmak amacıyla uygulanan bir tedavi yöntemidir. Akut böbrek yetersizliği ve zehirlenmelerde böbrek fonksiyonlarında düzelme olana kadar ya da zehirlenmeye yol açan toksik madde vücuttan uzaklaştırılana kadar geçici ve kısa süreli bir

tedavi yöntemi olarak uygulanan diyaliz, son dönem böbrek yetersizliğinde transplantasyona kadar düzenli olarak sürdürülür (Schnöder ve Geary 2008, Şirin ve ark 2010).

Çocuklarda diyaliz tedavisi periton diyalizi ya da hemodiyaliz şeklinde uygulanabilir; ayrıca hemofiltrasyon, hemodiafiltrasyon gibi yöntemlerden de yararlanılabilir. Her yönetimin primer hastalığa ve hastaya göre değişen bazı özellikleriyle farklı açılardan birbirlerine üstün yönleri vardır.

Kronik böbrek hastalığı olan bir çocukta kreatinin klirensinin 10–15 mL/ dk /1.73 m<sup>2</sup>'nin altına inmesi sürekli diyaliz endikasyonudur. Konservatif yöntemlerle kontrol edilemeyen üremik belirtiler, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesi bozukluklar da diyalize başlamak açısından uyarıcı bulgulardır.

#### **2.1.7.2.1. Periton diyalizi**

Periton diyalizi peritonun kapiller damarlardan zengin yarı geçirgen bir zar oluşundan yararlanarak uygulanan bir yöntemdir. Normalde periton sıvısı, plazma ile kimyasal ve osmotik bir denge içindedir. Su, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum, sülfat, üre, kreatinin ve ürik asit peritondan kolayca geçebilen maddelerdir. Proteinlere karşı ise periton zarı yarı geçirgendir (Ceylan ve arkadaşları 2008). Periton sıvısı ile kan arasındaki madde alışverişi difüzyon ve konveksiyon ile olur. Peritondaki sıvının osmolaritesi artırıldığında ekstraselüler alandaki su ve bununla birlikte elektrolitler, toksinler ve metabolizma ürünleri periton boşluğuna kolayca geçebilir. Periton diyalizi için kullanılan sıvılar potasyum dışında tüm elektrolitleri ekstraselüler sıvıdaki konsantrasyonlarına eş miktarda içerirler (Yalçınkaya F ve ark 1997, Koşan ve ark 2002). Sıvının glukoz içeriği osmolalite yükseltmek amacıyla 1,5 g/dL gibi yüksek bir orandadır. Ağır sıvı yükü bulunan hastalarda sıvının daha kolay atılabilmesi için osmolalitesi daha yüksek, 2,5 g/dL ve 4,2 g/dL glikoz içeren diyaliz sıvıları da kullanılabilir. Diyaliz sıvıları karına yerleştirilen bir kateter aracılığı ile periton boşluğuna verilir, bir süre bekletilir ve geri alınır (Verrina ve Perfuna 2008).

Çocuklarda periton yüzeyinin vücut ağırlığına oranı erişkinlerden yüksektir, yaklaşık 2 kat fazladır. Bu nedenle periton diyalizi çocuklarda erişkinlere oranla daha etkin bir tedavi yöntemidir (Aksu ve ark 1997). Prematürel de dâhil tüm çocukluk dönemlerinde kolayca uygulanabilir. Periton diyalizi bu özellikleri nedeniyle gerek akut, gerekse kronik böbrek yetmezliğinde diyaliz gerektiğinde öncelikle seçilecek yöntemdir. Kontrendikasyonu yoktur. Geçirilmiş karın ameliyatları, karın duvarı defektleri ve peritondaki yapışıklıklar ve şiddetli kanamalar uygulamayı güçleştirebilir (Sorkin ve Bloke 2003).

Akut periton diyalizi çoğu kez lokal anestezi ile perkütan olarak yerleştirilen özel olarak hazırlanmış sentetik sert bir kateter aracılığı ile uygulanır; kateterin cerrahi yöntemle de yerleştirilmesi mümkündür (**İleri ve ark 2007**).

Elle yapılan akut periton diyalizi uygulamasında karın boşluğuna bir defa 30–40 mL/kg, 37°C'ye ısıtılmış diyaliz sıvısı verilir, 20–30 dk beklemeden sonra yer çekimi ile geri alınır. Bu işlem otomatik makine ile de yapılabilir. Akut diyaliz genellikle 48- 72 saat sürdürülür, daha uzun sürdürülme gereği olursa kateter değiştirilir (**Yavaşcan ve ark 2003**).

Son dönem böbrek yetersizliğindeki hastaların transplantasyona kadar yaşamlarını sürdürme amacıyla uygulanacak periton diyalizi çocuk yaş grubunda seçilecek yöntemdir. Periton diyalizi evde uygulanabilir, çocuğun normal sosyal ve okul yaşantısı sürdürmesine olanak sağlar. Hemodiyalize göre daha iyi kan basıncı ve sıvı dengesi kontrolü sağlar. Ciddi anemi ve transfüzyon gereksinimi nadirdir, osteodistrofi daha iyi kontrol altına alınır ve kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar seyrekler. Diyet ve sıvı alımında kısıtlama gerekmez (**Kostic ve ark 2010, Warady 2007**).

Periton diyalizinin en önemli komplikasyonu enfeksiyondur. Kateter çıkış yeri ve tünel enfeksiyonunun yanı sıra peritonit de gelişebilir. Peritonit tanısı diyaliz sıvısının bulanık, lökosit sayısının > 100/mm<sup>3</sup> ve lökositlerin en az %50'sinin polimorf nüveli lökosit olması ile konur. Ayrıca karın ağrısı, ateş ve diyalizat kültüründe bakteri üremesi de olabilir. Peritonit tedavisinde vankomisin ya da teikoplanin ile birlikte sefalosporin ya da aminoglikozid intraperitoneal uygulanır. Kateter tipleri ve bağlantıları, kateter yerleştirme yöntemi, diyaliz uygulama yöntemlerindeki sürekli gelişmelerle ve asepsi-antisepsiye özen gösterilerek bu tür enfeksiyon komplikasyonları giderek azalmaktadır (**Şirin ve ark 2010, Ceylan ve ark 2012**).

Kronik periton diyalizinde uzun süre periton boşluğunda kalabilen sorun yaratmayacak silastik özel kateterler kullanılmaktadır (**Vindya ve ark 2010**). Genellikle cerrahi yöntemle takılan bu kateterlerin dakrondan yapılmış tek ya da çift (keçe) manşonu vardır. Kateterin ciltten giriş yeri ile periton boşluğuna giriş yeri arasında bir tünel oluşturulması ve manşon aracılığı ile kateterin dokularla bütünleşmesi sağlanır, böylece enfeksiyon etkenlerinin periton boşluğuna ulaşması engellenir (**Ekim ve ark 1993**). Kateter yerleştirildikten genellikle 3 hafta sonra düzenli periton diyalizine başlanır. Bu beklemede amaç yara iyileşmesinin sağlanması, manşonların doku ile bütünleşerek sıvı sızıntısının ve enfeksiyon etkenlerinin girişinin engellenmesidir. Bu süre içinde kateterin tıkanmaması için heparinli diyalizat ile haftada 1-2 kez yıkama yapılır (**Warady ve Andrews 2008**).

Kronik periton diyalizi uygulamasında çeşitli yöntemler seçilebilir. Sürekli ayaktan periton diyalizi, otomatik makineyle yapılan periton diyalizi, aralıklı periton diyalizi şeklinde uygulanabilir. Sürekli ayaktan periton diyalizinde hasta günde 4- 5 kez periton boşluğuna diyaliz sıvısı doldurur, 4–8 saat beklemeden sonra yer çekimi ile boşaltılır. Sürekli ultrafiltrasyon olduğu için metabolik olarak ve sıvı dengesi yönünden en iyi denge bu yöntem ile sağlanır (**Oymak ve Akpolat 2012**). Hasta hastaneye ya da bir makineye bağımlı değildir. En önemli dezavantajı hastanın sürekli karnında sıvı ile dolaşması ve her değişimde bağlantıları yeniden yapma gereğidir (**Şirin ve ark 2010**). Enfeksiyon riski otomatik cihazla yapılan oranla daha yüksektir. Otomatik makine ile uygulanan periton diyalizinde diyaliz sıvısının ısıtılması, verilecek sıvı miktarı, karında kalış süresi, verilmesi ve boşaltılması otomatik makine tarafından düzenlenir (**Yalçınkaya ve ark 1998**). Otomatik makine destekli periton diyalizi akut diyaliz gereksinimi olduğunda da seçilen bir yöntemdir. Evde kullanım için küçük boyutlu otomatik makineler geliştirilmiştir. Otonomik makine kullanımında en sık seçilen yöntem hastanın gece boyu diyalizde kaldığı ve gün içinde normal yaşantısını sürdürdüğü aralıklı periton diyalizidir. Evde periton diyalizi uygulayacak hastaların ve ailelerin bu konuda eğitilmeleri gereklidir (**Wesseling ve ark 2007**).

#### **2.1.7.2.2. Hemodiyaliz**

Hemodiyaliz kandaki solütlerin vücut dışında yarı geçirgen bir zardan difüzyonla diyaliz sıvısına geçmesini ve ekstraselüler sıvı yükünün ultrafiltrasyonla atılmasını sağlayan bir yöntemdir. Hemodiyaliz akut böbrek yetersizliği ve zehirlenmelerde geçici, son dönem böbrek yetersizliğinde transplantayona kadar sürekli olarak uygulanabilir (**Düşünel, Poyrazoğlu 2003**).

Hemodiyaliz uygulanabilmesi için dolaşıma ulaşarak yeterli kan akımının vücut dışına alınması gereklidir. Sürekli hemodiyaliz uygulanması gereken çocuklarda erişkinlerde olduğu gibi arteriovenöz fistüller oluşturularak dolaşıma ulaşım sağlanır. Sefalik ven ve radyal arter bu amaçla en sık kullanılan damarlardır. Yeterli kan akımı sağlayacak fistüllerin oluşturulması 20 kg'ın altındaki çocuklarda güçtür (**Düşünel, Poyrazoğlu 2003**). Bu çocuklarda sentetik damar greftleri, şantlar ya da cerrahi olarak internal juguler vene yerleştirilen kalıcı kateterler aracılığıyla hemodiyaliz uygulanabilir. Greft ve kateterlerde tromboz ve enfeksiyon riski yüksektir, asepsiye özen gösterilerek dikkatle kullanılmalıdır (**Daugirdas ve Von Store 2003**).



Hemodiyalizde hastanın heparinle pıhtılaşması önlenmiş olan kanı selülöz, poliakrilonitrit ya da polisülfon gibi maddelerden yapılmış kılcal lifler içinden ya da paralel plaklar diyalizör arasından geçer. Zarın diğer yüzünde kan ile ters yönde akım gösteren diyaliz sıvısı vardır. Diyaliz sıvısı normal ekstraselüler sıvı bileşimine benzer, ancak potasyum konsantrasyonu 1-3 mEq/L'dir (**Mir ve ark 1992**). Ultrafiltrasyon diyaliz makinesindeki pompaları ile kanın hidrostatik basıncını artırarak ya da diyalizatta negatif basınç oluşturularak sağlanır. Kullanılacak diyalizör hastanın yaşı ve metabolik durumuna uygun olmalıdır. 30 kg ve üzerindeki çocuklardaki erişkinlerde kullanılan diyalizörler kullanılabilir, daha küçükler için ise daha düşük yüzeyli diyalizörler ve vücut dışına total kan volümünün %10'undan daha az bir miktarda kan alarak çalışan sistemler kullanılmalıdır. Kronik diyaliz uygulanan çocuklarda genellikle haftada 3 kez 4-6 saat süre ile diyaliz yapılması gerekir (**Chand ve Ramage 2008**).

Hemodiyalizde solütlerin klirensleri molekül ağırlıkları ile ters orantılıdır. Molekül ağırlıkları 300-1500 arası olan orta büyüklükteki moleküllerin böbrekle kolayca atılabilmesine karşın diyalizle atılmaları güçtür. Bu nedenle üremik belirtiler ortaya çıkabilir. Böbrekte filtre olduktan sonra geri emilen solütler, örneğin aminoasitler ise diyalizle kaybedilir ve eksiklikleri ortaya çıkabilir (**Mir ve ark 1992**).

Hipotansiyon çocuklarda hemodiyalizin en önemli komplikasyonudur. Kaçınmak için uygun boyda diyalizörler kullanılmalı, oluşursa serum fizyolojik, albumin, mannitol infüzyonları yapılmalıdır. Rahatsız edici bir başka komplikasyon da kas kramplarıdır.

Dengesizlik sendromu diyaliz sırasında ya da hemen sonrasında oluşabilen sistemik ve nörolojik bulgular tablosudur. Acil hemodiyaliz gerektiren akut böbrek yetersizliği ve kronik diyalize yeni başlayan kronik böbrek yetersizliği hastalarında ve üre düzeyi çok yüksek olan hastalarda bu sendrom siktir. Huzursuzluk, baş ağrısı, görme bulanıklığı, kas kasılmaları, bulantı, kusma ile tanınır (**Utaş ve Akpolat 2003**). Uyum bozuklukları ve koma olabilir. Bu sendromun gelişiminden serebrospinal sıvı pH'sında ani değişiklikler ve plazma solüt konsantrasyonunun diyalizle ani düşürülmesi sonucu gelişen beyin ödemi sorumlu tutulmaktadır. Diyalizin yavaş uygulanarak solüt klirensinin düşük tutulması, başlangıçta kısa süre sık diyaliz uygulanması ve mannitol infüzyonu ile dengesiz sendromu önlenabilir (**Mir ve ark 1992, Symons ve Watkins 2007**).

Hemodiyalizin dolaşıma ulaşım güçlükleri nedeniyle küçük çocuklarda uygulanması kolay olmayabilir. Haftanın üç günü hastaneye gelme ve bir makineye bağımlı olma hastanın yaşantısını olumsuz etkileyebilir.

Hastanın diyaliz aralarında diyetine ve sıvı alımına özen göstermesi gerekir. Ayrıca hemodiyalizde kan kaybı ve anemi siktir, kan yoluyla bulaşan viral hastalıklar daha kolay alınabilir. Peirton diyalizinin yetersiz kaldığı, komplikasyonlar nedeniyle uygulanamadığı ya da hastanın istediği durumlarda hemodiyaliz çocuklarda da seçilecek bir yöntemdir (Levy ve ark 2002).

### **2.1.7.3. Transplantasyon**

Son dönem böbrek yetmezliğindeki çocuk hastaların tedavisinde uygulanacak en iyi yöntem transplantasyondur. Başarılı bir transplantasyonla böbrek yetersizliği nedeniyle ortaya çıkmış olan büyüme-gelişme geriliği nörolojik ve psikososyal bozukluklar, anemi ve osteodistrofi düzelerek daha iyi bir yaşam kalitesi sağlanabilir.

Böbrek transplantasyonu canlı bir vericiden ya da kadavradan alınan böbrek kullanılarak yapılabilir. Transplantasyon kararı mutlaka aile ile birlikte verilmeli, canlı verici ya da kadavra transplantasyonu seçenekleri aile ile tartışılarak belirlenmeli ve varsa uygun verici adaylarının saptanabilmesi için incelemeler yapılmalıdır. Alıcının mümkünse primer hastalığı saptanmalı, üropatiler nedeniyle oluşan böbrek yetersizliklerinde gerekiyorsa üriner sistem düzeltici operasyonları yapılmalı, beslenme, anemi, osteodistrofi tedavileriyle hasta en iyi duruma getirilmeli, akut ve kronik enfeksiyonlar araştırılarak varsa tedavi edilmelidir. Hastanın tüm aşıları yapılmış, ciddi sistemik hastalıklar (kardiyovasküler, gastrointestinal, hepatik, pankreatik) dışlanmış ya da tedavi edilmiş olmalıdır. Ayrıca hastanın psikolojik durumunun ve tedaviye uyumunun iyi olması gereklidir. Ağır zeka geriliği olan çocuklar transplantasyon için uygun adaylar değildir (Ekim 2009 ).

SDBY'liğine ulaşıldığında uygun canlı verici varsa hemen transplantasyon yapılabileceği gibi (pre-emptif transplantasyon) bir süre diyaliz diyaliz tedavisi uygulandıktan sonra da yapılabilir. Uygun canlı vericisi olmayan çocuklar kadavradan transplantasyon bekledikleri süre içinde yaşamlarını diyaliz ile sürdürürler. Renal aplazi, hipoplazi, displazi gibi nedenlerle yeni doğan ve erken süt çocukluğunda son dönem böbrek yetersizliği gelişen hastalarda cerrahi teknik sorunlar, yüksek tromboz ve rejeksiyon riski nedeniyle diyaliz tedavisi ile yaşam sürdürülerek transplantasyon ertelenmeye çalışılır. 2 yaşın altında yapılan transplantasyonlarda greft kaybı ve mortalite oranının belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir. Transplantasyonunun kadavradan yapılmış olması greft kaybını ve mortalite oranını artırır. Alıcının 5 yaşın üzerinde olması greft kaybını azaltan ve hasta sağ kalım süresini artıran bir faktördür.

Beyin ölümü gerçekleşen, hipertansiyon, primer böbrek hastalığı veya böbrek yetersizliği, metastazsız primer merkez sinir sistemi ve deri tümörleri dışında maling hastalığı olmayan kadavralardan alınan böbrekler transplantasyonda kullanılabilir. Sistemik bakteriyel enfeksiyon, HIV olmamalı ve hepatit serolojiler negatif bulunmalıdır. Soğuk iskemisi zamanı 48 saati geçmemelidir. Alıcı verici arasında kan grubu uyumu ve çapraz karşılaştırmanın negatif olması aranır. Canlı vericiden yapılan transplantasyonlarda 5 yıllık sağ kalım süresi %80 iken, kadavradan yapılanlarda bu oran %66'dır. Ancak yeni immunsupresif ilaçlarla giderek artan greft sağ kalım oranları beklenmektedir.

#### **2.1.7.3.1. Doku uyumu**

HLA doku gruplarının uyumu transplante böbreğin yaşam süresi açısından önemlidir. Canlı verici söz konusu olduğunda en iyi verici tüm HLA gruplarının aynı olduğu tek yumurta ikizi ve kardeşleridir. Anne-bebek ve haplotip uyumu olan kardeşlerden yapılan transplantasyonlarda da sağkalım süresi iyidir. Anne ve baba verici olduğunda Mendel kalıtım kurallarına göre bir haplotip babadan bir haplotip anneden aldığı için HLA uyumu %50'dir. Kardeşlerde ise haplotip uyumu %100, %50 ya da uyumsuz olabilir.

Yeni ve etkin immunsupresif ilaçlar ile HLA doku uyumunun greft yaşam süresi üzerindeki etkisinin eskisi kadar önemli olmadığını düşünen ve alıcı ile verici arasında ABO kan grupları uyumu yanı sıra verici lenfositleri ile alıcı serumu arasında yapılacak çapraz karşılaştırmanın negatif olmasının transplantasyonun başarısı için yeterli olduğunu savunanlar da vardır. Ancak birden fazla transplantasyon gereken hastalarda iyi HLA uyumu ile HLA antikor tirelerinin düşük kalmasının rejeksiyon olasılığını azalttığı bilindiğinden ilk transplantasyonda mümkün olan en iyi doku uyumunun seçilmesinin önemi açıktır (**Şirin ve ark 2010**).

#### **2.1.7.3.2. İmmunosüpresifler**

Transplante böbreğin yabancı bir protein olarak alıcının immün sistemini uarması sonucu hücrel ve humoral mekanizmalarla ortaya çıkacak rejeksiyonu engellemek için kortikosteroidler, siklosporin A, takrolimus, mikofenolat mofetil, azatioprin, sirolimus, antilenfosit ve antitimosit globülinler, monoklonal antikorlar, hümanize/kimerik monoklonal antikorlar gibi çeşitli immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır (**Tönshoff ve Melk 2008**). Bu ilaçlar çeşitli kombinasyonlar içeren değişik protokollere göre uygulanmaktadır. Hastanın tedaviye uyumu, ilaç kan düzeyleri, nefrotoksisite, enfeksiyon ve rejeksiyon açısından yakın izlem gereklidir.

### **2.1.7.3.3. Rejeksiyon**

Akut ve kronik rejeksiyonda hücrel ve humoral mekanizmalar greftin hasar görmesine neden olur. Akut rejeksiyon erken greft kaybının en önemli nedeni ve uzun sürede greft sağ kalımının belirleyicisidir. Transplantasyonu izleyen ilk 2 ay içinde çocukların yarısında rejeksiyon görülür. Rejeksiyonda transplante böbrekte şişme, duyarlılık artışı, ateş yükselmesi, hipertansiyon, oligüri ve serum kreatininde artış olabilir, ultrasonografide böbreğin şişkin ve kortikal ekojenitenin artmış olduğu, sintigrafide böbrek kan akımının azaldığı görülür. Biyopsi ile tanı kesinleştirilir. Benzer bulgular uygulanan immünosüpresif ilaçların yan etkisi ya da toksisitesi, böbrek hastalığının greftte tekrarlaması ve akut tübüler nekroz sonucu da ortaya çıkabileceğinden ayırıcı tanı dikkate alınmalıdır (**Cochat ve hebert 2008, Şirin ve ark 2010**).

### **2.1.7.3.4. Transplantasyon sonrası karşılaşılan sorunlar**

Transplantasyon sonrası erken greft kaybının en önemli nedeni akut rejeksiyon daha sonra cerrahi komplikasyonlar, hipoksik hasar, akut tübüler nekroz, greftte tromboz, enfeksiyonlar, hemorajik ve kardiyovasküler komplikasyonlardır. Kronik allogreft nefropatisi, primer hastalığın tekrarlaması, lenfoproliferatif hastalıklar ve tümörler de transplantasyon sonrası karşılaşılabilen sorunlardır.

Cerrahi komplikasyonlar üreterovesikal anastomozdan kaçak, üreter nekrozu, pıhtı, hematoma ya da üreterovesikal stenoz, arteriyel tromboz ve stenoz olarak sayılabilir. Tedavileri cerrahi olarak yapılır.

Primer hastalığın tekrarlaması transplantasyon sonrası sorun yaratabilir. Özellikle fokal segmental glomeruloskleroz ve membranoproliferatif glomerulonefritte (tip II) tekrarlama sıklığıdır. Ayrıca hemolitik üremik sendrom, Henoch-Schönlein nefropatisi, Ig A nefropatisi de greftte tekrarlayabilir. Hiperoksalüri, oksaloz, sistinoz, Fabry hastalığı da greftte hasara neden olabilir. Ailevi Akdeniz Ateşi'nde amiloid nefropati nedeniyle tansplantasyon yapılmış hastalarda kolşisin tedavisinin kesilmesi greftte amiloid birikimine neden olabilir.

Transplantasyonu izleyen birinci yılda en sık ölüm nedeni enfeksiyondur. Epstein-Barr virus enfeksiyonu (EBV) ve sitomegalovirus enfeksiyonu (CMV) sık görülür. Bu nedenle transplantasyon öncesi alıcı ve vericide bu viruslerin varlığı araştırılmalı, CMV seronegatif alıcıya CMV (+) vericiden böbrek nakli gerektiğinde anti-CMV immünglobulin tedavisi yapılmalıdır. Ayrıca transplantasyon sonrası antiviral (ganciclovir) tedavi de verilebilir. CMV enfeksiyonu greftte hasar yaparak rejeksiyon ve greft kaybı nedeni olabilir. Enfeksiyon

birden fazla organı tuttuğunda immünoşpresif tedavi dozu azaltılmalı ya da kesilmelidir. EBV, polyoma BK virus, varicella-zoster, herpes virus ve hepatit virusu enfeksiyonları da greft hasarına neden olabilir. Bu enfeksiyonlarda da immünoşpresif tedavinin azaltılması ya da kesilmesi gerekir. Ayrıca antiviral tedavi ve immünglobulin tedavisi de uygulanır. Pnömocystis carini enfeksiyonu ise trimetoprim-sulfametaksazol proflaksisi ile önlenir.

İmmünoşpresifler EBV ve CMV replikasyonunu artırarak lenfoproliferatif hastalıklara ve tümörlere neden olabilir. Lenfoproliferatif hastalık yüksek ateş, lenfadenopati, mediastende ve karında kitle, gastrointestinal kanama, obstrüksiyon, asit, konvülsiyon ve nörolojik bulgulara yol açar, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (Neu ve dharnidharka 2008, Şirin ve ark 2010).

#### **2.1.7.3.5. Büyüme ve gelişme**

Transplantasyon sonrası büyüme, psikososyal ve cinsel gelişmede hızlanma, mental ve nörokognitif durumda düzelme saptanır. Transplantasyon sonrası steroid tedavisinin sürmesinin boy uzaması üzerine olumsuz etkileri olabileceğinden mümkün olan en düşük doz ve gūnaşırı uygulama ile bu olumsuzluk en aza indirgenmelidir. Steroid içermeyen protokollar da gündeme gelmekle birlikte rejeksiyon olasılığını artırmaları nedeniyle pek kabul görmemektedir. Ağır boy kısalığı olan çocuklarda transplantasyon öncesi ve sonrası büyüme hormonu uygulanabilir (Şirin ve ark 2010).

## 2.2.OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN SİSTEMLER

### 2.2.1.Serbest radikaller

En dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla çiftleşmemiş elektron içeren reaktif moleküllerdir. Ana iskeletinde oksijen içeren radikallere serbest oksijen radikalleri adı verilir. Serbest radikaller bütün canlı hücrelerde fizyolojik miktarlarda üretilirler. Aşırı üretildiklerinde hücre ve doku hasarına neden olurlar. Serbest radikallerin bu etkileri antioksidan adı verilen kimi enzim ve moleküller tarafından ortadan kaldırılır. Bütün organizmalarda serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasında hassas bir denge vardır. Oksidatif stres; serbest oksijen radikallerinin üretimi ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Serbest radikal reaksiyonları lipit, protein ve polisakkaritlerin oksidasyonuna ve DNA hasarına neden olarak önemli ölçüde toksik biyolojik etki gösterirler(Saugstad 1996) çoğu hastalıklarda artmış reaktif oksijen partikülleri hastalığın sebebi değildir, primer bozukluğa ikincil olarak oluşurlar ve ardından patogeneizde yer alırlar (Çavdar ve ark 1997). Serbest radikal hasarı başta diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, astım, böbrek hastalıkları, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit gibi 100'den fazla hastalığın patogeneizinde suçlanmışır (Saugstad 1996).

Son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında serbest oksijen radikallerinin böbrek hastalıklarında patofizyolojik önemleri saptanmıştır. Minimal lezyon hastalığı, membranöz nefropati gibi glomeruler hastalıklar, post-iskemik ve toksik (sisplatin, gentamisin, kontrast ilaçlar, myoglobinüri, hemoglobinüri vb) sebeplerle oluşan akut böbrek yetmezliği ve pyelonefrit serbest oksijen radikallerin patogeneizde rol oynadığı düşünülen böbrek hastalıklarındandır. SOR kaynakları böbrek hücreleri, nötrofiller veya dolaşımdaki diğer hücreler olabilir (Başkol ve Köse 2004). Glomerüler mesangial hücreler kompleman 5b-9-membran kompleksleriyle reaksiyona girdiklerinde SOR sentezleyebilirler. Böbreklerde oluşan ve doku hasarına yol açan oksidan radikaller böbreğin antioksidan savunma sistemleriyle temizlenirler. Kronik böbrek yetmezliğinde ise SOR'ler artmış, antioksidan savunma ise azalmıştır. Bozulan bu denge üremiye bağlı aneminin ve atherosklerozun patogeneizinde de rol oynar (Çavdar ve ark 1997).

Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada SOR'lar oluşur. Tablo 2'de SOR'ların in vivo ortamda kaynakları görölmektedir.

**Tablo 2:** Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları (Çavdar ve ark 1997)

**I - Normal biyolojik işlemler**

- 1 - Oksijenli solunum
- 2 - Katabolik ve anabolik işlemler

**II - Oksidatif stres yapıcı durumlar**

- 1 - İskemi - hemoraji - travma - radyoaktivite - intoksikasyon

- 2 - Ksenobiotik maddelerin etkisi

a-) İnhale edilenler

b-) Alışkanlık yapan maddeler

c-) ilaçlar

- 3 - Oksidan enzimler

a-) Ksantin oksidaz

b-) İndolamin dioksigenaz

c-) Triptofan dioksigenaz

d-) Galaktoz oksidaz

e-) Siklooksigenaz

f-) Lipooksigenaz

g-) Monoamino oksidaz

- 4 - Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu

5 - Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eosinofil, endotelial hücreler)

- 6 - Uzun süreli metabolik hastalıklar

- 7 - Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara

**III - Yaşlanma süreci**

Hücre ve dokularda meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri hücre metabolizmasında oksijen içeren pek çok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir (**Natio ve ark 2010**). Bu kimyasal reaksiyonlar sırasında oksijen elektron transport zincirinde suya kadar indirgenirken her basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır;

En önemli serbest oksijen radikalleri şunlardır;

- 1)  $O_2^-$  (süperoksit radikali)
- 2)  $H_2O_2$  (Hidrojen peroksit)
- 3)  $HO^-$  (Hidroksil radikali)
- 4)  $O_2^{\uparrow\downarrow}$  (Singlet oksijen)

#### **2.2.1.1. Süperoksit radikali( $O_2^-$ )**

Süperoksit radikali, kendisi zayıf bir serbest oksijen radikali olmakla birlikte,  $H_2O_2$ 'nin ana kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonlarını redükleyici etkisi vardır. Mitokondride tüketilen oksijenin %1-5'i süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive olan fagositik hücrelerde fazla miktarda süperoksit üretimi olmaktadır. Anti bakteriyel etki için gerekli olan süperoksit radikali, aynı zamanda daha reaktif olan radikallerin oluşumunu da tetiklemektedir (**Akkuş 1995, Kılınç ve ark 2002**).

#### **2.2.1.2. Hidrojen peroksit( $H_2O_2$ )**

Serbest radikal değildir. Ancak metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olmasından dolayı oksitleyici olarak kabul edilmektedir. Hidrojen peroksidin kaynağı süperoksit radikalleridir.

Hidrojen peroksit, proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile reaksiyona girerek yüksek oksidasyon özelliği olan reaktif demir formlarını oluşturmaktadır. Reaktif demir, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatmaktadır (**Akkuş 1995, Jensen 2003**).

#### **2.2.1.3. Hidroksil radikali( $HO^-$ )**

Hidroksil radikali, en reaktif radikal olarak bilinir. Fagositoz ve çeşitli çeşitli enzimatik katalizlerde üretilen, normal biyolojik reaksiyonlarda da kullanılan reaktif bir ajandır. Hidroksil radikalının meydana getirdiği en önemli biyolojik reaksiyon, lipid



peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (**Akkuş 1995, Kılınç ve ark 2002**).

### **Singlet oksijen (O<sub>2</sub>↓↑)**

Oksijenin uyarılmış şekline singlet (tekil) oksijen denir. Radikal olmayan bir reaktif oksijen türüdür. Reaktivitesi çok yüksektir. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksit radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkili bir lipit peroksidasyonunu başlatmaktadır. (**Akkuş 1995**)

### **2.2.2.Serbest radikallerin etkileri**

Serbest radikaller hücrenin lipit, protein, karbonhidrat metabolizması ve DNA üzerine çeşitli derecelerde hasara neden olabilmektedir.

#### **2.2.2.1. Hücre membranlarının lipit peroksidasyonu**

Serbest radikallerin hücre üzerindeki en önemli etkisi membran lipitlerinin peroksidasyonudur. Bu reaksiyonda serbest radikaller çoklu doymamış yağ asitlerine, membranlardaki kolesterol ve lipoproteinlere saldırır. Lipit peroksidasyonu enzimler ve redoks sensitif genler tarafından düzenlenen fizyolojik bir süreçtir. Ancak kontrolsüz lipit peroksidasyonu hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen hasar geri dönüşümsüzdür (**Kılınç ve ark 2002**). Membran lipitlerinin peroksidasyonu permabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Sinir liflerindeki miyelin kılıfının peroksidasyonu demiyelinizasyona neden olarak nörolojik hastalıklara yol açmaktadır. Akciğer sürfaktanın peroksidasyonu ise atelettazi ve pulmoner disfonksiyona yol açabilmektedir (**Rao ve ark 2000**).

Membrandaki fosfolipidlerin peroksidasyonu hücrenin geçirgenliğini bozarak hücre içi organellerin hasarına yol açar. Serbest oksijen radikalleri çoklu doymamış yağ asidi moleküllerini okside ederek aldehitlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Aldehitler uzun ömürlü oldukları için hücre hasarının yayılmasına neden olurlar. En iyi bilinen aldehit, malondialdehit (MDA)'dır. MDA lipid peroksidasyonu derecesiyle korelasyon göstermektedir. MDA membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyona yol açarak membran özelliklerini değiştirmektedir. Membrandaki yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve aminoasitleri içeren yapısal proteinlerin oksidasyonu,

membran permeabilitesinin artmasına ve membrandaki akışkanlığın azalmasına neden olmaktadır (McCord 1993).

#### **2.2.2.2. Proteinlerin oksidatif modifikasyonu**

Proteinler serbest radikallerden çoklu doymamış yağ asitlerine göre daha az etkilenirler. Proteinler serbest oksijen radikallerine maruz kaldıklarında aminoasit yan zincirlerinde modifikasyonlar oluşur ve protein yapısı bozulur. Bu da fonksiyonel değişikliğe yol açarak hücre metabolizmasını bozmaktadır. Oksidasyon reaksiyonları sonucu protein moleküllerinin yapısı değişir ve denatürasyon oluşur. Aynı şekilde oksidatif modifikasyon yoluyla, sitozolik nötral proteazlar kritik enzimlerin yıkımını gerçekleştirebilirler. Ayrıca serbest radikaller enzimlerin, nörotransmitterlerin ve reseptör proteinlerin ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarında bozulmasına neden olabilirler (Akkuş 1995).

#### **2.2.2.3. Karbonhidratlar üzerine etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Örneğin; enflamatuar eklem hastalıklarında, sinoviyal sıvıya geçen lökositlerden hücre dışı sıvıya salınan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub> buradaki mukopolisakkarit olan hyaluronik asiti parçalamaktadır. Gözün vitreus sıvısında bol miktarda hyaluronik asit bulunduğundan bunun oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Akkuş 1995)

#### **2.2.2.4. DNA üzerine etkileri**

Nükleik asitler, serbest radikallere bağlı değişikliklere duyarlıdır. Hidroksil radikallerinin pürin ve pirimidin bazlarını okside ederek; baz modifikasyonları, baz delesyonları ve zincir kırılmaları neden olabilmektedir. Oksijen radikalleri, oksidatif yarılma ile DNA hasarına yol açabilmektedir. Özellikle primidinler en hassas yapılardır. DNA zincirinin kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gerçekleşebilmektedir. 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OhdG) oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olarak yenidoğan ve hipoksiye maruz kalan bebeklerde daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Akkuş 1995).

### **2.2.2.5. Serbest radikallerin hedef organları**

Yüzden fazla hastalık SOR ile ilişkilendirilmektedir. Serbest radikaller, intraventriküler hemoraji (IVH), periventriküler lökomalazi (PVL), travmatik beyin hasarı, beyin tümörleri etyopatogenezinde rol oynar. Gözlerde katarakt, retinopati, maküler dejenerasyon oluşumuna neden olabilmektedir. Solunum sisteminde; astım, amfizem, respiratuar distres sendromu (RDS), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), böbreklerde; glomerulonefrit ve renal yetmezlik oluşumunda rol almaktadır. Nekrotizan enterokolit (NEK), Chron hastalığı, hemoglobin ve immun sistem hastalıkları oluşumunda rol almaktadır. Serbest oksijen radikalleri erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar ve enflamatuar hastalıkların etyopatogenezinde de rol almaktadır (Akkuş 1995, Kılınc ve ark 2002, Jensen 2003, Cırac B ve arkadaşları, 2003).

### **2.2.2.6. Serbest oksijen radikallerinin ölçümü**

Kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikallerin ömrü oldukça kısadır. Bundan dolayı laboratuvar şartlarında ölçülmesi zordur. Genellikle spin rezonans ve spin trapping metotlarıyla ölçülürler. Ancak bu metotlarla ölçüm teknik olarak oldukça güçtür. Serbest radikallere bağlı oluşan ürünlerin ölçümü daha pratik metotlardır. Serbest radikallerin en önemli etkileri lipid peroksidasyonudur. Yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu aldehitler oluşur (MDA gibi). Günümüzde serbest radikal ölçümünde en çok kabul gören yöntem TBARS (thibarbitric acid reactive substance), MDA veya ABTS (2,2-azino-bis-3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonic acid) belirteçlerini kullanarak ölçüm yapmaktır (Erol 2005, Traverse 2006).

### **2.2.3. Antioksidan sistemler**

Vücutta oluşan serbest oksijen radikallerini metabolize eden, serbest oksijen radikali oluşumunu önleyen, temizlenmesini artıran, oluşabilecek hasarı onaran veya önleyen savunma maddeleri vardır. Savunma yapan bu maddelere antioksidan madde denir. Aerobik hücrelerde bulunan antioksidan maddeler eksojen veya endojen kaynaklı olabilmektedir (Akkuş 1995, Çakatay ve Köse 2004).

Endojen antioksidanlar; enzimatik (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, glutatyon transferaz, mitokondriyal oksidaz sistemi) veya non-enzimatik (bilirubin, albumin, ürik asid,  $\alpha$ -tokoferol, seruloplazmin, transferin, ferritin, glutatyon) maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadır (Buhimschi ve ark 2003, Hung 2007).

Ekzojen antioksidanlar; C vitamini, E vitamini, folik asit, N-asetilsistein, mannitol, adenozin, demir şelatörleri, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar sayılabilir (Akkuş 1995, Hung 2007).

Antioksidanlar işlevine göre primer, sekonder ve tersiyer olarak üçe ayrılır. Primer antioksidanlar (süper oksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, ferritin, seruloplazmin, haptoglobulin, metal bağlayıcı proteinler, hemopeksin), yeni serbest radikal oluşumunu önler. Sekonder antioksidanlar (vitamin- C, vitamin- E, ürik asit, bilirubin) zincir kırıcı reaksiyonlar sayesinde serbest radikalleri uzaklaştırırlar. Tersiyer antioksidanlar (DNA onarımı yapan enzimler) ise serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar (Akkuş 1995).

### **2.2.3.1. Enzimatik antioksidanlar**

#### **2.2.3.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)**

SOD, substrat olarak oksijen radikalini kullanarak süperoksiti hidrojen peroksite çeviren bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon oksidatif strese karşı ilk savunma olarak isimlendirilir. Bu sayede hücrelerdeki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulur. SOD lipit peroksidasyonunu inhibe eder (Gitto ve ark 2009).

SOD aktivitesi yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. Hücre dışı aktivitesi düşüktür. SOD'ın lösemi, iskemi, RDS, hepatit, preeklamsi ve akciğer enfeksiyonları gibi serbest radikal artışının gerçekleştiği hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (Akkuş 1995, Hubel 1999, Natio ve ark 2010).

#### **2.2.3.1.2. Katalaz (CAT)**

Katalaz hidrojen peroksidi su ve oksijene ayrıştıran ve peroksidomda bulunan bir enzimdir. Hücreyi oksidatif strese karşı korur. Özellikle kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve mukoz membranlarda bulunur (Akkuş I 1995).

#### **2.2.3.1.3 Glutatyon peroksidaz (GPx)**

GPx hücrelerin sitozolünde bulunan bir enzimdir. SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi peroksitlerini elimine eder. GPx fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlarda rol alır. Fagositoz sırasında oluşan solunum patlaması neticesinde meydana gelen serbest radikal peroksidasyonundan fagositik hücrelerin zarar görmesini diğer antioksidanlarla birlikte engeller (Natio ve ark 2010). Eritrositlerde GRx, oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesinin azalması hidrojen peroksit seviyesinin artmasına ve dolayısıyla şiddetli hücre hasarına yol açar (Akkuş 1995).

#### **2.2.3.1.4. Glutasyon-S-transferaz (GST)**

GST organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev alır. Öncelikle araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipit peroksitlere karşı GST selenyumdan bağımsız olarak aktivite gösterir (Gitto ve ark 2009 ).

#### **2.2.3.1.5. Glutasyon redüktaz (GR)**

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutasyona dönüşür. Bu yapıyı tekrar redükte glutasyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (Akkuş 1995).

#### **2.2.3.1.6.Mitekondrial sitokrom oksidaz**

Sitokrom oksidaz süperoksit radikalini suya çevirerek etki gösterir (Akkuş 1995).

#### **2.2.3.1.7.Membranlarda bulunan antioksidanlar**

##### **Vitamin E**

Hücre membranında bulunan uzun zincirli poliansatüre yağ asitlerini oksidatif hasara karşı korur. Vitamin E eksikliğinde serbest radikallere bağlı lipit peroksidasyonu daha sık görülür.

##### **Vitamin C**

Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyonlara karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. Fagositozda oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerini önler. E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu engeller.

##### **Vitamin A**

Serbest radikalleri biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikallerinin oluşumunu önler.

##### **Bilirubin**

Lipit peroksidasyonunda zincirleme gelişen reaksiyonu engelleyici antioksidan olarak en az  $\alpha$ -tokoferol kadar etkilidir. Ancak bilirubin yüksek serum düzeylerinde toksik bir bileşiktir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda konjüge çift bağ içeren bilirubinin in-vivo ve in-vitro güçlü bir antioksidan olduğu ispatlanmıştır. Oksidatif stresle tetiklenen bilirubinin hızlı ve uzun süreli oksidanlara bağlı hücre yıkımında fizyolojik koruyucu olarak rol oynamaktadır.

## **Ürik asit**

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.

## **Albumin**

Albumin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Albumin yüzeyinde oluşacak olan OH<sup>-</sup> radikali albumin tarafından temizlenir.

## **Seruloplazmin**

Demir ve bakır bağımlı lipit peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

## **Transferin ve laktoferrin**

Demiri bağlayarak lipit peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına ( $H_2O_2 + Fe^{+2} \rightarrow Fe^{+3} + OH^- + OH$ ) katılımını durdurur veya yavaşlatır.

## **Polifenoller**

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır (Akkuş 1995).

### **2.2.3.2.Total antioksidan kapasite**

Organizmaların metabolik ve fizyolojik reaksiyonları sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin etkisi sonucu oluşan oksidatif stres ile mücadele eden antioksidan sisteme sahiptir. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'ini oluşturmaktadır.

Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgi vermektedir. Antioksidanların tek tek ölçülmesi, zaman alıcı, pahalı ve karmaşık teknikler gerekmektedir. Bu nedenle total antioksidan kapasite (total antioxidant capacity=TAC) veya total antioksidan durum (total antioxidant status= TAS) ölçümü giderek daha çok kabul görmektedir ( Hubel 1999 ).

### **2.2.3.3. Paraoksonaz-1 (PON-1) enzimi**

Paraoksonaz-1 (PON1), 354 aminoasitten oluşan, paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonaz aktivitesine sahip bir enzimdir.PON1'i kodlayan gen 7.kromozomun q21-22

bölgese yerleşmiştir. İnsan serum PON1 enzimi HDL ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olan bir enzimdir. Yapılan çalışmalarda PON1 enziminin HDL kolesterolün apo-A1 ve Apo-J(Clustrein) proteini ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ekmekçi 2004). Paraoksonaz, PON2 ve PON3'te bulunmadığından paraoksonu hidrolize edemez ve plazmada bulunmazlar. PON1'in, oromatik karboksilik asit esterleri ve paraokson, diazokson, sârin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği düşünülmektedir. Ayrıca PON1'in, LDL kolesterolü bakır (Cu) iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirmektedir. En belirgin etkisini, ileri düzeyde değişikliğe uğramış LDL' deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri hidroliz ederek gösterir. Atheroskleroz gelişiminde, oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)'i %25 oranında hidroliz eder. Bu özellik PON1'in peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir. Paraoksonaz enzim aktivitesinin; miyokard infarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, diyabet ve kronik renal bozukluklarda azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir ( Heijmans ve ark 2000, Ekmekçi ve ark 2004, Demirdöğen 2010).

#### **2.2.3.3.1. Paraoksonaz–1(PON1) enziminin yapısı**

İnsan serum paraoksonaz enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan kalsiyum (Ca) bağımlı, HDL ile ilişkili ve 43–45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır. Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada da rol oynamaktadır. Paraoksonazın yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL ile etkileşim için gerekmektedir. Paraoksonaz enzimi N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipitlere ve lipoproteinlere bağlanır (Demirdöğen 2010, Rosenblat ve ark 2011).

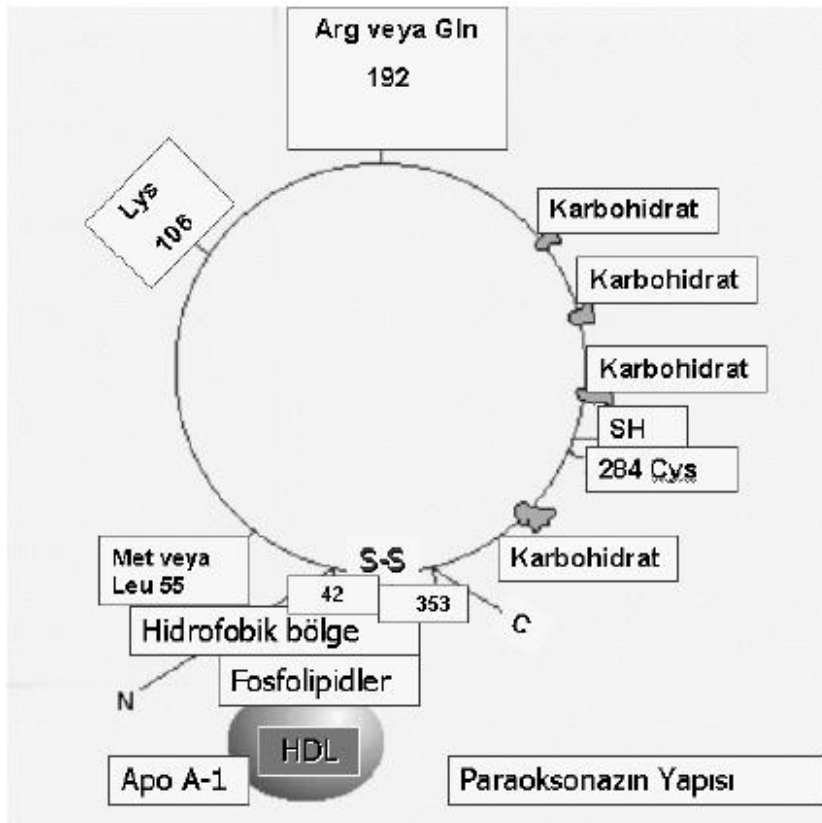
Paraoksonaz enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (Demirdöğen 2010). Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON1 düzeyini modüle eder. İnsan serum paraoksonaz enziminin iki genetik polimorfizmi bulunmaktadır. Bu iki polimorfizm 55. ve 192. pozisyonlardaki aminoasitlerin değişimi ile ortaya çıkar (Ekmekçi ve ark 2004).

Paraoksonaz aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkindekine yaklaşıklık yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşıklık bir yıl sonra erişkindeki düzeyine ulaşır ve hayat boyu değişmeden devam eder (Demirdöğen 2010).

Paraoksonaz aktivitesi, genellikle paraoksonun substrat olarak kullanıldığı yöntemler ile ölçülür. Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir, aktivitenin farklı toplumlarda çok geniş aralıklarda farklı profiller sergilediği gözlenmiştir (Ekmekçi ve ark 2004).

Paraoksonaz enzimi parathionun oksidatif desülfürasyonu ile oluşan paraoksonu hidroliz ederek p-nitrofenol ve dietilfosfat oluşumuna yol açar. Paraokson oluşumu karaciğer ve diğer dokularda mikrozomal sitokrom p-450 enzim sistemi ile kataliz edilmektedir. Paraoksonaz enzim aktivitesi -20°C'de 1 yıl stabildir (Ekmekçi ve ark 2004, Demirdöğen 2010).

Şekil-3: PON1 enziminin yapısı (Ekmekçi ve ark 2004)



#### 2.2.3.3.2. Paraoksonaz enziminin fonksiyonu

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asit esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile göstermiştir. Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır (Demirdöğen 2010)



**Tablo -3:** İnsan PON1 enziminin substratları (Demirdögen BC. 2010)

<b>Organofosfatlı bileşiklerin okson metabolitleri</b>	<b>Sinir gazları</b>
- Paraokson	- Soman
- Metil paraokson	- Sarin
- Pirimifos-metil okson	- Tabun
- Klorprifos okson	- Armin
- Diazokson	<b>Aromatik laktonlar</b>
- Klortion okson	<b>Alifatik laktonlar</b>
- Fenitokson	- Dihidrookumarin
- Aril (aromatik) esterler	- $\gamma$ -butirolakton
- Fenil asetat	- Homosistein tiolakton
- Tiofenilasetat	<b>Siklik karbonatlar</b>
- 2-naftilasetat	- Prulifloksasin

**Fosfolipit hidroperoksitler**

HDL ve LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, LCAT, Trombosit Aktive Edici Faktör Hidrolaz Platelet(PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır. Paraoksonaz; LDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korunmaktadır (Rye 1999). HDL yapısında bulunan PON1 enzimi, Minimal Modifiye LDL (MM-LDL)'deki aktif lipitleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir. Paraoksonaz, okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri hidroliz eder (Ekmekçi ve ark 2004, Demirdögen 2010).

Paraoksonazın, HDL'de lipit peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir (Aviram ve ark 1998). Oksidatif sters altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipitler de lipit peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipit peroksitlerinin atherojenik etkilerini nötralize ederek hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. LDL oksidasyonu esnasında PON1 'in aktive olduğuna ilişkin görüşleri destekleyen çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir (Ekmekçi ve ark 2004).

PAF-AH ve PON1 aynı ortamda bulduklarında MM-LDL'deki aktif lipitleri tek başlarına gösterdikleri etkinin toplamı kadar bir etki ile yıktıklarını göstermiştir. Paraoksonazın yokluğunda PAF-AH ve LCAT, LDL'yi oksidasyondan korumada çok etkili değildirler. Oksidatif stres altında, HDL'de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL, lipit peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL yapısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir. HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve atheroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır **(Ekmekçi ve ark 2004)**.

PON1 aktivitesi yaşa ve cinsiyete bağlı değişim göstermez. Bununla birlikte diyet, sigara, akut faz proteinleri ve gebelik serum PON1 düzeylerini ve aktivitesini etkiler. DM, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi oksidatif stresin arttığı durumlarda PON1 aktivitesi düşük bulunmuştur **(Memişoğulları ve Orhan 2010)**. PON1 ve kanser arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalara az sayıda vardır. Ancak akciğer, pankreas, mide, meme ve prostat kanserlerinde PON1 düzeyleri düşük olarak bulunmuştur.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2013 ve Haziran 2013 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel pediatri polikliniği ve Çocuk Nefroloji Polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya 11'i periton diyalizi olan, 14'ü konvansiyonel tedavi olan toplam 25 KBY'li çocuk hasta grubu olarak alındı. 26 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı.

Çalışma kontrollü, prospektif olarak planlandı ve Necmettin Erbakan üniversitesi meram Tıp Fakültesi Etik kurulunun onayı alındıktan sonra yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların yasal velilerinden ve 12 yaş üzerinde olan çocukların kendilerinden bilgilendirilmiş sözlü ve yazılı onay alındı.

KBY'li olan periton diyalizi ve/veya konvansiyonel tedavi alan hastalar herhangi bir sepsis bulgusu olmayan hastalar çalışmaya alındı. KBY'li hastalardan tam kan, biyokimya, kan gazı, ferritin, PTH, lipid tetkileri için kan örneği alındı.

#### 3.1. Çalışmaya alınma kriterleri:

- Periton diyalizi yapan KBY'li hastalar
- Konvansiyonel tedavi alan KBY'li hastalar
- Herhangi bir kronik hastalığı olmayan herhangi bir nedenle Genel pediatri Polikliniğine başvuran çocuklar

#### 3.2. Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Sepsis bulguları olan KBY'li hastalar
- Hemodiyaliz yapılan KBY'li hastalar
- Başka herhangi bir kronik hastalığı bulunan çocuklar

Daha önce KBY tanısı alan periton diyalizi yapan ve/veya konvansiyonel tedavi alan hastalar ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlam çocuklardan TAS, TOS ve PON-1 analizi için serum örnekleri alındı. TAS, TOS ve PON-1 için alınan 1 cc kan örneği düz biyokimya tüpüne aktarıldı ve 2500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra, üstte kalan serum epend-off mikro santrifüj (epandorf tüpü) tüpüne alınarak -80 derecede saklandı. Alınan örneklerde TAS, TOS ve PON-1 düzeyleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp fakültesi Biyokimya Merkez laboratuvarında toplu olarak bir defada çalışıldı.

**Paraoksonaz 1 aktivitesi ölçümü:** Paraokson substrat olarak kullanılır ve paraoksonun hidrolizi ile oluşan rengin 412 nm'de, 37°C absorbansı ölçülecektir. PON-1 aktivitesi bazal aktivite olarak ölçüldü sonuçlar U/L olarak verilecektir.

**Serum total antioksidan durum ölçümü:** TAS 2,2'-azino-bis (3-etilbenz-thiazoline-6-sulfonik asid) (ABTS) radikalinin oluşturduğu karakteristik rengin ortama ilave edilen numunedeki antioksidanlar ile açılması esasına dayanan otomatik ölçüm metodu ile belirlenecektir. Sonuçlar mmol Trolox eşivalen/L olarak verilecektir.

**Serum total oksidan durum ölçümü:** TOS otomatik ölçüm metodu ile Belirlenecektir. Örnekteki oksidanlar ferrous iyon-o-dianisidine kompleksini ferik iyonu dönüştürürler. Ferik iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin yoğunluğu örnekte bulunan oksidan moleküllerin total miktarı ile ilişkilidir. Ölçülen hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile kalibre edilerek sonuçlar litrede mikromolar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eşivalanı (µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> equiv/L) olarak verilecektir.

### **3.3. İstatistiksel analiz:**

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi, SPSS 16,0 (Statistical Package For Social Sciences) paket programı ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılım yaklaşımı sağlayan TAS ve TOS parametreleri için grup karşılaştırmaları, parametrik testlerden Independent T-Test ve One-Way ANOVA ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen enzim düzeyleri için, değişkenler arasındaki farklılığı belirlemek için non-parametrik Mann-Whitney U testi ve K Independent Samples testi kullanıldı. Korelasyon analizi PON-1 verileri için Spearman Korelasyon analizi, TAS ve TOS parametreleri ise Pearson Korelasyon analizi ile test edilmiştir. Ayrıca araştırmada yer alan bir takım tanıtıcı özellikleri ise tanımlayıcı istatistik testler yardımı ile değerlendirilmiştir. Veriler ortalama değerleri ± standart sapma (SD) ile birlikte verildi. Testlerin tümünde p>0.05 anlamsız olarak kabul edildi. p<0.05 anlamlı, p<0.01 çok anlamlı, p<0.001 ileri düzeyde anlamlı olarak kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 51 (0–18 yaş arası) çocuk alındı. Bu çocukların 25'i hasta grubunda, 26'si kontrol grubunda idi. Hasta grubundaki KBY'li çocuklar ise kendi aralarında sürekli ayaktan periton diyalizi olanlar ve konvansiyonel tedavi alanlar olarak ikiye ayrıldı.

Çalışmada yer alan Hasta ve Kontrol grubu için tanımlayıcı özellikler, her iki grubunda yaş ortalamaları ve cinsiyet frekans dağılımları, ayrı ayrı incelenmiş olup sonuçlar aşağıdaki gibidir:

- **Tablo–4: Hasta ve Kontrol Grubu Yaş Dağılımları**

Grup	Örneklem Hacmi	Minimum Değer	Maksimum Değer	Ortalama	Standart Sapma
Hasta Grubu	25	1	18	8,28	4,903
Kontrol Grubu	27	1	17	10,56	4,870

Çalışmada yer alan Hasta Grubunda 25 kişi bulunurken; buna karşılık 27 kişi de Kontrol Grubunda yer almaktadır. Hastaların en küçüğü 1 en büyüğü ise 18 yaşında olup yaş ortalamaları ise  $8,28 \pm 4,9$  olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu ise 1 ile 17 arasındaki çocuklarda oluşmakta ve ilgili grubun yaş ortalaması ise  $10,56 \pm 4,8$  olarak tespit edilmiştir.

- **Tablo- 5: Hasta ve Kontrol Grubu Cinsiyet Dağılımları**

Grup		Örneklem Hacmi	Yüzde Değeri
Hasta Grubu	Erkek	12	% 48
	Kız	13	% 52
Kontrol Grubu	Erkek	11	% 40,7
	Kız	16	% 59,3

Hasta grubunda yer alan çocukların % 48'i (12) Erkek çocuklardan oluşurken, % 52'si (13) ise Kız çocuklarından oluşmaktadır. Kontrol grubunun ise % 40,7'si Erkeklerden % 59,3'ü ise Kız çocuklarından meydana gelmiştir.

Ayrıca çalışmada yer alan hasta grubu erkek çocuklarının yaş ortalaması  $7,17 \pm 5,39$ ; aynı gruptaki kız çocuklarının yaş ortalaması ise  $9,31 \pm 4,36$  olarak tespit edilmiştir. Kontrol

grubunda yer alan erkek çocuklarının ise yaş ortalaması  $9,55 \pm 4,5$  olup kızların ise  $11,25 \pm 5,13$  olarak saptanmıştır.

- **Cinsiyet-Yaş ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

- **Tablo-6: Cinsiyet TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		Örneklem Hacmi	Ortalama	Standart Sapma
PON-1	Erkek	12	119,667	51,2309
	Kız	13	129,077	72,1809
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,713</b>		
TAS	Erkek	12	1,5475	0,87047
	Kız	13	1,1669	0,45248
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,178</b>		
TOS	Erkek	12	24,3408	9,19326
	Kız	13	22,6692	7,40395
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,624</b>		

Erkek çocuklarda PON-1 değeri ortalama;  $119,66 \pm 51,23$  iken; kız çocuklarda ise  $129,07 \pm 72,18$  olarak belirlenmiştir.

Çocukların cinsiyetlerine PON-1 değer ortalamaları kız çocuklarda daha yüksek bulunmuş ancak ortalamadaki bu farklılık gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olamamıştır ( $p > 0,05$ ).

Erkek çocuklarda TAS değeri ortalama;  $1,54 \pm 0,87$  iken; kız çocuklarda ise  $1,16 \pm 0,45$  olarak saptanmıştır.

Erkek çocuklarda TAS ortalamalarının daha yüksek olmasına karşın; istatistiksel olarak her iki grupta da TAS ortalamaları da benzer nitelikte olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

TOS değeri sonuçları ise şu şekildedir; erkek çocuklarda ortalama  $24,34 \pm 9,19$ ; kız çocuklarda ise  $22,66 \pm 7,4$  olarak tespit edilmiştir.

Erkek çocuklarda TOS ortalamaları TAS değerlerinde olduğu gibi daha yüksek olmakla beraber; her iki grupta da istatistiksel olarak TOS ortalamaları da benzer nitelikte olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

○ **Tablo- 7: Yaş \* TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		<b>YAŞ</b>
<b>PON-1</b>	Örneklem Hacmi	25
	Korelasyon Katsayısı	0,341
	<b>p Anlamlılık Değeri</b>	<b>0,095</b>
<b>TAS</b>	Örneklem Hacmi	25
	Korelasyon Katsayısı	-0,078
	<b>p Anlamlılık Değeri</b>	<b>0,710</b>
<b>TOS</b>	Örneklem Hacmi	25
	Korelasyon Katsayısı	0,175
	<b>p Anlamlılık Değeri</b>	<b>0,403</b>

Hasta grubunda yer alan çocukların yaşları ile PON-1 değerleri arasında pozitif yönlü 0,34 katsayılı bir ilişki söz konusudur. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ( $p>0,05$ ).

Hastaların yaşları ile TAS değerleri arasında ise negatif yönlü 0,078 katsayılı bir ilişki olup, bu ilişki de istatistiksel olarak yine anlamlı düzeyde değildir ( $p>0,05$ ).

Hastaların yaşları ile TOS değerleri arasında ise yine pozitif yönlü 0,175 katsayılı bir ilişki olup, bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ( $p>0,05$ ).

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yaş değerinin artması PON-1 ve TOS değerini de artırırken, TAS değerini ise azaltmaktadır.

- **Tablo-8: Hasta – Kontrol Grubu ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		Örneklem Hacmi	Ortalama	Standart Sapma
PON-1	Hasta Grubu	25	124,560	61,8951
	Kontrol Grubu	26	174,923	79,0943
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,015*</b>		
TAS	Hasta Grubu	25	1,3496	0,69808
	Kontrol Grubu	26	1,7754	1,05291
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,096</b>		
TOS	Hasta Grubu	25	23,4716	8,17754
	Kontrol Grubu	26	17,6992	7,27998
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,010*</b>		

Hasta grubunda yer alan çocukların PON-1 değeri ortalama;  $124,56 \pm 61,89$  iken; kontrol grubundaki çocuklarda ise  $174,92 \pm 79,09$  olarak belirlenmiştir.

Hasta grubunda olan çocukların PON-1 ortalamaları kontrol grubundakilerin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. ( $p < 0,05$ ).

Hasta grubunda yer alan çocukların TAS değeri ortalama;  $1,34 \pm 0,69$  iken; kontrol grubunda ise  $1,77 \pm 1,05$  olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubu TAS ortalamaları diğer gruba göre daha yüksek olmasına karşın, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

TOS değeri sonuçları ise şu şekildedir; Hasta grubu çocuklarda ortalama  $23,47 \pm 8,17$ ; Kontrol grubunda ise  $17,69 \pm 7,27$  olarak tespit edilmiştir.

Hasta grubunda yer alan çocukların TOS ortalamaları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca gruplar arasındaki ortalama farklılığı istatistiksel olarak da anlamlı düzeydedir ( $p < 0,05$ ).



• **Tablo-9: Hasta Grubu Kan Gazı Değerleri ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

○ **PH ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		Örneklem Hacmi	Ortalama	Standart Sapma
<b>PON-1</b>	Düşük	7	129,286	52,2995
	Normal	15	125,467	71,3821
	Yüksek	3	109,000	40,6325
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,898</b>		
<b>TAS</b>	Düşük	7	1,2271	0,64912
	Normal	15	1,4860	0,73649
	Yüksek	3	0,9533	0,59936
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,434</b>		
<b>TOS</b>	Düşük	7	25,1714	7,79327
	Normal	15	21,8327	8,22394
	Yüksek	3	27,7000	9,47375
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,444</b>		

Hasta grubunda yer alan çocuklardan; PH değeri düşük olanların PON-1 değeri ortalama;  $129,28 \pm 52,29$ , PH değeri normal seviyede olanların;  $125,46 \pm 71,38$  ve yüksek seviyede olanların ise  $109,00 \pm 40,63$  olarak saptanmıştır.

Hastaların PON-1 ölçüm değerleri; PH seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama farklılığına sahip değildir. PON-1 değeri üç PH seviye grubu içinde istatistiksel olarak benzer ortalamalara sahiptir. Dolayısıyla PON-1 ölçümü PH seviyesinden etkilenmemektedir ( $p > 0,05$ ).

TAS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: PH değeri düşük olan çocukların TAS değeri ortalama;  $1,22 \pm 0,64$ , PH değeri normal seviyede olanların;  $1,48 \pm 0,73$  ve yüksek seviyede olanların ise  $0,95 \pm 0,59$  olarak belirlenmiştir.

PH değeri Normal seviyede olan çocukların TAS değeri diğer iki kategoriye nazaran daha yüksek olmakla beraber, grupların TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir ( $p > 0,05$ ).

TOS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: PH değeri düşük olan çocukların TOS değeri ortalama;  $25,17 \pm 7,79$ , PH değeri normal seviyede olanların;  $21,83 \pm 8,22$  ve yüksek seviyede olanların ise  $27,7 \pm 9,47$  olarak tespit edilmiştir.

PH değeri Normal seviyede olan çocukların TOS değeri diğer iki kategoriye nazaran daha düşük olup, TOS ortalaması en büyük olan grup ise PH seviyesi yüksek düzeyde olan çocuklardır. TOS ortalamaları arasında PH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ( $p > 0,05$ ).

o **Tablo-10: HCO<sub>3</sub> ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		Örneklem Hacmi	Ortalama	Standart Sapma
<b>PON-1</b>	Düşük	10	133,900	84,8324
	Normal	10	108,200	40,1630
	Yüksek	5	138,600	45,0644
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,573</b>		
<b>TAS</b>	Düşük	10	1,2770	0,56606
	Normal	10	1,4230	0,77786
	Yüksek	5	1,3480	0,90270
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,904</b>		
<b>TOS</b>	Düşük	10	24,2030	7,90253
	Normal	10	23,1900	9,94508
	Yüksek	5	22,5720	5,96978
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,932</b>		

Hasta grubunda yer alan çocuklardan; HCO<sub>3</sub> değeri düşük olanların PON-1 değeri ortalama;  $133,9 \pm 84,83$ ; PH değeri normal seviyede olanların;  $108,2 \pm 40,16$  ve yüksek seviyede olanların ise  $138,6 \pm 45,06$  olarak saptanmıştır.

Hastaların PON-1 ölçüm değerleri; HCO<sub>3</sub> seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama farklılığına sahip değildir. PON-1 ölçümü HCO<sub>3</sub> seviyesinden etkilenmemektedir ( $p > 0,05$ ).

TAS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: HCO<sub>3</sub> değeri düşük olan çocukların TAS değeri ortalama; 1,27±0,56, HCO<sub>3</sub> değeri normal seviyede olanların; 1,42±0,77 ve yüksek seviyede olanların ise 1,34±0,902 olarak belirlenmiştir.

HCO<sub>3</sub> değeri Normal seviyede olan çocukların TAS değeri diğer iki kategoriye nazaran daha yüksek olmakla beraber, grupların TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir (p>0,05).

TOS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: HCO<sub>3</sub> değeri düşük olan çocukların TOS değeri ortalama; 24,20±7,90, HCO<sub>3</sub> değeri normal seviyede olanların; 23,19±9,94 ve yüksek seviyede olanların ise 22,57±5,96 olarak tespit edilmiştir.

HCO<sub>3</sub> değeri yüksek seviyede olan çocukların TOS değeri diğer iki kategoriye nazaran daha düşük olup, TOS ortalaması en büyük olan grup ise HCO<sub>3</sub> seviyesi düşük düzeyde olan çocuklardır. TOS ortalamaları arasında HCO<sub>3</sub> değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir (p>0,05).

o **Tablo–11: PCO<sub>2</sub> ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		Örneklem Hacmi	Ortalama	Standart Sapma
<b>PON-1</b>	Düşük	9	134,889	82,9946
	Normal	12	110,583	47,9459
	Yüksek	4	143,250	47,7869
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,561</b>		
<b>TAS</b>	Düşük	9	1,2389	0,62305
	Normal	12	1,4825	0,74765
	Yüksek	4	1,2000	0,82248
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,674</b>		
<b>TOS</b>	Düşük	9	26,8678	6,62918
	Normal	12	20,5242	9,22589
	Yüksek	4	24,6725	5,86671
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,207</b>		

Hasta grubunda yer alan çocuklardan; PCO<sub>2</sub> değeri düşük olanların PON–1 değeri ortalama; 134,8±82,99; PCO<sub>2</sub> değeri normal seviyede olanların; 110,58±47,94 ve yüksek

seviyede olanların ise  $143,25 \pm 47,78$  olarak saptanmıştır. En düşük PON-1 ortalamasına sahip olan grup PCO2 kan basıncı seviyesi normal olan grup iken, en yüksek ortalamaya sahip olan grup ise PCO2 ölçümü yüksek olan çocuklardan oluşan gruptur.

Hastaların PON-1 ölçüm değerleri; PCO2 seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama farklılığına sahip değildir. PON-1 ortalama değeri üç PCO2 seviye grubu içinde benzer ortalamalara sahiptir. Dolayısıyla PON-1 ölçüm ortalamaları PCO2 seviyesi gruplarına göre farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ).

TAS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: PCO2 değeri düşük olan çocukların TAS değeri ortalama;  $1,23 \pm 0,62$ , PCO2 değeri normal seviyede olanların;  $1,48 \pm 0,74$  ve yüksek seviyede olanların ise  $1,2 \pm 0,82$  olarak belirlenmiştir.

PCO2 değeri Normal seviyede olan çocukların TAS değeri diğer iki kategoriye göre daha yüksek olmakla beraber, grupların TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir ( $p > 0,05$ ).

TOS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: PCO2 değeri düşük olan çocukların TOS değeri ortalama;  $26,86 \pm 6,62$ , PCO2 değeri normal seviyede olanların;  $20,52 \pm 9,22$  ve yüksek seviyede olanların ise  $24,67 \pm 5,86$  olarak tespit edilmiştir.

PCO2 değeri normal seviyede olan çocukların TOS değeri diğer iki kategoriye nazaran daha düşük olup, TOS ortalaması en büyük olan grup ise PCO2 seviyesi düşük düzeyde olan çocuklardır. TOS ortalamaları arasında PCO2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ( $p > 0,05$ ).

- Elektrolitler ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması

- Tablo -12: K ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması

		Örneklem Hacmi	Ortalama	Standart Sapma
PON-1	Düşük	2	114,000	57,9828
	Normal	20	114,900	45,9266
	Yüksek	3	196,000	124,7117
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,408</b>		
TAS	Düşük	2	1,5800	0,26870
	Normal	20	1,3380	0,76157
	Yüksek	3	1,2733	0,48840
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,887</b>		
TOS	Düşük	2	22,5450	8,08223
	Normal	20	23,6415	8,31331
	Yüksek	3	22,9567	10,56908
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,979</b>		

Elektrolitlerden K değeri düşük olan hasta grubu çocukların PON–1 değeri ortalama; 114,00±57,98; normal seviyede olanların; 114,9±45,92 ve yüksek seviyede olanların ise 196,00±124,71 olarak saptanmıştır. En düşük PON–1 ortalamasına sahip olan grup K elektrolit seviyesi düşük olan grup iken, en yüksek ortalamaya sahip olan grup ise K elektrolit ölçümü yüksek seviyede olan çocuklardan oluşan gruptur.

Hastaların PON–1 ölçüm değerleri; K elektrolit seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama farklılığına sahip değildir. PON–1 değeri K elektrolit seviye gruplarının tamamında istatistiksel olarak benzer ortalamalara sahiptir. Dolayısıyla PON–1 ölçüm ortalamaları K elektrolit gruplarına göre farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

TAS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: K değeri düşük olan çocukların TAS değeri ortalama; 1,58±0,26, K değeri normal seviyede olanların; 1,33±0,76 ve yüksek seviyede olanların ise 1,2±0,48 olarak belirlenmiştir.

K elektrolit değeri Düşük seviyede olan çocukların TAS değeri diğer iki kategoriye göre daha yüksek olmakla beraber, grupların TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir ( $p>0,05$ ).

TOS değişkeni için ise sonuçlar şoyledir: K değeri düşük olan ocukların TOS değeri ortalama; 22,54±8,08, normal seviyede olanların; 23,64±8,31 ve yüksek seviyede olanların ise 22,95±10,56 olarak tespit edilmiştir.

K değeri normal seviyede olan ocukların TOS değeri diğer iki kategoriye nazaran daha yüksek olup, TOS ortalaması en düşük olan grup ise K seviyesi düşük düzeyde olan çocuklardır. TOS ortalamaları arasında K elektrolit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ( $p>0,05$ ).

o **Tablo–13:Ca ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		<b>rneklem Hacmi</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>
<b>PON-1</b>	Düşük	9	132,333	57,8835
	Normal	10	103,000	32,0382
	Yüksek	6	148,833	97,1338
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,504</b>		
<b>TAS</b>	Düşük	9	1,6044	0,84179
	Normal	10	1,0710	0,41308
	Yüksek	6	1,4317	0,78611
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,246</b>		
<b>TOS</b>	Düşük	9	22,3978	8,42875
	Normal	10	22,8980	8,65228
	Yüksek	6	26,0383	7,86928
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,690</b>		

Elektrolitlerden Ca değeri düşük olan hasta grubu ocukların PON–1 değeri ortalama; 132,33±57,88; normal seviyede olanların; 103,0±32,03 ve yüksek seviyede olanların ise 148,83±97,13 olarak saptanmıştır. En düşük PON–1 ortalamasına sahip olan grup, Ca elektrolit seviyesi normal olan grup iken, en yüksek ortalamaya sahip olan grup ise Ca elektrolit ölümü yüksek seviyede olan çocuklardan oluşan gruptur.

Hastaların PON–1 lm değerleri; Ca elektrolit seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama farklılığına sahip değildir. PON–1 değeri Ca elektrolit seviye gruplarının tamamında benzer ortalamalara sahiptir. Dolayısıyla PON–1 lm Ca elektrolit gruplarına göre farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

TAS deęiřkeni için ise sonuçlar řoyledir: Ca deęeri dūřuk olan çocukların TAS deęeri ortalama;  $1,60 \pm 0,84$ , Ca deęeri normal seviyede olanların;  $1,07 \pm 0,41$  ve yüksek seviyede olanların ise  $1,43 \pm 0,78$  olarak belirlenmiřtir.

Ca elektrolit değeri normal seviyede olan çocukların TAS değeri diğer iki kategoriye göre daha dūřuk olmakla beraber, grupların TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir ( $p > 0,05$ ).

TOS deęiřkeni için ise sonuçlar řoyledir: Ca deęeri dūřuk olan çocukların TOS deęeri ortalama;  $22,39 \pm 8,42$ , normal seviyede olanların;  $22,89 \pm 8,65$  ve yüksek seviyede olanların ise  $26,03 \pm 7,86$  olarak tespit edilmiřtir.

Ca değeri yüksek seviyede olan çocukların TOS değeri diğer iki kategoriye nazaran daha yüksek olup, TOS ortalaması en dūřuk olan grup ise Ca seviyesi dūřuk düzeyde olan çocuklardır. TOS ortalamaları arasında Ca elektrolit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ( $p > 0,05$ ).

 **Tablo–14: P ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		<b>rneklem Hacmi</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>
<b>PON-1</b>	Normal	10	134,700	73,0434
	Yüksek	15	117,800	54,9106
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,504</b>		
<b>TAS</b>	Normal	10	1,3630	0,62621
	Yüksek	15	1,3407	0,76360
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,246</b>		
<b>TOS</b>	Normal	10	24,2400	6,92215
	Yüksek	15	22,9593	9,11767
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,690</b>		

Hasta grubunda yer alan; Elektrolitlerden P değeri normal seviyede olan çocukların PON–1 değeri ortalama;  $134,7 \pm 73,04$  ve yüksek seviyede olanların ise  $117,80 \pm 54,9$  olarak tespit edilmiştir.

Hastaların PON–1 lm değerleri; P elektrolit seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama farklılığına sahip değildir. PON–1 değeri P elektrolit seviye gruplarının tamamında benzer ortalamalara sahiptir. Dolayısıyla PON–1 lm P elektrolit gruplarına göre farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ).

TAS değişkeni için ise sonuçlar şoyledir: P değeri normal olan ocukların TAS değeri ortalama;  $1,36\pm 0,63$  ve P değeri yüksek seviyede olanların ise;  $1,34\pm 0,76$  olarak belirlenmiştir.

P elektrolit değeri normal seviyede olan ocukların TAS değeri daha yüksek olmakla beraber, grupların TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir ( $p>0,05$ ).

TOS değişkeni için ise sonuçlar şoyledir: P değeri normal olan ocukların TOS değeri ortalama;  $24,24\pm 6,92$  ve yüksek seviyede olanların ise  $22,95\pm 9,11$  olarak tespit edilmiştir.

P değeri yüksek seviyede olan ocukların TOS değeri, normal seviyede olan çocuklara kıyasla daha yüksektir. TOS ortalamaları arasında P elektrolit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ( $p>0,05$ ).



o **Tablo-15: Na ve Mg ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		NA	MG
<b>PON-1</b>	Örneklem Hacmi	25	25
	Korelasyon Katsayısı	-0,150	0,039
	<b>p Anlamlılık Değeri</b>	<b>0,476</b>	<b>0,854</b>
<b>TAS</b>	Örneklem Hacmi	25	25
	Korelasyon Katsayısı	0,098	-0,184
	<b>p Anlamlılık Değeri</b>	<b>0,642</b>	<b>0,377</b>
<b>TOS</b>	Örneklem Hacmi	25	25
	Korelasyon Katsayısı	-0,036	-0,134
	<b>p Anlamlılık Değeri</b>	<b>0,866</b>	<b>0,524</b>

Hasta grubunda yer alan çocukların Na elektrolit değeri ile PON-1 değerleri arasında negatif yönlü 0,15 katsayılı, Mg elektrolit değeri ile ise pozitif yönlü 0,04 katsayılı ilişkiler mevcuttur. Ancak bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ( $p>0,05$ ).

Hastaların Na ile TAS değerleri arasında ise pozitif yönlü 0,1 katsayılı, Mg ile ise 0,18 katsayılı negatif yönlü ilişkiler olup, bu durum istatistiksel olarak yine anlamlı düzeyde etkili değildir ( $p>0,05$ ).

Hastaların Na ve Mg ile TOS değerleri arasında ise yine negatif yönlü sırasıyla; 0,036 ve 0,134 katsayılı ilişkiler olup, bu ilişkiler de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ( $p>0,05$ ).

Na elektrolit değerinin artması PON-1 ve TOS değerlerini azaltırken, TAS değerlerini artırmaktadır.

Mg elektrolit değerinin artması ise bütün parametrelerin; PON-1, TOS ve TAS değerlerini artırmaktadır.

- Üre-Creatin ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması

- Tablo-16: Üre ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması

		Örneklem Hacmi	Ortalama	Standart Sapma
<b>PON-1</b>	Normal	3	109,000	26,5141
	Yüksek	22	126,682	65,3608
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,933</b>		
<b>TAS</b>	Normal	3	2,0500	0,94620
	Yüksek	22	1,2541	0,62612
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,062</b>		
<b>TOS</b>	Normal	3	21,2700	5,77390
	Yüksek	22	23,7718	8,51255
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,629</b>		

Hasta grubunda yer alan çocuklardan Üre değeri normal seviyede olanların PON-1 değeri ortalama;  $109,0 \pm 26,51$  ve yüksek seviyede olanların ise  $126,68 \pm 65,36$  olarak tespit edilmiştir.

Hastaların PON-1 değeri ÜRE seviye gruplarının tamamında benzer ortalamalara sahip olup, PON-1 ölçüm değerleri; Üre seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığına sahip değildir.

TAS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: Üre değeri normal olan çocukların TAS değeri ortalama;  $2,05 \pm 0,94$  ve yüksek seviyede olanların ise;  $1,25 \pm 0,62$  olarak belirlenmiştir.

Üre değeri normal seviyede olan çocukların TAS değeri daha yüksek olmakla beraber, grupların TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir ( $p > 0,05$ ).

TOS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: Üre değeri normal olan çocukların TOS değeri ortalama;  $21,27 \pm 5,77$  ve yüksek seviyede olanların ise  $23,77 \pm 8,58$  olarak tespit edilmiştir.

Üre değeri yüksek seviyede olan çocukların TOS değeri, normal seviyede olan çocuklara kıyasla daha yüksektir. TOS ortalamaları arasında üre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ( $p > 0,05$ ).

o **Tablo-17: Kreatinin ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		Örneklem Hacmi	Ortalama	Standart Sapma
<b>PON-1</b>	Normal	2	93,000	21,2132
	Yüksek	23	127,304	63,7213
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,933</b>		
<b>TAS</b>	Normal	2	1,9300	1,03238
	Yüksek	23	1,2991	0,67073
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,062</b>		
<b>TOS</b>	Normal	2	28,7850	7,65797
	Yüksek	23	23,0096	8,21560
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,629</b>		

Hasta grubunda yer alan çocuklardan kreatinin değeri normal seviyede olanların PON-1 değeri ortalama;  $93,0 \pm 21,21$  ve yüksek seviyede olanların ise  $127,304 \pm 63,72$  olarak tespit edilmiştir.

Hastaların PON-1 değeri kreatinin seviye gruplarının tamamında benzer ortalamalara sahip olup, PON-1 ölçüm değerleri; kreatinin seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildir ( $p > 0,05$ ).

TAS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: Kreatinin değeri normal olan çocukların TAS değeri ortalama;  $1,93 \pm 1,03$  ve yüksek seviyede olanların ise;  $1,29 \pm 0,67$  olarak belirlenmiştir.

Kreatinin değeri normal seviyede olan çocukların TAS değeri daha yüksek olmakla beraber, grupların TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir ( $p > 0,05$ ).

TOS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: Kreatinin değeri normal olan çocukların TOS değeri ortalama;  $28,78 \pm 7,65$  ve yüksek seviyede olanların ise  $23,00 \pm 8,21$  olarak tespit edilmiştir.

Kreatinin değeri normal seviyede olan çocukların TOS değeri, yüksek seviyede olan çocuklara kıyasla daha yüksektir. TOS ortalamaları arasında kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ( $p > 0,05$ ).

- **HEMOGLOBİN – FERRİTİN – PTH ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

- **Tablo-18: HEMOGLOBİN (Hgb) ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		Örneklem Hacmi	Ortalama	Standart Sapma
<b>PON-1</b>	Düşük	19	125,421	69,4977
	Normal	6	121,833	31,4542
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,933</b>		
<b>TAS</b>	Düşük	19	1,3426	,70219
	Normal	6	1,3717	,75050
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,931</b>		
<b>TOS</b>	Düşük	19	22,7458	8,83251
	Normal	6	25,7700	5,63900
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,567</b>		

Hasta grubunda yer alan çocuklardan Hgb ölçüm değeri düşük seviyede olanların PON-1 değeri ortalama; 125,42±69,49 ve normal seviyede olanların ise 121,83±31,45 olarak tespit edilmiştir.

Hastaların PON-1 değeri Hgb seviye gruplarının tamamında benzer ortalamalara sahip olup, hastaların PON-1 ortalamaları, Hgb seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p>0,05).

TAS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: Hgb değeri düşük olan çocukların TAS değeri ortalama; 1,34±0,70 ve normal seviyede olanların ise; 1,37±0,75 olarak belirlenmiştir.

Hgb değeri normal seviyede olan çocukların TAS değeri daha yüksek olmakla beraber, grupların TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir (p>0,05).

TOS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: Hgb değeri düşük olan çocukların TOS değeri ortalama; 22,74±8,83 ve normal seviyede olanların ise 25,77±5,63 olarak tespit edilmiştir.

Hgb değeri normal seviyede olan çocukların TOS değeri, düşük seviyede olan çocuklara kıyasla daha yüksektir. TOS ortalamaları arasında Hgb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ( $p>0,05$ ).

○ **Tablo-19: Ferritin ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		Örneklem Hacmi	Ortalama	Standart Sapma
<b>PON-1</b>	Normal	20	112,300	40,0422
	Yüksek	5	173,600	107,7604
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,04*</b>		
<b>TAS</b>	Normal	20	1,4300	,75176
	Yüksek	5	1,0280	,27905
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,258</b>		
<b>TOS</b>	Normal	20	23,2940	8,05157
	Yüksek	5	24,1820	9,61836
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,833</b>		

Ferritin ölçüm değeri normal seviyede olan çocukların PON-1 değeri ortalama;  $112,3\pm 40,04$  ve yüksek seviyede olanların ise  $173,6\pm 107,76$  olarak tespit edilmiştir.

Hastalarda gözlenen ferritin ölçümleri, seviye grupları; PON-1 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir. Ferritin ölçümleri yüksek seviyede olan hastaların PON-1 ortalamaları normal seviyede olan hastalardan anlamlı düzeyde fazladır ( $p<0,05$ ).

TAS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: Ferritin değeri normal olan çocukların TAS değeri ortalama;  $1,43\pm 0,75$  ve yüksek seviyede olanların ise;  $1,02\pm 0,27$  olarak belirlenmiştir.

Ferritin değeri normal seviyede olan çocukların TAS değeri, ferritin değeri yüksek olan çocuklara kıyasla daha yüksek olmakla beraber, grupların TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir ( $p>0,05$ ).

TOS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: Ferritin değeri normal olan çocukların TOS değeri ortalama;  $23,29\pm 8,05$  ve yüksek seviyede olanların ise  $24,18\pm 9,61$  olarak tespit edilmiştir.

Ferritin değeri normal seviyede olan çocukların TOS değeri, yüksek seviyede olan çocuklara kıyasla daha düşüktür. TOS ortalamaları arasında ferritin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ( $p>0,05$ ).

o **Tablo–20: PTH ileTAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		Örneklem Hacmi	Ortalama	Standart Sapma
<b>PON-1</b>	Normal	3	104,333	45,8839
	Yüksek	22	127,318	64,1200
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,616</b>		
<b>TAS</b>	Normal	3	1,6100	1,00955
	Yüksek	22	1,3141	,66997
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,503</b>		
<b>TOS</b>	Normal	3	25,8667	10,14401
	Yüksek	22	23,1450	8,10519
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,599</b>		

PTH ölçüm değeri normal seviyede olan çocukların PON-1 değeri ortalama;  $104,33\pm 45,88$  ve yüksek seviyede olanların ise  $127,3\pm 64,12$  olarak tespit edilmiştir.

Hastalarda gözlenen PTH ölçümleri, seviye grupları arasında, PON-1 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemektedir. ( $p>0,05$ ).

TAS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: PTH değeri normal olan çocukların TAS değeri ortalama;  $1,61\pm 1,009$  ve yüksek seviyede olanların ise;  $1,31\pm 0,66$  olarak belirlenmiştir.

PTH değeri normal seviyede olan çocukların TAS değeri, PTH değeri yüksek olan çocuklara kıyasla daha yüksek olmakla beraber, grupların TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir ( $p>0,05$ ).

TOS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: PTH değeri normal olan çocukların TOS değeri ortalama;  $25,86\pm 10,14$  ve yüksek seviyede olanların ise  $23,14\pm 8,10$  olarak tespit edilmiştir.

PTH değeri yüksek seviyede olan çocukların TOS değeri, normal seviyede olan çocuklara kıyasla daha düşüktür. PTH grupları arasında TOS ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ( $p>0,05$ ).

• **LİPİTLER ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

○ **Tablo-21: VLDL \* TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		Örneklem Hacmi	Ortalama	Standart Sapma
<b>PON-1</b>	Normal	15	121,400	52,8351
	Yüksek	10	129,300	76,3676
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,824</b>		
<b>TAS</b>	Normal	15	1,4753	,71213
	Yüksek	10	1,1610	,66691
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,279</b>		
<b>TOS</b>	Normal	15	21,7247	7,92057
	Yüksek	10	26,0920	8,24753
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,197</b>		

VLDL ölçüm değeri normal seviyede olan çocukların PON-1 değeri ortalama;  $121,4\pm 52,83$  ve yüksek seviyede olanların ise  $129,3\pm 76,36$  olarak tespit edilmiştir.

Hastalarda gözlenen VLDL ölçümleri, seviye grupları arasında, PON-1 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemektedir. ( $p>0,05$ ).

TAS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: VLDL değeri normal olan çocukların TAS değeri ortalama;  $1,47\pm 0,71$  ve yüksek seviyede olanların ise;  $1,16\pm 0,66$  olarak belirlenmiştir.

VLDL değeri normal seviyede olan çocukların TAS değeri, VLDL değeri yüksek olan çocuklara kıyasla daha yüksek olmakla beraber, grupların TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir ( $p>0,05$ ).

TOS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: VLDL değeri normal olan çocukların TOS değeri ortalama;  $21,72\pm 7,92$  ve yüksek seviyede olanların ise  $26,09\pm 8,24$  olarak tespit edilmiştir.

VLDL değeri yüksek seviyede olan çocukların TOS değeri, normal seviyede olan çocuklara kıyasla daha yüksektir. VLDL grupları arasında TOS ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ( $p>0,05$ ).

o **Tablo-22: HDL ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		<b>Örneklem Hacmi</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>
<b>PON-1</b>	Düşük	16	125,813	63,8668
	Normal	8	120,625	65,9869
	Yüksek	1	136,000	.
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,794</b>		
<b>TAS</b>	Düşük	16	1,4144	,69868
	Normal	8	1,2687	,76550
	Yüksek	1	,9600	.
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,773</b>		
<b>TOS</b>	Düşük	16	22,9763	7,55080
	Normal	8	24,1838	10,25926
	Yüksek	1	25,7000	.
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,915</b>		

Lipitlerden HDL değeri düşük olan hasta grubu çocukların PON-1 değeri ortalama;  $125,81\pm 63,86$ ; normal seviyede olanların;  $120,62\pm 65,98$  ve yüksek seviyede olanların ise  $136,00\pm 0,00$  olarak saptanmıştır. En düşük PON-1 ortalamasına sahip olan grup, HDL seviyesi normal olan grup iken, en yüksek ortalamaya sahip olan grup ise HDL ölçümü yüksek seviyede olan çocuklardan oluşan gruptur.

Hastaların PON-1 ölçüm değerleri; HDL seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama farklılığına sahip değildir. PON-1 değeri HDL seviye gruplarının tamamında benzer ortalamalara sahiptir. Dolayısıyla PON-1 ölçümü HDL seviyesinden etkilenmemektedir ( $p>0,05$ ).



TAS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: HDL değeri düşük olan çocukların TAS değeri ortalama;  $1,41 \pm 0,69$ , HDL değeri normal seviyede olanların;  $1,26 \pm 0,76$  ve yüksek seviyede olanların ise  $0,96 \pm 0,00$  olarak belirlenmiştir.

HDL değeri yüksek seviyede olan çocukların TAS değeri diğer iki kategoriye göre daha düşük olmakla beraber, grupların TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir ( $p > 0,05$ ).

TOS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: HDL değeri düşük olan çocukların TOS değeri ortalama;  $22,97 \pm 7,55$ , normal seviyede olanların;  $24,18 \pm 10,25$  ve yüksek seviyede olanların ise  $25,7 \pm 0,00$  olarak tespit edilmiştir.

HDL değeri yüksek seviyede olan çocukların TOS değeri diğer iki kategoriye nazaran daha yüksek olup, TOS ortalaması en düşük olan grup ise HDL seviyesi düşük düzeyde olan çocuklardır. TOS ortalamaları arasında HDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ( $p > 0,05$ ).

o **Tablo-23: LDL ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		Örneklem Hacmi	Ortalama	Standart Sapma
<b>PON-1</b>	Düşük	1	332,000	.
	Normal *	18	104,667	41,0581
	Yüksek	6	149,667	43,2420
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,031</b>		
<b>TAS</b>	Düşük	1	,8800	.
	Normal	18	1,4333	,78282
	Yüksek	6	1,1767	,38775
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,603</b>		
<b>TOS</b>	Düşük	1	23,7800	.
	Normal	18	23,7111	8,76654
	Yüksek	6	22,7017	7,66502
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,968</b>		

Lipitlerden LDL değeri düşük olan hasta grubu çocukların PON-1 değeri ortalama; 332,00±00,00; normal seviyede olanların; 104,66±41,05 ve yüksek seviyede olanların ise 149,66±43,24 olarak saptanmıştır. En düşük PON-1 ortalamasına sahip olan grup, LDL seviyesi normal olan grup iken, en yüksek ortalamaya sahip olan grup ise LDL ölçümü düşük seviyede olan çocuklardan oluşan gruptur.

Hastaların PON-1 ölçüm değerleri; LDL seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahiptirler. Bu farklılık LDL ölçümleri normal seviyede olan grubun PON-1 değerleri ile yüksek seviyede olan grubun ortalamaları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır ( $p < 0,05$ ).

TAS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: LDL değeri düşük olan çocukların TAS değeri ortalama; 0,88±0,00, LDL değeri normal seviyede olanların; 1,43±0,78 ve yüksek seviyede olanların ise 1,17±0,38 olarak belirlenmiştir.

LDL değeri normal seviyede olan çocukların TAS değeri diğer iki kategoriye göre daha yüksek olmakla beraber, grupların TAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir ( $p > 0,05$ ).

TOS değişkeni için ise sonuçlar şöyledir: LDL değeri düşük olan çocukların TOS değeri ortalama;  $23,78 \pm 0,00$ , normal seviyede olanların;  $23,71 \pm 8,76$  ve yüksek seviyede olanların ise  $22,70 \pm 7,66$  olarak tespit edilmiştir.

LDL değeri düşük seviyede olan çocukların TOS değeri diğer iki kategoriye nazaran daha yüksek olup, TOS ortalaması en düşük olan grup ise LDL seviyesi yüksek düzeyde olan çocuklardır. **TOS** ortalamaları arasında LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık söz konusu değildir ( $p > 0,05$ ).

• **Tablo -24: Kreatinin Kleransı ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		<b>KREATİNİN KLERANSI</b>
<b>PON-1</b>	Örneklem Hacmi	25
	Korelasyon Katsayısı	-0,232
	<b>p Anlamlılık Değeri</b>	<b>0,265</b>
<b>TAS</b>	Örneklem Hacmi	25
	Korelasyon Katsayısı	0,359
	<b>p Anlamlılık Değeri</b>	<b>0,078</b>
<b>TOS</b>	Örneklem Hacmi	25
	Korelasyon Katsayısı	0,312
	<b>p Anlamlılık Değeri</b>	<b>0,128</b>

Hasta grubunda yer alan çocukların kreatinin kleransı ile PON-1 değerleri arasında negatif yönlü 0,23 katsayılı bir ilişki söz konusudur. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ( $p > 0,05$ ).

Hastaların kreatinin kleransı ile TAS değerleri arasında ise pozitif yönlü 0,36 katsayılı bir ilişki olup, bu ilişki istatistiksel olarak yine anlamlı düzeyde değildir ( $p > 0,05$ ).

Hastaların kreatinin kleransı ile TOS değerleri arasında ise yine pozitif yönlü 0,31 katsayılı bir ilişki olup, bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ( $p > 0,05$ ).

Kreatinin Kleransı değerinin artması PON-1 değerini azaltırken, TAS ve TOS değerlerinin artırmaktadır.

• **Tablo–25: Periton diyalizi ile TAS, TOS ve PON Değerlerinin Karşılaştırılması**

		Örneklem Hacmi	Ortalama	Standart Sapma
<b>PON–1</b>	Var	11	97,000	34,8977
	Yok	14	159,636	72,0726
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,009*</b>		
<b>TAS</b>	Var	11	1,3993	,85576
	Yok	14	1,2864	,45789
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,697</b>		
<b>TOS</b>	Var	11	23,7364	9,10236
	Yok	14	23,1345	7,24992
<b>p Anlamlılık Değeri</b>		<b>0,860</b>		

Periton Diyalizi uygulanan hasta grubu çocukların PON–1 değeri ortalama; 97,00±34,89; uygulanmayanların ise 159,63±72,07 olarak belirlenmiştir.

Hastalara periton diyalizi uygulanması PON–1 ölçüm değerleri; istatistiksel olarak anlamlı ölçüde etkilememektedir. Periton diyalizi uygulanan hasta grubunun, uygulanmayan gruba kıyasla PON-1 değerleri anlamlı ölçüde düşüktür ( $p<0,05$ ).

Periton Diyalizi uygulanan hasta grubu çocukların TAS değeri ise ortalama; 1,39±0,85; uygulanmayanların ise 1,28±0,45 olarak belirlenmiştir.

Hastalara periton diyalizi uygulanması TAS ölçüm değerlerini etkilememekte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır( $p>0,05$ ).

Periton Diyalizi uygulanan hasta grubu çocukların TOS değeri ise ortalama; 23,73±9,1; uygulanmayanların ise 23,13±7,24 olarak belirlenmiştir.

Hastalara periton diyalizi uygulanması TOS ölçüm değerlerini etkilememekte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır( $p>0,05$ ).

## 5.TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak uzun süreli kaybıdır. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan serum kreatinin artışı ya da glomeruler filtrasyon hızının (GFH) azalması, genellikle nefron sayısının %50'den fazlasının kaybı ile olur (**Anarat 2008**).

Çocukluk çağı kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedenleri erişkinden farklıdır. İlk 5 yaş içinde ortaya çıkan KBY, daha çok vezikoureteral reflü (VUR), posterior üreteral valv (PUV), üreteropelvik ya da üreterovezikal bileşke darlığı gibi doğumsal ürolojik anomalilerden kaynaklanırken, ileri yaşlarda primer glomerulonefritler ve herediter böbrek hastalıkları etken olmaktadır. Son yıllarda konjenital ürolojik anomalilere bağlı KBY'de azalma, glomerulonefritlere bağlı olanlarda artış görülmektedir (**Şirin ve ark 1995**).

Proteinürinin böbrek hasarının ilerlemesinde önemli rolü olduğu da düşünülmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar proteinürinin azalması ile böbrek yetmezliğine gidiş hızının azaldığını göstermektedir. Burada proteinin glomerül kapiller duvarına direkt toksik etkiye bulunduğu ve monosit ve makrofajların toplanmasına neden olarak doku hasarını artırdığı düşünülmektedir. Bunun dışında hipertansiyon, glomerül içi basıncı artırıp hiperfiltrasyona katkıda bulunur. Hiperlipidemi de oksidan etkisi ile doku hasarına neden olarak böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde rol oynar (**Vogt ve Avner 2004**).

KBY'li çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi mortalite ve morbiditenin en sık nedeni KVH'dır (**Fine ve Whyte 2004**). Son zamanlarda yapılan çalışmalar SDBY olan çocuklardaki mortalite için KVH majör risk faktörü olduğu gösterilmiştir (**Poyrazoğlu ve ark 2007, Chavers ve ark 2011**). SDBY'li çocuklarda KVH açısından iki büyük risk faktörü aterosklerotik koroner arter ve sol ventrikül hipertrofisidir (**Fine ve Whyte 2004**). Atheroskleroz gelişiminde yaş, cinsiyet, oksidatif stres elemanlarının artması, hiperlipidemi ve buna bağlı antioksidan elemanların azalması, hipertansiyon gibi risk faktörleri yanında anemi, hiperparatiroidi, proteinüri, hiperhomosisteinemi, artmış lipoprotein-a seviyesi gibi üreminin kendisi ile ilişkili risk faktörleride etkilidir (**Chavers ve Herzog 2004, Flynn JT 2006, Elmacı 2013**).

Farklı temellere dayanan ve SDBY ile sonuçlanan çok sayıda böbrek hastalığının varlığı; KBY etiolojisini açıklamak üzere, birbirinden farklı birçok mekanizmanın öne sürülmesine neden olmaktadır. Glomeruler hücreler, nötrofil, monosit/makrofajlar, trombositler, kompleman ve koagülasyon sistemi, sitokinler ve büyüme faktörleri, PAF gibi biyoaktif lipitler, anjiotensin II, endotelin, nitrik oksit (NO) ve serbest oksijen radikalleri

(SOR) gibi birçok mediyatörün, renal hasar oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Renal hücrelerin enerji üretimini ve transport fonksiyonlarını bozabilen SOR; morfolojik lezyonların oluşumundan ve proteinlere karşı glomeruler geçirgenliğin artmasından da sorumlu tutulmaktadır. Hatta prostoglandin, tromboakson ve PAF gibi vazoaaktif lipidlerin salınımında rol oynadıkları da öne sürülmektedir (**England ve Mithc 1995, Heinzelmann, Mercer-Jones ve Passmore 1999**).

SDBY hastalarında, oksidatif dengenin bozulduğuna dair görüşler giderek önem kazanmakta (**Witko-Sarsat ve ark 1996, Amore ve Coppo 2004**); hatta diyaliz oksidatif stres için bir model olarak düşünülmektedir (**Descamps-Latscha, drüeke, Witko-Sarsat 2001**).

KBY'de SOR üreten başlıca oksidatif yollar yıllardır araştırılmaktadır. Böbrekte, glomeruler hücreler (endotel, mezangial, epitel), infiltran nötrofiller, monosit/makrofajlar ve trombositler tarafından SOR oluşturulduğu gösterilmiştir (**Heinzelmann, Mercer-Jones ve Passmore 1999**). Son yıllarda myeloperoksidaz (MPO) ile katalizlenen oksidatif olaylar, üremi, hemodiyaliz ve periton diyalizi de, oksidatif stresin başlıca kaynağı olarak kabul edilmekte ve bu oksidatif reaksiyonlar, doğrudan inflamasyonla ilişkili görülmektedir (**Himmelfarb ve ark. 2001, Mimic-Oka ve ark. 2001, Sarpkaya 2003**).

İnflamatuar hastalıklarda, aktif nötrofillerce aşırı miktarda üretilen SOR'un, doku hasarına yol açtığı bilinmektedir. Kronik inflamasyon, KBY hastalarında ve özellikle diyaliz tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi) alanlarda yaygın bir durumdur (**Amore ve Coppo 2004**).

Hastalıkların patogenezinde ve/veya ilerlemesinde oksidatif stresin rolünü araştırmak için, uygun "biyomarkır"ların kullanılması gerekir. SOR kaynaklı oksidatif hasar en çok protein, lipt ve nükleik asit gibi biyomolekülleri etkilediğinden; oksidatif stresin gösterilmesinde, genellikle bu biyomoleküllerin oksidatif ürünlerine yönelik testler kullanılmaktadır (**Dalle-Done ve ark 2003**).

Günümüzde KBY'nin bir prooksidan durum olduğunu gösteren birçok oksidatif stres markerı olmasına rağmen popülasyon çalışmalarının eksikliği nedeniyle, hem bu testlerin diagnostik gücü belirlenememekte hem de üremik şartların önemine karşılık, renal replasman tedavisinin rolü henüz açıklanamamaktadır (**Masy ve ark 2002, Amore ve Coppo 2004**). Çünkü hiperhomosisteinemi, inflamasyon gibi üremi ile ilişkili metabolik anormallikler; membran biyo-uyumsuzluğu ve/veya endotoksinle kontamine diyalizat kullanımı gibi diyalize bağlı faktörler ve hatta tedavide kullanılan eritropoetin gibi ilaçların da oksidatif strese katkıda bulunabilecekleri düşünülmektedir. Ayrıca numune eldesi ve saklanması seçilen metodların

sensitivitesi ve spesifitesi, ölçülen parametrelerin *invivo* kinetiği, *invitro* şartlarda gerçekleştirilen oksidasyonun tam olarak *in vivo* oksidatif stresi yansıtmaması gibi faktörlerde, biyomarker seçimini etkileyebilecek nedenler arasında sayılabilir (Masy ve ark 2002, Dalle-Done ve ark 2003).

Oksidatif stresi belirlemede, lipid oksidasyonunu yansıtan malondialdehit (MDA) ölçümleri, sıklıkla yapılsa da KBY hastalarında hem lipid peroksidasyonunu ve hem de *intra* ve ekstraselüler antioksidan potansiyeli değerlendirilen çalışmalar, uyumsuz sonuçlar vermektedir (Miyatta ve ark 2001). MDA'nın yarı ömrünün kısalığı, stabil olmayışı ve spesifik/sensitif olmayan yöntemlerin kullanılması, sonuçların güvenilirliğini etkilemekte ve MDA seviyeleri, tüm KBY hastalarında değil, ancak bir kısmında plazma ve eritrositlerde yükselmiş görünmektedir. Bu nedenle, günümüzde marker olarak lipid türevleri yerine, daha stabil ve uzun ömürlü protein oksidasyon ürünlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (Davies ve ark. 1999, Dalle-Done ve ark 2003).

Bundan dolayı biz KBY'li çocuklarda ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan çocuklarda periferik kandan PON-1, TAS ve TOS düzeylerini karşılaştırdık. Ayrıca KBY'li çocuklarda aynı parametreler üre, kreatinin, kan gazı, lipitler, elektrolitler, tedavi şekli ve süresi, ferritin, PTH 'la da karşılaştırılarak bu parametrelerle ne kadar ilişkili olduğunu değerlendirdik. Sonuçlarımız; hasta grubunda olan çocukların PON- 1 düzeyi, kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak daha düşüktü. TOS değeri ise kontrol grubuna göre, hasta grupta anlamlı ölçüde daha yüksekti. Fakat TAS değeri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Pek çok çalışmada gösterildiği gibi periton diyalizi yapılan KBY'li hasta grubu ile konversif tedavi alan KBY'li hasta grubu karşılaştırıldığında, periton diyalizi yapılanlarda PON- 1 değeri anlamlı olarak daha düşük bulundu. Fakat TAS ve TOS değerleri arasında anlamlı bir fark saptanamadı. Ayrıca hastaların LDL ve ferritin değeri yükseldikçe PON-1 değerinin de azaldığını göstermiş olduk. Ferritin değerinin artması ile PON-1 arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğunu göstermiş olduk. Daha önce başka çalışmalarda gösterilmeyen elektrolitler, kan gazı değerleri, PTH değerleri, kreatinin değerleri ile PON- 1, TAS ve TOS değerlerini karşılaştırdık, fakat anlamlı bir fark saptayamadık.

Ece ve ark (Ece ve ark 2006) yaptıkları bir çalışmada; KBY'li çocuklarda oksidatif stres ve inflamasyonun erken KVH gelişimindeki rolünü araştırmışlar. Hastalarda ve kontrol grubunda SOD, CAT, GST, MDA, C-reaktif protein (CRP), proinflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- $\alpha$ ), sol ventrikül kitlesi ve intima media kalınlığı ölçülerek aradaki ilişkiyi değerlendirdiler. Sonuçta SOD, CAT ve GST (antioksidan göstergeleri) seviyelerinin

azaldığını, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve MDA(oksidatif stres göstergesi) konsantrasyonları da anlamlı ölçüde artmış olduğunu gösterdiler. Diyaliz yapmayan ve periton diyalizi yapan KBY'li çocuklar arasındaki değerlendirme de ise sadece CAT azalmasında anlamlı bir değişiklik olduğunu, diğer değerlerde anlamlı bir farklılık olmadığını gösterdiler.

Ece ve ark.(**Ece ve ark. 2005**) çalışmalarında ise; KBY'li çocuklarda PON-1, toplam antioksidan cevap (TAS), toplam peroksit düzeylerini çalışmışlardır. Sonuç olarak KBY olan çocuklarda PON-1 ve TAS'ın kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu göstermişler. KBY'li çocukları da kendi aralarında sürekli ayaktan periton diyalizi olan ve konvansiyonel tedavi alanlar olarak iki grubu ayırmışlar fakat iki grup arasında PON-1'de anlamlı bir fark gösterilemezken, sürekli ayaktan periton diyalizi yapılan hastalarda TAS anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermişler. Ayrıca TAS ve serum albümin arasında anlamlı pozitif bir korelasyon göstermişler. Toplam peroksit düzeyi (oksidan stres elemanı) ile serum üre yüksekliği arasında da pozitif bir korelasyon göstermişlerdir.

Horoz ve ark (**Horoz ve ark. 2011**) yaptığı çalışmada; hemodiyaliz yapılan hastaları iki gruba ayırmışlar. Yüksek geçirirlikli membran kullanılan ve düşük geçirirlikli membran kullanılan KBY'li hastalarda oksidatif durum ve PON- 1'i karşılaştırmışlardır. Her iki gruba kontrol grubu karşılaştırıldığında PON-1 ve TAS anlamlı olarak daha düşük, TOS ise daha yüksek bulunmuştur. Fakat yüksek ve düşük geçirirlikli memebran kullanılan hemodiyaliz yapılan hastalar arasında bir fark gösterememişlerdir.

Margus ve ark (**Margus ve ark. 2001**) yapığı bir çalışmada ise; glutatyon (GSH), okside GSH, lipid hidroperoksit, total antioksidan aktivite değerleri ölçülerek KBY hastalarında endotelyal zedelenmenin oksidatif stresten ne kadar etkilendiğini göstermişler. Sonuç olarak KBY hastaların okside GSH/GSH oranının anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermişler. KBY hastalarında TAS düşüklüğünü göstermişler fakat kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark elde edememişler. Oksidatif stres elemanlarının artması ile endotel zedelenmesi arasında KBY hastalarında anlamlı pozitif bir korelasyon göstermişlerdir.

Horoz ve ark (**Horoz ve ark 2008**) yaptığı bir diğer çalışmada ise; hemodiyaliz yapılan KBY'li hastalarda leptin ile oksidatif parametreler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Total antiosidan kapasite, total peroksidaz, leptin ve oksidatif stres indeks düzeylerini karşılaştırmışlar. Hemodiyaliz hastaların total peroksidaz, leptin ve oksidatif stres indeksi anlamlı olarak daha yüksek gösterilmişken total antioksidan kapasite ise daha düşük bulunmuştur. Yaş ve bodymeks indeksine göre değerlendirildiğinde; serum leptin seviyesi ile total peroksidaz seviyesi ve oksidative stres indeks arasında pozitif bir korelasyon



bulmuşlardır. Fakat total antioksidan kapasitedeki azalış ile leptin arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır.

Demir ve ark (**Demir ve ark 2007**) yaptığı çalışmada hemodiyaliz yapılan KBY'li hastalarda serum MDA, eritrosit GPx, SOD ve katalaz'ın diyaliz öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırmışlar. Hemodiyalzi sonrası serum MDA düzeyi anlamlı olarak azalmışken, eritrosit GPx, katalaz ve SOD değerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığını gösterememişlerdir.

Adı geçen çalışmalarda; hemodiyaliz ya da periton diyalizi yapılan hastalarda oksidatif stresin arttığı, antioksidan stres elemanlarının ise azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da antioksidan stresi gösteren PON- 1 ve TAS değeri anlamlı olarak azalırken, TOS da anlamlı bir fark saptanamamıştır (**Tablo- 7**).

KBY'li hastalarda aneminin primer sebebi eritropoetin eksikliğidir. Glomeruler filtrasyon hızının 35 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altına inmesi ile eritropoetin üretiminde yetersizlik ortaya çıkmaktadır. Çocukluk yaş grubundaki araştırmalar prediyaliz KBY'de anemi prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir (**Chavers ve Herzog 2004**). Kuzey Amerika Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma grubunun verilerine göre başlangıç anında GFR 75 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altında olan 4186 hastanın %46'sında hemoglobin değeri 11g/dl'nin altında bulunmuştur (**Mitsnefes ve ark. 2003**). Amerikan ulusal veri bankasının kayıtlarına göre evre- 5 KBY olan çocuklarda kronik diyalizin başlangıcında ortalama hemoglobin değeri 9,1 gr/dl'dir (**Chavers ve Herzog 2004**). Bu çocukların sadece %37'si diyaliz öncesinde eritropoetin kullanmıştır. Kuzey America Pediatrik Renal Transplantasyon Çalışma grubu, evre- 5 KBY olan çocuklarda aneminin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (**Warady ve Ho 2003**). Bu çalışmada 0–17 yaş arası 1942 pediatrik hastanın %67'sinde anemi tespit edilmiş ve aneminin mortaliteyi %52 artırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak prediyaliz hastalarında da evre- 5 KBY'li hastalarda olduğu gibi eritropoetin tedavisinin başlanması uygun bulunmuştur. Fakat KBY'li hastalarda anemi ile oksidatif stres elemanları arasında bir korelasyon bulunan çalışma çok fazla yapılmamıştır. Biz çalışmamızda oksidatif stres elemanlarını hemoglobin ve ferritin değeri ile karşılaştırdık. Ferritin değeri artıkça PON- 1 değerinin anlamlı olarak azaldığını gösterebilirken, hemoglobin değeri normal olan çocuklarda TAS, TOS değerinin yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösteremedik (**Tablo 18**).

KBY olan çocuklarda dislipidemi ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar yoktur. Bununla birlikte çocuk ve genç erişkinlerde yapılan çalışmalarda total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit değerlerindeki anormalliklerin erken atherosklerotik lezyon için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (**Berenson ve ark 1998**). Lipid düzeyleri yaş, cinsiyet ve pubertal duruma göre

değişmektedir. Bu nedenle çocuklarda dislipideminin tanımı yayınlanan verilere göre yapılmalıdır. Evre- 5 olan çocuklarda dislipidemi prevalansı yüksektir. Bununla ilgili yayınlanan prevalans oranları hiperkolesterolemi için %14- 71, HDL düzeyi için %19- 84, LDL düzeyi için %29- 87 arasındadır (**Mitsnefes 2008**). Evre- 5 KBY olan çocuklarda hipertrigliseridemi tanımı için ortak bir fikir birliği yoktur. Birçok çalışma kontroller ile kıyaslandığında ortalama değerleri yüksek bulunmuştur (**Mitsnefes 2008**).

Prediyaliz KBY olan çocuklarda dislipidemi prevalansı ile ilgili çok az çalışma vardır. Querfeld ve arkadaşları (**Querfeld ve ark 1993**), lipoprotein – a ve apoprotein- adüzeylerini KBY olan çocuk, adolosan ve genç erişkinde araştırmıştır. Lipoprotein- a kolesterolden zengin ve primer olarak LDL ve apoprotein- a içermektedir. KBY olan hastalarda hipertrigliserideminin yanı sıra artmış plazma lipoprotein- a düzeyi ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyaliz tedavisi almayan ve GFR 70 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altında olan 20 hasta alınmış ve bu hastaların %40'ında lipoprotein- a düzeyi yüksek bulunmuşturayrıca kontrol grubu ile kıyaslandığında KBY'de ortalama trigliserit, VLDL ve total kolesterol düzeyleri yüksek, HDL düşük bulunmuştur.

PON1 predominant olarak karaciğerde sentezlenir ve plazmada HDL'ye bağlı olarak taşınmaktadır. Bu yüzden HDL'nin lipit ve protein kompozisyonununun değişmesi, PON1'in aktivite ve fonksiyonunu etkileyerek inflamasyona neden olmaktadır(14). Akut faz süresince HDL, apolipoprotein A1, esterifiye kolesterol ve HDL ile ilişkili enzimlerin (PON1'de dâhil) çoğunu kaybetmektedir (**Gaidukov 2005**).

Jelena Kotur ve ark. (**Jelena Kotur ve ark 2012**) çalışmasında ise; KBY'li çocuklarda dislipidemi ve oksidatif stresin erken ateroskleroz üzerindeki etkisini araştırmışlar. Düşük dansiteli kolesterol (LDL), yüksek dansiteli kolesterol (HDL),trigliserit, serbest kolesterol, CRP, MDA, SOD, PON-1'i değerlendirdiler. Sonuçta kontrol grubuna göre serbest kolesterolün, trigliserit ve oksidatif stres (MDA'nın) düzeyinin anlamlı olarak arttığını gösterdiler. Antioksidan göstergelerden SOD'daki ve PON-1'deki azalmanın anlamlı olduğunu gösterdiler. LDL'deki düşüklüğün KVH gelişen KBY'li hastalarda anlamlı olduğunu gösterdiler. PON-1'deki azalma ile HDL düşüklüğü arasında belirgin bir ilişki saptayamamışlardı.

Prakash ve ark (**Prakash ve ark 2010**) yaptıkları çalışmada KBY'li hemodiyaliz yapılan hastalarda PON, HDL ve LDL değerleri karşılaştırılarak yıllar içinde KVH gelişimindeki paylarını göstermişlerdir. HDL bağımlı olan PON, HDL'nin yıllar içindeki düşüşüne bağlı olarak pozitif bir korelasyon içinde olduğunu, LDL ile ise negatif bir korelasyon içinde

olduğunu göstermişlerdir ve sonuç olarak HDL ve PON'daki düşüşün LDL artışını engelleyemediği için KVH'nin zamanla arttığı sonucuna varmışlardır.

Gugliucci ve ark (**Gugliucci ve ark 2012**) hemodiyaliz yapılan KBY'lilerde HDL, PON, LDL, vitamin C ve CRP arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. LDL 'nin oksidan, antiinflamatur, koagulasyon yapıcı etkilerinden dolayı KVH'yi artırdığından dolayı CRP ile karşılaştırdıklarında aralarında pozitif bir korelasyon saptamışlardır. PON1'in ise daha çok HDL3 ile ilişkili olduğunu HDL3 azaldıkça anlamlı olarak PON1'inde azaltığını göstermişler. HDL3, PON1 ve vitamin C'nin eş zamanlı olarak azaldığını göstermişlerdir. Bütün bunların doğrultusunda antioksidan elemanların azalmasıyla KVH'm daha çabuk geliştiği sonucuna varmışlardır.

Cengiz ve ark (**Cengiz ve ark. 2009**) KBY'li hemodiyaliz yapılan hastalarda CRP, albumin, LDL, ferritin, prealbumin ve transferin düzeyleri ile oksidatif stres elemanları karşılaştırmışlar ve dislipidemi, anemi, malnutrisyon ve inflamasyon arasındaki korelasyonu değerlendirmişler. Çalışma sonucunda dislipidemi ile oksidatif stres elemanları arasında anlamlı bir birliktelik göstermişler. LDL miktarı artıkça antioksidatif elemanların azaldığını, oksidatif elemanların ise arttığını göstermişler. Azalmış antioksidatif elemanlar arter duvarını temizleyemediği için artmış LDL'nin ateroskleroz gelişimini hızlandığını ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını göstermişlerdir.

Thierry ve ark. (**Thierry ve ark 1998**) yaptıkları bir çalışmada KBY hastalarında PON-1 ile LDL ve HDL arasındaki ilişki gösterilmiştir. PON düzeyi diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi (DM, HT, myokardiyal infarktüs vb.) düşük bulunmuştur. LDL'deki artış ve HDL'deki azalışla anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. PON'un HDL bağımlı olduğu düşünülürse bu çalışma KBY hastalarındaki HDL düşüklüğünün PON- 1 düşüklüğünü de beraberinde getireceğinin bir kanıtı olarak sunulmuştur. KBY'li periton diyalizi yapılan hastalarla hemodiyaliz yapılan hastalarda kendi aralarında tekrar değerlendirmişler. Fakat her iki gruptaki PON düşüklüğü arasında anlamlı bir farklılık tespit edememişlerdir. LDL artışının PON tarafından temizlenemediği için kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da hastaların PON- 1 değeri ile LDL değeri arasında negatif bir korelasyon gösterilmiştir. Yani KBY hastalarında LDL değeri yükseldikçe PON- 1 değeri azalmaktadır. Yine hastaların yaşı arttıkça LDL yüksekliği de artmaktadır. Diğer çalışmalarda olduğu gibi LDL damar duvarında PON- 1 tarafından temizlenemediği için KVH riski artıracakı düşünülmüştür. Fakat pek çok çalışmada gösterilen HDL ve PON- 1 arasındaki pozitif korelasyon gösterilememiştir. Diğer çalışmalardaki gibi periton diyalizi yapılan

hastalarda PON- 1 değerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Tıpkı bizim çalışmamızda olduğu gibi, Juretic ve ark (**Juretic ve ark 2001**) yaptığı çalışmada da hemodiyaliz yapılan KBY hastalarında PON ve lipidler arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler fakat HDL bağımlı olduğu bilinen PON ile HDL arasında anlamlı bir fark tespit edememişlerdi. Arilesteraz ile HDL arasında ise pozitif bir korelasyon göstermişlerdir.

Kotur ve ark (**Kotur ve ark 2013**) yaptıkları bir diğer çalışmada kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda dislipidemi oksidatif stres elemanlarındaki artışın diğer çocuklara göre daha erken KVH geliştiğini göstermişlerdir. Hastalarında PON-1, lipid profili ve intima media kalınlığını ölçerek karşılaştırmışlardır. Kontrol grubuna göre; HDL'deki azalışla PON-1'deki azalış arasında pozitif bir korelasyon bulunurken, LDL ile negatif bir korelasyon göstermişlerdir. PON-1 deki azalma ilerledikçe intima mediadaki kalınlığında artığını göstermişlerdir.

Öte yandan Kuchta A ve ark (**Kuchta A ve ark 2011**) yaptıkları bir çalışmada; konservatif tedavi alan ve periton diyalizi yapılan hastalarda oksidatif stres markerı olarak PON- 1, glutasyon peroksidaz, LDL seviyesi, TAS düzeylerini karşılaştırmışlardır. Fakat sadece TAS düzeyinde anlamlı bir farklılık tespit etmişlerdir. Konvansiyonel tedavi olanlarla periton diyalizi yapılanlar arasında oksidatif stres markerleri ile antioksidatif stres elemnaları arasında anlamlı bir farklılık tespit edememişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada da konvansiyonel tedavi olanlarla periton diyalizi yapılanlar arasında anlamlı bir fark gösteremedik. Fakat bizim çalışmamızda total oksidan kapasite ile PON' da anlamlı bir farklılık varken TAS'da anlamlı bir farklılık gösteremedik (**Tablo 24**). Yine yaptığımız alışmamızda LDL artışı ile PON-1 azalışı arasında anlamlı bir fark gösterilmiştir (**Tablo 22**).

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada KBY'li hastalarda, serum PON- 1 değeri kontrol grubuna göre düşük, TOS değeri ise yüksek bulunmuştur, LDL ve ferritin değeri yükseldikçe PON-1'in azaldığı, ayrıca KBY'li hastalarda konvansiyonel tedavi alanlarda PON-1 değeri daha ysekken periton diyalizi yapılanlarda daha düşük çıkmıştır. Bu alışma sonucunda KBY'li hastalarda TOS ve PON-1 değerlerinin hastalığın gidişatı hakkında bir fikir elde edebileğimiz kullanışlı bir biyomarker olabileceği kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇLAR

1. KBY'li hastalarda; diğer kronik hastalarda olduğu gibi organ ve doku hasarı artıkça oksidatif stres elemanlarının cevabı da değişmektedir. Hasar artıkça oksidatif stres elemanları artıkça, antioksidatif stres elemanları azalmaktadır. KBY'li hastalarla kontrol grubu arasında oksidatif stres elemanları karşılaştırıldığında antioksidan stres elemanlarından PON- 1 değeri anlamlı olarak düşük bulunurken, oksidatif stres elemanlarını gösteren TOS anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Fakat TAS değeri arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir.

2. KBY'li hastalarda dislipideminin oksidatif stresi etkilediği literatürde pek çok çalışmada gösterilmiştir. PON- 1'in HDL bağımlı olduğu ve PON-1 değeri ile HDL arasında paralel bir ilişki olduğu defalarca kez yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. LDL ile ise PON- 1 arasındaki negatif korelasyon gösterilerek; LDL artış ile PON- 1'deki azalışın KBY'lilerde KVH'ı tetiklediği yine pek çok çalışmada gösterilmiştir. Biz de KBY'li hastalarda dislipidemi profili elemanları ile PON- 1, TOS ve TAS'ı karşılaştırdık ve LDL ile PON- 1 arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulmuşken, HDL'nin azalması ile paralel seyreden PON- 1'in azalması arasında anlamlı bir fark saptayamadık.

3. KBY'li hastalarda aneminin mortalite ve morbidite üzerindeki daha önce hiçbir çalışmada rastalamadığımız oksidatif stres elemanları hemoglobin ve ferritini karşılaştırdık, hemoglobin ile oksidatif stres elemanları arasında anlamlı bir fark saptayamazken, antioksidatif stres elemanlarından PON- 1 ile ferritin arasında negatif korelasyon anlamlı bulunmuştur.

4. KBY'li hastalarda periton diyalizi ve hemodiyaliz yapılanlarda PON-1'in ve TAS'ın azaldığı, TOS'un ise arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Fakat hemodiyalizle periton diyalizi arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir. Yine pek çok çalışmada konvansiyonel tedavi alan KBY hastaların periton diyalizi ya da hemodiyaliz olanlarda çoğu zaman antioksidatif stres elemanlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bizde çalışmamızda konvansiyonel tedavi alanlarla periton diyalizi yapılan hastaları karşılaştırdık ve bizde literatürdeki pek çok çalışmada olduğu gibi periton diyalizi yapılan hastalarda PON- 1 değerini anlamlı olarak daha düşük bulduk.

5. KBY'li hastalarda PTH ile oksidatif stres elemanları karşılaştırıldı ve anlamlı bir sonuç elde edilemedi.

6. KBY'li hastaların elektrolitleri ile oksidatif stres elemanları karşılaştırıldı. Fakat anlamlı bir sonuç elde edilemedi.

7. Daha önce herhangi bir çalışmada değerlendirilmeyen kreatinin kleransı ile oksidatif stres elemanlarını karşılaştırdık anlamlı bir fark gösteremedik, fakat kreatinin kleransı artıkça PON- 1'in azaldığı, TAS ve TOS'un ise arttığını gördük.

8. KBY'li hastaların kan gazı ile TAS, TOS ve PON- 1'i karşılaştırdık ve anlamlı bir sonuç elde edemedik.

9. Cinsiyetle ve yaşla, oksidatif stres elemanları arasında anlamlı bir fark gösterilemedi, fakat yaş artıkça PON- 1 ve TOS artarken, TAS değerinin azaldığı gösterildi.

10. Bu sonuçlar ile KBY hastalarında özellikle PON- 1 değeri ölçülerek, anemi üzerindeki etkisi, periton diyaliz tedavisinin tam yapılıp yapılmadığı, doku hasrının artıp artmadığını yani tedavinin etkinliğini ve gidişatını değerlendirebileceğimizi savunduk.

## **KAYNAKLAR:**

- Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. baskı. Mimoza yayınları, 1995.
- Aksu N, Erdoğan H, Kansoy S. Çocuklarda sürekli ayaktan periton diyalizinde bir yıllık deneyim. Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi. 1997; 2: 40- 42.
- Aviram M, Rosenblat M, Bisgair CL. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. J Clin Invest 1998;101:1581- 1590.
- Bakkaloğlu A. Akut böbrek yetmezliği. In: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Temel pediatri. Ankara 2009: 935- 938.
- Bakkaloğlu S, Tümer N, Ekim M, Yalçınkaya F. Kronik böbrek yetmezliğinde anemi ve eritropoetin kullanımı. Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi. 1998; 2: 54- 58.
- Bakkaloğlu SA. Homosistein ve kronik böbrek yetmezliği. Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi. 2002;11: 68- 73.
- Başkol G, Köse K. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi. Erciyes Tıp Dergisi. 2004; 26: 75- 80.
- Bayır H, Kagan VE. Assessment of antioxidant reserves and oxidative stress in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. Pediatric Research 2002;51: 571- 578.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. N Eng J Med 1998; 338: 1650- 1656.
- Bilge I, Sadıkoğlu B, Akdimken Ö, Tola Y, Emre S, Şirin A, et al. Kronik böbrek yetersizliği olan çocuklarda büyüme- gelişme ve beslenme durumunun değerlendirilmesi. Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi. 2003;12: 170-176.
- Bowen RS, Mars M, Chuturgoon AA, Dutton MF, Moodley J. The response of the dietary anti-oxidants vitamin E and vitamin C to oxidative stress in pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol. 1998; 18: 9- 13.
- Buhimschi IA, Buhimschi CS, Pupkin M, Weiner CP. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. Am J Obstet Gynecol 2003;189:181- 188.
- Cengiz N, Baskın E, Sezgin N, Agras P, Haberal M. Oxidative stress in children on hemodialysis: value of autoantibodies against oxidized low- density lipoprotein. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 387- 393.
- Ceylan A, Epeçan S, Melek M, Tuncer O, Beger B, Göksu M. Çocukluk çağında peritoneal diyaliz. Van Tıp Dergisi. 2012; 19: 8- 12.
- Chavers BM, Herzog CA. The spectrum of cardiovascular disease in children with predialysis chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2004; 11: 319- 327.
- Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull. 1993; 49: 481- 493.

- Chen X, Burton C, Song X, Mcnamara L, Langella A, Cianetti S, et al. An apo A-I mimetic peptide increases LCAT activity in mice through increasing HDL concentration. *International Journal of Biological Sciences*.2009; 5: 489- 499.
- Cirak B, Inci S, Palaoglu S, Bertan V. Lipid peroxidation in cerebral tumors. *Clinica Chimica Acta* 2003; 327, 103- 107.
- Çakatay U, Kayalı R. Protein oksidasyonun klinik önemi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. 2004; 35: 140- 149.
- Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz Ve Transplantasyon Dergisi*. 1997; 3- 4: 92- 95.
- Dantoin TF, Debord J, Charmes J-P, Merle L, Marquet P, Lachatre G, et al. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9: 2082- 2088.
- Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase- 1. *Clin sci (Lond)*. 2004; 107: 435- 447.
- Demir M, Tonbul H. Z. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda malnütrisyon inflamasyon ateroskleroz. *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi*. 2005; 14: 160- 165.
- Demir M, Vural C, Yılmaz N, Yüksel Ş, Vural H, Sezer M. T. *Tıp Araştırma Dergisi*. 2007;5: 74–77.
- Demirdöğen BC. Organofosfatlı pestisit zehirlenmeleri ve serum paraoksonaz 1 (PON1) enziminin organofosfat metabolizmasındaki rolü. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2010;67(2):97- 112.
- Doğan E, Sayarlıoğlu H, Topal C, Çalka F. Düşük dönüşüm hızlı üremik kemik hastalığı. *Tıp araştırma dergisi*. 2003; 1: 47-51.
- Düşünsel R, Poyrazoğlu MH. Çocuklarda hemodiyaliz. *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi*. 2003; 12: 116- 121.
- Ece A, Atamer Y, Gürkan F, Davutoğlu M, Bilici M, et al. Paraoksonase, anti-oxidant response and oxidative stress in children with chronic renal failure. *Pediatric Nephrol*. 2006; 21: 239–245.
- Ece A, Gürkan F, Kervancıoğlu M, Kocamaz H, Güneş A, Atamer Y. Oxidative stress, inflammation and early cardiovascular damage in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 545–552.
- Eddy Allison. Pathophysiology of Progressive Renal Disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. *Pediatric Nephrology*. Boston: Springer; 2009: 1631–1661.
- Ekim M, Turner N, Yalçınkaya F, Çakar N, Ensarı C, Çakmak M. Çocuklarda sürekli ayaktan periton diyaliz tedavisi. *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi*. 1993; 2: 68- 75.
- Ekim M. Çocuklarda renal replasman tedavisi. In: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. *Temel pediatri*. Ankara 2009: 935- 938.
- Ekmekçi ÖB, Donma O, Ekmekçi H. Paraoksonaz. *Cerrahpaşa Tıp Derg*. 2004; 35: 78– 82.
- Elmacı A. E. Çocukluk çağı kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler risk faktörleri. *Dicle Tıp Derg*. 2013; 40: 169- 176.



- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005; 38: 1103- 1111.
- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004; 37: 277- 285.
- Gaidukov L, Tawfik DS. High affinity, stability, and lactonase activity of serum paraoxonase PON1 anchored on HDL with ApoA-I. *Biochemistry.* 2005;44: 11843–11854.
- Gitto E, Pellegroni S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stres of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J. Pineal Res.* 2009; 46: 128–139.
- Gugliucci A, Kinugasa E, Kotani K, Caccavello R, Kimura S. Serum paraoxonase 1 (PON 1) lactonase activity is lower in end- stage renal disease patients than in healty control subjects and increases after hemodialysis. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49: 61- 67.
- Gugliucci A, Kotani K, Kimura S. Paraoxonase 1 in chronic kidney failure. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Lipids.* 2012;
- Güllü M. Lipidler ve böbrekler. *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi.* 2001; 0 (i): 1-6.
- Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis* 2000;149: 91 -97.
- Hensrud DD, Heimburger DC. Antioxidant status, fatty acids and cardiovascular disease. *Nutrition.* 1994; 10: 170- 175.
- Horoz M, Aslan M, Köylü AO, Bölükbaşı C, Bölükbaşı F, Selek S, et al. The relationship between leptin level and oxidative status parameters in hemodialysis patients. *Artificial organs.* 2008; 33: 81- 85.
- Horoz M, Kıyıkım A, Çimen B, Erdem A. The influence of hemodialysis membrane permeability on serum paraoxonase – 1 activity and oxidative status parameters. *Artificial organs.* 2011; 10: 1525- 1594.
- Hubel CA. Oxidative stres in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc exp Biol Med.* 1999; 222: 222- 235.
- Hui X, Matsushita K, sang Y, Ballew SH, Fülöp T, Coresh J. CKD and cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study: interactions with age, sex and race. 2013; 13: 6232- 6256.
- Hung JH. Oxidative stress and antioxidants in preeclampsia. *J Chin Med Assoc* 2007;70(10):430- 432.
- İleri T, Söylemezoğlu O, Özkaya O, Gönen S, Buyan N. Sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan çocuk hastalarda peritoneal fibrozis gelişiminde erken tanı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2007;60: 20- 25.
- İşlek İ. Çocukluk yaş grubu kronik böbrek yetmezliğinde etyolojik faktörler. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi.* 1995; 12: 113- 118.
- Juretic D, Tadijanovic M, Rekić B, Rudolf VS, Reiner E, Baricic M. Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Clinical Sciences.* 2001; 42: 146- 150.

- Khoueiry G, Mokhtar A, Saiful F, Nijdal AR, Raza M, Bhat T, et al. High- density lipoprotein in uremic patients: metabolism, impairment, and therapy. Int Urol nephrol. 2013;2: 11255- 11312.**
- Koçak G, Bakkaloğlu S, Atalay S, Ekim M, Tumer N, İmamoğlu A. Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda kardiyovasküler sistem komplikasyonlarının değerlendirilmesi. Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi. 2000; 1: 18–24.**
- Kolusarı A, Kurdoğlu M, Yıldızhan R, Adalı E, Edirne T, cebi A, et al. Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations and vitamin A, D and E levels in pre- eclampsia. J Int Med Res. 2008; 36: 1335- 1341.**
- Kostic D, Rodrigues AB, Leal A, Metran C, Nagaiassu M, watanabe A, et al. Flow-through peritoneal dialysis in neonatal enema- induced hyperphosphatemia. Pediatr nephrol. 2010; 25: 2183- 2186.**
- Koşan C, Sever L, Çalışkan S, Kavunoğlu G, Sever A, Arsoy N. Kronik periton diyalizi tedavisi gören çocuklarda plazma karnitin düzeyleri. Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi. 2002; 11: 27- 31.**
- Koşan C. Aşların kronik diyaliz hastalarında kullanımı. Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi. 2002; 34: 25- 29.**
- Kotur- Stevuljevic J, Peco- Antic Amira, Spasic S, Stefavonic A, Paripovic D, Kostic M, Vasic D, et al. Hyperlipidemia, oxidative stres and media thickness in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2013; 28: 295- 303.**
- Kuchta A, Pacanis A, Stempak BK, Cwiklinska A, Zietkiewicz M, Renke M, et al. Estimation of oxidative stres markers in chronic kidney disease. Kidney blood pressure. 2011; 34: 12- 19.**
- Kurban S, Akpınar Z, Mehmetoğlu I. Multiple skleroz hastalarında serum paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri ile oksidatif stresin araştırılması. Genel Tıp Dergisi. 2010; 20: 13- 17.**
- Makness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. Gen Pharm. 1998; 3: 329- 336.**
- Margus A, Mihkel Z, Lars L, Torbjörn L, Bengt F. Oxidative stres and endothelial function in chronic renal failure. Journal of the American Society of Nephrology. 2001; 2747–2752.**
- McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. Clinical Biochemistry 1993;26: 351- 357.**
- Mir S, Bak M, Sönmez F, Kabasakal C. Çocukluk yaş grubunda hemodiyaliz. Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi. 1992; 2: 71- 75.**
- Mir S. Böbrek hastalıklarında bağışıklama. Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi. 1997; 1- 2: 7–10.**
- Mitsnefes MM, Ho P-L, Mcenery PT. Hypertansion and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric renal transplant Cooperative Study (NAPRTCS). J Am Soc Nephrol. 2003; 14: 2618- 2622.**
- Mitsnefes MM. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. Pediatr nephrol. 2008; 23: 27- 39.**
- Moison RMW, De Beaufort AJ, Haasnoot AA, Dubbelman TMAR, Van Zoeren-Grobden D, Berger HM. Uric acid and ascorbic acid redox ratios in plama and**

- tracheal aspirate of preterm babies with acute and chronic lung disease. *Free Radic Biol Med.* 1997; 23: 226- 234.
- Naito Y, Lee MC, Kato Y, Nagai R, Yonei Y. Oxidative stress markers. *Anti-Aging Medicine* 2010;7(5):36- 44.
- Okamura D. M, Himmelfarb J. Tipping the redox balance of oxidative stress in fibrogenic pathways in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 2309-2319.
- Oymak O, Akpolat T. Sürekli ayaktan periton diyalizi. *Van Tıp Dergisi.* 2012; 19: 8-12.
- Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr.* 2002; 141: 319- 327.
- Poyrazoğlu MH, Düşünsel R, Narin N, Gündüz Z, Anarat R, Kula M, et al. Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda serum leptin ve lipid konsantrasyonları ile sol ventrikül kitle indeksi ilişkisi. *Türkiye Klinikleri.* 2002; 11: 194- 202.
- Prakash M, Phani NM, Kayya R, Supriya M. Paraoxonase: Its antiatherogenic role in chronic renal failure. *Indian J Nephrol.* 2010; 20: 9- 14.
- Querfeld U, Lang M, Friedrich JB, Fiehn W, Schörer K. Lipoprotein a serum levels and apolipoprotein a phenotypes in children with chronic renal disease. *Pediatr res.* 1993; 34: 772- 776.
- Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *TIBS* 2000;25: 502- 507.
- Ramos L. F, Shintani A, İkizler A, Himmelfarb J. Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2008; 19: 593 -599.
- Rao GM, Rao AV, Raja A, Rao S, Rao A. Lipid peroxidation in brain tumours. *Clinica Chimica Acta* 2000;302: 205- 211.
- Rosenblatt M, Volkova N, Ward J, Aviram M. Paraoxonase 1 inhibits monocyte-to-macrophage differentiation. *Atherosclerosis.* 2011; 219: 49- 56.
- Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high-density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999;145:227- 238.
- Santini SA, Marra G, Giardina B. Defective plasma antioxidant defenses and enhanced susceptibility to lipid peroxidation in uncomplicated IDDM. *Diabetes.* 1997; 46: 1853- 1856.
- Saugstad OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. *Acta Pediatr.* 1996; 85: 1- 4.
- Scandalios JG. The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences* 2002;27:483-6.
- Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON 1 activity with aging. *Exp Gerontol.* 2004; 39: 59-66.
- Sönmez F. Böbrek yetmezliğinde ilaç dozları. In: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. *Temel pediatri.* Ankara 2009: 935- 938.
- Stevuljevic J. K, Peco-antic A, Spasic S, Stefanovic A, Paripovic D, Kostic M, et al. Hiperlipidemia, oxidative stress and intima media thickness in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrol.* 2013;28: 295- 303.

- Supnet MC, David- Cu R, Walther FJ. Plasma xanthine oxidase activity and lipid hydroperoxide levels in preterm infants. *Pediatr Res.* 1994; 34: 283- 287.
- Süleymanlar G. Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: Tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi. *Türkiye klinikleri J Int Med Sci.* 2007; 3: 1- 7.
- Traverse JH, Nesselov YE, Cramton M, Linstrom P, Thomas DD, Bache RJ. Measurement of myocardial free radical production during exercise using EPR spectroscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290: 2453- 2458.
- Vindya WD, Gunasekara N, Kar- Hui N, Chan YH, Aragon E, Foong PP, et al. Specialist pediatric dialysis nursing improves outcomes in children on chronic peritoneal dialysis. *Pediatric nephrol.* 2010; 25: 2141- 2147.
- Vlachos GD, Bartzeliotou A, Schulpis KH. Maternal- neonatal serum paraoxonase 1 activity in relation to the mode of delivery. *Clin Biochem.* 2006; 39: 923- 928.
- Vogt Beth A. Ve Avner Ellis D. Böbrek Yetersizliği. In: Jenson hal B, Kliegman Robert M, Behrman Richard E, editors. *Nelson Pediatri.* İstanbul 2008: 1767–1775.
- Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr nephrol.* 2003; 18: 1055- 1052.
- Yalçınkaya F, Tümer N, Günlemez A, Ekim M, Özkaya N, Çakmak M, Bakkaloğlu S. Çocuklarda sürekli ayaktan periton diyalizi ve enfeksiyon. *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi.* 1998; 1: 28- 31.
- Yalçınkaya F. Kronik böbrek yetmezliği. In: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. *Temel pediatri.* Ankara 2009: 935- 938.
- Yavaşcan Ö, Kara OD, Erdoğan H, Aydın Y, Kağın M, Aksu N. Kronik periton diyalizi programındaki çocuklarda düşük kalsiyumlu diyaliz sıvılarının peritonit üzerine etkisi. *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi.* 2003; 12: 229- 232.
- Yazıcı C, Köse K. Kronik böbrek yetmezliğinde oksidatif stres ve biyomarkırları. *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi.* 2004; 13: 117- 124.
- Zhao J, Liu XJ, Ma JW. DNA damage in healthy term neonate. *Early Hum Dev.* 2004; 77: 89- 98.
- Zwolinska D, Greszezak W, Szezepanska M, Pstrusinska K. K, Szprynger K. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in children on maintenance dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 705–710.