

T.C.

SOSYAL SİGORTALAR KURUMU
GÖZTEPE EĞİTİM HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Klinik Şefi : Dr. Sevil ÖZÇAY

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA
SERUM LEPTİN KONSANTRASYONU**

(ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ)

Dr. Emel ATAŞ

İstanbul 1999

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

1.	ÖNSÖZ	i
2.	GİRİŞ ve AMAÇ	1
3.	GENEL BİLGİLER	3
	A- KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ	3
	B- LEPTİN	18
	C- KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE LEPTİN	23
4.	MATERYAL ve METOD	27
5.	BULGULAR	30
6.	TARTIŞMA	58
7.	SONUÇLAR	66
8.	ÖZET	68
9.	KAYNAKLAR	70

KISALTMALAR

KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
GFR	Glomerular Filtrasyon Hızı
NPY	Nöropeptid Y
Ob-Rb	Leptinin uzun reseptörü
Ob-Ra	Leptinin kısa reseptörü
TNFalfa	Tümör nekrozis faktör alfa
IL-1	İnterlökin-1
SAPD	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SSPD	Sürekli Cycler İle Periton Diyalizi
BMI	Vücut Kitle İndeksi
SD	Standart Deviasyon

ÖNSÖZ

Hastanemizde eğitimin sistemli ve huzurlu bir şekilde yürütülmesi için gerekli ortamı sağlayan değerli yöneticimiz sn. Başhekim Prof. Dr. Hasan Erbil' e;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini sevgi ve titizlikle aktaran , insani değerlere verdiği önemle bizlere örnek olan , yetişmemde en büyük emeği harcayan değerli hocam sn. Şef Dr. Sevil ÖZÇAY' a;

Tezimin hazırlanmasında yakın ilgileri ile bana destek olan Dr. Nurdan Yıldız ve Dr. Yasemen Kozok' a, eğitimime katkıda bulunan, bilimin gerektirdiği disiplinler yaklaşımı ile bana örnek olan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nefrolojisi öğretim üyesi Doç. Dr. Harika ALPAY' a

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm hekim ve hemşire arkadaşlarıma;

Tezime sağladığı maddi destekten dolayı Hoechst İlaç firmasına;

İhtisasım boyunca gösterdiği fedakarlık ve desteğinden dolayı AİLEME teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emel AİAŞ

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY)' nin anemi ve metabolik asidoz gibi sekonder komplikasyonlarının konservatif tedavi yöntemleri ile kontrol edilebilmelerine rağmen, özellikle bebek ve çocuklarda inatçı anoreksi klinik sorun olma özelliğini korumaktadır. KBY, yetersiz yiyecek alımı ve azalmış doku anabolizması ve veya artmış katabolizma ile karakterize olan " wasting sendrom "ile ilişkilidir. Üremik hastaların azalmış spontan yiyecek alım patofizyolojisi hala açıklık kazanmamıştır.

Son yıllarda obes genin gen ürünü olarak karakterize edilen leptin, hipotalamusu uyararak vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Leptin, yağ hücrelerinden, içerdii yağ miktarına bağlı olarak dolaşıma verilir. Hipotalamusa kan-beyin engeli yolu ile ulaşır, orada spesifik reseptörlerine bağlanır ve doygunluk hissine yol açar. Leptin-yoksun fareler belirgin obesite ile sonuçlanan artmış yiyecek alımı sergilerler, fakat bu hayvanlara leptinin sistemik yoldan verilmesi yiyecek tüketimi ve vücut ağırlığını normale dönüştürür. Bu da leptinin vücut yağ kütleinde endojen indikatör role sahip olduğunu ve muhtemelen santral sinir sisteminin yiyecek alımında negatif feedback baskısının mediatörü olduğunu desteklemektedir.

İnsanlarda, serum leptin düzeyleri ile vücut yağ kütlei arasında pozitif bir ilişki vardır.

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu

Leptinin dolaşımdan temizlenme mekanizması belirlenmemiştir. Moleküler boyutunun 16kDa olması, leptinin dolaşımdan glomerular filtrasyon ve tübüler metabolizma ile temizlendiği olasılığını düşündürmektedir.

KBY' de, azalmış renal klirensin sonucu olarak, düşük moleküler ağırlıkta peptid hormonların dolaşımda birikimi iyi bilinen bir özelliktir. Bu nedenle, bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin düzeylerinde ki değişimleri ve bu değişimlerin üremik anoreksi ve beslenme durumu üzerindeki yerini açığa çıkarmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

A – KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), sonucunda glomerular filtrasyon hızında (GFR) düşme ile beraber renal fonksiyonun geri dönüşümsüz kaybı olarak tanımlanır. Böbrekler geniş fonksiyonel nefrona sahip olduklarından, KBY' nin gelişmesi için renal hasarın, nefron popülasyonun % 50' sini aşması zorunludur. Nefron kaybı, yaşayan nefronlarda kompensatuar hipertrofiye neden olup böylece tek nefronda fonksiyon artışını tetikler ⁽¹⁾.

KBY, hastalığın ciddiyetini tanımlamak için aşağıdaki klinik katogorilerde sınıflandırılır⁽²⁾.

Erken Böbrek Yetmezliği : Residual GFR normalin % 50 – 80 'ni ile azalmış renal fonksiyon.

Kronik Böbrek Yetersizliği : Residual GFR normalin % 25 – 50 si ile azalmış renal fonksiyon.

Kronik Böbrek Yetmezliği : Bu tanım GFR ' nin yaşa göre normalin % 10 – 20 ' inde olduğu durumu ima eder, fakat sıklıkla kronik olarak renal fonksiyonun bozulduğu tüm durumlar için kullanılır.

Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) : GFR' nin yaşa göre normalin % 10 ve altında olduğu durumdur.

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu

Üremi : Genellikle GFR' nin yaşıa göre normalinin % 10 ve altında olduğu zamanlarda gelişen bir sendromdur. Üremik sendrom , iştahsızlık, bulantı, kusma, halsizlik, havale ve kusma ile karakterizedir.

İnsidans :

Çocuklarda KBY ' nin doğru insidansını belirlemek güçtür. Avrupa'da yapılan çalışmalarda yılda 1.000.000 çocukta 5 – 6 son-dönem devam eden böbrek yetersizliği vakası rapor edilmiştir⁽³⁻⁵⁾.

1- ETİYOLOJİ:

Yaşamın ilk altı yılında en sık etiyoloji kongenital malformasyonlar ve üriner sistemin gelişimsel anormallikleridir.

Ürolojik malformasyonlarla doğan çocuklar yaşamın erken evrelerinde KBY geliştirmelerine rağmen , SDBY 8 –12 yaşa kadar gelişmeyebilir. KBY nedeni olarak kronik glomerulonefrit insidansı yaş ile beraber artar ve renal hastalığın bu kategorisi, ileri çocukluk çağı ve adölesan dönemde KBY'nin önde gelen etiyolojisini oluşturur⁽²⁾.

2- PATOFİZYOLOJİ VE KLİNİK BULGULAR:

KBY ' nin klinik bulguları ;

- (1) sıvı – elektrolit ve asit-baz dengesinin korunmasında yetersizlik;
- (2) metabolik bozukluklar ve toksik ürünlerin birikimi;
- (3) eritropoietin ve D vitamini biyoaktif formu olan 1.25 dihidroksivitamin D₃ gibi renal hormonların eksikliği;
- (4) endojen hormonlara (büyüme hormonu, insülin) son-organ cevabının bozulması sonucunda oluşur⁽²⁾.

1- Sıvı – Elektrolit ve Asit Baz Dengesi Bozuklukları

a- Sıvı Dengesi:

KBY' de karakteristik olarak idrarı konsantre etmede yetersizlik vardır. Normal insanlarda sıvı kısıtlama durumunda, idrar konsantrasyonu 1500 mosmol / L üzerine çıkabilirken, KBY' li hastalarda genellikle 300 mosmol / L' nin üzerine çıkamaz. İdrar spesifik gravitesi ve osmolalitesi plazmaya eşittir. Artmış nefron kaybı ile, geride kalan nefronların günlük osmotik yüke daha fazla maruz kaldığı ve bunun da tübüler su emiliminde azalmaya neden olduğuna inanılmaktadır. Konsantrasyon yetersizliğine neden olan osmotik diürece ek olarak KBY' de anti diüretik hormon arjinin vasopresin (AVP) hem çocuklarda hem de yetişkinlerde genellikle artmıştır. KBY' li bazı çocuklarda idrar konsantrasyon defektinin sonucu olarak poliüri ve sekonder enürezis gelişmektedir.

Ayrıca KBY' li çocuklar maksimum dilüe idrar üretemez yada ani su yükünü etkili bir şekilde elimine edemezler⁽²⁾. Bu nedenle, GFR' nin %10' un altına düştüğü hastalarda sıvı retansiyonu önemli bir problemdir.

b – Elektrolit Dengesi:

(1) Sodyum

GFR' nin progresif düşmesi ile, böbrekler sodyum dengesini yaşayan nefronlarda artmış sodyum atılımı ile korurlar.

KBY'de artmış fonksiyonel sodyum atılımına neden olan faktörler tam anlaşılammıştır. Ancak atrial natriüretik faktör üretiminin artması neden olarak düşünülmüştür⁽⁶⁾.

Nefronların sodyum dengesi için gösterdikleri uyuma rağmen, KBY' li hastalar sodyum yükünü hızla elimine edemezler. Sodyum atılımında ani artış, hücre dışı sıvı hacminde artışa ve bunun sonucundaki komplikasyonlara yol açar⁽⁷⁾.

Sodyum kısıtlama durumunda ise, normal böbrekler idrar sodyum atılımını tamamen sıfıra düşürürler. Ancak, KBY'li hastalar tuz kısıtlanmış diyet ile günlük idrar sodyum atılımını düşüremezler. KBY' de zorunlu tuz kaybı mekanizmasının, distal nefronun sodyum geri emilimini artırmadaki yetersizliği olabileceği düşünülmektedir⁽⁸⁾. Bu nedenle, KBY'li hastalarda ani ve yoğun tuz kısıtlaması ekstraselüler sıvı hacminde ve renal perfüzyon ve GFR' de düşmeye neden olabilir.

(2) Potasyum

Serum potasyum konsantrasyonu KBY'li hastaların çoğunda GFR 10ml / dk / 1.73 m² ' nin altına düşene kadar kısmi olarak iyi kontrol edilir. Potasyum dengesi potasyumun renal ve ekstrarenal atılımının artması ile sağlanır.

Bu metabolik ayarlamalara rağmen, KBY' li hastalarda hiperkalemi, diyetle alım , kan transfüzyonu, yada sepsis ve asidoz gibi nedenlerle hızla gelişir⁽²⁾.

c- Metabolik Asidoz:

Metabolik asidoz genellikle GFR' nin normalin % 25'inin altına indiği durumlarda gözlemlenir ve

- 1) düşük plazma bikarbonat konsantrasyonu ve
- 2) artmış anyon gapı ile karakterizedir.

KBY'de metabolik asidoz, hidrojen iyonu atılımında yetersizlik yada asit atılımı normal vakalarda, distal nefron segmentinde yetersiz amonyum sentezine bağlı endojen asit yükü nedeniyledir^(9,10).

Artmış anyon gapı ise sülfat, fosfat, ürat ve hippuratin plazmada birikimi nedeni ile gelişir⁽⁹⁾. Ek olarak , bazı kanıtlar da, renal bikarbonat kaybının asidoz gelişiminde katkısını göstermektedir⁽¹¹⁾.

Büyüme geriliği patogenezindeki rolü dışında asidozun, deneysel olarak hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda protein katabolizmasını tetiklemedeki rolü gösterilmiştir⁽¹²⁾.

2- Metabolik Bozukluklar

a-Karbonhidrat Metabolizması

Endojen insülinin periferal direnci nedeni ile , artmış bazal insülin düzeylerine rağmen glikoz intoleransı, üreminin karakteristik bir özelliğidir ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Üremik hastalarda diyalizin glikoz intoleransını düzeltmesi, üremideki bu insülin rezistansına diyalize olabilir bir faktör yada üremik toksinin neden olduğunu desteklemektedir. Diğer faktörler glukagon ⁽¹⁶⁾ ve büyüme hormonu ⁽¹⁷⁾ artışı da karbonhidrat metabolizmasında anomalliliğe neden olur.

Bunlara rağmen , KBY' li çocuklar nadiren diabetes mellitus geliştirirler.

b-Protein Metabolizması

Gizli protein malnütrisyonu sık olmasada, protein metabolizmasındaki anormallikler, tüm KBY vakalarında görülür. Üriner yada gastrointestinal protein kaybı yoksa, serum albümin ve transferin konsantrasyonları birçok çocukta normaldir⁽¹⁷⁾. Plazma aminoasit dağılımındaki değişime neden olan mekanizma, tam anlaşılamamıştır.

Düşük esansiyel aminoasit düzeyleri, özellikle protein kısıtlı diyetle tedavi edilenlerde, bunların rutin verilmeleri gerekliliğini desteklemektedir.

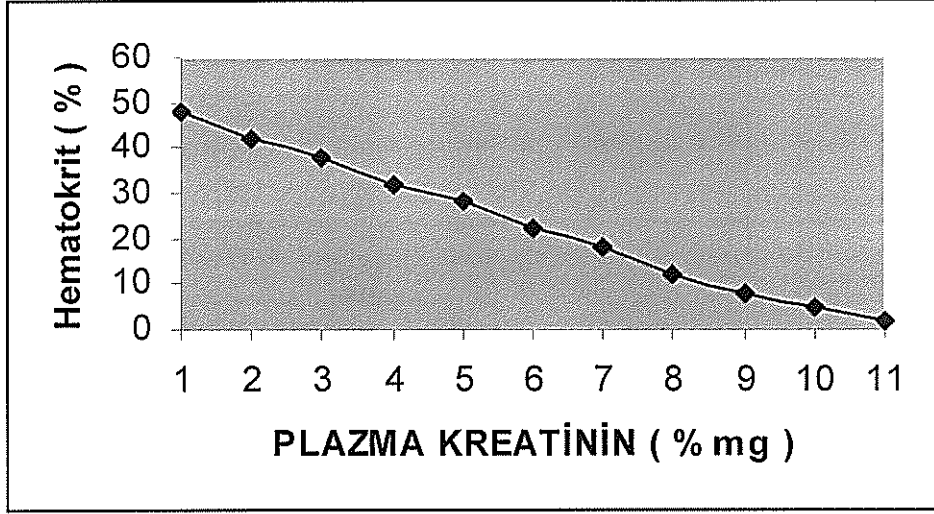
c-Lipid Metabolizması

Hiperlipidemi , hipertrigliseridemi , normal kolesterol düzeyi, artmış VLDL düzeyi ve azalmış HDL düzeyi ile karakterizedir⁽¹⁸⁾. Azalmış lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aktivitesine bağlı olabileceği düşünölen trigliserid klirensinin azalması, lipit metabolizmasındaki ana kusuru oluşturmaktadır^(19,20).

3- Anemi

KBY' de aneminin temel nedeni , % 90 böbreklerde üretilen eritropoietin'in yokluğudur⁽²¹⁾.

Normositik, normokromik anemi ilerlemiş KBY' li hastalarda görülür ve bu hastalarda % 20 – 25 oranında hematokrit olması doğaldır.



ŞEKİL 1

KBY'de plazma kreatinin ile hematokrit arasındaki ilişki

Anemi patogenezindeki diğer mekanizmalar:

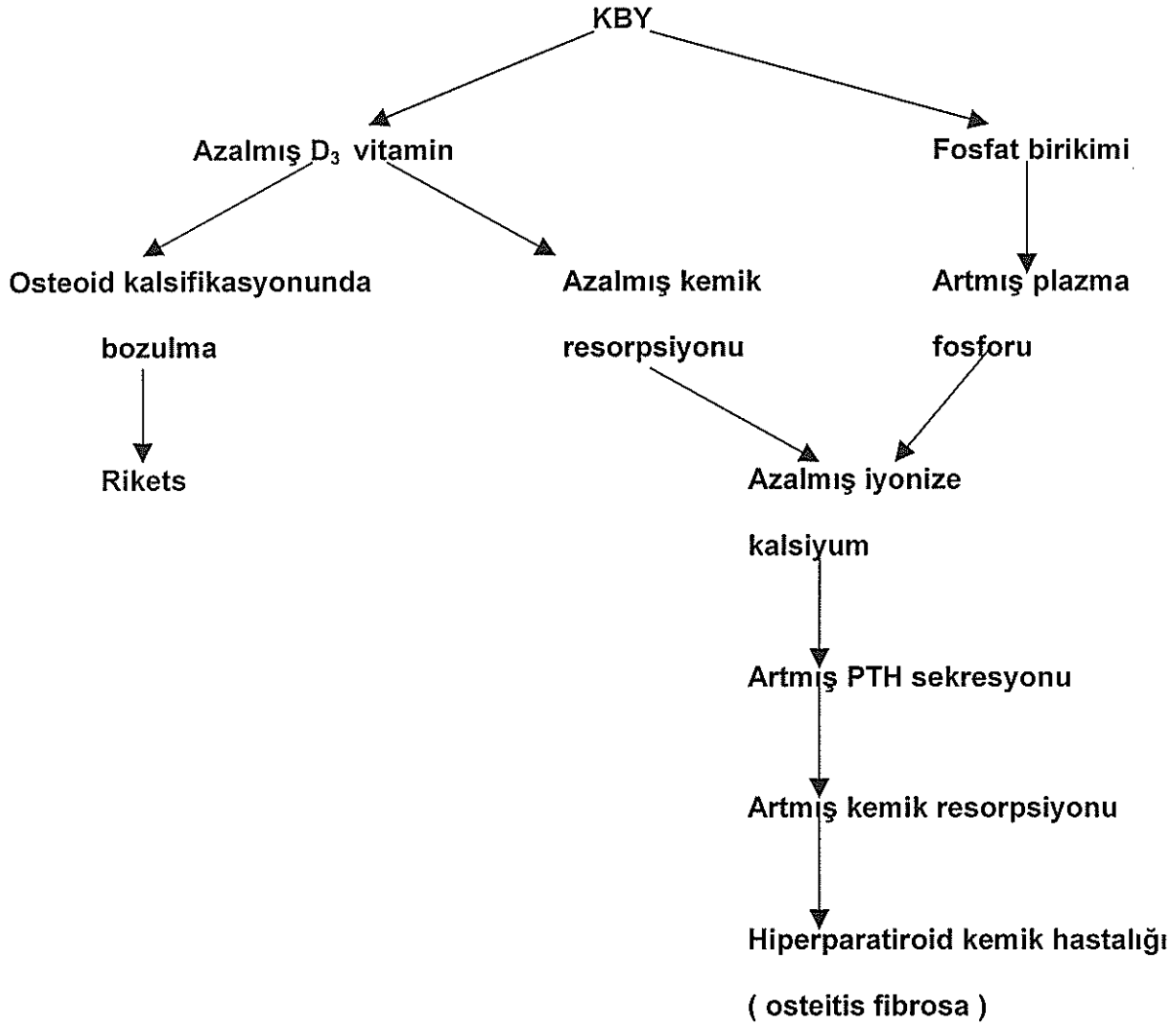
- (1) muhtemelen üremik toksinler nedeniyle kırmızı hücre yaşamının kısalması^(22,23),
- (2) alüminyum içeren fosfat bağlayıcıların kullanımına bağlı alüminyum toksisitesi,
- (3) sık kan örneği alımı ve hemodiyaliz sırasında iyatrojenik kan kaybı ve
- (4) diyalize giren hastalarda folik asit eksikliği

4- Renal Osteodistrofi

Renal osteodistrofi yada üremik kemik hastalığı, KBY' li hasta kemiklerinde gözlemlenen histolojik ve radyolojik değişimlerle karakterizedir. Renal osteodistrofiye 2 farklı patofizyolojik olay neden olmaktadır⁽²⁾.

(1) sekonder hiperparatroidizm ve

(2) D vitamini metabolizmasındaki düzensizlikler.



ŞEKİL 2

KBY' de renal osteodistrofi patogenezi

Bu metabolik problemlere ek olarak, alüminyum içeren fosfat bağlayıcıları kullanımı, alüminyum toksisitesinden dolayı osteomalazi gelişimine neden olabilmesi nedeniyle, varolan renal osteodistrofiyi'de arttırabilir⁽²⁴⁾.

a- Sekonder Hiperparatiroidizm:

KBY'de hiperparatiroidizm için hipokalseminin altta yatan primer uyarı olduğu düşünülmektedir, fakat bu hastalarda hipokalsemi gelişim mekanizması açık değildir. Genel olarak kabul edilen görüşe göre azalmış GFR, azalmış renal fosfor atılımı ile karakterizedir ki bu, fosforun birikmesine ve sonuçta serum fosfor konsantrasyonunun artmasına neden olur⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Birikmiş inorganik fosforun plazma Ca^{++} ile kompleks yapıp $CaHPO_4$ oluşturarak plazma iyonize Ca^{++} konsantrasyonunu düşürdüğüne inanılmaktadır^(25,27).

Hipokalsemi böylece, yaşayan nefronlarda renal tübüler fosfat geri alımını önleyerek, renal fosfat atılımını arttıran artmış parathormone (PTH) cevabını uyarır. Ancak , bu artmış renal fosfor atılımını korumak için , PTH sekresyonu yeni ve yüksek konsantrasyonunda sürekli sağlanmalıdır⁽²⁶⁾.

İlerleyen nefron kaybından dolayı, yüksek PTH konsantrasyonuna rağmen fosfat birikimi devam etmekte ve bu da daha yüksek PTH sekresyonu gerektirip sonuç da paratiroid bezlerde hipertrofiye neden olmaktadır.

İnvitro çalışmalar göstermiştir ki, kompensatuar PTH cevabını uyaracak hipokalsemi için fosfor konsantrasyonunun en azından 3-7 mg/dl artması gerekmektedir⁽²⁷⁾. Bu gözlemler ışığında serum fosforunda minör artışların serum kalsiyum konsantrasyonunda azalmayı indüklemesi tek başına muhtemel görülmemektedir. Son olarak , deneysel hayvan çalışmalarında hiperparatiroidizmin serum kalsiyumunun normal yada hatta yüksek olduğu durumlarda bile gelişebildiği, bu nedenle bu hipotezin tek başına hiperparatiroidizm patogenezini açıklayamayacağı gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

b-D Vitamini Metabolizması:

Eksojen veya endojen kaynaklardan absorbe edilen D vitamini önce karaciğerde 25 -hidroksivitamin D' ye dönüştürülür⁽²⁹⁾. Daha sonra da hipoaktif formu olan ve gastrointestinal sistem, kemikler ve paratiroid bezlerde fizyolojik etkisini gösteren 1,25-(OH)₂D₃'e böbreklerde hidroksile edilir⁽³⁰⁾. 1,25-(OH)₂D₃ ' ün serum konsantrasyonu KBY' li çocuklarda düşüktür^(31,32,33).

Renal osteodistrofinin en belirgin bulgusu iskelet sisteminde deformitelerdir, fakat büyüme geriliği , kemik ağrısı, myopati ve patolojik kırıklar diğer bulguları oluşturur.

Erken KBY'de serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri genellikle normaldir ve radyografik değerlendirme ve kemik morfolojisi ile zayıf ilişki gösterir⁽³⁴⁾. Serum alkalen fosfataz ve PTH düzeyindeki artış, hiperparatiroidizm'in derecesini saptamaya yardımcı olur.

GFR nin normalin % 25 altına indiği durumlarda, hiperfosfatemi ve hipokalsemi, artmış alkalen fosfataz aktivitesi ve PTH konsantrasyonuna ilave olarak tespit edilir. Serum alkalen fosfataz düzeyinde artma renal osteodistrofinin kötüye gittiğini yansıtır. Radyolojik değerlendirmelerde 3 farklı patern görülür.

- (1) Hiperparatiroidizm bulguları (subperiostal resorbsiyon)
- (2) Çocuklarda Rickets, erişkinlerde osteomalazi bulguları
- (3) Osteoskleroz .

5- Hormon Metabolizması

Hormonal değişiklikler TABLO 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1

KBY ' de hormonal değişiklikler

	PLAZMA DÜZEYİ	MUHTEMEL NEDEN
PİTÜİTER		
Büyüme hormonu	Artmış	azalmış renal atılım
İnsülin benzeri büyüme faktörü 1	Azalmış / normal	üremik toksinler
İnsülin benzeri büyüme faktörü 2	Artmış	azalmış renal degradasyon
Prolaktin	Artmış	artmış sekresyon ve azalmış degradasyon
ACTH	Normal	
TİROİD		
TBG	Normal	
TSH	Normal	
T3	Azalmış	azalmış T4-T3 değişmesi
T4	Normal	
Paratiroid	Artmış	Hiperfosfatemi
İnsülin	Artmış	azalmış katabolizm
Glukagon	Artmış	azalmış degradasyon
Adrenal		
Kortizol	Normal	

6- Kardiyovasküler Sistem Disfonksiyonu

a-Hipertansiyon:

Hasta böbreklerden yüksek renin salınımı ve sıvı birikimi hipertansiyon patogeneğinde önemli faktörlerdir.

b-Perikardit:

Üremik perikardit patogenezi iyi anlaşılamamıştır. Geleneksel olarak diyaliz öncesi üremik durumda üremik toksinlerin birikiminin kabul edilmesine rağmen^(35,36), aşırı sıvı yüklenmesinin perikardial efüzyon patogeneğinde rol alabileceği düşünölmektedir⁽³⁷⁾.

7- Nörolojik Komplikasyonlar

Üremik periferel nöropati, parestezi ve kas krampları ile kendini gösterir. Distal kısımlarda duyu kaybı ve derin tendon reflekslerde azalma, üremik nöropatinin karakteristik özelliklerdir. Sinir ileti hızı, böbrek yetmezliği derecesi ile ilişkilidir.

8- Kanama Bozuklukları

Üremide trombosit fonksiyonunda bozukluk sonucu trombosit sayısı normalden, kanama zamanı uzundur⁽³⁸⁾ Faktör VIII yada Willebrand faktör sentezi ve fonksiyonunda bozukluk vardır⁽³⁹⁾. Ayrıca bazı araştırmacılar invitro olarak kültüre edilmiş endotel hücrelerinde üremik serumun, PGI₂ sentezini arttırdığını göstermişlerdir⁽⁴⁰⁾.

9- İmmünite

KBY' li hastalarda immün sistemde çeşitli bozukluklar tanımlanmıştır. Ancak bu sorunlar GFR 25 ml / dk / 1.73 m² nin altına düşmeden genellikle ortaya çıkmaz⁽⁴⁰⁾.

En sık görölen bulgu lenfopenidir⁽⁴¹⁾. T₄ ve T₈ hücreleri sayı ve oran yönünden genellikle normaldir⁽⁴²⁾.

10- KBY' de Büyüme

KBY' li çocuklar normal büyümeyi yakalamakta yetersizdirler ve kısa boyludurlar. Büyüme geriliği riski, doğumda yada erken bebeklik döneminde KBY gelişen hastalarda ve GFR 40 ml / dk / 1.73 m² nin altında olanlarda en yüksektir^(43,44). Bu çocuklarda kemik yaşı genellikle gecikmiştir.

Büyüme geriliği patogenezinde rol alan faktörler tablo 2 de gösterilmiştir.

TABLO 2

KBY' de büyüme geriliği patogenezinde rol alan faktörler:

1. Hormonal dengesizlik
 - a. Hipotalamik-pituiter-tiroid hormonları
 - b. Hipotalamik-pituiter-gonadal hormonlar
 - c. Büyüme hormonu-IGF
2. Enerji malnütrisyonu
3. Üremik toksinler
4. Renal osteodistrofi
5. Sodyum bikarbonat kaybı
6. Prednison tedavisi
7. Psikososyal disfonksiyon
8. Hipertansiyon
9. Anemi
10. Sodyum klorid kaybı

3. RENAL FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Renal fonksiyon; serum kreatinin, kreatinin klirens yada serum kreatinin ile vücut boyu arasındaki ilişkiye dayanan birçok formüllerle belirlenebilir. Kreatinin klirensinin KBY' li hastalarda, GFR' yi kreatinin tübüler sekresyonundan dolayı, daha yüksek göstereceği unutulmamalıdır. Küçük çocuk ve bebeklerde radyoisotop GFR daha doğru bilgi verebilir. Renal fonksiyonun belirlenmesinden başka , hastanın serum elektrolitleri ve asit – baz durumu da değerlendirilmelidir⁽²⁾.

4. TEDAVİ

Tedavide hedef homeostasisi koruma yeteneğini kaybeden böbreği, diyet kısıtlamaları ve kalori, vitamin D ve mineraller ile kompanse etmektir. KBY progresif bir durum olduğundan, asıl tedavi renal replasman tedavisi (diyaliz yada transplantasyon) olacaktır.

Aşağıda tabloda KBY' de tedavi yaklaşımları özetlenmiştir⁽⁴⁵⁾.

TABLO 3

KBY' de tedavi yaklaşımları

BOZUKLUK	TEDAVİ
Renal tuz kaybı	NaCl verilmesi
İdrar konsantrasyonu	Serbest su verilmesi
Azalmış tuz atılımı	Diyet kısıtlaması , diüretikler
Hiperkalemi	Diyet kısıtlaması , resin , diyaliz
Asidoz	Bikarbonat , sitrat , asetat verilmesi
Kalsiyum fosfat metabolizması	D vitamini verilmesi, diyetle fosfat kısıtlanması, barsakta fosfat bağlayıcılar
Hipertansiyon	Tuz kısıtlaması , antihipertansifler , diüretikler
Anemi	Demir verilmesi , rekombinan insan eritropoietini
Büyüme geriliği	İhtiyaç olduğunda kalori verilmesi, metabolik durumun korunması , rekombinan insan büyüme hormonu

a- DİYET

KBY' li çocuklarda nutrisyonel tedavi iki hedefi içerir: Böbrekle yetersiz atılan maddeleri içeren yiyecek alımında kısıtlama ve maksimum büyümeyi sağlayacak yeterli kaloriyi vermektir. Diyet alımı, anoreksi , tat alma duyusunda bozukluk ve diyet kısıtlamaları nedeni ile sıklıkla yetersizdir.

Yeterli kalori alımı anabolik durumu sağlamak için önemlidir. KBY' li hastanın tipik diyeti % 7 – 9 arasında protein içermelidir⁽⁴⁵⁾. KBY' li hastalarda protein kısıtlamasının önemi iyi bilinmektedir. Yüksek proteinli diyet, glomeruler kan akımı ve basıncında artışa neden olarak, hiperfiltrasyon sonucunda glomerular skleroza yol açmaktadır. KBY' li çocuklarda düşük proteinli diyet (0.8-1.1 gr/ kg/ gün) esansiyel aminoasitlerle desteklenerek büyüme ve kilo alımının sağlanması ve böbrek yetmezliğinin progresyonunun azatılması hedeflenmektedir.

b- RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ

Son dönem böbrek yetersizliği ; GFR düzeyinden çok, diyaliz veya transplantasyon ile renal replasman tedavisine ihtiyaç ile tanımlanır. Periton diyalizi bebeklerde ve küçük çocuklarda teknik olarak daha kolaydır. Çocuklarda periton yüzeyinin, vücut yüzeyine oranı fazla olduğu için, periton diyalizi erişkinlerden daha etkilidir. Büyük çocuklarda, diyaliz biçimi seçimi primer olarak çocuk ve ailenin tercihine bağlıdır.

Diyaliz tedavisi, genellikle GFR 5 – 10 ml / dk / 1.73 m² ye düştüğünde gereklidir. Medikal tedaviye rağmen kontrol edilemeyen sıvı birikimi, hipertansiyon , üremi ve hiperkalemi gelişiminde indikedir. Bazı vakalarda, büyüme ve beslenmenin iyileştirilmesi için daha erken kullanılır.

İyi fonksiyon gören nakil böbrek normal homeostasise dönüşe izin verdiğiinden, nakil olan çocuklarda kognitif ve sosyal gelişim diyaliz uygulananlara göre daha iyi olmaktadır.

Böbrek nakli pediatrik nefrologistler tarafından tercih edilen tedavi biçimidir⁽⁴⁵⁾.

B – LEPTİN

Obesite (ob) gen proteini olan leptin (Yunanca’ da leptos “ ince “) 1994’ de Friedman ve arkadaşları tarafından klonlandı ⁽⁴⁶⁾.

Leptin , bir 16 – kDa proteindir ve beyaz yağ hücrelerinden salınıp insanlarda ve hayvanlarda tüm vücudun enerji dengesi ve yiyecek alımının kontrolundan sorumlu tutulmaktadır ⁽⁴⁷⁾.

Leptini kodlayan gen ob / ob farede belirgin obesite fenotipine yol açan bir mutasyondur. Ob / ob fareye eksojen leptin verilmesi , azalmış yiyecek alımı ve kilo kaybı kadar üreme ve endokrin statüsünde de iyileşmeye neden olur .

Kortizol ve insülin, leptin ekspresyonunun güçlü uyarıcılarıdır ve ekspresyon, beta-adrenerjik agonistler , cAMP ve tiyazolidinediyonlar ile hafifletilir. Leptin reseptörlerinin formları beyini de içeren çeşitli dokularda bulunur . Leptin’ in yiyecek alımı ve enerji harcanması üzerine olan çoğu etkilerinin nöropeptid Y gibi nörotransmitterler yolu ile santral olarak düzenlendiği düşünülmektedir. Pankreatik beta hücrelerden insülin sentezinin ve etkisinin kontrolü ve yağ ve iskelet dokularında enerji metabolizması gibi çeşitli periferal etkileri de son yıllarda tanımlanmaktadır. Ayrıca , hematopoiesis ve anorekside de önemli rol oynar⁽⁴⁸⁾.

Kanda % 50 oranında bağlı olmayan formdadır.

Beyine kan – beyin bariyerinden doygun transport mekanizması ile ulaşır, hipotalamus üzerine direkt etkileri ile iştahı azaltıp metabolizmayı artırır. Endojen leptin üretimine duyarsız olan obes hastalarda leptin düzeylerinin çok arttığı rapor edilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu

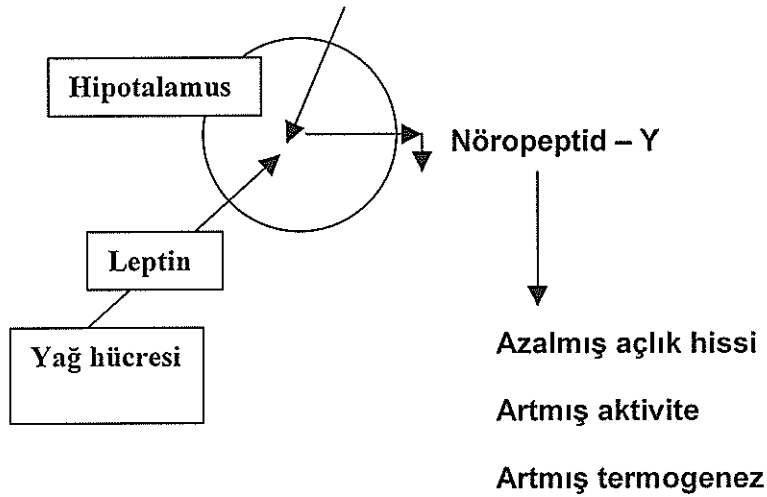
Ayrıca bu tür hastalarda fazla leptinin santral fonksiyonuna direnci gösteren , kan – beyin bariyerinin transportunda da bir bozukluk olduğu ileri sürülmektedir.

Leptin, yağ dokusu ve beyin arasında bir iletişim sağlar. Leptin düzeyleri pulsatildir ve diurnal karakter gösterir. Ob – protein reseptörü sitokin reseptör ailesine aittir ve çeşitli varyantları vardır. Leptin – reseptör geni over , rahim , testis hipotalamus, hipofiz ve daha az olarak da böbreklerde yoğunlaşmıştır⁽⁴⁹⁾.

Rekombinan leptin tedavisinin farelerde % 40 oranında kilo kaybına neden olduğu, fakat obes insanlarda böyle bir sonuca henüz varılmadığı bildirilmiştir .

LEPTİN VE RESEPTÖRLERİNİN FONKSİYONU

Leptinin enerji dengesinin nasıl kontrol ettiği şekil 3’ de gösterilmiştir⁽⁵⁰⁾.



ŞEKİL 3

Leptinin iştahı baskıladığı yol

Artmış kalori alımı ve azalmış kalori harcaması yağ hücrelerinin büyümesine neden olur. Bu da, hala açıklanmayan bir yolla yağ hücrelerini leptin sentezi ve salınımı için uyarır⁽⁵⁰⁾.

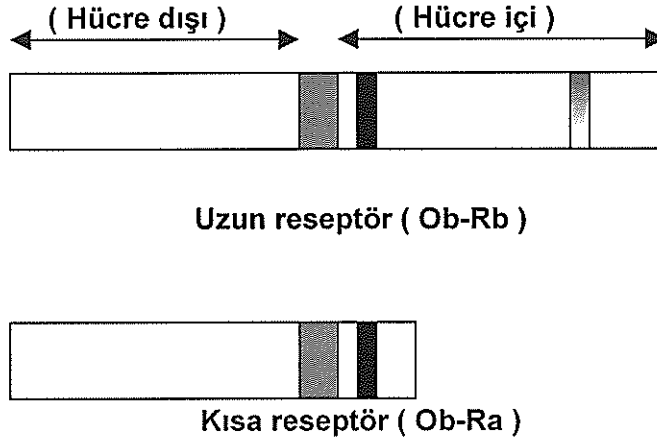
Leptin, kana geçer, leptin – bağlayıcı proteinlere bağlanır ve sonunda koroid pleksustaki reseptörlerle serebrospinal sıvıya taşınır. Leptin reseptörünün 302 aminoasitlik sitoplazma içine giren kolu, Janus protein tyrosine kinase (Jak) için uyarıları ve sinyal iletilicileri (signal transducers and activators of transcription- STAT) bağlayıcılarını muhafaza eder⁽⁵⁰⁾. Hipotalamus da , leptinin reseptörüne bağlanması Jak / STAT uyarı kaskadını, aktive yada deaktive etmek için uyarır. Hipotalamusda leptinin temel fonksiyonu, nöropeptid Y (NPY) üretimini azaltmaktır⁽⁵¹⁾. NPY' de azalma, iştahda azalma, enerji sarfiyatında artmaya ve sonuçta kilo kaybına yol açar⁽⁵²⁾.

Gerçek leptin düzeyleri cinsiyet gibi faktörlerle belirlense dahi, dolaşımdaki konsantrasyonu yağ dokusu miktarı ile orantılıdır. Kilo kaybı, leptin de azalmaya ve kilo alımı ise insanlarda ve kemirgen hayvanlarda anlamlı derecede leptin de artmaya neden olur⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. Serum leptini kısa süreli açlıkta düşer ve insanlarda yoğun beslenmeyle % 40 oranında artar⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Açlık ve fazla beslenme kemirgenlerde leptin düzeyleri üzerine benzer etkilere sahiptir⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Kemirgenler ve insanlarda normal yiyecek alımına leptin cevabı farklıdır.

İnsanlarda, normal yemek tüketiminden hemen sonra leptin düzeylerinde akut bir değişiklik olmaz iken^(53,57) buna karşılık kemirgenlerde hızlı bir leptin artışı söz konusudur.

Leptin sentezi çeşitli hormonlar ve farmakolojik ajanlarla da kontrol edilir. İnsülin ve deksametazon leptini uyarır iken β - adrenerjik agonistler ve testosteron leptin üretimini baskılar^(51,52).

Leptin reseptörü sınıf 1 sitokin reseptör ailesine aittir⁽⁵⁸⁾. Beş izoformu tanımlanmıştır^(58,59). İki majör izoformu; Ob-Ra ve Ob-Rb şekil 4' de gösterilmiştir.



ŞEKİL 4

Leptin reseptörleri

Tüm leptin reseptör izoformlarında gözlemlenen, hücre dışı bağlanma kısmı 840 aminoasidden oluşup, hücre zarları arasındaki bölge ise 34 aminoasidden oluşur. Hücre içi parça değişkendir. Uzun leptin reseptörü olan Ob-Rb, 302 aminoasitlik hücre içi kısmı Jak kinaz ve STAT proteinler ile interaksyondadır. Ob-Ra ise , kısa leptin reseptörü olup 34 aminoasitlik hücre içi kısmı Jak'a bağlanma bölümü içerir. Ob-Ra' nın büyük miktarı koroid pleksusda bulunur ve leptinin kan-beyin bariyerinden geçişini sağlar⁽⁵⁰⁾. Leptin dolaşımında hem bağlı hem de bağlı olmayan formda bulunur. Zayıf insanlarda leptinin % 50' si bağlı formda bulunurken, şişmanlarda büyük çoğunluğu bağlı olmayan formdadır⁽⁶⁰⁾. Bu da, dolaşımdaki leptin bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonunun sınırlı olmasına bağlanabilir. Serbest ve bağlanmış leptin arasındaki fizyolojik farklılık bilinmemektedir.

Leptin eksikliği ob/ob farelerde şişmanlığa neden olur iken, insanlarda bu durum söz konusu değildir. Yetişkinlerde, çocuklarda ve bebeklerde leptin düzeyleri yağ kütlesi ile yüksek oranda ilişkilidir⁽⁵³⁾. Ancak, son zamanlarda bebeklik döneminde ciddi boyutta obesiteleri olan iki kardeş tanımlanmıştır⁽⁶¹⁾. Her iki çocuk da normal doğum ağırlıklarına

sahiptiler ancak yaşamlarının ikinci yılına kadar 98. persentilin iki katı olacak şekilde obesite geliştirdikleri görüldü ve leptin genlerinde bir mutasyon tespit edildi. Böyle hastaların eksojen leptine yanıtları hala bilinmemektedir. Böylece, çok erken yaşta başlayan bazı obesite sendromlarının leptin ya da reseptöründeki bir kusurdan kaynaklanabileceğine inanılmaktadır.

KBY' de, asıl konu obesite değil, tam tersi artmış iştahsızlıktır. Hastalar sıklıkla anlamlı morbidite ve mortaliteye neden olan anoreksi ve kilo kaybından yakınırılar. Çeşitli çalışmalar azalmış albümin ve düşük protein alımının yeterli diyalize rağmen mortaliteyi arttırdığı göstermektedir⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Bu yüzden, bir çok çalışma böbreğin leptini temizlemedeki rolünü belirlemeye, KBY' li hastalarda leptin düzeylerini ölçmeye yönelmiştir.

C – KBY' DE LEPTİN

Protein – kalori malnütrisyonu, ilerlemiş KBY' li hastalarda sık karşılaşılan bir durum olup artmış morbitide ve mortalite ile ilişkilidir. Birçok faktör malnütrisyona neden olur, fakat anoreksiye bağlı azalmış yiyecek alımı muhtemelen en önemlisidir. Üremide iştah azalmasının mekanizması açık değildir⁽⁴⁷⁾.

Ancak 1997 de yapılan birçok çalışma, KBY' li hastalarda diyalize girsin ⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾ ya da girmesin ^(65,68,69) vücut yağ kütlelerinde artış olmaksızın serum leptin düzeylerinin belirgin olarak arttığını göstermiştir. Leptinin iştahın inhibitörü olduğu düşünüldüğünden, artmış leptin düzeylerinin KBY' li hastalarda anoreksi ve zayıf beslenmeye neden olabileceği tahmin edilmektedir ⁽⁶⁹⁾.

Yeni bir çalışma , KBY' de leptin düzeylerinin yükselmesinin, bağlı olmayan leptin düzeylerinin artmasından kaynaklandığını göstermektedir ⁽⁶⁶⁾.

1- KBY ' DE HİPERLEPTİNEMİ NEDENLERİ

İnsülin , paratiroid ve glukagon gibi birçok polipeptid hormon böbrekler yolu ile atıldığından, azalmış renal klirens nedeni ile KBY' de leptin'in serumda birikimi düşünülmektedir. Ancak KBY' de artmış leptin düzeyleri universal bir bulgu değildir ⁽⁷⁰⁾ ve azalmış GFR ^(66,68,71), hiperinsülinemi ^(70,71)ve inflamasyonun ⁽⁶⁵⁾ KBY' de leptin düzeylerini arttırdığına yönelik veriler olmasına rağmen artmış serum leptin düzeylerinin tam nedeni de anlaşılamamıştır.

Leptin , insülin konsantrasyonu ve vücut yağ kütlesi ile ilişkilidir ve hem üremik olmayanlarda ⁽⁷³⁾ hem de üremik hastalarda leptin ile insülin konsantrasyonları arasında direk bir ilişki vardır^(70,72).

Uzun süreli insülin infüzyonunun insanlarda leptin salgılanımını arttırdığı gösterilmiştir⁽⁷⁴⁾. KBY' de artmış leptin düzeyinin bir diğer muhtemel nedeni kronik inflamasyondur⁽⁶⁵⁾.

TNF_α ve IL-1 gibi sitokinlerin hayvanlarda hem artmış leptin mRNA konsantrasyonları ve hem de anoreksiyi uyardıkları gösterilmiştir ⁽⁷⁵⁾ ve bunun da infalamasyon sırasında oluşan anoreksinin mekanizmasından biri olabileceği öne sürülmektedir.

2- KBY' DE HİPERLEPTİNEMİNİN SONUÇLARI

Leptinin KBY' li hastalarda iştahı baskılaması için çoğunlukla bağlanmamış formda olması ve üremik kan – beyin dengesinde leptin transportunun normal olması gereklidir.

Young ve arkadaşları ⁽⁶⁹⁾ diyaliz hastalarında plazma leptin / vücut yağ oranı ve diyetle protein alımı arasında anlamlı bir negatif ilişki olduğunu göstermişlerdir. Heimbürger ve arkadaşları da ⁽⁶⁵⁾ üremik hastalarda artmış serum leptininin anoreksiyi uyardıklarını öne sürmüşlerdir.

Üreminin majör semptomlarından biri olan anoreksi ancak kısmi olarak diyaliz ile düzeltilebilir. Leptinin büyük çoğunluğunun bağlı olmayan formda dolaşımında bulunmasına rağmen , leptin molekülünün büyüklüğü (16 kDA), leptinin sıradan sentetik diyaliz zarından geçemeyeceğini göstermektedir.

Benzer olarak, bir çok çalışma da leptin konsantrasyonlarının hemodiyaliz ile azalmadığını göstermiştir⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

Ancak yüksek geçirgenli sentetik zarların leptin düzeylerini düşürüp düşüremeyeceği halen çalışılması gereken bir konudur. Hemodiyaliz ile serum leptin konsantrasyonunda değişme olmamasına karşın, sürekli ayaktan periton diyalizi

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu

uygulanan hastalarda leptin konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir. Heimbürger ve arkadaşları⁽⁶⁵⁾ oniki aylık ayaktan periton diyalizi (SAPD) tedavisi gören hastalarda vücut yağ içeriğinde büyük ölçüde artış olduğunu göstermişlerdir. SAPD' de sürekli karbonhidrat yükünün, serum leptin ve vücut yağ kütlesinde artışa neden olduğu öne sürülmektedir⁽⁶⁵⁾.

İştah üzerine olan etkilerinin yanısıra, leptin sempatik sinir sistemi üzerine olan uyarıcı etkisi ile de enerji sarfiyatını artırır.

Böbreklerde leptin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Yüksek doz leptinin ratlarda renal kan akımını ve GFR ' yi etkilemeksizin diürez ve natriürezini arttırdığı gösterilmiştir⁽⁷⁶⁾. Leptinin insülin metabolizması üzerine olan etkileri kompleksdir. Leptinin ratlarda insülin duyarlılığını akut olarak arttırdığının gösterilmesine karşın⁽⁷⁶⁾ Emilsson ve arkadaşları⁽⁷⁷⁾, leptin reseptörlerinin pankreasda bulunduğunu ve bu leptinin doza bağımlı yolla farelerde pankreatik insülin salınımını engellediğini rapor etmişlerdir.

Önemli ölçüde artmış leptin, pankreatik insülin salınımını engeller ve bu hiperleptinemi üremideki bozulmuş glukoz toleransının nedenlerinden biri olabilir. Haynes ve arkadaşlarına göre⁽⁷⁶⁾, leptinin periferel fonksiyonlarından bazıları artmış vücut yağ kütlesinin potansiyel etkileri için kompensatuar mekanizmaları aktifleyen bir sinyal olarak davranırlar. Shek ve arkadaşları⁽⁷⁸⁾, santral sinir sistemi leptin konsantrasyonlarında kronik artışın ratlarda kalp hızı ve kan basıncını arttırdığını göstermişlerdir. Bu çalışma obesite hipertansiyonunda leptinin muhtemel bir rolü olabileceğini öne sürmektedir .

Leptinin hematopoietik sisteme proliferatif etkileri yakın zamanda tanımlanmıştır. Bennet ve arkadaşlarının ⁽⁷⁹⁾ tartıştıkları gibi, leptin ve eritropoietin arasında bir sinerji olabilir. İnsan kemik iliği yağ hücrelerinin, aktif hematopoiezde leptin ihtiyacını yansıttığı tahmin edilmektedir⁽⁷⁹⁾. Bu da anemi ve eritropoietinin yetersiz üretildiği KBY' de leptinin

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu

eritropoiezin uyarılmasında giderek artan bir öneme sahip olabileceği anlamına gelebilir⁽⁸⁰⁾.

III.MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, SSK Göztepe Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nefroloji Kliniği tarafından KBY nedeni ile takip ve tedavi edilen yaşları $1^{6/12}$ - 18 yıl arasında olan (yaş ortalaması : $11^{7/12} \pm 4^{8/12}$) 18 kız, 15 erkek toplam 33 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar konservatif tedavi uygulanan prediyaliz (12 kız, 7 erkek) ve periton diyalizi uygulanan (5 kız, 6 erkek) ile hemodiyalize giren (1 kız, 2 erkek) hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldılar.

Çalışma kapsamına alınma kriterleri :

1. Tiroid, karaciğer, gastrointestinal ve lupus eritomatosis, amiloidozis ya da oksalosis gibi sistemik bir hastalığın olmaması,
2. Çalışma kapsamına alınmadan önce son altı ay içinde immunosupresif bir ilaç ya da kortikosteroid alımı öyküsünün olmaması,
3. Akut infeksiyonun olmaması, şeklinde belirlendi.

Kontrol grubunu; SSK Göztepe Hastanesi Çocuk Cerrahi Polikliniğine elektif operasyon için başvuran, KBY, kronik ve sistemik hastalık ve infeksiyonu olmayan büyüme ve gelişmeleri normal yaşları $4^{5/12}$ – $14^{6/12}$ yıl arasında(yaş ortalaması: $11^{1/12} \pm 3^{1/12}$) 15 kız, 14 erkek toplam 29 çocuk oluşturdu.

Hemodiyaliz, standart bikarbonat hemodiyalizi olarak haftada 3 kez 4' er saatlik diyaliz süresi ile, SAPD ve cycler ile periton diyalizi (SSPD) %1.36-%3.86 glukoz solüsyonları ile 25-50 cc/ kg hacimler ile gerçekleştirildi.

Çalışma, hastalara hakkında bilgi verilip rızaları alındıktan sonra yürütüldü.

Kan örnekleri hemodiyaliz hastalarında sabah olağan hemodiyaliz seansına girmeden hemen önce, SAPD uygulayanlarda sabah ilk diyaliz ile ikinci diyaliz seansının ortasında, SSPD uygulayanlarda ise diyaliz bittikten en az iki saat sonra üre, kreatinin, glikoz, total protein, albümin, trigliserid, kollesterol ve leptin düzeylerine bakılmak üzere alındı.

Alınan kan örnekleri, oda ısısında bir saat bekletildikten sonra santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar, ölçüm yapılacak zamana kadar -20°C de korundu. Serum, tüm gece açlık sonrası sabah poliklinik şartlarında alındı.

METOD

Antropometrik ölçümler, leptin için kan örneği alındığı gün yapıldı. Boy, Harpenden Stadiometrisi kullanılarak, ayakkabısız ve çorapsız, topuklar ve sırt duvara tam yapışmış olarak ölçüldü. Kilo, SSPD ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda postdiyaliz dönemde “kuru ağırlık” olarak ölçüldü.

Vücut kitle indeksi (BMI), Quetelet indeksi kullanılarak hesaplandı :

$$\text{Quetelet indeks} = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$$

GFR, prediyaliz hasta grubunda Schwartz formülü ile hesaplandı. :

$$\text{GFR} = 0.55 * \text{boy(cm)} / \text{serum kreatinin konsantrasyonu(mg/dl)}^{(81)}$$

Diyaliz uygulanan hastalarda ise residual GFR genellikle $10 \text{ ml} / \text{dk} / 1.73 \text{ m}^2$ nin altında olduğundan bu hastalar için GFR hesaplanmadı, $\leq 10 \text{ ml} / \text{dk} / 1.73 \text{ m}^2$ değerleri kabul edildi.

TAHLİLLER

Serum; üre, kreatinin, glikoz, total protein, albümin, trigliserid ve kollesterol SSK Göztepe Hastanesi Çocuk Biyokimya Laboratuarında standart otoanalizör (RA-XT) kullanılarak ölçüldü.

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu

Serum leptin konsantrasyonları, radioimmunoassay yöntemi ile “ Human Leptin Irma, DSL – 23100” kullanılarak, Isocomb I gamma sayacı ile ölçüldü. Sonuçlar ng / ml olarak belirtildi.

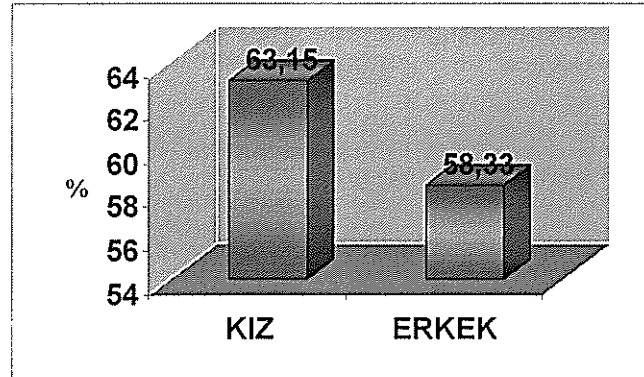
İSTATİSTİKLER

Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verildi. Gruplar arası farkı test etmek için non-parametrik Mann – Whitney – U testi kullanıldı. Serum leptin konsantrasyonu geniş bir dağılım gösterdiği için, tüm korelasyonlar Spearman Rank testi (r) ile değerlendirildi. 2 uçlu p değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi..

V. BULGULAR

KBY tanısı almış, prediyaliz konservatif tedavi yöntemleri uygulanan 19 çocuğun yaşları 4.16 ile 18 yıl arasında (ortalama : 10.5 ± 4.33) değişiyordu ve hastaların 12' si kız(%63.15), 7' si erkek (%58.33) idi.

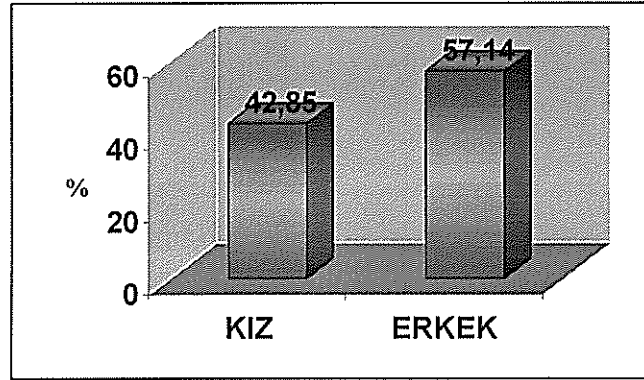
Bu dağılım şekil 4' de gösterilmiştir.



şEKİL 5

Prediyaliz hasta grubunun cinsiyet dağılımı

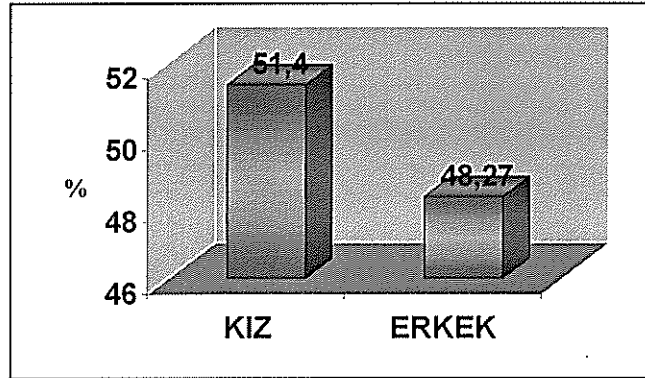
Diyaliz (3' ü hemodiyaliz, 11' i periton diyalizi) hasta grubunu ise yaşları 1.66 ile 18.5 yıl arasında (ortalama : 13.5 ± 5.21) değişen 6' sı kız (%42.85), 8' i erkek (%57.14) hastalar oluşturuyordu (şekil 5).



ŞEKİL 6

Diyaliz hasta grubunun cinsiyet dağılımı

Kontrol grubunu oluşturan 29 sağlıklı çocuğun 15' i kız (%51.4) ve 14' ü erkek (%48.27) idi (Şekil 6).



ŞEKİL 7

Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Hastaların primer KBY nedenleri incelendiğinde, 15' inde obstrüktif ve reflü üropati (5' i nörojen mesane ve tethered cord olmak üzere), 11 hastada kronik glomerulonefrit, 3' ünde renal hipoplazi, agenezi, 2 hastada nefronoftizi ve 1' er hastada ise tümör lizis sendromu ve kronik pyelonefrit tespit edildi.

Kontrol grubunun yaş ortalaması 11.03 ± 3.12 olup tüm KBY (diyaliz + prediyaliz) hasta grubu ile arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Buna karşın; diyaliz hasta grubu ile kontrol grubunun yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4).

TABLO 4

Kontrol grubu ile çalışma gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılması

	Kontrol	(n)	Prediyaliz hasta grubu	(n)	Diyaliz hasta grubu	(n)	Tüm KBY hasta grubu	(n)
Yaş ortalaması	11,3	29	10,5	19	13,5	14	11,79	33
SD	3,12		4,33		5,21		4,89	
p değeri			$>0,05$		$<0,05^*$		$>0,05$	

$p > 0.05$

Hastaların BMI' ları karşılaştırıldığında prediyaliz ve diyaliz grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 5).

TABLO 5

BMI' nın çalışma grupları ve kontrol hasta grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol	(n)	Prediyaliz hasta grubu	(n)	Diyaliz hasta grubu	(n)	Tüm KBY hasta grubu	(n)
BMI ortalaması	18,2	29	17,05	19	16,56	14	16,8	33
SD	3,12		1,74		2,9		2,28	
p değeri			$>0,05$		$>0,05$		$<0,05^*$	

$p > 0.05$

Kızlarda BMI, çalışma grupları ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında prediyaliz, diyaliz ve tüm KBY kız hastalar ile kontrol grubu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

TABLO 6

BMI' nın kızlar için çalışma grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırması

	Kontrol	(n)	Prediyaliz hasta grubu	(n)	Diyaliz hasta grubu	(n)	Tüm KBY hasta grubu	(n)
BMI ortalama	18,03	15	17,23	12	16,87	6	17,11	18
SD	3,22		1,90		3,89		2,61	
p değeri			>0,05		>0,05		>0,05	

$p>0,05$

Erkeklerde BMI çalışma grupları ile kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 7).

TABLO 7

BMI' nın erkekler için çalışma grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırması

	Kontrol	(n)	Prediyaliz hasta grubu	(n)	Diyaliz hasta grubu	(n)	Tüm KBY hasta grubu	(n)
BMI ortalama	18,39	14	16,72	7	16,33	8	16,51	15
SD	3,12		1,49		2,16		1,83	
p değeri			>0,05		>0,05		>0,05	

$p>0,05$

Kızlarda, ortalama serum leptin konsantrasyonu her iki çalışma grubunda da kontrol grubuna göre yüksekti, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 8).

TABLO 8

Serum leptin konsantrasyonunun kızlar için çalışma grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırması

	Kontrol	(n)	Prediyaliz hasta grubu	(n)	Diyaliz hasta grubu	(n)	Tüm KBY hasta grubu	(n)
Serum leptin ortalama (ng/ml)	7,73	15	17,12	12	21,22	6	18,49	18
SD	5,65		24,15		38,40		28,55	
p değeri			>0,05		>0,05		>0,05	

$p>0.05$

Erkeklerde ortalama serum leptin konsantrasyonu prediyaliz hasta grubunda kontrol grubuna göre düşüktü, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$); buna karşın diyaliz hasta ve tüm KBY hasta grubunda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.01$) (Tablo 9).

TABLO 9

Serum leptin konsantrasyonunun erkekler için çalışma grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırması

	Kontrol	(n)	Prediyaliz hasta grubu	(n)	Diyaliz hasta grubu	(n)	Tüm KBY hasta grubu	(n)
Serum leptin ortalama (ng/ml)	4,88	14	1,94	7	1,07	8	1,48	15
SD	3,70		1,86		0,57		1,36	
p değeri			>0,05		<0,01**		<0,01**	

$p>0.05$

Tüm hastaların serum leptin / BMI oranları incelendiğinde; diyaliz hasta grubunda ve tüm KBY çalışma grubunda serum leptin / BMI oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Ancak, prediyaliz hasta grubunda bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Prediyaliz ve diyaliz hasta grupları arasında Leptin / BMI oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

TABLO 10

Leptin / BMI oranının çalışma grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırması

	Kontrol	(n)	Prediyaliz hasta grubu	(n)	Diyaliz hasta grubu	(n)	Tüm KBY hasta grubu	(n)
Leptin / BMI ortalama	0,32	29	0,62	19	0,45	14	0,55	33
SD	0,22		1,08		1,06		1,06	
p değeri			$p>0,05$		$p<0,01^{**}$		$p<0,01^{**}$	

$p>0.05$

Kızlarda, ortalama serum leptin / BMI oranı her iki çalışma grubunda da kontrol grubuna göre yüksekti, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 11).

TABLO 11

Ortalama serum leptin / BMI oranının kızlar için çalışma grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol	(n)	Prediyaliz hasta grubu	(n)	Diyaliz hasta grubu	(n)	Tüm KBY hasta grubu	(n)
Serum leptin / BMI ortalama	0,39	15	0,92	12	0,97	6	0,94	18
SD	0,25		1,28		1,54		1,33	
p değeri			$p>0,05$		$p>0,05$		$p>0,05$	

$p>0.05$

Erkeklerde ortalama serum leptin / BMI oranı her iki çalışma grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu($p<0.05$) (Tablo 12).

TABLO 12

Erkeklerde ortalama serum leptin / BMI oranının çalışma grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırması

	Kontrol	(n)	Prediyaliz hasta grubu	(n)	Diyaliz hasta grubu	(n)	Tüm KBY hasta grubu	(n)
Serum leptin / BMI ortalama	0,25	14	0,11	7	0,065	8	0,088	15
SD	0,16		0,11		0,032		0,081	
p değeri			$p<0,05^*$		$p<0,01^{**}$		$p<0,01^{**}$	

$p<0.05^*$

Serum leptin konsantrasyonları kızlarda tüm çalışma grupları ve kontrol grubunda BMI ile anlamlı bir pozitif korelasyon gösterdi($p<0.01$) (Tablo 13).

TABLO 13

Kızlarda serum leptin konsantrasyonu ile BMI arasındaki korelasyon

BMI	n	r	p
Prediyaliz hasta grubu	12	0,72	$<0,01^{**}$
Diyaliz hasta grubu	6	0,943	$<0,01^{**}$
Tüm KBY hasta grubu	18	0,769	$<0,01^{**}$
Kontrol	15	0,786	$<0,01^{**}$

Prediyaliz hasta grubu erkeklerde serum leptin konsantrasyonu ile BMI arasında bir korelasyon bulunmadı($r=0.071$). Buna karşılık diyaliz hasta grubu ve tüm KBY hasta grubu göz önüne alındığında, erkeklerde serum leptin konsantrasyonu ile BMI arasında zayıf pozitif bir korelasyon vardı($r=0.595$, 0.357 ; p : anlamsız). BMI ile, serum leptin

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu

konsantrasyonu arasındaki pozitif korelasyona erkeklerde sadece kontrol grubunda rastlandı ve korelasyon istatistiksel olarak anlamlı idi($r=0.724$; $p:<0.01$) (Tablo 14).

TABLO 14

Erkeklerde serum leptin konsantrasyonu ile BMI arasındaki korelasyon

BMI	n	r	p
Prediyaliz hasta grubu	7	0,07	
Diyaliz hasta grubu	8	0,595	Anlamsız
Tüm KBY hasta grubu	15	0,357	Anlamsız
Kontrol	14	0,724	$<0,01^{**}$

Kızlarda serum leptin konsantrasyonu serum trigliserid, kolesterol, kreatinin, albümin, hemoglobin, yaş, diyaliz süresi, hastalık tanı süresi ile anlamlı bir korelasyon göstermedi. Aynı şekilde, GFR düzeyi ile serum leptin konsantrasyonu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı($r=0.36$; p : anlamsız).

Buna karşılık; serum leptin konsantrasyonu serum glikoz düzeyi ile prediyaliz kız hasta grubunda anlamlı bir pozitif korelasyon gösterirken, tartı ve BMI ile serum leptin konsantrasyonu arasında hem kontrol hem de tüm çalışma gruplarında istatistiksel olarak anlamlı ve kuvvetli pozitif korelasyon bulundu($r=0.77$, $p<0.01$) (Tablo 15).

TABLO 15

Kızlarda serum leptin konsantrasyonu ile klinik özellikleri arasındaki korelasyon.

Değişkenler	Prediyaliz hasta grubu		Diyaliz hasta grubu		Tüm KBY hasta grubu		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<u>Serum leptin</u>								
Trigliserid	0,364	Anlamsız	0,029		0,262		0,404	anlamsız
Kolesterol	0,273		-0,6	Anlamsız	0,098		0,059	
Glikoz	0,635*	<0,05*	0,029		0,418	Anlamsız	0,168	
Kreatinin	-0,011		-0,029		0,043		0,298	
Albümin	0,435	Anlamsız	-759	Anlamsız	0,08		0,14	
Hemoglobin	0,18		-0,086		0,19		0,22	
Yaş	0,53	Anlamsız	0,77	Anlamsız	0,52*	<0,05*	0,29	
Diyaliz süresi			0,64	Anlamsız	0,64	Anlamsız		
Tanı süresi	0,39	Anlamsız	0,086	Anlamsız	0,34	Anlamsız		
Ağırlık	0,72**	<0,01**	0,87*	<0,05*	0,78**	<0,01**	0,77**	<0,01**
BMI	0,72**	<0,01**	0,94**	<0,01**	0,77**	<0,01**	0,79**	<0,01**
GFR	0,33	Anlamsız	0,54	Anlamsız	0,19			

Erkeklerde ise serum leptin konsantrasyonu serum trigliserid, kolesterol, glikoz, kreatinin, albümin, hemoglobin, yaş, diyaliz süresi, tartı ve hastalık tanı süresi ile anlamlı bir korelasyon göstermedi. Ancak kontrol grubunda, serum leptin konsantrasyonu BMI ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon gösterirken ($r=0.78$, $p<0.01$), diyaliz ($r=0.60$, p : anlamsız) ve tüm KBY hasta grubunda ($r=0.36$, p : anlamsız) pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.

GFR düzeyi ile serum leptin konsantrasyonu arasındaki anlamlı negatif korelasyona sadece diyaliz hasta grubunda rastlandı ($r=-0.86$, $p<0.01$) (Tablo 16).

TABLO 16

Erkeklerde serum leptin konsantrasyonu ile klinik özellikleri arasındaki korelasyon.

Değişkenler	Prediyaliz hasta grubu		Diyaliz hasta grubu		Tüm KBY hasta grubu		Kontrol grubu	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Serum leptin								
Trigliserid	0,107		0,071		-0,157		0,029	
Kolesterol	0,107		0,357	Anlamsız	0,111		0,042	
Glikoz	-0,25		0,048		-0,09		0,081	
Kreatinin	0,607	anlamsız	0,595	Anlamsız	0,311	anlamsız	0,389	anlamsız
Albümin	0,357	anlamsız	-0,429	Anlamsız	0,075		-0,381	
Hemoglobin	-0,43	anlamsız	0,095		-0,096		-0,41	anlamsız
Yaş	-0,21		0,084		-0,12		0,13	
Diyaliz süresi			0,2		0,2			
Tanı süresi	-0,1		0,096		0,011			
Ağırlık	-0,14		0,26		0,029		0,44	anlamsız
BMI	0,7		0,6	Anlamsız	0,36	anlamsız	0,78**	<0,01**
GFR	-0,36	anlamsız	-0,86**	<0,01**	-0,2			

Serum leptin konsantrasyonu cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 17).

TABLO 17

Kız ve erkek hastalarda serum leptin konsantrasyonu arasındaki farklılık.

	Kızlar	(n)	Erkekler	(n)
Serum leptin ortalama	18,49	18	1,48	15
SD	18,55		1,36	
p	<0,05*		<0,05*	

Çalışma grubunda kızlar ve erkekler klinik özellikleri açısından karşılaştırıldıklarında, cinsiyetler arasında yaş, tartı, serum kreatinin, glikoz, albümin,

hastalık tanı süresi ve GFR düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 18).

TABLO 18

KBY hastalarında cinsiyetler arası klinik özelliklerin karşılaştırılması.

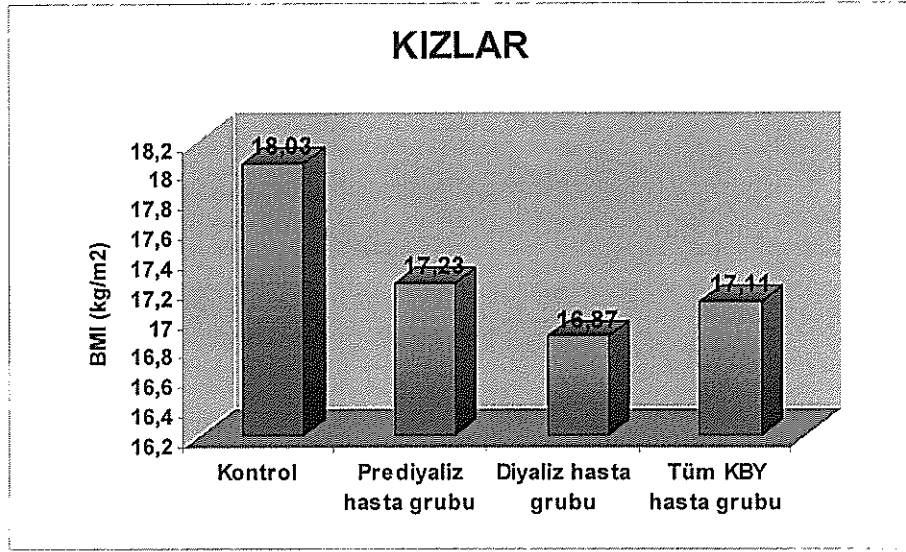
	Kızlar	(n)	Erkekler	(n)
Yaş ortalama (yıl)	11,61	18	12,02	15
SD	4,63		5,33	
p	>0,05		>0,05	
Tartı ortalama (kg)	28,94		29,56	
SD	12,5		14,6	
p	>0,05		>0,05	
Serum kreatinin ortalama	4,1		5,8	
SD	3,03		4,13	
p	>0,05		>0,05	
Serum glikoz ortalama	91,38		86	
SD	7,9		13,87	
p	>0,05		>0,05	
Serum albümin ortalama	4,72		4,59	
SD	0,72		0,9	
p	>0,05		>0,05	
GFR ortalama	19,42		14,1	
p	>0,05		>0,05	
Hastalık tanı süresi ortalaması (yıl)	3,43		3,47	
SD	2,61		0,17	
p	>0,05		>0,05	

Hastalar GFR düzeylerine göre ($GFR \leq 10$ ml / dk / m², 11-30 ml / dk / m² ve 31-80 ml / dk / m²) 3 ayrı grupta incelendiğinde; her 3 grupta da serum leptin konsantrasyonları açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 19).

TABLO 19

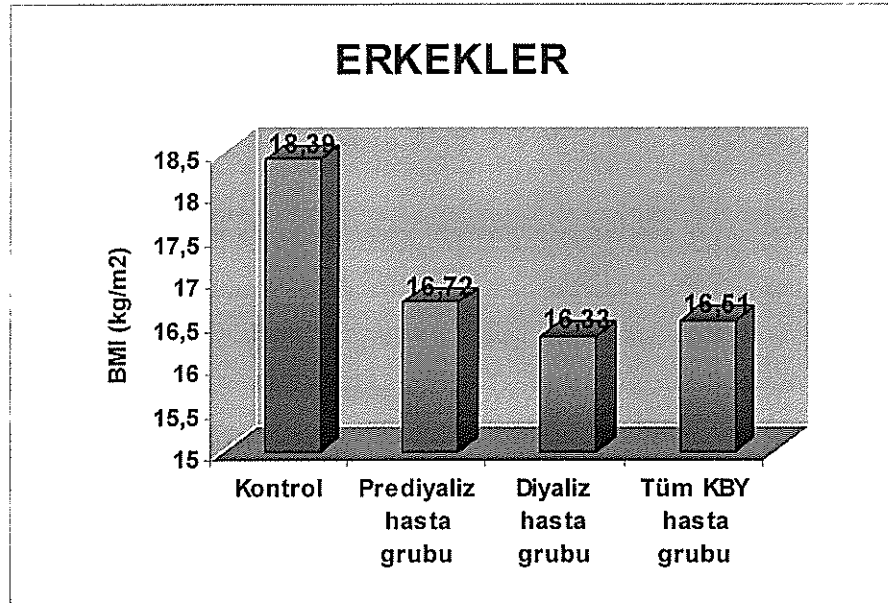
GFR düzeyleri ile serum leptin konsantrasyonu arasındaki fark.

	GFR 10ml/dk/m ²	(n)	GFR 11-30ml/dk/m ²	(n)	GFR 30-80ml/dk/m ²	(n)
Serum leptin konsantrasyonu	10,93	11	5,74	12	16,58	10
Sd	29,41		10,54		25,26	
P	>0,05		>0,05		>0,05	



ŞEKİL 8

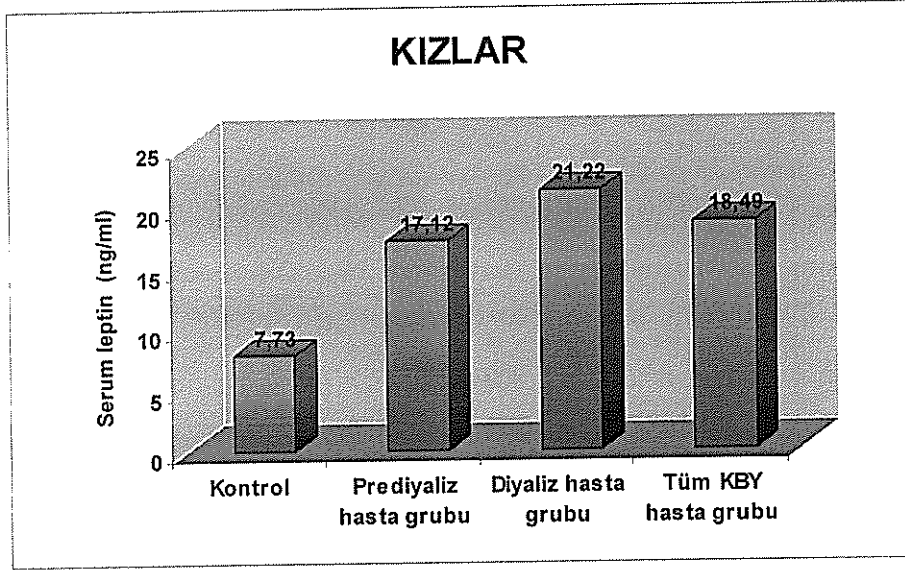
BMI' nin kızlar için çalışma grupları ve kontrol grubunda karşılaştırılması ($p>0.05$)



ŞEKİL 9

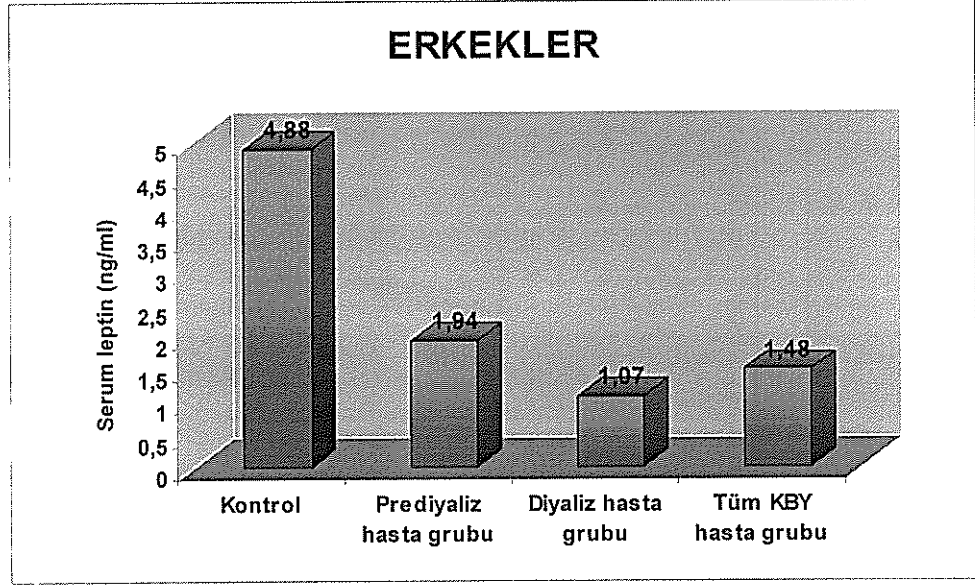
BMI' nin erkekler için çalışma grupları ve kontrol grubunda karşılaştırılması ($p>0.05$)

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu



ŞEKİL 10

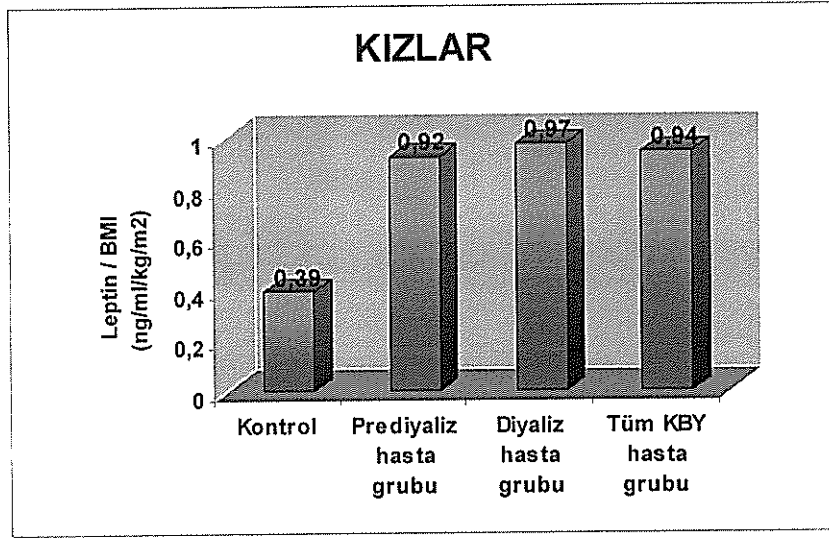
Serum leptin konsantrasyonunun kızlar için çalışma grupları ve kontrol grupları ile karşılaştırılması ($p>0.05$)



ŞEKİL 11

Serum leptin konsantrasyonunun erkekler için çalışma grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması ($p<0.01$)

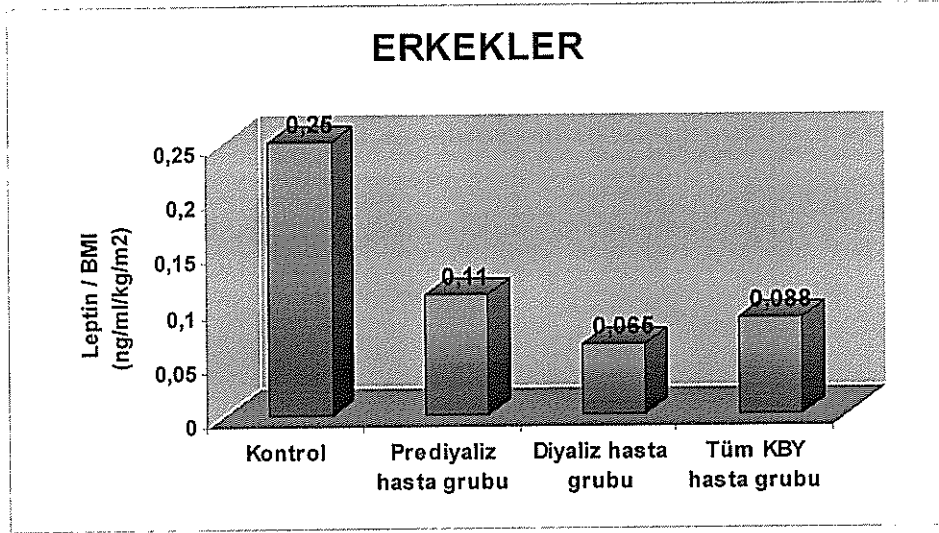
Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu



ŞEKİL 12

Leptin / BMI oranının kızlar için çalışma grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırması

($p > 0.05$)

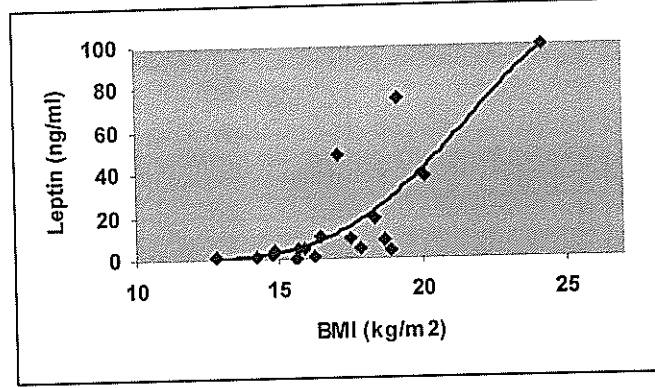


ŞEKİL 13

Leptin / BMI oranının erkekler için çalışma grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırması

($p < 0.05$)

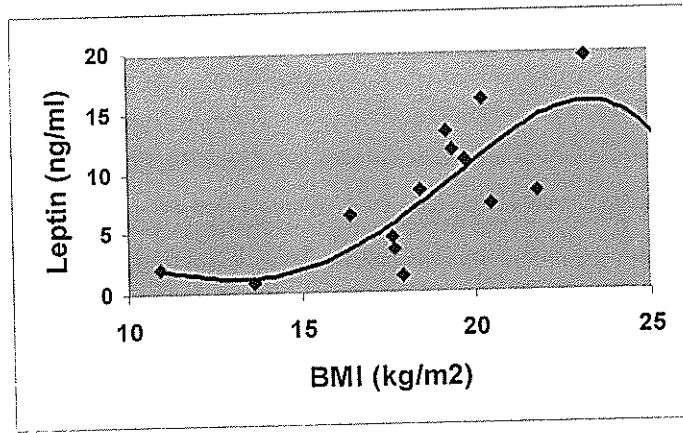
Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu



ŞEKİL 14a

KBY' li kız hastalarda serum leptin konsantrasyonu ile BMI arasındaki korelasyon

($r:0.76$; $p<0.01^{**}$)

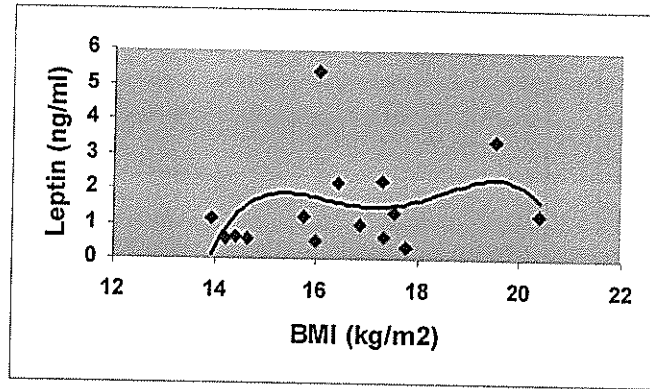


ŞEKİL 14b

Kontrol kız grubunda serum leptin konsantrasyonu ile BMI arasındaki korelasyon

($r:0.78$; $p<0.01^{**}$)

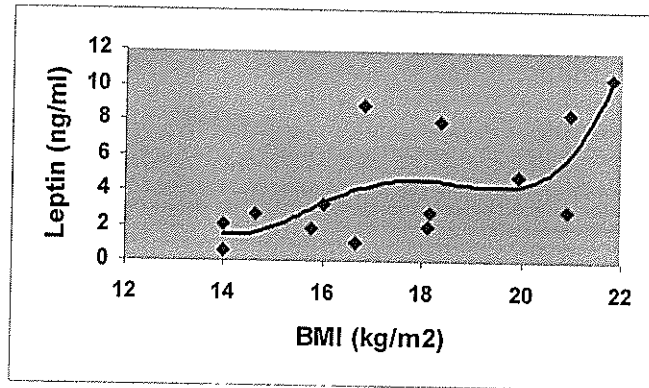
Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu



ŞEKİL 15a

Erkek hasta grubunda serum leptin konsantrasyonu ile BMI arasındaki korelasyon

($r:0.35$; p : anlamsız)

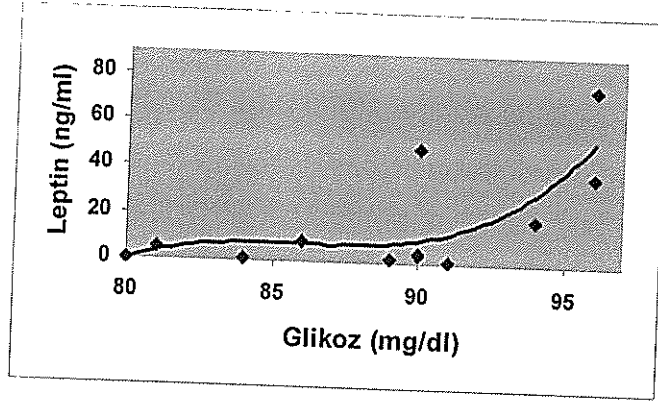


ŞEKİL 15b

Erkeklerde kontrol grubunda serum leptin konsantrasyonu ile BMI arasındaki korelasyon

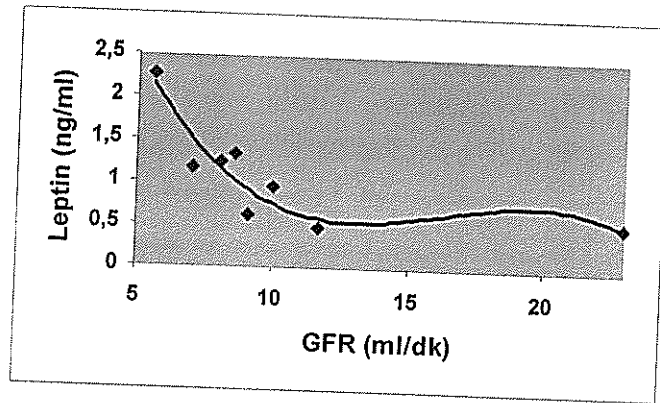
($r:0.72$; $p<0.01^{**}$)

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu



ŞEKİL 16

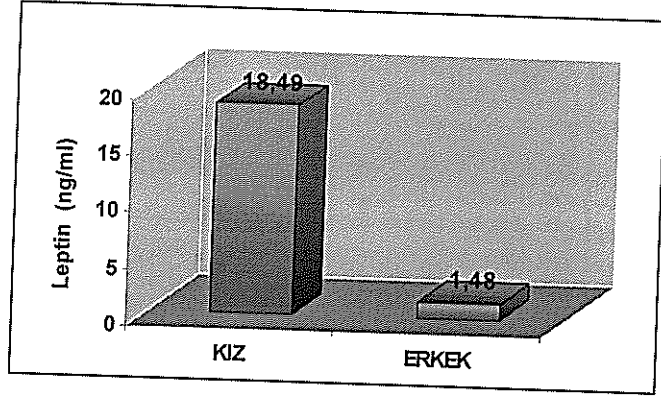
Prediyaliz kız hasta grubunun serum leptin konsantrasyonu ile serum glikoz değerleri arasındaki korelasyon ($r:0.63$; $p<0.05^*$)



ŞEKİL 17

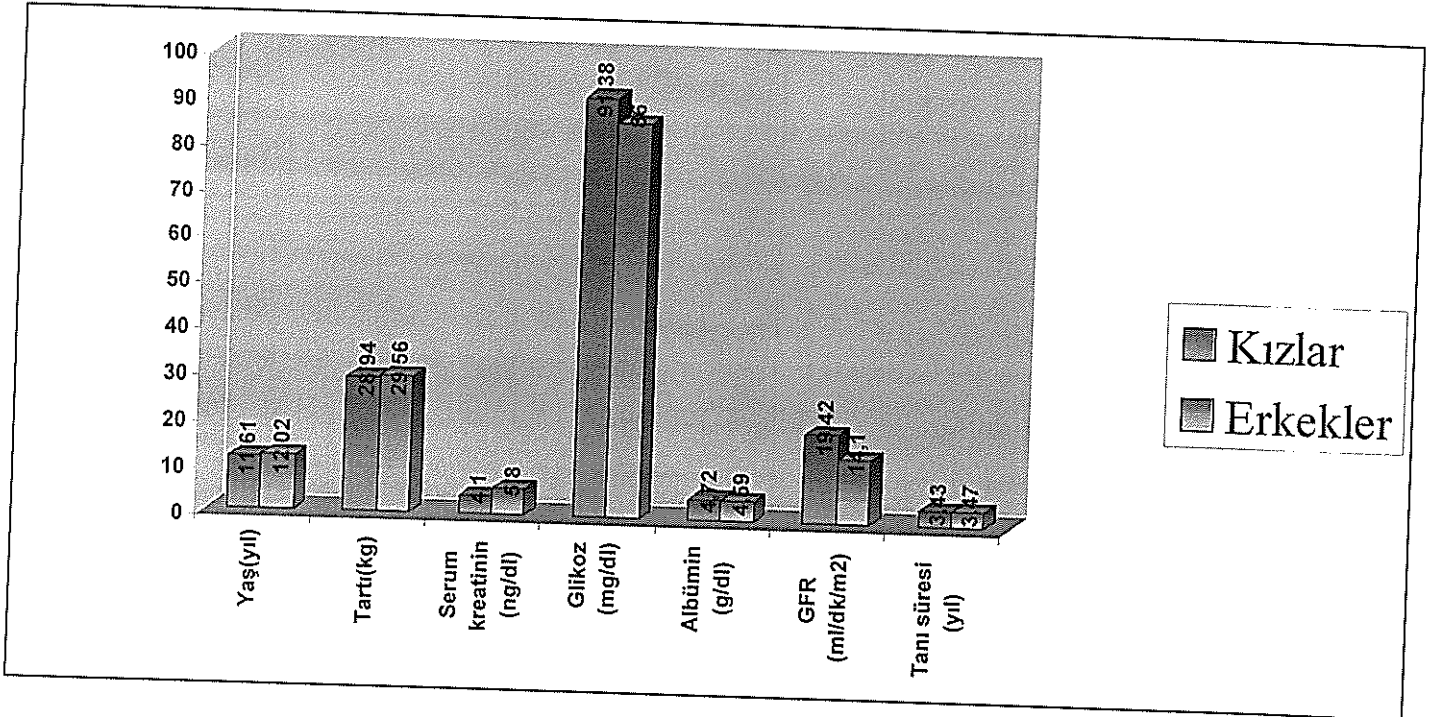
Erkek diyaliz hasta grubunda serum leptin konsantrasyonları ile GFR düzeyleri arasındaki korelasyon ($r:-0.86$; $p<0.01^{**}$)

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu



ŞEKİL 18

Kız ve erkek hastalarda serum leptin konsantrasyonu arasındaki farklılık



ŞEKİL (19)

KBY hastalarında cinsiyetler arası klinik özelliklerin karşılaştırılması

TABLO 20

Prediyaliz hasta grubunun klinik özellikleri

OLGU	CİNS	YAŞ (yıl)	TANI SÜRESİ (yıl)	PRİMER KBY NEDENİ	EPO(son 6 ay kullanım öyküsü) (U/kg)
1.AK	E	18	5,41	obstriktif üropati	(-)
2.SB	K	11,25	2,75	nörojen mesane+reflü	(+)
3.CB	K	13,5	1,91	kronik glomerulonefrit	(+)
4.EA	E	9,91	5,75	reflü nefropati	(-)
5.İÖ	E	14,08	5	kronik glomerulonefrit	(-)
6.GK	K	15,16	4	renal hipoplazi	(-)
7.DS	K	11,08	4,75	nefronoftizi	(+)
8.UK	E	7	5	reflü nefropati	(+)
9.EA	E	7,08	1,41	reflü nefropati	(-)
10.MÖ	K	8,08	1,75	kronik glomerulonefrit	(-)
11.İS	K	4,33	1,91	renal agenezi	(-)
12.MÖ	E	15,08	1,33	reflü nefropati	(-)
13.SY	K	9,33	0,66	nörojen mesane+reflü	(-)
14.ED	K	6,33	0,83	reflü nefropati	(-)
15.MM	K	4,16	0,83	nörojen mesane+reflü	(-)
16.AK	K	14,83	0,41	renal hipoplazi	(-)
17.ŞY	E	9,66	0,083	kronik glomerulonefrit	(-)
18.EY	K	4,41	2	nörojen mesane+reflü	(+)
19.ZB	K	16,25	10	nörojen mesane+reflü	(+)
ORTALAMA		10,5	2,93		
SD		4,33	2,52		

TABLO 21

Diyaliz tedavisi uygulanan hasta grubunun klinik özellikleri

OLGU	CİNS	YAŞ (yıl)	TANI SÜRE (yıl)	DIYALİZ SÜRESİ (yıl)	PRİMER KBY NEDENİ	EPO(son 6 ay kullanım öyküsü) (U/kg)
1.NK	K	18,5	6,25	5,41	kronik glomerulonefrit	(+)
2.HG	E	16,2	5,41	4	kronik glomerulonefrit	(+)
3.BK	K	15,3	5	3	kronik glomerulonefrit	(+)
4.İD	E	12,2	4,33	3	reflü nefropati	(+)
5.EA	K	16,7	3,83	3	kronik glomerulonefrit	(+)
6.SI	K	10,3	6,5	3	kronik glomerulonefrit	(+)
7.YA	K	13,3	2	2	kronik pyelonefrit	(+)
8.İŞ	E	17,9	3,58	3,58	kronik glomerulonefrit	(+)
9.RY	E	4,33	3,16	3,16	neftroftizi	(+)
10.KŞ	E	1,66	0,75	0,75	tümör lizis	(-)
11.BD	E	11,3	0,41	0,41	kronik glomerulonefrit	(+)
12.EA	K	16	6,33	6	reflü nefropati	(+)
13.GM	E	18	5	4	reflü nefropati	(+)
14.MD	E	18	5,41	5,83	reflü nefropati	(+)
ORTALAMA		13,5	4,14	3,36		
SD		5,21	1,97	1,66		

TABLO 22

Prediyaliz hasta grubunun serum biyokimya, Htc sonuçları ile bunların ortalama ve SD değerleri

OLGU	ÜRE (mg/dl)	KREATİNİN (mg/dl)	GLİKOZ (mg/dl)	ALBUMİN (g/dl)	TRİGLİSERİD (mg/dl)	KOLESTEROL (mg/dl)	Htc (%)
1.AK	28	1,3	82	4,8	64	160	46,8
2.SB	76	1,6	84	4,8	85	166	35,5
3.CB	182	5,2	96	5,1	151	186	22,1
4.EA	71	1,9	69	4,7	80	155	38,5
5.İÖ	132	2,8	80	4	70	251	25,2
6.GK	43	1,6	86	5,2	99	154	38,6
7.DS	128	1,8	96	6	111	185	29,9
8.UK	77	2,3	70	5,4	170	147	30,8
9.EA	136	5,1	79	6,3	99	177	26,9
10.MÖ	51	1,2	94	4,9	192	188	39,4
11.İS	74	2	89	5,3	72	169	31,3
12.MÖ	107	3,7	102	5,8	88	199	31,5
13.SY	16	1,4	81	4,8	67	213	32,6
14.ED	90	5,7	80	3,4	100	129	15,8
15.MM	90	1,8	90	4,6	73	142	25,9
16.AK	23	2,1	90	3,7	101	134	26,8
17.ŞY	43	3,2	100	3,2	350	258	28
18.EY	145	1,5	91	4,1	58	159	33,1
19.ZB	80	2,5	90	3,7	70	120	32
ORTALAMA	83,78	2,56	86,78	4,72	110,52	173,26	31,08
SD	45,4601	1,39	9,12	0,86	68,6	37,83	27,7

TABLO 23

Diyaliz hasta grubunun serum biyokimya, Htc sonuçları ile bunların ortalama ve SD değerleri

OLGU	ÜRE (mg/dl)	KREATİNİN (mg/dl)	GLİKOZ (mg/dl)	ALBUMİN (g/dl)	TRİGLİSERİD (mg/dl)	KOLESTEROL (mg/dl)	Htc (%)
1.NK	71	9,6	102	4,6	188	190	31,5
2.HG	72	8,5	105	4,6	134	190	25,1
3.BK	118	8,7	108	5,3	184	228	24,4
4.İG	118	8,7	94	5,1	172	195	29,8
5.EA	107	8,6	101	3,7	75	160	16,4
6.SI	97	8,9	94	5,3	225	328	35,4
7.YA	161	5,1	78	5,3	114	257	40,6
8.İŞ	89	16	102	3,8	122	119	22,5
9.RY	99	5,2	76	4	322	495	27
10.KŞ	104	1,8	66	5,3	202	187	30,3
11.BD	132	8	96	3,1	292	282	35,1
12.ES	87	4,5	95	5,2	192	164	34,3
13.GM	128	7,5	97	4,5	93	85	13,9
14.MD	218	11	72	4,3	130	200	45,8
ORTALAMA	114,35	8	91,85	4,57	174,64	220	29,43
SD	38,43	3,34	13,27	0,71	71,27	100,62	8,76

TABLO 24

Prediyaliz hasta grubunun antropometrik ölçümleri, BMI index, GFR ve serum leptin sonuçları

OLGU	BOY (m)	TARTI (kg)	BMI (kg/m ²)	GFR (ml/dk)	LEPTİN (ng/ml)
1.AK	1,66	49	17,78	70,2	0,316
2.SB	1,20	20,5	14,23	41,3	0,578
3.CB	1,34	36	20,04	14,2	38
4.EA	1,26	31	19,52	36,5	3,36
5.İÖ	1,26	25	15,74	24,8	1,18
6.GK	1,57	46	18,66	54	8,31
7.DS	1,23	29	19,16	37	75,1
8.UK	0,96	13,5	14,64	23	0,562
9.EA	1,13	20,5	16,05	12,2	5,4
10.MÖ	1,41	36,5	18,35	64,6	18,5
11.İS	0,99	14,5	14,79	27,2	1,57
12.MÖ	1,57	40,5	16,43	23,3	2,15
13.SY	1,21	23	15,7	47,5	5
14.ED	0,98	15	15,61	9,5	0,34
15.MM	0,83	13	18,87	25,2	3,49
16.AK	1,34	32	17,82	35,1	4,63
17.ŞY	1,10	21	17,35	19	0,649
18.EY	0,86	12	16,22	31,5	1,22
19.ZB	1,53	40	17,08	33,7	48,8
ORTALAMA	1,25	27,26	17,05	33,14	11,53
SD	0,23	11,67	1,74	16,71	20,35

TABLO 25

Diyaliz hasta grubunun antropometrik ölçüm, BMI, serum leptin sonuçları ve bunların ortalama ve SD değerleri.

OLGU	BOY (m)	TARTI (kg)	BMI (kg/m ²)	LEPTİN (ng/ml)
1.NK	1,52	56	24,23	99,3
2.HG	1,54	40	16,86	0,959
3.BK	1,34	23	12,8	0,542
4.İG	1,12	17,5	13,95	1,16
5.EA	1,56	41,5	17,05	8,98
6.SI	1,16	20	14,86	3,58
7.YA	1,28	26	15,86	4,96
8.İŞ	1,64	46,5	17,28	2,256
9.RY	0,81	11,5	17,52	1,33
10.KŞ	0,75	8	14,22	0,543
11.BD	1,33	25,5	14,41	0,625
12.ES	1,50	37	16,44	9,99
13.GM	1,60	41	16,01	0,487
14.MD	1,62	53,5	20,38	1,23
ORTALAMA	1,34	31,92	16,56	10,41
SD	0,29	15,23	2,9	26,89

TABLO 26

Kontrol grubundaki hastaların serum biyokimya sonuçları, bunların ortalama ve SD değerleri.

OLGU	ÜRE (mg/dl)	KREATİNİN (mg/dl)	GLİKOZ (mg/dl)	ALBUMİN (g/dl)	TRİGLİSERİD (mg/dl)	KOLESTEROL (mg/dl)	Htc (%)
1	23	0,5	87	3,4	65		
2	18	0,4	88	4,9	75	184	35,7
3	22	0,5	87	4,9	77	143	37,3
4	25	0,5	100	4,7	139	138	35,8
5	19	0,6	92	5,2	82	158	37,6
6	18	0,6	88	5	111	131	35,4
7	13	0,8	86	4,9	118	116	37,1
8	21	0,5	82	5,2	111	74	41,7
9	9	0,5	93	4,8	138	186	40,8
10	20	0,6	83	3	110	129	33,8
11	16	0,5	89	5	60	130	32
12	15	0,7	81	5,2	146	128	41
13	16	0,6	85	5,1	77	171	35,5
14	13	0,6	90	5,2	114	120	35,9
15	18	0,6	89	4,9	142	126	38,8
16	19	0,5	85	5,2	129	142	37,3
17	16	0,6	93	5,3	152	136	36,7
18	24	0,7	84	5,4	138	133	44,1
19	28	0,7	99	4,3	76	151	35,1
20	23	0,7	85	5,1	107	166	42,8
21	23	0,7	101	5,4	78	186	41,2
22	16	0,7	106	5,1	94	132	36,6
23	17	0,6	87	4,7	71	194	38,7
24	18	0,5	90	5,3	87	126	42,1
25	15	0,7	101	5,2	154	120	40
26	15	0,7	91	5,2	68	128	39,6
27	14	0,5	90	5	70	159	37,4
28	19	0,3	81	3,7	102	130	40
29	20	0,3	86	5,2	63	209	37,8
						202	45,1
ORTALAMA	18,37	0,57	89,62	4,87	101,86	146,48	38,37
SD	4,15	0,12	6,41	0,58	30,35	30,39	3,11

TABLO 27

Kontrol grubundaki hastaların antropometrik ölçümleri, BMI index ve leptin sonuçları ile bunların ortalama ve SD değerleri

OLGU	CİNS	YAŞ (yıl)	BOY (m)	TARTI (kg)	BMI (kg/m ²)	LEPTİN (ng/ml)
1	E	10	1,4	33	16,83	8,82
2	K	5,41	1,1	16,5	13,63	0,914
3	K	4,41	1,03	19	17,9	1,29
4	E	8	1,31	27,5	16,02	3,18
5	K	14,66	1,62	53	20,19	16
6	E	11	1,53	51	21,78	10,42
7	K	14	1,47	47	21,75	8,29
8	K	12,58	1,54	45,5	19,18	13,3
9	K	11,16	1,42	39	19,34	11,7
10	K	12,66	1,45	23	10,93	1,97
11	E	14,33	1,51	45,5	19,95	4,76
12	K	12,58	1,5	41,5	18,44	8,41
13	E	12	1,66	50	18,14	2,72
14	E	13	1,79	58	18,1	1,9
15	K	11	1,47	50	23,13	19,5
16	K	11,5	1,45	34,5	16,4	6,44
17	K	12,75	1,57	43,5	17,64	4,46
18	E	13,08	1,6	47	18,35	7,916
19	K	12,25	1,56	48	19,72	10,9
20	K	13,75	1,54	42	17,7	3,55
21	E	11,16	1,5	35,5	15,77	1,84
22	E	13	1,49	46,5	20,94	8,34
23	K	12,16	1,58	51	20,42	7,25
24	E	12,08	1,53	39	16,66	0,99
25	E	14,41	1,68	59	20,9	2,85
26	E	11,91	1,57	62,5	25,35	11,4
27	K	5,25	1,118	17,5	14	2,02
28	E	4,83	1,062	16,5	14,62	2,66
29	E	5,08	1,035	15	14	0,606
ORTALAMA		11,03	1,45	39,89	18,20	6,35
SD		3,12	0,19	13,76	3,12	4,94

VI. TARTIŞMA

Malnütrisyon, son dönem böbrek hastalığında sık karşılaşılan bir durumdur.^(63,82,83) Anoreksi bu hastalarda sık rapor edilmektedir ve hastalar sıklıkla yiyecek alımını artırmada başarısız olmaktadır.

Yakın zamanda yiyecek alımını etkileyen yeni bir peptid hormon (leptin) bulunmuştur⁽⁴⁶⁾ ve bu hormonun böbrek yetmezliği nedeniyle sentez ya da atılımının bozulduğu öne sürülmektedir. Böbrekler, sağlıklı yetişkinlerde leptin klirensinin 80'inden sorumlu olmalarına rağmen⁽⁸⁴⁾, kronik böbrek yetersizliği olan yetişkinlerde özellikle çocuklarda leptinin durumu hakkında çok az şey bilinmektedir.

Sharma ve Considine⁽⁶⁶⁾, KBY'li yetişkinlerde aortik ve renal ven leptin düzeylerini ölçmüşler, böbrek yatağında %12 oranında leptin düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca orta derecede böbrek yetersizliği olan hastalarda böbrek vasküler yatakta hiç leptin klirensi gözlemlenemediklerini rapor etmişlerdir.

Bilateral nefrektomi yapılmış ratlara, nükleer işaretlenmiş leptin verilmesi, leptin klirensinde kontrole göre %19 oranında azalma olduğunu göstermiştir.⁽⁷¹⁾ Aynı araştırmacıların yaptığı farklı bir çalışmada ise normal renal fonksiyonu olan ratlarda, leptinin böbrekte arteriovenöz ölçümü, dolaşımdaki endojen leptinde %25 azalma olduğunu göstermiştir.⁽⁸⁵⁾ Buna ek olarak; idrarda hiç leptin bulunmaması ve renal vende leptin metabolitlerine rastlanmaması da, leptinin glomerüllerden filtre edildiğini ve muhtemelen proksimal tübüler hücrelerden alındığını desteklemektedir.

Nordfors ve ark.⁽⁸⁶⁾ değişik derecelerde böbrek yetersizliği olan 219 yetişkin olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, kadınlarda ve erkeklerde ortalama serum leptin konsantrasyonlarını kontrollere göre yüksek bulmuşlardır.

KBY'li çocuklarda ilk kez Daschner ve ark.⁽⁸⁷⁾ serum leptin düzeylerinin analizini yapmışlar ve heriki cinsiyette de leptin düzeylerinin kontrollere göre anlamlı yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Sağlıklı yetişkinlerde⁽⁸⁸⁻⁹²⁾ ve çocuklarda⁽⁹³⁻⁹³⁾ yapılan birçok çalışma leptinin sentezinde, klirens hızında, biyoaktivitesinde ve taşınmasında cinsiyet farklılıkları olduğunu göstermiştir. Gözlemler kızlarda (çocuk veya yetişkin) ortalama serum leptin konsantrasyonlarının erkeklere göre anlamlı yüksek olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda kızların serum leptin düzeylerini erkeklerden anlamlı yüksek bulduğumuzdan, sonuçlarımızı cinsiyetlere göre ayırdıktan sonra analizini yapmayı uygun gördük. Nitekim; serum leptin konsantrasyonunu kız hasta grubunda kontrole göre 2.5 kat yüksek bulduk ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yapılan çalışmalar serum leptin konsantrasyonunun sağlıklı yetişkin⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾ ve çocuklarda^(93,94,98) olduğu gibi KBY'li hastalarda^(86,86,87) da BMI ile anlamlı korelasyona sahip olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda KBY hasta grubunda cinsiyet ayrımı yapmaksızın kontrol grubunda olduğu gibi BMI ile serum leptin konsantrasyonu arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulduk. Kız hasta grubunda da aynı derecede yüksek ve anlamlı bir korelasyon vardı. KBY'li hasta grubunda leptinin BMI ile artma hızı, bu hastaların 'leptin-doygunluk' değerlerini yeniden ayarladıklarını ve yüksek düzeyde leptin değerlerine rağmen, BMI ile olan pozitif korelasyonu sağladıklarını düşündürmektedir⁽⁸⁷⁾.

Çalışmamızda kız hasta grubu ile kontrol grubu arasında BMI'leri ve yaşları açısından anlamlı farklılık olmamasına rağmen, KBY'li kız hastalarda serum leptin konsantrasyonunun hala yüksek olması ve leptin ile BMI arasındaki kuvvetli pozitif

korelasyon nedeni ile hastaların leptin/BMI oranlarını irdeledik. Leptin/BMI oranı kız hasta grubunda kontrol grubuna göre 2.5 kat yüksek bulundu. Bu sonuç Odamaki ve arkadaşlarının⁽⁹⁹⁾ hemodiyaliz uygulanan 181 yetişkin KBY'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmanın sonucu ile uyumlu idi. O çalışmada da serum leptin konsantrasyonunun hasta grupta kadınlarda yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı değilken, leptin/BMI oranı kadınlarda kontrole göre anlamlı yüksek olarak rapor edilmiştir.

Serum leptin konsantrasyonlarının özellikle hasta kız grubunda çok geniş bir dağılım göstermesi ve hasta popülasyonunun azlığı nedeni ile, kızlarda serum leptin, leptin/BMI düzeylerinin yüksekliğini anlamlı bulamadık.

Kız hastalarımızın %22'inde (4 hasta) tek başına BMI ile açıklanamayan sıradışı yüksek leptin düzeyleri bulduk. Bu 4 hastadan 1'i postpubertal dönemde, 1'i prepubertal ve 2'si de erken puberte evresindeydi. Postpubertal dönemde olan kız hastamız serum leptin düzeyi (99 ng/ml) en yüksek olan hasta idi ve kontrol ve hasta grubumuzda bu değeri karşılaştıracak pubertesini tamamlamış başka kız çocuk yoktu.

Hayvanlarda^(75,100) ve insanlarda⁽⁶⁵⁾ yapılan birçok çalışma, enfeksiyonda artan $TNF\alpha$ ve IL-1 düzeylerinin leptin mRNA düzeylerini artırdığını göstermiştir. Ancak, sıradışı leptin düzeylerine sahip bu hastaların çalışma kapsamına alındıkları sırada veya önceki 2 ayda enfeksiyonları da yoktu.

Sharma ve Considine⁽⁶⁶⁾ de diyaliz hasta popülasyonlarının %5'inde bu şekilde sadece vücut yağ kütleleri ile açıklanamayan sıradışı yüksek leptin düzeylerine rastlamışlardır.

Arslanian ve ark.⁽¹⁰¹⁾ 22 sağlıklı prepubertal ve 27 yetişkin üzerinde yaptıkları bir çalışmada, leptin konsantrasyonlarını prepubertal çocuklarla pubertesini tamamlamamış çocuklar arasında benzer bulmuşlardır. Bu kesitsel çalışmanın sonucunda sağlıklı çocuklarda pubertede leptinin rolü olmadığı sonucuna varmışlardır.

Quinton ve ark.⁽¹⁰²⁾ da bir grup sağlıklı insanda leptin bağlayıcı aktiviteyi ölçmüşler; bunu doğumdan hemen sonra düşük, prepubertal yıllarda yüksek, puberte sırasında düşme eğiliminde ve yetişkinlik döneminde de sabit bulmuşlardır. Sonuç da; puberteyi kontrol edenin leptinin kendisinden ziyade leptin bağlayıcı aktivite olduğunu bildirmişlerdir.

Buna karşın Roemrich ve ark.⁽¹⁰³⁾ prepubertal ve pubertal çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada vücut yağ kütlesi ve östrojen düzeylerinin leptin konsantrasyonunda %74 oranında değişmelere neden olduğunu rapor etmişlerdir.

Bu bilgiler ışığında; belki hastalarımızda vücut yağ kütlesi ve serum östrojen düzeylerini de değerlendirseydik, KBY'li kız hastalarımızda serum leptin düzeylerinin BMI dan bağımsız olarak atılım yetersizliği yanısıra östrojen ve vücut yağ kütleleri nedeni ile üretiminin artmış olma olasılığını da gözönüne alabilirdik.

Leptinin büyük çoğunluğu dolaşımda bağlı olmayan formda bulunduğu⁽⁴⁷⁾, leptin molekülünün (16kDa) büyüklüğü, sıradan sentetik diyaliz zarından geçemeyeceğini düşündürmektedir ve birçok çalışma hemodiyaliz ile leptin konsantrasyonlarının azalmadığını göstermiştir⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. Çalışmamızda hemodiyaliz uygulanan 3 hastanın serum leptin konsantrasyonlarında diyaliz öncesi ve sonrası herhangi bir değişiklik gözlemlenmedi. Buna karşılık; leptin konsantrasyonu SAPD uygulayan hastalarda yüksek oranda artmaktadır⁽⁶⁵⁾. Heimburger ve arkadaşları⁽⁶⁵⁾ 12 ay SAPD uygulayan hastaların vücut yağ kütlelerinde anlamlı artış olduğunu göstermişlerdir. SAPD hastalarında sürekli karbonhidrat yükü, hastaların vücut yağ kütlelerinde artmaya ve sonuç da serum leptin düzeylerinde artmaya neden olmaktadır⁽⁶⁵⁾. Hemodiyaliz uygulanan hasta sayımız az olduğu için, SAPD uygulanan hastalarımız ile serum leptin düzeyleri ve leptin/ BMI oranları açısından, istatistiksel bir karşılaştırma yapamadık.

Çalışmamızda kız hasta grubunda prediyaliz ve diyaliz tedavisi görenler arasında BMI'ları açısından anlamlı farklılık yoktu ve bu hastaların gerek serum leptin konsantrasyonları gerekse leptin/BMI oranları da anlamlı farklılık göstermiyordu.

Yapılan çalışmalar^(53,88,104,106) KBY de serum leptin konsantrasyonunun BMI ve vücut yağ kütlesi ile anlamlı korelasyona sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda, serum leptin konsantrasyonu kızlarda sağlıklı grupta olduğu kadar renal yetmezlikli

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu

hastalarda da BMI ve vücut ağırlığı ile anlamlı ve kuvvetli pozitif bir korrelasyon göstermiştir.

Nakazona ve arkadaşları⁽¹⁰⁵⁾, serum leptin konsantrasyonu ile serum trigliserid konsantrasyonu arasında pozitif bir korrelasyon bulmuşlar ve bu nedenle, serum leptin konsantrasyonu ölçümünün, hiperlipideminin değerlendirilmesinde kullanılabileceğini rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda gerek renal yetmezlikli hasta grubunda gerekse kontrol grubunda serum leptin konsantrasyonu ile serum trigliserid konsantrasyonu arasında bir korrelasyona rastlamadık.

Haffner ve arkadaşları⁽¹⁰⁷⁾ serum leptin konsantrasyonunun diyabetik ve diyabetik olmayan yetişkin hastalar arasında farklı olmadığını rapor etmişlerdir. Nakazona ve arkadaşlarının⁽¹⁰⁵⁾ yaptığı çalışmada ise serum leptin konsantrasyonu diyabetik yetişkin hasta grubunda hemoglobinA1c ile korrelasyon göstermiyordu. Sonuç da serum leptin konsantrasyonunun kan glikoz değerlerinden etkilenmediğini rapor etmişlerdir. Biz ise çalışmamızda prediyaliz kız hasta grubunda serum leptin düzeyleri ile kan glikoz değerleri arasında pozitif anlamlı bir korelasyon bulduk. Kontrol ve diyaliz hasta grubunda böyle bir ilişkiye rastlamadık. Biz bu çalışmada, KBY'li hastalarda plazma insülini ile serum leptin konsantrasyonu arasında bir ilişki araştırmadık.

Stenvinkel ve arkadaşları⁽⁷⁰⁾ serum leptin konsantrasyonunun plazma insülin düzeyleri yüksek olan KBY'li yetişkinlerde, plazma insülin düzeyleri düşük olanlara göre daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. KBY de insülin direncinin ve hiperinsülineminin serum leptin konsantrasyonunda artmaya neden olabileceği ve artmış serum leptin konsantrasyonlarının da pankreasdan glikoz ile uyarılmış insülin sekresyonunu azaltmada rolü olabileceği düşünülmektedir⁽¹⁰⁵⁾.

Kız hastalarımızda, serum leptin konsantrasyonu serum albümin, kreatinin, hemoglobin, GFR düzeyleri ile korelasyon göstermiyordu. Ek olarak; hastaların serum

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu

leptin konsantrasyonu ile yaş, hastalık tanı süresi, diyaliz süresi arasında da herhangi bir ilişkiye rastlanmadı. Bu bulgular Merabet ve arkadaşlarının⁽⁶⁷⁾ yetişkin KBY'li hastalar üzerinde yaptıkları çalışmanın sonuçları ile uyumlu idi.

Erkeklerde gerek sağlıklı gerekse hasta grupta kızlarla aralarında BMI, yaş, vücut ağırlığı, serum albümin, kreatinin, GFR değerleri açısından anlamlı farklılık olmamasına rağmen, serum leptin düzeylerini kızlara göre anlamlı düşük bulduk. Bu sonuç daha önce yapılan birçok çalışmanın^(66,69,70,86,87) sonuçları ile uyumlu idi.

Vettor ve arkadaşları⁽⁹⁶⁾ 46 erkek ve 65 premenapozal sağlıklı kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada, serum leptin konsantrasyonunun kadınlarda vücut ağırlığı ile kuvvetli korelasyon gösterdiğini, erkeklerde ise leptin ile serbest testosteron arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

Casabiell ve arkadaşları⁽⁸⁹⁾ ise serum leptin düzeylerinde bu cinsiyet farklılığının kadınların yağ hücrelerinin özelliklerinden mi yoksa yağ rezervlerinin miktarından mı kaynaklandığını açıklığa kavuşturmak için 33 kadın ile 34 erkeğin omental yağ dokularını invitro incelemişler ve sonuç da kadınlarda omental yağ dokusundan salınan leptinin erkeklerden daha yüksek olduğunu, kadınlarda leptin salınımının östradiol ile uyarıldığını, erkeklerde böyle bir uyarının olmadığını rapor etmişlerdir. Yağ dokusunun uyarılara bu farklı cevabının, serum leptin konsantrasyonlarında cinsiyet farklılıklarının biyolojik temeli olabileceğini söylemişlerdir.

Paolisco ve arkadaşları⁽⁹⁰⁾ da, plazma testosteron ve östradiol düzeylerinin serum leptin konsantrasyonunda %25 oranında değişmelere neden olduğunu, dolayısıyla plazma seks hormon konsantrasyonlarının serum leptin konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

İlginçdir ki; erkeklerde serum leptin konsantrasyonu prediyaliz ve diyaliz uygulayan grupta kontrollere göre yaklaşık 3-3.5 kat düşük bulduk. Bu değer prediyaliz

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu

hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı değilken, diyaliz ve tüm KBY hasta grubunda kuvvetli anlamlılık ifade ediyordu.

Daha önce KBY'li yetişkinler üzerinde yapılan birçok çalışma^(66,69,70,86) ve çocuklar üzerinde yapılan tek çalışmanın⁽⁸⁷⁾ sonucu ile bizim erkek hastalarımızda bulduğumuz bu sonuç uyumsuzdu.

Erkeklerde kontrol grubu ile BMI'ları açısından anlamlı farklılık olmamasına karşın, leptin/BMI'larını incelediğimizde, KBY'li erkek hastalarda bu oran kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Ek olarak; sağlıklı erkek çocuklarda leptin ile BMI arasında anlamlı pozitif bir korelasyon varken, KBY'li erkek hastalarımızda anlamlı bir korelasyona rastlamadık. Öyleyse KBY'li erkek hastalarda BMI' larından ve leptinin böbrek yetersizliği nedeni ile serumda birikiminden farklı olarak, bu hastalarda leptin sentezini olumsuz etkileyen başka unsurlar olmalı diye düşünüyoruz.

Androjenlerin erkeklerde serum leptin konsantrasyonu üzerine baskılayıcı etkisi, yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir^(89,93,96,98). Biz hastalarımızda serum seks hormon düzeylerini araştırmadık. Ancak yine de, erkek hastalarımızda bulduğumuz düşük serum leptin düzeyleri nedeniyle, KBY de artması beklenen serum leptin konsantrasyonlarının tek başına renal atılımdaki yetersizlikten kaynaklanmadığını, leptinin üretiminde, sentezinde, veya böbrek dışı atılımında üreminin ikincil etkilerinin de gözönüne alınması gerektiğini söyleyebiliriz ki erkek hastalarımızda muhtemelen leptinin üretiminin artmasından çok baskılanması söz konusu olabilir.

Kızlarda olduğu gibi erkeklerde de serum leptin konsantrasyonu, serum kreatinin, albümin, trigliserid, hemogloblin ile korelasyon göstermiyordu. Ancak diyaliz erkek hasta grubunda serum leptin konsantrasyonu ile GFR arasında anlamlı negatif bir korelasyon vardı. Bu sonuç Daschner ve arkadaşlarının⁽⁸⁷⁾ KBY'li çocuklar üzerinde yaptıkları çalışma sonuçları ile uyumlu idi. Erkeklerde kızlarda olduğu gibi yaş, hastalık tanı süresi, diyaliz süresi ile serum leptin konsantrasyonu arasında da bir ilişki yoktu.

Daschner ve arkadaşları⁽⁸⁷⁾ cinsiyet ayrımı yapmaksızın tüm KBY'li çocuklarda serum leptin konsantrasyonu ile GFR arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulmuşlardır. GFR düzeyi düştükçe serum leptin konsantrasyonunun anlamlı olarak arttığını rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda hastaları GFR düzeyleri:<10 ml/dk., 11-30 ml/dk. Ve 31-80 ml/dk. olarak 3 gruba ayırıp irdelediğimizde, kızlarda da erkeklerde de, gruplar arası serum leptin konsantrasyonları arasındaki farkı anlamlı bulmadık.

Merabet ve arkadaşları⁽⁶⁷⁾ da yetişkin 141 son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yaptıkları çalışmada leptin konsantrasyonu ile GFR düzeyleri arasında bir ilişki bulamamışlardır.

Sonuç olarak; kız hastalarımızda serum leptin konsantrasyonu BMI ve vücut ağırlığı ile kuvvetli pozitif korelasyon gösterirken, bu hastaların GFR düzeyleri ile serum leptin konsantrasyonları arasında bir ilişkinin olmadığı, erkeklerde özellikle diyaliz uygulayanlarda GFR düzeyi ile serum leptin konsantrasyonu arasında negatif anlamlı bir korelasyon olmasına rağmen, serum leptin düzeylerinin kontrole göre anlamlı düşük olduğu saptandı. Tüm bunlar göz önüne alındığında üremide serum leptin birikiminin ancak bir bölümünün katabolizmasındaki kusur ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, eğer leptin klirensinde azalma serum leptin düzeylerinde yükselmeye neden oluyorsa, bu yükselmenin tüm hastalarda gözlemlenmesi gerekirdi. Tek başına leptin klirensinde bozulma, gözlemlerimizi açıklamamaktadır. Leptinin üretimindeki değişiklikler veya böbrek dışı atılımında üreminin ikincil etkileri önemli nedenler olabilir.

Leptinin artmış ya da azalmış üretimi ile KBY de azalmış atılımını ayırd etmek için, cinsiyet farklılıklarını da göz önüne alarak, daha geniş hasta popülasyonu ile yeni çalışmalar yapılmalıdır.

VII. SONUÇLAR

SSK Göztepe Hastanesi Çocuk Kliniğinde, yaş ortalamaları $11^{7/12} \pm 4^{8/12}$ olan 18 kız, 15 erkek toplam 33 KBY' li olgu ile yaş ortalamaları ve BMI' ları uyumlu 15 kız, 14 erkek toplam 29 kontrol olgu üzerinde yapılan çalışmamızda elde edilen sonuçlar:

1. KBY' li hastalarla, kontrol grubu arasında yaş ve BMI ortalamaları açısından fark bulunamadı.
2. Hasta ve sağlıklı grupta, cinsiyetler arası serum leptin konsantrasyonu açısından anlamlı fark bulundu.
3. Hasta grubunda, kızlarla erkekler arasında yaş, vücut ağırlığı, BMI, serum albümin, kreatinin, glikoz ve GFR düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu.
4. KBY' li kız hastaların, serum leptin, leptin/BMI oranları kontrol grubundan yüksek idi, ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
5. Kızlarda, hem hasta hem de sağlıklı grupta serum leptin konsantrasyonları BMI ve vücut ağırlığı ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi.
6. KBY' li kız hastaların serum leptin konsantrasyonları, serum üre, kreatinin, trigliserid, kolesterol, albümin, hemoglobin, yaş, hastalık tanı süresi, diyaliz süresi ile ilişki göstermiyordu.
7. Prediyaliz kız hasta grubunun, serum leptin konsantrasyonları ile serum glikoz değerleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon bulundu.

8. KBY' li kız hastaların serum leptin konsantrasyonları ile GFR düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyona rastlanmadı.
9. KBY' li erkek hastaların serum leptin, leptin/BMI oranları kontrole göre anlamlı düşük bulundu.
10. Sağlıklı erkeklerde serum leptin konsantrasyonu ile BMI arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon varken, KBY' li erkekler de serum leptin ile BMI arasında herhangi bir anlamlı korelasyona rastlanmadı.
11. Erkeklerde, serum leptin konsantrasyonu ile serum kreatinin, glikoz, üre, albümin, trigliserid, kolesterol, hemoglobin, yaş, diyaliz süresi, hastalık tanı süresi arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmadı.
12. Diyaliz erkek hasta grubunda serum leptin konsantrasyonu ile GFR değeri arasında negatif anlamlı korelasyon bulundu.

VIII. ÖZET

Leptin, bir 16-kDa proteindir ve yakın zamanda vücut ağırlığının kontrolünden sorumlu obes gen ürünü olarak tanımlanmaktadır. Rekombinan leptinin, leptin üretiminde genetik kusuru olan ob/ob fareye verilmesi, farede yiyecek alımında azalmaya, enerji sarfiyatında artmaya neden olmaktadır. Normal insanlarda leptin, yağ hücrelerinden sentezlenir ve plazma konsantrasyonu yağ dokusu ile orantılıdır. İnsanlarda, leptinin fizyolojik fonksiyonları ve katabolizması hakkında çok az şey bilinmemtedir.

Çalışmamızda KBY' li çocuk hastalar ile normal kontrollerin serum leptin konsantrasyonlarını karşılaştırarak leptinin böbrek yolu ile atılımını araştırdık.

Toplam 33 KBY' li ve 29 sağlıklı çocuk üzerinde yaptığımız çalışmada ortalama serum leptin konsantrasyonları anlamlı cinsiyet farklılığı gösteriyordu. KBY' li kız hastalarda kontrole göre serum leptin konsantrasyonu (18.49 ± 28.55 ng/ ml; 7.73 ± 5.65 ng/ ml) ve leptin/ BMI oranı (0.94 ± 1.36 ng/ ml/ kg/ m²; 0.39 ± 0.25 ng/ ml/ kg/ m²) yüksek idi, ancak sonuç istatistiksel olarak anlamsız bulundu. KBY' li erkek hastalarda ise serum leptin konsantrasyonu kontrole göre (1.48 ± 1.36 ng/ml; 4.88 ± 3.70 ng/ml) ve leptin/BMI oranı (0.088 ± 0.081 ng/ml/kg/m²; 0.25 ± 0.16 ng/ml/kg/m²) anlamlı düşük bulundu.

Kızlarda, hasta ve sağlıklı grupta serum leptin konsantrasyonu BMI ile anlamlı pozitif korelasyon gösterirken, erkeklerde hasta grupta leptin ile BMI arasında herhangi bir korelasyona rastlanmadı. Diyaliz erkek hasta grubu dışında KBY' li hastalarda serum leptin konsantrasyonları GFR düzeyleri ve serum kreatinini ile korelasyon göstermiyordu. Benzer olarak serum leptin düzeyleri ile yaş, hastalık tanı süresi, diyaliz süresi arasında da herhangi bir korelasyona rastlamadık.

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu

Çalışmanın sonucunda; serum leptin düzeylerinin böbrek fonksiyonları ile ilişkisinin saptanmaması ve renal yetmezlikli erkek hastalarda serum leptin konsantrasyonunun sağlıklı çocuklardan anlamlı olarak düşük bulunması nedeniyle; leptinin sentezinde veya reseptör proteinlerinin sentezi veya etkinliğinde yada böbrek dışı katabolizmasında rol oynayan başka etkenlerin de bulunduğu görüşü desteklenmektedir.

IX. KAYNAKLAR:

1. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH: Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. N England J Med. 1982, 307:652.
2. Kherr K, Makker S. Chronic Renal Failure. İn Kherr K (ed). Clinical Pediatric Nephrology. Singapore: McGraw-Hill Inc, 1992: 501-531.
3. Broyer M, Rizzoni G, Brunner FP.: Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, XIV, 1984, Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association- European Renal Association, Twenty-second Congress, Brussels, Belgium, 1985. London, Bailliere Tindall, 1985, p 55.
4. Esbjorner E, Aranson S, Sodal U.: Children with chronic renal failure in Sweden. Pediatr Nephrol 1990, 4:249.
5. Arbeitsgemeinschaft für Pediatriche Nephrologie: Children with chronic renal failure in the Federal Republic of Germany: Epidemiology, modes of treatment, survival. Clin Nephrol 1985, 23:272.
6. Suda S, Weidmann P, Saxenhufer H.: Atrial natriuretic factor in mild to moderate chronic renal failure. Hypertension 1998, 11:483
7. Bourgoigne JJ, Kaplan M, Cavellas G.: Sodium homeostasis in dogs with chronic renal failure. Kidney Int 1982, 21:280.
8. Coleman AJ, Aeias M, Carter NW.: The mechanism of salt wastage in chronic renal disease. J Clin Invest 1996, 45:116.
9. Warnock DG: Uremic acidosis. Kidney Int 1988, 34:278.
10. Goodman DA, Lemann J, Lennon EJ.: Production, excretion and net balance of fixed acid in patients with renal acidosis. J Clin Invest 1965, 44:495.
11. Shwartz WB, Hall PW, Hays RM.: On the mechanism of acidosis in chronic renal disease. J Clin Invest 1959, 38:39.

12. Jenkins D, Burton PR, Bennett SE.: The metabolic consequence of the correction of acidosis in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1989, 4:92.
13. Defronza RA, Andres R, Edger P.: Carbohydrate metabolism in uremia: A review. *Medicine* 1979, 52:469.
14. Mak RH, Haycock GB, Chantler C.: Glucose intolerance in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 1982, 24:S22.
15. El-Bishti MM, Counahan RC, Bloom SR.: Hormonal and metabolic responses to intravenous glucose in children and hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 1978, 31:1865.
16. Bilbery GL, Faloona GR, White MC.: Hyperglucagonemia in uremia reversal by transplantation. *Ann Intern Med* 1975, 82:525.
17. Conley SB, Rose GM, Robson AM.: Effects of dietary intake and hemodialysis on protein turnover in uremic children. *Kidney Int* 1980, 17:837.
18. Heuck C, Ritz E: Hyperlipoproteinemia in renal insufficiency. *Nephron* 1980, 17:837.
19. Attman PO, Gustafson A, Alaupovic P.: Lipid metabolism in patients with chronic renal failure in predialytic phase. *Contr Nephrol* 1988, 65:29.
20. Mordasin R, Frey F, Flurry W.: Selective deficiency of hepatic triglyceride production and removal. *Arch Intern Med* 1970, 120:875.
21. Meyrier A, Simon P, Boffa G.: Uremia and the liver: The liver and erythropoiesis in chronic renal failure. *Nephron* 1981, 29:3.
22. Shaw AB: Hemolysis in chronic renal failure. *Br Med J* 1967, 2:213.
23. Eschbach JW, Adamson JW: Anemia of endstage renal disease. *Kidney Int* 1985, 28:1.
24. Andreoli SP, Bergstein JM, Sherrard DJ.: Aluminum intoxication from aluminum containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1972, 310:1079.
25. Slatopolsky E, Calgar S, Pennel JP.: On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 1971, 50:492.
26. Bricker NS: On the pathogenesis of the uremic state: An exposition of the 'trade-off' hypothesis. *N Engl J Med* 1972, 286:1093.
27. Herbert LA, Lemann J JR, Petersen JR.: Studies of the mechanism by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration. *J Clin Invest* 1966, 45:1886.
28. Lopez-Hilker S, Galceran T, Chan Y.: Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1986, 78:1097.

29. Deluca HF: The vitamin D story. A success of basic science in the treatment of disease: Metabolic Bone Diseases İn Childern, New York, Marcel Dekker, 1990, p1.
30. Reichel H, Koeffler P, Norman AW: The role of the vitamin D endocrine system and disease. N Engl J Med 1989, 32:890.
31. Portale AA, Booth BE, Tsai HC.: Reduced plasma concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D in children with renal insufficiency. Kidney Int 1982, 21:627.
32. Portale AA, Booth BE, Halloran BP.: Effect of dietary phosphorus on circulating 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive hormone in children with moderate renal insufficiency. J Clin Invest 1984, 73:1580.
33. Chesney RW, Hamstra AJ, Mazess RB.: Circulating vitamin D metabolite concentration in childhood renal disease. Kidney Int 1982, 21:65.
34. Bordier PJ, Marie PJ, Arnaud CD: Evaluation of renal osteodistrophy. Kidney Int 1972, 7:S102.
35. Wray TM, Stone WJ: Uremic pericarditis: A prospective echocardiographic and clinical study. Clin Nephrol 1976, 6:295.
36. Yushida K, Shina A, Asamo Y.: Uremic pericardial effusion: Detection and evaluation of pericardial affusion by echocardiography. Clin Nephrol 1980, 13:260.
37. Suki WN: Pericarditis. Kidney Int 1988, 33:S-10.
38. Eknoyan G, Wacksman SG, Glueck M.: Platelet function in renal failure. N Engl J Med 1969, 280:677.
39. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F.: Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. N Engl J Med 1983, 308:8.
40. Drukker A, Schlesinger M: The immune system in uremia. Child Nephrol Urol 1990, 10:61.
41. Kurtz P, Kohler H, Meuer S.: Impaired cellular immune response in chronic renal failure: Evidence for a T cell defect. Kidney Int 1986, 29:1209.
42. Drachman R, Schlesinge M, Shapira H.: The immune status of uremic childern/adolescents with chronic renal failure and renal replacement therapy. Pediatr Nephrol 1989, 3:305.
43. Claris-Appions A, Bianchi ML, Bini P.: Growth in young children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol 1989, 3:301.
44. Cundall DB, Brocklebank JT, Bucker JMH: Which bone age in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease? Pediatr Nephrol 1988, 2:200.

45. D.Burg F, Wald E, Polin R. In Kagan's RE(ed). *Current Pediatric Therapy*. 16th edition. Philadelphia: WR Saunders, 1999, 895:901.
46. Zhang Y, Proenca R, Maffei M.: Positional cloning of the mouse ob gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372: 425-432.
47. Stevinkal P: Leptin-a new hormone of definite interest for the nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13:1099-1101.
48. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL.: The biology of leptin. *J Anim Sci* 1998, 76(5):1405-20.
49. Medvidkova J: Leptin. *Cesk Fysiol* 1997; 46(4): 182-8.
50. Sharma K, Considine R: The ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney Int* 1998(53): 1483-1497.
51. Stephens TW, Basinski IM, Bristow PK.: The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995, 377:6549:530-532.
52. Caro J, Sinha M, Kolaczynski J.: Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996, 45:1455-1462.
53. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML.: Serum immunoreactive-leptin concentration in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996, 334:5292-295.
54. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J.: Response of leptin to short-term fasting and re-feeding in humans. *Diabetes* 1996, 45:1511-1515.
55. Frederich R, Humann A, Anderson S.: Leptin levels reflect body lipid content in mice: Evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nature Med* 1995, 1:1315-1314.
56. Boden G, Chen X, Mozzoli M.: Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:3419-3423.
57. Harris RB, Ramsay TG, Smith SR.: Early and late stimulation of ob mRNA expression in meal-fed and overfed rats. *J Clin Invest* 1996 97:9:2020-2026.
58. Tartaglia L, Dembski M, Weng X.: Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995, 83:7:1263-1271.
59. Lee G-H, Proenca R, Montez JM.: Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996, 379:632-635.
60. Sinha M, Opentanova I, Ohannesian J.: Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest* 1996, 98:1277-1282.
61. Montague C, Farooq I, Whitehead J.: Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997, 387:903-908.

62. Schmicke R: Nutritional treatment of hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Artif Organs* 1995, 19:8:837-841.
63. Bergstrom J: Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995, 6:5:1328-1341.
64. Raja R, Ijela G, Goldstein M: Influence of kt/v and protein catabolic rate on hemodialysis morbidity. *Asaro J* 1992, 38:M179-M180.
65. Heimbürger O, Lönnquist F, Danielsson A.: Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997, 8:1423-1430.
66. Sharma K, Considine RV, Beckie M.: Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997, 51:1980-1985.
67. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW.: Increased plasma leptin concentrations in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:847-850.
68. Howard YK, Lord GM, Clutterbuck EJ.: Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Science* 1997, 93:119-126.
69. Young GA, Woodrow G, Kendall S.: Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12:2318-1323.
70. Stevinkel P, Heimbürger O, Lönnquist F: Serum leptin concentration correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12:1321-1325.
71. Cumin F, Baum HP, Leuens N: Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obesity* 1996, 20:1120-1126.
72. Shoji T, Nishizawa Y, Emoto M.: Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels in patients with NIDDM. *Diabetologia*. 1997, 40:676-670.
73. Zimmet P, Hodge A, Nicolson M.: Serum leptin concentrations, obesity, and insulin resistance in Western Samoans: cross sectional study. *Br Med J* 1996, 313:965-969.
74. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV.: Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996, 45:699-701.
75. Gruneld C, Zhao C, Fuller J.: Endotoxin and cytokins induce expression of leptin, the ob gene product in hamsters. A role for leptin in the anorexia of infection. *J Clin Invest* 1997, 30:2152-2157.
76. Haynes WG, Sivity WI, Morgan D.: Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997, 30:619-623.

77. Emilsson V, Lia Y-L, Cawthorne MA.: Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997, 46:313-316.
78. Shek EW, Brands MW, Hall JE: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998, 31:409-414.
79. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ.: Arole for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Curr Biol* 1996, 6:1170-1180.
80. Stevinkel P, Heimbürger O, Lönnquist F.: Does the ob gene product leptin stimulate arthropoiesis in patients with chronic renal failure? *Kidney Int* 1998, in press
81. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987, 34:571-590.
82. Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD.: Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995, 26:475-486.
83. Kopple JD: Protein-energy malnutrition in maintenance dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1997, 65:1544-1557.
84. Meyer C, Robson D, Rackovsky N.: Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol* 1997, 273:E903-E907.
85. Cumin F, Baum H-P, De Gasparo M.: Removal of endogenous leptin from the circulation by the kidney. *Int J Obesity* 1997, 21:6:495-504.
86. Nordfors L, Lonqvist F, Heimbürger O.: Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998, 54(4):1267-75.
87. Daschner M, Tönshoff B, Blum W.: Inappropriate elevation of serum leptin levels in children with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998, 9:1074-1079.
88. Sumner AE, Falkner B, Kushner H.: Relationship of leptin concentration to gender, menopause, age, diabetes, and fat mass in African Americans. *Obes Res* 1998, 6(2):128-33.
89. Casabiell X, Pineiro V, Peino R.: Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83(6):2149:55.

90. Paolisso G, Rizzo MR, Mone CM.: Plasma sex hormones are significantly associated with plasma leptin concentration in healthy subjects. *Clin Endocrinol* 1998, 48(3):291-7.
91. Van Gaal LF, Wauters MA, Mertens IL.: Clinical endocrinology of human leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999, 23(1):29-36.
92. Wiesner G, Vaz M, Collier G.: Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84(7):2270-4.
93. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S.: Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82(9):2904-10.
94. Ellis KJ, Nicolson M: Leptin levels and body fatness in children: effects of gender, ethnicity, and sexual development. *Pediatr Res* 1997, 42(4):484-8.
95. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A.: Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83(2):453-9.
96. Vettor R, De Pergola G, Pagano C.: Gender differences in serum leptin in obese people: relationship with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1997, 27(12):1016-24.
97. Morio B, Gachon AM, Boirie Y.: Lipolysis, fatness, gender and plasma leptin concentration in healthy, normal weight subjects. *Eur J Nutr* 1999 38(1):14-9.
98. Hassink SG, Sheslow DV, de Lancy E.: Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996, 98(2):201-3.
99. Odamaki M, Furuya R, Yoneyama T.: Association of the serum leptin concentration with weight loss in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999, 33(2):361-368.
100. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM.: Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: Potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997, 185:171-175.
101. Arslanian S, Suprasongsin C, Klahan SC.: Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure. *Metabolism* 1998, 47(3):309-12.
102. Quinton ND, Smith RF, Clayton RF.: Leptin binding activity changes with age: the link between leptin and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84(7):2336-41.

103. Roemrich JN, Clark PA, Berr SS.: Gender differences in leptin levels during puberty are related to the subcutaneous fat depot and sex steroid. *Am J Physiol* 1998, 275(3):E543-51.
104. Song YM, Sheu WH, Lee WJ.: Plasma leptin concentrations are related to body fat mass and gender but not to thyroid dysfunction. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 1999, 15(3):119-26.
105. Nakazono H, Nogake Y, Ichikawa H.: Serum leptin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron* 1998, 80:35-40.
106. Larsson H, Elmstahl S, Ahren B: Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. *Diabetes* 1996, 45:1580-1584.
107. Haffner SM, Stern MP, Mitlinon H.: Leptin concentrations in diabetic and nondiabetic Mexican- Americans. *Diabetes* 1996, 45:822-824.