**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# KRONİK BÖBREK HASTALIĞI, SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ VE BÖBREK NAKLİ OLAN ÇOCUKLARIN UZUN DÖNEM KOMPLİKASYONLARININ BELİRLENMESİ (İLERİYE DÖNÜK İZLEMLİ ÇALIŞMA)

**Uzm. Dr. Aslı KAVAZ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**
**ÇOCUK NEFROLOJİSİ BİLİM DALI**
**YAN DAL TEZİ**

**DANIŞMAN**
**Prof. Dr. Fatoş YALÇINKAYA**

**ANKARA**
**2012**

# KABUL VE ONAY

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Tıpta Yan Dal Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan**

**"Kronik Böbrek Hastalığı, Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve Böbrek Nakli Olan Çocukların Uzun Dönem Komplikasyonlarının Belirlenmesi (ileriye dönük izlemli çalışma)"**
**başlıklı**
**Uzm. Dr. Aslı Kavaz'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından**

**Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

**Tez Savunma Tarihi:28/12/2012**

**Prof. Dr. Fatoş YALÇINKAYA**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Çocuk Nefroloji Bilim Dalı**

**Jüri Başkanı**

**Tez Danışmanı**

**Prof.Dr. Mesiha EKİM**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Çocuk Nefroloji Bilim Dalı**

**Üye**

**Doç.Dr. Z.Birsin ÖZÇAKAR**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Çocuk Nefroloji Bilim Dalı**

**Üye**

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY ..... i
İÇİNDEKİLER ..... ii
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... vi
TABLOLAR DİZİNİ ..... ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 3
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI ..... 3
2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ TANIMI VE SINIFLANDIRMASI ..... 3
2.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ ..... 6
2.4. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI NEDENLERİ ..... 6
2.5. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ İLERLEMESİ ..... 7
2.6. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ İLERLEMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER ..... 8
2.6.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri ..... 8
2.6.1.1. Fötal programlama ..... 8
2.6.1.2. Yaş ..... 9
2.6.1.3. Diğer genetik risk faktörleri ..... 9
2.6.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri ..... 9
2.6.2.1. Hipertansiyon ..... 9
2.6.2.2. Proteinüri ..... 10
2.6.2.3. Dislipidemi ..... 10
2.6.2.4. Anemi ..... 10
2.6.2.5. Hiperürisemi ..... 10
2.6.2.6. Obezite ..... 10
2.6.2.7. Kalsiyum-Fosfor metabolizması bozuklukları ..... 11
2.7. BÖBREK HASTALIĞININ İLERLEMESİNDEKİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI ..... 11

2.8. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİLERİ ..... 12
2.8.1. Büyüme Geriliği ..... 12
2.8.1.1. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda büyümede görülen farklılıklar ..... 12
2.8.1.2. Büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü aksı ..... 13
2.8.1.3. Büyüme geriliği tedavisi ..... 14
2.8.1.3.1. Genel yaklaşımlar ..... 14
2.8.1.3.2. Diyaliz ..... 14
2.8.1.3.3. Böbrek nakli ..... 14
2.8.1.3.4. Büyüme hormonu tedavisi ..... 15
2.8.2. Anemi ..... 15
2.8.2.1. Kronik böbrek hastalığında anemi nedenleri ..... 16
2.8.2.2. Aneminin klinik etkileri ..... 18
2.8.2.3. Aneminin değerlendirilmesi ..... 18
2.8.2.4. Anemi tedavisi ..... 19
2.8.2.4.1. Eritropoetin tedavisi ..... 19
2.8.2.4.2. Demir tedavisi ..... 20
2.8.3. Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları ..... 21
2.8.3.1. Kemik ve mineral metabolizması bozukluklarının patogenezi ..... 21
2.8.3.2. Kemik ve mineral metabolizması bozukluğunun klinik bulguları ..... 22
2.8.3.3. Kemik ve mineral metabolizma bozukluklarının değerlendirilmesi ..... 23
2.8.3.4. Kemik ve mineral metabolizması bozukluğunun tedavisi ..... 24
2.8.4. Kardiyovasküler Hastalıklar ..... 26
2.8.4.1. Geleneksel risk faktörleri ..... 27

2.8.4.2. Üremi ilişkili risk faktörleri ..... 28
2.8.4.3. Hipertansiyonun değerlendirilmesi ve tedavisi ..... 28
2.8.5. Sıvı, Elektrolit ve Asit-Baz Dengesi ..... 29
2.8.6. Son Dönem Böbrek Hastalığına Geçiş ve Tedavi Seçenekleri ..... 30
2.8.7. Periton Diyalizi ..... 31
2.8.7.1. Periton diyaliz seçenekleri ..... 31
2.8.7.2. Periton diyalizi komplikasyonları ..... 32
2.8.8. Hemodiyaliz ..... 33
2.8.8.1. Hemodiyaliz Komplikasyonları ..... 34
2.8.9. Böbrek Nakli ..... 35
2.8.9.1. Böbrek Nakli Öncesi Yapılan Hazırlıklar ..... 35
2.8.9.2. Böbrek naklinde immünsüpresyon ..... 37
2.8.9.3. Böbrek naklinde enfeksiyonlara karşı korunma ..... 37
2.8.9.4. Böbrek nakli komplikasyonları ..... 37
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 41
3.1. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME ..... 43
4. BULGULAR ..... 44
4.1. OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ ..... 44
4.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN OLGULARIN KBH EVRELERİNİN DEĞİŞİMİ ..... 46
4.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN OLGULARIN KBH EVRELERİNİN İLERLEMESİNDE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER ..... 47
4.4. OLGULARDA KRONİK BÖBREK HASTALIĞINA BAĞLI GELİŞEN KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRMESİ ..... 47
4.4.1. Olguların Antropometrik Özelliklerinin Değerlendirmesi ..... 47
4.4.2. Anemi Değerlendirmesi ..... 49
4.4.2.1. Anemi Parametrelerinin Karşılaştırması ..... 50
4.4.2.2. Folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırması ..... 51
4.4.3. Kemik ve Mineral Metabolizması Bozukluklarının Değerlendirmesi ..... 52

4.4.4. Hipertansiyon Değerlendirmesi ..... 55
4.4.5. Dislipideminin Değerlendirmesi ..... 55
4.4.6. Glukoz metabolizması ve İnsülin Direncinin Değerlendirmesi ..... 57
4.4.7. Metabolik Asidoz Değerlendirmesi ..... 58
4.4.8. Diyaliz Öncesi, Diyaliz ve Böbrek Nakli Olgularının Hastaneye Yatışlarının Değerlendirmesi ..... 59
4.5. BÖBREK NAKLİ OLGULARININ VERİLERİ ..... 61
5. TARTIŞMA ..... 63
6. SONUÇLAR ..... 75
ÖZET ..... 77
SUMMARY ..... 79
KAYNAKLAR ..... 81

# SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| AAA | : ailevi akdeniz ateşi |
| ADE | : anjiotensin dönüştürücü enzim |
| AGE | : akut gastroenterit |
| ALP | : alkalen fosfataz |
| APN | : akut piyelonefrit |
| ATG | : antitimosit globülin |
| BH | : büyüme hormonu |
| Ca | : kalsiyum |
| CKiD | : Chronic Kidney Disease in Children |
| CREDIT | : Chronic Renal Disease in Turkey |
| D | : delesyon |
| DM | : diabetes mellitus |
| EBV | : ebstein barr virüs |
| EKO | : ekokardiyografi |
| EPO | : eritropoetin |
| ESCAPE | : Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on CRF Progression in Pediatric Patients |
| ET-1 | : endotelin-1 |
| FDA | : U.S. Food and Drug Administration |
| FGF-23 | : fibroblast growth faktör |
| FSGS | : fokal segmental skleroz |
| GFH | : glomerüler filtrasyon hızı |
| GGF | : gecikmiş graft fonksiyonu |
| Hb | : hemoglobin |
| HD | : hemodiyaliz |
| HDL | : düşük dansiteli lipoprotein |
| HLA | : insan lökosit antijenleri |
| HT | : hipertansiyon |
| HÜS | : hemolitik üremik sendrom |
| IGF-1 | : insülin benzeri büyüme faktörü |
| IL-6 | : interlökin 6 |
| İS | : immünsüpresif |
| İYE | : idrar yolu enfeksiyonu |

K/DOQI : National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KBH : kronik böbrek hastalığı
KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KV : kardiyovasküler
LDL : düşük dansiteli lipoprotein
MCP-1 : monosit kemotaktik protein-1
MHC : major histokompabilite kompleksi
MKDB : multikistik displastik böbrek
MMF : mikofenolat mofetil
NAPRTCS : North American Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study
NFkB : nükleer faktör kappa B
MPGN : membranoproliferatif glomerülonefrit
NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey III
NNNM : nonnörojenik nörojenik mesane
P : fosfor
PAI-1 : plasminojen aktivatör inhibitörü
PD : periton diyalizi
PKBH : polikistik böbrek hastalığı
PRA : panel reaktif antikor
PTH : paratiroid hormon
PTLD : posttransplant lenfoproliferatif hastalık
PUV : posterior üretral valv
RANTES : regulated and normal T cell expressed and secreted
rhGH : rekombinant insan büyüme hormonu
rHuEPO : rekombinant insan eritropoetini
RPGN : rapidly progresif glomerülonefrit
RRT : renal replasman tedavisi
SAPD : Sürekli ayaktan periton diyalizi
SDBY : son dönem böbrek yetmezliği
SEP : sklerozan enkapsüle peritonit
SDS : standart sapma
SSPD : sürekli siklik periton diyalizi
TCR : tacrolimus
TDBK : total demir bağlama kapasitesi
TGF-ß : transforming growth factor ß
TIMP-1 : tissue inhibitor of metalloproteinases

| | |
|---|---|
| TIMP-2 | : tissue inhibitor of metalloproteinases |
| TS | : transferin satürasyonu |
| VA | : vücut ağırlığı |
| VKİ | : vücut kitle indeksi |
| VÜR | : vezikoüreteral reflü |

# TABLOLAR DİZİNİ


**Tablo 2.1.** Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri ..... 4
**Tablo 2.2** K/DOQI'ya göre KBH evreleri ..... 4
**Tablo 2.3.** Çocuklar ve adolesanlarda normal GFH değerleri ..... 5
**Tablo 2.4.** Schwartz formülü ..... 5
**Tablo 2.5.** Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliği nedenleri ..... 12
**Tablo 2.6.** NHANES III yaşa ve cinsiyete göre normal Hb değerleri ..... 15
**Tablo 2.7.** Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda anemi nedenleri ..... 16
**Tablo 2. 8**. Kemik ve mineral metabolizması bozukluklarının klinik etkileri ..... 22
**Tablo 2.9.** KBH evrelerine göre serum Ca, P, ALP ve PTH kontrol sıklığı ve hedef PTH değerleri ..... 23
**Tablo 2.10.** Yaşlara göre normal Ca,P ve ALP değerleri ..... 23
**Tablo 2.11.** Kardiyovasküler Hastalıklar için Risk Faktörleri ..... 27
**Tablo 2.12.** Kateter çıkış yeri skorlaması ..... 32
**Tablo 2.13.** Böbrek Naklinin Mutlak ve Göreceli Kontrendikasyonları ..... 35
**Tablo 4.1.** Olguların Yaş ve Cinsiyet Dağılımları ..... 44
**Tablo 4.2.** Olguların Tanıları ..... 45
**Tablo 4.3.** Olguların Tez Başlangıcı ve Sonundaki Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri ..... 46
**Tablo 4.4.** Kronik Böbrek Hastalığı Tanısı ile İzlenen Olguların İki yıllık İzlemdeki KBH Evrelerinin Değişimi ..... 47
**Tablo 4.5.** Hipertansiyon ve Proteinürinin Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesine Etkilerinin Değerlendirilmesi ..... 47
**Tablo 4.6.** Diyaliz öncesi, Diyaliz ve Böbrek Nakli Olgularının Boy SDS'larının Değerlendirilmesi ..... 48
**Tablo 4.7.** Diyaliz öncesi, Diyaliz ve Böbrek Nakli Olgularının ortalama VKİ, VKİ SDS ve VKİ persentili Değerlendirmesi ..... 49
**Tablo 4.8.** Anemi Sıklığı, Nedenleri ve Tedavisi ..... 50
**Tablo 4.9.** Anemi Parametrelerinin Değerlendirmesi ..... 51

**Tablo 4.10.** Folik asit ve Vitamin B12 Düzeylerinin Değerlendirmesi ..... 52
**Tablo 4.11.** Kemik ve Mineral Metabolizması Bozukluğunun Sıklığı, Nedenleri ve Tedavileri ..... 53
**Tablo 4.12.** Serum Ca, P, ALP, PTH ve D vitamini değerleri ile kalsiyum fosfor çarpımları ..... 54
**Tablo 4.13.** Olguların HT sıklığı, Son Organ Hasarları ve Kullandıkları İlaç Sayıları ..... 55
**Tablo 4.14.** Dislipidemi Sıklığı, Tipleri ve Tedavileri ..... 56
**Tablo 4.15.** Serum Lipitlerinin Değerlendirmesi ..... 57
**Tablo 4.16.** Olguların İnsülin Direnci ve Glukoz Metabolizması Değerlendirmesi ..... 58
**Tablo 4.17.** Metabolik Asidoz Sıklığı ve Tedavileri ..... 58
**Tablo 4.18.** Metabolik Asidoz Verilerinin Değerlendirmesi ..... 59
**Tablo 4.19.** Hastaneye Yatış Verilerinin Değerlendirmesi ..... 59
**Tablo 4.20.** Olguların Hastaneye Yatış Nedenleri ..... 60
**Tablo 4.21.** Böbrek Nakli Olgularının Değerlendirmesi ..... 61
**Tablo 4.22.** Böbrek Nakli Komplikasyonları ..... 62

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklarda kronik böbrek hastalığının son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesi, böbrek fonksiyonlarında ortaya çıkan yetersizliğin zamanla artması ile olmaktadır. Bu durum altta yatan hastalıktan bağımsız olarak geri dönüşümsüz biçimde gelişmektedir. Hipertansiyon ve proteinürinin böbrek hastalığının son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesinden sorumlu olan en önemli risk faktörleri olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Bu nedenle böbrek hastalığının ilerlemesini önlemekte asıl amaç kan basıncı kontrolüne ve proteinüriyi azaltmaya yönelik olmalıdır. Bu iki önemli risk faktörünün yanısıra anemi, dislipidemi, kemik mineral metabolizması bozuklukları ve obezite hastalığın ilerlemesinde önemli rol oynamaktadırlar. Kronik böbrek hastalığı tanısı alan hastaların son dönem böbrek hastalığına ilerlemesini engellemek için bu risk faktörlerinin gelişimini önlemek, erken tanılamak ve ortaya çıktıklarında bunlara yönelik yaklaşımları uygulamak gerekmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalara renal replasman tedavisi (periton diyalizi veya hemodiyaliz) başlandıktan sonra da belirtilen risk faktörleri artarak sürmektedir. Bu komplikasyonlar büyüme ve gelişmenin geri kalmasına, hayat kalitesinin bozulmasına hatta hayat süresinin kısalmasına yol açmaktadır. Renal replasman tedavisi başlanan hastaların düzenli olarak değerlendirilmesi, izlemde ortaya çıkabilecek hipertansiyon, proteinüri, anemi, kemik ve mineral metabolizması bozuklukları, metabolik asidoz ve dislipideminin erken tanılanıp tedavilerinin başlanması gerekmektedir. Ayrıca son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda mortalitede önemli rol oynayan kardiyak fonksiyonlar da düzenli olarak değerlendirilmelidir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda esas tedavi böbrek naklidir. Böbrek nakli hastalara iyi ve kaliteli bir yaşam sunmakla beraber bu hastaların izlemlerinde altta yatan böbrek hastalığının getirdiği ve son dönem böbrek yetmezliği sırasında çıkan komplikasyonların bir kısmı sürmekte, yanısıra nakil sonrası kullanılan ilaçlara bağlı pek çok komplikasyon (diabet, hipertansiyon, fırsatçı enfeksiyonlar, elektrolit bozuklukları, ilaç toksisiteleri, ikincil maligniteler) gelişmektedir.

Bu çalışmanın amacı;

1. Kronik böbrek hastalığı olan hastaların son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemelerinde rol oynayan risk faktörlerini belirlemek
2. Kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği ve böbrek nakli hastalarında görülen komplikasyonları değerlendirmek
3. Bu komplikasyonların kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği ve böbrek nakli hastaları arasındaki farklılıklarını incelemektir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreğin yapısını veya fonksiyonlarını etkileyen pek çok hastalığı içeren genel bir terimdir.

Çocuklarda erişkinlere göre daha az görülmesine rağmen uzun dönemde çok sayıda komplikasyona yol açabilmesi nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Büyümekte olan çocuklarda KBH varlığında, kardiyovasküler, endokrin, hematopoetik, gastrointestinal ve santral sinir sistemi gibi pek çok sistem etkilenerek kalıcı hasarlar ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın erken dönemleri asemptomatik olabilmekte ve tanı gecikebilmektedir. Böbrek fonksiyonlarının zamanla azalması ile farklı belirti ve bulgular ortaya çıkmaya başlar. Kronik böbrek hastalığı gelişimsel, genetik, immünolojik, metabolik, travmatik veya infeksiyona bağlı olarak gelişmesine rağmen hepsinin sonucunda ortak bir hasar yolağı oluşur ve ortaya çıkan fonksiyon bozukluğu ilerleyici olur. Bu nedenle erken tanı ve tedavi ilerleyici böbrek fonksiyon kaybını ve buna bağlı ortaya çıkabilecek morbiditeleri önlemede ya da geciktirmede çok önemlidir (1). Yakın zamana kadar kronik böbrek yetersizliği ve kronik böbrek yetmezliği farklı derecelerdeki böbrek fonksiyon bozukluğu için kullanılsa da son yıllarda kronik böbrek hastalığı terimi kullanılmaya başlanmıştır.

## 2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ TANIMI VE SINIFLANDIRMASI

Kronik böbrek hastalığı, böbrek hasarı bulgularının (patolojik, laboratuar veya görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş yapısal ya da fonksiyonel böbrek bozuklukları) 3 ay ya da daha uzun süre var olması veya böbrek hasarı olsun ya da olmasın, altta yatan hastalıktan bağımsız olarak glomerüler filtrasyon hızının (GFH) üç ay ya da daha uzun süre ile 60 ml/dk/1.73$m^2$'nin altına inmesi olarak tanımlanmaktadır (2) (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri

| **Aşağıdaki kriterlerden biri varsa KBH tanısı konulmaktadır** |
|---|
| 1. GFH azalma olsun ya da olmasın, böbrek hasarı bulgularının 3 ay ya da daha uzun süre var olması (yapısal ya da fonksiyonel böbrek bozukluklarının kanıtlarının olması)<br>* böbrek biyopsisinde bozukluk olması<br>* kan veya idrarda tetkiklerinde bozukluk olması<br>* görüntüleme yöntemlerinde bozukluk olması<br>* böbrek nakli |
| 2. Böbrek hasarı olsun ya da olmasın, altta yatan hastalıktan bağımsız olarak GFH'nın üç ay ya da daha uzun süre 60 ml/dk/1.73$m^{2}$'nin altına inmesi |

2002 yılında National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) KBH'nı GFH'nın düzeyine göre 5 evrede sınıflamıştır (3) (Tablo 2.2). Evre V KBH, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak isimlendirilmiş ve GFH <15 ml/dk/1.73 $m^2$ olması ya da renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyulması olarak tanımlanmıştır.

**Tablo 2.2** K/DOQI'ya göre KBH evreleri

| **Evre** | **Tanımlama** | **GFH (ml/dk/1.73 $m^2$)** |
|---|---|---|
| I | Normal veya artmış GFH ile birlikte olan böbrek hasarı | ≥ 90 |
| II | GFH'da hafif bir azalma ile birlikte olan böbrek hasarı | 60-89 |
| III | GFH'da orta dereceli bir azalma | 30-59 |
| IV | GFH'da ciddi azalma | 15-29 |
| V | Böbrek yetmezliği | <15 (veya diyaliz) |

Evrelemenin GFH ile belirlenmesi ve bu değerin yaş, cinsiyet ve vücut kitlesine göre değişmesi nedeniyle normal GFH değerlerinin bilinmesi gerekmektedir. Genç erişkinlerde GFH 120-130 ml/dk/1.73 $m^2$ iken erken çocuklukta

bu değerler daha düşüktür. Doğumdan sonra 2 yaşına kadar GFH değerlerinin artarak 2 yaşında normal erişkin GFH değerlerine ulaşılması nedeniyle 2 yaş altı çocuklarda bu evreleme sistemi kullanılmamaktadır (2,3). Yaşlara göre değişen normal GFH değerleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir. Önemli bir yapısal anomali ile doğan çocuklar 3 ay süre gözönüne alınmadan KBH olarak kabul edilmektedirler (4).

**Tablo 2.3.** Çocuklar ve adolesanlarda normal GFH değerleri (2)

| **Yaş (Cinsiyet)** | **GFH ort±SS* (ml/dk/1.73m$^2$)** |
|---|---|
| 1 hafta (kız, erkek) | 41±15 |
| 2-8 hafta (kız, erkek) | 66±25 |
| >8 hafta (kız, erkek) | 96±22 |
| 2-12 yaş (kız, erkek) | 133±27 |
| 13-21 yaş (erkek) | 140±30 |
| 13-21 yaş (kız) | 126±22 |

*Standart sapma

Klinik uygulamalarda GFH genellikle kreatinin klirensi veya serum kreatinin konsantrasyonu ile belirlenmektedir. Kreatinin klirensinin hesaplanması 24 saatlik idrar toplanmasıyla yapılmakta ve küçük çocuklarda sıkıntı yaşanmaktadır. Bu nedenle çocuk hastalarda serum kreatinini kullanılarak yapılan GFH tahmini için hasta boyu, yaşı ve cinsiyeti dikkate alınarak oluşturulan formüller geliştirilmiştir. Günümüzde en sık Schwartz formülü kullanılmaktadır (5) (Tablo 2.4).

**Tablo 2.4.** Schwartz formülü

| $GFH = \frac{\text{K sabiti x Boy (cm)}}{\text{Serum kreatini (mg/dl)}}$ | |
|---|---|
| **K sabitinin yaşlara göre olan değerleri** | |
| Düşük doğum ağırlıklı bebekler (<2.5 kg) | 0.33 |
| Bebekler (0- 18 ay) | 0.45 |
| Çocuklar (2-13 yaş) | 0.55 |
| Adolesan kızlar (13-16 yaş) | 0.55 |
| Adolesan erkekler (13-16 yaş) | 0.70 |

## 2.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Kronik böbrek hastalığının epidemiyolojisi ile ilgili veriler hastalığın özellikle erken evrelerinin bulgu vermemesi nedeniyle sınırlıdır. Çocuklarda son dönem böbrek hastalığının insidans ve prevalansı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Çocuklarda kronik böbrek hastalığının epidemiyolojisi ile ilgili Harambat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Avrupa'da Evre III-V KBH insidansı, yaşa bağlı popülasyonda milyonda 11-12, Evre IV-V için milyonda 8 olarak bildirilirken Latin Amerika'da milyonda 2.8-15.8, Ortadoğu ve Güney Doğu Asya'da milyonda 38 olarak bildirilmiştir (4). Türkiye'de, Bek ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 2009 yılında GFH < 75 ml/dk/1.73 $m^2$'nin altında saptanıp KBH tanısı konulan 19 yaş altı çocuklarda insidans yaş ilişkili popülasyonda milyonda 10.9 olarak bulunmuştur (6).

On binin üzerinde erişkin hastayı kapsayan CREDIT (Chronic Renal Disease in Turkey) çalışmasında KBH prevalansı %15.7 olarak saptanmıştır (7).

## 2.4. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI NEDENLERİ

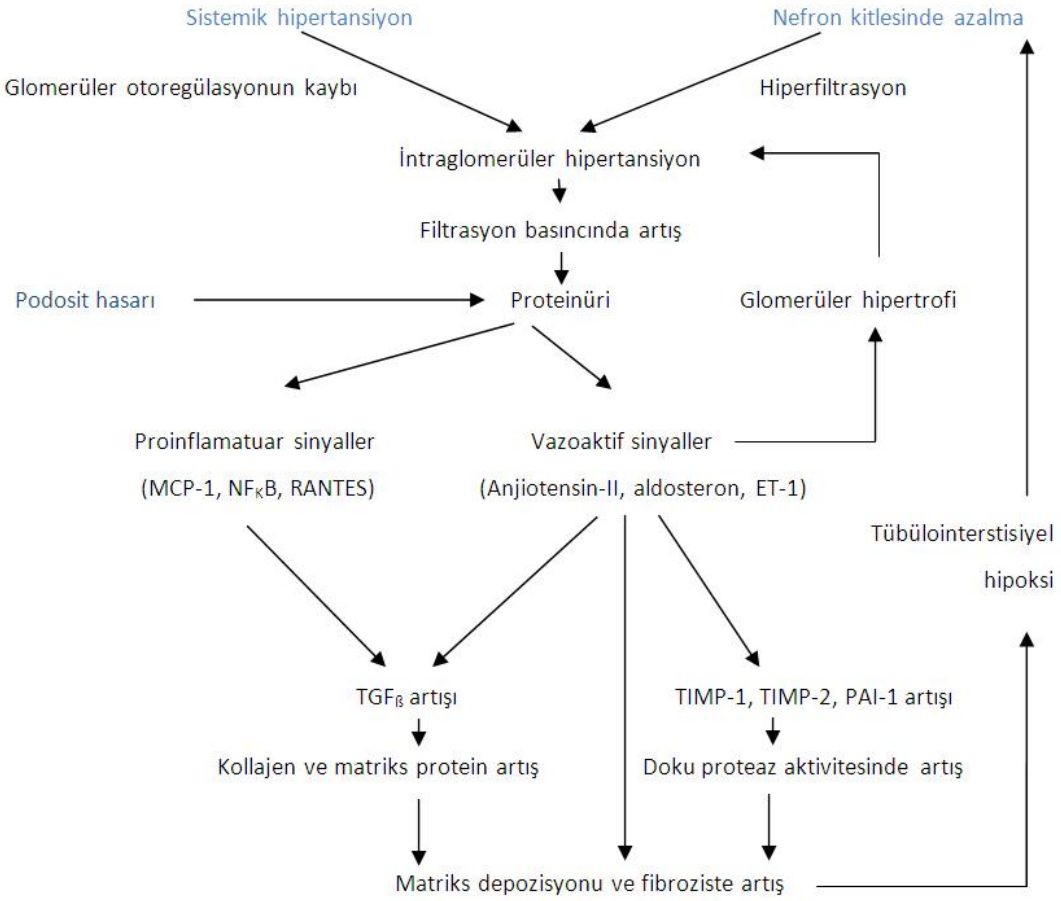
Çocuklarda görülen KBH nedenleri erişkinlere göre farklılık göstermektedir. Böbreklerin ve idrar yollarının doğuştan anormallikleri çocuklarda KBH'nın en sık nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1994'ten beri KBH erken evreleriyle ilgili veriler toplayan North American Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study (NAPRTCS) 21 yaş altı 7000'den fazla hastayı içeren verilerine göre böbrek ve idrar yollarının doğuştan anormallikleri (%48) ve kalıtsal nefropatiler (%10) en sık KBH nedeni olarak belirtilmektedir (8). Türkiye'de ise Bek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocuklarda KBH'nın %44.3'ü böbrek ve idrar yollarının doğuştan anormalliklerine, %12.6'sı kistik böbrek hastalıklarına, %11.4'ü ise birincil glomerülonefritlere bağlı geliştiği gösterilmiştir (6). Bu çalışmada NAPRTCS'den farklı olarak üropatilerin hipodisplazilerden daha sık olarak görüldüğü dikkati çekmektedir. Ayrıca ülkemizde halen nörojenik mesane %15 ile KBH 'nın önemli bir nedeni olarak yer almaktadır.

## 2.5. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ İLERLEMESİ

Kronik böbrek hastalığının SDBY'ne ilerlemesi kaçınılmazdır. Bu durum altta yatan hastalık, başlangıçta var olan böbrek hasarının şiddeti ve ek risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak farklı sürelerde gelişmektedir. Çocuklarda KBH'nın SDBY'ne ilerleme süreci ile ilgili sınırlı sayıda veri vardır. Yapılan klinik çalışmalarda hipertansiyon (HT) ve proteinürinin KBH'nın ilerlemesinde önemli risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (9,10). Genetik yapı, anemi, kemik ve mineral metabolizması bozuklukları, dislipidemi, kronik inflamasyon, oksidatif stres, diabet ve obezite diğer risk faktörleridir. Fonksiyonel böbrek kitlesindeki kritik kayıp gerçekleştikten sonra böbrek hasarını başlatan olayın etkisinden bağımsız olarak ikincil nedenlerin katkısı ile böbrek hasarlanması artarak SDBY'ne yol açmaktadır (10).

Hipertansiyonun KBH'nın ilerlemesinin patofizyolojisine etkisi oldukça karmaşıktır. Asıl olarak renin-anjiotensin sistemi üzerine etki ederek renal arteriolar otoregülasyonda yetersizliğe yol açtığı ve böbreklerde hasarlanmaya neden olduğu düşünülmektedir. Zamanla glomerül basıncının otoregülasyonunda bozulma ve buna bağlı olarak glomerül içine sistemik HT'nun yansıması meydana gelmektedir. Glomerül içi basınç artışı glomerüler ve tübüler hipertrofiye yol açarak proteinürinin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Proteinürinin derecesi böbrek hastalığının ilerleme hızıyla ilişkilidir.

Böbrekte başlayan hasarlanma interstisiyel fibrozis ile sonuçlanmaktadır. İnterstisiyel fibrozis tüm böbrek hastalıkları için böbrek yetmezliğinin ortak sonucudur (Şekil 2.1).




**Şekil 2.1.** Kronik böbrek hastalığında hipertansiyon ve proteinürinin SDBY'ne ilerleyişe etkisi (11)

## 2.6. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ İLERLEMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Çocuk hastalarda KBH'nın ilerlemesini etkileyen değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörlerinin olduğu bilinmektedir. Verilerin çoğu kazanılmış glomerüler hastalıkların doğumsal böbrek hastalıklarına göre daha hızlı ilerlediğini göstermektedir (12).

### 2.6.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri

#### 2.6.1.1. Fötal programlama

Düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeklerin ileride kronik böbrek hastası olma riski artmıştır. Bu durumun nefron sayısının az olması ile bağlantılı olduğu öne

sürülmektedir. Bu nedenle düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sistemik HT ve mikroalbüminüri açısından izlenmesi gerekmektedir (10).

#### 2.6.1.2.Yaş

Çocuklarda yaşın KBH'nın ilerlemesinde bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır. Kronik böbrek hastalığı olan çocukların puberte döneminde böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın hızlandığı bilinmektedir. Bu durum puberte döneminde vücut kitlesindeki artışa bağlı sistemik ve böbrek içi hemodinamik dengelerin bozulması sonucu glomerüler ve interstisiyel fibrozisin hızlanması ile ilişkilendirilmiştir.

#### 2.6.1.3. Diğer genetik risk faktörleri

Yapılan çalışmalarda genlerdeki farklılıkların bireylerin böbrek hasarına yatkınlıklarında, böbrek hasarının seyrinde ve tedaviye yanıtlarında etkili olduğu gösterilmiştir (13). Günümüzde en çok anjiotensin dönüştürücü enzimin (ADE) genetik farklılıkları üzerinde durulmaktadır. Bu gende oluşan delesyon (D) ADE aktivitesinde artış ile sonuçlanmaktadır. Homozigot ADE D/D genotipinin daha ağır böbrek hastalıkları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (14).

### 2.6.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Hipertansiyon ve proteinürinin kronik böbrek hastalığının ilerleme hızını arttıran, tedavi ile düzeltilebilir risk faktörleri olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir (9,15).

#### 2.6.2.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon KBH olan çocuklarda sık karşılaşılan bir sorundur. Hipertansiyonun sıklığı evre II-IV KBH olan çocuklarda %40-50, SDBY gelişen çocuklarda %90 oranında bildirilmektedir (11). Mitsnefes ve arkadaşları, NAPRTCS verilerini değerlendirdikleri bir çalışmada, HT'u olan KBH'lı çocukların normal kan basıncına sahip KBH'lı çocuklara göre GFH'larının daha hızlı düştüğünü veya RRT'ne daha önce başladıklarını göstermişlerdir (16).

#### 2.6.2.2. Proteinüri

Proteinürinin SDBY gelişimi ve mortalite için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğu pek çok çalışma ile ortaya konmuştur. Normal böbrek fonksiyonuna sahip çocuklarda bile nefrotik düzeyde proteinürinin böbrek hasarının ilerlemesine yol açtığı ve mutlaka erken tespit edilip tedavi edilmesi gerektiği bildirilmiştir (17).

#### 2.6.2.3. Dislipidemi

Dislipidemi KBH olan çocuklarda sıklıkla görülmektedir. Dislipideminin tipi altta yatan böbrek hastalığı ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Dislipideminin sadece kardiyovasküler hastalıklar için değil KBH'nın ilerlemesi için de bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (18). Dislipideminin podositlerle birlikte glomerüler kapiller endotelinde ve mezangial hücrelerde hasarlanmaya yol açarak böbrek hasarına neden olduğu düşünülmektedir (11).

#### 2.6.2.4. Anemi

Doku hipoksisinin göstergesi olan anemi, böbrekte profibrotik moleküllerin yapımını, ekstraselüler matriksin sentezinin artmasını ve serbest oksijen radikallerinin üretilmesini sağlayarak böbrek hasarına yol açmaktadır (11).

#### 2.6.2.5. Hiperürisemi

Son yıllardaki çalışmalarda hiperürisemi ile esansiyel hipertansiyon arasında güçlü bir patogenetik ilişki olduğu öne sürülmüştür. Japonya'dan yapılan bir çalışmada hiperüriseminin son dönem böbrek hastalığı gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (19).

#### 2.6.2.6. Obezite

Morbid obezite glomerülomegali ve glomerüllerde oluşan patolojik değişiklikler için önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda vücut yağı artışı ile KBH'nın ilerleme riski arasında pozitif bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (20).

#### 2.6.2.7. Kalsiyum-Fosfor metabolizması bozuklukları

Hiperfosfatemi, hiperparatiroidizm, D vitamini yetersizliği veya eksikliği böbrek hasarını arttırmaktadır. NAPRTCS verilerine göre serum kalsiyumunun 9.5 mg/dl'nin altında olması veya fosforun 5.5 mg/dl'nin üzerinde olmasının SDBY'ne ilerlemede risk faktörleridir (21).

## 2.7. BÖBREK HASTALIĞININ İLERLEMESİNDEKİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Antihipertansif ve antiproteinürik tedavinin KBH'nın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Wingen ve arkadaşlarının prospektif olarak yaptıkları bir çalışmada, KBH olan 191 çocukta 120 mmHg'nın üzerindeki sistolik kan basıncının GFH'da hızlı bir düşmeye yol açtığı bildirilmiştir (22). Günümüzde halen KBH olan çocuk hastalar için hedeflenen kan basıncı değerleri netlik kazanmamıştır. K/DOQI rehberlerine göre KBH olan çocuklarda hedef kan basıncının 90. persentilin altında olması veya 120/80 mm Hg'nın altında olması istenmektedir (23).

Kronik böbrek hastalığı olan 385 çocukta yapılan Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on CRF Progression in Pediatric Patients (ESCAPE) çalışmasında kan basıncının sıkı kontrolünün KBH olan çocuklardaki böbrek hasarının ilerlemesini önlediği gösterilmiştir (24).

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesinin önlenmesindeki diğer tedavi yaklaşımlarını dislipidemi tedavisi, anemi için erken dönemde eritropoetine başlanması, fosfor kontrolü ve diyette protein kısıtlaması oluşturmaktadır. Serum albümin düzeyinin <4 g/dl, kalsiyum <9.5 mg/dl, fosfor >5.5 mg/dl, BUN 20 mg/dl ve hemotokrit <%33 olmasının SDBY'ne ilerlemede risk faktörü olduğu NAPRTCS verilerinde yer almaktadır (21).

## 2.8. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR VE TEDAVİLERİ

### 2.8.1. Büyüme Geriliği

Büyüme geriliği KBH olan çocukların yaklaşık %35'ni etkileyen önemli bir komplikasyondur (25). Büyüme geriliği olan KBH'lı çocuklarda daha ciddi medikal ve psikolojik sorunlarla karşılaşılmaktadır. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda görülen büyüme geriliğinin en önemli sebebini yetersiz beslenme oluşturmakla birlikte çok sayıda başka nedeni de bulunmaktadır (Tablo 2.5).

**Tablo 2.5.** Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliği nedenleri (25)

| |
|---|
| **Genetik faktörler**<br>Anne- baba boyu<br>Cinsiyet<br>Sendromlar |
| **KBH başlangıç yaşı** |
| **Rezidüel renal fonksiyon** |
| **KBH tedavi seçeneği** |
| **Beslenme yetersizliği** |
| **Sıvı ve elektrolit dengesizliği** |
| **Metabolik asidoz** |
| **Renal anemi** |
| **Hormonal Bozukluklar**<br>Somatotropik hormon aksı<br>Gonadotropik hormon aksı<br>Paratiroid hormon ve D vitamini metabolizması<br>Diğer hormonlar |

KBH'nın evresi ilerledikçe büyüme geriliğine neden olan faktörlerin etkisi artmaktadır. Evre V KBH olan çocuklar bu komplikasyondan en fazla etkilenen grubu oluşturmaktadır (26).

#### 2.8.1.1. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda büyümede görülen farklılıklar

Normal büyümenin sağlanması çok sayıda biyolojik olay sonucunda oluşmaktadır. Süt çocukluğu, büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. Yaşamın ilk iki

yılında büyümenin üçte biri tamamlanmakta ve bu dönemde büyüme esas olarak yeterli protein ve kalori alımına bağlı olmaktadır. Doğumsal böbrek hastalığı olanlarda özellikle yaşamın ilk yılındaki büyüme anlamlı olarak geri kalmaktadır (27). Sonuç olarak KBH ne kadar erken yaşta başlarsa büyüme geriliği o kadar ağır olmaktadır. Bu dönemde su ve elektrolit kayıpları, anemi, renal osteodistrofi, metabolik asidoz ve büyümeyi sağlayan hormonlara karşı oluşan direnç de normal büyümeyi olumsuz yönde etkilemektedir. Erken çocukluk dönemindeki büyüme, büyüme hormonu (BH) ve tiroid hormonu etkisi altındadır. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda bu dönemdeki büyümeyi esas olarak böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi belirlemektedir. Kesin bir eşik değer olmamakla birlikte GFH 25 ml/dk/1.73$m^2$'nin altına düşene kadar büyüme normal seyretmektedir (28). Pubertenin başlaması ile birlikte östrojen ve testosteron artışına bağlı BH/ insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) aksı aktif hale gelmektedir. Kronik böbrek hastalığı olan adolesanlarda puberte gecikmesi hipotalamustan pulsatil olarak salınan gonadotropin salgılatıcı hormonun salınımındaki bozukluğa bağlı ortaya çıkmaktadır. KBH olan adolesanlarda pubertenin başlaması gecikmekte ve tepe boy uzama hızı yaklaşık olarak 2.5 yıl sonra oluşmaktadır (27). Ayrıca bu hastalarda pubertal büyüme sıçraması gecikmekte, sıçrama süresi kısalmakta ve büyüme hızında azalma meydana gelmektedir. Sonuç olarak KBH olan çocuklarda pubertal sıçrama ile kazanılan boy, sağlıklı çocuklara göre yaklaşık %65 az olmaktadır.

#### 2.8.1.2. Büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü aksı

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklardaki büyüme geriliğinden süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemi dışında esas olarak BH ve IGF-1 aksındaki bozukluklar sorumludur. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklardaki serum BH düzeyi BH'nun böbreklerden atılımındaki azalmaya bağlı olarak normal ya da artmıştır. Büyüme hormonunun serum yarılanma süresi uzamıştır. Serum BH düzeyindeki artışa rağmen karaciğerdeki BH reseptörleri azalmakta ve reseptör sonrası sinyal iletimindeki değişiklikler sonucunda IGF-1 sentezi azalmaktadır. Sonuç olarak KBH olan çocuklardaki büyüme geriliğinden sorumlu olan BH duyarsızlığı veya direnci ortaya çıkmaktadır (27).

#### 2.8.1.3. Büyüme geriliği tedavisi

##### 2.8.1.3.1. Genel yaklaşımlar

Büyüme geriliği olan KBH'lı süt çocukları ve küçük çocuklarda en önemli tedavi yaklaşımı yeterli beslenmenin sağlanmasıdır. Beslenmenin sağlanabilmesi için gerekli durumlarda nazogastrik tüp uygulaması veya gastrostomi açılması gerekebilmektedir. Daha büyük çocuklarda beslenme önemli olmakla birlikte hiçbir zaman sadece beslenme desteği ile normal büyüme yakalanamamaktadır. Enerji alımı KBH olan çocuklarda sağlıklı çocuklar için önerilen günlük kalori ihtiyacının %80-100'ü olmalıdır. Kalori alımı özellikle boyu üç persentilin altında olan çocuklarda kronolojik yaştan ziyade boy yaşına göre ayarlanmalıdır. Protein alımı sağlıklı çocuklar için diyetle önerilen protein alımının %100'ü olmalıdır. Periton diyalizi uygulanan hastalarda diyalizle kaybedilen proteini karşılamak için biraz daha yüksek (+0.2-0.4 g/kg/gün) protein alımı önerilmektedir.

Poliüri veya tuz kaybı ile giden hastalıklara bağlı gelişen KBH olan çocuklarda sıvı ve elektrolitlerin yerine konulması büyümenin sağlanması için çok önemlidir.

Yeterli büyümenin sağlanabilmesi için metabolik asidozun ağızdan alkali tedavi ile düzeltilmesi gereklidir. Serum bikarbonat düzeyinin 22 mmol/L civarında tutulması hedeflenmelidir (29).

##### 2.8.1.3.2. Diyaliz

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda diyaliz tedavisi üremik bulguları düzeltmesine rağmen büyüme üzerine olumlu bir etki yapmamaktadır. Diyaliz tedavisi ile çocuklarda yıllık ortalama boy kaybının 0.2-0.8 SDS olduğu gösterilmiştir (30). Periton diyalizi yapılan hastalarda boy yakalamasının sağlanamadığı, HD yapılanlarda ise haftada 3 gün yapılan klasik HD yerine yoğun HD yapıldığında boy yakalamasının sağlanabileceği belirtilmiştir (31).

##### 2.8.1.3.3. Böbrek nakli

Kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen büyüme geriliği sadece başarılı bir böbrek nakli sonrasında düzelebilmektedir. Böbrek nakli sonrası büyümeyi yakalama oranları nakil yaşı, sonrasındaki böbrek fonksiyonları ve kortikosteroid kullanımına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (32).

#### 2.8.1.3.4. Büyüme hormonu tedavisi

Kronik böbrek hastalığında görülen BH direncinin fizyolojik dozlarda BH kullanımı ile önlenebildiğinin gösterilmesinden sonra KBH'lı çocuklarda BH tedavisi kullanılmaya başlanmıştır (33,34). Rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH) IGF-1'in sistemik ve lokal üretiminde artışa yol açarak etkisini gösterir. Kronik böbrek hastalığı ve böbrek nakli olan çocuklarda uzun süreli BH tedavisinin kullanımının etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (35). Food and Drug Administration (FDA) KBH olan çocuklarda rhGH tedavisini büyüme geriliği olan (boy SDS <-1.88) ve GFH < 75 ml/dk/1.73$m^2$ veya diyalizde izlenen hastalara önermektedir. Tedavi için önerilen doz 0.05 mg/kg/gün veya 4 IU/$m^2$/gündür. Büyüme hormonu tedavisine yanıt rezidüel renal fonksiyon, hedef boy, başlangıçtaki boy SDS ve BH tedavi süresine bağlı olarak değişmektedir. Ülkemizde KBH'na bağlı büyüme geriliği olan çocuklarda BH tedavisi sosyal güvenlik kurumları tarafından ödenmemektedir.

### 2.8.2. Anemi

Anemi KBH'nın en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda anemi; K/DOQI tarafından, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III verilerine göre yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş olan normal hemoglobin (Hb) değerinin 5. persentilinin altında olması şeklinde tanımlanmıştır (36) (Tablo 2.6).

**Tablo 2.6**. NHANES III yaşa ve cinsiyete göre normal Hb değerleri (36)

| Yaş (yıl) | Erkekler için Hb 5. persentil değeri (mg/dl) | Kızlar için Hb 5. persentil değeri (mg/dl) |
|---|---|---|
| 1-2 | 10.7 | 10.8 |
| 3-5 | 11.2 | 11.1 |
| 6-8 | 11.5 | 11.5 |
| 9-11 | 12 | 11.9 |
| 12-14 | 12.4 | 11.7 |
| 15-19 | 13.5 | 11.5 |

Kronik böbrek hastalığının evresi ilerledikçe anemi sıklığı artar (37). NAPRTCS anemi sıklığını KBH Evre III'de %73, Evre IV'de %87 ve Evre V'de %93'ün üzerinde olarak bildirmiştir (38). Böbrek nakli olan çocuk hastalarda anemi

sıklığı ise nakil sonrası döneme bağlı olarak değişmekle birlikte % 25,5-82.2 arasında bildirilmektedir (39-41).

#### 2.8.2.1. Kronik böbrek hastalığında anemi nedenleri

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda aneminin en önemli nedeni eritropoetin (EPO) eksikliği olmakla birlikte çok sayıda başka nedeni de bulunmaktadır (Tablo 2.7).

**Tablo 2.7.** Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda anemi nedenleri (42)

| **Eritropoetin eksikliği** |
|---|
| **Demir eksikliği**<br>- diyetle demir alımının yetersizliği<br>- gastrointestinal kayıplar<br>- yetersiz demir emilimi<br>- eritropoetin kullanımı sırasında demirin yetersiz kalması<br>- laboratuar testleri için alınan kanlar<br>- hemodiyaliz sırasında gelişen kronik kan kaybı |
| **Kronik inflamasyon**<br>-diyaliz sırasında ortaya çıkan kompleman aktivasyonu<br>-sistemik inflamatuar hastalıklar (SLE, Wegener Granülomatozisi)<br>-cerrahi girişimler |
| **Kemik iliği baskılanması**<br>-inhibitör faktörler<br>-hiperparatiroidizm<br>-ilaçlar |
| **Kırmızı küre döngüsünün arttığı durumlar**<br>-karnitin eksikliği<br>-birincil böbrek hastalığı (hemolitik üremik sendromu) |
| **Malnütrisyon**<br>-vit B12 ve folat eksikliği<br>-karnitin eksikliği |
| **Aliminyum toksisitesi** |
| **Böbrek nakli hastaları**<br>- rejeksiyon atakları<br>- nakil böbrekte fonksiyonun gecikmesi veya bozulması<br>- maligniteler ve lenfoproliferatif hastalık<br>- tekrarlanan nakiller<br>- viral enfeksiyonlar |

Eritropoetin böbreklerin peritübüler fibroblast benzeri interstisiyel hücrelerinde üretilir. Eritropoetin üretiminin azalması eritroid öncül hücrelerinin

programlı hücre ölümünü arttırmakta ve kırmızı kürelerin olgunlaşmasında azalmaya yol açmaktadır. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda EPO düzeyleri anemileri ile uyumsuz olarak düşüktür. Yapılan çalışmalarda KBH olan çocuklarda EPO eksikliğine bağlı aneminin genellikle GFH'nın 20 ml/dk/1.73$m^2$'nin altına düştüğünde ortaya çıktığı belirtilmektedir (43).

Demir eksikliği KBH olan çocuklarda gelişen aneminin önemli nedenlerinden biridir ve pek çok nedene bağlı gelişmektedir. Hepsidin KBH olan çocukların demir dengesinde anahtar rol oynayan bir akut faz proteinidir. Hepsidin karaciğerden sentez edilir ve antibakteriyel özelliğe sahiptir. Demirin barsaklardan geri emilimini ve retiküloendotelyal hücrelerden salınımını baskılayarak demir metabolizmasına negatif yönde etki etmektedir. Glomerüllerden filtre edilerek vücuttan uzaklaştırılan hepsidin GFH'nın azalması ile birlikte vücutta birikmekte ve demir eksikliğine katkıda bulunmaktadır (44).

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör gibi yangı belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir (45). Proinflamatuar sitokinler içinde yer alan IL-6 ve tümör nekrozis faktör demir kullanımını azaltmakta ve eritroid öncü hücrelerinin olgunlaşmasını baskılayarak anemi gelişimine katkıda bulunmaktadırlar. Ayrıca IL-6 karaciğerden hepsidinin üretimini arttırarak da anemiye katkıda bulunmaktadır.

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda karnitin eksikliği ve HD'e bağlı eritrosit osmotik frajilitesinde artış sonucunda eritrosit yaşam süresi kısalmıştır (46). Ayrıca bu çocuklarda kullanılan ilaçlar (antihipertansifler, immünsüpresifler) ve hiperparatiroidizme bağlı kemik iliğinde gelişen miyelofibrozis sonucu kemik iliğinde eritropoez baskılanmaktadır (47).

Böbrek nakli hastalarında nakil böbreğin reddini önlemek için kullanılan nükleik asit sentezini baskılayan azotiyopürin ve mikofenolat, rapamisin (mTOR baskılayıcıları), antiviral tedavide kullanılan ilaçlar (asiklovir, gansiklovir, valgansiklovir) ve viral enfeksiyonlar (parvovirüs) kemik iliğini baskılayarak anemiye yol açmaktadırlar. Kalsinörin inhibitörleri ise hemolitik üremik sendroma yol açarak anemi gelişimine neden olabilmektedir (48, 49).

Ayrıca KBH olan çocuklarda vitamin B12, folat ve C vitamini gibi normal eritrosit yaşam döngüsü için gerekli olan pek çok besin maddesinin eksikliği de görülebilmektedir.

#### 2.8.2.2. Aneminin klinik etkileri

Anemi halsizlik, iştahsızlık, depresyon, uyku bozuklukları, egzersiz kapasitesinde ve bilişsel fonksiyonlarda azalma gibi çok farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir.

#### 2.8.2.3. Aneminin değerlendirilmesi

Kronik böbrek hastalığı olan tüm çocuklar, altta yatan hastalıktan veya KBH evresinden bağımsız olarak düzenli aralıklarla anemi açısından değerlendirilmelidir. Anemi tanısı konduktan sonra yapılacak temel tetkikler tam kan sayımı, retikülosit sayımı, serum ferritin ve demir düzeyi, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferin saturasyonudur (TS). Eritropoetin eksikliği retikülosit düşüklüğü ile birlikte normokrom normositer anemiye yol açmaktadır. Demir eksikliği veya kronik hastalık anemisinde mikrositer anemi görülmektedir. Ortalama eritrosit hacminin arttığı makrositer anemi tanısında ise vitamin B12 ve folat eksikliği akla gelmelidir. Anemi ile birlikte lökopeni veya trombositopeninin olması kemik iliği baskılanmasına yol açabilecek viral enfeksiyonlar ve ilaç yan etkilerini düşündürmelidir. Böyle bulguları olan böbrek nakli hastalarında maligniteler açısından dikkatli olunmalıdır. Kronik böbrek hastalığı olanlarda demir eksikliğinin değerlendirmesi serum ferritin ve TS'na bakılarak yapılır. Serum ferritin düzeyi vücuttaki toplam demir deposunun bir göstergesi olmakla birlikte akut faz reaktanı olarak da kullanılmaktadır. Kronik böbrek hastalığı olanlarda inflamasyon bulguları olmadığında hedef serum ferritin düzeyi > 100 ng/ml'dir. Bunun altındaki değerler KBH olan çocuklarda demir eksikliği tanısı koydurur. Transferin satürasyonu Hb sentezi için gerekli olan demiri göstermektedir. Serum demirinin total demir bağlama kapasitesine bölünüp 100 ile çarpılması sonucu elde edilmekte ve yüzde ile ifade edilmektedir. Kronik böbrek hastalığı olanlarda hedef TS değeri > %20'dir (50). Anemi tesbit edilen hastalarda gerekli durumlarda serum karnitin, vitamin B12 ve folat düzeyleri de değerlendirilmelidir.

#### 2.8.2.4. Anemi tedavisi

Kronik böbrek hastalığı olanlarda anemiye yönelik tedavinin amacı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Anemi tedavisine başlanmadan önce altta yatan neden bulunmalı ve buna yönelik tedavi yapılmalıdır. Anemi tedavisi için hedef Hb değeri hala net değildir. Günümüzde kullanılan bazı rehberlerde hedef Hb düzeyi 11 g/dl üzeri olarak verilmekteyken K/DOQI ve Avrupa rehberleri üst sınırı 13 g/dl olarak belirtmektedir.

##### 2.8.2.4.1. Eritropoetin tedavisi

Rekombinant insan eritropoetini (rHuEPO) KBH ilişkili anemide hem erişkinlerde hem de çocuklarda 15 yıldan fazla süredir, güvenle kullanılmaktadır (51). İlaç intravenöz veya cilt altına uygulanabilmektedir. Epoetin alfa (Eprex) ve beta (Neorecormon) olarak iki formu bulunmaktadır. İlacın başlangıç dozu hastanın ihtiyacına göre belirlenmektedir. Kronik böbrek hastalığının evresi (Evre V en yüksek doz), diyaliz şekli (HD hastalarında daha yüksek doz), hastanın yaşı (küçük hastalarda daha yüksek doz), uygulama şekli (intravenöz uygulamada daha yüksek doz) ve uygulama sıklığı (daha az sıklıktaki uygulamalarda yüksek doz) başlangıç ilaç dozunu etkiler. Evre I-IV KBH olanlar ve Evre V olup PD ile takip edilen hastalarda cilt altına uygulanacak rHuEPO'nun başlangıç dozu haftada 2 kez, 100 ünite/kg/hafta'dır. Beş yaş altındaki çocuklarda veya başlangıçta ağır anemisi olan hastalarda (Hb <8 g/dl) ise başlangıç dozu 150 ünite/kg/hafta'dır. Hemodiyalizde takip edilen ve intravenöz demir tedavisi alan hastalardaki başlangıç dozu intravenöz 150 ünite/kg/hafta 3 doza bölünmüş şekildedir (52).

Darbopoetin alfa (Aranesp) daha uzun yarılanma ömrüne sahip bir EPO analoğudur. Kronik böbrek hastalığına bağlı anemisi olan ve ilk kez EPO kullanacak hastalarda ilacın başlangıç dozu 0.5 mcg/kg/hafta intravenöz veya cilt altı şeklindedir. Önceden rHuEPO kullanan hastalarda darbopoetine geçilmesi halinde 100 ünite/kg/hafta dozundaki rHuEPO'nun 0.42 mcg/kg/hafta darbopoetine karşılık geldiği göz önüne alınarak ilaç değişimi yapılmalıdır.

Eritropoetin kullanımı sırasında ağrı, HT, kaşıntı, tromboz ve EPO'e karşı antikor gelişimi gibi komplikasyonlar görülmektedir. Kan basıncı yüksekliği genellikle Hb değerindeki hızlı artış veya rHuEPO'nun damar duvarları üzerindeki

direk etkisine bağlı oluşmaktadır (53). Eritropoetine karşı antikor gelişimi nadir görülen ve EPO'ya yanıtsızlıkla sonuçlanan bir komplikasyondur (54).

Eritropoetin tedavisi sırasında hedef Hb değerine ulaşana kadar Hb'nin aylık 1-2 g/dl artması istenmektedir. İstenen Hb değerine ulaşılamamışsa veya bir önceki kontrole göre Hb'de 1 g/dl artış olmamışsa ilacın dozu bir önceki doza göre %25 arttırılarak tedaviye devam edilmelidir. Hedef Hb değerinin üzerine çıkılmışsa ya da ayda Hb'de 2 g/dl'den fazla artış olmuşsa ilacın dozu %25 azaltılmalıdır (52).

Ülkemizde EPO tedavisine TS > %20, ferritin >100 ng/ml ve Hb <10 g/dl olduğu durumlarda başlanabilmekte ve tedavi Hb >12 g/dl olduğunda kesilmektedir.

#### 2.8.2.4.2. Demir tedavisi

Kronik böbrek hastalığı olanlarda demir tedavisine TS <%20 veya ferritin <100 ng/ml olduğu durumlarda başlanır.

Ağızdan demir tedavisi: Demir tedavisi 3-5 mg/kg/g olarak uygulanmaktadır. Yeterli emilim için ilacın yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alınması önerilmektedir. Kalsiyum asetat veya karbonat gibi fosfor bağlayıcıları ve $H_2$ reseptör antagonistleri demir emilimini azalttığı için demir desteği bu ilaçlarla aynı zamanda verilmemelidir. Evre I-IV KBH olan veya Evre V olup PD uygulanan hastalarda ağızdan demir desteği etkili olurken Evre V olup HD uygulanan hastalarda ağızdan demir tedavisinin etkisi azalmaktadır.

İntravenöz demir tedavisi: Ağızdan demir tedavisinin kullanımındaki zorluklar ve diyaliz hastalarında çok sık demir eksikliği görülmesi nedeniyle HD'de izlenen hastalarda intravenöz demir tedavisi uygulanabilmektedir. Demir dekstran, demir glukonat ve demir sükroz olarak intravenöz demir preparatları bulunmaktadır. Önerilen dozu 7 mg/kg (maksimum 200 mg) yüklemenin ardından haftalık 2 mg/kg (maksimum 100 mg) intravenöz olarak uygulanmasıdır (55). Tedavi sırasında kullanılan intravenöz demir preparatına bağlı olarak %0.04-0.7 oranında akut anafilaksi gibi ölümcül olabilen bir komplikasyon gelişebilmektedir (56, 57). İntravenöz demirin hipotansiyon, bulantı, yüzde kızarma gibi geçici yan etkileri de vardır. Ayrıca tedaviye bağlı aşırı demir depolanması veya enfeksiyonlarda artış da bildirilmiştir (58, 59). K/DOQI rehberi EPO tedavisi başlandıktan sonra hastaların

Hb ve demir depolarının aylık olarak kontrol edilmesini, sabit bir EPO dozuna ulaşıldıktan sonra ise 3 ayda bir kontrol edilmesini önermektedir (36).

### 2.8.3. Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları

Böbrekler serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), paratiroid hormon (PTH), kalsitriol ve fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) düzeylerini etkileyerek kemik ve mineral metabolizmasında önemli rol oynar. Kronik böbrek hastalığının erken evrelerinden itibaren kemik oluşumu, kemiğin yeniden düzenlenmesi ve büyümesinde ayrıca mineral metabolizmasının düzenlenmesinde sorunlar ortaya çıkar. Kronik böbrek hastalığı olanlarda kemik ve mineral metabolizması bozuklukları Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından aşağıdaki bozukluklardan birinin varlığı veya birlikteliği olarak tanımlanmaktadır (60).

1. Ca, P, PTH veya D vitamini metabolizması bozuklukları
2. Kemik histolojisinde ve boy uzamasındaki sorunlar
3. Damarlar ya da diğer yumuşak dokularda kalsifikasyonlar

Renal osteodistrofi KBH olanlarda komplikasyon olarak ortaya çıkan kemik patolojilerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Yüksek döngülü kemik hastalığı (ikincil hiperparatiroidizm, osteitis fibrosa sistika) serum PTH fazlalığına bağlı olarak ortaya çıkan, sıklıkla tedavisiz kronik böbrek hastalarında görülen bir tablodur. Düşük döngülü kemik hastalığı (adinamik renal osteodistrofi) ise yoğun ve uzun süreli Ca ve D vitamini desteği alıp serum PTH'sı baskılanan kronik böbrek hastalarında görülen bir durumdur.

#### 2.8.3.1. Kemik ve mineral metabolizması bozukluklarının patogenezi

Böbrekler 1α-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksi vitamin $D_3$'ün aktif hali olan kalsitriole dönüşmesini sağlarlar. Kalsitriol, serum Ca düzeyini barsaklardan Ca emilimini arttırarak düzenlemektedir. Kronik böbrek hastalığına bağlı olarak böbrek kitlesindeki azalma ile birlikte kalsitriol sentezi azalır ve hipokalsemi gelişir. Hipokalsemi PTH salınımını arttırır ve PTH kemik matriksinden Ca ve P rezorpsiyonu ile normokalsemiyi sağlamaya çalışır. Kronik böbrek hastalığının erken evrelerinde PTH'nun P atılımını sağlaması nedeniyle serum fosforu normal veya

hafif düşük düzeyde kalır. Glomerüler filtrasyon hızının düşmesi ile idrarla P atılımı azalır ve serum P düzeyleri giderek artar. Bu nedenle hiperfosfatemi Evre IV veya V KBH'na kadar genellikle görülmez (61). Hiperfosfatemi PTH salınımını arttırır ve 1α-hidroksilaz aktivitesini baskılar. Uzun süreli hipokalsemi, hiperfosfatemi ve düşük kalsitriol ikincil hiperparatiroidizme yol açar ve bu durum paratiroid bezinde hiperplaziyle sonuçlanır. FGF-23 son zamanlarda üzerinde çok durulan, ikincil hiperparatiroidizm patogenezinde rol alan ve fosfatürik etkiye sahip bir hormondur. FGF-23 böbreklerden P atılımını arttırır ve kalsitriol sentezini baskılar. Kronik böbrek hastalığı evresi ilerledikçe serum FGF-23 düzeyleri artar, fakat GFH'da azalmaya bağlı olarak P atılımı gerçekleşemez. Artan FGF-23 düzeyleri kalsitriol sentezini baskılayarak PTH salınımını arttırır ve ikincil hiperparatiroidizm gelişmesine yardımcı olur (62).

Başarılı bir böbrek nakli sonrasında kemik ve mineral metabolizması bozukluklarına ait tüm bulguların düzelmesi beklenir. Ancak böbrek nakli sonrası daha önceden var olan bozukluklara, immünsüpresif ilaçların (glukokortikoid) kullanılmasına ve nakil böbrek fonksiyonlarında azalmaya bağlı kemik ve mineral metabolizma bozuklukları görülebilmektedir. Böbrek nakli olan hastalarda özellikle cerrahi sonrası erken dönemde yüksek PTH ve FGF-23 düzeyleri nedeniyle hipofosfatemi ortaya çıkabilir.

#### 2.8.3.2. Kemik ve mineral metabolizması bozukluğunun klinik bulguları

Kemik ve mineral metabolizması bozukluğu gelişen çocuklar başlangıçta aile ve hekim açısından uyarıcı olmayan silik semptom ve bulgulara sahiptirler. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte klinik bulgular daha belirgin hale gelir (Tablo 2.8).

**Tablo 2. 8**. Kemik ve mineral metabolizması bozukluklarının klinik bulguları

| |
|---|
| -Büyüme geriliği |
| -Kemik ağrısı |
| -İskelet deformiteleri |
| -Kas güçsüzlüğü |
| -İskelet dışı bölgelerde kalsifikasyon |
| -Epifiz kayması |

#### 2.8.3.3. Kemik ve mineral metabolizma bozukluklarının değerlendirilmesi

Renal osteodistrofi önlenilebilir bir durumdur, bu nedenle KBH olan çocukların serum Ca, P, alkalen fosfataz (ALP) ve PTH düzeylerinin düzenli olarak kontrol edilmesi gerekir. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda laboratuar testlerinin hangi sıklıkta yapılacağı ve nasıl tedavi edilecekleri K/DOQI rehberinde tanımlanmıştır (61) (Tablo 2.9).

**Tablo 2.9.** KBH evrelerine göre serum Ca, P, ALP ve PTH kontrol sıklığı ve hedef PTH değerleri

| **KBH evresi** | **Ca, P ve $CO_2$ kontrol sıklığı** | **PTH ve ALP kontrol sıklığı** | **$25(OH)_2$ $D_3$ kontrol sıklığı** | **Hedef PTH düzeyi (pg/ml)** |
|---|---|---|---|---|
| II | Yıllık | Yıllık | En az yılda bir | 35-70 |
| III | 6 ayda bir | 6 ayda bir | En az yılda bir | 35-70 |
| IV | 3 ayda bir | 3 ayda bir | En az yılda bir | 70-110 |
| V | Ayda bir | 3 ayda bir | En az yılda bir | 200-300 |

Normal P değerleri süt çocuklarında yüksektir ve yaş büyüdükçe düşer (Tablo 2.10) (63). Hipokalsemi Evre IV-V KBH gelişen hastalarda görülür. Hiperkalsemi KBH olan çocuklarda nadirdir, sıklıkla adinamik renal osteodistrofi, uzun süreli yüksek doz D vitamini kullanımı ve kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı kullanımı sonrasında gelişir.

Serum P düzeyleri KBH'nın erken evrelerinde normaldir. Hiperfosfatemi GFH 30 ml/dk/1.73 $m^2$'nin altına düştükten sonra ortaya çıkar.

**Tablo 2.10**. Yaşlara göre normal Ca,P ve ALP değerleri

| **Yaş (yıl)** | **Serum P (mg/dl)** | **Serum total Ca (mg/dl)** | **Alkalen fosfataz (IU)** |
|---|---|---|---|
| 0-0.25 | 4.8-7.4 | 8.8-11.3 | |
| 1-5 | 4.5-6.5 | 9.4-10.8 | 100-350 |
| 6-12 | 3.6-5.8 | 9.4-10.3 | 60-450 |
| 13-20 | 2.3-4.5 | 8.8-10.2 | 40-180 |

Serum ALP düzeylerinin yükselmesi osteoblastik aktivitenin artışını gösterir. Serum PTH düzeyleri GFH'nın azalması ile artar ve KBH evresine göre değişir (Tablo 2.9). Serum 25-OH vitamin $D_3$ düzeyleri vücuttaki D vitamini depolarını yansıtır. Normal D vitamin düzeyi 30 ng/ml'nin üzerindedir. D vitamini düzeyinin 20-30 ng/ml arasında olması yetersizlik, <20 ng/ml olması eksiklik olarak tanımlanır (61). Kronik böbrek hastalığı tanısı ile takip edilen hastalara erken evrelerinde rutin iskelet grafileri çekilmesinin kemik ve mineral metabolizması bozukluklarına tanı koymada herhangi bir yararı yoktur. Evre III ve IV KBH gelişen hastalara klinik ve laboratuar olarak kemik hastalığını düşündüren bulgular varsa el-bilek grafisi çekilmelidir. Evre V KBH olanlarda ise yılda bir kez el-bilek grafisi çekilmesi önerilmektedir. Ağır ikincil hiperparatiroidizm varlığında direk grafilerde subperiosteal rezerpsiyonun görülmesi tipiktir. Kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen kemik hastalığının tanısında altın standart tanı yöntemi kemik biyopsisidir. Fakat bu yöntem rutin uygulamada kullanılmamaktadır.

#### 2.8.3.4. Kemik ve mineral metabolizması bozukluğunun tedavisi

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda kemik ve mineral metabolizması bozukluğunun tedavisinin temel amacı normal mineral dengesini sağlamak, yüksek döngülü kemik hastalığının oluşmasını engellemek ve normal büyümeyi yakalamaktır. Kemik ve mineral metabolizması bozukluklarının önlenebilir bir durum olması nedeniyle öncelikle koruyucu tedavi yapılmalıdır. Bu amaçla serum Ca, P ve ALP düzeyleri yaşa, PTH düzeyleri KBH evresine uygun sınırlar içinde tutulmalı, Ca ve P çarpımı 55'in altında olmalı ve serum 25 OH vitamin $D_3$ düzeyi 30 ng/ml'nin üzerinde olmalıdır.

Evre II KBH'dan itibaren diyette P kısıtlaması yapılmalı ve diyetteki P alımı 600-1200 mg/gün'e inilmelidir. Fakat çocukların normal gelişimleri için proteine gereksinim duymaları ve P kısıtlı diyetin tadının kötü olması nedeniyle çocukların buna uyum sağlamaları zordur. Bu amaçla barsaklardan P'un emilimini engelleyen P bağlayıcı ilaçlar kullanılır. Kalsiyum tuzları (kalsiyum karbonat veya asetat) hiperfosfatemi tedavisinde en sık kullanılan P bağlayıcılardır. Bu ilaçların fosfor bağlama kapasiteleri sınırlıdır ve ağızdan alınan fosfor yüküne bağlı olarak yüksek dozda kullanımları gerekebilir. Kalsiyum asetat (Phosex) kalsiyum karbonata

(kalsiyum karbonat toz) göre daha fazla P'u bağlamakla birlikte kalsiyum karbonata göre daha fazla gastrointestinal yan etkilere sahiptir. Bu ilaçların uzun süreli ve yüksek dozda kullanımı sonucunda hiperkalsemi gelişebileceği bilinmeli ve hastalar yakından izlenmelidir.

Sevelamer hidroklorid (Renagel) sindirim sisteminde yıkıma uğramadığı için barsaklardan emilmeyen ve kalsiyum içermeyen bir fosfor bağlayıcıdır. Diyetle alınan fosforu bağlayıp hidroklorik asit salınımına yol açmakta ve plazma bikarbonat düzeylerinde düşüklük ortaya çıkabilmektedir (64). Barsaklardaki safra asitlerini bağlayarak düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerini düşürmekte ve kardiyovasküler riskleri azaltmaktadır (65). Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılarına göre sevelamerin en önemli avantajı serum P düzeylerini düşürürken serum Ca düzeylerini arttırmamasıdır.

Hiperfosfatemi tedavisinde PD ve HD'in etkisi sınırlıdır. Yoğun HD programları (daha sık ve uzun süreli gece diyalizi) dışında RRT uygulanan hiperfosfatemisi olan tüm hastalara ağızdan fosfor bağlayıcı ilaçlar verilmelidir.

D vitamini tedavisi KBH olan çocuklarda kas güçsüzlüğü, ikincil hiperparatiroidizm ve osteomalazi gelişimini engellemek için kullanılır. D vitamini ergokalsiferol ($D_2$) ve kolekalsiferol ($D_3$, Devit-3 damla) olarak 2 formda bulunmaktadır. Ergokalsiferol çoklu vitamin içeren preparatlarda bulunmakta ve çoklu vitamin içeren ilaçların KBH olanlarda kullanımı içerdikleri diğer vitaminler nedeniyle (özellikle A vitamini) önerilmemektedir. Serum P ve 25 OH $D_3$ vitamini düzeyleri normal olmasına rağmen PTH düzeyleri yüksek seyrediyorsa aktif D vitamini analogları kullanılır. Bu amaçla kalsitriol (rocatrol, calcijex) ve onun prohormonu olan alfakalsidiol (one-alpha, alpha $D_3$) çocuklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kalsitriolün ağızdan veya intravenöz olarak 5-10 ng/kg/gün şeklinde kullanılması önerilmektedir (61). Kalsitriol barsaklardan hem kalsiyum hem de P emilimini arttırarak hiperkalsemi ve hiperfosfatemiye yol açabilmekte ve kalsiyum, fosfor çarpımını arttırabilmektedir. Yeni jenerasyon D vitamini analogları olan paricalsitol (zemplar) ve dokserkalsiferol (hectorol, Türkiye'de bulunmamakta) selektif D vitamini reseptör agonistidirler. Bu ilaçlar paratiroid bezi üzerindeki D vitamini algılayan reseptörlere bağlanarak PTH salınımını engellerler ve hiperkalsemiye yol açmazlar. Kalsimimetikler ise Ca reseptörlerine bağlanarak

Ca'un etkilerini taklit eden veya reseptörlerin Ca'a olan duyarlılığını arttırarak etki gösteren ve hiperparatiroidizm tedavisinde kullanılan yeni ilaçlardır. Sinekalset (sensipar, mimpara) günümüzde bu amaçla kullanımı onaylanmış tek kalsimimetiktir. Bu ilacın erişkinlerde kullanımı önerilirken çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Aktif D vitamini analogları kullanılmasına rağmen PTH düzeyleri kontrol altına alınamayan ve paratiroid bezinde hiperplazi gelişen KBH olan çocuklarda paratiroidektomi önerilmektedir.

Böbrek nakli sonrasında serum minerallerinde çok dramatik değişiklikler meydana gelmekte ve buna bağlı olarak serum P, magnezyum ve PTH düzeyleri düşer, 25(OH) vitamin $D_3$ ve 1,25 (OH)2 vitamin D düzeyleri ise artar (66). Bazı böbrek nakli olan hastalarda serum PTH düzeylerinin normale gelmesi gecikebilmektedir. Bu durum nakil öncesi hiperplazik olan paratiroid bezinin yavaş küçülmesi, nodüler hiperplazi varlığı, devam eden D vitamini eksikliği ve nakil böbreğin yetersiz çalışmasına bağlı olabilir. Böbrek nakli olan hastalarda hiperparatiroidizmin devam etmesi ve serum FGF-23 yüksekliği böbreklerden P atılımını arttırarak hipofosfatemiye yol açar (66, 67). Bu hastalarda nakil böbreğin fonksiyonlarının bozulması bağlı hiperfosfatemi de görülebilir. Böbrek nakil sonrası kullanılan kortikosteroidler barsaklardan Ca emilimini, kemiklerde osteoblastik aktiviteyi ve yeni kemik oluşumunu azaltmakta ve idrarla Ca atılımını arttırarak kemik ve mineral metabolizmasını etkilemektedir. Siklosporin ise hem kemik yapımının hem de yıkımının artmasına yol açmaktadır (68). Nakil sonrası kemik döngüsü normale gelse bile iskelet mineralizasyonunda yetersizlik görülebilmektedir.

### 2.8.4. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklardaki yaşam beklentisi genel topluma göre artmış kardiyovasküler (KV) mortaliteye bağlı olarak anlamlı düşüktür (69). Bu hastalarda KV olaylara bağlı mortalite nedenleri erişkinlerden farklıdır. Erişkinlerde sıklıkla koroner arter hastalığı veya konjestif kalp yetmezliğine bağlı ölümler görülürken, çocuklarda aritmiler, kapak hastalıkları ve kardiyomiyopatiler ölümlerden sorumludur (70).

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda KV hastalıklar dislipidemi, diabetes mellitus, HT gibi geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra üremiyle ilişkili (volüm yükü, anemi) risk faktörlerine bağlı gelişir (Tablo 2.11) (71).

**Tablo 2.11.** Kardiyovasküler Hastalıklar için Risk Faktörleri (71)

| **Geleneksel** | **Kronik Böbrek Hastalığı ile İlişkili** |
|---|---|
| İleri yaş | GFH azalması |
| Beyaz ırk | Proteinüri |
| Erkek cinsiyet | Periferik renin- anjioensin- aldosteron aktivitesi |
| Hipertansiyon | Ca ve P bozuklukları |
| LDL kolesterol yüksekliği | Dislipidemi |
| HDL kolesterol düşüklüğü | Hipoalbüminemi |
| Diabetes mellitus | Volüm yükü |
| Sigara kullanımı | Anemi |
| Hareketsizlik | Trombotik faktörler |
| Stres | Hiperhomosisteinemi |
| KV hastalık için aile öyküsü | Oksidatif stres |
| Sol ventrikül hipertrofisi | Enfeksiyonlar |
| Obezite | Kronik inflamasyon |

### 2.8.4.1. Geleneksel risk faktörleri

Geleneksel risk faktörlerinin KBH olan çocuklardaki önemi uzun yıllardır bilinmesine rağmen bu risk faktörlerinin azaltılmasında çok az yol alınabilmiştir. Hipertansiyon KBH'nın erken evrelerinden itibaren görülen geleneksel bir risk faktörüdür. Çocuklarda yapılan Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) çalışmasında HT sıklığı sistolik %53, diastolik %54 ve genel %50 olarak raporlanmıştır (72). Hipertansiyonun saptanması için K/DOQI kılavuzu muayene sırasında ölçülen anlık kan basıncı ölçümü yerine 24 saatlik ayaktan kan basıncı moniterizasyonunu önermektedir (23).

Dislipidemi KBH olan çocuklarda %70-90 oranında görülmektedir (71). Genellikle hipertrigliseridemi, total kolesterol ve LDL yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü şeklindedir. Böbrek nakli sonrasında da dislipidemiye %50-90 oranında rastlanmaktadır. En sık total kolesterol ve LDL yüksekliği görülür (73).

Son yıllarda KBH olan bireylerde obeziteye sık rastlanmaktadır. Diyaliz tedavisi uygulanan hastalarda obezite sıklığının %8'den (1995) %12'ye (2002) yükseldiği NAPRTCS verilerinde bildirilmiştir (74). Obezite özellikle böbrek nakli olan hastalarda daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan çeşitli

çalışmalarda obezite sıklığının nakil sonrası 1. yılda 2 katına çıktığı (%15'ten %30'a) gösterilmiştir (75, 76).

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda insülin ve glukoz metabolizması bozukluklarının önemi giderek artmaktadır. Bu duruma özellikle böbrek nakli sonrasında daha sık rastlanmaktadır. Amerikan Diabet Birliği kılavuzlarında böbrek nakli olan çocuklarda bozulmuş açlık glukozu %16-18, geçici diabetes mellitus %7-13 ve geçici glukoz metabolizması bozukluğu %30 oranında bildirilmektedir (77). Evre II-IV KBH olan veya RRT başlanan çocuk hastalarda yapılan az sayıda çalışmada hiperinsülinizm %33, anormal insülin direnci %16 oranında bildirilmiş ve bu nedenle KBH olanlarda insülin ve glukoz metabolizması bozukluklarına erken evrelerde bile rastlanabileceği vurgulanmıştır (78,79).

#### 2.8.4.2. Üremi ilişkili risk faktörleri

Üremi ilişkili risk faktörleri özellikle diyaliz uygulanan hastalarda etkilidir. Volüm yükü diyaliz tedavisinde izlenen hastalarda sık karşılaşılan bir sorundur. Kuru ağırlığın net olarak tesbit edilememesi veya hedeflenen kuru ağırlığa ulaşılamaması ve HT diyaliz hastalarında volüm yüküne neden olmaktadır.

Anemi KBH olan hastalarda sık görülen üremi ilişkili bir risk faktörüdür. Diğer risk faktörlerinden farklı olarak erken evre KBH olanlarda da görülebilmektedir.

İleri evre KBH olanlarda sık görülen kalsiyum fosfor metabolizma bozuklukları KV hastalıklar için çok ciddi bir risk oluşturmaktadır.

#### 2.8.4.3. Hipertansiyonun değerlendirilmesi ve tedavisi

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklardaki hedef kan basıncı değerinin yaşa, cinsiyete ve boya göre kan basıncının 90. persentilin altında veya <120/80 mm Hg olması önerilmektedir (80). Hastaların her muayenede kan basıncının ölçülmesi ve gerektiğinde 24 saatlik kan basıncı izleminin yapılması gerekmektedir. Ekokardiyografi (EKO) KBH'nın erken dönemlerinde gelişmeye başlayan sol ventrikül hipertrofisi ve kapak hastalıkları hakkında bilgi vermektedir. Bu nedenle KBH tanısı alan her hastaya düzenli olarak EKO yapılmalıdır.

KBH olan hastalarda en sık tercih edilen antihipertansif ajanlar ADE baskılayıcıları ve anjiotensin reseptör blokörleridir. Bu ilaçların proteinüri ve KBH ilerlemesi üzerine olumlu etkilerinin olması da tercih edilmelerinde önemli bir faktördür.

Diüretikler KBH olan çocuklarda kullanılmakla beraber daha çok sodyum ve sıvı yükü olan hastalarda tercih edilir. Tiyazid grubu diüretikler GFH 30 ml/dk/1.73 $m^2$'nin altına düştüğünde etki göstermedikleri için KBH erken evrelerinde kullanılmalıdır. Beta blokörler ve kalsiyum kanal blokörleri de KBH'da yaygın olarak kullanılan etkili anti hipertansif ilaçlardır.

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda dislipidemi tedavisi netlik kazanmamıştır. K/DQOI'de tedavi önerileri sadece Evre V KBH olan adolesanlarla sınırlıdır. The National Cholesterol Education Panel ilaç kullanımını 10 yaş üzeri çocuklarla kısıtlamış ve açlık LDL düzeyi >190 mg/dl olan veya >160 mg/dl olup KV hastalıklar için risk faktörü taşıyan (erken KV hastalık için aile öyküsü, fazla kilolu veya obez olma, hipertansiyon, diabetes mellitus) çocuklarda önermiştir (81). 2006 yılında Amerikan Kalp Birliği KBH olan çocukları KV hastalıklar için yüksek riskli hastalar olarak tanımlamış ve hedef LDL düzeyinin 100 mg/dl'nin altında olmasını belirtmiştir. Serum LDL düzeyi 100 mg/dl'nin üzerinde olan kronik böbrek hastalıklı çocuklarda öncelikle diyetteki doymuş yağların azaltılmasını ve yaşam değişikliği yapılmasını önermiştir. Bu tedavi yaklaşımı ile 6 ay izlenen hastalarda LDL düzeyi halen 100 mg/dl üzerinde ise statin tedavisinin başlanabileceğini belirtmiştir (82).

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda KV riskleri azaltmak için yapılması gereken diğer önlemler ise üremi ilişkili faktörlerin (anemi, kalsiyum ve fosfor metabolizması bozuklukları) tedavi edilmesidir.

### 2.8.5. Sıvı, Elektrolit ve Asit-Baz Dengesi

Glomerüler filtrasyon hızındaki düşmeyle birlikte fonksiyon gören nefronlarda ve tübüllerde ekskresyon işlevi artarak solüt dengesi korunmaya çalışılmaktadır. Bu nedenle sıvı ve elektrolit dengesi böbrek fonksiyonlarının %75'i kaybolunceya kadar normal olarak sağlanmaktadır (45). Fakat tüm bu koruma mekanizmaları ani gelişen sıvı ve solüt değişikliklerini karşılayamamaktadır.

Kronik böbrek hastalığı olanlarda sodyum dengesi proksimal ve distal tübüllerden sodyum geri emiliminin azaltılması ile sağlanmaktadır. Obstrüktif üropati veya renal displaziye bağlı KBH gelişen çocuklarda idrarı konsantre etme yeteneğinde bozukluk vardır. Bu nedenle bu hastalar poliüriktirler ve sıvı dengelerini susama hissi ile sağlamaya çalışmaktadırlar. Buna karşın glomerüler hastalıklara bağlı KBH gelişen veya anürik olan KBH'lı çocuklarda ödem ve HT gelişimini önlemek için sıvı ve sodyum kısıtlaması yapılması gerekmektedir. Potasyum dengesi genellikle GFH 15 ml/dk/1.73$m^2$'nin altına ininceye kadar korunmaktadır. Bu durum aldosterone ile uyarılan distal tübülden potasyum salınımı ile sağlanmaktadır. Renal displazi, obstrüktif üropati, reflü nefropatisi veya interstisiyel nefriti olanlarda aldosterona tübüllerde direnç gelişebilmekte ve daha yüksek GFH'da hiperkalemi gelişebilmektedir.

Metabolik asidoz GFH normalin %50'sine düşünce ortaya çıkar. Glomerüler filtrasyon hızının azalması ile birlikte amonyak, fosfat ve titre edilebilir asit atılımı ve bikarbonat emilimi azalır. Sonuç olarak metabolik asidoz gelişir. Kronik asidoz protein yıkımında artış ve albümin sentezinde azalma, kemik mineralizasyonunda bozukluk ve büyüme hormonu salınımında azalmaya yol açar. Bu nedenle KBH olan çocuklarda ağızdan bikarbonat desteği verilerek serum bikarbonat düzeylerinin 22 meq/L olması sağlanmaya çalışılır.

### 2.8.6. Son Dönem Böbrek Hastalığına Geçiş ve Tedavi Seçenekleri

Kronik böbrek hastalığının erken ve yeterli tedavisi hastalığın ilerlemesini yavaşlatsa da KBH olan çocukların çoğunda SDBY gelişmektedir. K/DOQI Evre IV KBH (GFH <30 ml/dk/1.73 $m^2$) olan çocukların SDBY ve tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmesini önermektedir. Glomerüler filtrasyon hızı 15 ml/dk/1.73$m^2$ altına ince renal replasman tedavisine başlanır (3).

Çocuk hastalarda başlangıç RRT seçimini hastanın yaşı, ailenin tercihi, hastanın merkeze uzaklığı, sosyal durumu, rezidüel böbrek fonksiyonu varlığı etkilemektedir. Günümüzde SDBY gelişen çocuklarda başlangıç RRT olarak öncelikle PD tercih edilmekte ve teknik nedenlerden dolayı özellikle 2 yaş altı çocukların hepsinde, 5 yaş altı çocukların %80'de ilk RRT olarak PD seçilmektedir (83).

Hemodiyaliz etkili ve kalıcı damar ulaşım yolundaki problemlerden dolayı daha büyük çocuklarda tercih edilen ve genellikle PD sonrası başlanan RRT seçeneğidir. Böbrek nakli ise günümüzde SDBY tedavisinde en çok tercih edilmesi gereken tedavi seçeneğidir.

### 2.8.7. Periton Diyalizi

Periton diyalizi SDBY gelişen çocuklarda ilk tercih edilen ve en sık kullanılan RRT'dir. NAPRTCS verilerine göre 1992-2005 yılları arasında ilk kez RRT uygulanan 5639 hastanın %60'na PD başlanmıştır (9). Periton diyalizi başlanan hastalarda diyet kısıtlamasının daha az olması, uygulama için kalıcı bir damar yoluna ihtiyaç duyulmaması, PD kateteri takılmasının basit bir işlem olması ve çocuğun sosyal hayatını ve okula gitmesini engellememesi nedeni ile HD'e göre daha çok tercih edilmektedir.

Başarılı bir PD uygulaması için en önemli şart başarılı bir PD kateterinin yerleştirilmesidir. Çocuk hastalarda PD için sıklıkla kuğu boynu, kıvrık ve çift keçeli kateterler tercih edilmektedir. Periton diyaliz kateteri yerleştirildikten sonra kateter çıkış yeri enfeksiyonlar için en önemli alanı oluşturmaktadır. Bu nedenle kateter yerleştirildikten sonra kateterin 10-15 gün kullanılmaması önerilmektedir (84). Kateter kullanılmaya başlandıktan sonra kateter çıkış yeri enfeksiyonlarının önlenmesi için düzenli olarak kateter çıkış yeri bakımı yapılmalıdır. Kateter çıkış yeri bakımı için çıkış yerinin sitotoksik olmayan ajanlarla (klorheksidin) temizlenmesi, kateterin hareket ettirilmemesi ve kateter tünelinin travmalardan korunması gerekir.

#### 2.8.7.1. Periton diyaliz seçenekleri

Periton diyalizi elle veya makine yardımı ile ve aralıklı veya devamlı olarak yapılabilmektedir.

**Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD):** Günlük 3-5 kez (sıklıkla 4 kez) sıvı değişimi ile uygulanan PD şeklidir.

**Sürekli siklik periton diyalizi (SSPD):** Makine yardımı ile yapılan, gece sıvı değişimlerinin (7-10 tur) olduğu PD şeklidir.

### 2.8.7.2. Periton diyalizi komplikasyonları

**Mekanik Komplikasyonlar:** Periton diyalizi uygulamasında görülen mekanik komplikasyonlar enfeksiyonlardan sonra en sık kateter yetmezliği nedenidir. Omentumun kateterin delikli bölümünü sarması sonucu kateterin tıkanması, kateterin pelvisin dışına göçü, fibrin ya da pıhtı ile kateterin tıkanması sonucu değişim işleminin yapılamaması mekanik nedenler arasında sayılabilmektedirler.

**Kateter Çıkış Yeri Enfeksiyonu:** Kateter çıkış yeri enfeksiyonu uzun dönemde kateter yetersizliğine yol açabilen ve peritonit riskini arttıran önemli bir komplikasyondur. Uygun cerrahi teknik ve düzenli kateter bakımı ile gelişimi engellenebilir. Enfeksiyon klinikte ağrı, kateter çıkış yerinde hassasiyet, kızarıklık ve akıntı ile bulgu vermektedir. Kateter ilişkili enfeksiyonların tanısının konmasında kateter çıkış yeri skorlama sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2.12) (85).

**Tablo 2.12.** Kateter çıkış yeri skorlaması

| **Puanlar** | **0** | **1** | **2** |
|---|---|---|---|
| Şişlik | Yok | sadece çıkışta (<0.5cm) | tüneli içeren |
| Kabuklanma | Yok | <0.5 cm | >0.5 cm |
| Kızarıklık | Yok | <0.5 cm | >0.5 cm |
| Ağrı | Yok | Hafif | Şiddetli |
| Akıntı | Yok | Seröz | Pürülan |

Kateter çıkış yeri enfeksiyonu şüphesi olan durumlarda mutlaka kültür alınarak ampirik tedavi başlanmalıdır. En sık görülen etkenler staphylococcus aureus ve pseudomonas aeruginosadır. Tedavi süresi 2-4 hafta veya çıkış yeri enfeksiyonu bulguları düzeldikten sonra en az 7 gündür. Tedaviye direnç ya da tedavi ile kontrol altına alınmayan peritonit gelişiminde ve fungal peritonitlerde kateterin çekilmesi önerilmektedir.

**Peritonit:** Peritonit, PD uygulanan çocuklarda birinci sıklıkla görülen,kateter yetersizliğine en sık yol açan çok önemli bir komplikasyondur. Tanısı bulanık diyalizat varlığı, karın ağrısı ve ateş yakınmasının olması, fizik muayenede karında

hassasiyet saptanması halinde bakılan periton sıvısında lökosit sayısının 100 hücre/$mm^3$ olması ile konur. Uluslararası Çocuk Peritonit Kayıt Verilerine göre en sık peritonit etkeninin %44 ile gram pozitif bakteriler olduğu, %24'ünde gram negatif bakterilerin, %2'sinde mantar enfeksiyonlarının sorumlu olduğu ve %31'inde hiçbir bakterinin üremediği bildirilmiştir (85). Peritonit tanısı konduktan sonra kültür sonucu çıkana kadar gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara etkili olabilecek antibiyotik tedavisi (seftazidim, sefazolin) başlanmalıdır. Tedavinin süresi ve hangi antibiyotiğin kullanılacağı kültür sonucuna göre düzenlenmelidir.

**Fıtık:** Periton diyalizi yapılan çocukların %22-40'da fıtık gelişebilmektedir. Karın içi basıncın arttığı durumlarda, yüksek hacimli diyaliz sıvısı kullanıldığında, karın içi operasyon sonrasında veya 1 yaş altı çocuklarda fıtık gelişme riski yüksektir.

**Sklerozan Enkapsüle Peritonit:** Sklerozan enkapsüle peritonit (SEP) PD'nin yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Zamanla periton zarının kalınlaşıp sertleşmesi, kalın ve fibröz doku niteliğini almasına bağlı gelişmektedir. Çocuklarda nadir görülmekle birlikte, uzun süre PD uygulanan hastalarda görülme riski artmaktadır. Ağrı, ateş, asit, barsak tıkanıklığı ve barsak delinmesine kadar giden klinik tablolara yol açabilmektedir.

### 2.8.8. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz çocuk hastalarda PD göre daha az tercih edilen günümüzde sıklıkla acil diyaliz ihtiyacı olduğunda kullanılan bir RRT seçeneğidir. Çocuklarda HD uygulama sıklığı %27-100 ile ülkeden ülkeye ciddi değişim göstermektedir (86, 87). Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ülkemizde 2010 yılı sonu itibariyle 101 çocuk hastanın kronik HD programında izlendiği 465 çocuk hastanın kronik PD programında takip edildiği rapor edilmiştir (88).

Günümüzde bikarbonatlı diyalizat sıvılarının, küçük çocuklara yönelik düşük volümlü setlerin ve daha biyouyumlu membranların kullanımı ve volüm kontrollü cihazların varlığı ile daha kolay HD yapılabilse de çocuk hastalarda kalıcı damar yoluna ulaşımla ilgili problemlerden dolayı HD halen sıklıkla büyük çocuklarda tercih edilmektedir.

Etkili bir HD uygulanabilmesi için en önemli faktör sağlam bir damar erişim yoludur. Çocuk hastalarda santral venöz kateterler bu amaçla sıklıkla uygulanırken arteriovenöz fistüller veya otolog venöz graftlar da kullanılabilmektedirler.

#### 2.8.8.1. Hemodiyaliz Komplikasyonları

**Diyaliz Sırasında Gelişen Hipotansiyon:** Hemodiyalize bağlı en sık gelişen komplikasyon hipotansiyondur. Hastaların yaklaşık %20-50'de görülebilmektedir. Özellikle hızlı ve/veya fazla miktarda sıvı çekilmesine bağlı meydana gelmektedir. Ultrafiltrasyonun yavaşlatılması, intravenöz serum fizyolojik uygulaması hastanın trendelenburg pozisyonuna getirilmesi ile tedavi edilmektedir.

**Diyalize bağlı gelişen Disequilibrium (Dengesizlik) Sendromu:** Diyalize bağlı gelişen disequilibrium sendromu genellikle HD tedavisi sırasında gelişen beyin ödemi nedeniyle ortaya çıkan nörolojik bir tablodur. Hemodiyaliz sırasında kandaki üremik toksinlerin hızla temizlenmesine karşın kan beyin bariyeri nedeniyle beyin hücrelerindekiler aynı hızla temizlenemez. Buna bağlı olarak kan ve beyin hücreleri arasında osmotik fark oluşur ve bu beyne doğru sıvı hareketine neden olur. Sonuçta beyin ödemi gelişir. Baş ağrısı, bulantı gibi hafif bulgular yanında görme bozukluğu, nöbet geçirme hatta komaya kadar giden ağır klinik bulgularla da klinikte karşımıza çıkabilmektedir. Tedavisi daha çok önlemeye yöneliktir. Hafif vakalarda HD kan akım hızı azaltılıp semptomatik tedavi uygulanırken şiddetli vakalarda diyaliz sonlandırılıp intravenöz mannitol tedavisi uygulanır.

**Diyaliz İlişkili Allerjik Reaksiyonlar:** Diyaliz sırasında kanın yabancı maddelerle karşılaşmasına bağlı alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Sıklıkla diyalizin başlangıç döneminde görülmektedirler. Nefes darlığı, anjioödem, ürtiker gibi klinik bulgulara yol açmaktadır. Tedavisinde HD'in durdurulması, oksijen verilmesi ve alerjik reaksiyona yönelik antihistaminik gerekirse epinefrin ya da steroid kullanımı yer almaktadır.

**Kanama:** Hemodiyaliz hastalarında üremiye bağlı trombosit fonksiyon bozukluğu ve HD sırasında kullanılan heparinizasyona bağlı kanama görülebilmektedir. Heparin dozunun uygun şekilde ayarlanması kanama riskini azaltmaktadır. Kateter veya fistül yerinde hafif kanamalarda kanayan bölge üzerine

baskı uygulanması gibi destekleyici tedaviler önerilir. Daha ciddi kanamalarda kan verilmesi ve heparinin nötralizasyonu için protamin sülfat kullanımı gerekebilmektedir.

### 2.8.9. Böbrek Nakli

Böbrek nakli günümüzde SDBY tedavisinde en çok tercih edilen ve hedeflenen tedavidir. Hastaların yaşam süresini uzatması, boy uzamasını sağlaması, hastaneye yatış sayılarını azaltması ve yaşam kalitesinin artmasını sağlaması nedeniyle HD veya PD'ne göre daha etkili bir yöntemdir. Evre V KBH (GFH < 15 ml/dk/1.73m$^2$) olan tüm çocuklar böbrek nakli için adaydır. Ancak bu tedavinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları tanımlanmıştır (Tablo 2.13) (89).

**Tablo 2.13.** Böbrek Naklinin Mutlak ve Göreceli Kontrendikasyonları

| **Mutlak Kontrendikasyonlar** | **Göreceli Kontendikasyonlar** |
|---|---|
| HIV enfeksiyonu | Çoklu doğumsal bozukluk |
| Tedavi edilmemiş kanser | Tedavi edilmemiş hepatit C enfeksiyonu |
| Oksalozis | Ağır mental retardasyon |
| Çoklu organ yetmezliği | İlaç kullanımına uyumsuzluk |
| İlerleyici nörolojik hastalık | |
| Aktif enfeksiyon varlığı | |
| Kronik hepatit B enfeksiyonu | |

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda RRT başlanmadan böbrek naklinin yapılmasına preemptif böbrek nakli denir.

#### 2.8.9.1. Böbrek Nakli Öncesi Yapılan Hazırlıklar

**Vericin Seçimi:** Gelişmiş ülkelerde sıklıkla kadavradan böbrek nakli yapılmasına rağmen ülkemizde canlıdan böbrek nakli daha sık uygulanmaktadır. NAPRTCS verilerine göre, ABD'de genel olarak böbrek nakillerinin %35-42'si çocukların ise %60'ı canlı vericiden yapılmaktadır. Türkiye'de ise bu oranlar sırasıyla %76 ve % 89 olarak bildirilmiştir (88).

**Son Dönem Böbrek Yetmezliği Nedeninin Belirlenmesi:** Böbrek nakli sonrasında SDBY yol açan hastalıkların nakil böbrekte tekrarlama riski olması nedeniyle altta yatan hastalığın mutlaka bilinmesi gerekmektedir. Nakil sonrası tekrarlama riski en fazla fokal segmental glomerülosklerozda karşımıza çıkmakla birlikte atipik hemolitik üremik sendrom, membranoproliferatif glomerülonefrit ve oksazolis de yüksek oranda nakil böbrekte tekrarlamaktadır.

**Psikososyal değerlendirme:** Böbrek nakli sonrasında medikal tedaviye uyum nakil başarısını etkileyen önemli bir faktördür. Bu nedenle tüm hastaların ve özellikle de adolesanların nakil öncesi tedaviye uyumu değerlendirilmelidir.

**İmmünolojik Risklerin Belirlenmesi:** Başarılı bir böbrek nakli için alıcı ve verici arasında ABO kan grubu uyumu mutlaka gereklidir. O kan grubu genel verici, AB kan grubu genel alıcı olarak tanımlanmaktadır. Böbrek naklinde Rh kan grubu uyumu dikkate alınmamaktadır.

Bireyler arasındaki genetik farklılıkları insan lökosit antijenleri (HLA) olarak da bilinen major histokompabilite kompleksi (MHC) antijenleri belirlemektedir. HLA antijenlerine karşı gelişen antikorlar Anti HLA antikorları olarak tanımlanmakta ve hiperakut red, hızlı greft kaybına yol açmaktadırlar. Panel reaktif antikorlar (PRA) verici HLA antijenlerine karşı alıcıdaki Anti HLA antikorlarını saptamayı sağlayan bir yöntemdir. Sonucu yüzde ile ifade edilmekte ve PRA> %50 alıcılar yüksek riskli olarak kabul edilmektedirler. “Crossmatch” alıcı ve verici arasındaki uyumu yansıtan en önemli testtir. Alıcı serumunda verici T ve B hücrelerine karşı olan antikorları tesbit etmekteyi sağlar. Antikor varlığı nakil için kontrendikasyon oluşturmaktadır.

**Aşılamanın denetlenmesi:** Böbrek nakli olan çocuk hastalar yaşam boyu immünsüpresif tedavi kullanacakları için nakil öncesi yaşlarına uygun aşılama programlarının tamamlanması gerekmektedir.

**Ürolojik değerlendirme:** Böbrek nakli olan çocukların 1/3’inde üriner sistemin yapısal bozuklukları ve disfonksiyonu mevcuttur. Bu nedenle nakil öncesinde ürolojik değerlendirmeler yapılıp gerekli olan cerrahi işlemler tamamlanmalıdır.

**Enfeksiyonların değerlendirilmesi:** Böbrek nakli öncesinde tüm hastaların viral enfeksiyonlar (CMV, EBV, HIV, HBV, HCV) ve tüberküloz açıcından taranması gerekmektedir.

### 2.8.9.2. Böbrek naklinde immünsüpresyon

Genel olarak böbrek nakli sonrasında immünsüpresif (İS) ilaçlar indüksiyon tedavisi, akut rejeksiyonun önlenmesi, idame tedavisi ve akut rejeksiyonun tedavisi amacıyla kullanılmaktadır.

**İndüksiyon Tedavisi:** Perioperatif dönemde uygulanan yoğun İS tedaviyi tanımlar. Özellikle kadavradan nakillerde ve yüksek duyarlı hastalarda uygulanmaktadır. Bu amaçla monoklonal (basiliximab, dacluzimab, muronab-CD3, alemtuzumab) ve poliklonal (antitimosit globulin) antikorlar kullanılmaktadır.

**İdame tedavisi:** Akut rejeksiyonu önlemek için kullanılan tedavidir. İkili ya da üçlü İS ilacın birlikte kullanımı ile sağlanmakta ve seçilen ilaçlar merkezden merkeze farklılık gösterir. İdame tedavisinde amaç etkinliği yüksek, morbidite ve mortalitesi düşük ilaç kombinasyonu kullanmaktır. Bu amaçla steroidler, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, tacrolimus), antimetabolitler (azotiyopürin, mikofenolat mofetil) ve mTOR inhibitörleri (sirolimus) kullanılmaktadır.

**Akut rejeksiyon tedavisi:** Bu amaçla yüksek doz steroid ve antitimosit globulin(ATG) kullanılmaktadır.

### 2.8.9.3. Böbrek naklinde enfeksiyonlara karşı korunma

Böbrek nakli olan hastaların fırsatçı enfeksiyonlardan korunması amacıyla TMP-SMX (Pneomocytsis carinii pnömonisi ve idrar yolu enfeksiyonu), Valgansiklovir (CMV enfeksiyonu) ve Flukanozol (mantar enfeksiyonları)

kullanılmaktadır.

### 2.8.9.4. Böbrek nakli komplikasyonları

**Gecikmiş Graft Fonksiyonu (GGF):** İyi çalışan bir nakil böbrekte böbrek fonksiyon testlerinin 2-3 günde normale gelmesi beklenir. Bu durumun gerçekleşmemesi veya nakil sonrası diyaliz ihtiyacının olması GGF olarak tanımlanmaktadır. Kadavradan yapılan nakillerde, daha önce böbrek nakli olan

hastalarda, > 5 fazla kan transfüzyonu alan hastalarda, doğal böbrek nefrektomisi olanlarda, laparoskopik verici nefrektomisi sonrası nakil olanlarda, renal ven veya arter trombozu gelişenlerde ve hiperakut rejeksiyon görülenlerde GGF karşımıza çıkmaktadır. Akut rejeksiyon riskini arttırması ve uzun dönemde nakil böbrek yaşamını etkilemesi nedeniyle GGF önemlidir. Altta yatan nedene yönelik inceleme yapılıp gerektiğinde böbrek biyopsisi ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

**Cerrahi Komplikasyonlar:** Vasküler tromboz, lenfosel, perirenal sıvı kolleksiyonu, hematom, idrar kaçağı ve üreterovezikal bileşkede darlık cerrahi komplikasyonları oluşturmaktadır.

**Hiper Akut Rejeksiyon:** ABO ve HLA antijenlerine karşı antikorlar nedeniyle nakil sonrası dakikalar ve saatler içinde ortaya çıkan tedavisi olmayan bir durumdur. Tekrarlayan nakillerde ve yüksek PRA'ları olan alıcılarda daha sık görülür.

**Akut Rejeksiyon:** Sıklıkla nakil sonrası ilk 3 ayda görülen bir komplikasyondur. İlk hafta içinde gelişenler **hızlandırılmış rejeksiyon** olarak tanımlanmaktadır. Güçlü İS ilaçların kullanımı ile sıklığında azalma olmuştur. Erken tanı ve tedavi kısa ve uzun dönem nakil böbrek yaşam süresi için önemlidir. Klinikte ateş, oligüri, hipertansiyon, proteinüri ve nakil böbrekte hassasiyet ile karşımıza çıkmaktadır. Sıklıkla rutin bakılan kreatinin değerinde yükselme ile kendini gösterir. Kesin tanısı böbrek biyopsisi ile konur. Tedavisinde intravenöz metilprednizolone veya ATG, plazmaferez, rituximab veya intravenöz immunoglobulin kullanılabilir.

**Kronik Allograft Nefropatisi:** Nakil böbrek fonksiyonlarında yavaş ve ilerleyici bozulma ile karakterizdir. Böbrek nakli sonrasında ortaya çıkan proteinüri ve hipertansiyon varlığında akla gelmelidir. İmmün nedenli, enfeksiyonlara bağlı veya hiperfiltrasyona ikincil hasarlanma sonucu ortaya çıkmaktadır. Kesin tanısı böbrek biyopsisi ile konur.

**Enfeksiyonlar:** Böbrek nakli sonrası en sık hastaneye yatış nedenidirler. Nakil sonrası ilk aylarda teknik ve mekanik nedenlere bağlı olarak yara yeri enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu (katetere bağlı), pnömoni ve fungal enfeksiyonlara sık rastlanmaktadır. Nakil sonrası hastalarda 1-6. ayda viral enfeksiyonlarla (CMV, EBV, HSV, VZV, Polyoma virüs ve Parvovirüs) karşılaşılırken 6. aydan itibaren genel popülasyonla benzer enfeksiyonlarla karşılaşılır.

**Hipertansiyon:** Böbrek nakli olan çocuk hastalarda % 50-80 oranında görülebilmektedir (90). Hipertansiyon nakil sonrası erken dönemde sıvı yükü, yüksek doz steroid kullanımı ve akut rejeksiyona bağlı gelişmekte; ilerleyen dönemlerdeyse ilaçların yan etkisine bağlı (siklosporin, takrolimus ve steroid) ortaya çıkmaktadır. Nakil sonrası ortaya çıkan HT'da sıklıkla kalsiyum kanal blokörleri tercih edilir.

**Hematolojik Komplikasyonlar:** Böbrek nakli sonrasında anemi, eritrositoz, lökopeni ve trombositopeni görülebilmektedir. Anemi sıklıkla kullanılan ilaçlara bağlı kemik iliği baskılanması (mikofenolat mofetil, siklosporin, takrolimus, azotiyopürin) veya viral enfeksiyonlara (Parvovirus ve CMV) bağlı aplastik anemi şeklinde ortaya çıkar. Eritrositoz genellikle nakil böbrek fonksiyonları iyi olan erkek hastalarda görülen bir komplikasyondur. Patogenezi halen tartışmalıdır. Lökopeni ve trombositopeni anemiye göre nadir olmakla birlikte ilaç yan etkisi ve viral enfeksiyonlara bağlı gelişebilmektedir.

**Obezite:** Nakil sonrası önemli bir sorun oluşturmaktadır. Obezitenin gelişiminde steroid kullanımı en önemli risk faktörünü olarak kabul edilmektedir. Böbrek nakli olanlarda obezitenin uyku apnesi, nokturnal enürezis, HT, dislipidemi ve glukoz metabolizma bozukluklarına yol açması nedeniyle böbrek nakli hastalarında erken dönemde düzenli ve sağlıklı beslenme desteği sağlanmalıdır.

**Diabetes Mellitus:** Böbrek nakli sonrasında hastaların yaklaşık %5'i diabetes mellitus gelişrmektedir (91). Takrolimus ve steroid kullanımı, ailede DM varlığı ve aşırı kilo alımı DM gelişimi için risk faktörlerini oluşturmaktadır. Diabetes mellitus gelişimi uzun dönemde hasta ve nakil böbrek sağkalımı için önemli bir risk faktörüdür.

**Osteopeni ve Kemik Kitlesinde Azalma:** Renal osteodistrofi, rezidüel hiperparatiroidizm ve nakil sonrası streoid kullanımı gibi pekçok faktör nakil sonrası kemik kitlesinde azalmaya yol açabilmektedir (92). Bu hastalara kalsiyum ve D vitami desteği önerilmektedir.

**Malignite:** Böbrek nakli alıcılarında yoğun ve uzun süreli İS kullanımına bağlı olarak maligniteler gelişebilmektedir. Çocuklarda erişkinlere oranla daha az sıklıkta rastlanmaktadır (93). Erişkinlerde en sık melanom dışı cilt kanserleri görülmekte bunu Kaposi sarkomu, Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalık (PTLD) ve renal karsinomlar izlemektedir. Çocuklarda erişkinlerden farklı olarak en sık PTLD görülmektedir ve sıklığının %1.2-10 arasında olduğu belirtilmektedir (94).

Ebstein Barr virüs (EBV) enfeksiyonun PTLD oluşumunda asıl etkili faktör olduğu belirtilmektedir. Olguların yaklaşık % 85-90 EBV ilişkilidir. Postransplant lenfoproliferatif hastalık **e**nfeksiyöz mononükleozisden maligniteye kadar uzanan geniş bir pencerede karşımıza çıkmaktadır. Böbrek nakli sonrasında PTLD için riskli grubu EBV için seronegatif olan hastalar oluşturmaktadır. Nakil sonrası ilk bir yılda PTLD gelişim riski en yüksektir. Hastalar klinikte karşımıza viral enfeksiyon bulguları, kilo kaybı, boğaz ağrısı, karın ağrısı, lenfadenopati, tonsillerde genişleme, hepatosplenomegali ve graft yetmezliği ile başvurabilmektedir. Tedavisinde immünsüpresiflerin azaltılmasında kemoterapiye kadar değişen tedavi uygulamaları kullanılmaktadır. Böbrek nakli olan çocuklarda daha nadir olmakla birlikte cilt kanserleri, Kaposi sarkomu ve renal hücreli karsinom da görülebilir.

**Mortalite:** Böbrek nakli sonrasında görülen mortalitede en sık enfeksiyonlara bağlı gelişmektedir. Malignite ve kardiyopulmoner nedenler de mortaliteye yol açabilmektedirler. Mortalite riski yaşı küçük böbrek nakli alıcılarında, GGF olanlarda ve kadavradan nakillerde daha yüksektir. Bir ve 5 yıllık yaşam beklentisi canlıdan böbrek nakli olanlarda sırasıyla %98, %96, kadavradan nakillerde ise % 97 ve %93 olarak bildirilmektedir (95).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2010 - Ocak 2012 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda kronik böbrek hastalığı (diyaliz öncesi), son dönem böbrek yetmezliği (diyaliz) veya böbrek nakli tanıları ile en az 6 aydır takip edilen 58 hasta dahil edildi. Çalışma öncesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 07.06.2010 tarihli toplantısında onay alındı (Karar no: 12-213) ve katılan her bireyin yasal vasisine, gerekli bilgilendirme yapılarak, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Çalışma prospektif olarak yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm olguların her kontrolde fizik muayeneleri yapılarak vücut ağırlığı (VA) ve boyları belirlendi. Vücut kitle indeksi (VKİ) *vücut ağırlığı (kg)/boy($m^2$)* formülü ile hesaplandı. Cinsiyet ve yaşa göre belirlenen VKİ persentiline göre hastalar sınıflandırıldı. VKİ persentili <15 düşük kilolu, 15-85 normal, 85-95 kilo fazlalığı, > 95 obez olarak tanımlandı. VKİ SDS'ne göre ise <-2 düşük kilolu, >2 obez ve -2 ile 2 arası normal kilolu olarak kabul edildi (96). Boy kısalığı boy SDS'sının -2.5'un altında olması olarak tanımlandı.

Olgulardan en az 12 saatlik açlık sonrası tam kan sayımı, demir profili (serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferin satürasyonu), serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri, böbrek fonksiyon testleri, serum Ca, P ve ALP, PTH, 25 OH D vitamini, insülin düzeyleri, açlık kan glukozu, lipid profili (trigliserit, LDL, VLDL, HDL, total kolesterol) ve arter kan gazı değerlendirilmesi için kan örneği alındı. Örnekler uygun tüplere alındıktan sonra Ankara Üniversitesi Biyokimya ve Endokrinoloji laboratuarlarında çalışıldı. Açlık kan şekeri ve lipid profili ölçümü için Beckman Coulter Synchron Sistemleri kullanıldı. İnsülin düzeyi immünoradyometrik yöntem (IRMA) ile yapıldı (DIAsource INS-IRMA Kit, DIAsource ImmunoAssays S.A. Nivelles, Belgium). Glomerüler filtrasyon hızı ve 24 saatlik idrarda proteinürinin hesaplanması için hastaların 24 saatlik idrar örneklerinden kreatinin ve protein gönderildi.

Olgular K/DOQI rehberi kullanılarak GFH sonuçlarına göre Evre I-V KBH olarak sınıflandırıldı (Tablo 2.2). Evre I-IV KBH olan olgular kronik böbrek hastalığı veya diyaliz öncesi olguları, Evre V KBH olanlar ise son dönem böbrek hastalığı

veya diyaliz olgularını oluşturdu. Böbrek nakli olan olgular da diğer grubu oluşturdu. Anemi K/DOQI anemi rehberine göre yaşa ve cinsiyete göre düzenlenmiş normal hemoglobinin değerinin 5. persentilin altında olması olarak tanımlandı (34, Tablo 2.6). Kemik ve mineral metabolizması bozukluklarının tanısı KDIGO rehberinde yer alan tanımlama kullanılarak konuldu. Serum Ca, P ve ALP düzeylerinin yaşa uygun sınırlar içinde olmaması, Ca ve P çarpımının 55'in üzerinde olması, 25 OH D vitamininin 30 ng/ml altında olması ve GFH göre düzenlenilmiş PTH düzeylerinin normalden yüksek veya düşük olması kemik ve mineral metabolizma bozukluğu olarak kabul edildi (61) (Tablo 2.6, 2.11).

Kan basıncı ölçümü Çocuk Nefroloji polikliniğinde hastalar en az 10 dakika dinlendikten sonra civalı sfingomanometre ile uygun manşon kullanılarak yapıldı. Yaş, cinsiyet ve boya göre yapılan değerlendirme ile kan basıncının 95. persentilin üzerinde olması hipertansiyon olarak kabul edildi. Kan basıncı eşik değerleri için referans olarak " The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents" tarafından çocuklar için bildirilen normal değerler kullanıldı (84). Ayaktan kan basıncı ölçümü için hastalara uygun manşon sağ koldan bağlandı, yaş ve cinsiyet için sistolik ve diyastolik 95. persantil değerlerinin girişi elektronik ortamda yapıldı. Yaşa uygun ayaktan kan basıncı normalleri kullanıldı (97). Ölçümlerin %95'inin geçerli olması durumunda sonuçlar değerlendirilmeye alındı.

Hipertansiyon saptanan hastalara son organ hasarını değerlerlendirilmek için en az yılda bir kez ekokardiyografi ve göz dibi incelemesi yapıldı. Bu amaçla hastalara konvansiyonel, pulsed-wave Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi, Vivid 7 Pro (GE Medical Systems, Vingmed Ultrasound AS, N-3190 Horten, Norway) EKO cihazı ile 2.5 ve 3.5 MHz transduserler kullanılarak sırt üstü veya sol yan yatar pozisyonda uygulandı. Sol ventrikül hipertrofisi; sol ventrikül kitle indeksinin yaşa ve boya göre 95. persentilin üzerinde olması olarak tanımlandı (98).

Hiperlipidemi; hipertrigliseridemi (trigliserit >150 mg/dl), HDL kolesterol düşüklüğü (10-16 yaş arasında <40 mg/dl, 16 yaşın üzerinde erkeklerde <40 mg/dl, kızlarda <50 mg/dl) veya LDL yüksekliği (>100 mg/dl) olarak tanımlandı.

İnsülin direncini değerlendirmek için açlık insülin ve IR-HOMA değerleri kullanıldı.

*IRHOMA= açlık insülin (mIU/mL) x açlık kan şekeri* (mmol/L) /22.5*

**kan şekeri mg/dl /18 = mmol/L formülüyle hesaplandı.*

IR-HOMA değeri prepubertal >2.5; pubertal >4 olan olgularda insülin direnci olduğu kabul edildi (99).

Metabolik asidoz kan ph'sının <7.35 ve $HCO_3$'ın <22 mmol/L olması olarak tanımlandı.

## 3.1. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme Ankara Üniversitesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'nda yapıldı. Dönemler arası ve dönem içi farklılığı incelemek için doğrusal karma etkili model (linear mixed effects model) kullanıldı (100). Dönem, zaman ve dönem*zaman etkileşimi modele hem sabit hem de rastgele etki olarak alındı. Zaman modele hem sürekli (0,8,12.. vs) hem de kesikli (tez başlangıcı ve sonu) alındı. Kesikli zaman değişkeni sabit etki, sürekli zaman değişkeni ise rastgele etki olarak modele katıldı. Zaman kesikli olarak alındığında tez öncesi ve sonrası karşılaştırma yapılabilirken, zaman sürekli alındığında ise iki ölçüm arasındaki değişkenlik (varyasyon) bulunurken arada geçen süre de gözönüne alınmış oldu. Doğrusal karma etkili model için SAS v9.0 programında proc mixed prosedürü kullanıldı. Hastaların birden fazla döneminde, her dönemde de birden fazla ölçüm alındığı için, dönemler arası ve zamanlar arası risk belirlenmesinde genelleştirilmiş tahmin yöntemleri (generalized estimating equations, GEE) kullanıldı.

İstatistiksel olarak anlamlılık seviyesi 0.05 olarak alındı.

# 4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2010 ile Ocak 2012 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda kronik böbrek hastalığı (diyaliz öncesi), son dönem böbrek yetmezliği (diyaliz) veya böbrek nakli tanıları ile en az 6 aydır takip edilen 58 hasta dahil edildi.

## 4.1. OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Tablo 4.1'de olguların demografik özellikleri verilmiştir. Olguların yaş ortalaması 10.99 ±4.98 yıl olup %58.62'sini erkekler oluşturmaktadır.

**Tablo 4.1.** Olguların Yaş ve Cinsiyet Dağılımları

| | **Erkek** | **Kız** | **Toplam** |
|---|---|---|---|
| Cinsiyet | 34 (%58.6) | 24 (%41.4) | 58 |
| Yaş (yıl)<br>ort±SDS<br>min-max | <br>10.95±5.1<br>(0.08-19.08) | <br>11.03±4.8<br>(0.33-20) | <br>10.99±4.9<br>(0.08-20) |

**Ort±SDS:**ortalama±standart sapma

Tablo 4.2'de olguların altta yatan böbrek hastalığı nedenleri ve cinsiyete göre dağılımları gösterilmiştir. En sık nedenin böbreklerin ve üriner yolun doğumsal anomalileri ve nefronofitizis olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.2.** Olguların Tanıları

| | **Erkek (34)** | **Kız (24)** | **Toplam (58)** |
|---|---|---|---|
| Tanı | | | |
| **Doğumsal böbrek anomalisi±İYE** | **16** | **11** | **27 (%46.5)** |
| VÜR | 4 | 3 | 7 |
| NNNM | 4 | 2 | 6 |
| PUV | 5 | | 5 |
| Hipo/displazik böbrek | 1 | 5 | 6 |
| MKDB | 1 | | 1 |
| MKDB+VÜR | 1 | 1 | 2 |
| **Nefronofitizis** | **7** | **5** | **12 (%20.6)** |
| **Glomerüler hastalık** | **4** | **3** | **7 (%12)** |
| **FSGS** | 1 | 1 | 2 |
| **RPGN** | | 1 | 1 |
| **Konjenital nefrotik sendrom** | 1 | | 1 |
| **MPGN** | 1 | | 1 |
| **HÜS** | 1 | 1 | 2 |
| **AAA, Amiloid** | **2** | **2** | **4 (%6.9)** |
| **PKBH** | **2** | | **2 (%3.5)** |
| **Primer hiperoksalüri** | **1** | **1** | **2 (%3.5)** |
| **Sistinozis** | | **2** | **2 (%3.5)** |
| **Bilinmeyen** | **2** | | **2 (%3.5)** |

Kronik böbrek hastalığı (diyaliz öncesi), son dönem böbrek yetmezliği (diyaliz) veya böbrek nakli tanıları ile iki yıl boyunca ileriye dönük olarak takip edilen olguların izlemde bir bölümünün kronik böbrek hastalığı evreleri değişti. Bir olgu tez başlangıcında kronik böbrek hastalığı evresindeyken ilerleyen dönemlerde son dönem böbrek yetmezliğine girdi ve uygun böbrek vericisinin bulunması üzerine böbrek nakli oldu. Üç olgu kronik böbrek hastalığı evresinden son dönem böbrek yetmezliği evresine ilerledi. Altı olgu ise son dönem böbrek yetmezliği evresinde izlenirken böbrek nakli oldu. Tablo 4.3'te olguların tez başlangıcı ve sonundaki

kronik böbrek hastalığı evreleri gösterilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan 58 hasta iki yıllık izlemde farklı evrelerde izlendiği için takip edilen toplam hasta sayısı 68 olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistikler 68 hasta üzerinden yapılmıştır.

**Tablo 4.3.** Olguların Tez Başlangıcı ve Sonundaki Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri

| **KBH evrelerine göre 2 yıllık izlemde takip edilen toplam hasta sayısı (68)** | | **Tez Başlangıcındaki Toplam hasta sayısı (58)** |
|---|---|---|
| **Diyaliz öncesi (21)** | **Tez başlangıcı** | **21** |
| | **Tez sonu** | 17 |
| **Diyaliz (20)** | **Tez başlangıcı** | **16** |
| | **Tez sonu** | 14 |
| **Böbrek nakli (27)** | **Tez başlangıcı** | **21** |
| | **Tez sonu** | 27 |

## 4.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN OLGULARIN KBH EVRELERİNİN DEĞİŞİMİ

Tablo 4.4'te olguların iki yıllık izlemdeki KBH evrelerinin değişimi gösterilmiştir. İki yıllık izlem sırasında Evre II'de takip edilen üç olgu Evre III'e, Evre III ve Evre IV'te takip edilen ikişer olgu Evre V'e ilerlerken Evre IV'deki iki olgu Evre III'e geriledi. Evre III'deki 8 olgu ise evre değiştirmedi. Posterior üretral valv ve MKDB'e ikincil KBH tanısı ile takip edilen iki olgu Evre IV'ten Evre III'e geriledi. Bu olguların GFH'ları tez başlangıcında 29 ve 28 ml/dk/1.73 $m^2$ iken tez sonunda 38 ve 35 ml/dk/1.73 $m^2$ oldu.

**Tablo 4.4.** Kronik Böbrek Hastalığı Tanısı ile İzlenen Olguların İki yıllık İzlemdeki KBH Evrelerinin Değişimi

| **KBH Evreleri** | | **Evre I** | **Evre II** | **Evre III** | **Evre IV** | **Evre V** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Diyaliz öncesi (21)** | Tez başlangıcı | | 4 | 10 | 7 | |
| | Tez bitişi | | 1 | 13 | 3 | 4 |

## 4.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN OLGULARIN KBH EVRELERİNİN İLERLEMESİNDE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER

Tablo 4.5'te HT ve proteinürinin KBH'nın evresinin ilerlemesine etkisi gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalığı tanısı ile takip edilen 21 olgunun %90.7'sinde proteinüri %38.09'da ise HT saptandı. GFH'nın azalmasında proteinürinin istatiksel olarak anlamlı derecede etkili olduğu HT'nun ise etkisinin olmadığı bulundu .

**Tablo 4.5.** Hipertansiyon ve Proteinürinin Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesine Etkilerinin Değerlendirilmesi

| **GFH (ml/dk/1.73 $m^2$) ort±SDS (min-max)** | **Proteinüri ( $mg/m^2/sa$) n=19** | **Hipertansiyon (mm Hg) n=8** |
|---|---|---|
| **Genel ortalama**<br>Tez başlangıcı<br>Tez sonu | 42.21±20.34(9.7-89.5)<br>41.77±20.23(16.2-88.1)<br>39.54±19.56(16.2-88) | 40.87±20.16(9.7-76.6)<br>37±22.31(16.2-71.8)<br>35.85±19.22 (9.7-63.6) |
| **P** | **p=0.027** | **P=0.710** |

**Ort±SDS:** Ortalama±standart sapma

## 4.4. OLGULARDA KRONİK BÖBREK HASTALIĞINA BAĞLI GELİŞEN KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRMESİ

### 4.4.1. Olguların Antropometrik Özelliklerinin Değerlendirmesi

Tablo 4.6'da tüm grupların boy SDS'larının değerlendirmeleri gösterilmiştir. Boy kısalığı en sık diyaliz olgularında (%55) görüldü. Böbrek nakli olgularının boy

SDS'larının diyaliz olgularına göre istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.

**Tablo 4.6.** Diyaliz öncesi, Diyaliz ve Böbrek Nakli Olgularının Boy SDS'larının Değerlendirilmesi

| | **Boy kısalığı sıklığı** | | **Boy SDS ort±SDS (min-max)** |
|---|---|---|---|
| **Diyaliz öncesi (21)** | 7 (%33.3) | Genel ortalama<br>Tez başlangıcı<br>Tez sonu | -1.14±1.22(-3.65-1.35)<br>-1.27±1.20 (-3.42-1.17)<br>-1.06±1.31(-3.65-1.35) |
| **Diyaliz (20)** | 11 (%55) | Genel ortalama<br>Tez başlangıcı<br>Tez sonu | -1.98±2.23 (-7.1-3.1)<br>-1.68±2.35 (-7.1-3.1)<br>-2.3±2.3 (-6.4-1.83) |
| **Böbrek nakli (27)** | 12 (%44.4) | Genel ortalama<br>Tez başlangıcı<br>Tez sonu | -1.69±2.1 (-6.8-3.6)<br>-1.87±2.21 (-6.7-3.31)<br>-1.43±1.68 (-4.06-3.6) |
| **P değeri** | | | p=0.56[1]<br>p=0.581[2]<br>**p=0.046[3]** |

[1] diyaliz öncesi ve diyaliz [2]diyaliz öncesi ve böbrek nakli [3]diyaliz ve böbrek nakli ort±SDS: ortalama±standart sapma

Tablo 4.7'de tüm grupların ortalama VKİ, VKİ SDS'ları ve VKİ persentilleri gösterilmiştir. Diyaliz öncesi olguların % 42.8'i, diyaliz olgularının %65'i ve böbrek nakli olgularının %14.8'i düşük kilolu idi. Obezite diyaliz öncesi olguların %4.7'sinde, diyaliz olgularının %5'inde ve böbrek nakli olgularının %11.1'de görüldü. Kilo fazlalığı diyalizdeki bir olguda görülürken böbrek nakli olgularının %18.5'inde görüldü.

Olguların VKİ, VKİ SDS'ları ve VKİ persentilleri değerlendirildiğinde böbrek nakli olgularının diyaliz olgularına göre VKİ'leri, VKİ SDS'ları ve VKİ persentillerinin istatiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu. Ayrıca böbrek nakli olgularının VKİ'lerinin diyaliz öncesi olgulara göre de istatiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı.

**Tablo 4.7.** Diyaliz öncesi, Diyaliz ve Böbrek Nakli Olgularının ortalama VKİ, VKİ SDS ve VKİ persentili Değerlendirmesi

| | | **VKİ(kg/m$^2$) ort±SDS (min-max)** | **VKİ SDS ort±SDS (min-max)** | **VKİ persentil ort±SDS (min-max)** |
|---|---|---|---|---|
| **Diyaliz Öncesi (21)** | **Genel ortalama** | 16.68±2.51 (12.4-23.47) | -0.62±1.45 (-4.11-4.16) | 33.43±27.31 (1-100) |
| | **Tez başlangıcı** | 16.62±2.51 (12.64-23.33) | -0.46±1.25 (-4.11-4.16) | 38.41±26.9 (1-100) |
| | **Tez sonu** | 16.89±2.72 (13.72-23.47) | -0.71±1.58 ( -3-4.1) | 30.74±20.98 (1-100) |
| **Diyaliz (20)** | **Genel ortalama** | 15.69±1.62 (12.64-19.67) | -1.22±1.52 (-4.35-2.1) | 27.22±0.45 (1-98.19) |
| | **Tez başlangıcı** | 15.60±1.98 (12.64-19.67) | -1.46±1.63 (-3.9-2.1) | 22.79±30.49 (1-98.19) |
| | **Tez sonu** | 15.82±1.55 (13-18.95) | -1.14±1.5 (-4.35-1.34) | 25.62±26.65 (1-90.99) |
| **Böbrek nakli (27)** | **Genel ortalama** | 19.03±3.24 (13.57-30.59) | 0.08±1.40 (-4.11-2.75) | 55.70±31.21 (1-99.7) |
| | **Tez başlangıcı** | 18.93±2.86 (13.57-26.37) | 0.18±.40 (-4.11-2.37) | 57.7±29.63 (1-99.1) |
| | **Tez sonu** | 19.82±3.97 (14.49-30.59) | 0.03±1.45 (-3.43-2.75) | 53.34±32.89 (1-99.7) |
| **P değeri** | | p=0.961[1]<br>**p=0.041[2]**<br>**p=0.015[3]** | p=0.65[1]<br>p=0.32[2]<br>**p=0.04[3]** | p=0.96[1]<br>p=0.06[2]<br>**p=0.02[3]** |

[1] diyaliz öncesi ve diyaliz [2]diyaliz öncesi ve böbrek nakli [3]diyaliz ve böbrek nakli
ort±SDS: ortalama±standart sapma

### 4.4.2. Anemi Değerlendirmesi

Tablo 4.8'de tüm grupların anemi sıklığı, nedenleri ve tedavi seçenekleri gösterilmiştir. Aneminin en sık görülen nedenleri diyaliz olgularında EPO eksikliği, diyaliz öncesi olgularında EPO eksikliği ile birlikte kronik hastalık anemisi ve böbrek nakli olgularında demir eksikliği, kronik hastalık anemisi ve EPO eksikliği idi.

**Tablo 4.8.** Anemi Sıklığı, Nedenleri ve Tedavisi

| | **Diyaliz Öncesi (21)** | **Diyaliz (20)** | **Böbrek Nakli (27)** |
|---|---|---|---|
| **İzlem süresince anemi gelişme sıklığı** | 11(%52.3) | 20 (%100) | 13 (%48.1) |
| **Nedenleri** | | | |
| - demir eksikliği | 6 (%54.5) | 6 (%30) | 4 (%30.8) |
| - kronik hastalık anemisi, EPO eksikliği | 11 (%100) | 20 (%100) | 4 (%30.8) |
| -primer hastalığın kemik iliği tutulumu | | 1 (%5) | 1 (%7.6) |
| -kemik iliği baskılanması | | | 2 (%15.4) |
| -parvovirüs enfeksiyonu | | | 2 (%15.4) |
| **Tedavi** | | | |
| -EPO | 3 (%27.2) | 19 (%95) | 3 (%23) |
| -demir desteği | 6 (%54.5) | 6 (%30) | 4 (%30.7) |
| -ilaç dozu azaltılması | | | 1 (%7.6) |
| -parvovirüs tedavisi | | | 2 (%15.3) |

Eritropoetin tedavisi sadece bir hastaya darbopoetin olarak kullanıldı. Bir hasta dışında tüm hastalara ağızdan demir tedavisi verildi.

#### 4.4.2.1. Anemi Parametrelerinin Karşılaştırması

Tablo 4.9'da tüm grupların iki yıllık izlemdeki ortalama Hb, hemotokrit, ferritin ve TS düzeyleri gösterilmiştir.

Diyaliz olgularının diyaliz öncesi ve böbrek nakli olgularına göre ortalama Hb ve hemotokrit değerlerinin istatiksel olarak anlamlı düşük, ferritin düzeylerinin

ise istatiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı. Ferritin yüksekliği bulunan 9 diyaliz olgusunun birinde kronik karaciğer hastalığı, birinde intravenöz demir tedavisi kullanım öyküsü mevcutken diğerlerinde kan transfüzyonu öyküsü mevcuttu. Transferin saturasyonları açısından gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

**Tablo 4.9.** Anemi Parametrelerinin Değerlendirmesi

| | **Hb (g/dl) ort±SDS (min-max)** | **Hemotokrit(%) ort±SDS (min-max)** | **Ferritin (ng/ml) ort±SDS (min-max)** | **TS (%) ort±SDS (min-max)** |
|---|---|---|---|---|
| **Diyaliz öncesi (21)** | 11.30±1.72 (6.9-16) | 33.37±5.2 (20.5-48.4) | 94.52±170.10 (8-1198) | 23.16±14.53 (4-95.8) |
| **Diyaliz (20)** | 9.62±1.94 (4.8-15.2) | 28.47±5.85 (14.8-46.1) | 389.60±447.20 (10-2119) | 32.50±17.64 (6-93.7) |
| **Böbrek Nakli (27)** | 11.95±1.88 (4.8-16.2) | 35.52±5.69 (14.1-49.3) | 114.03±176.30 (4-1154) | 25.30±18.72 (2-98) |
| **P** | **p=0.0081**[1] p=0.586[2] **p=0.0002**[3] | **p=0.0027**[1] p=0.631[2] **p=0.001**[3] | **P=0.021**[1] p=0.986[2] **p=0.039**[3] | p=0.585[1] p=0.991[2] p=0.553[3] |

[1]diyaliz öncesi ve diyaliz [2]diyaliz öncesi ve böbrek nakli [3]diyaliz ve böbrek nakli
ort±SDS: ortalama±standart sapma

#### 4.4.2.2. Folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırması

Tablo 4.10'da tüm grupların ortalama serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri gösterilmiştir. Folik asit ve vitamin B12 eksikliği en sık diyaliz öncesi olgularda görüldü.

Diyaliz öncesi, diyaliz ve böbrek nakli olgularının ortalama serum folik asit ve vitamin B12 düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Folik asit ve vitamin B12 eksikliğinin beslenme yetersizliği ve amiloidoza ikincil gastrointestinal sistemden emilim bozukluğuna bağlı geliştiği görüldü. Folik asit

eksikliği olan olgular ağızdan folik asit desteği ile tedavi edilirken vitamin B12 eksikliği olan olgulara beslenme önerilerinde bulunuldu.

**Tablo 4.10.** Folik asit ve Vitamin B12 Düzeylerinin Değerlendirmesi

| | **FolikAsit (ng/ml) ort±SDS (min-max)** | **Vitamin B12 (pg/ml) ort±SDS (min-max)** | **Folik asit eksikliği (<3.1 ng/ml)** | **Vitamin B12 eksikliği (<126.5 pg/ml)** |
|---|---|---|---|---|
| **Diyaliz öncesi (21)** | 5.32±2.58 (2.37-11.9) | 222.11±70.09 (103-446) | 5 (%23.8) | 2 (%9.52) |
| **Diyaliz (20)** | 7.17-5.29 (2-20) | 468.50±320.45 (102-1500) | 4 (%20) | 1 (%5) |
| **Böbrek nakli (27)** | 4.89±2.22 (1.29-20) | 280.13±97.76 (131-608) | 2 (%7.4) | 0 (%0) |
| **P** | p=0.329[1] p=0.751[2] p=0.220[3] | p=0.083[1] p=0.956[2] p=0.162[3] | | |

[1]diyaliz öncesi ve diyaliz [2] diyaliz öncesi ve böbrek nakli [3] diyaliz ve böbrek nakli
ort±SDS: ortalama ±standart sapma

### 4.4.3. Kemik ve Mineral Metabolizması Bozukluklarının Değerlendirmesi

Tablo 4.11'de tüm grupların kemik ve mineral metabolizması bozukluğunun sıklığı, nedenleri ve tedavi seçenekleri gösterilmiştir. Kemik ve mineral metabolizması bozukluğunun en sık görülen nedenleri diyaliz olgularında PTH yüksekliği iken diyaliz öncesi ve böbrek nakli olgularında D vitamini metabolizması bozukluğu idi. Adinamik kemik hastalığı diyaliz olgularının sadece birinde görüldü. Hiperfosfatemisi olan olgulara fosfor bağlayıcı ilaçlar verilirken PTH yüksekliği olanlara aktif D vitamini (kalsitriol) tedavisi başlandı. D vitamini metabolizması bozukluğu olan tüm hastalara ağızdan D vitamini desteği (kolekalsiferol) verildi.

**Tablo 4.11.** Kemik ve Mineral Metabolizması Bozukluğunun Sıklığı, Nedenleri ve Tedavileri

| | **Diyaliz öncesi (21)** | **Diyaliz (20)** | **Böbrek nakli (27)** |
|---|---|---|---|
| **İzlem boyunca gelişme sıklığı** | 20 (%95.2) | 20 (%100) | 27 (%100) |
| **Nedenleri** | | | |
| - Hipokalsemi | 4 (%20) | 14 (%70) | 2 (%7.4) |
| - Hiperfosfatemi | 5 (%25) | 17 (%85) | |
| - Hipofosfatemi | - | | 3 (%11.1) |
| - PTH yüksekliği | 3 (%15) | 18 (%90) | |
| - ALP yüksekliği | - | 11 (%55) | |
| - ALP düşüklüğü | - | 1 (%5) | |
| - Dvitamini metabolizması bozukluğu | 15 (%75) | 13 (%65) | 27 (%100) |
| * yetersizliği (20-30 pg/ml) | 11 (%55) | 7 (%35) | 12 (%44.4) |
| * eksikliği (<20 pg/ml) | 4 (%20) | 6 (%30) | 15 (%55.6) |
| **Tedavi** | | | |
| 1. Hiperfosfatemi | | | |
| * Ca asetat | 3 (%60) | 14 (%82.3) | |
| * Sevelamer | 2 (%40) | 3 (%17.7) | |
| 2. Joule solusyonu | | | 3 (%11.1) |
| 3. PTH yüksekliği | 3 (%100) | 18 (%100) | |
| * kalsitriol | | | |
| 4. D vit eks/ yet | 15 (%100) | 13 (%100) | 27 (%100) |
| * D $vit_3$ desteği | | | |

Tablo 4.12'de tüm grupların ortalama serum Ca, P, ALP, PTH değerleri ve kalsiyum fosfor çarpımları gösterilmektedir.

**Tablo 4.12.** Serum Ca, P, ALP, PTH ve D vitamini değerleri ile kalsiyum fosfor çarpımları

| | **Ca (mg/dl) ort±SDS (min-max)** | **P (mg/dl) ort±SDS (min-max)** | **CaxP ort±SDS (min-max)** | **ALP (IU/L) ort±SDS (min-max)** | **PTH (pg/ml) ort±SDS (min-max)** | **D vitamini (mcg/L) ort±SDS (min-max)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Diyaliz öncesi(21)** | 9.39±0.57 (7.34-10.5) | 5.32±1.05 (3.2-9.6) | 49.85±9.77 (28.10-7.53) | 190.66±81.33 (19.1-428) | 176.58±149.07 (32.1-793) | 26.45±19.9 (5.2-104.3) |
| **Diyaliz(20)** | 8.76±0.83 (6.2-10.10) | 5.91±1.85 (2-15) | 52.04±17.08 (16.2-135.5) | 286.49±193.88 (36-1061) | 665.91±674.74 (28.8-3539) | 22.22±15.52 (4.8-90) |
| **Böbrek nakli (27)** | 9.47±0.51 (7.2-11.1) | 4.73±0.82 (2.5-7.3) | 44.09±8.09 (21.7-67.16) | 185.49±100.94 (37-553) | 130.12±139.50 (24.7-854) | 21.64±11.6 (4.2-87.4) |
| **P** | **p=0.021[1]** p=0.956[2] **p=0.002[3]** | P=0.232[1] p=0.125[2] **p=0.001[3]** | P=0.656[1] p=0.224[2] **p=0.029[3]** | P=0.375[1] p=0.527[2] **p=0.042[3]** | **p<0.0001[1]** p=0.527[2] **p<0.001[3]** | P=0.937[1] p=0.974[2] p=0.910[3] |

[1]diyaliz öncesi ve diyaliz [2] diyaliz öncesi ve böbrek nakli [3] diyaliz ve böbrek nakli
ort±SDS: ortalama±standart sapma

Hipokalsemi diyaliz öncesi olguların % 20'sinde, diyaliz olgularının %70'inde ve böbrek nakli olgularının %7.4'ünde görüldü. Hipokalsemi diyaliz olgularının 7'sinde ve böbrek nakli olgularının 2'sinde hipoalbüminemiye bağlı gelişti. Tüm gruplar değerlendirildiğinde ortalama serum Ca değerlerinin diyaliz olgularında diyaliz öncesi ve böbrek nakli olgularına göre istatiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı.

Hiperfosfatemi diyaliz olgularının %85'inde, diyaliz öncesi olguların ise %25'inde bulundu. Hipofosfatemi sadece böbrek nakli olan 3 hastada mevcuttu. Tüm gruplar değerlendirildiğinde ortalama serum fosfor düzeylerinin diyaliz olgularında böbrek nakli olgularına göre istatiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu.

Tüm gruplar arasında ortalama CaxP değerlerinin diyaliz olgularında böbrek nakli olgularına göre istatiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı.

Serum ALP yüksekliği diyaliz olgularının %55 görülürken ALP düşüklüğü bir hastada görüldü. Diyaliz olgularında ortalama serum ALP düzeyleri böbrek nakli olgularına göre istatiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Serum PTH hormon düzeylerinin diyaliz olgularında diyaliz öncesi ve böbrek nakli olgularına göre istatiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gösterildi.

Serum D vitamini düzeyleri diyaliz öncesi, diyaliz ve böbrek nakli olguları arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

### 4.4.4. Hipertansiyon Değerlendirmesi

Tablo 4.13'te tüm grupların HT sıklığı, kullanılan ilaç sayıları ve son organ hasarlarına ait veriler gösterilmiştir. HT sıklığı diyaliz ve böbrek nakli olgularında diyaliz öncesi olgulara göre yüksek bulundu. Çalışmamızda olguların bazılarının birden fazla grupta yer alması, her olgunun aynı grupta birden fazla ölçümünün olması nedeniyle gruplar arası karşılaştırma yapılamadı fakat gruplar arasında HT gelişme riski olasılığı hesaplandı. Tüm gruplar HT görülme riski açısından değerlendirildiğinde diyaliz öncesi olgulara göre diyaliz olgularında 2.98 kat, böbrek nakli olgularında ise 8.47 kat HT gelişme riski olduğu bulundu.

**Tablo 4.13.** Olguların HT sıklığı, Son Organ Hasarları ve Kullandıkları İlaç Sayıları

| | **Diyaliz Öncesi (21)** | **Diyaliz (20)** | **Böbrek Nakli(27)** |
|---|---|---|---|
| **Hipertansiyon sıklığı** | 8 (%38) | 14 (%70) | 20 (%74) |
| - kullanılan ilaç sayısı ort±SDS (min-max) | 1.71±1.12 (1-4) | 2.66± 1.37 (1-4) | 2.09±1.15 (1-5) |
| -sol ventrikül kitle indeksi ort±SDS (min-max) | 36.05±7.14 (23-59) | 41.08±14.8 (22-77) | 42.98±13.12 (22.9-76) |
| - hipertansif retinopati | 0 (%0) | 4 (%28.5) | 3 (%15) |

### 4.4.5. Dislipideminin Değerlendirmesi

Tablo 4.14'te tüm grupların dislipidemi sıklığı, tipleri ve tedavi seçenekleri gösterilmiştir. Dislipidemi en sık diyaliz olgularında görüldü. Diyaliz öncesi olgularda HDL düşüklüğü, LDL ve TG yüksekliği aynı oranda görülürken diyaliz olgularında en sık HDL düşüklüğü ve TG yüksekliği, böbrek nakli olgularında ise en sık TG yüksekliği saptandı. Nefrotik sendroma bağlı dislipidemi diyaliz öncesi olguların birinde ve diyaliz olgularının ikisinde görülürken böbrek nakli sonrası 1 hastada sirolimusa bağlı gözlendi. Dislipidemisi olan olgularda obeziteye diyaliz

öncesi ve diyalizde birer olguda rastlanırken böbrek naklinde iki olguda rastlandı. Dislipidemisi olan olguların hepsine beslenme önerilerinde bulunuldu; ilaç tedavisi diyaliz öncesi olguların %27.27'sine, diyaliz olgularının %20'sine ve böbrek nakli olgularının %5.9'una başlandı.

**Tablo 4.14.** Dislipidemi Sıklığı, Tipleri ve Tedavileri

| | **Diyaliz Öncesi (21)** | **Diyaliz (20)** | **Böbrek nakli (27)** |
|---|---|---|---|
| **Sıklığı** | 11 (%52.4) | 15 (%75) | 17 (%62.9) |
| **Tipleri** | | | |
| - HDL düşüklüğü | 6 (%54.5) | 11(%73.3) | 6 (%35.2) |
| -LDL yüksekliği | 6 (%54.5) | 10 (%66.6) | 6 (%35.2) |
| -TG yüksekliği | 6 (%54.5) | 11 (%73.3) | 12 (%70.5) |
| **Tedavi** | | | |
| -İlaç kullanımı | 3 (%27.27) | 3(%20) | 1 (%5.9) |
| Omega 3+statin+gemfibrozit | 2 | 1 | |
| Gemfibrozit | 1 | | |
| Omega 3 | | 1 | |
| Omega 3+statin | | 1 | 1 |

Tablo 4.15'te tüm grupların ortalama serum lipit düzeyleri gösterilmiştir. Olguların ortalama serum HDL, LDL, TG ve total kolesterol düzeyleri arasında her üç grupta istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 4.15**. Serum Lipitlerinin Değerlendirmesi

| | **Total Kolesterol(mg/dl) ort±SDS (min-max)** | **HDL (mg/dl) ort±SDS (min-max)** | **LDL (mg/dl) ort±SDS (min-max)** | **TG (mg/dl) ort±SDS (min-max)** |
|---|---|---|---|---|
| **Diyaliz öncesi (21)** | 156.34±50.17 (89-458) | 41.53±11.77 (21.4-76) | 92.13±41.69 (40-337) | 133.68±99.34 (40-553) |
| **Diyaliz (20)** | 182.88±51.46 (100-339) | 41.44±17.45 (15-115) | 101.23±37.27 (11.2-235) | 181.23±109.59 (44-514) |
| **Böbrek nakli (27)** | 159.06±41.39 (74-315) | 46.84±18.41 (19.7-131.8) | 86.86±26.94 (29.1-171) | 135.6±68 (32-368) |
| **P** | p=0.865[1] p=0.990[2] p=0.784[3] | p=0.817[1] p=0.303[2] p=0.072[3] | p=0.976[1] p=0.734[2] p=0.847[3] | p=0.187[1] p=0.973[2] p=0.190[3] |

[1]diyaliz öncesi ve diyaliz [2]diyaliz öncesi ve böbrek nakli [3]diyaliz ve böbrek nakli
ort±SDS: ortalama±standart sapma

### 4.4.6. Glukoz metabolizması ve İnsülin Direncinin Değerlendirmesi

Tablo 4.16'da tüm grupların insülin direnci ve glukoz metabolizması değerlendirmesine ait veriler gösterilmiştir. İnsülin direnci diyaliz öncesi olguların %4.7'sinde, diyaliz olgularının %10'unda ve böbrek nakli olgularının %29.6'sında görüldü. Böbrek nakli olgularının diyaliz öncesi ve diyaliz olgularına göre açlık insülin değerlerinin ve IR-HOMA'larının istatiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirlendi. İki olgu tez başlangıcında DM tanısı ile izlenmekteydi. Nakil sonrası ilk ayda 2 olgu DM gelişti. DM gelişen tüm olgular insülin ile tedavi edildi.

**Tablo 4.16.** Olguların İnsülin Direnci ve Glukoz Metabolizması Değerlendirmesi

| | **Açlık kan şekeri(mg/dl) ort±SDS (min-max)** | **Açlık İnsülin (IU/ml) ort±SDS (min-max)** | **IR- HOMA ort±SDS(min-max)** |
|---|---|---|---|
| **Diyaliz öncesi(21)** | 84.47±8.34 (70-105) | 12.15±5.4 (3.5-23.4) | 2.09±1.00 (0.49-4.4) |
| **Diyaliz(20)** | 83.63±9.78 (64-116) | 10.84±5.9 (2.5-34) | 1.73±0.78 (0.43-3.72) |
| **Böbrek nakli (27)** | 88.16±10.56 (63-122) | 18.58±10.1 (6.3-58) | 3.33±1.98 (1.2-10.8) |
| **P** | p=0.976[1] p=0.352[2] p=0.648[3] | P=0.433[1] **p=0.003[2]** **p=0.0003[3]** | p=0.516[1] **p=0.017[2]** **p=0.002[3]** |

[1]diyaliz öncesi ve diyaliz [2] diyaliz öncesi ve böbrek nakli [3] diyaliz ve böbrek nakli ort±SD: ortalama±standart sapma

### 4.4.7. Metabolik Asidoz Değerlendirmesi

Tablo 4.17'de tüm grupların metabolik asidoz sıklığı ve tedavi seçenekleri gösterilmiştir. Metabolik asidoz en sık diyaliz öncesi olgularda görülürken böbrek nakli olgularından barsaklardan mesane augmentasyonu yapılmış olan bir hastada gelişti.

**Tablo 4.17.** Metabolik Asidoz Sıklığı ve Tedavileri

| | **Diyaliz Öncesi (21)** | **Diyaliz (20)** | **Böbrek Nakli (27)** |
|---|---|---|---|
| **Sıklığı** | 12 (%57.1) | 10 (%50) | 1 (%3.7) |
| **Tedavisi** -antiasidoz -sodyum bikarbonat -scholl solüsyonu | 12 (%100) | 7 (%70) 2 (%20) 1 (%10) | 1 (%100) |

Tablo 4.18'de tüm grupların ortalama pH, HCO3 ve BE değerleri gösterilmiştir. Diyaliz öncesi olguların diyaliz olgularına göre ortalama pH'larının istatiksel olarak anlamlı düşük olduğu belirlendi.

**Tablo 4.18.** Metabolik Asidoz Verilerinin Değerlendirmesi

| | **pH ort±SDS (min-max)** | **$HCO_3$ (mmol/L) ort±SDS (min-max)** | **BE ort±SDS (min-max)** |
|---|---|---|---|
| **Diyaliz Öncesi (21)** | 7.32±0.04 (7.12-7.43) | 19.68±3.51 (9.9-36.7) | -6.59±3.56 (-21.1-1) |
| **Diyaliz (20)** | 7.35±0.05 (7.17-7.52) | 21.12±4.14 (7.6-34.6) | -4.12±5.03 (-23.4-4.2) |
| **Böbrek Nakli (27)** | 7.34±0.03 (7.27-7.44) | 20.94±2.04 (17-25.7) | -3.89±2.37 (-9.6-0.7) |
| **P** | **p=0.028**[1] p=0.591[2] p=0.537[3] | p=0.934[1] p=0.975[2] p=0.997[3] | p=0.443[1] p=0.188[2] p=0.686[3] |

[1]diyaliz öncesi ve diyaliz [2] diyaliz öncesi ve böbrek nakli [3] diyaliz ve böbrek nakli
ort±SDS: ortalama±standart sapma

### 4.4.8. Diyaliz Öncesi, Diyaliz ve Böbrek Nakli Olgularının Hastaneye Yatışlarının Değerlendirmesi

Tablo 4.19'da tüm grupların hastaneye yatış verilerinin değerlendirmesi gösterilmiştir. Hastaneye en sık diyaliz olgularının yattığı görüldü. Diyaliz olgularının diyaliz öncesi olgulara göre istatiksel olarak anlamlı derecede fazla hastaneye yatığı bulundu.

**Tablo 4.19.** Hastaneye Yatış Verilerinin Değerlendirmesi

| | **Diyaliz Öncesi (21) median (min-max)** | **Diyaliz (20) median (min-max)** | **Böbrek nakli (27) median (min-max)** | **P** |
|---|---|---|---|---|
| **Yatan hasta sayısı** | 13 (%61.9) | 17 (%85) | 17 (%62.9) | |
| **Toplam yatış sayısı** | 20 | 61 | 41 | |
| **Ortanca yatış sayısı** | 1 (0-6) | 3 (0-7) | 2 (0-6) | **p=0.016**[1] p=0.132[2] p=0.290[3] |

[1]diyaliz öncesi ve diyaliz [2] diyaliz öncesi ve böbrek nakli [3] diyaliz ve böbrek nakli

Tablo 4.20'de tüm grupların hastaneye yatış nedenleri gösterilmiştir.

Diyaliz öncesi olgularda en sık hastaneye yatış nedeni tanı ve tetkik amaçlıyken diyaliz olgularında enfeksiyon ve PD ile ilgili sorunlar, böbrek nakli olgularında ise enfeksiyonlar olarak belirlendi.

**Tablo 4.20.** Olguların Hastaneye Yatış Nedenleri

| **Toplam yatış sayıları** | **Diyaliz öncesi (20)** | **Diyaliz (61)** | **Böbrek nakli (41)** |
|---|---|---|---|
| **Tanı ve tetkik** | 11 (%55) | | |
| **Enfeksiyon**<br>-peritonit<br>-pnömoni<br>-APN<br>-kateter çıkış yeri enfeksiyonu<br>-selülit<br>-larenjit<br>-fistül yeri enfeksiyonu<br>-AGE<br>-CMV enfeksiyonu<br>- Parvovirüs enfeksiyonu<br>- EBV enfeksiyonu<br>- Gingivostomatit<br>-Su çiçeği<br>-Ateş etyolojisi<br>- Alt İYE | 7 (%35)<br><br><br>7 | 25 (%40.9)<br>7 (%28)<br>7 (%28)<br>4 (%16)<br>4 (%16)<br><br><br>1 (%4)<br>1 (%4)<br>1(%4) | 30 (%73.1)<br><br>1 (%3.3)<br>14 (%46.6)<br><br><br><br><br>1 (%3.3)<br>5 (%16.6)<br>3(%10)<br>2 (%6.6)<br>1 (%3.3)<br>1 (%3.3)<br>1 (%3.3)<br>1 (%3.3)<br>1 (%3.3) |
| **Ameliyat sonrası izlem** | 1 (%5) | 1 (%1.6) | 1 (%2.4) |
| **İlaç erüpsiyonu** | 1 (%5) | | |
| **PD ile ilgili sorunlar**<br>**- takılması**<br>**-eğitim**<br>**-revizyon** | | 21 (%34.4)<br>8 (%38.1)<br>8 (%38.1)<br>5 (%23.8) | |
| **Volüm yükü** | | 8 (%13.1) | |
| **Hemodiyalize geçiş** | | 2 (%3.2) | |
| **Hipotansiyon** | | 2 (%3.2) | |
| **Perikardiyal tamponad** | | 1 (%1.6) | |
| **AAA atak** | | 1 (%1.6) | 4 (%9.7) |
| **Kreatinin artışı** | | | 5 (%12.1) |
| **Akut karın** | | | 1 (%2.4) |

## 4.5. BÖBREK NAKLİ OLGULARININ VERİLERİ

Tablo 4.21'de böbrek nakli olan olguların verileri gösterilmiştir. Tezin başlangıcında böbrek nakli olan 21 olgu vardı. Bu olguların ortalama izlem süresi 8.15±7.32 ay (0.5-20) idi. İki yıllık izlemde 6 hastaya canlı vericiden böbrek nakli yapıldı. Böbrek nakli olan tüm olgular değerlendirildiğinde %88.8'inin canlı vericiden böbrek nakli olduğu saptandı ve canlı vericilerin ¾'nün anne kaynaklı olduğu belirlendi.

İndüksiyon tedavisi tüm kadavra nakillerine ve canlıdan yapılan nakillerden sadece ABO uyumsuz böbrek nakli olan iki hastaya uygulandı.

**Tablo 4.21.** Böbrek Nakli Olgularının Değerlendirmesi

| | **Canlı Verici (24)** | **Kadavra (3)** | **Toplam (27)** |
|---|---|---|---|
| İndüksiyon tedavisi (basiliximab) | 2 (%8.3) | 3 (%100) | |
| İdame tedavisi | 24 | 3 | 27 (%100) |
| -MMF | 24 | 3 | 27 (%100) |
| -TCR | 21 | 3 | 24 (%88.8) |
| -Steroid | 24 | 3 | 27 (%100) |
| -Sirolimus | 3 | - | 3 (%11.2) |

Tablo 4.22'de böbrek nakli olgularında karşılaşılan komplikasyonlar gösterilmiştir. Böbrek nakline sonrasında en sık görülen komplikasyon HT idi. Enfeksiyonlar ikinci en sık nedeni oluşturdu. En sık bakteriyel enfeksiyon nedeni APN iken viral enfeksiyon nedeni CMV enfeksiyonu idi. CMV enfeksiyonu ortalama 3.3±2.3 (2-6) ayda görüldü. Anemi en sık görülen hematolojik komplikasyondu. Lökopeni, 2 hastada ilaca bağlı kemik iliği baskılanması ve 1 hastada ise viral enfeksiyona (herpetik gingivostomatit) bağlı gelişti. Lökopeni tedavisinde 3 hastada ilaç dozları azaltılırken 1 hastaya G-CSF tedavisi verildi. Sadece bir hastada EBV enfeksiyonuna ikincil PTLD gelişti, immünsüpresifleri kesilen ve kemoterapi başlanan hasta maligniteye ikincil olarak kaybedildi. Böbrek nakli sonrası 3 hastada cerrahi komplikasyon görüldü. Kanama ve UV darlık cerrahi olarak tedavi edildi. Akut hücresel red böbrek nakli olgularının üçünde görüldü. Akut

red görülme zamanı ortalama 7.66 ay (6-9) idi. Hastaların birinde CMV enfeksiyonu ilişkili akut hücresel red olabileceği düşünüldü, diğer iki hastada olası neden belirlenemedi.

**Tablo 4.22.** Böbrek Nakli Komplikasyonları

| **Komplikasyonlar** | **Sıklığı** |
|---|---|
| **Hipertansiyon** | 20 (%74) |
| **Enfeksiyonlar** | 15 (%55.5) |
| **Hematolojik komplikasyonlar**<br>-anemi<br>-lökopeni | 16 (%59.2)<br>13 (%81.2)<br>3 (%18.8) |
| **Diabetes Mellitus** | 4 (%14.8) |
| **Cerrahi komplikasyon**<br>- lenfosel<br>-kanama<br>-UV darlık | 3 (%11.1)<br>1<br>1<br>1 |
| **Akut rejeksiyon**<br>- akut hücresel red | 3 (%11.1)<br>3 |
| **Malignite**<br>-PTLD | 1(%3.7)<br>1 |
| **Mortalite** | 1 (%3.7) |

# 5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı erişkinlerin yanı sıra çocuklarda da prevelansı giderek artan önemli bir toplum sağlığı sorunudur.

Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı, SDBY ve böbrek nakli tanıları ile izlenen hastaların %60'a yakınını erkek çocuklar oluşturmuştur. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan KBH epidemiyolojisi çalışmalarının hemen hemen tümünde erkek çocukların daha fazla olduğu bilinmektedir.

Çocukluk çağında kronik böbrek hastalığı nedenleri ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte sıklıkla böbreklerin ve üriner yolun doğumsal anomalilerine bağlı olduğu bildirilmektedir. Çok sayıda çocuk hastayı içeren epidemiyolojik çalışmalarda böbreklerin ve üriner yolun doğumsal anomalilerinin sıklığı %36-59 oranında bulunmuştur (8, 101-104). Çalışmamızda izlem grubunun %47'sinde böbreklerin ve üriner yolun doğumsal anomalilerinin en sık neden olduğu saptandı. Anomalilerin ¼'ni VÜR oluştururken alt üriner sistem anomalileri (5 hastada PUV, 6 hastada NNNM) bu grubun %40'ında (toplam çalışma grubunun %19'unda) görüldü. Alt üriner sistem anomalilerinin bu denli yüksek oranda görülmesi ilginç bir bulgu olarak yorumlandı. Benzer olarak ülkemizde Bek ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalığının epidemiyolojisini içeren çok merkezli çalışmasında nörojenik mesane hastaların %15'inde primer neden olarak saptanmıştır (6). Avrupa'dan yapılan çalışmalarda ise nörojenik mesaneye ikincil KBH sıklığı %4 oranında bildirilmektedir (101, 102). Bu farklılığın ülkemizde alt üriner sistem anomalilerine geç tanı konması, uygun izlem ve tedavi yaklaşımlarının yapılmaması, bu çocukların nefroloji merkezlerine ancak KBH'nın ileri evrelerinde ulaşabilmeleri nedeniyle olabileceği düşünüldü. Ayrıca ülkemizde akraba evliliği sıklığının yüksek olması nedeniyle alt üriner sistem anomalilerinin genetik bir temeli olabileceğini akla getirmiştir.

Kronik böbrek hastalığının SDBY'ne ilerlemesi kaçınılmazdır. İki yıllık izlemde hastalarımızın 1/3'inde KBH evresinde ilerleme olduğu görüldü (Tablo 4.3, Tablo 4.4). Kronik böbrek hastalığının ilerlemesinden sorumlu olabileceği düşünülen proteinüri ve HT açısından değerlendirildiğinde hastalarımızda GFH'nın azalmasında proteinürinin istatiksel olarak anlamlı etkisinin olduğu saptandı. Hipertansiyonun ise

katkısı olduğu gösterilemedi. Kronik böbrek hastalığının ilerlemesinde altta yatan böbrek hastalığının, HT'nun ve proteinürinin etkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (12, 24). Bu çalışmalardan farklı olarak Locatelli ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalığı olan erişkin hastalarda yaptıkları bir çalışmada HT 'nun etkisi tanımlayıcı analizlerde gösterilirken çoklu varyant analizinde gösterilememiştir (9). Çalışmamızda KBH'nın ilerlemesinde HT'nun katkısının bulunmaması olgularımızın izlem süresinin kısa olmasına, hasta sayısının azlığına, KBH'nın glomerüler hastalıklardan çok böbrek ve üriner yolun doğumsal anomalilerine ikincil gelişmesine ve izlenen diyaliz öncesi hastaların evre III ve altında olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Kronik böbrek hastalığı büyümekte olan çocuklarda endokrin, hematopoetik, kardiyovasküler sistemleri etkileyerek pek çok komplikasyonun gelişmesine yol açmaktadır.

Büyüme geriliği KBH olan çocukların yaklaşık %35'ini etkileyen önemli bir komplikasyondur (24). Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda boy kısalığı beslenme yetersizliği, anemi ve metabolik asidoz gibi KBH'na bağlı komplikasyonlar sonucu ortaya çıkmakla birlikte esas sorun BH duyarsızlığı veya direncidir. Çalışmamızda boy kısalığı diyaliz hastalarının yarısından fazlasında, diyaliz öncesi hastaların da 1/3'inde görüldü (Tablo 4.6). Hastalarımızda boy kısalığının diyaliz öncesi dönemde bile çok yüksek oranda görülmesi primer hastalıklarının etkisini göstermektedir. Ağır su, tuz ve mineral kaybıyla seyreden doğumsal böbrek hastalıkları, nefronofitizis, sistinozis, hiperoksalüri, polikistik böbrek hastalığı gibi durumlar KBH'nın erken evrelerinden itibaren ciddi büyüme gelişme geriliğine yol açmakta, bu durum üreminin ağırlaşmasıyla daha da artmaktadır. Ayrıca çoğu otozomal resesif geçen bu hastalıklar ülkemizin sosyoekonomik düzeyinin düşük olduğu ailelerde ve hatta bölgelerde daha sık görülmektedir. Kronik böbrek hastalığı tedavisinin gerçekleşeceği üçüncü basamak merkeze ulaşmak, orada verilen tedaviyi anlayıp uygulamak ve idame ettirmek açısından çok ciddi sorunlar yaşayan bu hastaların önerilen beslenmeyi bile sağlayamadığı bilinen bir gerçektir. Bu nedenlerden dolayı ülkemizde yapılan çalışmalarda büyüme ve gelişme geriliği çok yüksek oranda görülmekte istenen standartları yakalayamamaktadır.

Diyaliz dönemine ciddi boy kısalığı ile gelen bu grubta ağır üremiye bağlı anemi, kemik ve mineral metabolizması bozuklukları, asidoz gibi ek faktörlerin etkisiyle yüksek oranda boy kısalığı görülmesi kaçınılmazdır. Ülkemizde son yıllarda daha sık uygulanan böbrek nakli büyüme üzerine olumlu etki yapan bir tedavi yöntemidir. Çalışmamızda böbrek nakli hastalarında boy SDS'nın anlamlı yüksek olması kısa izlemli az sayıda hasta ile yapılan bu çalışma da bile böbrek naklinin olumlu etkisini göstermiştir.

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda üremik toksinlerin yol açtığı iştahsızlık, enerji-protein alımlarının yetersizliği ve KBH'nın komplikasyonlarına bağlı malnütrisyon görülebilir. Çalışmamızda diyaliz öncesi hastaların % 43'ü ve diyaliz olgularının %65'inin düşük kilolu olduğu saptanmıştır. Ülkemizden Sözeri ve arkadaşlarının KBH olan çocuklarda yaptıkları çalışmada hastaların diyaliz öncesinde %20'sinin, diyalizde ise %68'inin düşük kilolu olduğu bildirilmiştir (105). Buna karşın İngiltere'den yapılan bir çalışmada diyaliz uygulanan çocukların %44'ünün VKİ persentillerinin 2'nin altında olduğu belirtilmiştir (106). Ayrıca çalışma grubumuzda VKİ, VKİ SDS ve VKİ persentil ortalamaları diyaliz grubunda böbrek nakli grubuna göre istatiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (Tablo 4.7). Bu veriler ülkemizde diyaliz öncesi ve özellikle diyaliz evresindeki KBH olan çocuklarda beslenme yetersizliğinin çok sık görülen bir sorun olduğunun, tanı anından itibaren bu hastalara yeterli beslenme desteğinin verilmeye başlanmasının gerekliliğini göstermiştir. Son evre böbrek yetmezliği geliştiğinde en kısa zamanda yapılacak böbrek naklinin hastaların beslenme bozukluğunu düzelteceği bu çalışma ile bir kez daha gösterilmiştir.

Diyaliz ve diyaliz öncesi hastalarda obezite %5 civarında iken böbrek nakli grubunda %11 bulunmuştur. Ülkemizde sağlıklı çocuklarda beslenme yetersizliği halen önemli bir sorundur. Kronik böbrek hastalığının bunun sıklığını arttırması kaçınılmazdır. Ancak bizim ülkemizde bile nakil hastalarının %19'unda kilo fazlalığı, %11'inde obezite saptanması bu komplikasyonlar açısından çok dikkatli olunması gerektiğini açık olarak göstermiştir. Nitekim NAPRTCS verilerine göre böbrek nakli olan çocuk hastaların ortalama VKİ'nin nakil sonrası ilk 6 ayda %11 arttığı gösterilmiştir (107). Boschetti ve arkadaşları ise böbrek nakli olan çocuk

hastalarda yaptıkları çalışmada nakil sonrası 6. ayda olguların %29'unda kilo fazlalığı veya obezite olduğunu göstermişlerdir (108).

KBH olan çocuklarda anemi %73-93 oranında bildirilen ve en sık EPO eksikliğine bağlı gelişen önemli bir komplikasyondur (38, 42). Çalışmamızda anemi diyaliz olgularının tamamında, diyaliz öncesi olguların ise yarısında görüldü (Tablo 4.8). Eritropoetin eksikliği diyaliz olgularının hepsinde, diyaliz öncesi ise %82'sinde anemiden sorumlu idi. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda aneminin ikinci sıklıktaki nedeni demir eksikliğidir. Diyaliz öncesi hastalarımızın %55'inde, diyalizdekilerin ise %30'unda demir eksikliği saptandı. Diyaliz öncesi hastaların yarısında demir eksikliğinin görülmesi zamanla GFH'nın düşmesi ile ortaya çıkan iştahsızlığa ve hiperfosfatemi tedavisinde kullanılan kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar nedeniyle demirin barsaklardan emiliminin azalmasına bağlı gelişmiş olabileceği düşünüldü. Ayrıca ülkemizde 0-5 yaş arası çocuklarda demir eksikliği sıklığının % 50 oranında bildirilmiş olması diyaliz öncesi hastalardaki demir eksikliği sıklığının yüksekliğine katkıda bulunabileceğini akla getirdi (109).

Böbrek nakli sonrası anemi demir eksikliği, İS ilaç kullanımı, kronik EPO tedavisinin nakil sonrası hemen kesilmesi ve nakil böbreğin yeterli çalışmamasına bağlı gelişen EPO eksikliği gibi nedenlere ikincil ortaya çıkabilir. Kausman ve arkadaşlarının böbrek nakli olan çocuklarda yaptıkları bir çalışmada anemi sıklığı %60 olarak bildirilirken en sık nedenin demir eksikliği (%34) olduğu bildirilmiştir (110). Çalışmamızda böbrek nakli sonrası anemi %48 olarak bulunurken en sık demir eksikliği, kronik hastalık anemisi ve EPO eksikliğine bağlı geliştiği görüldü. Sadece bir olgumuzda GFH düşüklüğüne bağlı EPO eksikliği vardı. Demir eksikliği böbrek nakli olgularımızın 1/3'inde saptandı. Böbrek nakli olgularında demir eksikliği nakil böbreğin iyi çalışmasına bağlı yeterli EPO üretimine karşın demirin yetersiz kalması sonucu ortaya çıkar. Çalışmamızda iki olguda idame tedavisinde kullanılan MMF'ye bağlı kemik iliği baskılanmansa bağlı anemi, iki olguda da parvovirüs enfeksiyonuna bağlı aplastik anemi tablosu gelişti. Hastalarımızda nakil sonrası 10 ve 11. aylarda gelişen bu tablo intravenöz immünglobülin ile başarıyla tedavi edildi.

Aneminin böbrek nakli olan olgularımızda diğer gruplara göre daha düşük oranda görülmesine rağmen olguların yaklaşık yarısını etkilemesi böbrek nakli olan

çocuklarda anemi açısından dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Böbrek nakli olan ve anemi görülen olgularda İS ilaçların kan düzeyleri yakından takip edilmeli ve viral enfeksiyonlar açısından rutin taramalar yapılmalıdır. Aplastik anemi tablosu gelişen hastalarda parvovirüs enfeksiyonunun araştırılması unutulmamalıdır. Demir eksikliğinin tüm gruplarda yüksek oranlarda saptanması hastalarımızın demir eksikliği açısından yakın izlenmesinin önemini göstermektedir. Ayrıca diyaliz öncesi ve diyaliz hastalarında EPO eksikliği ve kronik hastalık anemisi yanında mutlaka demir eksikliği akılda tutulmalıdır.

Tüm gruplardaki anemi değerlendirmesinde diyaliz olgularının en düşük Hb değerlerine sahip olduğu görüldü (Tablo 4.9). Bu durumun böbrek fonksiyon testlerindeki bozulma ile EPO üretiminin azalması, beslenme yetersizliğinin artması, üremiye bağlı eritrosit yaşam sürelerinin kısalması gibi geleneksel anemi nedenleri yanı sıra ülkemizde sağlık güvencesi kurallarına göre hastalara EPO tedavisinin uluslar arası standartlarda önerilen düzeyin (Hb < 11 g/dl) altında Hb seviyelerinde (Hb < 10 g/dl) başlanabilmesi ve önerilen düzeyin (Hb >13 g/dl) altındaki Hb seviyelerinde kesilmesi ( Hb >12 g/dl) gerekliliğinin etkisinin olabileceği düşünüldü.

Anemi en sık ve ağır olarak diyaliz hastalarımızda görülmesine rağmen bu grupta ortalama serum ferritin düzeylerinin diğer gruplara göre istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu dikkat çekti (Tablo 4.9). Diyaliz olgularının %45'inde ferritin yüksekliği saptandı. Bu olguların birinde kronik karaciğer hastalığına, birinde intravenöz demir tedavisi kullanımına ve diğerlerinde kan transfüzyonlarına bağlı ferritin yüksekliği gelişti. Kronik böbrek hastalığı ve SDBY olan çocuklarda demir eksikliği tanısının konulmasında transferin satürasyonu ile birlikte serum ferritin düzeylerine bakılması gerekmektedir. Bu olgularda serum ferritin düzeyi yüksekliğinin demir eksikliği tanısını dışlamakta her zaman yeterli olmadığı akılda tutulmalı ve ferritin yüksekliğine yol açan nedenler ekarte edildikten sonra anemi tedavisi hakkında karar verilmelidir.

Kronik böbrek hastalığında zamanla glomerüler filtrasyon hızının düşmesi ile fosfor seviyelerinde artış, Ca seviyelerinde düşme ile birlikte ALP ve PTH düzeylerinde artış ortaya çıkar (57). Diyaliz öncesi hastalarımızın %95'inde, diyaliz olgularının ise tamanında kemik ve mineral metabolizması bozukluğu gelişti. En sık görülen bozukluk yüksek döngülü renal osteodistrofiydi (Tablo 4.11). Diyaliz

hastalarının serum PTH düzeyleri diyaliz öncesi ve böbrek nakli hastalarına göre istatiksel olarak anlamlı yüksek; serum Ca'ları anlamlı düşük bulundu. Ortalama serum fosfor düzeyleri ise diyaliz hastalarında böbrek nakli olanlara göre istatiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (Tablo 4.12). Bu sonuçlar ülkemizde fosfor bağlayıcı ve aktif D vitamini gibi ilaçların geri ödeme kapsamında KBH'na bağlı yüksek döngülü renal osteodistrofinin tedavisinde kullanılabilmesine rağmen en sık görülen komplikasyonun yüksek döngülü renal osteodistrofi olduğunu göstermiştir. Bunun için hastalar düzenli aralıklarla denetlenmeli ve renal osteodistrofi açısından yakın izlenmelidirler. Çalışma grubumuzda sadece bir hastada yüksek serum Ca ve P'u, düşük ALP ve PTH'ı ile karakterize adinamik kemik hastalığı görüldü. Bu hastanın almakta olduğu aktif D vitamini tedavisi kesilerek izlemine devam edildi. Böbrek nakli olgularımızın üçünde hipofosfatemi görüldü. Hipofosfatemi böbrek nakli sonrasında sık görülen ve nakil sonrası ilk aylarda sıklığının %93'lere kadar çıktığı bildirilen bir komplikasyondur. Nakli sonrası erken dönemde yüksek seyreden serum FGF-23'ün bundan sorumlu olduğu bilinmektedir (111, 112). Böbrek nakil olan çocuklarda nakil sonrası erken dönemde hipofosfateminin gelişebileceği akılda tutularak denetlenmeli ve hipofosfatemiye bağlı komplikasyonların önlenmesi için uygun zamanda tedaviye başlanmalıdır.

Kronik böbrek hastalığı, SDBY ve böbrek nakli tanısı ile takip edilen tüm çocuklarda kemik ve mineral metabolizması bozukluklarına ait bulguların ortaya çıkabileceği, her grupta farklı tipte bozukluğun ön planda olduğu akılda tutulmalıdır.

Günümüzde D vitamininin sadece kemik ve mineral metabolizmasında rol alan bir hormon olmadığı, kişileri kardiyovasküler hastalıklardan koruduğu, immün yanıtta etkili olduğu, glisemik kontrolü sağladığı ve bazı kanserlerin gelişimlerini önlediği gösterilmiştir (113). Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda D vitamini metabolizması bozuklukları diyet kısıtlaması, kronik hastalığa bağlı güneşe maruziyetin az olması ve normal böbrek fonksiyonlarına sahip bireylere göre ciltte daha az D vitamini sentezlenmesine bağlı olarak sık görülmektedir. Çalışmamızda diyaliz öncesi hastaların %75'inde, diyalizdekilerin % 65'inde ve böbrek nakli olanların tamamında D vitamini yetersizliği veya eksikliği görüldü (Tablo 4.11). Ali ve arkadaşları KBH olan çocuklarda yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliğini 25(OH) D <15 ng/ml olarak tanımlanmış ve KBH olan çocuklarda D vitamini

eksikliğinin mevsimlere ve yıllara göre değişmekle birlikte %20-75 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir (114). Shroff ve arkadaşlarının böbrek nakli olan çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada ise olguların %54'ünde D vitamini yetersizliği, %38'inde eksikliği olduğu bildirilmiştir (115). Böbrek nakli sonrasında görülen D vitamini eksikliğinin nakil öncesi var olan PTH yüksekliği, nakil hastalarının güneşe maruziyetinin kısıtlanması, kullanılan steroid tedavisi ve nakil sonrası erken dönemde yüksek seyreden FGF-23'e bağlı geliştiği düşünülmektedir. Bu bulgular böbrek nakli olan tüm hastaların D vitamini açısından değerlendirilmesinin önemini göstermiştir.

Hipertansiyon KBH'nın erken evrelerinden itibaren gelişebilmekte ve sıklığı %48-75 arasında değişmektedir (116, 117). Böbrek nakli olan olgularda ise sıklığı %50-87 olarak bildirilmiştir (73,118). Çalışmamızda hipertansiyon en sık böbrek nakli (%74) en az diyaliz öncesi hastalarda saptandı (Tablo 4.13). Diyaliz öncesi hastalarda HT 'nun daha az görülmesi KBH'nın daha çok böbrek ve üriner yolun doğumsal anomalilerine bağlı gelişmiş olmasına bağlandı. Hipertansiyonun ciddiyeti ortaya çıkan son organ hasarı ile ilişkilidir. Sol ventrikül kitle indeksinde artış en sık böbrek nakli hastalarında (%75) saptanırken diyalizdekilerde %64'ünde ve diyaliz öncesindekilerin ise ¼'inde saptandı. Hipertansif retinopati diyaliz hastalarının %29'unda ve böbrek nakli olanların ise % 15'inde görüldü. Hipertansiyona yönelik en fazla ilacı diyaliz olgularının kullandığı belirlendi. Gruplar arasında HT gelişme riski değerlendirildiğinde diyaliz olgularının diyaliz öncesi olgulara göre 2.98 kat, böbrek nakli olgularının ise 8.47 kat fazla riske sahip oldukları bulundu. Bu durum böbrek nakli hastalarında iştah artışına bağlı olarak kilo fazlalığı ve obezitenin daha sık görülmesinin ve immünsüpresyon amaçlı kullanılan steroid ve kalsinörin inhibitörlerinin etkisini bize göstermektedir. Bu nedenle böbrek nakli olan hastalar nakil sonrası erken dönemden itibaren HT açısından yakın izlenmeli, risk faktörlerine yönelik önlemler alınmalı, erken ve etkili tedavi başlanmalıdır.

Kronik böbrek hastalığı, SDBY ve böbrek nakli olgularında dislipidemi sıklığı GFH'daki azalmaya, nefrotik düzeyde proteinüri varlığına, obeziteye ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişir. Çocuklarda %50-90 oranında görülmektedir (119). Diyaliz öncesi olgularımızın 1'inde, diyalizdekilerin ise 2'sinde nefrotik sendroma bağlı dislipidemi görülürken böbrek nakli olgularımızın 1'inde sirolimus

kullanımına bağlı dislipidemi gelişti. Dislipidemi sıklığı diyaliz öncesi %52, diyalizde %75 ve böbrek nakli olgularında %63 oranlarında görüldü (Tablo 4.14). Kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan dislipideminin tüm grupların yaklaşık yarısından fazlasında görülmesi KBH, SDBY ve böbrek nakli olgularında dislipidemi denetiminin önemini bize vurgulamıştır. Ayrıca böbrek nakli olgularında sirolimus kullanımına bağlı dislipidemi gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

İnsülin direnci KBH olan çocuklarda sık rastlanılan bir komplikasyondur. İnsülin direnci ileride gelişebilecek DM'un habercisi olması nedeniyle önemlidir. Çalışmamızda insülin direnci indeksine göre hastalarımızın %5'inde diyaliz öncesinde, %10'unda diyaliz tedavisi sırasında ve %30'unda böbrek nakli sonrasında insülin direnci görüldü. Bu sonuçlar diyaliz öncesi, diyaliz sırasında ve böbrek nakli hastalarımızın açlık kan şekerleri normal olmasına rağmen düzenli olarak insülin direnci açısından izlenmelerinin önemi göstermektedir. Çalışmamızda IR-HOMA'nın böbrek nakli hastalarında diyaliz öncesi ve diyaliz hastalarına göre istatiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.16). Böbrek nakli sonrası görülen DM insülin direnci, insülin metabolizmasında artış ve insülin salınımındaki bozukluğa bağlı ortaya çıkmaktadır. Böbrek nakillerinden sonra DM görülme sıklığı %2.5-25 arasında bildirilmektedir (120). Çalışmamızda böbrek nakli sonrasında %15 olguda DM görüldü. Böbrek nakli olan 2 olgu tez başlangıcında DM tanısı ile izlenmekteyken 2 olguda izlem sırasında DM gelişti. DM her iki olguda da nakil sonrası ilk ayda ortaya çıktı. DM gelişen tüm olgular insülin ile tedavi edildi. Böbrek nakli sonrası ortaya çıkan DM enfeksiyonlara yatkınlığı arttırması ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olması nedeniyle erken dönemde tanınmalı ve tedavi edilmelidir.

Metabolik asidoz GFH'nın azalması ile şiddeti artan kronik böbrek hastalığının sık görülen komplikasyonlarından biridir. Metabolik asidoz en sık diyaliz öncesi hastalarımızda (%57) görülürken diyaliz hastalarının yarısında saptandı (Tablo 4.17). Tüm grupların verileri değerlendirildiğinde diyaliz hastalarının hedeflenen serum bikarbonat, ve pH düzeylerine sahip oldukları görüldü. Diyaliz öncesi hastaların ise kan ph'larının diyalize göre istatiksel olarak anlamlı düşük olduğu dikkat çekti. Bu durum metabolik asidozun kontrolünde ilaç tedavisi

yanında RRT'nin katkısını göstermektedir. Böbrek nakli olan hastaların sadece birinde (barsaklardan mesane augmentasyonu yapılmış) metabolik asidoz görüldü.

Kronik böbrek hastalığı, SDBY ve böbrek nakli hastalarının hastaneye yatış sıklıkları hastanın yaşı, beslenme durumu, eşlik eden KBH bağlı komplikasyonların şiddeti ve uygulanan RRT seçeneğine göre değişlik göstermektedir. Çocuk hastaların hastaneye yatışları yaşam kalitelerinde azalma ve okul başarısızlığı ile sonuçlanmaktadır. Çalışmamızda izlemde diyaliz hastaları en sık hastaneye yatan grubu (%85) oluşturdu. Diyaliz öncesi ve böbrek nakli hastalarının ise yarısından fazlasının iki yıllık dönemde hastaneye yattığı saptandı (Tablo 4.19). Diyaliz öncesi, diyaliz ve böbrek nakli hastalarının hastaneye yatış ortancaları sırası ile 1,3 ve 2 idi. Diyaliz hastalarının diyaliz öncesi hastalara göre hastaneye istatiksel olarak anlamlı derecede fazla yattığı gösterildi. Meral ve arkadaşlarının HD, PD ve böbrek nakli hastalarında yaptıkları çalışmada PD hastalarının ortalama yılda 1.27, HD hastalarının 2.99 ve böbrek nakli hastalarının 3.26 kez hastaneye yattıkları bildirilmiştir. Hemodiyaliz hastalarının en sık enfeksiyon ve damar yolu erişim sorunları nedeniyle, PD ve böbrek nakli olgularının enfeksiyonlar nedeniyle hastaneye yattığını belirtmişlerdir (121). Çalışmamızda diyaliz ve böbrek nakli hastalarının en sık enfeksiyonlara bağlı (sırasıyla %41 ve %73), diyaliz öncesi hastaların ise tanı ve tetkik amaçlı (%55) hastaneye yattığı görüldü. Chavers ve arkadaşlarının SDBY ve böbrek nakli olan erişkin ve çocuk hastaları içeren çalışmalarında çocukların enfeksiyona bağlı olarak hastaneye yatışlarının HD'de %39.9, PD'de %5 ve böbrek naklinde %47.4 olduğunu belirtilmiştir. Böbrek nakli olan çocukların HD olgularına göre 1.53, PD olgularına göre 1.9 kat fazla enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatma riski taşıdıklarına dikkat çekmişlerdir (122).

Çalışmamızda enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatırılan PD olgularının en sık peritonite (%28) bağlı hastaneye yattığı saptandı. Peritonit sıklığı 235 hasta ayında 7 atak olarak belirlendi. Hastalarımızın %65'i hiç peritonit atağı geçirmezken, %30'u bir atak, %5'i ise iki atak geçirdi. 2010 Türk Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon verilerine göre PD uygulanan çocukların %66'sında hiç peritonit atağı görülmezken, %25'inde bir, %7'sinde iki ve %2'sinde ikiden fazla atak görüldüğü bildirilmiştir (88).

Böbrek nakli olan hastalar kullandıkları immünsüpresif ilaçlara bağlı olarak enfeksiyonlara yatkındırlar. Pourmand ve arkadaşlarının böbrek nakli olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada bir yıllık izlemde olguların %54'ünün en az bir kez enfeksiyon atağı geçirdiği belirtilmiştir. Bu çalışmada idrar yolu enfeksiyonu (%42) en sık bakteriyel neden, CMV enfeksiyonu (%18) ise en sık viral neden olarak bulunmuştur (123). Çalışmamızda böbrek nakli olgularının onbeşinin (%56) enfeksiyon nedeniyle hastaneye yattığı belirlendi. Akut piyelonefrit %47 ile en sık enfeksiyona bağlı yatış nedeni idi. Ortalama APN atağı sayısı 2±1.52 (1-5) olarak saptandı. Non nörojenik nörojenik mesane tanısı ile takip edilen ve nakil sonrası temiz aralıklı kateterizasyon yapan 3 olgu sırasıyla 5,3 ve 2 APN atağı geçirdi. Bu veriler özellikle alt üriner sistem anomalisi olan çocuklarda uzun dönem nakil böbrek yaşamını etkileyen APN'in ateşle başvuran tüm böbrek nakli hastalarında ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmesini bize bir kez daha gösterdi.

CMV enfeksiyonu böbrek nakli olan hastalarımızın %10'nda saptandı. Olguların ikisi nakil sonrası 2. ayda diğeri ise 6. ayda CMV enfeksiyonu geçirdi. CMV enfeksiyonu tanısı alan olgularımızın tedavisi intravenöz gansiklovir ile yapıldı. Böbrek nakli olan olgularımızın hepsi nakil sonrası ilk 3 ay asiklovir koruması almaktadır. Buna rağmen iki hastamızda koruma altında CMV enfeksiyonu gelişmesi asiklovir yerine dünyada pek çok merkezde tercih edilen valgansiklovirin ülkemizde pahallı olması nedeniyle tercih edilmemesine bağlı olabilir.

Çalışmamızda konjenital nefrotik sendroma ikincil SDBY gelişen ve canlı vericiden böbrek nakli yapılan bir olguda nakil sonrası 4. ayda uzamış ateş nedeniyle değerlendirilirken EBV enfeksiyonu saptandı, ardından izlemde PTLD gelişti. Olgumuz PTLD nedeniyle kaybedildi. Posttransplant lenfoproliferatif hastalık güçlü immünsüpresif ilaçların kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olarak sıklığı giderek artan ve özellikle seronegatif alıcılara seropozitif vericilerden yapılan nakillerde görülen bir tablodur. Bizim hastamız seronegatif iken seropozitif vericiden böbrek nakli yapılmıştır. Bu durum özellikle böbrek nakli sonrasında uzamış ateş nedeniyle tetkik edilen hastalarda mutlaka EBV enfeksiyonun akla gelmesini ve özellikle seronegatif alıcıya seropozitif vericiden böbrek nakli yapılanlarda düzenli EBV moniterizasyonun önemini göstermiştir.

Böbrek nakli KBH'na bağlı gelişen komplikasyonları önlemesi, yaşam süresini uzatması ve çocukların yaşam kalitesini arttırması nedeniyle en çok tercih edilen RRT seçeneğidir. Böbrek nakli çocuk hastalarda sıklıkla canlı vericiden yapılmaktadır. NAPRTCS verilerine göre ABD'de çocuk böbrek nakillerin %60'ı canlı vericiden yapılırken ülkemizde bu oran %89 olarak verilmiştir (8,88). Çalışmamızda bu veri ile uyumlu olarak canlı vericiden böbrek nakli oranı %89 olarak bulundu. Son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile takip edilen olgularımızın hepsi kadavra listesinde olmalarına rağmen iki yıllık izlemde böbrek nakli olan 6 olgumuzun hepsine canlı vericiden böbrek nakli yapıldı. Ülkemizde benzer olarak erişkinlerdeki böbrek nakillerinin %29'unun, çocuklarda ise %23'nün kadavradan yapıldığı Türk Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon verilerinde bildirilmektedir (88). Bu durum organ bağışının ülkemizde halen çok düşük oranda olduğunu bize bir kez daha göstermiştir. Organ bağışının arttırılabilmesi için merkezi bir organ nakli organizasyonun yapılması ve topluma organ bağışının öneminin anlatılması için bu konuyla ilgili daha fazla bilgilendirme yapılıp çeşitli seminerlerin planlanması gerekmektedir.

Böbrek nakli sonrasında lenfosel, kanama, üreterovezikal bileşke darlığı gibi cerrahi komplikasyonlar görülmektedir. Çalışmamızda bir olguda nakil sonrası ilk saatler içinde anostomoz kaçağına bağlı kanama görüldü ve hipotansif şok gelişti. Olgu nakil sonrası ilk saatlerde yeniden ameliyat edildi. Bir olguda hafif kreatinin yüksekliği ile birlikte inguinal bölgede şişlik saptanması üzerine yapılan değerlendirmede lenfosel geliştiği görüldü ve nefrostomi ile drene edilerek tedavi edildi. Nonnörojenik nörojenik mesaneye ikincil SDBY gelişen bir olguda böbrek nakli sonrasında kreatinin artışının saptanması üzerine yapılan incelemelerde UV darlık saptandı ve cerrahi olarak düzeltildi. Bu olgular bize böbrek nakli sonrası cerrahi komplikasyonlara çok sık rastlanmamakla birlikte ortaya çıktıklarında ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilmeleri nedeniyle mutlaka akla gelmelerinin, erken tanılarının konup tedavi edilmelerinin önemini vurgulamaktadır.

Böbrek nakli tanısı ile takip edilen 5 hasta kreatinin yüksekliği nedeniyle hastaneye yatırıldı. Bu olgulardan ikisinde enfeksiyona bağlı kreatinin artışı olduğu saptandı. Üç hastada ise akut hücresel red olduğu görüldü. Akut red görülme zamanı ortalama 7.66 ay (6-9) olarak bulundu. Olguların birinde akut reddin CMV

enfeksiyona bağlı gelişmiş olabileceği düşünüldü. Tüm hastalar intravenöz steroid ile tedavi edildi.

Lökopeni böbrek nakli olgularında İS ilaçların yeterli dozda kullanılamamasına bağlı akut red riskini arttırması ve enfeksiyonlara yatkınlık yaratması nedeniyle önemli bir hematolojik sorundur. Hurst ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada nakil sonrası %15 oranında lökopeninin görüldüğü, sıklıkla TCR, ATG ve MMF kullanımı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Esas olarak lökopeninin nakil böbrek kaybına ve ölüme yol açabilmesi nedeniyle erken tedavi edilmesi vurgulanmıştır (124). Çalışmamızda böbrek nakli olan olgularımızın üçünde (%11) lökopeni (iki olguda ilaca bağlı kemik iliği baskılanması, bir olguda ise viral enfeksiyona bağlı) görüldü. İki olguda İS dozu azaltıldı, bir olguya ise G-CSF tedavisi verildi.

# 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda kronik böbrek hastalığının en sık nedeninin böbrek ve üriner yolun doğumsal anomalileri (%46.5) ve nefronofitizis (%20.6) olduğu belirlendi.

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesinde proteinürinin önemli bir risk faktörü olduğu bulundu.

Boy kısalığı en sık diyaliz olgularında saptandı ve böbrek nakli olgularının diyaliz olgularına göre boy SDS'larının istatiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu.

Düşük kilolu olgular en sık diyaliz olgularında, obezite en sık böbrek nakli olgularında görüldü.

Anemi en sık diyaliz olgularında görüldü. Tüm gruplarda en sık anemi nedenini EPO eksikliği ve demir eksikliği oluşturdu. Böbrek nakli olgularında ilaca bağlı kemik iliği baskılanması ve parvovirüs enfeksiyonuna ikincil anemi de gelişti.

Kemik ve mineral metabolizması bozuklukları diyaliz öncesi olgularda hiperfosfatemi ve hipokalsemi, diyaliz olgularında ise PTH yüksekliği ve hiperfosfatemi şeklinde ortaya çıktı. D vitamini metabolizması bozukluğu tüm gruplarda sık olarak görüldü.

Hipertansiyon en sık böbrek nakli olgularında saptandı. Hipertansiyonun görülme riskinin diyaliz olgularında diyaliz öncesi olgulara göre 2.98 kat, böbrek nakli olanlarda isediyaliz öncesi olgulara göre 8.47 kat fazla olduğunu saptandı.

Dislipidemi en sık diyaliz olgularında görüldü. Dislipidemisi olan olgularımızın hepsine yaşam değişikliği ve beslenme önerilerinde bulunuldu. İlaç tedavisi diyaliz öncesi ve diyalizdeki üçer hastaya ve böbrek nakli olan 1 hastaya başlandı.

İnsülin direnci en sık böbrek nakli olgularında görüldü. Böbrek nakli olgularının %14.8'inde diabetes mellitus gelişti ve olguların hepsi insülin ile tedavi edildi.

Metabolik asidoza en sık diyaliz öncesi olgularda rastlandı. Böbrek nakli olan olgulardan sadece birinde barsaklardan mesane augmentasyonu yapılmasına bağlı metabolik asidoz gelişti.

Hastaneye en sık diyaliz olgularının yattığı bulundu. Diyaliz olgularının diyaliz öncesi olgulara göre hastaneye istatiksel olarak anlamlı derecede fazla yattığı gösterildi. Diyaliz ve böbrek nakli olguları en sık enfeksiyonlara bağlı, diyaliz öncesi olguların ise tanı ve tetkik amaçlı hastaneye yattığı belirlendi.

Diyaliz olgularında en sık enfeksiyon nedeni peritonitti. İki yıllık izlemde 235 hasta ayında 7 peritonit atağı görüldü.

Böbrek nakli olgularında verici kaynağının %88.8'ini canlı vericiler oluşturdu. İndüksiyon tedavisi (basiliximab) kadavradan böbrek nakli olan üç hastaya ve ABO uyumsuz böbrek nakli olan iki hastaya verildi.

Böbrek nakli sonrasında cerrahi komplikasyon olarak anostomoz kaçağına bağlı kanama, lenfosel ve üreterovezikal bileşke darlığı görüldü.

Böbrek nakli olgularının hastaneye yatışlarının en sık enfeksiyonlara bağlı olduğu (%73.1) saptandı. En sık APN (%46.6) nedeniyle hastaneye yattıkları görüldü. Olguların %10'nunda CMV enfeksiyonu gelişti. EBV enfeksiyonu konjenital nefrotik sendroma ikincil SDBY gelişen ve EBV için seropozitif canlı vericiden böbrek nakli yapılan bir olguda görüldü ve sonrasında PTLD gelişti. Olgu PTLD nedeniyle kaybedildi.

Böbrek nakli tanısı ile takip edilen olguların %18.5'i kreatinin yüksekliği nedeniyle hastaneye yatırıldı. Bu olgulardan ikisinde enfeksiyona bağlı kreatinin artışı olduğu saptandı. Üç hastada ise akut hücresel red olduğu görüldü.

Böbrek nakli olan olgularımızın üçünde lökopeni görüldü. Lökopeni iki olguda ilaca bağlı kemik iliği baskılanması, bir olguda ise viral enfeksiyona bağlı gelişti.

# ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızın amacı; kronik böbrek hastalığı olan hastaların son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemelerinde rol oynayan risk faktörlerini belirlemek, kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği ve böbrek nakli hastalarında görülen komplikasyonları değerlendirmek ve bu komplikasyonların gruplar arasındaki farklılıklarını incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği ve böbrek nakli tanılarıyla takip edilen 58 hasta dahil edildi. İki yıllık izlemde 4 olgu KBH evresinden SDBY ilerlerken, 6 olgu uygun vericisinin olması nedeniyle böbrek nakli oldu. Bu nedenle toplam 68 olgu üzerinden tüm değerlendirmeler yapıldı. Diyaliz öncesi olgularda proteinüri ve HT'nun KBH'nın ilerlemesine etkileri araştırıldı. Kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen gelişme geriliği, anemi, kemik ve mineral metabolizması bozuklukları, HT, dislipidemi, metabolik asidoz, insülin direnci gibi komplikasyonlar tüm olgularda değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda proteinürinin KBH'nın ilerlemesinde etkili olduğu gösterildi. Kronik böbrek hastalığının en sık böbrek ve üriner yolun doğumsal anomalilerine bağlı geliştiği görüldü. Gelişme geriliğinin, aneminin, kemik ve mineral metabolizması bozukluklarının ve dislipideminin en sık diyaliz olgularında görüldüğü ve bu gruptaki hastaların daha sık hastaneye yattıkları dikkati çekti. Böbrek nakli olgularının gelişimlerinin daha iyi olduğu fakat bu grupta HT'nun daha sık izlendiği saptandı. Diyaliz öncesi olgularda sadece metabolik asidozun daha sık görüldüğü belirlendi. Hastaneye yatış nedeni olarak diyaliz öncesi olgularda tanı ve tetkik amaçlı değerlendirme bulunurken diyaliz ve böbrek nakli olgularında enfeksiyonların en sık neden olduğu dikkati çekti. Böbrek nakli olgularının %88.8'inin canlı vericiden böbrek nakli olduğu, bunların ¾'ünün anne kaynaklı olduğu belirlendi. Böbrek nakli olgularında aneminin en sık hematolojik komplikasyon olduğu bunu lökopeninin izlediği saptandı. Kanama, lenfosel ve UV darlık cerrahi komplikasyon olarak görüldü. Akut hücresel red 3 olguda saptandı. Bir olgu EBV'ye ikincil PTLD gelişmesi nedeniyle kaybedildi.

**Sonuç:** Kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği ve böbrek nakli tanılarıyla takip edilen çocukların izlemlerinde hem altta yatan böbrek

hastalığına hem de uygulanan tedavi seçeneklerine bağlı olarak pek çok komplikasyonla karşılaşılabilmektedir. Böbrek nakli olan çocukların gelişmelerinin daha iyi olması, izlemde daha az komplikasyonla karşılaşılması nedeniyle SDBY tanısı alan çocukların en erken dönemde böbrek nakli olmalarının sağlanması gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Kronik böbrek hastalığı, Son dönem böbrek yetmezliği, Böbrek nakli, Komplikasyonlar

# SUMMARY

**Evaluation of Long-term complications of Chronic Kidney Disease, End Stage Renal Diease and Renal Transplantation in Children ( A prospective study)**

**Objectives:** The aim of our study is to identify the risk factors that take a role in the progression of the end stage renal disease in patients with chronic kidney disease, to evaluate chronic kidney disease, end-stage kidney disease and complications that are seen in kidney transplant patients and examine the differences of these complications among groups.

**Materials and methods:** 58 patients who were being followed with chronic kidney disease, end- stage renal disease and kidney transplantation diagnosis were included in our study. During two-year follow-up, 4 of the cases progressed from CKD to ESRD and 6 cases had kidney transplantation as they found a donor. Therefore, overall evaluation was carried out on a total of 68 cases. The effects of Proteinuira and HT on the progress of CKD in pre-dialysis cases were examined. All cases were evaluated in terms of the complications such as growth retardation developed as a result of kidney failure, anemia, bone and mineral metabolism disorders, hypertension, dyslipidemia, metabolic acidosis and insulin resistance.

**Results:** Our study indicated that proteinuria is effective in the progress of CKD. It was seen that chronic kidney diseases develop most frequently as a result of congenital abnormalities of kidney and urinary tract. Growth retardation, anemia, bone and mineral metabolism disorders, and dyslipidemia are most frequently seen in dialysis cases and it was noticed that patients in this group are more frequently hospitalized. It was determined that kidney transplant recipients' development was better; however, hypertension was more frequently observed in these patients. Predialysis cases had only metabolic acidosis more frequently. It was noticed that while diagnosis and examination for evaluation was the reason for hospitalization in predialysis cases, infections are the most frequent reason for hospitalization in dialysis and kidney transplant recipients. In kidney transplant recipients, it was found out that 88.8 % are from living donors and ¾ are from mothers. In kidney transplant

recipients, it was determined that anemia is the most common hematologic complication, followed by leucopenia. Bleeding, lymphocele and UV obstruction are observed as surgical complications. Acute cellular rejection was detected in 3 cases. One case was lost as a result of secondary PTLD development in EBV.

**Conclusion:** In the follow-up process of children with chronic kidney disease, end-stage kidney disease and kidney transplant recipients a variety of complications can be faced as a result of underlying kidney disease and applied treatment options. Since the children having kidney transplantation have a better development and face less complications during follow-up, children who are diagnosed with ESRD should undergo kidney transplantation in the earliest period as soon as possible.

**Key words:** Chronic kidney disease, End-stage renal disease, Renal transplantation, Complications

# KAYNAKLAR


1. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(Suppl 11): 2-7.

2. Hogg RJ, Furth S, Lemley K, Portman R, Schwatrz G, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz A, Eknoyan G, Levely A. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. Pediatrics. 2003; 111: 1416-1421.

3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39 (2 Suppl 1): S1-266.

4. Harambat J, Stralen K, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol. 2012; 27: 363-373.

5. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimation of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics. 1976; 58: 259-263.

6. Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloğlu R, Çalışkan S, Peru H, Cengiz N, Söylemezoğlu O. Chronic kidney disease in children in Turkey. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 797-806.

7. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmal MR, Ecder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabaşı AR, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic REnal Disease in Turkey- the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26: 1862-1871.

8. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2008 Annual Report. The EMMES Corporation, Rockville, MD, 2008.

9. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Redaelli B, Giangrande A. Protenuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant. 1996; 11: 461-467.

10. Eddy A. Pathophysiology of Progressive Renal Disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Pediatric Nephrology Sixth edition. Heidelberg: Springer; 2009: 1631-1659.

11. Wühl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 705-716.

12. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, Martz K, Wong CS. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5: 2172-2179.

13. Luttropp K, Stenvinkel P, Carrero JJ, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Nordfors L. Understanding the role of genetic polymorphisms in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 1941-1949.

14. Maruyama K, Yoshida M, Nishio H, Shirakawa T, Kawamura T, Tanaka R, Nakamura H, Iijima K, Yoshikawa N. Polymorphisms of renin-angiotensin system genes in chilhood Ig A nephropathy. Pediatr Nephrol. 2001; 16: 350-355.

15. Gonzalez C, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. Pediatr Nephrol. 2007; 22: 1014-1020.

16. Mitsnefes M, Ho PL, McEnergy PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children:a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2618-2622.

17. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children:

Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). Pediatrics. 2000; 105: 1242-1249.

18. Munter P, Coresh J, Clinton Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. Kidney Int. 2000; 58: 293-301.

19. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Vlassopoulos D. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease. Renal Failure. 2012; 34: 510-520.

20. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C. Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. Ann Intern Med. 2006; 144: 21-28..

21. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2005 Annual Report. The EMMES Corporation, Rockville, MD, 2005.

22. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicenter study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European study group of nutritional treatment of chronic renal failure in childhood. Lancet. 1997; 349: 1117-1123.

23. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2004; 43: 1-290.

24. The ESCAPE Trial Group. Strict Blood Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. N Engl J Med. 2009; 361:1639-1650.

25. Mahan JD, Warady BA, Frane J, Rosenfeld RG, Swinford RD, Lippe B, Davis DA. First-year response to rhGH theraphy in children with CKD: a National Cooperative Growth Study Report. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 1125-1130.

26. Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2011; 7: 615-623.

27. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 41-48.

28. Rees L, Jones H. Nutritional management and growth in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2012; Jul 24 (epub ahead of print).

29. Haffner D, Nissel R. Growth and Puberty In Chronic Kidney Disease. In: Geary DF, Schaefer F. Comprehensive Pediatric Nephrology 1th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008: 709-732.

30. Neu AM, Bedinger M, Fivush BA, Warady BA, Watkins SL, Friedman AL, Brem AS, Goldstein SL, Frankenfield DL. Growth in adolescent hemodialysis patients: data from the Centers for Medicare and Medicaid Services ESRD Clinical Performance Measures Project. Pediatr Nephrol. 2005;20:1156–1160.

31. Tom A, McCauley L, Bell L, Rodd C, Espinosa P, Yu G, Yu J, Girardin C, Sharma A. Growth during maintenance hemodialysis: impact of enhanced nutrition and clearance. J Pediatr. 1999; 134: 464-471.

32. Harambat J, Cochat P. Growth after transplantation. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 1297-1306.

33. Mehls O, Ritz E, Hunziker EB, Eggli P, Eggli P, Heinrich U, Zapf J. Improvement of growth and food utilization by human recombinant growth hormone in uremia. Kidney Int. 1988;33:45–52.

34. Powell DR, Liu F, Baker BK, Hintz RL, Lee PD, Durham SK, Brewer ED, Frane JW, Watkins SL, Hogg RJ. Modulation of growth factors by growth hormone in children with chronic renal failure. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Kidney Int. 1997;51:1970–1979.

35. Fine RN, Ho M, Tejani A, Blethen S. Adverse events with rhGH treatment of patients with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. J Pediatr. 2003;142:539–545.

36. National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in children. Am J Kidney Dis. 2006; 47: S86-108.

37. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. Blood Rev. 2010; 24: 39-47.

38. Atkinson MA, Martz K, Warady BA, Neu AM. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 1699-1706.

39. Yorgin PD, Belson A, Sanchez J, Al Uzri AY, Sarwal M, Bloch DA, Oehlert J, Salvatierra O, Alexander SR. Unexpectedly high prevalence of posttransplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. Am J Kidney Dis. 2002; 40: 1306-1318.

40. Mitsnefes MM, Subat-Dezulovic M, Khoury PR, Goebel J, Strife CF. Increasing incidence of post-kidney transplant anemia in children. Am J Transplant. 2005; 5: 1713-1718.

41. Galutira PJ, Del Rio M. Understanding renal posttransplantation anemia in the pediatric population. Pediatr Nephrol. 2012; 27: 1079-1085.

42. Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. Nat Rev. 2011; 7: 635-641.

43. Chandara M, Clemons GK, McVicar MI. Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory function: evidence for lowered set point for ertyhropoietin production in chronic renal failure. J Pediatr. 1988; 113: 1015-1021.

44. Malyszko J, Mysliwiec M. Hepcidin in anemia and inflamation in chronic kidney disease. Kidney Blood Press Res. 2007; 30: 15-30.

45. VanDeVoorde RG, Warady BA. Management of Chronic Kidney Disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Pediatric Nephrology Sixth edition. Heidelberg: Springer; 2009: 1661-1692.

46. Richardson D, Lindley EJ, Bartlett C, Will EJ. A randomized, controlled study of consequences of hemodialysis membrane composition on erythropoietic response. Am J Kidney Dis. 2003; 42: 551-560.

47. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. N Eng J Med. 1993; 328: 171-175.

48. Danesi R, Del Tacca M. Hematologic toxicity of immunsupressive treatment. Transplant Proc. 2004; 36: 703-704.

49. Kahan BD. Sirolimus- based immunsupression: present state of the art. J Nephrol. 2004; 17: 32-39.

50. Morris KP, Watson S, Reid MM, Hamilton PJ, Coulthard MG. Assesing iron status in children with chronic renal failure on erythropoetin: which measurements should we use?. Pediatr Nephrol. 1994; 8: 51-56.

51. Brandt JR, Avner ED, Hickman RO, Watkins SL. Safety and efficacy of erythropoietin in children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol. 1999; 13: 143-147.

52. Greenbaum LA. Anemia in Chronic Renal Disease. In: Geary DF, Schaefer F. Comprehensive Pediatric Nephrology 1th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008: 761- 772.

53. Wada Y, Matsuoka H, Tamai O, Kohno K, Okuda S, Imaizumi T. Erythropoietin impairs endothelium- dependent vasorelaxation through cyclooxygenase-dependent mechanisms in humans. Am J Hypertens. 1999;12:980–987.

54. Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR, Rossert J, Luminari S, Evens AM, Locatelli F, Belknap SM, McKoy JM, Lyons EA, Kim B, Sharma R, Costello S, Tofellmire EB, Wells GA, Messner HA, Yarnold PR, Trifilio SM, Raisch DW, Kuzel TM, Nissenson A, Lim LC, Tallman MS, Casadevall N. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow up report from the Research on adverse drug events and reports (RADAR) Project. Blood. 2005; 106: 3343-3347.

55. Morgan HE, Gautam M, Geary DF. Maintenance intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients. Pediatr Nephrol. 2001; 16:779-83.

56. Hamstra RD, Block MH, Schocket AL. Intravenous iron dextran in clinical medicine. JAMA. 1980; 243: 1726-1731.

57. Michael B, Coyne DW, Fishbane S, Folkert V, Lynn R, Nissenson AR, Escbach JW, Fadem SZ, Troul JR, Strobos J, Warnock DG. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: Adverse reactions compared to placebo and iron dextran. Kidney Int. 2002;61: 1830-1839.

58. Ruiz-Jaramillo Mde L, Guizar-Mendoza JM, Gutierrez-Navarro Mde J, Dubey –Ortega LA, Amador-Licona N. Intermittent versus maintenance iron theraphy in children on hemodialysis: a randomized study. Pediatr Nephrol. 2004; 19: 77-81.

59. Canziani ME, Yumiya ST, Rangel EB, Manfredi SR, Neto MC, Draibe SA. Risk of bacterial infection in patients under intravenous iron theraphy: Dose versus length of treatment. Artif Organs. 2001; 25: 866-869.

60. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006; 69: 1945-1953.

61. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003; 42: 1-201.

62. Wessling K, Bakkaloglu S, Salusky I. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 195-207.

63. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Pediatric Nephrology Sixth edition. Heidelberg: Springer; 2009: 1755-1783.

64. Pieper AK, Haffner D, Hoppe B, Dittrich K, Offner G, Bonzel KE, John U, Fründ S, Klaus G, Stübinger A, Düker G, Querfeld U. A randomized crossover trial comparing sevelamer with calcium acetate in children with CKD. Am J Kidney Dis. 2006; 47: 625-635.

65. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int. 2002; 62: 245-252.

66. Wesseling-Perry K, Bacchetta J. CKD-MBD after kidney transplantation. Pediatr Nephrol. 2011; 26: 2143-2151.

67. Sakhaee K. Post-renal transplantation hypophosphatemia. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 213-220.

68. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S. Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: Effect of dose and duration of administration. Endocrinology. 1988; 123: 2571-2577.

69. Wilson AC, Mitsnefes MM. Cardiovasculer Disease in CKD in Children: Update on Risk Factors, Risk Assessment and Management. Am J Kidney Dis. 2009; 54: 345-360.

70. Shroff R, Weaver DJ, Mitsnefes MM. Cardiovasculer complications in children with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2011; 7: 642-649.

71. Mitsnefes M. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2008; 23: 27-39.

72. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh RS, Furth SL, Warady BA. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. Hypertension. 2008; 52: 631-637.

73. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2003; 41(Suppl 3) 22-38.

74. Hanevold CD, Ho PL, Talley L, Mitsnefes MM. Obesity and renal transplant outcome: A report of North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Pediatrics. 2005; 115: 352-356.

75. Wilson AC, Greenbaum LA, Barletta GM, Chand D, Lin JJ, Patel HP, Mitsnefes MM. High prevalence of the metabolic syndrome and associated left ventricular hypertrophy in pediatric renal transplant recipients. Pediatr Transplant. 2010; 14: 52-60.

76. Mitsnefes MM, Khoury P, McEnery PT. Body mass index and allograft function in pediatric renal transplantation. Pediatr Nephrol. 2002; 12: 535-539.

77. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2004; 27(suppl 1): 5-10.

78. Lai HL, Kartal J, Mitsnefes MM. Hyperinsulinemia in pediatric patients with chronic kidney diease: The role of tumor necrosis factor alpha. Pediatr Nephrol. 2007; 22: 1751-1756.

79. Lindblad YT, Axelsson J, Barany P, Celsi G, Lindholm B, Qureshi AR, Carrea A, Canepa A. Hyperinsulinemia and insulin resistance, early cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. Blood Purif. 2008; 26: 518-525.

80. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescent. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004; 114(Suppl 4th report): 555-576.

81. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics. 1992; 89: 525-584.

82. Kavey RE, Allada V, Daniels SR. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation. 2006;114:2710–2738.

83. Schröder CH, Geary DF. Dialysis Modality Choice and Initiation in Children. In: Geary DF, Schaefer F. Comprehensive Pediatric Nephrology 1th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008: 817-822.

84. Warady BA, Andrews WS. Peritoneal Dialysis Access. In: Geary DF, Schaefer F. Comprehensive Pediatric Nephrology 1th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008: 823-834.

85. Warady BA, Feneberg R, Verrina E, Flynn JT, Müller-Wiefel DE, Besbas N, Zurowska A, Aksu N, Fischbach M, Sojo E, Donmez O, Sever L, Sirin A, Alexander SR, Schaefer F. International Pediatric Peritonitis Registry (IPRR). Peritonitis in children who receive long-term peritoneal dialysis: a prospective evaluation of therapeutic guidelines. J Am Soc Nephrol. 2007; 18: 2172-2179.

86. United States of Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2012; 59(suppl 1): 1-420.

87. U.K. Renal Registry Report. 2005, Bristol, UK: UK Renal Registry, 2005.

88. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyah N. Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi. 2011.

89. Harmon WE. Pediatric Kidney Transplantation. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Pediatric Nephrology Sixth edition. Heidelberg: Springer; 2009: 1867-1901.

90. Mitsnefes MM. Hypertension and end-organ damage in pediatric renal transplantation. Pediatr Transplant. 2004; 8: 394-399.

91. Greenspan LC, Gitelman SE, Leung MA, Glidden DV, Mathias RS. Increased incidence in post-transplant diabetes mellitus in children: a case-control analysis. Pediatr Nephrol. 2002; 17: 1-5.

92. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recepients. IV.8. Bone disease. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17 (Suppl 4): 43-48.

93. Groothoff JW. Malignancy after Pediatric Renal Transplantation. In: Geary DF, Schaefer F. Comprehensive Pediatric Nephrology 1th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008: 977-990.

94. Dharnidharka VR, Sullivan EK, Stablein DM, Tejani AH, Harmon WE. Risk factors for the posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) in pediatric kidney transplantation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Transplantation. 2001; 71: 1065-1068.

95. Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, McDonald RA. Contributions of the transplant registry: the 2006 annual report of the NAPRTCS. Pediatr Transplant. 2007; 11: 366- 373.

96. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Baş F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. Acta Paediatrica. 2006; 95: 194-198.

97. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. Journal of Hypertension. 2002; 20: 1995-2007.

98. Khoury P, Mitsnefes M, Stephen RD, Kimball T. Echocardiographic reference values in children and adults: Age- specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. J Am Soc Echocardiogr. 2009; 22: 709-714.

99. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirci M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2010; 2(3): 100-106.

100. Miliken GA. Multilevel designs and their analyses, SAS Users Group International Proceedings(SUGI), Seattle, Washington, 2003 [http://www2.sas.com/proceedings/sugi28/263-28.pdf

101. Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F. Epidemiology of chronic renal failure in children: Data from the ItalKid Project. Pediatrics. 2003; 111: 382-387.

102. Mong Hiep TTM, Ismaili K, Collart F, Van Damme-Lombaerts R, Godefroid N, Ghuysen MS, Van Hoeck K, Raes A, Janssen F, Robert A. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 935-940.

103. Hattori S, Yosioka K, Honda M, Ito H. Japanese Society for Pediatric Nephrology. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. Pediatr Nephrol. 2002; 17: 456-461.

104. Orr NI, McDonald SP, Mc Taggart S, Henning P, Craig JC. Frequency, etiology and treatment of childhood end-stage kidney disease in Australia and New ZEALAND. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 1719-1726.

105. Sözeri B, Mir S, Kara OD, Dinçel N. Growth impairment and nutritional status in children with chronic kidney disease. Iran J Pediatr. 2011; 21: 271-277.

106. Lewis M, Shaw J, Reid C, Evans J, Webb N, Verrier-Jones K. Growth in children with established renal failure: a Registry analysis (chapter 14). Nephrol Dial Transplant. 2007; 22 (suppl 7): 176-180.

107. Foster BJ, Martz K, Gowrishankar M, Stablein D, Al-Uzri A. Weight and height changes and factors associated with greater weight and height gains after pediatric renal transplantation: A NAPRTCS study. Transplantation. 2010; 89: 1103-1112.

108. Boschetti B, Nogueria PC, Maria Luiz Pereira A, Fisberg M, Osmar Medina Pestana J. Prevalance, risk factors, and consequences of overweight in children and adolescents who underwent renal transplantation-short- and medium term analysis. Pediatr Nephrol. 2012; 22: epub ahead of print.

109. Kurt AS, Savaşer S. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin sıklığı, nedenleri ve korunma yolları: literatür taraması. DEUHYO ED. 2012; 3: 201-208.

110. Kausman J, Powell H, Jones C. Anemia in pediatric renal transplant patients. Pediatr Nephrol. 2004; 19: 526-530.

111. Levi M. Posttransplant hypophosphatemia. Kidney Int. 2001; 59: 2377-2387.

112. Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett SM, Jüppner H, Wolf M. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary 'Hyper-Phosphatoninism'?. Kidney Int. 2006; 70: 1486-1494.

113. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357: 266-281.

114. Ali FN, Arguelles LM, Craig B, Langman CB, Price HE. Vitamin D deficiency in children with chronic kidney disease: uncovering an epidemic. Pediatrics. 2009; 123: 791-796.

115. Shroff R, Knott C, Gullet A, Wells D, Stephen DM, Rees L. Vitamin D deficiency is associated with short stature and may influence blood pressure control in pediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol. 2011; 26: 2227-2233.

116. Mitsnefes MM, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). J Am Soc Nephrol. 2003; 14: 2618-2622.

117. Mitsnefes MM, Stablein D. Hypertension in pediatric patients on long term dialysis: a report of North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Am J Kidney Dis. 2005; 45: 309-315.

118. Smith JM, Ho PL, McDonald RA. Renal transplant outcomes in adolescents: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Pediatr Transplant. 2002; 6: 493-499.

119. Tullus K. Dyslipidemia in children with CKD: should we treat with statins?. Pediatr Nephrol. 2012;27: 357-362.

120. Gomes MB, Cobas RA. Post-transplant diabetes mellitus. Diabetology&Metabolic Syndrome. 2009; 5: 1-4.

121. Meral M, Çelik A, Güngör Ö, Sifil A, Çavdar C, Çamsarı T. Comparison of hospitalization and survival between patients treated with renal replacement theraphy. Turk Neph Dial Transplant. 2011; 20: 72-76.

122. Chavers BM, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ. Infection-related hospitalization rates in pediatric versus adult patients with end stage renal disease in United States. J Am Soc Nephrol. 2007; 13: 952-959.

123. Pourmand G, Salem S, Mehrsai A, Taherimahmoudi M, Ebrahimi R. Infectious complications after kidney transplantation: a single center experience. Transplant Infectious Disease. 2007; 9: 302-309.

124. Hurst FP, Belur P, Nee R, Agoda LY, Patel P, Abbott KC, Jindal RM. Poor outcomes associated with neutropenia after kidney transplantation: analysis of United States Renal Data System. Transplantation. 2011; 92: 36-40.