



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



**KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN ÇOCUK
HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER BELİRTEÇ
OLARAK SUPAR VE SIRT1'İN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doktora Tezi

İpek KAPLAN BULUT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

İzmir
2019

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN ÇOCUK
HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER BELİRTEÇ
OLARAK SUPAR VE SIRT1'İN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İpek KAPLAN BULUT

Danışman
Doç. Dr. Buket KOSOVA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Doktora Programı

İzmir
2019

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan : Prof.Dr. Buket Kosova

Buket Kosova

(Danışman)

Üye : Prof.Dr. Cumhuri Gündüz

Cumhuri Gündüz

Üye : Prof.Dr. Caner Kabasakal

Caner Kabasakal

Üye : Prof.Dr. Pelin Ertan

Pelin Ertan

Üye : Doç..Dr. Vildan Bozok Çetintaş

Vildan Bozok Çetintaş

Üye : Doç..Dr. Nida Dinçel

Nida Dinçel

Doktora Tezinin kabul edildiği tarih: 30.12.2019

SEYERLEME	Tez çalışmaları hakkında değerlendirilerek, tez çalışması hakkında görüşler yazılmalıdır. Açıklama : 1) Evet 2) Hayır 3) Belirsiz
ÖZGÜN LİK	1) Evet 2) Hayır "Orijinal" kavramı gerektirir.
YARATICILIK	1) Evet 2) Hayır 3) Belirsiz Açıklama : 1) Evet 2) Hayır 3) Belirsiz
YATNENLİK	Tez çalışmaları hakkında değerlendirilerek, tez çalışması hakkında görüşler yazılmalıdır. Açıklama : 1) Evet 2) Hayır 3) Belirsiz
GİRİŞ	Açıklama : 1) Evet 2) Hayır 3) Belirsiz

Önsöz

Mensubu bulunmaktan her zaman onur duyduğum Ege Üniversitesi'nin bilimsel birçok olanağı bulunmaktadır. Doktora yaptığım Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında tez süresince kendimi büyük bir ekibin üyesi olarak hissettim. Her aşamasında heyecan duydum.

İzmir, 3.02.2020

İpek KAPLAN BULUT

Özet

Kronik böbrek yetersizliği olan çocuk hastalarda kardiyovasküler belirteç olarak suPAR ve SIRT1'in değerlendirilmesi

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH); böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak kaybıyla sonuçlanan böbrek hasarıdır. Kardiyovasküler sistem hastalıkları KBH'da önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Çözünebilir ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) bir inflamasyon biyobelirteci olup azalmış glomerüler filtrasyon hızıyla (GFR) ilişkisi bildirilmiştir. Sirtuin1 (SIRT1) ise oksidatif stres ve inflamasyona yanıtın araçlarından biridir. Bu çalışmada, kronik böbrek hastalığı olan ve olmayan çocukların serum suPAR ve SIRT1 düzeylerinin karşılaştırılması; kalp ve damar etkilenmesi olan ve olmayanlar arasında fark olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal Metod:

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında KBH tanısı olan toplam 49 hasta ve 20 sağlıklı çocuk olgu ile yapılmıştır. SIRT1 ve suPAR düzeyleri ELİSA yöntemi ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında çalışıldı.

Sonuçlar:

Çalışmaya dahil edilen 69 (49 hasta/20 kontrol) çocuğun 35'i erkek, 34'ü kızdı. Ortalama yaşları $14,6 \pm 5$ yıldır. Kronik Böbrek Hastalığına neden olan primer hastalıklar değerlendirildiğinde; en sık neden ürolojik anormallikler (%40,8, n=20) olarak saptandı. Hastaların ortalama serum SIRT1 düzeyleri $8,01 \pm 5,03$; suPAR düzeyleri $2,50 \pm 2,85$ olup her iki parametre de kontrol grubu ile benzerdi ($p=0.444$, $p=0.760$). KBH tanılı hastaların SIRT1 ve suPAR düzeyleri kız ve erkek cinsiyette, ürolojik ve non-ürolojik nedenli kronik böbrek hastalarında benzerdi ($p>0.05$). Hastaların serum suPAR ve SIRT1 düzeyleri KBH evrelerine göre değerlendirildiğinde; KBH evresine göre serum suPAR ve SIRT1 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Hastalar diyaliz tedavisi alan ve almayanlar olarak gruplandırıldığında; her iki grup ortalama SIRT1, PWV (nabız dalgası hızı) ve augmentasyon indeksi (Aix) değerleri benzerken ($p>0.05$); diyaliz tedavisi alan hastaların ortalama suPAR düzeyi almayanlara göre anlamlı düşük bulundu ($p=0.029$). Diyaliz tedavisi alan hastalar kontrol grup kıyaslandığında ise SIRT1 düzeyleri benzerken ($p>0.05$), ortalama suPAR düzeyleri diyaliz tedavisi alan grupta

anlamli dűűk bulundu (p= 0.043). Diyaliz tedavisi almayan hastalar ile kontrol grubunun SIRT1 ve suPAR dűzeyleri benzerdi (p>0.05).

Sonuç olarak; KBH'lı çocuklarda serum suPAR ve SIRT1 dűzeyleri kontrol grubu ile benzerdi. Ayrıca, serum suPAR dűzeyleri diyaliz tedavisi alan grupta diyaliz almayanlara gűre anlamli olarak dűűk olduėu bulundu. Bu konuda daha fazla hasta ve kontrol grubu içeren, ayrıca birden fazla űlűműn yapıldıėı alıűmaların yararlı olabileceėi kanısındayız.

Anahtar Kelimeler; kronik bűbrek hastalıėı; çocuklar; suPAR; SIRT1

Abstract

Evaluation of suPAR and SIRT1 as Cardiovascular Markers in Pediatric Patients with Chronic Renal Failure

Chronic Kidney Disease (CKD) characterized by kidney damage, resulting in progressive and irreversible loss of renal function. Cardiovascular diseases are an important cause of morbidity and mortality in CKD. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is an inflammation biomarker and its association with decreased glomerular filtration rate (GFR) has been reported. Sirtuin1 (SIRT1) plays a role in the response to oxidative stress and inflammation. The aim of this study was to compare serum suPAR and SIRT1 levels in children with and without chronic kidney disease and to evaluate whether there is a difference between patients with and without cardiovascular involvement.

Material Method:

This study was designed with total of 49 patients diagnosed with CKD and 20 healthy children in Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology. SIRT1 and suPAR levels were studied by ELISA method in Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology.

Results:

Of the 69 children (49 patients / 20 controls) included in the study, 35 were male and 34 were female. The mean age was 14.6 ± 5 years. The most common cause was urological abnormalities with a percent of 40.8% ($n = 20$) in terms of primary diseases causing chronic kidney disease. The mean SIRT1 levels of the patients were 8.01 ± 5.03 ; suPAR levels were 2.50 ± 2.85 . Both parameters were similar to the control group ($p = 0.444$, $p = 0.760$). SIRT1 and suPAR levels of patients with CKD were similar in female and male sex and with urologic and non-urologic causes ($p > 0.05$). Serum suPAR and SIRT1 levels were similar according to CKD stages. When the patients were grouped as receiving and not receiving dialysis treatment; mean SIRT1, PWV (pulse wave velocity) and augmentation index (Aix) levels were similar in both groups ($p > 0.05$). The mean suPAR level of patients with dialysis was significantly lower than those without ($p = 0.029$). When the dialysis patients were compared with the control group, SIRT1 levels were similar ($p > 0.05$), while mean

suPAR levels were significantly lower in the dialysis group ($p = 0.043$). SIRT1 and suPAR levels were similar in patients without dialysis and control group ($p > 0.05$). As a result; Serum suPAR and SIRT1 levels in children with CKD were similar to the control group. In addition, serum suPAR levels were significantly lower in the dialysis group compared to non- dialysis patients. We believe that studies involving more patients and control groups with multiple measurements may be useful.

Keywords; Chronic Kidney Disease; children; suPAR; SIRT1

İçindekiler

Önsöz	ii
Özet.....	iii
Abstract	v
İçindekiler	vii
Tablolar Dizini	ix
Şekiller Dizini.....	xi
Kısaltma Listesi.....	xii
Giriş	1
1.1. Araştırmanın Problemi	1
1.2. Araştırmanın Sorusu.....	1
1.3. Araştırmanın Hipotezleri.....	1
1.4. Araştırmanın Varsayımları	2
1.5.Araştırmanın Sınırlılıkları.....	2
1.6. Araştırmanın amacı	2
Genel Bilgiler	3
2.1.Tanım.....	3
2.2. KDIGO Pediatrik KBH Kriterleri	3
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4.KBH Etiyoloji.....	6
2.5. KBH Progresyonu İçin Risk Faktörleri	8
2.6. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Risk Faktörleri	8
2.7. Soluble Urokinase Plasminogen Activator (suPAR)	9
2.8. Sirtuin1	10
Gereç ve Yöntem	12
3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	12
3.2. Elisa analizleri	13
3.3.Çalışma Prosedürü.....	14
3.4.İstatistiksel Değerlendirme	15
Bulgular.....	17
Tartışma	28
Sonuç ve Öneriler.....	33
Kaynaklar	35

Ekler	40
Olgu Rapor Formu	40
Bilgilendirilmiş Olur Formu (Çocuk)	42
Bilgilendirilmiş Olur Formu (Vasi).....	47
Etik Kurul Onayı	52
Teşekkür.....	53
Özgeçmiş	54

Tablolar Dizini

- Tablo 1.** KBH Evreleme (Glomeruler Filtrasyon Hızına Göre) (KDIGO 2012)
- Tablo 2.** KBH Evreleme (Albuminüri Düzeyine Göre) (KDIGO 2012)
- Tablo 3.** 2018 itibarıyla prevalan hemodiyaliz hastalarının SDBH etyolojisine göre dağılımı
- Tablo 4.** 2018 itibarıyla prevalan çocuk periton diyalizi hastalarının SDBH etyolojisine göre dağılımı
- Tablo 5.** 2018'de böbrek transplantasyonu olan çocukların SDBH etyolojisine göre dağılımı.
- Tablo 6.** KBH'ı olan çocuklarda Kardiyovasküler Risk Faktörleri (Mitsnefes MM 2012)
- Tablo 7.** Hastaların demografik özellikleri
- Tablo 8.** Hastaların demografik özelliklerinin KBH evresine göre dağılımı
- Tablo 9.** Diyaliz tedavisi alan ve almayan hastaların demografik özellikleri
- Tablo 10.** Hastaların başvuru yakınmaları
- Tablo 11.** KBH hastalarının Etiyolojileri
- Tablo 12.** Hastaların gruplara göre etiyolojilerinin dağılımı
- Tablo 13:** Diyaliz tedavisi alan ve almayan hastaların primer tanılarına göre dağılımı
- Tablo 14.** Hastaların laboratuvar bulguları
- Tablo 15.** Diyaliz alan ve almayan hastaların ortalama laboratuvar değerleri
- Tablo 16.** Hastaların kardiyovasküler risk bulgularının değerlendirilmesi
- Tablo 17.** Hastaların evrelerine göre kardiyovasküler risk bulgularının değerlendirilmesi
- Tablo 18.** Hastaların evrelerine göre kardiyovasküler risk bulgularının değerlendirilmesi
- Tablo 19.** Diyaliz alan ve almayan hastaların kardiyovasküler risk bulgularının değerlendirilmesi
- Tablo 20.** Hastaların vasküler etkilenmelerinin evrelere göre dağılımı
- Tablo 21.** Diyaliz alan ve almayan hastaların vasküler değişikliklerinin değerlendirilmesi
- Tablo 22.** Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının supar ve sirtuin 1 değerlerinin dağılımı

Tablo 23. Hastaların SUPAR düzeylerinin evrelere göre dağılımı

Tablo 24. Hastaların SIRT1 düzeylerinin evrelere göre dağılımı

Tablo 25. Diyaliz alan ve almayan hastaların SUPAR düzeyleri (kendi aralarında ve kontrol grubuna göre değerlendirilmesi)

Şekiller Dizini

Şekil 1. Türkiye’de Renal Replasman Tedavisi (RRT) gerektiren SDBH olan hastalar

Kısaltma Listesi

Kronik Böbrek : (KBH)
Hastalığı

Glomerular Filtration : GFR:
Rate

Son Dönem Böbrek : (SDBH)
Hastalığı

Türk Nefroloji : (TND)
Derneği

Renal Replasman : (RRT)
Tedavisi

Sirtuin1: (SIRT1)

Kardiyo Vasküler : (KVS)
Sistem

Soluble Urokinase : (suPAR)
Plasminogen Activator

Giriş

Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbrek fonksiyonlarının progresif ve geri dönüşümsüz olarak bozulması, hasarlanmasıdır (KDIGO,2012). Hem çocuklarda hemde yetişkinlerde önemli bir toplum sağlığı sorunudur. SuPAR plazminojen aktivatorünün çözümlü formudur (Bilgili 2013, Svendsen MN 2006). Literatürde KBH'lı hastalarda suPAR ve GFR arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. KBH olan hastalarda suPAR düzeylerinde yükseklik olması halinde böbrek fonksiyonlarının bozulmasının daha hızlı olduğu ileri sürülmüştür (Schaefer 2017).

Sirtuinler, nikotinamid adenin dinükleotid (NADC) bağımlı protein deasetilaz ailesidir (Satoh, 2011 , Man 2019). Sirtuin1 (SIRT1), çekirdek ile sitoplazma arasında mekik yapmaktadır (Tanno, 2007, Man 2019). Endotel fonksiyonlarında (Mattagajasingh ve ark. 2007, Man 2019) ve arteriyel remodelling ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Kedenko, 2014, Man 2019).

1.1.Araştırmanın Problemi

Çalışmamızda; kronik böbrek hastalığı olan ve olmayan çocukların serum suPAR ve SIRT1 düzeylerinin karşılaştırılması; kalp ve damar etkilenmesi olan ve olmayanlar arasında fark olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı.

1.2. Araştırmanın Sorusu

Kronik Böbrek Hastalığı olan çocuklarda serum suPAR ve serum SIRT1 düzeyleri hastalığın progresyonu ile ilişkili midir? Bu hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalık ile ilişkili midir?

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Kronik Böbrek Hastalığı olan çocuklarda hastalığın evreleri arasında geçiş farklılıkları göstermektedir. Serum suPAR ve serum SIRT1 düzeyi hastalık progresyonu ile ilişkili olabilir mi? Bu hastalardaki riski tanımlamak ve öngörmek için tarama testi olarak kullanılabilir mi? Ayrıca KBH olan olgulardaki kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olabilir mi? Buradan çıkan sonuç bu hastalardaki tedavilere katkı sağlayabilir mi?

1.4. Araştırmanın Varsayımları

Kronik Böbrek Hastalığı olan çocuk hastalarda serum suPAR ve SIRT1 hastalık progresonu ile ve bu hastalardaki kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olabilir.

1.5. Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu araştırma daha çok sayıda hasta ve kontrol grubu ile yapılamaması araştırmanın kısıtlılığıdır.

1.6. Araştırmanın Amacı

Çalışmamızda; kronik böbrek hastalığı olan ve olmayan çocukların serum suPAR ve SIRT1 düzeylerinin karşılaştırılması; kalp ve damar etkilenmesi olan ve olmayanlar arasında fark olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı.

Genel Bilgiler

2.1. Tanım

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH); “çok sayıda hastalığın neden olduğu, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak kaybına neden olan böbrek hasarı olarak tanımlanmaktadır” (KDIGO 2012, KDOQI 2002, Pınarbaşı, AS, 2018). Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 yılında; Kronik Böbrek Hastalığının Değerlendirilmesi ve Yönetimi için Klinik Uygulama Kılavuzu yayınlandı. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) tarafından 2002 yılında yayınlanan kılavuzu esas alarak pediatrik KBH'nin sınıflandırmasını revize etti (KDIGO 2012, KDOQI 2002).

KDIGO sınıflandırması; etiyolojiye, glomerüler filtrasyon hızına (GFR) dayanan böbrek fonksiyonu ve idrarda albümin atılımının varlığı ve oranını içerir (KDIGO 2012, KDOQI 2002, UpToDate 2019).

2.2. KDIGO Pediatrik KBH Kriterleri

“1-Diğer KBH belirtilerinin/bulgularının mevcut olup olmadığına bakılmaksızın, üç aydan daha uzun bir süre boyunca GFR'nin 1.73 m² başına 60 mL / dakikadan az olması veya

2-Eşlik eden yapısal hasar veya proteinüri, albüminüri, renal tübüler bozukluklar veya histoloji ile saptanan veya çıkarılan patolojik anormallikler, böbrek transplantasyonu yapılmış olan hastalar dahil olmak üzere diğer fonksiyonel böbrek anormalliklerinin belirteçlerine eşlik eden 1.73 m² başına 60 mL / dk'dan daha büyük GFR olması”

Yukarıdaki kriterlerden birinin olmasını KDIGO pediatrik yaş grubunda KBH olarak kabul eder. (KDIGO 2012)

Bu sınıflandırma, hangi terapötik girişimlerin başlatılması ve ne zaman yapılması gerektiği de dahil olmak üzere yönetimi yönlendirmek için kullanılır. (KDIGO 2012) KDIGO 2012 kılavuzuna göre 2 yaş ve üzeri çocuklar için KBH'nin sınıflaması tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. KBH Evreleme (Glomeruler Filtrasyon Hızına Göre) (KDIGO 2012)

Evre	GFR (ml/dk/1.73m²)	Tanımlamalar
G1	≥ 90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-89	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta- şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

GFR: Glomerular Filtration Rate

İki yaşın altındaki çocuklar, vücut yüzey alanı için düzeltilse bile normalde düşük GFR'ye sahip olduklarından, yukarıdaki sınıflandırma sistemine uymazlar. Bu hastalarda, serum kreatininine dayalı hesaplanan GFR, böbrek yetmezliğini tespit etmek için normatif yaşa uygun değerlerle karşılaştırılabilir (KDIGO 2012, UpToDate 2019).

Kronik Böbrek Hastalığı olan çocuklarda, tahmini glomeruler filtrasyon hızını (eGFR) hesaplamak için kullanılan genel formül çocuğun boyuna, serum kreatininine ve testi gerçekleştiren klinik laboratuvar tarafından kullanılan kreatinin testine dayanan sabit bir "k" ye bağlıdır.

$eGFR = k \times cm / \text{serum kreatinin cinsinden yükseklik}$

Çocuklarda GFR, boy ve serum kreatinin kullanılarak Schwartz formülüyle hesaplanabilir. (Schwartz GJ, 1987 Schwartz GJ 1976,1984,1987,2007,2009, Counahan R 1976)

Schwartz formülü k değeri: pretermiler için 0,33, termler için 0,45, 13 yaş altı ve adolesan kızlar için 0,55, ergenlik çağındaki erkekler için 0,7 olarak hesaplanır. (Schwartz GJ 1976,1984,1987,2007,2009, Counahan R 1976)

Ayrıca KDIGO albümin atılımına göre KBH evrelemesini önermektedir (Tablo 2) (KDIGO 2012).

Tablo 2. KBH Evreleme (Albuminüri Düzeyine Göre) (KDIGO 2012)

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

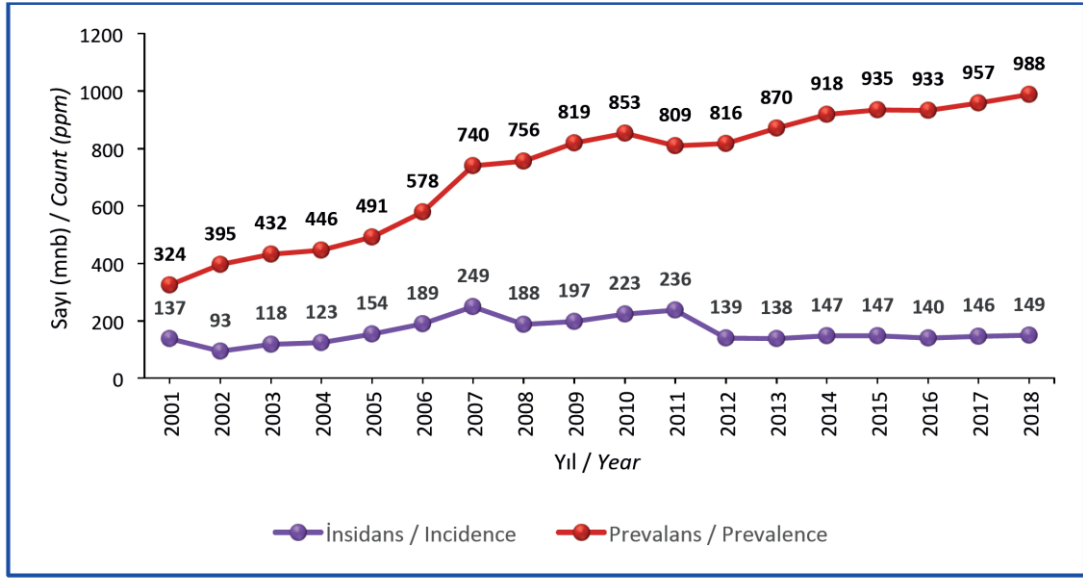
2.3. Epidemiyoloji

Pediyatrik KBH epidemiyolojisi hakkında doğru veri elde etmek zordur. Bildirilen sayı pediyatrik KBH olan çocuk sayısından muhtemelen daha azdır. Çünkü KBH'nın erken evreleri genellikle asemptomatiktir ve tanının gözden kaçmasına neden olmaktadır. Ek olarak, kaynakları kısıtlı alanlarda yetersiz sağlık hizmetleri nedeniyle yetersiz raporlama olabilir. Hem KBH'lı çocukların tedavisi için hem de doğru popülasyona dayalı verilerin izlenmesi ve toplanması için mevcut sağlık kaynaklarının değişkenliği ve farklı tanımların kullanılması nedeniyle dünyadaki çocukluk çağı KBH oranlarını karşılaştırmak zordur. [Harambat, 2012; Ploos van Amstel S,2018]

Çocukluk çağında KBH prevalansı milyonda çocuk başına 15-74,7 olarak bildirilmiştir ve bu geniş varyasyon bölgesel farklılıklar ve uygulanan metodolojiden kaynaklanmaktadır [Mishra OP, 2017].

KBH'li 7000'den fazla hastayı içeren NAPRTCS kronik böbrek hastalığı veri tabanında saptanan KBH yaş dağılımını şu şekilde bildirmiştir. (NAPRTCS 2008,) 12 ayın altında %15, 12 - 23 ay arası % 5.2, 2 yaşından 6 yaşına kadar -%15.7, 6 yaşından 13 yaşına kadar olan çocuklar % 32.1, 13 yaşından 18 yaşına kadar 13 yaş %28.3, 18 - 21 yaş arası % 3.7 olarak bildirilmiştir.

Türkiye'de renal replasman tedavisi gerektiren Son Dönem Böbrek Hastalığı (SDBH) insidansı ve prevalansı Türk Nefroloji Derneği (TND) 2018 Registry'sinde bildirilmiştir (Şekil 1) (TND Registry, 2018)



Şekil 1. Türkiye’de Renal Replasman Tedavisi (RRT) gerektiren SDBH olan hastalar (TND, 2018)

2.4. KBH Etiyolojisi

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nde konjenital renal nedenler, çocuklarda KBH vakalarının yaklaşık yüzde 60’ını oluşturmaktadır (NAPRTCS 2008, Ardissino G 2003, Wong CJ 2012, Mong Hiep TT 2010). NAPRTCS veritabanı 1994-2008 yılları arasında 7000’den fazla hastanın KBH nedenleri bildirmiştir, bu veriler şu şekildedir (NAPRTCS: 2008). Sebeplerin dağılımı yaşa göre değişmektedir. Konjenital renal anomaliler olguların %57’sinde saptanmış. Bu anomaliler arasında obstrüktif üropati (% 21), renal aplazi / hipoplazi / displazi (%18), reflü nefropatisi (% 8) ve polikistik böbrek hastalığı (%4) olarak bildirilmiştir. Glomerüler hastalık hastaların % 17’sinde bulunmuş olup büyük çocuklarda daha yaygın olduğu görülmüş. On iki yaşından büyük hastalarda vakaların yaklaşık % 45’inde glomerüler hastalık saptanmış. Tüm KBH vakalarında en yaygın glomerüler hastalık Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) (% 9’unda) olarak saptanmış.

Türk Nefroloji Derneği (TND)’nin 2018 kayıtlarına göre ; Tablo 3’de HD hastalarında, Tablo 4’de PD hastalarında ve Tablo 5’de böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda etiyolojik nedenlerin dağılımı gösterilmiştir (TND 2018).

Tablo 3. 2018 itibarıyla prevalan çocuk hemodiyaliz hastalarının SDBH etyolojisine göre dağılımı (TND 2018)

	n	%
VUR ve tekrarlayan İYE	25	25.77
Primer glomerülonefrit	14	14.43
Nörojenik/non-nörojenik mesane	13	13.40
Kistik böbrek hastalıkları	9	9.28
Sekonder glomerülonefrit	8	8.25
Renal hipoplazi-displazi	7	7.22
Doğumsal ürolojik anomaliler (VUR dışı)	5	5.15
AA amiloidoz	2	2.06
Taş hastalığı	1	1.03
Diğer	6	6.19
Etyolojisi bilinmeyen	7	7.22
Toplam	97	100.00

Tablo 4. 2018 itibarıyla prevalan çocuk periton diyalizi hastalarının SDBH etyolojisine göre dağılımı (TND 2018)

	n	%
Primer glomerülonefrit	57	19.86
Nörojenik/non-nörojenik mesane	40	13.94
VUR ve tekrarlayan İYE	36	12.54
Kistik böbrek hastalıkları	28	9.76
Renal hipoplazi-displazi	27	9.41
Doğumsal ürolojik anomaliler (VUR dışı)	17	5.92
Sekonder glomerülonefrit	6	2.09
AA amiloidoz	5	1.74
Taş hastalığı	3	1.05
Diğer	51	17.77
Etyolojisi bilinmeyen	17	5.92
Toplam	287	100.00

Tablo 5. 2018’de böbrek transplantasyonu olan çocukların SDBH etyolojisine göre dağılımı (TND 2018)

	n	%
Primer glomerülonefrit	17	22.67
VUR ve tekrarlayan İYE	13	17.33
Renal hipoplazi-displazi	9	12.00
Doğumsal ürolojik anomaliler (VUR dışı)	6	8.00
Kistik böbrek hastalıkları	6	8.00
Nörojenik/non-nörojenik mesane	4	5.33
AA amiloidoz	2	2.67
Taş hastalığı	2	2.67
Sekonder glomerülonefrit	1	11.33
Diğer	9	12.00
Etyolojisi bilinmeyen	6	8.00
Toplam	75	100.00

2.5. KBH Progresyonu İçin Risk Faktörleri

Altta yatan primer hastalık (özellikle glomerüler bozukluklar), hipertansiyon, proteinüri, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipovitaminoz-D, yüksek serum fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) düzeyleri ve yüksek serum ürik asit seviyeleri dahil olmak üzere çocuklarda KBH progresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Warady BA 2015, Querfeld U 2010, Shroff R2016, Staples AO 2010, Portale AA2016, Rodenbach KE 2015). Bu hastalarda düşük düzeyde de olsa kronik bir enflamasyon mevcut olduğu belirtilmiştir (Ricardo SD 2008). Devam eden kohort çalışmaları, bunların bazıları ve KBH ilerlemesi ile ilişkili diğer risk faktörleri hakkında ek bilgi sağlamıştır. Bu risk faktörlerinden bazıları değiştirilebilir olabilir. (UpToDate 2019)

2.6. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Kronik böbrek hastalığı olan çocuk ve erişkinlerde Kardiyo Vasküler Sistem (KVS) hastalıkları mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasındadır (Mitsnefes MM 2012, Elmacı 2013). Literatürde ABD’de 1-19 yaş aralığında mortalite diyaliz hastalarında mortalite oranı 35.6/1000 olarak bildirilmiştir (Mitsnefes MM 2012). Parekh ve ark. çocuklarda ve genç erişkinlerde (0-30 yaş arası) kalp ölümü riskini

değerlendirmek için USRDS veri tabanını kullanmıştır. 1990 ve 1996 yılları arasında kaydedilen 1380 ölümden 311'inin (% 23) kardiyak nedenleri olduğunu göstermişler. Kardiyovasküler hastalık hem son dönem böbrek yetmezliği olan çocukluklarda hem de çocukluk çağında KBH olan yetişkinlerde önemli bir mortalite nedenidir. (Parekh RS 2004, Mitsnefes MM 2012). Literatürde daha sonra bu hasta grubunda bildirilen tüm ölümlerin %40-50'sinin kardiyovasküler veya serebrovasküler nedenle olduğunu bildiren çalışmalar yayınlandı (Groothoff JW 2002, Oh J 2002, Mitsnefes MM 2012). KBH'lı çocuklar, geleneksel ve KBH ilişkili risk faktörleri nedeni ile erken kardiyovasküler hastalık riski altındadır. Bu çocuklardaki risk faktörleri Tablo 6'da gösterildi (Mitsnefes MM 2012)

Tablo 6. KBH'ı olan çocuklarda Kardiyovasküler Risk Faktörleri (Mitsnefes MM 2012)

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

LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein- Kolesterol, HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein- Kolesterol
KBH: Kronik böbrek hastalığı, GFR: Glomeruler filtrasyon hızı

2.7. Soluble Urokinase Plasminogen Activator (suPAR)

Serin proteaz urokinaz-tip plazminojen aktivator (uPA), uPA reseptörü (uPAR) ve çeşitli inhibitörlerden (ör: PAI'leri) oluşan proteaz sistemidir. Urokinaz-tip

plazminojen aktivatorünün çözümlü formudur (Bilgili 2013, Svendsen MN 2006). suPAR kemotaktik özelliği ile monosit, notrofil gibi inflamatuvar hücrelerin toplanmasını ve ayrıca da hematopoetik kök hücrelerin mobilizasyonunu kolaylaştırır (Bilgili 2013, Backes Y 2012).

Son zamanlarda, literatürde fokal segmental glomerüloskleroz patogeneğinde yer alan bağışıklık aktivasyonunun bir belirteci olan çözümlü ürokinaz reseptörünün (suPAR), yetişkin hastalarda KBH'ı güçlü bir şekilde öngördüğü ileri sürülmüştür. (Hayek SS, 2015, Schaefer 2017). Bu bulgular sonraki yetişkin çalışmalarında da belirtilmiştir (Park MY 2015, Schulz CA 2017). SuPAR düzeyleri 898 çocuk hastanın dahil edildiği pediyatrik KBH çalışmasında değerlendirilmiş. Serum suPAR seviyesinin, yerleşik risk belirteçleri eGFR ve proteinüri ve çok çeşitli altta yatan böbrek hastalıklarından bağımsız olarak, ilerleyici böbrek yetmezliği riski taşıyan hafif ila orta dereceli KBH olan pediyatrik hastalarda böbrek fonksiyonunda daha hızlı bir düşüş ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. SuPAR düzeyi yüksek olan hastaların böbrek hastalıklarında ilerleme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İlave çalışmalar ile suPAR seviyelerinin gelecekteki KBH için risk altındaki çocukları tanımlayıp tanımlayamayacağının belirlenmesi gerektiği belirtilmiştir (Schaefer 2017).

2.8. Sirtuin1

Sirtuinler (SIRT), transkripsiyon faktörleri, histonlar ve enzimler dahil olmak üzere çeşitli sinyal moleküllerini düzenleyen yüksek oranda korunmuş bir nikotinamid adenin dinükleotid (NADC) bağımlı protein deasetilaz ailesidir (Satoh, 2011 , Man 2019). Memelilerde sirtuin ailesi, SIRT1-7 olmak üzere yedi üyeden oluşur. Sirtuin ailesi üyelerinin çoğu, metabolizmanın ve yaşlanmanın potansiyel düzenleyicileri olarak kabul edilir (Yamamoto, 2007, Man 2019). Sirtuin1 (SIRT1), sirtuin ailesinin en çok çalışılan üyesidir ve çekirdek ile sitoplazma arasında mekik yaptığı bilinmektedir (Tanno, 2007, Man 2019).

SIRT1, enerji metabolizması, hücre çoğalması ve hayatta kalması, kromatin dinamiği ve DNA onarımı dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde yer almaktadır (Wood 2004; Donmez 2010, Li 2008).

Endotel fonksiyonlarının desteklenmesinde SIRT1 ve eNOS aracılı sinyal yolları arasında karşılıklı bir düzenleme veya sinerjizm de bildirilmiştir (Mattagajasingh 2007, Man 2019). Klinik çalışmalarda, SIRT1'in genetik varyasyonlarının, insan

karotis arterlerindeki intimal-medial kalınlıktaki deęişikliklerle iliřkili olduęu bulunmuřtur, bu da SIRT1 fonksiyonunun arteriyel yeniden modelleme ile iliřkili olduęunu dūřündürmektedir (Kedenko 2014, Man 2019). Bunlar SIRT1 ekspresyonu ve fonksiyonunun vasküler yařlanma ile negatif korelasyon gōsterdięini dūřündürmektedir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında KBH tanısı olan toplam 49 hasta ve 20 sağlıklı çocuk olgu ile yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1-Evre 1,2,3,4,5 KBH tanılı 18 yaşından küçük hastalar,

2- En az 6 aylık izlemi bulunan hastalar (Son 6 ay içinde hemogram, sedimentasyon, üre, kreatinin, potasyum, fosfor, ürik asit, albümin total protein, albümin, total kolesterol, LDL, HDL, e-GFR, parathormon, D vitamini, serum demir, ferritin, ekokardiyografi, nabız dalga boyu ve augmentasyon indeks değerleri olanlar) çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubuna bilinen kronik bir hastalığı ve akut enfeksiyonu olmayan çocuklar dahil edildi.

Hastaların KBH evrelemesi için KDIGO 2012 kullanıldı. GFR Schwartz formülü [$GFR = k \times \text{Boy (cm)} / \text{Serum Kreatinin (mg/dl)}$] kullanılarak hesaplandı. Bunun için kullanılan k sabit sayısı; <1 yaş hastalar için 0.35 (prematüre doğan bebekler) ve 0.45 (term doğan bebekler), ≥ 1 yaş hastalar ve ergen kızlar için 0.55 ve ergen erkekler için 0.77 olarak kabul edildi.

Çalışmaya katılan tüm olguların velileri 'Gönüllü Onam Formu' nu imzalayıp ve çalışmaya katılmayı kabul ettikten sonra her çocuktan 2'ser adet kırmızı kapaklı tüpe kan alındı. Alınan örnekler 4000 rpm'de 10 dk santrüfuj edilerek serumları ayrıldı. Tüm örnekler toplanana kadar serumlar – 86°C' de saklandı.

Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, kan basıncı, başvuru yakınması, izlem süresi, hemogram, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, ürik asit,

albümin, total kolesterol, LDL, e-GFR, parathormon, serum demir, ferritin, Ekokardiyografi, nabız dalga boyu ve augmentasyon indeks bilgileri kaydedildi.

Elde edilen serumlardan Human SIRT1(Sirtuin 1) ELISA Kit ve Human suPAR(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor) ELISA Kit kullanılarak suPAR ve Sirtuin düzeylerine bakıldı.

3.2. Elisa analizleri

ELISA (enzime bağlı immünosorban testi), peptitler, proteinler, antikorlar ve hormonlar gibi maddelerin saptanması ve incelenmesi için tasarlanmış plaka bazlı bir test tekniğidir. Bu çalışmada 49 hasta ve 25 sağlıklı çocuktan alınan serum örneklerinden ELISA yöntemi ile suPAR ve Sirtuin protein düzeyleri belirlendi.

Çalışmaya başlamadan önce yapılması gereken ön hazırlıklar

- 1- Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Kurulum için mikropilaka okuyucu OD ölçümünden 15 dakika önceden ısıtıldı.
- 2- Yıkama Tamponu: 750 mL yıkama tamponu hazırlamak için 30 mL konsantre yıkama solüsyonu 720 mL distile su ile seyreltildi
- 3- Standart çalışma solüsyonu: Standart 10.000 x g'de 1 dakika santrifüj edildi. 1 mL Referans Standardı ve Örnek Seyreltici eklenerek 10 dakika bekletildi. Bekleme süresinde tüp birkaç kez yavaşça alt üst edildi. Tamamen çözüldükten sonra bir pipetle iyice karıştırıldı. Bu işlem sonucunda stok çalışma solüsyonunun konsantrasyonu, SIRT1 ve suPAR için sırasıyla 20 ve 10 ng/ mL oldu. Daha sonra SIRT1 stok solüsyonundan 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.31, 0 ng / mL olacak şekilde, suPAR stok solüsyonundan 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.31, 0 ng / mL olacak şekilde seri dilüsyonlar yapıldı.

Dilüsyon yöntemi: 7 EP tüpü alındı ve her tüpe 500 µL Referans Standardı ve Örnek Seyreltici eklendi. Stok solüsyonlarından 500µL ilk tüpe pipetlendi ve iyice karıştırıldı. Karıştırılan bu solüsyonun 500 µL 'si yeni tüpe pipetlendi. Bu şekilde seri dilüsyon yapıldı.

- 4- Biyotinlenmiş Tayin Ab çalışma solusyonu: Deneyden önce gerekli miktar 100 µL kuyu olacak şekilde hesaplandı. Kullanmadan önce stok tüpü santrifüjlendi ve 100× Konsantre Biyotinile Tayin Ab, Biyotinile Tayin Ab Diluent ile 1× çalışma solüsyonuna seyreltildi.
- 5- Konsantre HRP Konjugat çalışma solusyonu: Deneyden önce gerekli miktar 100 µL/kuyu olacak şekilde hesaplandı. 100× Konsantre HRP Konjugatı, Konsantre HRP Konjugat Seyreltici ile 1x çalışma çözeltisi olacak şekilde seyreltildi.

3.3. Çalışma Prosedürü

1. Standart çalışma çözeltisi ilk iki kolona eklendi: Çözeltinin her konsantrasyonu, yan yana (her kuyucuk için 100 µL) 2 tekrarlı olarak eklendi. Diğer kuyucuklara her kuyuda 100 µL olacak şekilde hasta serum örnekleri eklendi. Plaka kit içinde verilen plaka örtüsü ile kapatıldı. 37°C'de 90 dakika inkübe edildi. Solüsyonlar Mikro ELISA plakanın dibine yüklendi ve kuyucuklara dokunmaktan ve örneklerin köpüklenmeden konulmasına dikkat edildi.
2. Sıvı her bir kuyucuktan alınır ve hemen her bir kuyucuğa 100 µL Biyotinlenmiş Tayin Ab çalışma çözeltisi eklendi. Plaka, plaka örtüsü ile kaplandı ve yavaşça karıştırılarak 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.

3. Biotinlenmiş Tayin Ab çalışma çözeltisi kuyucuklardan çekildi, kuyucuklara 350 µL yıkama tamponu eklendi. 2 dakika beklendi ve çözelti çekildi. Bu yıkama aşaması 3 kez tekrarlandı.
4. Her bir kuyucuğa 100 µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklendi. Plate, plaka örtüsü ile kaplandı. 37°C'de 30 dakika boyunca inkübe edildi.
5. Çözeltiler her kuyucuktan çekildi ve yıkama işlemi 3. adımda yapıldığı gibi beş kez tekrarlandı.
6. Her bir kuyucuğa 90 µL Substrat Reaktif eklendi. Plaka yeni bir plaka örtüsü ile kapatıldı ve karanlıkta 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. Bu süreçte renk değişikliği olmazsa bekleme süresi 30 dakikaya uzatıldı.
7. Daha sonra her kuyucuğa 50 µL Durdurma Solüsyonu eklendi. Durdurma çözeltisinin eklenmesinin, substrat çözeltisiyle aynı sırada yapılmasına dikkat edildi.
8. Her bir kuyucuğun optik dansitesi (OD değeri) tek bir seferde 450 nm'ye ayarlanmış mikro plaka okuyucu ile belirlendi.

Sonuçların belirlenmesinin ardından örneklerin değerlendirilmesi gerçekleştirildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama \pm standart sapma, en küçük değer (min), en büyük değer (max), ortanca ($medyan$), 25.yüzdeler (Q_1) ve 75.yüzdeler (Q_3) değerleri olarak verildi. Nicel değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve $Q-Q$ grafikleri ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar verilerin normal dağılması durumunda iki grup için, bağımsız örneklem t testi, verilerin normal dağılmaması durumunda Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. İki'den daha fazla alt kategoriye sahip bağımsız grupların

karşılaştırmaları, verilerin dağılımı normallik testi sonucuna göre Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ya da Kruskal-Wallis analizi ile değerlendirildi. Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) sonucu fark bulunması durumunda, grup varyansları homojen olduğu durumda Tukey testi, grup varyansları homojen olmadığı durumda Tamhane testi çoklu karşılaştırma testi olarak kullanıldı. Kruskal Wallis analizi sonucu fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn's testi kullanıldı. Bu tez çalışmasında nitel değişkenler ise frekans ve yüzde olarak gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki $r \times c$ Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) ile takip edilen 49 hasta ve kontrol grubu olarak da 20 sağlıklı çocuk dahil edildi. Hastaların 22'si kız, 27'si erkekti. Kontrol hepsi değerlendirildiğinde ise 11'i kız, 9'u erkekti.

Tablo7. Hastaların demografik özellikleri

	Tanı Sırasında
Yaş (yıl±SD)	8.7±5.8
Cinsiyet (kız/erkek)	22/27
Boy (cm ± SD)	130±35
Vücut ağırlığı (kg)	33.2±18.6
Vücut kitle indeksi (kg/m²±SD)	17.7±3.4
İzlem süresi (yıl±sd)	5.9±4.4

Tüm hastaların demografik özellikleri Tablo 2 de verilmiştir. Hastalar KBH evrelerine göre değerlendirildiğinde; Evre 1 KBH grubunun 3'ü, Evre 2 KBH 5'İ, Evre 3 KBH'ın 5'i, Evre 4 KBH'ın 2'si VE Evre 5 KBH'ın 12'si erkekti. En fazla kız cinsiyetin olduğu grup Evre 5KBH iken en fazla erkek cinsiyetin olduğu grup ise Evre5 KBH grubu olarak saptandı. En az hasta sayısı (n=4) evre1 KBH grubunda iken en fazla hasta sayısı (n=18) Evre 5 KBH grubundaydı (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların demografik özelliklerinin KBH evresine göre dağılımı

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5
	KBH	KBH	KBH	KBH	KBH
	N=4	N=8	N=13	N=6	N=18
Yaş (yıl±SD)	13.9±3.5	13.6±4.4	16.4±6.2	16.0±1.4	13.4±4.9
Cinsiyet (kız/erkek)	1/3	3/5	8/5	4/2	6/12
Boy (cm ± SD)	134±5	146±20	150±25	161±14	137±24
Vücut ağırlığı (kg)	30.7±2.2	41.7±16.7	55.6±26.9	48.8±15.8	41.3±21.7
Vücut kitle indeksi (kg/m²±SD)	17.0±2.0	18.7±3.0	23.2±7.7	18.3±4.9	20.0±5.1

Tanı yaşı (yıl ±SD)	9.6±3.5	7.9±6.5	9.5±7.0	14.0±1.7	6.4±4.9
İzlem süresi (yıl±sd)	4.3±2.8	5.6±3.4	6.9±4.3	2.3±2.0	7.0±5.2

Diyaliz tedavisi alan ve almayan hastalar değerlendirildiğinde; 36 hasta diyaliz tedavisi almaz iken 13 hasta diyaliz tedavisi almakta idi. Diyaliz tedavisi almayan hastaların 20'si ve diyaliz alanların ise 7'si erkekti. Diyaliz tedavisi alan ve almayan hastaların demografik özellikleri Tablo 9'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Diyaliz tedavisi alan ve almayan hastaların demografik özellikleri

	Diyaliz tedavisi almayan (Evre 1-2-3-4-5) N= 36	Diyaliz tedavisi alan (HD-PD) N=13
Yaş (yıl±SD)	14.9±4.7	13.7±5.4
Cinsiyet (kız/erkek)	16/20	6/7
Boy (cm ± SD)	147±21	136±25
Vücut ağırlığı (kg)	46.3±21.4	42.0±23.5
Vücut kitle indeksi (kg/m²±SD)	20.1±5.8	20.5±5.7
Tanı yaşı (yıl ±SD)	9.6±5.8	5.8±5.1
İzlem süresi (yıl±sd)	5.3±3.7	7.8±5.6

Hastaların başvuruda; en fazla (n=13) rastlantısal olarak ve idrar yolu enfeksiyonu nedeni ile tanı almışlardı (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların başvuru yakınmaları

Başvuru yakınması	n	%
Prenatal tanı	4	8.2
İştahsızlık	1	2
Kusma	4	8.2

İdrar kaçırma	1	2
Rastlantısal	13	26.5
Aile taraması	2	4.1
Hematüri	3	6.1
Hipertansiyon	4	8.2
İYE	12	24.5
Meningokok enfeksiyonu	1	2
Ödem	2	4.1
Primer hastalık izlemi	2	4.1

Kronik Böbrek Hastalığına neden olan primer hastalıklar değerlendirildiğinde; hastaların %40.8 (n=20) 'in de ürolojik nedenler, %26.5 (n=13)'unda glomerüler hastalıklar, %16.3 (n=8)'ünde siliopatiler, %14.3 (n=7)'ünde Tübüler hastalıklar ve TMA saptanırken %2 (n=1)'sinde primer neden bilinmiyordu (Tablo 11).

Tablo 11. KBH hastalarının Etiyolojileri

Tanı	n	%
Ürolojik nedenler	20	40.8
Glomerüler hastalıklar	13	26.5
Siliopatiler	8	16.3
Tübüler hastalıklar ve TMA	7	14.3
Bilinmiyor	1	2

Primer hastalıklar KBH evresine göre değerlendirildiğinde ise, Evre 1'de en sık siliopatiler (n=2), Evre2'de en sık ürolojik nedenler (n=5), Evre3'de en sık olarak ürolojik ve glomerüler nedenli hastalıklar (n=3), Evre5'de ise en sık ürolojik nedenler (n=8) saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların gruplara göre etiyojilerinin dağılımı

Tanı	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5
Ürolojik nedenler	1	5	3	3	8
Glomerüler hastalıklar	1	1	3	3	5
Siliopatiler	2	0	3	0	3
Tübüler hastalıklar ve TMA	0	2	4	0	1
Bilinmiyor	0	0	0	0	1

Hastalar diyaliz tedavisi alan ve almayan olarak gruplandırıldığında; her iki grupta da en sık primer hastalık grubu ürolojik nedenler olarak saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Diyaliz tedavisi alan ve almayan hastaların primer tanılarına göre dağılımı

Primer Tanı	Diyaliz tedavisi	Diyaliz tedavisi alan
	almayan (Evre 1-2-3-4-5)	(HD-PD)
Ürolojik nedenler	14	6
Glomerüler hastalıklar	9	4
Siliopatiler	7	1
Tübüler hastalıklar ve TMA	6	1
Bilinmiyor	0	1

Tüm hastaların laboratuvar değerlerinin ortalamaları Tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 14. Hastaların laboratuvar bulguları

	Ortalama	±SD
Üre (mg/dl)	76.8	60.6
Kreatinin (mg/dl)	3.2	2.7
Ürik asit	5.3	1.6
Sodyum	138.7	3.0

Potasyum	4.4	0.5
Kalsiyum (mg/dl)	9.8	0.8
Fosfor	4.4	1.0
Demir	73.2	39.5
ferritin	174.8	167.3
Sedimantasyon	23.4	17.5
PTH	137.6	144.4
Dvit	20.6	8.2
Total protein	6.9	0.9
Albumin	4.2	0.7
Hemoglobin	11.6	2.1
Beyaz küre	8050	2390
Trombosit	260.000	73.200
Total kolesterol	158.2	46.8
Trigliserid	169.7	106.7
HDL-K	46.5	12.2
LDL-K	82.4	37.8

Hastalar diyaliz tedavisi alan ve almayanlar olarak sınıflandırıldığında laboratuvar sonuçlarının ortalamaları Tablo 15’da verilmiştir.

Tablo 15. Diyaliz alan ve almayan hastaların ortalama laboratuvar değerleri

	Diyaliz tedavisi almayan (Evre 1-2-3-4-5)		Diyaliz tedavisi alan (HD- PD)	
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD
Üre (mg/dl)	72.0	62.5	124.4	54.0
Kreatinin (mg/dl)	1.8	2	6.4	1.1
Ürik asit	5.1	1.5	5.7	1.7
Sodyum	138.4	3.2	137.2	2.8

Potasyum	4.2	0.3	4.5	0.8
Kalsiyum (mg/dl)	9.6	0,9	10.1	0,7
Fosfor	4.4	1.0	5.1	1.2
Demir	74.2	38.0	68.0	36.1
Ferritin	113.9	112.6	392.5	167.3
Sedimentasyon	21.1	16.7	34.2	18
PTH	100.3	101	279.8	160.2
Dvit	19.8	8.3	20.8	7.7
Hemoglobin	11.7	2.3	11.0	0.9
Beyaz küre	7630	2300	9100	2600
Trombosit	256.400	70.900	287.100	65.700
Total kolesterol	171.4	95.5	201.7	61.2
Trigliserid	182.5	128.0	249.7	107.6
HDL-K	47.0	12.6	45.1	11.0
LDL-K	97.5	95.5	110.8	49.3

Hastaların kardiyovasküler risk bulguları değerlendirildiğinde; olguların %38.8’inde hipertansiyon, %38.8’inde anemi, %22.4’ünde yüksek total kolesterol, %26.5’unda yüksek trigliserid, %22.42’ünde yüksek LDL, %12.2.’sinde hipoalbuminemi, %6.1’inde hiperkalsemi, %18.4’ünde hiperfosfatemi, %10.2’sinde yüksek kalsiyumxfosfor, %36.7’sinde yüksek PTH , %4.1’inde yüksek VKİ saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların kardiyovasküler risk bulgularının değerlendirilmesi

Risk Faktörü	n	%
Hipertansiyon	19	38.8
Anemi (<11 g/dL)	19	38.8
Yüksek total kolesterol (≥200 mg/Dl)	11	22.4
Yüksek trigliserdi (≥200 mg/dl)	13	26.5

Yüksek LDL (≥ 130 mg/dl)	11	22.4
Hipoalbuminemi (< 3.5)	6	12.2
Hiperkalsemi (> 10.5)	3	6.1
Hiperfosfatemi (> 5.5)	9	18.4
Yüksek CaxP (> 62)	5	10.2
Yüksek PTH (KBH evresine göre *)	18	36.7
Obesite (VKI > 30 kg/m²)	2	4.1

HT: Hipertansiyon, CRP: C Reaktif Protein, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, *Hiperparatroidi (Evre 3 KBH: > 88 ng/L, Evre 4 KBH: > 110 ng/L, Evre 5 > 300 ng/L)

Hastaların kardiyovasküler risk bulguları evrelere göre değerlendirildiğinde; Evre 1’de en sık hipertansiyon, anemi ve yüksek PTH, Evre 2’de en sık anemi, Evre3 ‘de en sık hipertansiyon, Evre4 ‘de en sık yüksek PTH, hipertansiyon, anemi ve yüksek LDL, Evre5’de en sık anemi saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların evrelerine göre kardiyovasküler risk bulgularının değerlendirilmesi

Risk Faktörü	Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4		Evre 5		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hipertansiyon	1	25.0	1	12.5	6	46.2	2	33.3	9	50.0	
Anemi (< 11 g/dL)	1	25	2	25	4	30.8	3	50	9	52.9	
Yüksek total kolesterol (≥ 200 mg/Dl)	0	0	1	16.7	2	18.2	2	33.3	6	35.3	
Yüksek trigliserdi (≥ 200 mg/dl)	0	0	0	0	5	45.5	0	0	8	47.1	
Yüksek LDL (≥ 130 mg/dl)	0	0	1	16.7	2	18.2	2	33.3	6	35.3	
Hipoalbuminemi (< 3.5)	0	0	0	0	1	8.3	1	16.7	4	23.5	
Hiperkalsemi (> 10.5)	0	0	0	0	2	15.4	0	0	1	5.9	
Hiperfosfatemi (> 5.5)	0	0	0	0	1	7.7	1	16.7	7	46.7	
Yüksek CaxP (> 62)	0	0	0	0	0	0	0	0	33.3	100	
Yüksek PTH (KBH evresine göre *)	1	25	1	12.5	4	30.8	4	66.7	8	44.4	

Obesite (VKI >30 kg/m²) 0 0 0 0 2 15.4 0 0 0 0

HT: Hipertansiyon, CRP: C Reaktif Protein, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, *Hiperparatroidi (Evre 3 KBH: >88 ng/L, Evre 4 KBH: >110 ng/L, Evre 5> 300 ng/L)

Olgular Evre1-3 KBH ve Evre 4-5 KBH olarak gruplandırıldığında; Evre 1-3 KBH grubunda kardiyovasküler risk faktörü hipertansiyon iken Evre 4-5 KBH grubunda en sık risk faktörü ise anemi olarak saptandı (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların evrelerine göre kardiyovasküler risk bulgularının değerlendirilmesi

Risk Faktörü	Evre 1-2-3 N=25		Evre 4-5 N=24		p
	n	%	n	%	
Hipertansiyon	8	32.0	11	45.8	0.320
Anemi (<11 g/dL)	7	28.0	12	52.2	0.080
Yüksek total kolesterol (≥200 mg/dl)	3	14.3	8	34.8	0.117
Yüksek trigliserdi (≥200 mg/dl)	5	23.8	8	34.8	0.426
Yüksek LDL (≥130 mg/dl)	3	14.3	8	34.8	0.117
Hipoalbuminemi (<3.5)	1	4.2	5	21.7	0.097
Hiperkalsemi (>10.5)	2	8.0	1	4.3	1.000
Hiperfosfatemi (>5.5)	1	4.0	8	38.1	0.007
Yüksek CaxP (>62)	0	0	5	23.8	0.015
Yüksek PTH (KBH evresine göre *)	6	24.0	12	50.0	0.050
Obesite (VKI >30 kg/m ²)	2	8	0	0	0.490

HT: Hipertansiyon, CRP: C Reaktif Protein, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, *Hiperparatroidi (Evre 3 KBH: >88 ng/L, Evre 4 KBH: >110 ng/L, Evre 5> 300 ng/L,)

Olguların kardiyovasküler risk bulguları diyaliz tedavisi almayanlar ve diyaliz tedavisi alanlar olarak gruplandırıldığında; diyaliz tedavisi almayanlarda anemi, hipertansiyon ve yüksek PTH en sık görülen risk faktörleriydi. Diyaliz tedavisi alan grupta ise; hipertansiyon, yüksek trigliserid ve hiperfosfatemi en sık kardiyovasküler risk faktörü olarak bulundu (Tablo 19).

Tablo 19. Diyaliz alan ve almayan hastaların kardiyovasküler risk bulgularının değerlendirilmesi

Risk Faktörü	Diyaliz tedavisi almayan (Evre 1-2-3-4-5) N=36		Diyaliz tedavisi alan (HD-PD) N=13		p
	n	%	n	%	
	Hipertansiyon varlığı	11	30.6	8	
Anemi (<11 g/dL)	14	38.9	5	41.7	0.865
Yüksek total kolesterol (≥ 200 mg/dl)	6	18.8	5	41.7	0.139
Yüksek trigliserdi (≥ 200 mg/dl)	6	18.8	7	58.3	
Yüksek LDL (≥ 130 mg/dl)	6	18.8	5	41.7	0.139
Hipoalbuminemi (<3.5)	3	8.6	3	25	0.164
Hiperkalsemi (>10.5)	2	5.6	1	8.3	1.000
Hiperfosfatemi (>5.5)	3	8.6	6	54.5	0.003
Yüksek CaxP (>62)	1	2.9	4	36.4	0.009
Yüksek PTH (KBH evresine göre *)	11	30.6	7	53.8	0.184
Obesite (VKI >30 kg/m²)	2	5.7	0	0	1.000

HT: Hipertansiyon, CRP: C Reaktif Protein, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, *Hiperparatroidi (Evre 3 KBH: >88 ng/L, Evre 4 KBH: >110 ng/L, Evre 5 > 300 ng/L,)

Hastaların vasküler etkilenmeleri değerlendirildiğinde; KBH evreleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların vasküler etkilenmelerinin evre göre lere dağılımı

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	p
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
AIx (%)	38.25 \pm 8.77	35.00 \pm 12.83	25.90 \pm 9.64	26.75 \pm 11.55	30.64 \pm 13.52	0.324
PWV cf (m/sn)	4.95 \pm 0.57	4.55 \pm 0.40	4.65 \pm 0.32	4.90 \pm 0.40	4.66 \pm 0.37	0,521

Diyaliz tedavisi almayan ve diyaliz tedavisi alan hastaların vasküler değişiklikleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 21).

Tablo 21. Diyaliz alan ve almayan hastaların vasküler değişikliklerinin değerlendirilmesi

	Diyaliz almayan	Diyaliz alan	p
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
AIx (%)	30.11±11.95	31.86±12.07	0,689 ⁺
PWV cf (m/sn)	4.71±0.39	4.65±0.39	0,775 [*]

Çalışmaya dahil edilen hastaların serum suPAR ve SIRT1 düzeyleri kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 22).

Tablo 22. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının suPAR ve SIRT1 düzeylerinin dağılımı

	Hasta	Kontrol	p
SUPAR	2,51±2,85	2,29±1,77	0,760
SIRT1	8,01±5,03	9,05±5,27	0,444

Hastaların serum suPAR düzeyleri KBH evrelerine göre değerlendirildiğinde; KBH evresine göre serum suPAR düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 23).

Tablo 23. Hastaların SUPAR düzeylerinin evrelere göre dağılımı

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	Tüm	P
	KBH	KBH	KBH	KBH	KBH	Hastalar	
SUPAR	2.73±1.87	3.43±2.15	2.67±1.64	4.18±4.71	2.38±4.24	2.50±2.85	0.067

Olguların serum SIRT1 düzeyleri KBH evrelerine göre incelendiğinde; KBH evresine göre serum SIRT1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların SIRT1 düzeylerinin evrelere göre dağılımı

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5	Tüm	P
	KBH	KBH	KBH	KBH	KBH	Hastalar	
SIRT	13.00±3.52	9.03±6.18	8.31±5.06	7.83±5.45	6.36±4.32	8.36±4.98	0,338

Diyaliz alan ve diyaliz almayan hastaların serum suPAR düzeyleri karşılaştırıldığında diyaliz alan grupta daha düşük olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Diyaliz alan ve diyaliz almayan hastaların serum SIRT1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 25).

Tablo 25. Diyaliz alan ve almayan hastaların SUPAR düzeyleri (kendi aralarında ve kontrol grubuna göre değerlendirilmesi)

	Diyaliz almayanlar n=	Diyaliz alanlar n=	P
SUPAR	3.27±3.16	1.38±2.12	0.029
SİRT1	8.58±5.24	7.21±4.40	0.933

Hastaların serum suPAR ve SIRT1 düzeyleri ile; bakılan AIx (%) ve PWV cf (m/sn) değerleri, ekokardiyografide anormallik saptanması, hipertansiyon varlığı, Anemi, yüksek total kolesterol, yüksek trigliserid, yüksek LDL, hipoalbuminemi, hiperkalsemi , hiperfosfatemi, yüksek CaxP, yüksek PTH saptanması arasında korelasyon saptanmadı.

Tartışma

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH); çok sayıda hastalığın neden olduğu, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak kaybına neden olan böbrek hasarı olarak tanımlanmaktadır (KDIGO 2012, Pınarbaşı 2018). Kronik böbrek hastalığı (KBH), son dönem böbrek hastalığına (SDBH) kadar ilerleyebilen geri dönüşümsüz böbrek hasarı ile ilgili bir durumu ifade eder. KBH dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur.(Harambat 2012) Çocuklarda da önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Çocuklarda görülme oranı yetişkinlere göre daha az görülmekler birlikte; son yıllarda insidansında artış saptanmıştır (Harambat 2012, Demir 2019). Yetişkin popülasyonunda kapsamlı epidemiyolojik araştırmalar olmakla birlikte, çocukluk çağında KBH epidemiyolojisi hakkındaki bilgiler sınırlıdır (Harambat 2012).

Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 yılında; Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) tarafından 2002 yılında yayınlanan klavuzu esas alarak pediatrik KBH'nin sınıflandırmasını revize etti (KDIGO 2012, K/DOQI 2002). Pediatrik yaş grubunda KBH'nin erken evreleri; genellikle asemptomatik olması, yetersiz tanı ve eksik bildirme nedenleriyle epidemiyolojisi hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır (Harambat, 2012).

Çocukluk çağında KBH prevalansı farklı oranlarda (milyonda çocuk başına 15-74.7) bildirilmiştir. Bu geniş varyasyon bölgesel farklılıklar ve uygulanan farklı çalışma metodolojisinden kaynaklanmaktadır (Mishra 2017). Pediatrik KBH insidansı ve prevalansı erkeklerde kızlardan daha fazladır (NAPRTCS 2008, Ardissino 2003, Wong 2012).

Erkeklerde artmış KBH riski, obstrüktif üropati, renal displazi, renal hipoplazi gibi renal ve üriner sistemin konjenital anomalilerinin daha yüksek insidansından kaynaklanmaktadır (Harambat 2012). Literatürdeki bir derlemede erkek cinsiyetin (erkek/kız oranının 1.3 ile 2.0 arasında olduğu bildirilmiştir (Harambat 2012). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Bek (Bek 2009) ve arkadaşları kız/erkek oranını 1.29 ve Coşkun (Coşkun 2019) ve arkadaşları 1 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda; hastaların 22'si kız, 27'si erkekti. Hastalar evrelerine göre gruplandırıldığında; Evre 1 KBH'da 1'i kız 3'ü erkek, Evre 2 KBH'da 3'ü kız 5'i erkek, Evre 3 KBH'da 8'i kız 5'i erkek, Evre 4 KBH'da 4'ü kız 5'i erkek ve Evre 5 KBH'da ise 6'sı kız 5'i erkek olup ; Evre 3 ve Evre 4KBH hariç tüm gruplarda erkek

cinsiyet fazlaydı. Ayrıca diyaliz alan hastalar değerlendirildiğinde de olguların 6'sı kız 7'si erkekti. Diyaliz tedavisi alan ve almayan hastalar değerlendirildiğinde; diyaliz tedavisi almayan hastaların 16'sı kız, 20'si erkekti. Diyaliz tedavisi alanların ise 6'sı kız 7'si erkekti. Hasta grubumuzda erkek/kız oranı 1.22 olup bu sonuç literatür ile uyumluydu.

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) olan hastaların ortalama tanı yaşları değerlendirildiğinde; 2000 yılında Ardissino G (2003 Ardissino G) ve arkadaşlarının yaptığı Italkid projesinde ilk tanı sırasında ortalama yaş 6.9 olarak bildirilmiştir. Ülkemizden Canpolat (Canpolat 2004) ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları çalışmada ortalama tanı yaşını 7.6 olarak saptamışlardır. Yine ülkemizden yapılan başka bir çalışma da Coşkun ve arkadaşları KBH hastalarının ortalama tanı yaşını 5.91 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise; hastaların KBH tanı yaşı ortalaması diyaliz tedavisi almayanlarda 9.6 ± 5.8 , diyaliz tedavisi alanlarda ise 5.8 ± 5.1 olup literatürle uyumluydu.

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde, konjenital nedenler çocuklarda KBH olgularının yaklaşık olarak %60'ını oluşturmaktadır (NAPRTCS 2008, Ardissino 2003, Wong CJ 2012, Mong Hiep 2010).

Daha büyük çocuklarda ve ergenlerde glomerüler hastalıklar, KBH'nın altta yatan bir nedeni olarak daha yaygındır. 1994'ten 2008'e kadar kayıtlı olan 7000'den fazla KBH hastasının değerlendirildiği Kuzey Amerika Pediatrik Böbrek Denemeleri ve İşbirliği Çalışmaları (NAPRTCS) veritabanının kaydına dayanmaktadır (NAPRTCS 2008).

Sebeplerin dağılımı yaşa göre değişmektedir. Konjenital böbrek anomalileri olguların %57'sinde bildirilmiştir. Bu anomalilerin %21'i obstrüktif üropati, %18'i renal aplazi - hipoplazi - displazi, %8'i reflü nefropatisi ve %4'ü ise polikistik böbrek hastalığı olarak saptanmıştır (NAPRTCS, 2008). Glomerüler hastalıklar hastaların % 17'sinde saptanmıştır. Ancak 12 yaşından büyük hastalarda glomerüler hastalıklar olguların yaklaşık %45'inde KBH sebebi olarak bildirilmiştir. Yine bu çalışmada tüm KBH hastalarında Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), en yaygın glomerüler hastalık olarak saptanmış olup %9 oranında bildirilmiştir. Diğer nedenler ise; hastaların yaklaşık yüzde 25'i olarak saptamışlar. Tüm KBH vakalarının yüzde 18'inde ise altta yatan primer tanı tanımlanmamış (%15) veya bilinmiyor (% 3) olarak değerlendirilmiş (NAPRTCS 2008).

İtalya'da yapılan İtalkid çalışmasında; üriner sistemin malformasyonları tüm olguların %57.6'sını oluştururken glomerüler hastalıklar daha az oranda (%6.8) bildirilmiştir (Ardissino 2003).

Glomerüler hastalık genel KBH etyolojisinin daha küçük bir yüzdesini temsil etse de, bu bozukluklar pediatrik son dönem böbrek hastalığı (SDBH) hastalarının altında yatan nedenin daha büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, bu bozuklukları olan hastalarda KBH'ın nonlomerüler nedenleri olan hastalara kıyasla hızlı KBH ilerleme hızıdır (Warady 2015).

Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Sistemi'nin (USRDS), 2010-2014 yılları arasındaki çocuklarda (0-21 yaş) SDBH nedenlerinin dağılımını 2016 yılında vermiştir (UpToDate , USRD 2016). Primer ve sekonder glomerüler hastalıkların SDBH olan çocukların yaklaşık üçte birini oluşturduğunu unutmamak gerektiğini bildirmişlerdir. Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri (CAKUT) %24.4, primer glomerüler hastalık % 23, kistik -kalıtsal -doğumsal hastalıklar %14.3, sekonder glomerüler hastalık - vaskülit %12.4, interstisyel nefrit -piyelonefrit % 4.2, diyabet %1.4, nakil komplikasyonları %1.2, neoplazmlar - tümörler %0.8, diğer nedenler %12.6 olarak bildirmişlerdir (USRD 2016).

Bizim çalışmamızda hastaların Evre1-4 KBH nedenleri değerlendirildiğinde 12'sinde ürolojik nedenler, 8'inde glomerüler hastalıklar, 5'inde siliopatiler, 6'sında TMA ve tübüler hastalıklar saptandı. Evre 5 KBH grubunda ise; olguların 8'inde ürolojik nedenler, 5'inde glomerüler hastalıklar, 3'ünde siliopatiler, 1'inde TMA ve tübüler hastalıklar mevcut iken 1'inde de primer neden bilinmiyordu. Hastalar diyaliz tedavisi alan ve almayan olarak gruplandırıldığında ise diyaliz tedavisi almayanların 14'ünde ürolojik nedenler, 9'unda glomerüler hastalıklar, 7'sinde siliopatiler, 6'sında tübüler hastalıklar ve TMA primer hastalık nedeniydi. Diyaliz grubunda ise 6'sında ürolojik nedenler, 4'ünde glomerüler hastalıklar, 1'inde siliopatiler, 1'inde tübüler hastalıklar ve TMA primer hastalık nedeni olup 1'inde de primer neden bilinmiyordu. Çalışma grubumuzun hastaları; hem KBH hem de SDBY olarak değerlendirildiğinde en sık etiyolojik neden üriner sistemin konjenital anomalileri olarak saptanmış olup bu durum literatürle uyumlu idi.

KBH olan çocuklar kardiyovasküler hastalık açısından risk altındadırlar (Mistnefes 2012, 2003)

Literatürde; KBH'nın erken evreleri olan çocuklarda geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin yüksek prevalansını vurgulamaktadır. Evre 2-4 KBH olan 586 çocuğun (1-16 yaş) gözlemsel bir kohortu olan bir çalışmada, bu popülasyondaki kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirilmiştir. Hastaların %54'ünde hipertansiyon saptanmış (Flynn JT 2008). Hipertansiyon prevalansı prediyaliz KBH hastalarında % 48, diyaliz olan hastalarda % 52-75, transplant hastalarında ise % 63-81 olarak bulunmuştur (Mitnefes 2003). Bizim çalışmamızda da hastaların %38.8'inde hipertansiyon saptandı. Hipertansiyon olgular KBH evresine göre gruplandırıldığında ise; Evre1-3 KBH grubunda %32 ve Evre 4-5 KBH grubunda %45.8 olarak saptandı. Diyaliz tedavisi alan ve diyaliz tedavisi almayanlar olarak gruplandırılıp değerlendirildiğinde ise, diyaliz almayanlarda hipertansiyon %30.6 diyaliz alanlarda %61.5 olarak bulundu. Bu oranlar literatürle uyumluydu.

Evre 5 KBH olan diyaliz tedavisi alan çocuk hastaların kardiyovasküler değerlendirmelerinin yapıldığı bir çalışmada olguların %69'unda sol ventrikül hipertrofisi ve %83'ünde anormal sol ventrikül geometrisi olduğu saptanmış (Mitsnefes 2001). Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda yapılan bir çalışmada; olguların %22'sinde sol ventrikül hipertrofisi olduğu saptanmış (Johnstone 1996). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın %20'sinde yapılan ekokardiyografide kardiyak etkilenme saptandı. Bu oran literatür ile uyumluydu.

Kronik böbrek hastalığı olan 898 çocuk hasta ile yapılan çalışmada yüksek serum suPAR düzeylerinin hastalığın progresyonunu açısından daha riskli olduğunu belirtmişlerdir. Hatta bu çalışmada serum suPAR düzeyinin KBH riski için bir taram testi olarak kullanılabilmesi olasılığı için çalışmalar yapılabileceği belirtilmiştir. (Schaefer 2017) Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun serum suPAR düzeyi arasında fark saptanmadı. Ayrıca hastalar KBH evrelerine göre değerlendirildiğinde; KBH evrelerine göre serum suPAR düzeyleri arasında birk fark saptanmadı. Korelasyon yoktu. Olgular diyaliz tedavisi alan ve almayanlar olarak gruplandırıldığında da; serum suPAR düzeyleri diyaliz alan grupta daha düşük olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Sirtuinler, transkripsiyon faktörleri, histonlar ve enzimler dahil olmak üzere çeşitli sinyal moleküllerini düzenleyen yüksek oranda korunmuş bir nikotinamid adenin dinükleotid (NADC) bağımlı protein deasetilaz ailesidir (Satoh 2011). Sınıfa bölünmüş yedi üyeden oluşur. Sirtuin1 (SIRT1), sirtuin ailesinin en çok çalışılan

üyesidir ve çekirdek ile sitoplazma arasında mekik yaptığı bilinmektedir (Tanno 2007). Klinik çalışmalarda, SIRT1'in genetik varyasyonlarının, insan karotis arterlerindeki intimal-medial kalınlıktaki değişikliklerle ilişkili olduğu bulunmuştur, bu da SIRT1 fonksiyonunun arteriyel yeniden modelleme ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Kedenko 2014). Çocukluk yaş grubunda KBH hastalarında çalışma saptanmadı. Bizim hastalarımızın serum SIRT1 düzeyleri kontrol grubuna göre benzerdi. Olguların serum SIRT1 düzeyleri KBH evrelerine göre incelendiğinde; KBH evresine göre serum SIRT1 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca hastalar; diyaliz alan ve diyaliz almayanlar olarak gruplandırıldığında da hastaların serum SIRT1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak; KBH olan çocuk hastalarda serum suPAR ve serum SIRT1 düzeyleri kontrol grubuna göre fark olmadığı saptanmıştır. Ayrıca serum suPAR düzeyleri diyaliz tedavisi alan grupta diyaliz almayanlara göre anlamlı olarak düşük olduğu bulundu. Bu konuda daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubu içeren , ayrıca birden fazla ölçümün yapıldığı çalışmaların yapılabilmesi kanısındayız.

Sonuç ve Öneriler

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında KBH tanısı olan toplam 49 hasta ve 20 sağlıklı çocuk olgu ile yapılmıştır.

Evre1-4 KBH hastaların etiyolojileri değerlendirildiğinde; 12'sinde ürolojik nedenler, 8'inde glomerüler hastalıklar, 5'inde siliopatiler, 6'sında TMA ve tübüler hastalıklar saptandı.

Evre 5 KBH grubunda ise; olguların 8'inde ürolojik nedenler, 5'inde glomerüler hastalıklar, 3'ünde siliopatiler, 1'inde TMA ve tübüler hastalıklar mevcut iken 1'inde de primer neden bilinmiyordu.

Hastalar diyaliz tedavisi alan ve almayanlar olarak gruplandırıldığında ise; diyaliz tedavisi almayanların 14'ünde ürolojik nedenler, 9'unda glomerüler hastalıklar, 7'sinde siliopatiler, 6'sında tübüler hastalıklar ve TMA primer hastalık nedeniydi. Diyaliz grubunda ise 6'sında ürolojik nedenler, 4'ünde glomerüler hastalıklar, 1'inde siliopatiler, 1'inde tübüler hastalıklar ve TMA primer hastalık nedeni olup 1'inde de primer neden bilinmiyordu.

Çalışmamızdaki hastaların %38.8'inde hipertansiyon saptandı. Hipertansiyon, olgular KBH evresine göre gruplandırıldığında ise; Evre1-3 KBH grubunda %32 ve Evre 4-5 KBH grubunda %45.8 olarak saptandı. Diyaliz tedavisi alan ve diyaliz tedavisi almayanlar olarak gruplandırılıp değerlendirildiğinde ise, diyaliz almayanlarda hipertansiyon %30.6, diyaliz alanlarda ise %61.5 olarak bulundu.

Çalışmamızda hastalarımızın %20'sinde yapılan ekokardiyografide kardiyak etkilenme saptandı.

Hasta ve kontrol grubunun serum suPAR düzeyi arasında fark saptanmadı. Ayrıca hastalar KBH evrelerine göre değerlendirildiğinde; KBH evrelerine göre serum suPAR düzeyleri arasında fark yoktu. Olgular diyaliz tedavisi alan ve almayanlar olarak gruplandırıldığında da; serum suPAR düzeyleri diyaliz alan grupta daha düşük olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Hastaların serum SIRT1 düzeyleri kontrol grubuna benzerdi. Olguların serum SIRT1 düzeyleri KBH evrelerine göre incelendiğinde; KBH evresine göre serum SIRT1 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca hastalar; diyaliz alan ve diyaliz almayanlar olarak gruplandırıldığında da hastaların serum SIRT1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

KBH olan haslarda suPAR ve SIRT1 daha fazla hasta sayısının olduğu gruplarda seri ölçümler yapılarak tekrar çalışılması düşünülebilir.

Kaynaklar

- Ardissino ,G., Daccò, V., Testa, S., Bonaudo, R., Claris-Appiani, A., Taioli, E.,...
Italkid Project. (2003). Epidemiology of chronic renal failure in children:
data from the Italkid project. *Pediatrics*, (111), (s., 382).
- Backes, Y., Van der Sluijs, K., Mackie, DP., Tacke, F., Koch, A., Tenhunen, JJ.,...
Craig S.(2012). Wong et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in
patients with systemic inflammation or infection: a systematic review.
Intensive Care Med, (38), (S.,1418-28).
- Bek, K., Akman, S., Bilge, I., Topaloğlu, R., Calışkan, S., Peru, H.,
...,Söylemezoğlu, O. (2009). Chronic kidney disease in children in Turkey.
Pediatr Nephrol., 24(4), (s.,797-806).
- Canpolat, N., Turhan, P., Kıyak, A., Aktas, B., Ayaz, N., Aydoğan. G. (2004). KBY
olan olgularımızın değerlendirilmesi. *Jinekoloji Obstetri Pediatri Dergisi*,
10(1), (s.,26-29).
- Coşkun, Z. (2019). Uzmanlık tezi. Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarımızın
Değerlendirilmesi. Konya.
- Counahan, R., Chantler, C., Ghazali, S., Kirkwood, B., Rose, F., Barratt, TM. (1976).
Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration
in children. *Arch Dis Child*, 51:875.
- Demir, Hİ. (2019). Tıpta Uzmanlık TEZİ, Prediyaliz kronik böbrek hastalığı olan
çocuklarda hastalık progresyonuna etkili olan faktörlerin değerlendirilmesi.
Eskişehir.
- Donmez, G., and Guarente, L. (2010). Aging and disease: connections to sirtuins.
Aging Cell. ;9(2):285-90.
- Elmacı AM (2013). Çocukluk çağı kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler risk
faktörleri, *Dicle medical journal*, 40 (1), (S., 169-176).
- Flynn, JT., Mitsnefes, M., Pierce, C., Cole, SR., Parekh, RS., Furth, SL., Warady,
BA. (2008). Chronic Kidney Disease in Children Study Group: Blood
pressure in children with chronic kidney disease: A report from the Chronic
Kidney Disease in Children study. *Hypertension*, (52), (s., 631–637).
- Groothoff, JW., Gruppen, MP., Offringa, M., Hutten, J., Lilien ,MR., Van De Kar,
NJ , ... Heymans, HS. (2002). Mortality and causes of death of end-stage

- renal disease in children: A Dutch cohort study. *Kidney Int*, (61), (s., 621–629).
- Harambat, J., van Stralen, KJ., Kim, JJ., Tizard, EJ. (2012). Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*, (27), (s.363).
- Hayek, SS., Sever, S., Ko, YA., Trachtman, H., Awad, M., Wadhvani, S., ...Reiser J.(2015). Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. *N Engl J Med.*, 373(20), (S.,1916-1925).
- Johnstone, LM., Jones, CL., Grigg, LE., Wilkinson, JL., Walker, RG., Powell, HR. (1996). Left ventricular abnormalities in children,adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int*, (50), (s.,998-1006).
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:136.
- Kedenko, L., Lamina, C., Kedenko, I., Kollerits, B., Kiesslich, T., Iglseeder, B., ...,Paulweber, B. (2014). Genetic polymorphisms at SIRT1 and FOXO1 are associated with carotid atherosclerosis in the SAPHIR cohort. *BMC Med. Genet.*, (15), (s.,112).
- Li, Y., Xu, W.,McBurney, M. W., and Longo, V. D. (2008). SirT1 inhibition reduces IGF-I/IRS-2/Ras/ERK1/2 signaling and protects neurons. *Cell Metab.*, (8),(s., 38–48).
- Mitsnefes, MM. (2012). Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 23(4), (s.,578-85)
- Mitsnefes, MM., Daniels, SR., Schwartz, SM., Khoury, P., Strife, CF. (2001). Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. *Pediatr Nephrol*, (16), (s.,318- 23).
- Mong Hiep, TT., Ismaili, K., Collart, F., Van Damme-Lombaerts, R., Godefroid, N., Ghuysen, MS.,... Robert, A. (2010). Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* , (25), (s.,935).
- NAPRTCS. (2008). Annual Report, Rockville, MD, EMMES. Erişim adresi: <https://web.emmes.com/study/ped/announce.htm>
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1.

- Oh, J., Wunsch, R., Turzer, M., Bahner, M., Raggi, P., Querfeld, U. ... Schaefer, F. (2002). Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*, (106), (s., 100–105).
- Om P. Mishra, OP., Prasad, R. (2017). Chronic Kidney Disease in Children: Magnitude of Problem and Challenges. *Indian J Pediatr*, 84(11), (S.,811–812).
- Parekh, RS., Carroll, CE., Wolfe, RA., Port, FK. (2002). Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* , (141), (s., 191–197).
- Park, MY., Herrmann, SM., Saad, A., Eirin, A., Tang, H., Lerman, A.,..., Lerman, LO. (2015). Biomarkers of kidney injury and klotho in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 6;10(3), (s.,443-51).
- Pınarbaşı, AS. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) İzlemi (2018). Ruhan Düşünel, Funda Baştuğ (Ed.), Çocuk Nefroloji El Kitabı Klinik Pratik Yaklaşımlar (s. 235-247).Kayseri
- Ploos van Amstel, S., Noordzij, M., Warady, BA., Cano, F., Craig, JC., Groothoff, JW.,..., Schaefer, F. (2018). Renal replacement therapy for children throughout the world: the need for a global registry. *Pediatr Nephrol*, (33), (s.863).
- Portale, AA., Wolf, MS., Messinger, S., Perwad, F., Jüppner, H., Warady, BA.,... Salusky, IB. (2016). Fibroblast Growth Factor 23 and Risk of CKD Progression in Children. *Clin J Am Soc Nephrol*, (11), (s.,1989).
- Querfeld, U., Anarat, A., Bayazit, AK., Bakkaloglu, AS., Bilginer, Y., Caliskan, S.,... 4C Study Group. (2010). The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease (4C) study: objectives, design, and methodology. *Clin J Am Soc Nephrol*, (5), (s.,1642).
- Ricardo, SD., van Goor, H., Eddy, AA. (2008) Macrophage diversity in renal injury and repair. *J Clin Invest*, (118), (s. 3522-3530).
- Rodenbach, KE., Schneider, MF., Furth, SL., Moxey-Mims, MM., Mitsnefes, MM., Weaver, DJ.,... Schwartz GJ. (2015). Hyperuricemia and Progression of CKD in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort Study. *Am J Kidney Dis*, (66), (s.,984).

- Satoh, A., Stein, L., Imai, S. (2011). The role of mammalian sirtuins in the regulation of metabolism, aging, and longevity. *Handb. Exp. Pharmacol.*, (206), (s.,125–162).
- Schaefer, F., Trachtman, H., Wühl, E., Kirchner, M., Hayek, SS., Anarat, A., ... ESCAPE Trial Consortium and the 4C Study Group. (2017). Association of Serum Soluble Urokinase Receptor Levels With Progression of Kidney Disease in Children *JAMA Pediatrics*, (171:11), (S.,1127).
- Schulz, CA., Persson, M., Christensson, A., Hindy, G., Almgren, P., Nilsson, PM.,..., Orho-Melander, M. (2017). Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) and Impaired Kidney Function in the Population-based Malmö Diet and Cancer Study. *Kidney Int Rep.*, 2(2), (s.239-247).
- Schwartz, GJ., Brion, LP., Spitzer, A. (1987). The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* ,(34), (s.571–90).
- Schwartz, GJ., Feld, LG., Langford, DJ. (1984). A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr*, (104), (s.849).
- Schwartz, GJ., Furth, SL. (2007). Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.*,(22) (s.1839–48).
- Schwartz, GJ., Haycock, GB., Edelmann, CM. Jr, Spitzer, A. (1976). A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*, 58:259.
- Schwartz, GJ., Muñoz, A., Schneider, MF., Mak, RH., Kaskel, F., Warady, BA., Furth ,SL. (2009). New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* , 20:629.
- Shroff, R., Aitkenhead, H., Costa, N., Trivelli, A., Litwin, M., Picca, S.,... ESCAPE Trial Group. (2016). Normal 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Less Proteinuria and Attenuate Renal Failure Progression in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol*, (27), (s.,314).
- Staples, AO., Greenbaum, LA., Smith, JM., Gipson, DS., Filler, G., Warady, BA.,... Wong, CS. (2010). Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol*, (5), (s.,2172).

- Svendsen, MN., Ytting, H., Brunner, N., Nielsen, HJ., Christensen, IJ. (2006). Preoperative concentrations of suPAR and MBL proteins are associated with the development of pneumonia after elective surgery for colorectal cancer. *Surgical Infections*, (7), (S.,463-71).
- Tanno, M., Sakamoto, J., Miura, T., Shimamoto, K., and Horio, Y. (2007). Nucleocytoplasmic shuttling of the NAD⁺-dependent histone deacetylase SIRT1. *J. Biol. Chem.*, (282), (s.,6823–6832).
- UpToDate. Craig S Wong, MD, MPHBradley A Warady, MD (Dec 2019) Chronic kidney disease in children: Definition, epidemiology, etiology, and course. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-evaluation-of-chronic-kidney-disease-in-children>
- USRDS 2016 Annual Report. ESRD among children, adolescents, and young adults. www.usrds.org/2016/view/v2_08.aspx (Accessed on October 23, 2017).
- W. C. Man, A., Li, H., Xia, N. (2019). The Role of Sirtuin1 in Regulating Endothelial Function, Arterial Remodeling and Vascular Aging. *Front Physiol.*, (10), (S., 1173).
- Warady, BA., Abraham, AG., Schwartz, GJ. , Wong, CS., Muñoz ,A., Betoko, A.,... Furth, S. (2015). Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis*, (65), (s.,878).
- Wong, CJ., Moxey-Mims, M., Jerry-Fluker, J., Warady, BA., Furth, SL. (2012) CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis*, (60), (s.,1002).
- Wood, J. G., Rogina, B., Lavu, S., Howitz, K., Helfand, S. L., Tatar, M., Sinclair, D. (2004). Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature*, (430), (s.,686–689).
- Yamamoto, H., Schoonjans, K., and Auwerx, J. (2007). Sirtuin functions in health and disease. *Mol. Endocrinol.*, (21), (s.,1745–1755).

Ekler

OLGU RAPOR FORMU

OLGU RAPOR FORMU

Hasta no:

Doğum tarihi (gün/ay/yıl):

Başvuru yaş:

Cinsiyet: KIZ

ERKEK

YAKINMA

ÖYKÜ

ÖZGEÇMİŞ

Doğum Şekli :

Doğum ağırlığı

Geçirdiği hastalıklar

Allerji

SOYGEÇMİŞ Anne yaş

Baba yaş:

Ailede böbrek hastalığı

HT

YAKINMA VAR YOK

YAKINMA VAR İSE;.....

BÖBREK YETERSİZLİĞİ NEDENİ (PRİMER TANI)

TANI YAŞI:

EŞLİK EDEN HASTALIK:

AİLEDE BÖBREK HASTALIĞI. VAR YOK

AİLEDE BÖBREK HASTALIĞI VAR İSE;.....

HT

FİZİK BAKI:

VA: (p) BOY: (p) KB:

Laboratuvar

Hemogram: Hb: Htc: BKH: Trombosit. Sedimantasyon:

Biyokimya: Üre: kr: K: Cl: Ürik asit:

P:

T. Prot: alb: PTH: Dvit Kol:

Rutin idrar tetkiki:

Görünüm: ph: dansite: prot:
sediment:
Gfr: serum demir,
ferritin,
Ekokardiyografi,
EKO:
AuI(augmentasyon indeksi):
PVW (nabız dalga boyu):
suPAR düzeyi:
SIRT1 düzeyi:

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (Çocuk)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışmanın adı ne?

Kronik böbrek yetersizliği olan çocuk hastalarda kardiyovasküler belirteç olarak suPAR ve SIRT1'in değerlendirilmesi

Bu çalışmanın amacı ne?

Bu çalışmada, kalıcı kronik böbrek yetersizliği olan çocuklarda kan testi ile suPAR ve SIRT1 değerleri bakılacak; hastalığınız olan böbrek yetmezliğinin derecesi ile arasında bir ilişki olup olmadığına bakılacaktır. Ayrıca sizin hastalığınızda sık görülen kalp ve damar hasarlarına suPAR ve SIRT1'in etkisi olup olmadığı araştırılacaktır.

Size nasıl bir uygulama yapılacaktır?

Bu araştırmada eğer onay vermeniz durumunda sizin hastalığınızın her zamanki izlemi dışında tek bir defa olmak üzere 2 tane 2 ml'lik EDTA'lı tüpe kan alınacaktır. Bunun dışında ek bir uygulama yapılmayacaktır.

Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?

Size bu testlere göre farklı tedavi uygulanmayacaktır.

Ne kadar zamanınızı alacaktır?

Bu çalışmaya izin vermeniz durumunda sadece kan testi alınacaktır. Sizin başka zaman harcamanıza gerek yoktur. Diğer bilgiler sizin dosyasınızdan bakılıp kaydedilecektir.

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?

Kronik böbrek hastalığı olan 65 hasta

Kontrol grubu olarak sağlıklı 25 çocuk

Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması),

Sizden alınacak kan örnekleri uygun kuşullarda saklanacak, çalışmada beklenen tüm örnekler toplandıktan sonra hepsi birlikte Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında çalışılacaktır.

Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?

Çalışmamıza katılmayı kabul ederseniz; araştırma ile ilgili olarak sizden 2 tane 2 ml'lik EDTA'lı tüpe kan alınacaktır. Bu dönemde kronik böbrek hastalığınıza yönelik ilaçlar dışında aldığınız tedavi ve başka bir hastalığınız (enfeksiyon gibi) varsa araştırmacıyı bilgilendirmek sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?

Bu çalışmada sizin için tıbbi bir yarar sağlanması söz konusu değildir. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Çalışma yalnızca araştırma amaçlıdır, doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesi beklenmemektedir.

Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?

Bu dönemde kronik böbrek hastalığınıza yönelik ilaçlar dışında aldığınız tedavi ve başka bir hastalığınız (enfeksiyon gibi.) varsa araştırmacıyı bilgilendirmek sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

Araştırmayı durdurmayı gerektirecek bir durum yoktur.

Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?

Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar vermez.

Bu araştırmada dosya bilgileriniz kaydedilecektir. Ayrıca 2 tane 2 ml'lik EDTA'lı tüpe kan alınacaktır. Kan alma işlemleri ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

Eğer katılmak istemezseniz ne olur?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğimize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırıcı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?

Bu tanının tedavisinde uygulanabilecek, ancak şimdilik uygulanmayacak olan başka tedavi ve işlemler yoktur.

Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğeri araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri

- 1- Adı, soyadı: Doç. Dr. Buket KOSOVA
- 2- Ulaşılabilir telefon numarası: 02323901261
- 3- Görev yeri: Tıbbi Biyoloji AD

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araŐtırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN İMZASI

ADI & SOYADI

ADRESİ

TELEFONU

TARİH

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin İMZASI

ADI & SOYADI

ADRESİ

TELEFONU

TARİH

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının İMZASI

ADI & SOYADI

ADRESİ

TELEFONU

TARİH

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (Vasi)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Bu çalışmanın adı ne?

Kronik böbrek yetersizliği olan çocuk hastalarda kardiyovasküler belirteç olarak suPAR ve SIRT1'in değerlendirilmesi

Bu çalışmanın amacı ne?

Bu çalışmada, kalıcı kronik böbrek yetersizliği olan çocuklarda kan testi ile suPAR ve SIRT1 değerleri bakılacak; hastalığınız olan böbrek yetmezliğinin derecesi ile arasında bir ilişki olup olmadığına bakılacaktır. Ayrıca sizin hastalığınızda sık görülen kalp ve damar hasarlarına bakacağımız tetkiklerin suPAR ve SIRT1'in etkisi olup olmadığı araştırılacaktır.

Size nasıl bir uygulama yapılacaktır?

Bu araştırmada eğer onay vermeniz durumunda çocuğunuzun hastalığının her zamanki izlemi dışında tek bir defa olmak üzere 2 tane 2 ml'lik EDTA'lı tüpe kan alınacaktır. Bunun dışında ek bir uygulama yapılmayacaktır.

Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?

Çocuğunuza bu testlere göre farklı tedavi uygulanmayacaktır.

Ne kadar zamanınızı alacaktır?

Bu çalışmaya izin vermeniz durumunda sadece kan testi alınacaktır. Çocuğunuzun ve sizin başka zaman harcamanıza gerek yoktur. Diğer bilgiler çocuğunuzun dosyasından bakılıp kaydedilecektir.

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?

Kronik böbrek hastalığı olan 65 hasta

Kontrol grubu olarak sağlıklı 25 çocuk

Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması),

Çocuğunuzdan alınacak kan örnekleri uygun koşullarda saklanacak, çalışmada beklenen tüm örnekler toplandıktan sonra hepsi birlikte Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında çalışılacaktır.

Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?

Çocuğunuzun çalışmamıza katılmasını kabul ederseniz; araştırma ile ilgili olarak çocuğunuzdan 2 tane 2 ml'lik EDTA'lı tüpe kan alınacaktır. Bu dönemde çocuğunuzun kronik böbrek hastalığı için kullanmış olduğu ilaçlar dışında aldığı tedavi veya başka bir hastalığı (enfeksiyon gibi.) varsa araştırmacıyı bilgilendirmek sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak?

Bu çalışmada çocuğunuz için tıbbi bir yarar sağlanması söz konusu değildir. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Çalışma yalnızca araştırma amaçlıdır, doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesi beklenmemektedir.

Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?

Bu dönemde kronik böbrek hastalığınıza yönelik ilaçlar dışında aldığımız tedavi ve başka bir hastalığınız (enfeksiyon gibi.) varsa araştırmacıyı bilgilendirmek sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

Araştırmayı durdurmayı gerektirecek bir durum yoktur.

Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?

Çalışmaya katılmak çocuğunuza herhangi bir zarar vermez.

Bu araştırmada çocuğunuzun dosya bilgileriniz kaydedilecektir. Ayrıca 2 tane 2 ml'lik EDTA'lı tüpe kan alınacaktır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

Eğer katılmak istemezseniz ne olur?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin ve çocuğunuzun isteğine bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile çocuğunuzun sonraki bakımı garanti altına alınacaktır.

Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?

Bu tanının tedavisinde uygulanabilecek, ancak şimdilik uygulanmayacak olan başka tedavi ve işlemler yoktur.

Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size ve çocuğunuza hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri

- 1- Adı, soyadı: Doç. Dr. Buket KOSOVA
- 2- Ulaşılabilir telefon numarası: 02323901261
- 3- Görev yeri: Tıbbi Biyoloji AD

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN İMZASI

ADI & SOYADI

ADRESİ

TELEFONU

TARİH

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin İMZASI

ADI & SOYADI

ADRESİ

TELEFONU

TARİH

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının İMZASI

ADI & SOYADI

ADRESİ

TELEFONU

TARİH

Etik Kurul Onayı



EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. - Erzurum Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
 Tel : 0 232 390 2134 e-mail: tibbietik@yahoo.com.
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Çocuk Hastalarda Kardiyovasküler Belirteç Olarak suPAR ve SIRT1'in Değerlendirilmesi				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Buket KOSOVA				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	-				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı				
	DESTEKLEYİCİ	Bilimsel Araştırmalar Proje Fonu				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	-				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-					
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi				
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	-				
	BİLGİLENDİRME FORMU	-				
	VERİ İZLEME FORMU/ ANKET	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	Diğer	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 19-2.1T/48	Tarih: 20.02.2019				
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödettirmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
CALIŞMA ESASI						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU						
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyesi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlgili (*) <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Kabılım (**) <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	İmza
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Başkan	Halk Sağlığı AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Şafak DAĞHAN Başkan Yardımcısı	Halk Sağlığı Hemşireliği AD	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Sadık AKŞİT Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU	İmza:	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Sayfa: 1/2
--	-------	----------------------------------	------------

Teşekkür

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndaki doktora eğitimim boyunca başta Danışman hocam Doç. Dr. Buket KOSOVA ve Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Cumhuriyet GÜNGÖZ olmak üzere bölümdeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Doktora eğitimi ve tez yapımı süresince, bilgi ve tecrübesiyle her zaman ve her konuda destek veren, Sayın Hocam Doç Dr. Buket KOSOVA'ya çok teşekkür ederim. Ayrıca tez süresince desteklerini esirgemeyen Duygu AYGÜNEŞ'e çok teşekkür ederim. Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nın tüm üyelerine de bu süreçteki destekleri için teşekkür ederim.

Tüm eğitim ve çalışma hayatım boyunca destek olan canım aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. İpek Kaplan Bulut

24.12.2019

Özgeçmiş

1998 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2004 yılında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlığı, 2010 yılında Çocuk Nefroloji yan dal uzmanlık eğitimini başarıyla tamamladım. 2010-2013 yılları arasında İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde mecburi hizmetimi tamamladım. 2013 yılında mecburi hizmetimi tamamladıktan sonra Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalında çalışmaya başladım. 2013 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında doktora eğitimine başladım. Halen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nefroloji BD'da görev yapmaktayım.

Dr. İpek KAPLAN BULUT