

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

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ TANISIYLA TAKİP
EDİLEN HASTALARDA PROGNOZ BELİRTECİ OLARAK,
SERUM VE İDRARDA S-EQUOL, İNDOKSİL SÜLFAT,
TRİMETİLAMİN N-OKSİT DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Hazar ÖZCAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aslıhan KARA

ELAĞIĞ 2023

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Aslıhan KARA _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bana yardımcı olan, eğitimim süresince hekimlik bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan aynı zamanda tez boyunca yanımda olup yardımcı olan danışman hocam olan Doç. Dr. Aslıhan KARA'ya,

Uzmanlık eğitimimdeki değerli katkılarından dolayı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a,

Tezimin oluşum aşamasında gerekli ortamı hazırlayan ve yol gösterici olan Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca omuz omuza çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Yaşamımın her anında yanımda olan ve her türlü desteği sağlayan canım annem, babam, kardeşim ve yol arkadaşım Özge AYDEMİR'e teşekkür ederim.

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) böbrek fonksiyon kaybı ile karakterize klinik metabolik bir sendromdur. KBY glomerüler filtrasyon hızının (GFH) geri dönüşümsüz azalması sonucunda böbreğin sıvı-elektrolit dengesini düzenleme ve metabolik, endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde KBY erken tanısı için en sık kullanılan parametreler serumda kreatinin ve GFH ölçümleridir. Bu çalışmada sağlıklı kontroller ile KBY ile takip edilen ve hastalığı bulunmayan vaka gruplarının serumlarında S-Equol, İndoksil sülfat, Trimetilamin N-Oksit düzeylerini ölçerek bu parametrelerin KBY prognozundaki kullanılabilirliklerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Nefroloji polikliniğince KBY tanısı ile takipli 5-18 yaş arası 40 çocuk hasta ve kontrol grubu olarak herhangi bir hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan 40 sağlıklı çocuk dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), klinik durumları, laboratuvar değerleri ve kullanılmış olan tedavi rejimleri, gelişen ve gelişebilecek komplikasyonlara ait bilgiler kaydedildi. Boy, kilo ve vücut kitle indeksleri kaydedildi. Hastalardan rutin kontrolleri için kan alınması sırasında bir defaya mahsus 5 cc ayrıca biyokimya tüpüne kan alındı. Kanlar santrifüj edilerek serumları çalışma tamamlandıktan sonra çalışılmak üzere -20 derecede saklandı. Çalışmamızda sağlıklı kontroller ile KBY olan ve olmayan hasta gruplarının serum ve idrarlarında S-Equol, İndoksil sülfat (IS), Trimetilamin N-Oksit (TMAO) düzeyleri Fırat Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalınca çalışıldı.

Çalışmamızda vaka grubunda bulunanların idrar TMAO ($p=0.034$), idrar S-equol ($p<0.001$), idrar indoksil sülfat ($p=0.029$) ve serum TMAO ($p=0.007$) değeri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Vaka grubundaki hastalar erken evre ve ileri evre KBY olarak sınıflandırıldığında ileri evre KBY hastalarının erken evre KBY hastalarına oranla IS/kreatin değeri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,003$). İleri evre KBY hastalarının erken evre KBY hastalarına oranla idrar indoksil sülfat ($p=0,01$), serum TMAO ($p=0,009$) ve idrar TMAO ($p<0,001$) değeri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışmada KBY hastalarında idrar TMAO, idrar S-equol, idrar indoksil sülfat ve serum TMAO parametrelerinin tanısal değerlendirmede kullanılabileceği; KBY evrelemede IS/kreatin değeri, idrar indoksil sülfat, serum TMAO ve idrar TMAO parametrelerinin evrelemede kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmalarda KBY ile mevcut parametreler arasında ilişki olmasını net olarak ortaya koyabilmek için, prospektif nitelikte geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Yetmezliği, S-Equol, İndoksil sülfat, Trimetilamin N-Oksit



ABSTRACT

INVESTIGATION OF S-EQUOL, INDOXYL SULFATE, TRIMETHYLAMINE N-OXIDE LEVELS IN SERUM AND URINE AS A PROGNOSIS MARKER IN PATIENTS FOLLOWED WITH THE DIAGNOSIS OF CHRONIC RENAL FAILURE

Chronic renal failure (CRF) is a clinical metabolic syndrome characterized by loss of kidney function. CRF is defined as a chronic and progressive deterioration in the kidney's fluid-electrolyte balance and metabolic and endocrine functions as a result of irreversible decrease in glomerular filtration rate (GFR). Currently, the most commonly used parameters for the early diagnosis of CRF are serum creatinine and GFR measurements. In this study, it was aimed to investigate the usability of these parameters in the prognosis of CRF by measuring the levels of S-Equol, Indoxyl sulfate, and Trimethyl Amine Oxide in the sera of healthy controls and case groups who were followed up with CRF and had no disease.

The study included 40 pediatric patients aged 5-18 years, who were followed up by the Firat University Medical Faculty Hospital Pediatric Nephrology outpatient clinic with the diagnosis of CRF, and 40 healthy children, who did not have any disease and did not use medication, as the control group. Demographic data (age, gender), clinical status, laboratory values, treatment regimens used, and complications that may develop or develop of the patients who agreed to participate in the study were recorded. Height, weight and body mass indexes were recorded. During the blood collection from the patients for routine controls, 5 cc of blood was also drawn into the biochemistry tube for once. The bloods were centrifuged and the serums were stored at -20 degrees to be studied after the study was completed. In our study, S-Equol, Indoxyl sulfate and Trimethyl Amine Oxide levels in the serum and urine of healthy controls and patient groups with and without CRF were studied by the Department of Biochemistry of Firat University.

In our study, urinary TMAO ($p=0.034$), urine S-equol ($p<0.001$), urine indoxyl sulfate ($p=0.029$) and serum TMAO ($p=0.007$) values were found to be significantly higher than the control group. When the patients in the case group were classified as early stage and advanced CRF, the IS/creatinine value was found to be significantly lower in advanced stage CRF patients compared to early stage CRF patients ($p=0.003$).

Urine indoxyl sulfate ($p=0.01$), serum TMAO ($p=0.009$) and urine TMAO ($p<0.001$) values were found to be significantly higher in advanced stage CRF patients compared to early stage CRF patients.

As a result, in this study, urinary TMAO, urine S-equol, urine indoxyl sulfate and serum TMAO parameters can be used in the diagnostic evaluation of patients with CRF; It was concluded that IS/creatinine value, urine indoxyl sulfate, serum TMAO and urine TMAO parameters can be used in staging of CRF. In order to clearly demonstrate the relationship between CRF and existing parameters in studies, large-scale prospective studies are needed.

Keywords: Chronic Renal Failure, S-Equol, Indoxyl sulfate, Trimethylamine N-oxide



İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİL LİSTESİ	xi
TABLO LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Böbrek Embriyolojisi	3
1.2. Böbrek Anatomisi	3
1.3. Böbrek Fizyolojisi	4
1.4 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tanımlama ve Sınıflandırılması	5
1.5. Epidemiyoloji	8
1.6. Etyoloji	9
1.7. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Konjenital Nedenleri	9
1.7.1. Vezikouretral Reflü (VUR)	10
1.7.2. Üreteropelvik Bileşke Darlığı (UP Darlık)	10
1.7.3. Posterior Üretral Valv (PUV)	11
1.7.4. Nörojenik Mesane	11
1.7.5. Tübulointerstisiyel Nefrit	11
1.7.6. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı	11
1.7.7 Juvenil Nefronofitizis	12
1.7.8. Multikistik-Displastik Böbrek hastalığı	12
1.8. KBY Yapabilen Glomerüler Hastalıklar	12
1.8.1. Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)	13
1.8.2. Membranöz Glomerülonefrit	13
1.8.3. Membranoproliferatif Glomerülonefrit	13
1.8.4. Ig A Nefropatisi	14
1.8.5. Akut Postenfeksiyöz Glomerülonefrit	14

1.8.6. Henoch Schönlein Purpurası	14
1.8.7. Lupus Nefriti	14
1.9. KBY Yapabilen Diğer Hastalıklar	14
1.10. Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu	15
1.11. Tanı	15
1.11.1. Anamnez	15
1.11.2. Fizik Muayene	16
1.11.3. Laboratuvar Testleri	17
1.11.3.1. Serum Kreatinin ve Üre	17
1.11.3.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı	18
1.11.4. Diğer laboratuvar testleri	18
1.11.4.1. Hemogram ve Biyokimyasal İnceleme	18
1.11.4.2. İdrar Tahlili	20
1.11.4.3. İdrar kültürü	20
1.11.5. Böbrek biyopsisi	21
1.11.6. Görüntüleme	21
1.11.6.1. Direkt Üriner Sistem Grafisi	21
1.11.6.2. Üriner Ultrasonografi (USG)	21
1.11.6.3. Renal Doppler Ultrasonografi	22
1.11.6.4. İntravenöz Pyelografi (IVP)	22
1.11.6.5. Voiding (Miksiyon) Sistoüretrografi	22
1.11.6.6. Dimerkaptosüksinikasıit (DMSA) Renal Kortikal Sintigrafi	22
1.11.6.7. Dinamik Renografi; Dietilen Triamin Pentaasetikasıit (DTPA) ve Merkaptasetiltriglisin (MAG3)	22
1.11.6.8. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	23
1.11.6.9. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)	23
1.12 S-Equol	23
1.13 İndoksil Sülfat	24
1.14. Trimetilamin N-oksit	26
2. GEREÇ ve YÖNTEM	289
2.1. Materyal Toplama	289
2.2. İstatistiksel analiz	28

3. BULGULAR	301
4. TARTIŞMA	38
5. KAYNAKLAR	41
6. ÖZGEÇMİŞ	50



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Böbreğin anatomisi	4
Şekil 2. Böbreğin Süzme Sistemi	5
Şekil 3. S-Equol'un vasküler endotelial ve düz kas hücreleri üzerindeki etkileri	24
Şekil 4. IS'nin renal tübüler hücre ölümünü indüklediği mekanizmalar.	26
Şekil 5. TMAO üretimi ve metabolizması	27
Şekil 6. Kronik böbrek yetmezliği için TMAO idrar değerinin ROC Eğrisi	36
Şekil 7. Kronik böbrek yetmezliği için S-Equol idrar değerinin ROC Eğrisi	36
Şekil 8. Kronik böbrek yetmezliği için IS idrar değerinin ROC Eğrisi	37
Şekil 9. Kronik böbrek yetmezliği için TMAO serum değerinin ROC Eğrisi	37

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çocuklarda kronik böbrek yetmezliğinin tanımı için KDIGO kriterleri	6
Tablo 2. KDIGO sınıflamasına göre KBY evreleri	6
Tablo 3. Plazma kreatinin referans aralıkları	7
Tablo 4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Konjenital Nedenleri	10
Tablo 5. Glomerulonefrit tipleri	13
Tablo 6. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	30
Tablo 7. Grupların vücut ağırlığı ve boy persantillerinin karşılaştırılması	31
Tablo 8. Grupların kan değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 9. Grupların idrar ve serum moleküllerinin karşılaştırılması	32
Tablo 10. Evreye göre idrar ve serum moleküllerinin karşılaştırılması	32
Tablo 11. Vaka grubunda bulunanlarda cinsiyete göre idrar ve serum moleküllerinin karşılaştırılması	33
Tablo 12. Vaka grubunda idrar ve serum moleküllerinin korelasyonu	34
Tablo 13. Ölçülen parametrelerin kronik böbrek yetmezliğini belirlemedeki spesifite ve sensitivite	35

KISALTMALAR LİSTESİ

BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BUN	: Kan Üre Azotu
CCT	: Kolin Sitidililtransferaz
CPT	: Kolin Fosfotransferaz
ÇDBH	: Çocukluk Dönemi Böbrek Hastalığı
DMSA	: Dimerkaptosüksinikasıit
DTPA	: Dietilen Triamin Pentaasetikasıit
EC	: Endotel Hücresi
FSGS	: Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HASMC	: İnsan Aortik Düz Kas Hücreleri
HIV	: Human İmmunodeficiency Virus
HUVEC	: İnsan Umbilical Ven Endotel Hücreleri
IS	: İndoksil Sülfat
IVP	: İntravenöz Pyelografi
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	: Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi
MAG3	: Merkaptasetiltriglisin
NAPRTCS	: Kuzey Amerika Pedyatrik Böbrek Denemeleri ve İş birliği Çalışmaları
OAT	: Organik Anyon Taşıyıcı
PC	: Fosfatidilkolin
PUV	: Posterior Üretral Valv
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hasarı
TAK	: Temiz Aralıklı Kateterizasyon
TMA	: Trimetilamin
TMAO	: Trimetilamin N-Oksit
UP Darlık	: Üreteropelvik Bileşke Darlığı
VSMC	: Vasküler Düz Kas Hücreleri
VSUG	: Voiding Sistoüretrografi
VUR	: Vezikoüretal Reflü

1. GİRİŞ

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) böbrek fonksiyon kaybı ile karakterize klinik metabolik bir sendromdur. KBY glomerüler filtrasyon hızının (GFH) geri dönüşümsüz azalması sonucunda böbreğin sıvı-elektrolit dengesini düzenleme ve metabolik, endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanmaktadır (1).

Kronik böbrek yetmezliği çocukluk döneminde doğuştan, sonradan kazanılmış veya metabolik böbrek hastalıklarına bağlı olabilir (2,3). Çocukluk dönemindeki en önemli KBY nedeni böbrek ve idrar yollarının doğuştan anomalileri olup, ardından kalıtsal nefropatiler ve glomerülo nefritler gelmektedir (4).

Genel anlamda 3 aydan uzun süren böbrek yetmezliği KBY olarak isimlendirilmektedir. Çocuklarda görülen kronik böbrek yetmezlikleri genelde progresyon gösterdiği için erken tanı ve tedavi, ilerleyici böbrek fonksiyon kaybını ve buna bağlı ortaya çıkabilecek morbiditeleri önlemede ya da geciktirmede önemlidir. (5).

KBY etiolojisinde farklılık olsa da hastalık gelişiminde ortak bir hasar yolağı bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda glomerüler hastalık, proteinüri veya hipertansiyon olan çocukların, böbrek fonksiyonlarında bozukluk görülme olasılığının yüksek olduğu bildirilmektedir (6).

Son yıllarda KBY'nin sıklığında görülen hızlı artış, diyaliz tedavisine ve böbrek transplantasyonuna ihtiyaç duyan hastaların sayısının da her geçen gün artacağını göstermektedir. Bu nedenle KBY'nin gelişiminin mümkün olan en erken dönemde tanınması ve gerekli tedavilerle hastalığın önlenmesi ya da en azından gelişiminin yavaşlatılması son derece önemlidir.

Günümüzde KBY erken tanısı için en sık kullanılan parametreler serumda kreatinin ve GFH ölçümleridir.

Genellikle GFH %50'nin altına indiğinde serum kreatinin düzeyi yükselmeye başladığı için KBY'nin ilk zamanlarında tanı konulmada yetersiz kalır. Aynı zamanda kas yıkımına yol açan durumlar, kreatinin sekresyonunun inhibe eden bazı ilaçlar (simetin gibi), aşırı egzersiz ve fazla et tüketimi gibi durumlar ile yaş ve cinsiyet faktörleri serum kreatinin düzeyinde değişikliklerine sebep olabilmektedir (7).

Glomerüler filtrasyon hızı böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan en güvenilir yöntemlerden birisidir. GFH'nin hesaplanması için İnülin klirensi (GFH'nin belirlenmesi için değerlendirilen ideal molekül), endojen kreatinin klirensi (24 saatlik idrar toplanarak) ve serum kreatinin düzeyi, vücut ağırlığı ve boy gibi bazı klinik değişkenlerin bilinmesi gereklidir. Bu değerler kullanılarak tahmini GFH değeri (e-GFH) hesaplanabilmektedir (8).

KBY tanısının konulması ve takipler esnasında prognozunun değerlendirilmesinde serum kreatinin düzeyi dışında daha spesifik belirteçler bulunması konusunda araştırmalar devam etmektedir.

S-Equol, soya fasulyesinde ve diğer bitki kaynaklarında bulunan bir tür izoflavon olan bağırsaklardaki bakteri florası tarafından metabolize edilen Daidzein'den metabolize edilen bir izoflavandiöl östrojendir. (9,10). S- equol endotel hücreleri üzerinde anti-apoptoz, anti-oksidasyon ve anti-ateroskleroz; vasküler düz kas hücreleri üzerinde ise antiproliferatif ve relaksasyon etkilerine sahip olduğu bildirilmiştir (11-13).

İndoksil sülfat, vasküler sistem üzerinde zararlı etkileri olan, proteine bağlı üremik bir toksindir. Diyetteki protein kaynaklı triptofan, *Escherichia coli* gibi bağırsak bakterileri tarafından üretilen triptofanaz tarafından indole metabolize edilir. İndol daha sonra bağırsaktan kana emilir, karaciğerde indoksil sülfata metabolize olur ve normal olarak idrarla atılır (14). IS, hemodiyaliz tedavisi gören KBY hastalarında diyalitik klirensi, böbrek klirensinden çok daha düşük olması sebebiyle plazmada biriken en kapsamlı incelenen çözünenlerden biridir. Başlangıçta "indican" olarak adlandırılan bu madde ilk olarak 1911'de Obermayer ve Popper tarafından izole edilmiş ve böbrek hastalığı olan hastaların kanında yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğu kaydedilmiştir (15). İndoksil sülfatın vasküler düz kas hücreleri üzerinde gerçekleştirdiği vasküler kalsifikasyon, kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için bağımsız bir risk faktörü ve son dönem böbrek hastalığının prognostik bir göstergesidir (16-18).

Trimetilamin N-Oksit, bağırsaklarda emilen ve portal dolaşım yoluyla karaciğere verilen, bağırsak mikrobiyotasından türetilen Trimetil Amin'in flavin-monooksijenaz 3 oksidasyonu yoluyla karaciğer tarafından üretilen bir bileşiktir

(19,20). Normal veya normale yakın böbrek fonksiyonu olan kişilere göre diyaliz alan hastalarda Trimetilamin N-Oksit'in önemli ölçüde yükseldiği ve diyaliz ile uzaklaştırılacağı da gösterilmiştir (21). Daha yakın zamanlarda, Trimetilamin N-Oksit'in diyaliz gerektirmeyen KBY hastaları arasında yüksek olduğu ve bu popülasyondaki daha yüksek konsantrasyonların mortalite ve ilerleyici böbrek fonksiyonu kaybı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (22).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda sağlıklı kontroller ile KBY ile takip edilen ve hastalığı bulunmayan vaka gruplarının serumlarında S-Equol, İndoksil sülfat, Trimetilamin N-Oksit düzeylerini ölçerek bu parametrelerin KBY prognozundaki kullanılabilirliklerinin araştırılmasını amaçladık.

1.1. Böbrek Embriyolojisi

Böbrek gelişimi fetal hayatın 5. haftasında başlar. İlk glomerül oluşum ve idrar üretimi ise gebeliğin 9. haftasında meydana gelir. Fetal hayattaki nefron oluşumu yaklaşık 32-34. gebelik haftasında tamamlanır. Amniyon sıvısındaki idrar oranı ise %90 düzeyindedir. Her ne kadar böbrek büyümesi 34. gebelik haftasında tamamlansa da bu haftadan sonrada böbrek büyüme ve olgunlaşmaya devam eder (23).

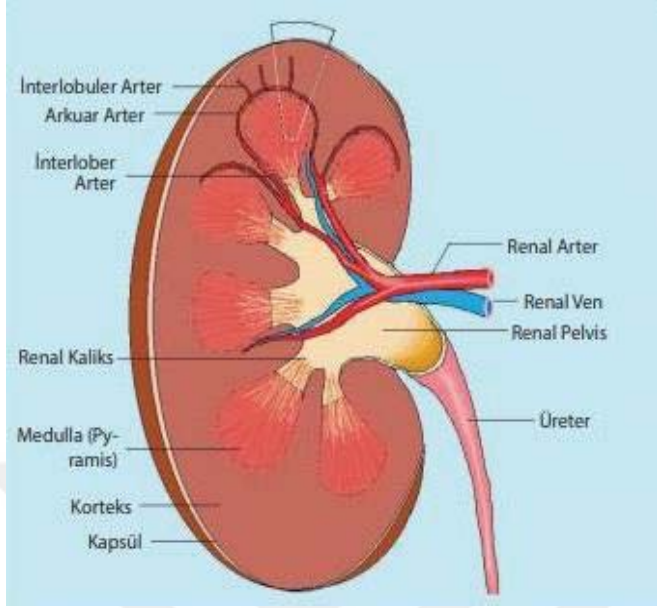
1.2. Böbrek Anatomisi

Doğumdan hemen sonra yapılan ölçüme göre iki böbreğin toplam ağırlığının 25 gram olduğu, çocuk büyüdükçe ağırlığın zaman içinde arttığı ve erişkin dönemde bu ağırlığın 300 grama yükseldiği belirlenmiştir (Şekil 1) (23).

Böbrek kesitine bakıldığında dışta korteks içte medulla görülmektedir. Medulla konik yapıda olan 10-12 adet renal piramitlerden oluşmaktadır. Piramitlerin tepe noktası pelvise doğrudur ve pelvise açılan kısım papilla olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca tabanı ise kortikomedullar bileşkeye doğru uzanmaktadır. Her papillaya yaklaşık olarak 10 ile 25 arasında tübül açılmaktadır. Renal pelvise ise majör ve minör kaliksler uzanmaktadır. Papillalardan süzülen idrar önce minör kalikslere, ordan da majör kalikslere boşalmaktadır. Kalikslerden süzülen idrar pelvise ordan da ureterle mesaneye boşalmaktadır (23).

Böbrek kan akımı renal arterler aracılığıyla olmaktadır. Böbrekte temizlenen kan renal ven aracılığıyla dolaşıma katılır. Renal arterler kardiak debinin %25'ini alarak glomeruler kapiller yumağa ulaştırır. Gelen kan interlober arter, arkuat arter,

interlobuler arter, afferent arteriyol, glomerül giden arteriyol ve peritübüler kapiller ağ sistemini takip eder (23).

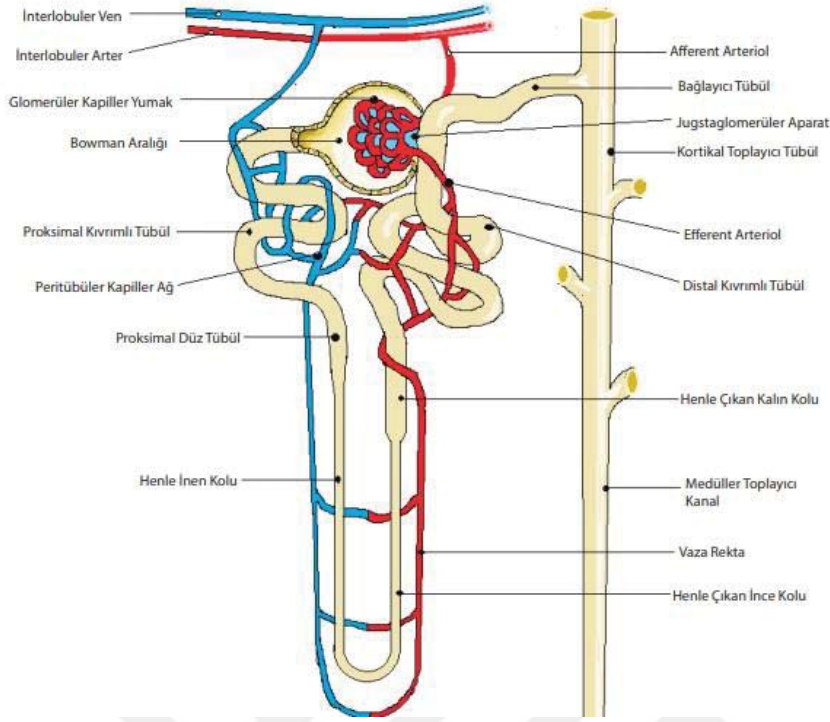


Şekil 1. Böbreğin anatomisi (24)

1.3. Böbrek Fizyolojisi

Böbreğin mikroskopik yapısı incelendiğinde, temel birimin nefron olduğu görülmektedir. Her bir böbrekte yaklaşık olarak 1 milyon nefron bulunmaktadır. Nefronlar glomerül ve tübüller yapılardan oluşmaktadır (23).

Glomerül yapısı, bowman kapsülü ile çevrili kapiller yumaktan oluşmaktadır (Şekil 2) (23). Ultrafiltratın oluşumunu sağlamaktadır. Böylece kanda hücreler, proteinler muhafaza edilirken, su ve küçük solütler tübüllere geçmesi sağlanmış olur. Tübüller ise proksimal tübül, distal tübül ve henle kulpundan oluşan üç segmentten oluşmaktadır. Bu kısımlarda su, sodyum, glukoz gibi yapıların absorpsiyonu, potasyum ve hidrojen gibi yapıların sekresyonu yapılır. Toplayıcı kanallar ise, antidiüretik hormon kontrolünde idrar konsantrasyon dilusyon durumunun son halinin sağlandığı kısımdır (23).



Şekil 2. Böbreğin Süzme Sistemi (23)

1.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tanımlama ve Sınıflandırılması

Kronik böbrek yetmezliği, çok sayıda hastalığın neden olduğu, çeşitli düzeylerde renal hasarın görüldüğü süreklilik gösteren böbrek hastalığı olarak tanımlanmıştır (25).

Pediyatrik KBY'nin Amerikan Pediyatri Akademisi, Amerikan Kalp Birliği, Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) tanısına göre; KBY böbrek hasarına veya altta yatan hastalığa bakılmaksızın glomeruler filtrasyon hızının 3 ay veya daha uzun süre 60 ml/dk/1,73 m²'den düşük kalması ya da GFH'de azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan, biyopsi ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması olarak tanımlanmıştır (Tablo 1) (25). Burada çocukluk yaş grubu için iki istisna vardır; birincisi üç aydan daha uzun süreli olan kriterler üç aydan daha küçük olan bebekler için geçerli değildir.

İkincisi 60 ml/dk/1,73 m²'nin altında GFH değeri yenidoğan döneminde kullanılamaz, çünkü bu yaş grubunda üriner sistem gelişimi henüz tamamlanmadığı

için ortalama GFH bu değerden daha düşüktür, dolayısıyla yaş grubuna uygun normatif değerler ile karşılaştırılmalıdır (26).

Tablo 1. Çocuklarda kronik böbrek yetmezliğinin tanımı için KDIGO kriterleri

Hastada aşağıdaki kriterlerden herhangi birisi varsa KBY tanısı konur.

GFH’de düşüklük olsun ya da olmasın böbreğin yapısal ve fonksiyonel anormalliği olarak tanımlanan 3 ay ve daha uzun süre devam eden böbrek hasarı; aşağıdakilerden bir veya daha fazlasıyla ortaya konan

- a. Böbrek biyopsisinde anormallikler
- b. Görüntüleme testlerine dayanan anormallikler
- c. İdrar ve kan içeriğindeki anormallikler

Yukarıda listelenen böbrek hasarının bulguları olsun ya da olmasın 3 ay ve daha fazla süre GFH’nin 60 ml/dk/1,73m² nin altında olması

KDIGO kılavuzunda iki yaşından büyük çocuklar için çocukluk dönemi böbrek hastalığı (ÇDBH) evrelemesi de mevcuttur. Bu klavuz, ÇDBH 'nin ilerlemesini ve GFH'ye dayalı komplikasyonları inceleme fırsatı da vermektedir. Bu sınıflandırma, hangi terapötik girişimlerin başlatılması gerektiği ve ne zaman yapılması gerektiği de dahil olmak üzere yönetimi yönlendirmek için kullanılmaktadır. KDIGO iki yaşından küçük çocuklarda GFH değerlerinin normal aralıkları farklı olması sebebiyle kullanılmaz. Bu durum yanlış oranda KBY çıkmasına yol açmasının yanında, tedaviyi belirlemek ve ciddi komplikasyonlara yol açmak suretiyle risklidir (Tablo 2), (25).

Tablo 2. KDIGO sınıflamasına göre KBY evreleri (27)

GFH kategorisi	GFH (mL/min/1.73 m ²)
G1	≥90
G2	60-89
G3a	45-59
G3b	30-44
G4	15-29
G5	<15 (Son Dönem Böbrek Yetmezliği)

İki yaşından küçük çocuklar için; normal GFH seviyeleri yaşa, cinsiyete ve beden kitle indeksine (BKİ) göre değişmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı bebeklik döneminden itibaren artış göstermekte ve iki yaşına kadar erişkin dönemdeki seviyesine yaklaşmaktadır (25). KDIGO sınıflandırması iki yaş altındaki bireyler için kullanılsa da KBY düzeyini saptamak için serum kreatinindeki GFH değerleriyle karşılaştırma yapılabilir. Ortalama değerlerinin altında kalan GFH değeri ile ortalama

değerlerin üzerinde olan kreatinin varlığında birey risk grubunda kabul edilir ve tetkikler daha dikkatli uygulanır (28, 29). Çocuk yaş grubundaki kreatinin referans aralıkları Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Plazma kreatinin referans aralıkları (30)

Enzimatik kreatinin		Jaffe kreatinin	
Yaş grubu	mg/dl	Yaş grubu	mg/dl
0-14 gün	0,32-0,92	0-14 gün	0,42-1,05
15gün-2yaş	0,10-0,36	15 gün -1 yaş	0,31-0,53
2 -5yaş	0,20-0,43	1-4 yaş	0,39-0,55
5- 12yaş	0,31-0,61	4-7 yaş	0,44-0,65
12- 15 yaş	0,45-0,81	7-12 yaş	0,52-0,69
15- 19 yaş(erkek)	0,62-1,08	12-15 yaş	0,57-0,80
15- 19 yaş(kadın)	0,49-0,84	15-17 yaş (erkek)	0,65-1,04
		15-17 yaş (kadın)	0,59-0,86
		17-19 yaş (erkek)	0,69-1,10
		17-19 yaş (kadın)	0,60-0,88

KDIGO kılavuzları, pediatrik KBY'nin evrelemesine idrar albümininin kreatinin atılımına oranı olarak ifade edilen albuminüri kategorilerinin de eklenmesini önermektedir (22).

- A1- Normal ile hafif artmış (<30 mg albümin / gram kreatinin)
- A2- Orta derecede artmış (30 – 300 mg albümin / gram kreatinin)
- A3- Şiddetli bir şekilde artmış (> 300 mg albumin / gram kreatinin)

Bu kategorinin eklenmesinin nedeni ise, albuminüri seviyesinin, KBY olan yetişkinlerde mortalite ve morbilite seviyelerinde öngörüyle sağlamasıdır. Çocuklarda benzer doğrudan veri bulunmamasına rağmen, proteinüri ve albuminüri varlığının çocuklarda renal fonksiyonun azalma ciddiyetini belirlediğine ilişkin kanıtlar mevcuttur (31). Çocuklarda KBY ilerlemesi ile idrarda protein ve kreatinin görülme oranları doğru orantılıdır (32). Ayrıca pediatrik KBY'nin görülme nedeni doğuştan böbrek anomalilerine bağlı olduğundan, albuminüri testi gerçek seviyeyi tespit edemeyebilir. Bu konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir (33). Glomerüler filtrasyon hızı sınıflandırması değerlerine göre; değeri 15 ml/dk/1.73 m² 'den düşük olan bireyler sınıflamaya göre evre G5 yani son dönem böbrek yetmezliği olarak kabul edilmektedir. Bu böbrek fonksiyon düzeyine sahip bir hasta için genellikle Renal replasman tedavisi (RRT) önerilmektedir. Renal replasman tedavisi genellikle böbrek nakli ve diyaliz tedavisi olarak planlanmaktadır. KBY evre 5 hastaları son dönem

böbrek yetmezliği olarak da tanımlanır. Bu terim, yaşamı sürdürmek için genellikle uzun süreli diyaliz veya böbrek nakli gerektiren, sürekli bir böbrek fonksiyon kaybı durumunu belirtmektedir (34).

1.5. Epidemiyoloji

Pediyatrik KBY epidemiyolojisi ile ilgili doğru verilerin elde edilmesi zordur. Bildirilen pediyatrik KBY olan çocuk sayısı muhtemelen bildirilenden daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Çünkü KBY'nin erken evreleri genellikle asemptomatiktir ve tanı için yetersizdir. Bu duruma ek olarak kaynakların kısıtlı olan alanlarda, yetersiz sağlık hizmetleri nedeniyle yetersiz raporlama yaşanmaktadır.

Hem böbrek hastalıklı çocukların bakımı hem de doğru popülasyona dayalı verilerin izlenmesi ve toplanması için mevcut sağlık kaynaklarının değişkenliği ve farklı tanımların kullanımı nedeniyle dünyadaki çocukluk çağı KBY oranlarını karşılaştırmak zorlaşmaktadır (34).

Yaşanan kısıtlamalara rağmen, çocuklarda orta ve şiddetli ÇDBH veya son dönem böbrek hasarı (SDBH) ile ilgili popülasyon temelli tahminler bir derlemede belirtilmiştir. Avrupa'da, evre 3 ile 5 arası olan pediyatrik KBY vakalarının yıllık ortalama insidansı, pediyatrik yaş grubunda nüfusun bir milyonda 11.9 kadardır. Latin Amerika'da, KBY (evre belirtilmemiş) insidansı yaş ilişkili popülasyonda bir milyonda 2.8-15.8 arasında saptanmıştır. Bunun aksine, en kısıtlı sağlık kaynaklarına sahip olan Sahraaltı Afrika'da yayınlanmış tek merkezli çalışmada en düşük KBY oranı yaş ilişkili popülasyonda bir milyonda 1-3 arasında bulunmuştur (34).

Benzer şekilde, yıllık RRT gerektiren SDBH insidansı Yeni Zelanda'da yaş ilişkili popülasyonda bir milyonda 18 vaka kadar yüksek bir değerdeyken, Rusya'da bu oran yaş ilişkili popülasyonda bir milyonda dörtten az olarak bildirilmektedir (34). Bu değişkenlik, en büyük ihtimalle direkt olarak bildirim yapan ülkelerdeki RRT'nin erişilebilirliği ile ilgilidir. Renal replasman tedavisi alan çocukların bildirilen yıllık insidansı ABD'de yaş ilişkili popülasyonda bir milyonda 15.5 vaka iken, batı Avrupa ülkelerinde ve Avustralya'da yaş ilişkili popülasyonda bir milyonda 9.5 vaka saptanmıştır (34). Kuzey Amerika Pediyatrik Böbrek Denemeleri ve İş birliği Çalışmaları (NAPRTCS), Avustralya ve Yeni Zelanda Diyaliz-Transplantasyon Kayıtları, KBY riskinin etnik azınlık popülasyonlarında artmış olduğunu bildirdi.

Kuzey Amerika'da KBY oranı, Afro-Amerikalılarda beyaz çocuklara kıyasla 2-3 kat daha yüksektir (34). Avustralya ve Yeni Zelanda'da yerli ırktan olan çocuklar (Aborijinler ve Maoriler), akut böbrek hasarı ve belirli KBY tipleri açısından daha yüksek riske sahiptir. Yerli olmayan popülasyonlarla kıyaslamalarda ise, yerli popülasyonlardaki SDBH oranı 14 yaş altında benzerdir ancak 15 yaş sonrasında anlamlı derecede artmaktadır. (34, 35).

Pediyatrik KBY insidansı ve prevalansı erkeklerde kızlara göre daha yüksektir (34). Erkeklerdeki artmış KBY riski obstrüktif üropati, renal displazi, renal hipoplazi ve prune-belly sendromu gibi böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalilerinin yüksek insidansına bağlıdır. (35).

Çocukluk döneminde KBY ile başvuran hastaların olduğu 7000'den fazla hastayı içeren Kuzey Amerika Pediyatrik Böbrek Denemeleri ve İş Birliği Çalışmaları verilerine göre yaş dağılımı çocuklarda farklılık göstermektedir. Yaşlara göre dağılımı 12 ayın altında %15, 12- 23 ay arasında %5.2, 2-6 yaş arası %15.7, 6-13 yaş arasında %32.1, 13 -18 yaş arası %28.3 olarak tespit edilmiştir (35, 36).

1.6. Etyoloji

Avrupa'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda çocuklardaki KBY vakalarının yaklaşık %60'ının konjenital nedenlere bağlı geliştiği rapor edilmektedir (34, 35). Daha büyük çocuklarda ve ergenlerde ise, KBY'nin altta yatan yaygın nedeni olarak glomerüler hastalıklar görülmektedir (34).

Ülkemizde KBY açısından 2005 yılında yapılan, 282 çocuk hastanın alındığı 29 merkezin verilerine göre, etyolojide doğuştan gelen ürolojik problemler %50.7 ve böbreğin kistik hastalıkları %12.6 olarak en sık sebepler olarak gösterilmektedir (37). Aynı kaynakta KBY hastalarının konjenital ve ürolojik problemler sonrası en sık nedenleri primer veya sekonder glomerül hastalıklar olarak gösterilmektedir (37). NAPRTCS verilerine göre tüm KBY vakalarının %18'inde altta yatan birincil neden ya tanımlanamamıştır (%15) ya da sebebi bilinmemektedir (%3) (34).

1.7. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Konjenital Nedenleri

Kuzey Amerika Pediyatrik Böbrek Denemeleri ve İş Birliği Çalışmaları veri tabanında KBY vakalarının yaklaşık %60'ının öncelikle konjenital olmak üzere ürolojik problemler ve tübulointerstisyel nedenlere bağlı geliştiği rapor edilmektedir

(34). Başlıca neden vezikoüretal reflü olmak üzere böbreğin birçok problemini içerebilen hastalıklardan oluşmaktadır (Tablo 4) (37).

Tablo 4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Konjenital Nedenleri

Ürolojik/Tübülointerstiyel hastalıklar	Kistik böbrek hastalıkları
Vezikoüretal Reflü	Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı
Üreteropelvik bileşke darlığı	Juvenil Nefronofitizis
Posterior üretal valv	Multikistik-displastik Böbrek hastalığı
Nörojenik mesane	
Tübülointerstisiyel nefrit	

1.7.1. Vezikoüretal Reflü (VUR)

Üreterovezikal bileşkedeki yapısal anomali sonucu oluşmaktadır. Tanıda en önemli yöntem voiding sistoüretrografidir (VSUG). Bu tetkike göre hastalık 5 evrede sınıflandırılır. İşlem esnasında sadece üreterin kontrast maddeyle dolduğu durum evre 1, renal kalikslere kadar çıkıyorsa fakat dilatasyon yoksa evre 2'yi oluşturmaktadır. Hafif - orta derecede üreter ve renal pelvis dilatasyonu olup kalikslerde minimal küntleşme varsa evre 3 olarak sınıflandırılmaktadır. Orta derecede dilate ve tortiyoze olmuş üreter, orta derece dilate olmuş renal pelvis ve orta derecede küntleşmeyle görülen kaliksler mevcut ise evre 4 olarak isimlendirilmektedir. Belirgin tortiyoze ve dilate olmuş üreterler ileri derece dilate olmuş renal pelvis ve kaliksler beraberinde papillalarda silinmenin eşlik ettiği durum ise evre 5 olarak sınıflandırılmıştır (23).

1.7.2. Üreteropelvik Bileşke Darlığı (UP Darlık)

Üreterin pelvisle birleşme yerinde fibrozis olup peristaltizmin bozulması ile oluşan durumdur. Obstrüksiyona bağlı pelvis içinde basınç artımıyla pelvis ve kalikslerde dilatasyon oluşur. Çocuklarda hidronefrozun en sık nedenidir. Prenatal ultrasonografi genel olarak tanı koydurucudur. Prenatal dönemde tanı almamış hastalar genellikle tesadüfen tespit edilir. Tam tıkanmaya sebep olan darlıklarda pyeloplasti ile düzeltme yapılmalıdır (37).

1.7.3. Posterior Üretral Valv (PUV)

İdrar akımında tıkanma oluşturan ve üretra posterior kısmında valv yapısı olan mukozal katlantı bulunmasıdır. Erkek cinsiyette daha yüksek oranda görülmektedir. Tanı için yapılan prenatal ultrasonda mesane duvar kalınlaşması her iki taraflı üreter dilatasyonu ve anahtar deliği bulgusu görülmektedir. Tanıda VSUG ve endoskopi kullanılmaktadır. (23).

1.7.4. Nörojenik Mesane

Herhangi bir seviyedeki sinir sistemi lezyonuna bağlı detrusör sfinkter disfonksiyonu gelişimidir. Myelodisplazi doğum sırasında en sık rastlanan bulgudur. Bu genel bir terim olup spina bifida okkulta, meningosel, lipomyelomeningosel veya myelomeningosel gibi nöral tüp kapanma bozukluklarını kapsamaktadır. Myelomeningosel bunlar arasında en sık ve ağır klinik bulgusu izlenen tiptir. Sınıflandırma detrusor ve sfinkter kaslarının durumunu anlayıp mesane disfonksiyonunun belirlenmesiyle olmaktadır. Bunun için floroskopi eşliğinde ürodinamik değerlendirme yapıp tipi belirlenmektedir. Tedavide temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ve antikolinergik ilaç tedavisi uygulanmaktadır (37).

1.7.5. Tübulointerstisyel Nefrit

Böbrek interstisyumunun enflamatuvar değişiklikleri sonucu böbrek fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanan bir durumdur ve genellikle ilaçlardan kaynaklanmaktadır (%70-75). Vakaların çoğu doz bağımlı olmayıp alerjik reaksiyon kökenlidir. T hücreler patogenezde sorumlu tutulmaktadır. Otoimmün ve sistemik hastalıklarla beraber enfeksiyonlar da diğer nedenleri oluşturmaktadır. Tedavi etkenin ortadan kaldırılmasına ek olarak glukokortikoid kullanımı ilk seçenektir (23).

1.7.6. Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı

Yenidoğan döneminde ortaya çıkan hastalık için gebelik döneminde oligohidramniyoz ve böbrek boyutunun büyüklüğüne eşlik eden kortikomedüller ayırımın bozukluğu tanıda uyarıcı olmaktadır. Çocukluk çağında tespiti ise poliüri, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu

bulguları ile olmaktadır. Hastalığın seyrinde karaciğer tutulumu ve pulmoner komplikasyon birlikteliği görülebilmektedir (23).

1.7.7 Juvenil Nefronofitizis

Son dönem böbrek yetmezliğinin çocukluk ve adölesan dönemde en sık genetik nedenidir. Hastalık NPHP1, nefrokistin 1 genleriyle ilişkili bulunmuştur. Protein ekspresyonundan kaynaklı siliaların fonksiyon veya yapı bozukluğuna bağlı çoklu organ tutulumu görülebilmektedir. Hastalarda büyüme geriliği ve anemi görülmektedir. Hipertansiyon ise nadiren olabilmektedir. Renal ultrasonografide normal büyüklükte böbreklere eşlik eden ekojenik, küçük kortikal kistler görülmektedir. Vakalarda böbrek yetmezliği genellikle yirmili yaşlarda görülmektedir (23).

1.7.8. Multikistik-Displastik Böbrek hastalığı

Gebelik döneminde renal parankimde kistik kitle şeklinde görülen patoloji tek taraflı olup birbirleriyle birleşmeyen çok sayıda kistlerle karakterizedir. Hastalığın bilateral olması renal yetmezlik ve pulmoner hipoplaziye neden olacağından yaşamla örtüşmez. Takibinde DMSA veya MAG-3 sintigrafisi ile kistlerin fonksiyonel olmadığı gösterilir. Vakaların büyük kısmında nefrektomi ihtiyacı yoktur (23).

1.8. KBY Yapabilen Glomerüler Hastalıklar

Glomerüler hastalıklar, KBY etiyojisininin daha küçük bir yüzdesini temsil etse de bu bozukluklar böbrek yetmezliği oluşum riski açısından altta yatan nedenin daha büyük bir kısmını oluşturmaktadır.

Çocukluk dönemi böbrek hastalıklarında, glomerüler nedenli olan hastalar, nonglomerüler nedenleri olan hastalarla karşılaştırıldığında, glomerül bozuklukları olan hastalarda KBY gelişme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (31). Glomerüler bozukluklar KBY oluşumunda karşımıza en sık glomerülonefritler olarak çıkar. Hastaların kliniğinde genel olarak hematüri, proteinüri, ödem ve hipertansiyon mevcuttur. Hastalık böbrek kaynaklıysa primer, sistemik hastalıkları böbrekte oluşturduğu enflamasyon sebebiyle gelişirse sekonder glomerülonefrit olarak isimlendirilir (Tablo 5) (23).

Tablo 5. Glomerulonefrit tipleri (23)

Primer Glomerülonefritler	Sekonder Glomerülonefritler
<ul style="list-style-type: none">• Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)• Membranöz Glomerülonefrit• Membranoproliferatif Glomerülonefrit• Ig A nefropatisi	<ul style="list-style-type: none">• Post-enfeksiyöz Glomerülonefrit• Henoch Schönlein Purpurası (HSP) nefriti• Lupus nefriti

1.8.1. Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)

Tüm KBY vakalarının %9'unu oluşturan en yaygın glomerüler bozukluk olarak bildirilmektedir (34). Nefrotik olan veya olmayan proteinüri ile karakterizedir. Genel olarak hastalarda hipertansiyon, hematüri olup, steroid tedavisine kısmi yanıt vermektedir. Klinikte son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen bir tablo vardır.

Böbrekteki patoloji primer veya sekonder (hiperfiltrasyon hasarı, reflü nefropatisi, morbid obezite, orak hücreli anemi, human immunodeficiency virus (HIV) ve parvovirüs enfeksiyonu, eroin kullanımı) kaynaklı olabilir. Transplantasyon yapılsa dahi nüks riski çok yüksektir (23).

1.8.2. Membranöz Glomerülonefrit

Erişkinlerde primer glomerülonefritin en sık sebebi olsa da çocuklarda daha nadirdir. Çocuklarda genellikle otoimmün hastalıklar, maligniteler, enfeksiyonlar gibi sistemik hastalıklara veya ilaçlara bağlı sekonder olarak gelişir. İmmünglobulin ve kompleman komponentlerinin subepitelyal olarak depolanması ile karakterizedir. Progresif renal hasara yol açar. Etkene yönelik testlerin yapılması ile tanı konya da kesin tanı biyopsi ile konulur (38).

1.8.3. Membranoproliferatif Glomerülonefrit

Anormal kompleman aktivasyonuna bağlı olarak glomerüllerde baskın C3 birikimi ile karakterize kötü prognozlu bir glomerüler hastalıktır. Kesin tanısı biyopsi ile konulur ve heterojen bir yapıda olması sebebiyle spesifik bir tedavisi yoktur. Transplantasyon sonrası tekrarlama potansiyeli vardır (39).

1.8.4. Ig A Nefropatisi

Mesangial alanlarda IgA birikimi ile karakterizedir. Çocukluk yaşında daha nadirdir. IgA'nın galaktozillenmesinin bozulması sonucu, antiglikan antikor cevabı oluşur. Bunun sonucunda renal parankimde IgA birikir. Tanısı biyopsi ile konulur ve kesin bir tedavisi yoktur (40).

1.8.5. Akut Postenfeksiyöz Glomerülonefrit

Çocukluk çağının en yaygın glomerülonefriti olup, etyolojisinde 1-3 hafta önce geçirilmiş Grup A β hemolitik streptokok enfeksiyonu vardır. Alternatif kompleman yol aktivasyonu ve eksudatif lezyonların oluşturduğu proliferatif tip glomerülonefrit ile karakterize renal parankim hasarı gelişimidir. Basit hematüri ve/veya proteinüriden, ciddi böbrek yetmezliğine hatta ensefalopatiye kadar giden bir tabloya yol açabilir. Endokapiller proliferasyon, C3 ve Ig G birikimi ile karakterize renal hasar vardır.

Elektron mikroskopide geniş subepitelyal hörgüçlerin görülmesi tipiktir. Tedavisi kan basıncı ve ödemin kontrolü şeklinde semptomatiktir. Bununla birlikte, ciddi vakalarda (oligoüri, anüri, yanıtız hiperkalemi ve hipervolemi) diyaliz gerekebilir (23).

1.8.6. Henoch Schönlein Purpurası

Sistemik semptomlar başladıktan haftalar sonra renal tutulum gelişebilir. Sistemik tutulumun ciddiyeti, renal tutulumdan bağımsızdır. Hastalarda hematüri ve proteinüri görülebilir (23).

1.8.7. Lupus Nefriti

Birçok glomerülonefrit tipinin arka arkaya görüldüğü bir tablodur. Dünya sağlık örgütü ve Böbrek Patoloji Derneği (Renal Pathology Society) 2003 çalışma grubu tarafından nefritin sınıflaması yapılmıştır. Tanı amacıyla biyopsi önerilir ve tedavi hastalığın aşamasına göre tüm renal komplikasyonların düzeltilmesi şeklinde belirtilmektedir (23).

1.9. KBY Yapabilen Diğer Hastalıklar

Çocuklarda nadir görülen diğer KBY nedenleri arasında hemolitik üremik sendrom, genetik bozukluklar (sistinoz, oksaloz), kalıtsal nefrit (Alport sendromu) ve

interstisyel nefrit yer almaktadır. Yetişkinlerin aksine, diyabetik nefropati ve hipertansiyon çocuklarda KBY'nin nadir nedenlerindedir (34).

1.10. Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonu

Çocukların %12-40'ında idrar yolu enfeksiyonu tekrarlar. KBY nedenleri içinde tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %2'lik bir yeri bulunmaktadır. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ikiden fazla piyelonefrit olması veya bir kez piyelonefrit ve bir veya birden fazla sistit veya üç ve üzerinde sistit olarak tanımlanır.

Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları için ilk ateşli idrar yolu enfeksiyonunun 6 ayın altında olması, Grade III-V arası VUR olması, ailede idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olması, alt üriner sistemde fonksiyon bozukluğu ve kronik fonksiyonel kabızlık olması tanımlanmış risk faktörleri arasında bulunmaktadır (23, 37).

1.11. Tanı

Hastalara KBYtanısı konulabilmesi ve altta yatan sebebin belirlenebilmesi için, anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme işlemleri uygulanmaktadır.

1.11.1. Anamnez

KBY tanısı konulurken anamnez dikkatli alınmalıdır. Hastaların ailelerinde daha önceden yaşanmış bir böbrek rahatsızlığı erken tanı konusunda büyük önem taşımaktadır. Anamnez alınırken aşağıdaki bulguların varlığı sorgulanmalıdır (34, 37).

- Anormal idrar bulguları (koku ve renk değişimi)
- Poliüri, oligüri, anüri, polidipsi veya enürezis
- Sık idrara çıkmak, dizüri
- Ödem, dehidratasyon
- Halsizlik, güçsüzlük, büyüme geriliği
- Ailede böbrek hastalığı veya hipertansiyon öyküsü
- Hipertansiyon
- İşitme problemleri, ortopedik veya ürolojik anormallikler
- Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu
- Açıklanamayan anemi
- Nöbetler

Semptom başlangıçları ve süresi hastalığın tanısında yardımcı olmaktadır (34).

1.11.2. Fizik Muayene

Fizik muayene eksiksiz olarak tüm sistemleri içerecek şekilde yapılmalı ve bazı bulgulara özellikle dikkat edilmelidir. Gelen her hastadan büyüme parametrelerinin ölçümü (boy, kilo ve baş çevresi) yapılmalıdır. Çünkü KBY'li çocuklar büyüme geriliği ve nöro-gelişim açısından risk altındadır (34). Hastaların nabız ve tansiyon değerleri ölçülmeli ve kayıt altına alınmalıdır. Hipertansiyon çoğunlukla rutin muayene yapılırken saptanır. Kan basıncı yüksekliği saptanan çocuklarda herhangi bir bulgu görülemeyeceği gibi baş ağrısı ya da konvulziyon gibi durumlarla başvurabilirler (37).

Hastalarda mukozal solukluk KBY'ye sekonder anemi bulgusu olabilir. Hastalarda siyanoz KBY'nin ileri evrelerinde karşılaşılabilen kalp hastalıkları sonrası görülebilir. Juguler venöz dolgunluk kardiyak yetmezlik veya perikardiyal efüzyonun bulgusu olabilir. Üremiye bağlı sarımsı, beyaz ürat kristallerinin yüz, boyun ve kollarda açığa çıkmasıyla oluşan üremik cilt kuruluğu, kaşıntı, ekimoz ve hiperpigmentasyon diğer bulgulardır. Periorbital, pretibial, skrotal bölgede ödem görülebilir. Vitamini D eksikliğine bağlı raşitik tesbih görülebilir. Ekstremite deformiteleri incelenmelidir. Büyük çocukta bacaklarda valgus deformasyonları görülebilmektedir (37).

Yenidoğanda böbrekler palpe edilebilir. Bu dönemde batında ele gelen böbrek kitlelerinin en sık nedeni hidronefrozdur. Bebekler ve bir yaşın üzerindeki çocuklarda böbrek kitleleri hidronefroz dışında Wilms tümörü ve multistikistik displastik böbrek olabilir, mesane genişlemişse orta hatta symphysis pubiste palpe edilebilir. Bu vezikoüreteral veya mesane boynu obstrüksiyonunu, akut mesane retansiyonunu veya nörojenik mesaneyi gösterebilir (40).

Batın muayenesi organomegali, enflamasyon veya peritonit bulgularının tespiti açısından ayrıntılı olarak yapılmalıdır. Diyaliz yapılan hastalarda palpasyonda batında yaygın hassasiyet peritonitin bir bulgusu olabilir. Hepatomegali, otozomal dominant polistik böbrek hastalığında amiloidoz ve konjesyona bağlı olurken, splenomegali ise amiloid birikimi ve endokardite sekonder meydana gelir (37).

Perküsyon KBY hastalarında oluşan batın şişliğinin hava, kitle veya sıvı kaynaklı olduğunu belirlemede yardımcıdır. Karındaki şişlik gaz kaynaklı ise perküsyonla timpan ses duyulur. Solid kitlelerde ve sıvı varlığında perküsyon yapıldığında matite sesi duyulur. Karın boşluğundaki sıvı varlığı asit varlığına işaret eder (37, 41).

Kronik böbrek yetmeliğine bağlı oluşan akciğer konjesyonunda hastalarda oskültasyonda ral duyulur. Akciğerde yüklenme bulgularında artış olması durumunda solunum seslerinde azalma meydana gelir. Kalp muayenesinde perikardit durumunda perikardiyal sürtünme sesi duyulurken çok miktarda perikardiyal efüzyon durumlarında kalp sesleri azalmış olarak duyulur. Kronik böbrek yetmeliğine bağlı gelişen sol ventrikül hipertrofisinde dinlemekle S4 sesi duyulabilmektedir. Kalp yetmezliği gelişen hastalarda S3 ve S4 sesi veya her ikisinin ile beraber bulunmasıyla oluşan gallop ritmi duyulur.

Hemodiyaliz alan hastalarda takılan arteriovenöz fistül pulsatildir, thrill hissedilir, dinlemekle devamlı üfürüm duyulur (34, 35).

1.11.3. Laboratuvar Testleri

Kan ve idrar tetkikleri sıklıkla tanıyı desteklemek ve KBY'nin ciddiyetini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu değerlendirmelerdeki anormallikler, KBY'nin erken aşamalarında kolayca görülemeyebilir, ancak GFH azaldıkça tanıyı koymak daha da kolaylaşmaktadır. Pediyatrik KBY'yi karakterize eden tek bir laboratuvar anomalisi modeli bulunmamaktadır (34).

1.11.3.1. Serum Kreatinin ve Üre

Serum kreatinin, GFH'yi tahmin etmek için en yaygın kullanılan testtir. Schwartz formülü 1970'lerde geliştirilmiş olup, çocuk ve ergenlerde GFH'yi tahmin etmek için en sık kullanılan yöntemdir. Böbrek fonksiyonlarının %50'den fazlasının azalması durumunda serum kreatinin değeri artar. Hastanın kas kütlesi ve protein alımından etkilenir. Doğumu takiben ilk 2-3 günlük dönemde annenin düzeyini yansıtması sebebiyle tanısallığı düşüktür (34).

Kan üre azotu (BUN), kan üre düzeyinin yarısı kadardır. Kanama ve dehidratasyon durumlarında izole üre yüksekliği görülebilir (34).

$$\text{ÜRE (mg/dl)} = 2,14 \times \text{BUN (mg/dl)}$$

1.11.3.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı

Glomerüler filtrasyon hızı, çalışan tüm nefronlardaki filtrasyon hızlarının toplamına eşittir. Bu nedenle GFH çalışan nefron sayısının yaklaşık bir değerini de belirtmektedir. Glomerüler filtrasyon hızındaki bir azalma, altta yatan hastalığa bağlı olarak çalışan nefronların sayısındaki düşüş anlamına da gelmektedir (34).

Klinik olarak, GFH böbreğin süzme fonksiyonun temel belirteçidir. Glomerüler filtrasyon hızını belirlemek için, idrar toplama yolu izlenebilir, bunun yapılabilmesi için mesane kateterizasyonu gerekebilir. Bununla birlikte, idrar toplama zaman alıcı, maliyetli ve zor bir işlemdir. Bu nedenle kullanılabilirliği kısıtlıdır (28).

Glomerüler filtrasyon hızı tespiti için kullanılacak diğer bir yöntem ise serum kreatinin ve kreatinin klirensinin tespitidir. GFH tespiti için çeşitli formüller uygulanmaktadır.

Serum kreatininini temel alan formüller tipik olarak klinik ortamda kullanılmaktadır. Çünkü böbrek fonksiyonu yalnızca serum kreatinininden doğru bir şekilde değerlendirilmektedir (28, 34).

Çocuklarda GFH Schwartz formülüyle hesaplanabilir. Tahmini GFH'yi hesaplamak için kullanılan genel formül; çocuğun boyuna, serum kreatininine ve testi gerçekleştiren klinik laboratuvar tarafından kullanılan kreatinin testine dayanan sabit bir "k" ye bağlıdır

Schwartz formülü;

$$GFH(ml / dk / 1,73^2) = \frac{k \times Boy(cm)}{Serum\ kreatinin(ml/dL)}$$

'k' değeri: düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (<2500 gr) 0,33, 0-18 ay bebeklerde 0,45, 2-13 yaş çocuklarda 0,55, adolesan kızlarda (13-16 yaş) 0,55 ve adolesan erkeklerde (13-16 yaş) 0,70 olarak kullanılır. Schwartz formülü 1-16 yaş arasındaki çocuklarda kullanılabilir. Formül 2009 yılında güncellenmiş olup her yaş grubundaki 'k' değeri için 0,413 rakamı kullanılır (28).

1.11.4. Diğer laboratuvar testleri

1.11.4.1. Hemogram ve Biyokimyasal İnceleme

Düşük eritropoietin üretimine bağlı komplikasyonları taramak ve sistemik hastalıkların kanıtını değerlendirmek için kontrol edilmektedir. Kronik böbrek

yetmezlikli çocuklarda da diğer hastalarda olduğu gibi anemi görülebilir. Aneminin belirlenebilmesi için aşağıda belirtilen ölçümler yapılmalıdır (34).

Kırmızı kan hücresi endeksleri; Hemoglobin, hematokrit veya eritrosit değerinin yaşa ve cinse göre normal ortalama değerlerinin 2 standart sapma altında olması olarak tanımlanır.

Retikülosit sayısı ölçümü; Hemolitik anemilerden ayırımında ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılır.

Demir durumunu belirleyen testler (serum demiri, toplam demir bağlama kapasitesi, transferrin doygunluğu yüzdesi, serum ferritin); Kronik hastalıklarda anemi etyolojisinin ayırımının yapılması gereken en önemli neden demir eksikliği anemisidir. Kronik böbrek yetmezliğinde eritropoetin tedavisi başlamadan önce demir eksikliği varlığı incelenmelidir. KBY hastalarında eritroid seriyi uyaran ilaçların (Eritropoetin) ve demir desteğinin sağlanması aneminin tedavisinde temel rol oynar.

B12 vitamini ve folat düzeylerinin ölçümü hem kronik böbrek hastalığı hem de son dönem böbrek hastalığı hastalarında asidoz, sistemik enflamasyon ve hormonal disregülasyon ile birlikte komorbiditelerin ve çoklu ilaç tedavilerinin olması malnütrisyona ve buna bağlı folik asit ve B12 vitamini eksikliğine neden olabilmektedir. Ayrıca anoreksi, gastroparezi, yavaş intestinal geçiş veya ishal, artmış bağırsak mukoza permeabilitesi ve intestinal mikrobiyota bozukluğu kötüleştirici faktörler olarak kendini gösterebilir (42).

Elektrolit ölçümü ve kan gazı analizi; elektrolit anormalliklerini, özellikle hiperkalemi ve metabolik asidozu saptamak için yapılmaktadır (33).

Böbrek yetmezliğinin serum kalsiyum ve normal kemik metabolizmasını kontrol eden birtakım mekanizmaları bozduğu bilinmektedir. Hem negatif hem de pozitif kalsiyum dengesi KBY olan hastalarda önemli etkilere sahiptir. Negatif denge osteoporoz ve kırık riskini arttırabilmekteyken pozitif denge damar kalsifikasyonları ve kardiyovasküler olay riskini arttırabilmektedir (43). Kemik ve mineral metabolizmasındaki anormallikleri tespit etmek için serum kalsiyum, fosfor, 25-hidroksivitamin D ve paratiroid hormon seviyesi ölçülmelidir (34).

Kronik böbrek yetmezliği, büyük ölçüde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve trigliseritten zengin lipoprotein metabolizmasının disregülasyonundan kaynaklanan belirgin lipit bozukluklarına neden olur. Özellikle HDL'nin matürasyonu bozulmuştur

ve biyokimyasal yapısı KBY’de değişir (44). Dislipideminin varlığını tespit etmek için total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve trigliseritleri (TG) içeren açlık lipit profili bakılmalıdır (34).

Tübüler fonksiyonların değerlendirilmesinde; renal tübüler reabsorpsiyon ve sekresyon fonksiyonları için tübüler fosfor reabsorpsiyonu, maksimum renal tübüler fosfat eşiği, transtübüler potasyum gradiyenti ve idrar konsantre etme yeteneği için osmolalite kullanılabilir (23).

1.11.4.2. İdrar Tahlili

İdrar tahlili; böbrek ve idrar yolundaki anormallikler için ve KBY’nin altta yatan nedenini belirlemek amacıyla yapılan yararlı bir tanı testidir (34). İdrar incelemelerinin taze idrarda (en çok bir saat öncesine ait) yapılması gerekir; herhangi bir nedenle bekletilecekse idrar pH’sını 6.0’da tutabilmek için asetik asit ya da formol eklemek ve buzdolabında (+4 °C) 24 saat saklamak gerekir. İdrar toplama yöntemleri; orta akım idrarının alınması, steril torba ile alınması, suprapubik aspirasyonla ve kataterizasyon yapılarak alınmasıdır.

Bunun yanı sıra idrar çubuğu (dipstick) ile idrarda protein, pH, konsantrasyonu, glikoz, kırmızı kan hücreleri ve beyaz kan hücrelerinin test edilmesi mümkündür (23).

Proteinüri, altta yatan glomerüler hastalık veya tübüler fonksiyon bozukluğunun bir göstergesidir. Proteinüri üst üriner sistem enfeksiyonları için önemli bir biyobelirteçtir. Devam eden proteinüri KBY’nin ilerlemesine katkıda bulunabilir. Böbrek hastalığının ciddiyeti, genellikle proteinüri miktarı ve süresi ile ilişkilidir (34, 45).

1.11.4.3. İdrar kültürü

İdrar yolu enfeksiyonlarının tanısında idrar kültürü altın standarttır. Kültür için idrar toplama tuvalet eğitimini tamamlamış çocuklarda orta akım idrarından, tamamlamamış çocuklarda idrar sondası veya suprapubik aspirasyon alınır.

İdrar kültüründeki üremeyi anlamlı kabul edebilmek için tek çeşit mikroorganizma üremelidir. Anlamlı kabul edilen koloni sayısı kültürün alınma yöntemine göre değişiklik gösterir;

- İdrar sondası ile 10.000-100.000 CFU/mL'den mikroorganizma üremeli.
- Suprapubik aspirasyon İYE tanısı için idrar kültüründe herhangi bir sayıda üreme olması anlamlı kabul edilir (23).

1.11.5. Böbrek biyopsisi

Böbrek biyopsisi ile elde edilen doku örnekleri tipik olarak ışık mikroskobu, immünofloresan boyama ve elektron mikroskobu ile değerlendirilmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, KBY'nin nedeni için bir teşhis sağlama ve terapötik seçimlere rehberlik etmede faydalı olabilmektedir. Belirli bir tanı mümkün değilse, genellikle ayırıcı tanıdaki diğer hastalık ihtimallerini dışlamak için kullanılmaktadır. Biyopsi sonuçları ayrıca, anormalliklerin geri dönüşümlü olup olmayacağı ve genel olarak geri dönüşümlü olmayan interstisyel fibrozisin derecesi de dahil olmak üzere hastalık şiddeti hakkında bilgi sağlamaktadır (23).

1.11.6. Görüntüleme

KBY tanısında görüntüleme yapılması, KBY'nin altında yatan nedenini belirlemek ve böbrek parankimal yapısını değerlendirmek için faydalı olabilir.

1.11.6.1. Direkt Üriner Sistem Grafisi

Direkt üriner sistem grafisinde; radyopak taşlar, kalsifikasyonlar, spina bifida okült ve sakral agenezi, kateter ve stent yerinin doğrulamasında kullanılır (23).

1.11.6.2. Üriner Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi (USG) non-invaziv, ucuz, yaygın ve radyasyon içermemesi sebebiyle böbrek hastalıklarında kullanılan en yaygın yöntemdir. Böbreklerin büyüklüğünü ve yapısını değerlendirir. Ultrasonografide her böbreğin ölçülen uzunluğu normatif yaşa uygun değerlerle karşılaştırılmalıdır (46). Yaşa göre değerlendirilmeyen ölçümler yanlış tanıya neden olabilmektedir (47). Böbrek uzunluğu ölçümü genellikle sagittal düzlemde hasta sırtüstü pozisyonda veya düz pozisyonda iken yapılır. Pelvis anteroposterior çapı normalden daha küçük olan böbrekler, konjenital anomaliler, hidronefroz, kistler, zayıf büyüme veya altta yatan bir bozukluk veya yaralanma ile ilişkili nefron kaybı nedeniyle böbrek kütlesinde azalmaya işaret eder (34).

1.11.6.3. Renal Doppler Ultrasonografi

Renal doppler USG ile böbrek kan akımı ve renal kan akımındaki değişiklikleri ölçmede kullanılan rezistif indeks değerlendirilmesi yapılır. Rezistif indeks ise $[(\text{Tepe sistolik hız} - \text{diyastol sonu hız}) / \text{tepe sistolik hız}]$ formülüyle hesaplanır. Renal ven trombozu, renal infarkt, renal arter stenozunda kan akımı miktarında değişiklikler bildirilmiştir (23).

1.11.6.4. İntravenöz Pyelografi (IVP)

İntravenöz pyleografi (IVP) üriner yolların patolojilerinin saptanmasında kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Günümüzde kullanımı azalmıştır. Kontrast ilişkili nefrotoksisiteyi azaltmak için tetkik öncesi hastalar iyi hidrate edilmelidir.

1.11.6.5. Voiding (Miksiyon) Sistoüretrografi

Aktif idrar yolu enfeksiyonu dışlandıktan sonra, postrenal sebeplerin incelenmesinde kullanılır. Alt üriner sistemi ve vezikoüretal reflüyü göstermede altın standart kabul edilir. Posterior üretal valvin tespiti için oblik ve lateral grafiler çekilir. Erken dolum esnasındaki grafiler üreterosel için, dolum esnasındaki grafiler ise mesane patolojilerini ve düşük basınçlı reflüsüyü göstermede değerlidir (23).

1.11.6.6. Dimerkaptosüksinikosit (DMSA) Renal Kortikal Sintigrafi

Böbrek hasarlanmasında ileri dönemde böbrekteki kortikal skarı belirlemede altın standarttır. Takipte akut pyelonefrit sonrası gelişen renal skarı varlığını tesbit etmek için 3-6 ay sonra planlanmalıdır (23).

1.11.6.7. Dinamik Renografi; Dietilen Triamin Pentaasetikosit (DTPA) ve Merkaptoasetiltriglisin (MAG3)

Dietilen Triamin Pentaasetikosit (DTPA) ve Merkaptoasetiltriglisin (MAG3) glomerüler filtrasyon hızı hakkında bilgi verir. Yaşamın ilk üç ayında MAG3 daha sonrası ise DTPA tercih edilir. Çekim teknikleri nedeniyle hastaların yeterli hidrasyonu sağlanmalıdır (23).

1.11.6.8. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Renal parankimi görüntülemeye, USG veya direk grafide saptanmayan taşların gösterilmesinde ve akut piyelonefritte ek bilgi sağlanmasında ve renovasküler hastalıkları değerlendirmede kullanılabilir. Görüntüleme çalışmaları için kullanılan iyonik olan veya iyonik olmayan kontrast maddeler nefrotoksik olabilir ve akut böbrek yetmezliğine neden olabilir (28).

1.11.6.9. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Radyasyon maruziyeti olmaması bu tetkikin en büyük avantajıdır. Renal kitle ve kistik lezyonların değerlendirilmesinde kullanılır. Yapılan çalışmalara göre; manyetik rezonans ve manyetik rezonans anjiyografi için gadolinyum bazlı kontrast ajanların hem çocuk hem de yetişkin KBY'lilerde nefrojenik fibrozis dermopati ve bazen de ölümcül nefrojenik sistemik fibroza neden olduğu tespit edilmiştir (34).

1.12 S-Equol

S-equol ilk olarak 1932'de kısrak idrarından izole edilmiştir (48). 1980'lerde, S-equol ilk olarak insan idrarında tanımlandı (49). Equol [7-hidroksil-3-(4-hidroksifenil) kroman], insanlarda ve hayvan bağırsağında soya izoflavonu olan daidzeinden insan florasında bulunabilen belirli bakteri biyotipleri tarafından üretilir (50,51).

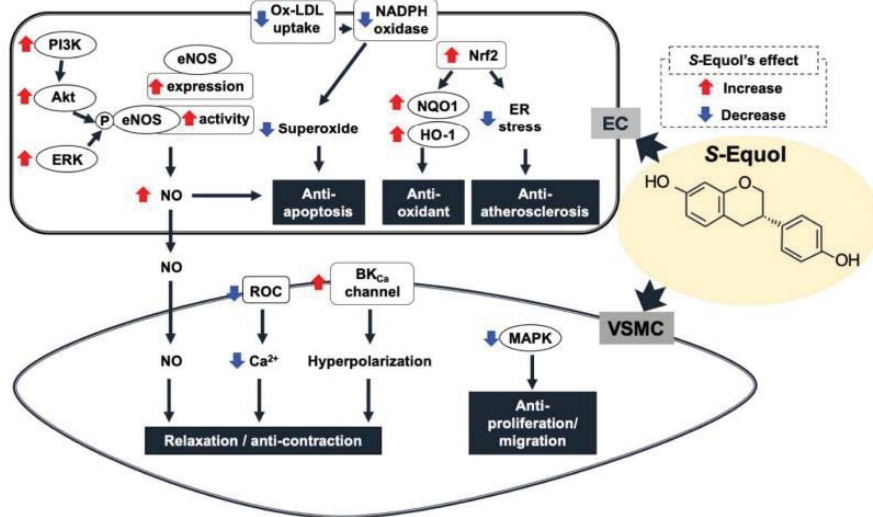
Equol, steroid olmayan östrojen sınıfının bir parçasıdır. Equol; S-equol ve R-equol olarak bilinen iki ayna görüntüsü biçiminde bulunabilir. Bununla birlikte, daidzein tüketiminden sonra insanlarda ve hayvanlarda sadece S-equol üretilir (49).

S-equol, tüm soya izoflavonları arasında en yüksek antioksidan özelliklere, en yüksek biyoyararlanıma ve en yavaş klirens oranına sahiptir (52). S-equol'ün antioksidan özellikleri in vitro olarak C ve E vitaminlerinden daha yüksektir.

S-equol, soya izoflavonlarının diyet kaynaklarından farklı olarak biyotransformasyona uğramaz ve bu nedenle tüm izoflavonlar arasında en yüksek biyoyararlanıma sahiptir (53). Ayrıca, S-equol'un biyolojik aktivitesi, serum proteinlerine indirgenmesi ve reseptör çiftleşmesi için daha fazla mevcudiyeti ile artırılır (54).

Önemli kanıtlar, S-equol'ün sadece Endotel hücrelerinde (EC) değil, aynı zamanda Vasküler düz kas hücrelerinde de (VSMC) çeşitli fenomenleri etkileyebileceğini ileri sürmüştür. (Şekil 2.9) VSMC'lerde, S-Equol insan aortik düz kas hücrelerinin (HASMC) proliferasyonunu, kollajen ve toplam protein sentezlerini, göçünü ve mitojenle aktive olan protein kinaz aktivitesini konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibe eder, bu da S-equol'ün vasküler yeniden şekillenmeyi ve neointima oluşumunu engelleyerek vasküler sistemin üzerinde koruyucu etki sağlar. S-equol EC'lerde, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz tarafından azaltılmış süperoksit üretimi ve insan umbilical ven endotel hücrelerinde (HUVEC) artan NO üretimi yoluyla oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein kaynaklı apoptozu baskılar ve hücre içi reaktif apoptozu azaltarak H₂O₂ kaynaklı apoptozu inhibe eder. S-equol'ün endotel hücreleri üzerinde anti-apoptoz, anti-oksidasyon ve anti-ateroskleroz; vasküler düz kas hücreleri üzerinde ise antiproliferatif ve relaksasyon etkilerine sahip olduğu bildirilmiştir (11-13).

Mevcut bulgular eşliğinde kronik böbrek yetmezliğine karşı besin veya ilaç olarak S-equol'ün önleyici veya terapötik etkilerinin olduğu düşünülebilir.



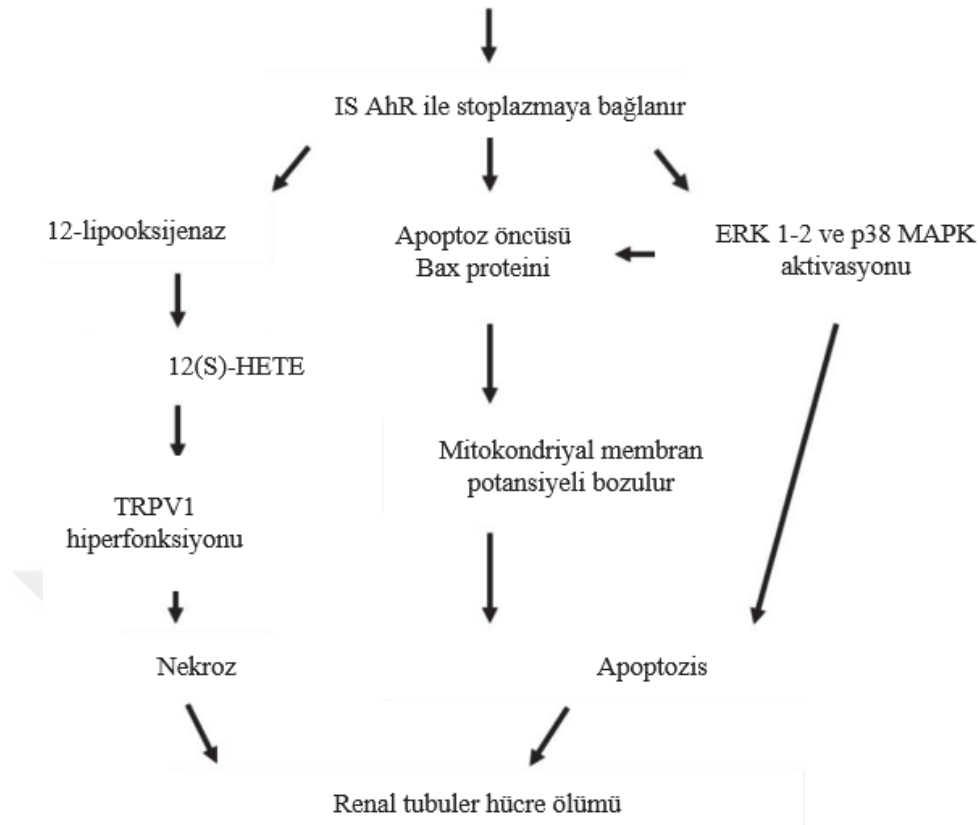
Şekil 3. S-equol'ün vasküler endotelial ve düz kas hücreleri üzerindeki etkileri

1.13 İndoksil Sülfat

İndoksil sülfat (IS), vasküler sistem üzerinde zararlı etkileri olan, proteine bağlı üremik bir endotelial toksindir. Diyetteki protein kaynaklı triptofan, *Escherichia coli* gibi bağırsak bakterileri tarafından üretilen triptofanaz tarafından indole metabolize

edilir. İndol daha sonra bağırsaktan kana emilir, karaciğerde indoksil sülfata metabolize olur ve normal olarak idrarla atılır (14). IS, böbrek yetmezliği durumunda plazmada biriken en kapsamlı incelenen çözünenlerden biridir. Başlangıçta "indican" olarak adlandırılan bu madde ilk olarak 1911'de Obermayer ve Popper tarafından izole edilmiş ve böbrek hastalığı olan hastaların kanında yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğu kaydedilmiştir (15). IS'nin hücre zarı boyunca transselüler taşınması, Organik anyon taşıyıcı'ların (OAT) yardımıyla gerçekleşir. İnsan renal proksimal tübüler hücrelerinde, OAT 1, OAT 2 ve OAT 3, bazolateral membranda bulunur ve dikarboksilatların değişimi ile tetiklenir ve organik anyonların kandan tübüler hücrelere hareketine aracılık eder. OAT 4 ve OAT 10 ise, OAT 4 ve OAT 10'da bulunur. apikal membran ve tübüler hücrelerden idrara organik iyonların salgılanmasını kolaylaştırır (55).

OAT'ler, endojen metabolitlerin (IS gibi) ve ksenobiyotiklerin ortadan kaldırılmasından sorumlu olan ikincil/üçüncül aktif taşıyıcı proteinlerdir. Renal tübüler epitel hücreleri, özellikle yüksek enerji gerektiren proksimal tübüler segmentte, iskemi ve toksin hasarı gibi çeşitli renal hasarlardan kolayca zarar görür. Renal tübüler hücre ölümü, akut böbrek hasarının (ABH) doğrudan bir sonucudur. KBY gelişimi durumunda, apoptotik veya nekrotik hücre ölümü tübüler hasara ve renal fibroze katkıda bulunur (Şekil 4) ve apoptotik ve nekrotik hücre ölümü mekanizmalarının katkısı böbrek hasarlarının nedenine ve şiddetine bağlıdır (56). Tubulointerstisyel hasarın boyutu, glomerülopatiden daha iyi renal fonksiyon düşüşü ile ilişkilidir (57). Böylece, tübüler hücre hasarının uyumsuz onarımı ve böbrek hasarından sonra interstisyel inflamasyon, KBY ilerlemesini hızlandırır (58). İndoksil sülfatın vasküler düz kas hücreleri üzerinde gerçekleştirdiği vasküler kalsifikasyon, kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için bağımsız bir risk faktörü ve son dönem böbrek hastalığının prognostik bir göstergesidir (16-18)



Şekil 4. IS'nin renal tübüler hücre ölümünü indüklediği mekanizmalar.

1.14. Trimetilamin N-oksit

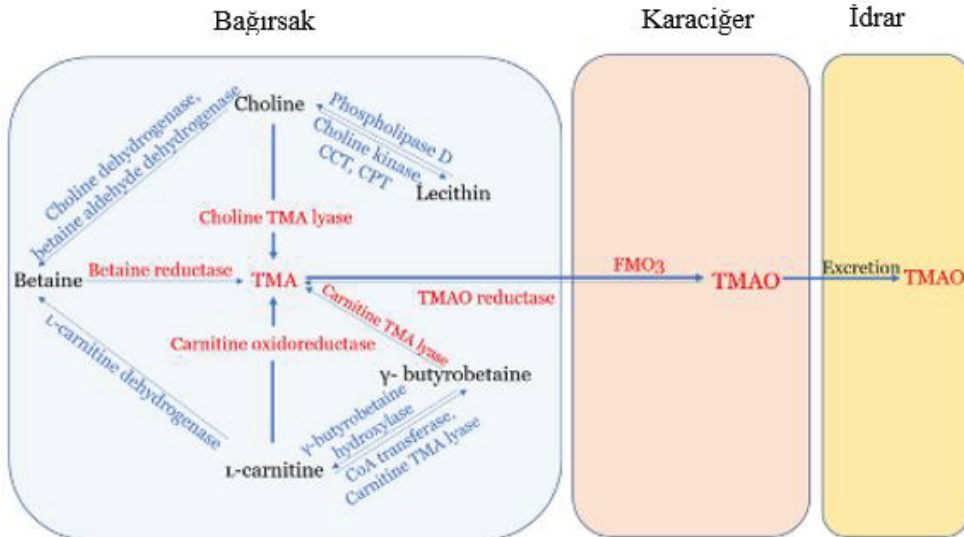
Trimetilamin N-oksit (TMAO), temel olarak mikrobiyal metabolik yolun ara ürünü olan trimetilaminin (TMA) oksidasyonundan türetilen bir amin oksittir (59). TMA temel olarak bağırsak bakterileri tarafından diyet kolininden ve L-karnitin'den üretilir ve hepatik portal dolaşımdaki kana emilebilir (60). TMA, konakçı karaciğerde hepatik enzimler flavin monooksijenazlar 3 (FMO3) tarafından ayrıca oksitlenir ve son ürün olan ve daha fazla metabolize edilemeyen TMAO'yu oluşturur (61). TMAO'nun büyük kısmı böbrekler tarafından 24 saat içinde idrarla değişmeden atılabilir (62). Kalan TMAO, TMAO redüktazın (63) etkisi ile TMA'ya indirgenir (Şekil 8).

Diyet kolin ve L-karnitin, bağırsak mikrobiyotası ve çeşitli enzimler tarafından TMA'ya metabolize edilen TMAO'nun iki temel besin öncüsüdür. Kolin ile ilgili olarak, lesitin olarak da bilinen fosfatidilkolin (PC) gibi serbest kolin ve kol hattı esterleri, örneğin bazı kuruyemiş ve fasulyelerin yanı sıra yumurta sarısı, karaciğer, et,

yüksek yağlı süt ürünleri gibi birçok gıda maddesinde yüksek miktarlarda bulunabilir (64, 65).

İnsan için esansiyel bir besin maddesi olarak kolin, hücre zarlarını korumak ve kolinerjik sinir iletimini desteklemek için gerekli olan fosfolipidlerin öncüsüdür (66). Kolin sindirilebilir ve kolin TMA liyazı tarafından doğrudan TMA'ya dönüştürülebilir (60). Kolin, iki enzimin, kolin dehidrojenaz ve betain aldehit dehidrojenazın (67) ortak etkisi ile 'betain'e oksitlenir. Birçok bitkide ortak bir bileşen olarak betain, betain redüktaz tarafından katalize edilen TMA'ya da dönüştürülebilir. Betaine ek olarak lesitin, kolin kinaz, fosfokolin sitidililtransferaz (CCT) ve kolin fosfotransferaz (CPT) olmak üzere üç enzimin katalitik etkisiyle sentezlenen kolinin bir diğer önemli metabolitidir (68). Sırayla, lesitin tekrar fosfolipaz D (55) tarafından katalize edilen koline dönüştürülebilir.

Normal sağlıklı bireylerde sistemik TMAO konsantrasyonu 0.5-5 μM arasında değişmektedir (69) Normal veya normale yakın böbrek fonksiyonu olan kişilere göre diyaliz alan hastalarda Trimetilamin N-Oksit'in önemli ölçüde yükseldiği ve diyaliz ile uzaklaştırılacağı da gösterilmiştir (21). Daha yakın zamanlarda, Trimetilamin N-Oksitin diyaliz gerektirmeyen KBY hastaları arasında yüksek olduğu ve bu popülasyondaki daha yüksek konsantrasyonların mortalite ve ilerleyici böbrek fonksiyonu kaybı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (22).



Şekil 5. TMAO üretimi ve metabolizması

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Materyal Toplama

Araştırmamıza 08.04.2021 tarih ve 19 karar no ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul onayı alınarak başlanılmıştır. Araştırmada Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi insan denekleri üzerinde uygulanan araştırmalardaki etik ilkeler benimsenmiştir. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın Çocuk Nefroloji polikliniğince KBY tanısı ile takip edilen hastalar çalışmaya dahildi. Çalışmaya KBY tanısı ile takipli 5-18 yaş arası 40 çocuk hasta ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Çocuk Polikliniği'ne başvuran 5-18 yaş arası rutin takibe gelen toplam 40 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Katılımcılardan ebeveynlerinin (veya yakınlarının) rızası ile 5 ml kan ve 10 ml idrar eş zamanlı olarak aprotinin ihtiva eden tüplere alındı. Alınan kan numuneleri 3500-4000 Rpm hızda 5 dk santrifüj edildikten sonra -20 C de çalışmaya kadar eppendorf tüpünde saklandı. Çocukların demografik verileri (yaş, cinsiyet tanı yaşı), klinik durumları, laboratuvar değerleri ve kullanılmış olan tedavi rejimleri, gelişen ve gelişebilecek komplikasyonlara ait bilgiler kaydedildi. Boy, kilo ve vücut kitle indeksleri kaydedildi. Çalışmamızda kullanılan S-equol, İndoksil sülfat, Trimetilamin N-Oksit dışında kalan diğer parametreler (açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, CRP, NGAL ve elektrolitler) ve idrar sonuçları (TİT, protein, mikrobüminüri, kreatin) hasta kayıtlarından elde edildi. Glomerüler filtrasyon hızları Schwartz formülüne göre hesaplandı

2.2. İstatistiksel analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc.. Chicago. IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n. % değerleri. sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi. normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Sürekli

değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. İdrar ve serumdaki moleküllerin değerinin tanıdaki değerini ölçmek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrileri çizildi. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.



3. BULGULAR

Çalışmaya kronik böbrek yetmezliği olan 40 hasta ve sağlıklı kontrol grubu olan 40 olmak üzere toplam 80 katılımcı dahil edilmiştir. Vaka grubunda bulunanların %50'si kız ve %50'si erkek iken kontrol grubunda bulunanların %47.5'i kız ve %52.5'i ise erkektir. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0.823). Vaka grubunda bulunanların yaş ortalaması 14.1±3.5 yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması ise 12.8±3.4 yıldır. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0.058). Vaka grubunun tanı yaşı ortalaması 7.9±5.5 yıldır (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Vaka		Kontrol		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kız	20	50.0	19	47.5	0.823*
	Erkek	20	50.0	21	52.5	
Yaş. Ort±SS		14.1±3.5		12.8±3.4		0.058**
Tanı yaşı. Ort±SS		7.9±5.5				-

*Kikare analizi. **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Vaka grubunda bulunanların %60'ının vücut persantili <3 iken %5'inin 3-10 arasında. %15'inin 10-25 arasında. %15'inin 25-50 arasında. %5'inin 90-97 arasında görülmüş olup kontrol grubunda bulunanların %5'inin <3. %5'inin 3-10 arasında. %37.5'inin 10-25 arasında. %17.5'inin 25-50 arasında. %20'sinin 50-75 arasında. %7.5'inin 75-90 arasında. %2.5'inin 90-97 arasında ve %5'inin >97 olduğu görülmüştür. Gruplar arasında vücut ağırlığı persantili açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0.001).

Vaka grubunda bulunanların %67.5'inin boy persantili <3 iken %7.5'inin 3-10 arasında. %7.5'inin 10-25 arasında. %7.5'inin 25-50 arasında. %5'inin 50-75 arasında. %2.5'inin 75-90 arasında ve %2.5'inin 90-97 arasında görülmüş olup kontrol grubunda bulunanların %10'unun 3-10 arasında. %20'sinin 10-25 arasında. %17.5'inin 25-50 arasında. %25'inin 50-75 arasında. %20'sinin 75-90 arasında. %5'inin 90-97 arasında ve %2.5'inin >97 olduğu görülmüştür. Gruplar arasında boy persantili açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0.001) (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların vücut ağırlığı ve boy persantillerinin karşılaştırılması

	Vaka		Kontrol		p*	
	Sayı	%	Sayı	%		
Vücut ağırlığı persantil	<3	24	60.0	2	5.0	<0.001
	3-10	2	5.0	2	5.0	
	10-25	6	15.0	15	37.5	
	25-50	6	15.0	7	17.5	
	50-75	0	0	8	20.0	
	75-90	0	0	3	7.5	
	90-97	2	5.0	1	2.5	
	>97	0	0	2	5.0	
Boy persantil	<3	27	67.5	0	0	<0.001
	3-10	3	7.5	4	10.0	
	10-25	3	7.5	8	20.0	
	25-50	3	7.5	7	17.5	
	50-75	2	5.0	10	25.0	
	75-90	1	2.5	8	20.0	
	90-97	1	2.5	2	5.0	
	>97	0	0	1	2.5	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Vaka grubunda bulunanların üre, kreatinin, ürik asit ve ferritin değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek; Hb değeri ise anlamlı şekilde düşük görülmüştür (p<0.001) (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların kan değerlerinin karşılaştırılması

	Vaka Ort±SS	Kontrol Ort±SS	p*
Üre	119.8±70.6	25.0±6.0	<0.001*
Kreatinin	4.8±3.8	.5±.2	<0.001**
Na	137.9±4.2	137.7±2.2	0.343**
K	4.5±.8	4.5±.4	0.851**
Ca	9.2±.8	9.5±.6	0.119*
Mg	2.3±.5	2.4±.3	0.057**
Ürik asit	5.7±1.6	4.4±1.1	<0.001*
WBC	8683.3±3164.1	8095.8±2616.6	0.655**
Hb	10.6±2.3	13.8±1.7	<0.001*
PLT	321200.0±111810.1	326725.0±90509.1	0.672**
Ferritin	163.0±157.1	25.1±16.5	<0.001**

*Student t testi. **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Vaka grubunda bulunanların TMAO idrar (p=0.034), S-equal idrar (p<0.001), İndoksil sülfat idrar (p=0.029) ve TMAO serum (p=0.007) değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek görülmüştür (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların idrar ve serum moleküllerinin karşılaştırılması

	Vaka Ort±SS	Kontrol Ort±SS	p*
TMAO idrar (ng/ml)	3.7±1.2	3.2±1.1	0.034*
S-Equol idrar (ng/ml)	25.9±12.8	17.0±5.0	<0.001**
İndoksil sülfat idrar (mcg/ml)	222.6±75.1	198.2±36.2	0.029*
TMAO serum (ng/ml)	4.9±3.7	4.0±3.7	0.007*
S-Equol serum (ng/ml)	26.8±22.6	29.4±23.1	0.209*
İndoksil sülfat serum (mcg/ml)	196.3±173.1	218.0±193.5	0.407*

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır.

Vaka grubundaki hastaların GFH'ı hesaplanarak KDIGO sınıflamasına göre evrelemesi yapıldığında 20 adet evre 5 KBY hastası ileri evre KBY olarak; evre 3A, evre 3B ve evre 4 olan 20 adet KBY hastası erken evre olarak adlandırılmış. İleri evre KBY hastalarının erken evre KBY hastalarına oranla serum IS/kreatin değeri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,003). İleri evre KBY hastalarının erken evre KBY hastalarına oranla idrar indoksil sülfat (p=0,01), serum TMAO (p=0,009) ve idrar TMAO (p<0,001) değeri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10. Evreye göre idrar ve serum moleküllerinin karşılaştırılması

	İleri evre KBY (n=20) Ort±SS	Erken evre KBY (n=20) Ort±SS	p*
S-Equol serum (ng/ml)	22.9±13.1	29.0±12.0	0.157
İndoksil sülfat serum (mcg/ml)	226.5±200.2	166.2±139.6	0.414
Serum IS/kreatin oranı	41.7±47.8	94.1±87.8	0.003
İndoksil sülfat idrar (mcg/ml)	226.3±104.7	171.3±37.7	0.01
TMAO serum (ng/ml)	5.3±4.0	3.4±3.1	0.009
TMAO idrar (ng/ml)	4.0±1.2	2.7±0.9	<0,001
S-Equol idrar (ng/ml)	27.84±6.7	24.42±5.8	0.327

*Mann Whitney U testi, **Student t testi uygulanmıştır.

Vaka grubunda bulunanlarda cinsiyetler arasında idrar ve serum molekülleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05) (Tablo 11).

Tablo 11. Vaka grubunda bulunanlarda cinsiyete göre idrar ve serum moleküllerinin karşılaştırılması

	Kız Ort±SS	Erkek Ort±SS	p*
TMAO idrar (ng/ml)	3.6±1.5	3.8±.9	0.718*
S-Equol idrar (ng/ml)	27.2±15.0	24.7±10.4	0.550**
İndoksil sülfat idrar (mcg/ml)	238.5±100.7	206.8±30.2	0.355*
TMAO serum (ng/ml)	3.8±3.2	4.3±4.1	0.883*
S-Equol serum (ng/ml)	25.1±20.7	28.4±24.7	0.968*
İndoksil sülfat serum (mcg/ml)	173.5±144.3	219.1±198.9	0.547*

*Mann Whitney U testi. **Student t testi uygulanmıştır.

Vaka grubunda TMAO idrar değeri ile yaş ve vücut ağırlığı persantil arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür. S-equol idrar değeri ile serum Na arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. İndoksil sülfat idrar ile platelet arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. TMAO serum değeri ile S-equol serum. İndoksil sülfat serum ve Ca arasında pozitif yönde; TMAO serum değeri ile tanı yaşı arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon vardır. S-equol serum değeri ile İndoksil sülfat serum ve Ca arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardır (Tablo 12).

Tablo 12. Vaka grubunda idrar ve serum moleküllerinin korelasyonu

		TMAO idrar	S-Equol idrar	İndoksil sülfat idrar	TMAO serum	S-Equol serum	İndoksil sülfat serum
S-Equol idrar	r	0.016					
	p	0.920					
İndoksil sülfat idrar	r	0.116	0.158				
	p	0.476	0.331				
TMAO serum	r	0.066	-0.186	-0.250			
	p	0.684	0.251	0.119			
S-Equol serum	r	0.109	0.002	-0.026	0.782		
	p	0.503	0.993	0.876	0.000		
İndoksil sülfat serum	r	0.309	-0.018	-0.214	0.748	0.768	
	p	0.053	0.913	0.185	0.000	0.000	
Yaş	r	0.344	-0.006	0.045	0.011	0.155	0.085
	p	0.030	0.970	0.783	0.947	0.340	0.600
Tanı yaşı	r	0.131	0.021	-0.127	-0.330	-0.229	-0.195
	p	0.428	0.899	0.442	0.040	0.161	0.233
Vücut ağırlığı persantil	r	0.426	-0.248	-0.051	0.182	0.161	0.234
	p	0.006	0.123	0.755	0.262	0.321	0.147
Boy persantil	r	0.278	-0.141	-0.094	-0.065	-0.125	0.094
	p	0.082	0.386	0.566	0.691	0.441	0.564
Üre	r	-0.016	-0.005	-0.163	-0.121	-0.094	-0.155
	p	0.922	0.977	0.316	0.457	0.565	0.341
Kreatinin	r	0.030	-0.138	-0.142	0.076	0.097	0.060
	p	0.852	0.396	0.382	0.643	0.552	0.712
Na ⁺	r	-0.032	-0.315	0.009	-0.034	0.045	0.057
	p	0.844	0.048	0.954	0.834	0.781	0.727
K ⁺	r	0.245	-0.096	0.126	0.126	0.206	0.226
	p	0.128	0.555	0.440	0.438	0.203	0.161
Ca ⁺⁺	r	-0.042	-0.187	0.094	0.470	0.364	0.249
	p	0.798	0.249	0.562	0.002	0.021	0.121
Mg ⁺	r	-0.204	-0.231	-0.253	0.040	-0.105	-0.155
	p	0.206	0.151	0.115	0.805	0.519	0.340
Ürik asit	r	-0.111	0.199	-0.008	-0.029	0.038	0.129
	p	0.496	0.219	0.959	0.858	0.814	0.428
WBC	r	-0.282	0.050	-0.074	0.133	0.076	0.181
	p	0.078	0.760	0.651	0.413	0.643	0.265
Hb	r	-0.016	-0.188	0.002	0.034	-0.002	-0.092
	p	0.923	0.246	0.989	0.833	0.989	0.571
PLT	r	-0.016	-0.055	0.381	-0.234	-0.079	-0.171
	p	0.924	0.735	0.015	0.145	0.628	0.291
Ferritin	r	-0.216	-0.062	-0.184	0.221	0.100	0.111
	p	0.182	0.704	0.255	0.171	0.540	0.495

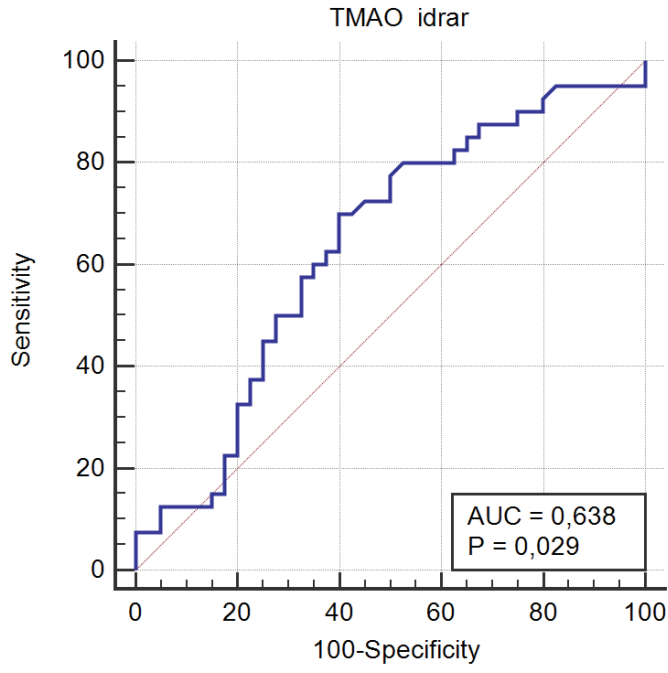
Çeşitli değerlerin kronik böbrek yetmezliğini predikte edebilmeleri ROC analizi ile araştırılmış ve cut-off değerleri belirlenmiştir. TMAO idrar için 3.26 değeri cut-off olarak alındığında %70 sensitivite. %60 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür. S-equol idrar için 24.24 değeri cut-off olarak alındığında %57.5 sensitivite. %95 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür. İndoksil sülfat idrar için 192.56 değeri cut-off olarak alındığında %80 sensitivite. %52.5 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür. TMAO serum için 2.26 değeri cut-off olarak alındığında %50 sensitivite. %92.5 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür. S-equol serum için 10.45 değeri cut-off olarak alındığında %17.5 sensitivite. %100 spesifite saptanmış ve kötü bir belirleyici olduğu görülmüştür. İndoksil sülfat serum için 89.26 değeri cut-off olarak alındığında %17.5 sensitivite. %97.5 spesifite saptanmış ve kötü bir belirleyici olduğu görülmüştür (Tablo 13. Şekil 6- Şekil 9).

Tablo 13. Ölçülen parametrelerin kronik böbrek yetmezliğini belirlemedeki spesifite ve sensitiviteyi

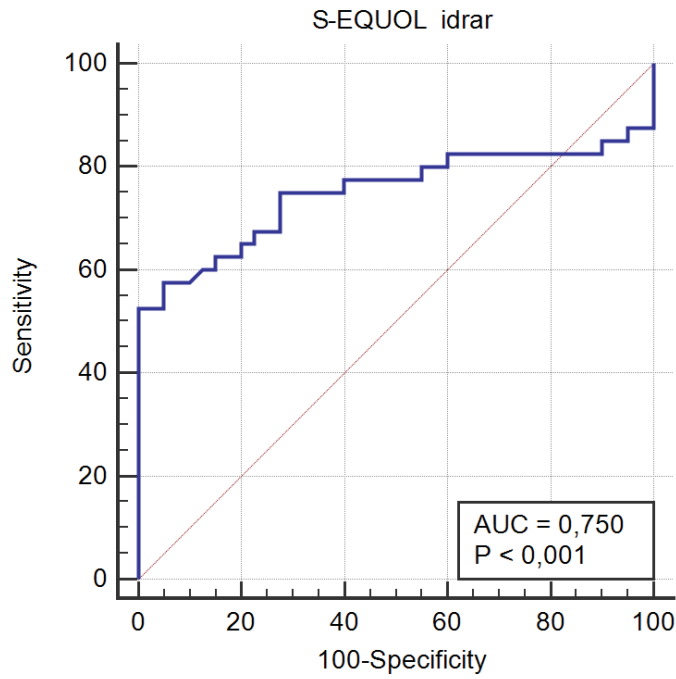
	Alan	p	%95 güven aralığı		Sensitivite	Spesifite	PPD*	NPD**
			Alt sınır	Üst sınır				
TMAO idrar >3.26	.638	0.029	0.523	0.742	70	60	63.6	66.7
S-Equol idrar >24.24	.750	<0.001	0.640	0.840	57.5	95	92	69.1
İndoksil sülfat idrar >192.56	.642	0.023	0.527	0.746	80	52.5	62.7	72.4
TMAO serum ≤2.26	.647	0.005	0.560	0.775	50	92.5	87	64.9
S-Equol serum ≤10.45	.582	0.205	0.466	0.691	17.5	100	100	54.8
İndoksil sülfat serum ≤89.26	.554	0.407	0.438	0.665	17.5	97.5	87.5	54.2

* PPD: Pozitif prediktif değer.

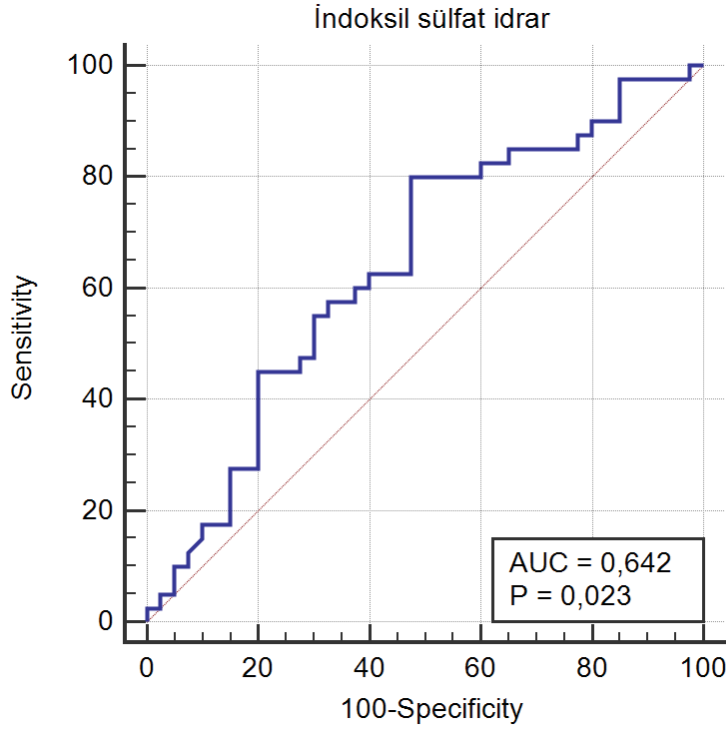
**NPD: Negatif prediktif değer.



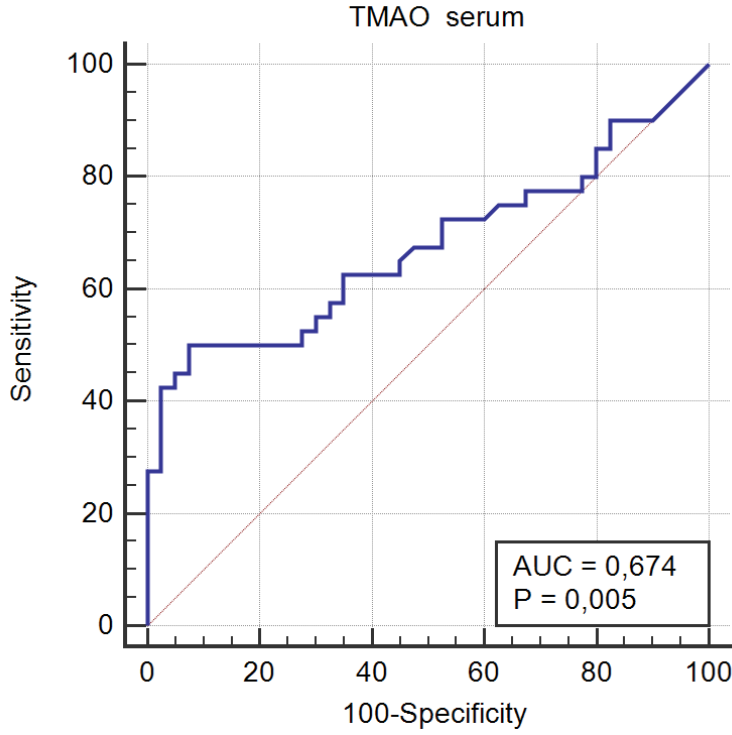
Şekil 6. Kronik böbrek yetmezliği için TMAO idrar değerinin ROC Eğrisi



Şekil 7. Kronik böbrek yetmezliği için S-Equol idrar değerinin ROC Eğrisi



Şekil 8. Kronik böbrek yetmezliği için İndoksil sülfat idrar değerinin ROC Eğrisi



Şekil 9. Kronik böbrek yetmezliği için TMAO serum değerinin ROC Eğrisi

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda KBY ile takip edilen ve hastalığı bulunmayan vaka gruplarının serumlarında S-Equol, İndoksil sülfat, Trimetilamin N-Oksit düzeylerini ölçerek bu parametrelerin KBY prognozundaki kullanılabilirliklerinin araştırılması amaçladık.

Demografik verilerde vaka grubu ile kontrol grubu arasında boy ve vücut ağırlığı persentilleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Vaka grubunda bulunanların üre, kreatinin, ürik asit ve ferritin değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek; hemoglobin değeri ise anlamlı şekilde düşük görülmüştür. Mevcut veriler KBY'nin uzun dönem sonuçları olarak değerlendirilebilir.

S-equol endotel hücreleri üzerinde anti-apoptoz, anti-oksidasyon ve anti-ateroskleroz; vasküler düz kas hücreleri üzerinde ise antiproliferatif ve relaksasyon etkilerine sahip olduğu bildirilmiştir (11-13).

Çalışmamızda vaka grubu serum S-equol düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Serum S-equol düzeyi vaka grubunda ileri evre ve başlangıç evre KBY'ler arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. İdrar S-equol düzeyinin vaka grubunda; kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Vaka grubunda idrar S-equol düzeyi kendi içinde kıyaslandığında erken evre KBY ve ileri evre KBY vakaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde mevcut bulgular ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Mevcut bilgiler doğrultusunda S-equol'ün anti-apoptoz, anti-oksidasyon ve anti-ateroskleroz etkilerinin KBY tedavisinde renal protektif ve prognozun yavaşlatılması amaçlı kullanılabileceğini düşünmekteyiz. İdrar S-equol düzeyinin prognoz belirteci olarak kullanılmasını ve serum S-equol ile idrar S-equol düzeyleri ile hastalığın evresi arasında ilişki olmasını net olarak ortaya koyabilmek için, prospektif nitelikte ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

İndoksil sülfat, proksimal tübüler hücrelerde aktive edici nükleer faktör (NF)- κ B ve mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK) yolları yoluyla renal tübüler hücrelerde ve glomerüler mezangiyal hücrelerde reaktif oksijen türlerinin üretimini indükler (70, 71). İndoksil sülfat ayrıca endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) üretimini azaltarak glomerüler hasarın ilerlemesine sebep olur (72). İndoksil sülfat ayrıca renal proksimal tübüler hücrelerde apoptozu indükler ve bu mekanizmalar IS'in nefrotoksitesini açıklayabilir (73).

Wu ve ark. (74) yaptığı çalışmada ileri evre KBY hastalarındaki serum IS seviyeleri erken evre KBY hastalarına oranla daha yüksek olarak bulunmuş ve serum IS seviyelerinin özellikle ileri evre KBY'de renal fonksiyon bozulmasını öngörmek için yararlı bir araç olarak kullanmasını belirtmiştir. Castillo-Rodriguez (75) yaptığı hayvan modelli çalışmada serum IS düzeyi ile KBY progresyonu arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Holle ve ark. (76) yaptığı 604 hastanın katıldığı çalışmada serum IS düzeyinin GFH ile negatif bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda ileri evre KBY hastalarındaki serum IS düzeyi erken evre KBY hastalarına oranla yüksek olarak bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda serum IS düzeylerinin vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir bu açıdan literatürle çelişmektedir.

Niwa ve ark. (77) yaptığı çalışmada serum IS-kreatin oranının KBY hasarını belirlemede idrar IS seviyesi kadar belirleyici olmadığını ve idrar IS düzeyinin KBY progresyonunu belirlemede daha efektif bir molekül olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda idrar IS düzeyinin vaka grubunda; kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ve literatürü desteklemektedir. Vaka grubu içerisinde erken evre KBY hastalarının ileri evre KBY hastalarına göre serum IS/kreatin oranı kıyaslandığında istatistiksel anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır. Serum IS/kreatin oranı ile KBY'nin evresi arasında negatif korelasyon izlenmiştir. İdrar IS düzeyi erken evre ve ileri evre KBY vakaları arasında kıyaslandığında ileri evre KBY vakalarında erken evreye göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik izlenmiştir. KBY hastalarında prognozu ve evrelemeyi belirlemek için serum IS/kreatin oranı ve idrar IS düzeyi iyi bir belirteç olmasını net olarak ortaya koyabilmek için, prospektif nitelikte ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Trimetilamin-N-oksit, barsak mikrobiyotası kaynaklı mikrobiyal bir metabolittir. Balık, kırmızı et, süt ürünleri ve yumurta gibi besinlerde bulunan TMAO, diyet ile alınan kolin, betaine, L-Carnitine barsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilir, trimethylamine (TMA) ortaya çıkar. TMA'dan, karaciğerde FMO3 enzimi ile TMAO oluşur. TMAO hem yararlı hem de zararlı bir maddedir. Fazla miktarları miyokard enfarktüsü, tekrarlayan inme, renal fibroz gelişme riski ile ilişkilidir (78).

Zeisel ve Warrier (79) yaptığı bir çalışmada KBY hastalarında bulunan yüksek serum TMAO düzeylerinin bir hastalık belirteci olabileceğini ancak hastalığın

doğrudan nedensel faktörü olmadığını belirtmişlerdir. Al-Obaide ve ark. (80) KBY hastalarında TMAO üreten bakteri sayısındaki artış nedeniyle kontrol grubuna göre TMAO konsantrasyonunda artış olduğunu göstermişlerdir. Hai ve ark. (81) yaptığı çalışmada serum TMAO düzeyi ile KBY evresi arasında pozitif bir korelasyon izlenmiştir. Çalışmamızda serum TMAO düzeylerinin vaka grubunda; kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yükseklik saptanmıştır. İleri evre KBY hastalarında serum TMAO düzeyi erken evre KBY hastalarına oranla istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. KBY evresi ile serum TMAO düzeyi arasında pozitif korelasyon izlenmiştir ve literatürü desteklemektedir.

Çalışmamızda idrar TMAO düzeylerinin vaka grubunda; kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmıştır. Vaka grubunda ileri evre KBY hastalarının idrar TMAO düzeyleri erken evre KBY hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlenmiştir. KBY evresi ile idrar TMAO düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. İdrar TMAO düzeyinin KBY'nin tanısı ve evrelemede kullanılabilir bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde mevcut bulgularla ilgili çalışma bulunmamaktadır. İdrar TMAO düzeyinin prognoz belirteci ve evrelemede kullanılmasını net olarak ortaya koyabilmek için, prospektif nitelikte ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, ve ark. Chronic Kidney Disease: Global Dimension and Perspectives. *Lancet* 2013;382:260-272.
2. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J* 2016;9(4):583-591.
3. Kaspar CDW, Bholah R, Bunchman TE. A Review of pediatric chronic kidney disease. *Blood Purif* 2016;41:211–217.
4. Harambat J, Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:363–373.
5. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:2-7
6. Poyrazođlu HM, Düşünsel R, Yıkılmaz A, Narin N, Anarat R, Gündüz Z, et al. Carotid artery thickness in children and young adults with end stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(1):109-16.
7. Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.
8. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı. Ankara. 2014.
9. Mayo B, Vazquez L, Florenz AB. Equol: a bacterial metabolite from the daidzein isoflavone and its presumed beneficial health effects. *Nutrients* 2019; 11:2231.
10. Ráfii F. The role of colonic bacteria in the metabolism of the natural isoflavone daidzin to equol. *Metabolites* 2015; 5:56–73.
11. Jackman KA, Woodman OL, Sobey CG. Isoflavones, equol and cardiovascular disease: pharmacological and therapeutic insights. *Curr Med Chem*. 2007; 14(26):2824-2830.

12. Hazim S, Curtis PJ, Schär MY, Ostertag LM, Kay CD, Minihaane AM, Cassidy A. Acute benefits of the microbial-derived isoflavone metabolite equol on arterial stiffness in men prospectively recruited according to equol producer phenotype: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):694-702.
13. Martin D, Song J, Mark C, Eyster K. Understanding the cardiovascular actions of soy isoflavones: potential novel targets for antihypertensive drug development. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2008;8(4):297-312.
14. Niwa T, Ise M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med.* 1994;124(1):96-104.
15. Maher Jf, Schreiner Ge. Metabolic problems related to prolonged dialytic maintenance of life in oliguria. *JAMA.* 1961;176:399-403.
16. Hénaut L, Mary A, Chillon JM, Kamel S, Massy ZA. The Impact of Uremic Toxins on Vascular Smooth Muscle Cell Function. *Toxins (Basel).* 2018;10(6):218-223.
17. Shimizu H, Hirose Y, Nishijima F, Tsubakihara Y, Miyazaki H. ROS and PDGF-beta [corrected] receptors are critically involved in indoxyl sulfate actions that promote vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009;297(2):389-396.
18. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N; European Uremic Toxin Work Group. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(6):1048-1056.
19. Brial F, Le Lay A, Dumas ME, Gauguier D. Implication of gut microbiota metabolites in cardiovascular and metabolic diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2018; 75(21): 3977-3990.
20. Battson ML, Lee DM, Weir TL, Gentile CL. The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *J Nutr Biochem.* 2018;56:1-15.

21. Bain MA, Faull R, Fornasini G, Milne RW, Evans AM. Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(5):1300-1304.
22. Tang WW, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa J, Agatista-Boyle B, et al. Trimethylamine N-oxide (TMAO) Pathway Linked to Intestinal Microbiota Contributes to Both the Development of Renal Failure and the Risk of Death in Chronic Kidney Disease. *Circ Res* 2014; 5: 360-366.
23. Düşünsel R, Baştuğ F. Çocuk Nefroloji El kitabı. Klinik Pratik Yaklaşımlar. Kayseri: Çocuk Nefroloji Derneği Yayınları; 2018.
24. Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ. Türk Nefroloji Derneği Rehberleri: Böbrek Fizyopatolojisi. Baskı 1. İstanbul: Reaktif Yayınevi; 2017.
25. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3(1): 5–14.
26. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(11):1839-1848.
27. Garland JC. Elevated body mass index as a risk factor for chronic kidney disease: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:347-355.
28. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFH in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(3):629-637.
29. Fathallah-Shaykh SA, Flynn JT, Pierce CB, Abraham AG, Blydt-Hansen TD, Massengill SF, et al. Progression of pediatric CKD of nonglomerular origin in the CKiD cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(4): 571–577.
30. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER

database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem.* 2012;58(5):854-868.

31. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, Wong CS, Muñoz A, Betoko A, et al. 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.* 2015;65(6):878-888.
32. Fuhrman DY, Schneider MF, Dell KM, Blydt-Hansen TD, Mak R, Saland JM, et al. Albuminuria, Proteinuria, and Renal Disease Progression in Children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):912-920.
33. Larkins NG, Teixeira- Pinto A, Craig JC. A narrative review of proteinuria and albuminuria as clinical biomarkers in children. *J Paediatr Child Health.* 2019;55(2):136-142.
34. Wong CS, Warady BA, Srivastava T. Clinical presentation and evaluation of chronic kidney disease in children. *PLoS One.* 2022;17(6):e0269632.
35. Ardissino G, DaccòV, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics.* 2003;111:382-387.
36. White A, Wong W, Sureshkumar P, Singh G. The burden of kidney disease in indigenous children of Australia and New Zealand, epidemiology, antecedent factors and progression to chronic kidney disease. *J Paediatr Child Health.* 2010;46(9):504-509.
37. Yurdakök M. *Yurdakök Pediatri.* 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2017.
38. Şenel S, Taşkan H. Membranöz Nefropati. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences.* 2006;2(21):31-36.
39. Arıkan İH. C3 Nefropati, Membranoproliferatif Glomerülonefrit Tedavisi ve Ekulizumab. *Türkiye Klinikleri Nephrology-Special Topics.* 2019;12(1):39-45.

40. Parmaksiz E, Bahçebaşı ZB. IgA Nefropatisinde Yeni Tedavi Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri Nephrology-Special Topics*. 2019;12(1):79-84.
41. Duderstat K.G. *Pediatric Physical Examination An Illustrated Handbook*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby, 2018.
42. Capelli I, Cianciolo G, Gasperoni L, Zappulo F, Tondolo F, Cappuccilli M et al. Folic Acid and Vitamin B12 Administration in CKD, Why Not?. *Nutrients*. 2019 13;11(2):383-386.
43. Hill Gallant KM, Spiegel DM. Calcium Balance in Chronic Kidney Disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(3):214-221.
44. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(2):262-272.
45. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(12):1999-2009.
46. Kadioglu A. Renal measurements, including length, parenchymal thickness, and medullary pyramid thickness, in healthy children: what are the normative ultrasound values? *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(2):509-515.
47. La Scola C, Ammenti A, Puccio G, Lega MV, De Mutiis C, Guiducci C, et al. Congenital solitary kidney in children: Size matters. *J Urol*. 2016;196(4):1250-1256.
48. Marrian GF, Haslewood GA. Equol, a new inactive phenol isolated from the ketohydroxyoestrin fraction of mares' urine. *Biochem J*. 1932;26(4):1227-1232.
49. Axelson M, Kirk DN, Farrant RD, Cooley G, Lawson AM, Setchell KD. The identification of the weak oestrogen equol [7-hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl) chroman] in human urine. *Biochem J*. 1982;201(2):353-357.

50. Mayo B, Vázquez L, Flórez AB. Equol: A Bacterial Metabolite from The Daidzein Isoflavone and Its Presumed Beneficial Health Effects. *Nutrients*. 2019 16; 11(9): 2231-2236.
51. Rafii F. The role of colonic bacteria in the metabolism of the natural isoflavone daidzin to equol. *Metabolites*. 2015;5(1):56-73.
52. Hwang J, Wang J, Morazzoni P, Hodis HN, Sevanian A. The phytoestrogen equol increases nitric oxide availability by inhibiting superoxide production: an antioxidant mechanism for cell-mediated LDL modification. *Free Radic Biol Med*. 2003;34(10):1271-1282.
53. Setchell KD, Zhao X, Shoaf SE, Ragland K. The pharmacokinetics of S-(-)equol administered as SE5-OH tablets to healthy postmenopausal women. *J Nutr*. 2009;139(11):2037-2043.
54. Setchell KD, Clerici C. Equol: pharmacokinetics and biological actions. *J Nutr*. 2010;140(7):1363-1368.
55. Wang L, Sweet DH. Renal organic anion transporters (SLC22 family): expression, regulation, roles in toxicity, and impact on injury and disease. *AAPS J*. 2013;15(1):53-69.
56. García-Sánchez O, Sancho-Martínez SM, López-Novoa JM, López-Hernández FJ. Activation of the ALK-5 Pathway is not per se Sufficient for the Antiproliferative Effect of TGF- β 1 on Renal Tubule Epithelial Cells. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(4):1231-1239.
57. Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure. *Intern Med*. 2004;43(1):9-17.
58. Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11(5):264-276.

59. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013 May;19(5):576-585.
60. Zeisel SH, Warriar M. Trimethylamine N-Oxide, the Microbiome, and Heart and Kidney Disease. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:157-181.
61. Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, Shih DM, Meng Y, Gregory J, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab.* 2013;17(1):49-60.
62. Tomlinson JAP, Wheeler DC. The role of trimethylamine N-oxide as a mediator of cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;92(4):809-815.
63. Chhibber-Goel J, Gaur A, Singhal V, Parakh N, Bhargava B, Sharma A. The complex metabolism of trimethylamine in humans: endogenous and exogenous sources. *Expert Rev Mol Med.* 2016;18:8-12.
64. Wallace TC, Blusztajn JK, Caudill MA, Klatt KC, Natker E, Zeisel SH, Zelman KM. Choline: The Underconsumed and Underappreciated Essential Nutrient. *Nutr Today.* 2018;53(6):240-253.
65. Zeisel SH, Mar MH, Howe JC, Holden JM. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *J Nutr.* 2003;133(5):1302-1307.
66. Zeisel SH, da Costa KA. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutr Rev.* 2009;67(11):615-623.
67. Fennema D, Phillips IR, Shephard EA. Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease. *Drug Metab Dispos.* 2016;44(11):1839-1850.
68. Walker JA, Friesen JD, Peters SJ, Jones MA, Friesen JA. Development of a new and reliable assay for choline kinase using ³¹P NMR. *Heliyon.* 2019;5(10):e02585.

69. Ufnal M, Zadlo A, Ostaszewski R. TMAO: A small molecule of great expectations. *Nutrition*. 2015;31(11-12):1317-1323.
70. Motojima M, Hosokawa A, Yamato H, Muraki T, Yoshioka T. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF-kappaB and free radical in proximal tubular cells. *Kidney Int*. 2003; 63: 1671–1680.
71. Gelasco AK, Raymond JR. Indoxyl sulfate induces complex redox alterations in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006; 290: 1551–1558.
72. Trachtman H. Nitric oxide and glomerulonephritis. *Semin Nephrol*. 2004; 24: 324–332.
73. Sun CY, Hsu HH, Wu MS. p-Cresol sulfate and indoxyl sulfate induce similar cellular inflammatory gene expressions in cultured proximal renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28: 70–78.
74. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ, et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. Eur. Ren. Assoc.* 2011;26:938–947.
75. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Esteras R, Perez-Gomez MV, Gracia-Iguacel C, Fernandez-Fernandez B, et al. Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression. *Toxins (Basel)*. 2018;10(7):300-306.
76. Holle J, Kirchner M, Okun J, Bayazit AK, Obrycki L, Canpolat N, et al. 4C Study Consortium. Serum indoxyl sulfate concentrations associate with progression of chronic kidney disease in children. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240446.
77. Niwa T, Aoyama I, Takayama F, Tsukushi S, Miyazaki T, Owada A, Shiiga, T. Uremic Toxicity: Urinary Indoxyl Sulfate is a Clinical Factor that Affects the Progression of Renal Failure. *Mineral and Electrolyte Metabolism*, 1999;25(1-2): 118–122.

78. Papandreou C, Moré M, Bellamine A. Trimethylamine n-oxide in relation to cardiometabolic health—cause or effect? *Nutrients*. 2020;12(5):1330.
79. Zeisel SH, Warriar M. Trimethylamine N-oxide, the microbiome, and heart and kidney disease. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:157–181.
80. Al-Obaide MAI, Singh R, Datta P, Rewers-Felkins KA, Salguero MV, Al-Obaidi I, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide and serum biomarkers in patients with T2DM and advanced CKD. *J Clin Med*. 2017;6(9):86-92.
81. Hai X, Landeras V, Dobre MA, DeOreo P, Meyer TW, Hostetter TH. Mechanism of prominent trimethylamine oxide (TMAO) accumulation in hemodialysis patients. *PLoS One*. 2015;10:e0143731.