



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, şİşLİ HAMİDİYE ETFAL
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**WILMS TMOR NEDENİYLE NEFREKTOMİ UYGULANAN
VE KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA
AKTİF VİTAMİN D KONVERSİYONUN VE KEMİK SAğLIğI
PARAMETRELERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur KÜÇÜKÖZER

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**WILMS TÜMÖRÜ NEDENİYLE NEFREKTOMİ UYGULANAN
VE KEMOTERAPİ ALAN HASTALARDA
AKTİF VİTAMİN D KONVERSİYONUN VE KEMİK SAğLIğI
PARAMETRELERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur KÜÇÜKÖZER

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Dildar Bahar GENÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlık eğitimim ve tez yazım döneminde bilgi ve tecrübelerini bana aktaran ve her daim desteğini ve abla şefkatini hissettiğim, tez danışman hocam Doç. Dr. Dildar Bahar GENÇ'e ve tez sürecimde katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Zeynep Yıldız Yıldırım'a, Doç. Dr. Sema Vural'a, Uzm. Dr. Gül Özçelik'e ve Doç. Dr. Alev Kural'a

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitime katkıda bulunan, mesleki disiplin ve çalışkanlıkları ile her zaman örnek alacağım sayın hocalarıma

Asistanlık süresince birlikte olduğum ve çalıştığım, birçok unutulmaz anıyı paylaştığım, tez çalışmam esnasında beni destekleyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışan tüm asistan arkadaşlarıma ve bu günlere gelmemde karşılıksız maddi ve manevi destek ve fedakarlıklarıyla hep yanımda olan başta yol ışığım dedem Memet GÜRBÜZ ile canım aileme, sevgili eşime ve patili can dostlarıma içinde bulunduğumuz zorlu pandemi günlerinde sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Onur KÜÇÜKÖZER

İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 WILMS TÜMÖRÜ (NEFROBLASTOM)	3
2.1.1 Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.3. Histopatoloji	4
2.1.4. Evreleme	5
2.1.5. Belirti Ve Bulgular	6
2.1.6. Tedavi.....	7
2.1.6.1 Cerrahi:	7
2.1.6.2 Kemoterapi:	7
2.1.6.3 Radyoterapi:.....	8
2.1.7. Tedaviye Bağlı Geç Dönem Yan Etkiler.....	8
2.2. VİTAMİN D.....	10
2.2.1 Vitamin D Üretimi ve Metabolizması	10
2.2.2 Vitamin D'nin Fizyolojik Etkileri.....	11
2.2.2.1 Vitamin D'nin iskelet sistemi üzerine etkileri:	12
2.2.2.2 Vitamin D'nin iskelet sistemi dışı etkileri:	13
2.2.3 Vitamin D Düzeylerine Göre Kullanılan Tanımlamalar.....	15
2.2.4 Böbrek Fonksiyonları ve Vitamin D İlişkisi.....	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1.ARAŞTIRMA MODELİ	17
3.2.ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ OLUŞTURULMASI.....	17

3.3.ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	17
3.3.1 Antropometrik Ölçümler.....	18
3.3.2 Kan Basıncı Ölçümü	18
3.3.3 Laboratuvar Tetkikleri	18
3.3.4 Glomerüler Filtrasyon Hızı Değerlendirmesi	20
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	21
3.5. ETİK KURUL ONAYI	21
4.BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER.....	57
EK 1: ETİK KURUL ONAYI.....	57
EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU	58
EK 3: HASTA TAKİP FORMU	63
EK 4: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAY FORMU	65
9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP	:American Academy of Pediatrics
ALP	:Alkalen Fosfataz
BWS	:Beckwith-Wiedemann Sendromu
COG	:Children's Oncology Group
DDS	:Denys-Drash Sendromu
GFH	:Glomerüler Filtrasyon Hızı
IOM	:Institute of Medicine
İH	:İyi Histoloji
KBY	:Kronik Böbrek Yetmezliği
KDOQI	:Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KH	:Kötü Histoloji
KT	:Kemoterapi
NSS	:Nefron Koruyucu Cerrahi
PTH	:Parathormon
RT	:Radyoterapi
SIOP	:Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique
TPHD	:Türk Pediatrik Hematoloji Derneği
TPOG	:Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
UVB	:Ultraviyole B
VDR	:Vitamin D Reseptörü
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
WAGR	:WT, aniridi, genitoüriner anomaliler ve büyüme geriliği
WT	:Wilms Tümörü

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: Children's Oncology Group (COG), The International Society of Paediatric Oncology (SIOP) ve Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'na (TPOG) göre Wilms tümörü evreleri.....	6
Tablo 2: Kandaki kalsidiol düzeylerine dayalı vitamin D tanımlamaları.....	16
Tablo 3. Gruplara göre cinsiyet dağılımı ve karşılaştırılması.....	22
Tablo 4. Gruplara göre yaş dağılımı ve karşılaştırılması.....	23
Tablo 5. Grupların VKİ'ye göre tanımlanmış beslenme durumu dağılımı ve karşılaştırılması.....	23
Tablo 6. Gruplara göre GFH düzeylerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 7. Gruplara göre tansiyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 8. Gruplara göre üre kategorilerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 9. Gruplara göre kreatinin kategorilerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 10. Wilms tümörü ve renal agenezi olan olguların tek böbrekle yaşam süresi dağılımları ve karşılaştırılması.....	26
Tablo 11. Tek böbreği olan (Wilms tümörü ve renal agenezi) grupta tek böbrekle yaşam süresi ile GFH, GFH farkı ve tansiyonun karşılaştırılması.....	27
Tablo 12. Tek böbreği olan (Wilms tümörü ve renal agenezi) grupta üre ve kreatinin kategorilerine göre tek böbrekle yaşam süresinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 13. Wilms tümörü olan tümör evresi, yerleşimi, alınan KT rejimi, RT alma durumu ile ilgili özellikler.....	28
Tablo 14. Wilms tümörü olan grupta kemoterapi rejimlerine göre GFH düzeylerinin ve GFH farklarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 15. Wilms tümörü olan grupta kemoterapi rejimlerine göre tansiyon düzeylerinin ve üre ile kreatinin kategorilerinin farklarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 16. Wilms tümörü olan grupta radyoterapi alma durumlarına göre GFH düzeylerinin ve GFH farklarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 17. Wilms tümörü olan grupta radyoterapi alma durumlarına göre tansiyon düzeylerinin ve üre ile kreatinin kategorilerinin farklarının karşılaştırılması.....	31

Tablo 18. Wilms tümörü olup radyoterapi alan grupta radyoterapi bölgesine göre GFH düzeylerinin ve GFH farklarının karşılaştırılması.....	32
Tablo 19. Wilms tümörü olup radyoterapi alan grupta radyoterapi bölgesine göre tansiyon düzeylerinin ve üre ile kreatinin kategorilerinin farklarının karşılaştırılması.....	32
Tablo 20. Gruplara göre 25(OH)D3 düzeylerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 21. Gruplara göre PTH düzeyi ve karşılaştırılması.....	33
Tablo 22. Tüm olgularda 25(OH)D3 düzeyi ile yaşa ve PTH düzeyine göre karşılaştırılması.....	34
Tablo 23. Tüm olgularda VKİ'ye göre 25(OH)D3 düzeyi karşılaştırılması.....	34
Tablo 24. Gruplara göre kalsiyum, fosfor ve ALP düzeylerinin karşılaştırılması....	35
Tablo 25. Gruplara göre 1,25(OH)2D3 düzeylerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 26. Gruplara göre 1,25(OH)2D3 kategorilerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 27. Gruplara göre 1,25(OH)2D3 / 25(OH)D3 oranlarının karşılaştırılması...37	
Tablo 28. Tek böbreği olan (Wilms tümörü ve renal agenezi) grupta tek böbrekle yaşam süresi ile 1,25(OH)2D3 düzeyleri farkının ve 1,25(OH)2D3/25(OH)D3 oranı farkının karşılaştırılması.....	37
Tablo 29. 1,25(OH)2D3 düzeyiyle PTH düzeyinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 30. Tüm katılımcılarda yaş ile GFH, PTH ve 1,25(OH)2D3 düzeyinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 31. Tüm katılımcılarda 1,25(OH)2D3/25(OH)D3 oranı ile PTH, GFH düzeyinin karşılaştırılması.....	38

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1: Vitamin D'nin üretimi ve yıkımı.....	11
Şekil 2: Vitamin D'nin üretimi ve kemik dokudaki etki mekanizması.....	13
Şekil 3: Vitamin D eksikliğinin başlıca sebepleri ve sonuçları.....	14

ÖZET

Vücudumuzda aktif D vitamini (1,25(OH)2D3) üretimi böbreklerde gerçekleşmektedir. Soliter böbrekli olgularda 1,25(OH)2D3 düzeyi ve kemik sağlığı parametreleri hakkında çalışmalar son derece nadir olmakla birlikte böbrek vericisi olup tek böbrek ile yaşamını sürdüren olgularda 1,25(OH)2D3 konversiyonun bozulduğu bilinmektedir. Benzer şekilde, erken evrede, kreatinini normal olan böbrek yetersizliği olgularında da aktif D vitamini üretiminin bozulabildiği bildirilmiştir. Ancak onkolojik bir nedene bağlı olarak nefrektomi yapılan ve kemoterapi (KT) alan hastalarda uzun vadede 25(OH)D3'ün 1,25(OH)2D3'e dönüşümünün etkilenme durumu ve kemik sağlığı parametreleri üzerine araştıran çalışma bulunmamaktadır. Onkoloji hastalarında kemik sağlığının olumsuz etkilendiği bilinmektedir. Ama Wilms tümörlü hastaların özel durumundan dolayı bu negatif etki daha erken yaşanabilir. Çalışmamızla böyle bir ilişki saptanması durumunda erken müdahale edilmesi hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli prospektif bir çalışma olarak tasarlandı. Hastanemizin Çocuk onkoloji polikliniğinden Wilms tümörü (WT) nedeniyle nefrektomi uygulanmış, en az 6 aydır tedavisiz ve remisyonda izlenen ve rutin takipleri kapsamında 1,25(OH)2D3 düzeyine bakılmış hastalar ve çocuk nefroloji polikliniğinden doğumsal soliter böbrek tanısıyla izlemde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızın sağlıklı kontrol grubunu hastanemize aşı, masum üfürüm, rutin sağlık taraması, okul raporu alımı gibi sebeplerle başvuran, D vitamini dönüşümünü etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü olmayan olgular oluşturdu. Olguların ayrıntılı fizik muayenelerinin yanı sıra, vücut ağırlığı, boyu, vücut ağırlık ve boy persentilleri, vücut kitle indeksi (VKİ) ve arteriyel tansiyon ölçüm sonuçları kaydedildi. Laboratuvar incelemesi olarak üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat (ALP), 25(OH)D3, parathormon, 1,25(OH)2D3 ve tam idrar tahlili tetkik sonuçları değerlendirildi. Wilms tümörü olgularının olduğu gruba tanı tarihi, nefrektomi tarihi, aldığı kemoterapi ve radyoterapi (RT) tedavisinin detayı, son kemoterapi tarihi, nüks varlığı ile çalışmadaki tüm gruplara D vitamini dönüşümünü etkileyebilecek ilaçlar başta olmak üzere aldığı tüm ilaçlar, ne kadar süredir bu ilaçları almakta olduğu ve raşitizm, böbrek yetersizliği vb. gibi ek

hastalıkların varlığı takip formuna kaydedildi. 1,25(OH)2D3 tedavisi kullanmış veya kullanmakta olan hastalar, bilinen raşitizm tanısı olan hastalar, kemoterapisi halen devam etmekte olan hastalar, bilinen böbrek yetersizliği olan hastalar ve D vitamini dönüşümünü etkileyebilecek ilaç kullanmış veya kullanmakta olan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışmamıza 74 olgu dahil edildi. Katılımcıların %29,7'si (n:22) Wilms tümörü tanılı grup, %36,5'i (n:27) renal agenezi olan çocuk grubu, %33,8'i (n:25) sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktaydı. Yüzde 56,8'i (n:42) erkek, %43,2'si (n:32) kız olan çalışma grubunun yaş ortalaması $9,44 \pm 4,70$ yıl (ortanca:9,37, aralık:1,33-18,58 yıl) olarak saptandı. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) düzeyleri incelendiğinde tek böbrekle yaşamını sürdüren Wilms tümörü grubunda ve renal agenezi grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük GFH değerleri olduğu izlendi. Ortanca 7,91 yıl süreli izlemde WT hastalarında hiçbir olguda GFH düzeyi $90 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ değerinin altında izlenmedi ve kreatinin değeri sadece üç hastada üst sınırdan bulundu. Tüm katılımcılar arasında %77,3 oranla 25(OH)D3 düzeyinin en düşük saptandığı grup olan Wilms tümörü grubunda 1,25(OH)2D3 düzeyi ve 1,25(OH)2D3 / 25(OH)D3 oranı en yüksek olarak izlendi. Vitamin D eksikliği olan hastalarda kalsiyum düşüklüğü ve ALP yüksekliği daha sık gözlemlendi.

Sonuç: Araştırmamızdaki her iki olgu grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda yüksek oranda 25(OH)D3 eksikliği saptanması global bir sağlık sorununa işaret etmektedir. Çalışmamızda 25(OH)D3 düzeyinin en düşük olduğu grup WT grubu olmakla beraber aktif Vitamin D'ye dönüşüm kusurunun olmadığı gösterilmiştir. Bu durum GFH düzeyinde ciddi düşüklük olmamasına bağlanmıştır. Kısa izlem süresinin olması, böbrek fonksiyonlarını etkileyecek olumsuz faktörlerin (hipertansiyon, obezite vb.) halen pediatrik yaş grubunda olan çalışma grubumuzda gözlenmemesi bir faktör olarak düşünülmüştür. D vitamini eksikliğinin WT olgularında yüksek oranda gözlenmesi WT hastalarının nefrolojik uzun vadeli yan etkilerin yanısıra D vitamini desteği açısından da takibin önemine işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Böbrek, Kemik, Nefrektomi, Vitamin D, Wilms

ABSTRACT

The production of active vitamin D (1,25(OH)₂D₃) takes place in the kidneys. Studies on the effects of 1,25(OH)₂D₃ level and related parameter levels in solitary kidney cases are extremely rare, and it is known that 1,25(OH)₂D₃ conversion might be impaired in patients who live with a single kidney due to kidney donation. Similarly, it was reported that active vitamin D production may be negatively effected in early stage-renal failure cases with normal creatinine. However, there is no study investigating the effect of the conversion of 25(OH)D₃ to 1,25(OH)₂D₃ and bone health parameters in patients undergoing nephrectomy and receiving chemotherapy due to an oncological cause. It is known that bone health is adversely affected in oncology patients. However, due to the special condition of patients with Wilms tumor, this negative effect may be experienced earlier. In the long term, we aim to intervene early, in case, such a relationship can be proven by our study.

Material and method: Our study was designed as a single-center prospective study. Patients with nephrectomy for Wilms tumor who have been disease-free for at least 6 months after therapy were included. Patients with congenital solitary kidney were also included in the study to expose additional impact of chemotherapy in Wilms tumor patients besides having a single kidney. The healthy control group of our study was composed of children who applied to our hospital for vaccination, innocent murmur, routine health screening, and receiving a school report, without a history of drug use that may affect vitamin D conversion. Results of detailed physical examination, body weight, height, body weight and height percentiles, body mass index (BMI) and arterial blood pressure measurement results were recorded. Urea, creatinine, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, 25(OH)D₃, parathormone, 1,25(OH)₂D₃ and complete urinalysis test results were evaluated. The group with the cases of Wilms tumor, the date of diagnosis, nephrectomy and completion of therapy, type of the chemotherapy and radiotherapy, history of medications that may affect the vitamin D conversion, and the presence of additional diseases such as kidney failure, rickets, etc. were recorded. Patients with a history of 1,25(OH)₂D₃ usage, patients with known rickets, patients still having chemotherapy, patients with known

kidney failure and patients who have been using or are using drugs that may affect vitamin D conversion were not included in our study.

Results: Seventy-four cases were included in our study. Of the study participants, 29.7% (n: 22), 36.5% (n: 27) and 33.8% (n: 25) were Wilms tumor patients, renal agenesis patients, and the healthy control group, respectively. The mean age of the study group (56.8 percent (n: 42) male and 43.2% (n: 32) female) was 9.44 ± 4.70 years (median: 9.37, range: 1.33 -18.58 years). The mean glomerular filtration rate (GFR) levels were found to be lower in the Wilms tumor group and renal agenesis group in comparison to that of healthy control group. At a median follow-up of 7.91 years, none of the WT patients had GFR levels less than 90 ml/min/1.73 m² whereas the creatinine value was found to be at the upper limit in only three patients. The Wilms tumor group had highest frequency of Vitamin D deficiency (77.3% among all participants) and had the highest 1,25(OH)2D3 level and 1,25(OH)2D3/25(OH)D3 ratio. Hypocalcemia and elevated ALP were more common in patients with Vitamin D deficiency.

Conclusion: The high rate of 25(OH)D3 deficiency in both study groups and the healthy controls in our study indicates a global health problem. In our study, the group with the lowest 25(OH)D3 level was the WT group, but it was shown that there was no conversion defect to active Vitamin D. This situation was attributed to the fact that there was no serious decrease in GFR level. It was thought that short follow-up time and negative factors (hypertension, obesity, etc.) that would affect kidney function were not observed in our study group who are still in childhood as a reason. The high rate of vitamin D deficiency in WT cases indicates the importance of follow-up in terms of vitamin D support as well as nephrological long-term side effects of WT patients.

Keywords: Kidney, Bone, Nephrectomy, Vitamin D, Wilms

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek tümörleri çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını oluşturmaktadır (1). Wilms tümörü çocuklardaki nöroblastomdan sonra izlenen ikinci en sık malign karın tümörüdür (1) ve çocuklarda görülen böbrek tümörlerinin %95'inden fazlası Wilms tümörü'ne bağlıdır (2).

Wilms tümörü tedavisinde geline nokta modern tıp tarihindeki büyük başarı örneklerinden biridir. Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) ve Children's Oncology Group (COG) başta olmak üzere birçok yerel çalışma gruplarının tedavi protokolleriyle hayatta kalım oranları %90 seviyesine kadar ulaşılmıştır. Günümüzde cerrahi (nefrektomi), KT ve RT uygulamalarının birinin veya birkaçının beraber kullanıldığı tedavi şemaları WT tedavisinin temelini oluşturmaktadır (3). Ancak sağ kalım oranlarındaki bu artış beraberinde geç dönem yan etkilerin görülme sıklığını da arttırmıştır. Wilms tümörü'nün tedavisinde uygulanan başta nefrektomi ve diğer KT ajanları ile uygulanan RT'ye bağlı kronik böbrek yetersizliği (KBY) tablosu görülebilen ciddi geç dönem nadir yan etkilerinden biridir (4). Tek böbrekli olgularda ileri yaşlarda kalan böbreğin tüm kan havuzunu süzmesi sonucunda hiperfiltrasyon hasarı, mikroalbüminüri ve hipertansiyon gözlenebilmektedir. (5). Nefrotoksik kemoterapitik ajan alanlarda GFH'nin azalacağını ve böbrek fonksiyon değerlerinde bozulmaların olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (6,7). Radyoterapinin WT'li hastalarda kullanılan kemoterapiden veya nefrektomiden bağımsız olarak böbrek fonksiyonlarında bozulmaya, GFH'de azalmaya ve ek birçok geç dönem yan etkilere sebep olabileceği bildirilmiştir (8). Diğer sıklıkla etkilenen sistemler kas-iskelet, üreme ve kardiyovasküler sistemlerdir.

Vücutta üretilerek dolaşıma veriliyor oluşu, farklı dokular üzerinde reseptörler üzerinden etki göstermesi ve bu etkisinin kemik, bağırsaklar ve paratiroid bezi arasındaki kompleks feedback mekanizmalarıyla düzenleniyor oluşu nedeniyle vitaminden ziyade, D vitamininin steroid yapılı bir prohormon olarak değerlendirilmektedir (9). Vücudumuzda aktif D vitamini (1,25(OH)₂D₃) temel üretim yeri böbreklerdir.

Tek böbreği olan kişilerde aktif D vitamini üretimi konusunda az sayıda yayın bulunmaktadır (10). Erken dönemde kreatinini normal olan böbrek yetersizliği olgularında ve kronik böbrek yetersizliği hastalarında KBY evresi ilerledikçe aktif D vitamini üretimi azalmaktadır ancak diğer böbreği sağlıklı çalışan, tek böbreği WT gibi maligniteye bağlı sebeplerle alınmış ya da doğuştan tek böbrekli hastalarda aktif D vitaminin nasıl etkilendiğine dair çalışma bulunmamaktadır. Böbrek vericilerinde yapılmış bir çalışmada transplant öncesine göre aktif vitamin D üretiminde ciddi düşüş olduğu gösterilmiştir (11).

Kanserli çocuk hastalarda hem tanı anında, hem tedavi sırasında, hem de tedavi kesildikten sonra D vitamini eksikliğinin sağlıklı popülasyona göre daha sık görüldüğü bilinmektedir (10,12,13). Bu nedenle kanser tanılı çocuklar, D vitaminin hem iskelet hem de iskelet sistemi dışı etkileri açısından olumsuz etkilenebilecek bir grubu temsil etmektedir. Çalışmamızla aktif D vitamini üretim durumunun belirlenmesi hedeflenmektedir. Wilms tümörü nedeniyle nefrektomi uygulanmış hastalara uygulanan nefrektomi ve ek olarak potansiyel nefrotoksik tedavi uygulamaları sonucunda kemik parametreleri olumsuz etkilenebilir. Çalışmamızın bu tür olguların erken saptanmasına ve tedavisine katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 WILMS TÜMÖRÜ (NEFROBLASTOM)

2.1.1 Epidemiyoloji

Böbrek tümörleri çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını oluşturmaktadır (1). Türk Pediatrik Onkoloji Derneği (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD)'nin birleşik kanser kayıtlarına göre ise ülkemizde böbrek tümörleri çocukluk çağı kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadır (14). Wilms tümörü çocuklardaki nöroblastomdan sonra izlenen ikinci en sık malign karın tümörüdür (1) ve çocuklarda görülen böbrek tümörlerinin %95'inden fazlası Wilms tümörü'ne bağlıdır (2). Yüzde beş-yedi oranında WT bilateral olarak görülür. Wilms tümörü'nün erkek/kız oranı tek taraflı tümörlerde 0,92/1 iken iki taraflı tümörlerde 0,6/1'dir. Wilms tümörü olan çocukların %87'si bir-beş yaş arası tanı almakta iken en yüksek insidans üç ve dört yaşlarda görülmektedir. Unilateral olan olgularda ortalama başvuru yaşı 44 ay iken bilateral olan olgularda 32 aydır (15).

2.1.2. Etiyoloji

Wilms tümörü olan olguların % 1-2'sinde ailesel yatkınlık vardır ancak çoğu olgu sporadik olarak görülmektedir (16). Ailesel olan olgular sıklıkla bilateral izlenmektedir ve daha erken yaşlarda bulgu vermektedir. Ailesel olgularda sıklıkla 17. kromozomdaki FWT1 ve 19. kromozomdaki FWT2 geninde mutasyon saptanmaktadır. Wilms tümörü'nün yaklaşık %10' una doğumsal anomaliler eşlik eder. Bu anomaliler izole ya da konjenital sendromların bir parçası olarak görülebilir (17). Sık görülen doğumsal anomaliler aniridi, hemihipertrofi ve ürogenital sistemin doğumsal anomalileri şeklinde olup bunların içinde en sık ve %4 oranında ürogenital sistemin anomalileri (inmemiş testis, hipospadias, renal füzyon anomalileri ve çift toplayıcı sistem) görülür (15).

Wilms tümörü hastalarının %10-20'sinde saptanan WT1 geni böbrek ve gonadların embriyojenik gelişiminde önemli bir transkripsiyon faktörünü kodlayan bir gendir (1). WAGR (WT, aniridi, genitoüriner anomaliler ve büyüme geriliği) sendromu WT'ye yatkınlıkta ilk tanımlanmış sendromlardan biridir. 11p13'te bulunan WT1 geni ile komşu PAX6 geniyle birlikte tam delesyonu bu sendroma yol açmaktadır (15). Denys-Drash sendromu (DDS), WT1 geninde meydana gelen mutasyon ile oluşan, böbreklerde mezengial skleroz, erken dönem böbrek yetmezliği ve gonadal disgenezi ile karakterize bir sendromdur. Denys-Drash sendromu yüksek oranda WT gelişmesi riskine sahip bir diğer hastalıktır (18). Hemihipertrofi, abdominal duvar defektleri, kulak anomalileri ve renal anomalilerle seyreden ve 11p15'de yer alan WT2 geninde oluşan mutasyonlar sonucu meydana gelen aşırı büyüme sendromlarından biri Beckwith-Wiedemann Sendromu (BWS)'dir. Başta WT olmak üzere (%7.5 oranında) hepatoblastom, rabdomyosarkom gibi embriyonel tümörlerin gelişim riski mevcuttur (19). Bu sendromların yanı sıra Fanconi anemisi, Perlman sendromu, Simpson Golabi Behmel sendromu, Frasier sendromu, Trizomi 18 gibi sendromlarda da WT görülmekle sıklığı genel popülasyona göre artmış olarak izlenmektedir (1).

2.1.3. Histopatoloji

Wilms tümörü klasik olarak blastemal, epitelyal ve stromal yapılardan oluşmaktadır. Blastemal yapıların ağırlıklı olduğu WT'lerin seyri agresif olabilirken; epitelyal yapıların çoğunlukta olduğu WT'ler daha az agresif seyre sahiptir ve çoğunlukla erken dönemde tanı almaktadır (20). İyi (favorable) ve kötü (unfavorable) histoloji ayrımı prognozu belirlemede ve tedavi planında en önemli belirteçler. Nükleer boyutta artma, hiperkromatizm ve anormal mitoz olarak tanımlanan anaplazi bulgularının olmaması "iyi histoloji (İH)" ; anaplazi bulgularının olması ise "kötü histoloji (KH)" olarak tanımlanmaktadır. Anaplazi varlığı iki yaşından önce tanı alan olgularda nadirken, beş yaşın üzerinde bu oran artmaktadır (21). Embriyonel nefrogenez sürecinde böbrek hücrelerinin oluşturduğu anormal kalıcı odaklara nefrolojik kalıntılar denmektedir ve bu kalıntılar WT'ye dönüşme potansiyeline sahip öncül yapılardır. Aynı zamanda WT gelişimi için yüksek risk taşıyan bazı sendromlarla da ilişkilendirilmişlerdir (22). Nefrolojik kalıntılar ikiye ayrılmaktadır. İlki böbreklerde daha çok periferik yerleşim gösteren, kızlarda daha sık görülen,

blastemal yapıların ağırlıkta olduğu ve BWS gibi WT2 geni mutasyonları ile ilişkili sendromlarda daha sık görülen perilober nefrolojik kalıntılardır. İkincisi ise daha çok merkezi yerleşim gösteren, erkeklerde daha sık görülen, stromal yapıların ağırlıkta olduğu ve DDS gibi WT1 geni mutasyonları ile ilişkili sendromlarda daha sık görülen intralober nefrolojik kalıntılardır (23).

2.1.4. Evreleme

Wilms tümörü evrelemesinde uluslararası iki çalışma grubu; Amerika kökenli COG ve Avrupa kökenli SIOP arasında farklı yaklaşım mevcuttur. COG grubu ilk olarak nefrektominin yapılmasını önerdiği için evrelemede cerrahi sonrası sistemi kullanmaktadır (24). SIOP cerrahiyi neoadjuvan kemoterapi sonrasında uygulama önerdiğinden evrelemesi COG'tan farklıdır (25). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nun protokolünde opere edilebilecek hastalara öncelikli cerrahi yaklaşım yapılmasını, ameliyata uygun görülmeyen hastalara ise öncelikli olarak KT verilerek tümör boyutlarında küçültülme sağlanmasını, cerrahi eksizyon yapılmasını ve sonrasındaki evreleme ile histopatolojiye göre tedaviye karar verilmesini önermektedir (26). Wilms tümörü en çok akciğere metastaz yapar. Bu nedenle evrelemede batın manyetik rezonans görüntülemesi veya bilgisayarlı tomografisi, akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi istenmelidir (27). Üç grubun evreleme tanımlarındaki farklılıklar Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: Children’s Oncology Group (COG), The International Society of Paediatric Oncology (SIOP) ve Türk Pediatrik Onkoloji Grubu’na (TPOG) göre Wilms tümörü evreleri. (9, 14, 15)

	COG	SIOP	TPOG
Evre 1	Tamamen çıkartılan böbrekte sınırlı hastalık	Tam çıkartılan böbrekte sınırlı hastalık (Kapsüle uzanabilir ama aşmaz, üretere uzanabilir ama duvara invaze olmaz.)	Tamamen çıkartılan böbrekte sınırlı hastalık
Evre 2	Kapsülü aşan tümör varlığında tam çıkartım, kapsül ya da renal sinüs damarlarına invazyon	Tam çıkartılan tümör varlığında böbrek dışına yayılımı olan tümör: kapsül, bölgesel lenf düğümü, böbrek dışındaki damarlarda, üreter, komşu organlar, vena kava infiltrasyonu. Cerrahi ya da kemoterapi öncesi kama biyopsi alınmış olması	2A: Tam çıkartım ve böbrek dışına invaze tümör: Kapsül, perirenal yumuşak doku, renal sinüs tutulumu ve ince iğne biyopsisi 2B: Böbrek hilusunda lenf düğümü tutulumu varlığı, artık tümör olmaması, tru-cut biyopsi
Evre 3	Cerrahi sonrası mikroskopik/makroskopik kalıntı tümör, inoperable tümör, cerrahi sınır pozitifliği, tümör yayılan yüzey, bölgesel tümör tutulumu olan lenf düğümü, pozitif peritoneal sitoloji, kesilen tümör trombusu	Cerrahi sonrası mikroskopik/makroskopik kalıntı tümör: Cerrahi sırasında ya da öncesinde parçalanma, peritoneal tutulum, herhangi bir lenf düğümü tutulumu, çıkartım sırasında tümör trombusu varlığı, tümörün üreterden ya da damardan parçalar halinde çıkarılması	Tam olmayan çıkartım ve kapsül dışına invazyon: Biyopsi, parçalanma, peritoneal metastaz, paraaortik lenf düğümü tutulumu, İVK’da trombus, açık biyopsi
Evre 4	Kan yoluyla metastaz ya da uzak lenf düğümlerine metastaz	Kan yoluyla metastaz ya da uzak lenf düğümlerine metastaz	Kan yoluyla yayılım
Evre 5	İki taraflı tutulum (ayrıca her 2 böbrek için yerel evreleme)	İki taraflı tutulum (ayrıca her 2 böbrek için yerel evreleme)	İki taraflı tutulum (ayrıca her 2 böbrek için yerel evreleme)

2.1.5. Belirti Ve Bulgular

Wilms tümörlü hastalardaki en sık başvuru yakınması ebeveynler tarafından farkedilen kitledir. Anne çocuğa banyo yaptırırken, kıyafet giydirirken veya doktor muayenesi esnasında asemptomatik karın şişliğini fark edebilir. Retroperitoneal alanda kitlelerin gelişimini kısıtlayacak sıkı anatomik yapılar olmadığı için tanı sırasında WT oldukça büyük boyutlarda olabilir. Olguların yarısından az bir kısmında karın ağrısı yakınması olmaktadır (1). Ancak herhangi bir sebeple gelişen tümör kanamasında şiddetli karın ağrısı yakınması görülebilmektedir. Hematüri olguların dörtte birinden az kısmında izlenen bir bulgudur ve daha çok mikroskopik olarak görülmektedir. Hipertansiyon olguların yaklaşık dörtte birlik kısmında görülen

bir bulgudur (15). Hipertansiyon tablosundan paraneoplastik renin üretimi, tümörün yol açtığı vasküler bası veya harabiyet yoluyla renal damarlarda yol açtığı hasarlanma sorumlu tutulmaktadır (28). Polisitemi sıklıkla yaşça büyük ve düşük klinik evrede olan erkeklerde görülebilen nadir bir bulgudur. Artmış veya normal eritropoietin düzeyleri mevcuttur. Sebebi açıklanamayan tüm polisitemili çocuk olgular WT açısından bu nedenle irdelenmelidir. Kilo kaybı, kabızlık, ishal, bulantı, üriner sistem enfeksiyonları, inguinal herni, kalp yetmezliği, akut batın tablosu ve kanama diyatezi problemleri WT’de daha az sıklıkta görülen diğer tablolardır (15). Fizik muayenede WT ile tanımlanmış izole ya da sendromik bulgular izlenebilir, bu açıdan diğer sistemlerin de dikkatli muayenesi yapılmalıdır.

2.1.6. Tedavi

Wilms tümörü tedavisinde geline nokta modern tıp tarihindeki büyük başarı örneklerinden biridir. SIOP ve COG başta olmak üzere birçok yerel çalışma gruplarının tedavi protokolleriyle hayatta kalım oranları %90 seviyesine kadar ulaşılmıştır. Günümüzde cerrahi, KT ve RT uygulamalarının birinin veya birkaçının beraber kullanıldığı tedavi şemaları WT tedavisinin temelini oluşturmaktadır (3). Ülkemizde ise TPOG tarafından ulusal WT protokülü oluşturulmuştur. Tedavi yoğunluğa karar verirken göz önünde bulundurulacak faktörler tümörün evresi, anaplazi varlığı, histopatolojisi ve bilateral olup olmamasıdır.

2.1.6.1 Cerrahi:

Wilms tümörü tedavisinde cerrahi en önemli basamaktır. Tek taraflı WT’lerde transperitoneal radikal nefrektomi standart cerrahi yaklaşım olarak kabul edilmiştir. Bilateral WT’li hastalarda, unilateral WT’li olup nüks riski yüksek olan sendromları (WAGR, DSS, BWS) eşlik eden hastalarda ve konjenital soliter böbrekli olan olgularda nefron koruyucu cerrahi (NSS) tekniği renal fonksiyonların korunması için tercih edilebilecek bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (29–31). Tedavi sonrası devam eden akciğer metastazlarında metastatektomi yapılması önerilmektedir.

2.1.6.2 Kemoterapi:

Uluslararası ve ulusal protokollerde minör farklılıklar olmakla beraber 18-24 hafta süren iki-üç ilaçlı rejimler WT’nin kemoterapisinde uygulanmaktadır. En çok kullanılan kemoterapötik ilaçlar karaciğerde metabolize olan ve nefrotoksik olmayan

vinkristin, aktinomisin ve doksorubisindir. Kötü histolojisi olan veya nüks eden hastalarda nefrotoksik etkileri olan siklofosamid ve karboplatin ile etoposid tedaviye eklenebilmektedir (32).

2.1.6.3 Radyoterapi:

Hastalığın evresi ve histolojisine göre karar verilen endikasyonlar dahilinde nefrektomi sonrası en geç 10 gün içerisinde RT başlanmalıdır. Protokollere göre ve yıllar içerisinde yeni çalışma sonuçları ortaya çıktıkça radyoterapi endikasyonları da değişmektedir. İyi histoloji olan evre 3 ve üzeri WT'li olgular, anaplazisi olan WT'li olgular, berrak hücreli sarkom ve rabdoid tümörlü olgular RT adaydır (27). Işın uygulanacak alanın genişliği cerrahide ortaya çıkan bulgulara bağlıdır. RT esnasında karaciğer, dalak ve sağlam böbreğin korunmasına dikkat edilmelidir. Akciğer metastazlarına da RT uygulanmaktadır (15).

2.1.7. Tedaviye Bağlı Geç Dönem Yan Etkiler

Çağdaş tedavi protokolleri sayesinde elde edilen başarılı sağkalım oranları beraberinde geç dönem yan etkilerin görülme sıklığını da arttırmıştır. WT'nin tedavisinde uygulanan başta nefrektomi ve diğer KT ajanları ile uygulanan RT'ye bağlı kronik böbrek yetersizliği tablosu görülebilen ciddi geç dönem nadir yan etkilerinden biridir (4). Eşlik eden DDS, WAGR sendromlar yoksa; hipospadias, kriptorşidizm gibi eşlik eden anomaliler bulunmuyorsa veya tümör tek taraflı ise KBY gelişme oranı %0.6 civarındadır (33).

Doğumsal olarak nefronlardaki eksiklik tablosuna adaptasyon, fetal hayatın 22. gestasyonel hafta gibi erken safhalarında doğumsal renal agenezi hastalarında başlamaktadır. Bu adaptasyon süreci tüm çocukluk boyunca da devam etmektedir (34). Doğumsal tek böbrekli olan hastaların renal hasardan korunmak için 36. gestasyonel haftaya kadar süren nefrogenez süreci sayesinde sayıca ek nefron üretebilmektedirler (35). Diğer yandan edinsel nedenlerle tek böbreği alınan olgularda kalan böbreğin matürasyonunu tamamlamış, düşük mitotik aktiviteye sahip glomerüllerinin artmış filtrasyon yüküne cevabı hücre sayısını arttırmak yerine hücre boyutlarını arttırmaktır. Bu da yaşamın ilerleyen dönemlerinde hipertrofi seviyesinde en yüksek noktaya erişilmesine, artık yeterli kompensatuar yanıtın sağlanamamasına ve olası bir renal hasara karşı daha açık konuma sokmaktadır (5,36).

Böbreklerde nefron başına düşen filtrasyon gücünü glomerüler filtrasyon hızı göstermektedir. Edinsel nedenlerle tek böbreği alınan olgularda nefron sayısı başına düşen filtrasyon iş yükünde artış sonucunda başlangıçta GFH’de artış olmaktadır. Artan glomerüler basınç nedeniyle oluşan hiperfiltrasyon tablosuna bağlı olarak uzun vadede interstisyel hasar ve glomerüloskleroz gelişebilmektedir (37).

Tek böbrekli olgularda ileri yaşlarda kalan böbreğin tüm kan havuzunu süzmesi sonucunda hiperfiltrasyon hasarı, mikroalbüminüri ve hipertansiyon gözlenebilmektedir. Kişinin genetik ve çevresel maruz kaldığı faktörler (diyabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı, obezite vs.) böbrek sorunlarının daha erken yaşta ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (5).

Nefrotoksik kemoterapik ajan alanlarda GFH’nin azaldığını ve böbrek fonksiyon değerlerinde bozulmaların olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (6,7). Radyoterapinin WT’li hastalarda kullanılan KT’den veya nefrektomiden bağımsız olarak böbrek fonksiyonlarında bozulmaya, GFH’de azalmaya ve ek birçok geç dönem yan etkilere sebep olabileceği bildirilmiştir (8).

Diğer sıklıkla etkilenen sistemler kas-iskelet, üreme ve kardiyovasküler sistemlerdir. Özellikle akciğer RT uygulanan ve doksorubisin gibi antrasiklin grubu KT ajanları alan WT’li hastalarda kardiyotoksisite riski artmıştır. Üreme organlarının radyasyona olan hassasiyetinden dolayı üreme sağlığı problemleri görülmektedir. Özellikle abdominal RT uygulanan kız hastalarda overlere ve uterin damarlara yönelik ışın hasarına bağlı infertilite, spontan düşükler ve intrauterin gelişme geriliğine sahip yenidoğan doğumu riski artmıştır. RT esnasında spinal kordun ısınlanmasına bağlı olarak omurga deformiteleri görülebilmektedir (38).

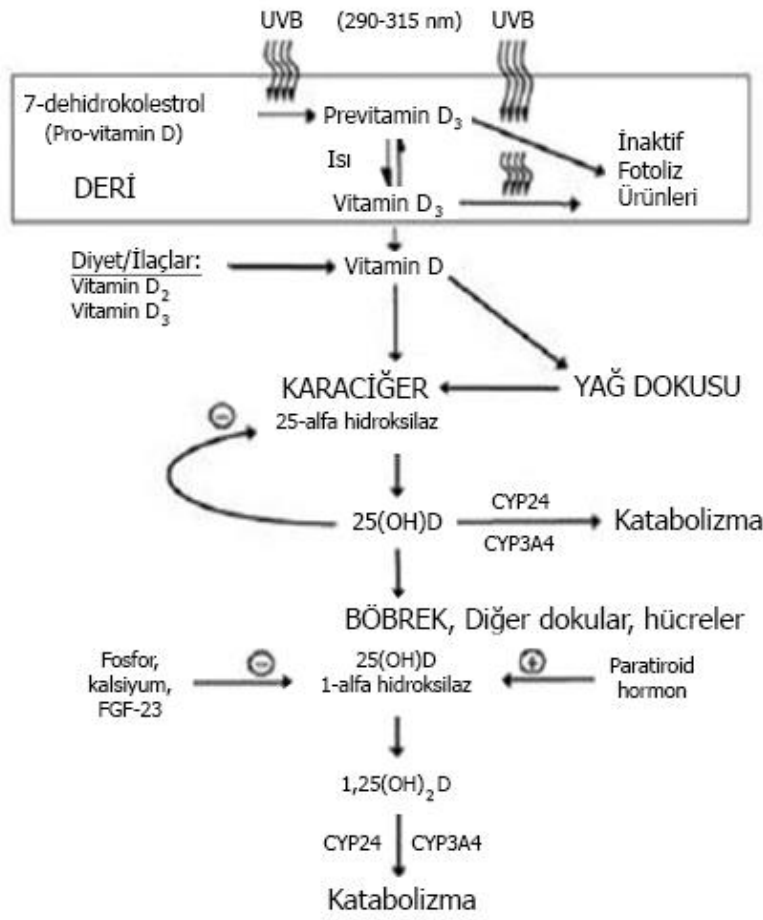
Tek böbreği olan kişilerde aktif D vitamini üretimi konusunda az sayıda yayın bulunmaktadır (10). Kronik böbrek yetersizliği hastalarında KBY evresi ilerledikçe aktif D vitamini üretimi azalmaktadır ancak diğer böbreği sağlıklı çalışan, tek böbreği WT gibi maligniteye bağlı sebeplerle alınmış ya da doğuştan tek böbrekli hastalarda aktif D vitaminin nasıl etkilendiğine dair çalışma bulunmamaktadır. Böbrek vericilerinde yapılmış bir çalışmada transplant öncesine göre aktif vitamin D üretiminde ciddi düşüş olduğu gösterilmiştir (11).

2.2. VİTAMİN D

Vitaminler klasik olarak dışarıdan alınması zorunlu olan, vücutta belirli tepkimelerde kofaktör olarak rol alan moleküller olarak tanımlanmaktadır. Vücutta üretilerek dolaşıma veriliyor oluşu, farklı dokular üzerinde reseptörler üzerinden etki göstermesi ve bu etkisinin kemik, bağırsaklar ve paratiroid bezi arasındaki kompleks feedback mekanizmalarıyla düzenleniyor oluşu nedeniyle vitaminden ziyade, D vitamininin steroid yapılı bir prohormon olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır (9). D vitamini esas kaynağı güneş ışığındaki ultraviyole B (UVB) ışınları yoluyla deride sentezi olan, yağda çözünen 4 halkalı bir yapıya sahip sterol türevidir. Besinler D vitamininin günlük fizyolojik ihtiyacının az miktarını karşılayacak kadar içeriğe sahiptir (39).

2.2.1 Vitamin D Üretimi ve Metabolizması

D2 vitamini (kalsiferol) ve D3 vitamini (kolekalsiferol) olmak üzere iki tip vitamin D vardır. D2 vitamini bitkisel kaynaklı ergosterol (pro-D2) şeklinde besinler yoluyla alınır ve ciltte depolanır ve UVB ışınlarıyla non-enzimatik olarak ergokalsiferol (pre-D2) vitaminine dönüşür. Kolesterol üretiminin bir yan ürünü olan ve karaciğerde sentezlenen 7-dehidrokolesterol (pro-D3) ciltte depolanır ve UVB ışınlarıyla non-enzimatik olarak kolekalsiferol (pre-D3) vitaminine dönüşür. UVB ışınları etkisiyle pre-D3 vitamininden vitamin D3 sentezlenirken toksisite durumu gelişmez çünkü UVB ışınları pre-D3 vitaminin bir kısmını D vitaminin inaktif metabolitlerine çevirir. Deride sentezlenen ya da diyetle alınan pre-D3 vitamini, bağlayıcı proteinine bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde 25-alfa hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksiergokalsiferole (25(OH)D2) veya 25 hidroksikolekalsiferole (25(OH)D3; kalsidiol)'e dönüşür.



Şekil 1: Vitamin D'nin üretimi ve yıkımı (40)

25(OH)D3 vitamini, D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak böbreğe taşınır ve böbrekte proksimal tübülde bulunan 1-alfa hidroksilaz enzimiyle ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak aktif formlar olan 1,25 dihidroksiergokalsiferol'e (1,25(OH)2D2) veya 1,25 dihidroksikolekalsiferole (1,25(OH)2D3; kalsitriol) dönüşür. Aktif D vitaminin kandaki düzeyini fizyolojik sınırlarda tutulması gerekir. Bu denge için hem karaciğerde hem böbrekte bulunan 24-alfa hidroksilaz enzimi ile inaktif form olan 1,24,25(OH)3D3 (kalsitroik asit) 'e dönüşüm olur ve safra yoluyla atılır. Kalsitriol, parathormon, fosfor ve kalsiyum vitamin D üretiminde ve metabolizmasında düzenleyici faktörlerdir (9,41,42) (Şekil 1).

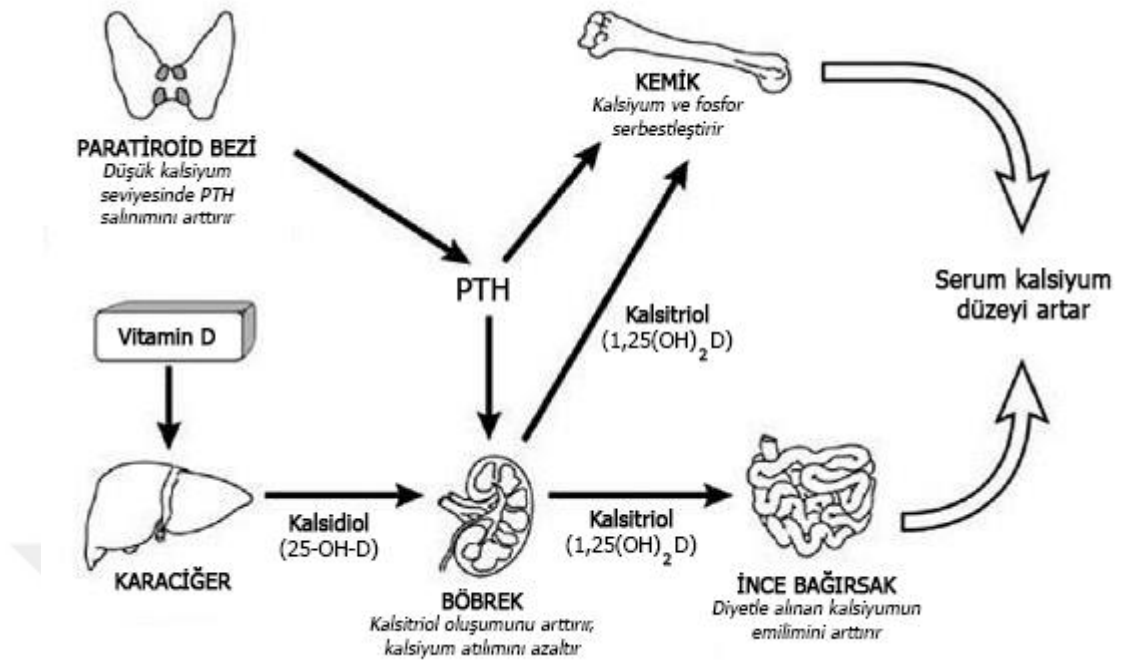
2.2.2 Vitamin D'nin Fizyolojik Etkileri

D vitamini klasik olarak kemik-mineral metabolizması ile ilişkilendirilmiştir. Ancak son yıllarda vitamin D reseptörlerinin (VDR) ve 1-alfa hidroksilaz enziminin iskelet sisteminin yanı sıra pankreas, prostat bezi, bağırsaklar ve immün sistem

hücrelerinde de saptanması vitamin D'nin iskelet dışı sistemler üzerine de etkisi olan bir hormon olduğunu göstermektedir (43).

2.2.2.1 Vitamin D'nin iskelet sistemi üzerine etkileri:

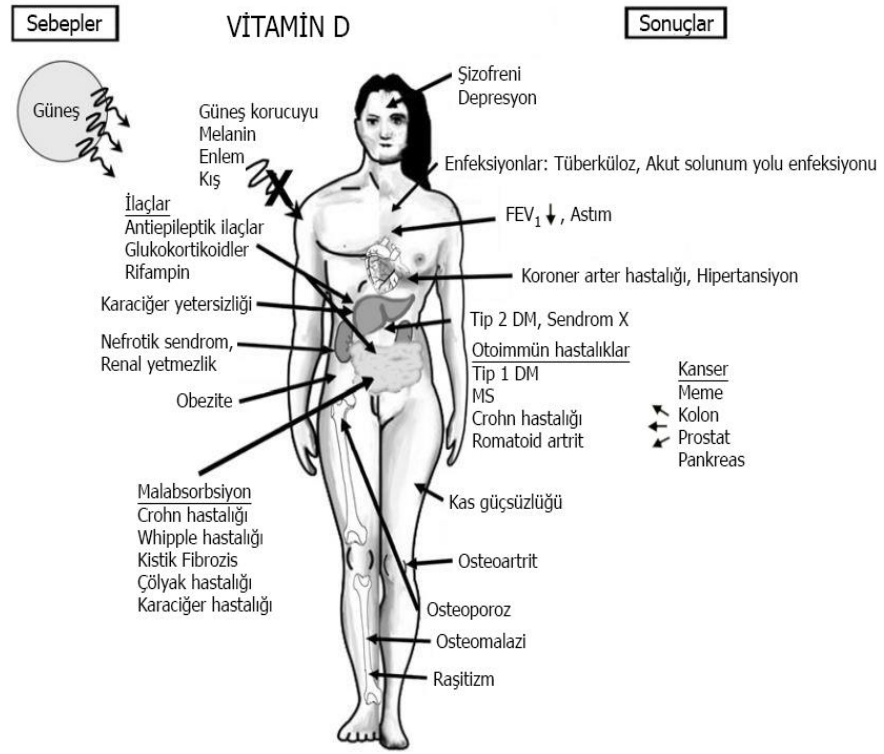
Vitamin D ve PTH kalsiyum-fosfat homeostazı ve sağlıklı kemik gelişiminde kritik rollere sahiptir. Vitamin D iskelet sistemi üzerindeki etkilerini kalsiyum ve fosfor dengesini sağlayan ince bağırsak, böbrekler ve kemiklerdeki çeşitli genler yoluyla sağlar. 1,25(OH)2D3'ün VDR reseptörüne bağlanmasıyla ince bağırsaktan kalsiyum ve fosfor Emilimi, renal tübüllerden kalsiyum geri Emilimi ve kemiklerden kalsiyumun mobilizasyonu sağlanır. 1,25(OH)2D3'ün asıl görevi intestinal kalsiyum ve fosfor Emilimini artırıp kollajen matriksinde kristalize olacak kalsiyum-fosfat ürünleri oluşturarak pasif yoldan kemik mineralizasyonunu sağlamaktadır. 1,25(OH)2D3 aynı zamanda kemiklerdeki majör non-kollajenöz protein olan osteokalsinin ekspresyonunu artırır. 25(OH)D3 vitamini düzeyi azalmaya başladığında kemik rezorbsiyonu artmakta ve bağırsaklardan kalsiyum Emilimi azalmasından dolayı ikincil olarak PTH düzeyi artmaktadır. Parathormon etkisiyle 1-alfahidroksilaz enzimi aktifleşmektedir. Bu aktifleşme sonucu 1,25(OH)2D3 vitamin miktarı artar ve kemikten kana kalsiyum salınımını sağlayan osteoklastik aktivite tetiklenir (Şekil 2). Fizyolojik düzeyler sağlandıktan sonra ise 1,25(OH)2D3, hem PTH üretimini baskılayarak hem de 24-alfa hidroksilaz enzimi ile inaktif formuna dönüşerek dengeyi sağlar (44). Kanseri çocuk hastalarda hem tanı anında, hem tedavi sırasında, hem de tedavi kesildikten sonra D vitamini eksikliğinin sağlıklı popülasyona göre daha sık görüldüğü bilinmektedir (10,12,13). Bu nedenle kanser tanılı çocuklar, D vitaminin hem iskelet hem de iskelet sistemi dışı etkileri açısından olumsuz etkilenebilecek bir grubu temsil etmektedir.



Şekil 2: Vitamin D'nin üretimi ve kemik dokudaki etki mekanizması (45)

2.2.2.2 Vitamin D'nin iskelet sistemi dışı etkileri:

Vitamin D hormonunun iskelet sistemi dışı etkileri, VDR'nin keratinositler, promiyelositler, monositler, lenfositler, yumurtalık hücreleri, pankreasın adacık hücreleri gibi diğer dokularda mevcut olduğunun gösterilmesi ile anlaşılmıştır. Vitamin D hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler ve immün sistem ile sinir sistemi yanıtlarında anahtar bir role sahiptir. 1,25(OH)₂D₃'ün iskelet sistemi dışı etkilerinin ksenobiyotik detoksifikasyon, oksidatif stresi azaltma, nöroprotektif fonksiyonları iyileştirme, antimikrobiyal savunma, immünoregülasyon, antienflamatuar/antikanser etkileri ve kardiyovasküler sistem sağlığı üzerine faydaları içermektedir (46). D vitamini eksikliğine bağlı enfeksiyonlara yatkınlık, bazı kanser türlerinde (meme, pankreas, kolon, over, prostat, Hodgkin lenfoma) ve bazı otoimmün hastalıklarda (Tip 1 Diyabet, Sistemik Lupus Eritmatozis, Hashimoto Tiroiditi, Romatoid Artrit, Crohn Hastalığı) artış olabileceği saptanmıştır (47).



Şekil 3: Vitamin D eksikliğinin başlıca sebepleri ve sonuçları (48)

D vitamini yetersizliğinin glukoz tolerans bozukluğu için risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir. Diyabetes mellitus açısından riskli hastalarda 25(OH)D3 düzeyi risk taşımayan hastalara göre daha düşük saptanmıştır. D vitamini yetersizliği diyabetes mellitus için yüksek risk faktörü olan bozulmuş insülin salınımı ile ilişkilidir. D vitamini çevre dokularda insülin direncini azaltmakta, böylece insülin direnci nedeniyle kan şekerindeki artışa yanıt olarak oluşan aşırı insülin salınımını azaltmakta ve insülin duyarlılığını artırmaktadır. Bu nedenle D vitamini yetersizliği metabolik sendrom ve tip 2 Diyabetes Mellitus için bir risk faktörüdür (49) (Şekil 3).

D vitamini yağda eriyen bir vitamin olması nedeniyle obeziteli olgularda yağ dokusunda tutulup dolaşımdan çekilmiş olabileceği ve bu nedenle kan düzeyinin düşük saptandığına dair görüşler mevcuttur. Aynı zamanda obez olguların evde daha fazla vakit geçirdikleri ve bu nedenle güneş ışığından da daha az yararlanmalarına bağlı olarak D vitamini eksikliğinin daha sık görüldüğü düşünülmektedir (50).

2.2.3 Vitamin D Düzeylerine Göre Kullanılan Tanımlamalar

Çocuklarda vitamin D eksikliği için tanımlanan serum konsantrasyon düzeyi günümüzde halen tartışmalı bir konudur. 25(OH)D3'ün yarılanma ömrünün 2-3 hafta gibi uzun bir sürede olması (1,25(OH)2D3'ün 3-6 saat), daha fazla dolaşım konsantrasyonu olması (1,25(OH)2D3'e göre 1000 kat) ve PTH düzeyindeki dalgalanmalara karşı daha az etkileniyor oluşundan dolayı vücuttaki D vitamini durumunu öngörmeye 25(OH)D3 düzeyi kullanılmaktadır. American Academy of Pediatrics (AAP) ve Institute of Medicine (IOM) pediatrik popülasyon için Vitamin D eksikliği tanımını kanda <20 ng/mL altındaki 25(OH)D3 düzeyi olarak tanımlamaktadır.

Diğer yandan, Endocrine Society ve the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Vitamin D eksikliği tanımını kanda <30 ng/mL altındaki 25(OH)D3 düzeyi olarak tanımlamaktadır (Tablo 2). Bu son iki gruptaki tanımlamalar erişkinlerde kullanılan sınıflandırma sistemiyle daha uyumludur çünkü kemik sağlığındaki bozulmalara cevap olarak artan PTH düzeylerine bağlı olarak 25(OH)D3 düzeyleri 32 ng/mL'ye kadar artış gösterebilmektedir (51).

1,25(OH)2D3 düzeyi süt çocuğu döneminde 70 -100 pg/mL, çocukluk döneminde 30-50 pg/mL ve yetişkin dönemde 40-80 pg/mL arası düzeylerde normal olarak kabul edilmektedir (52).

Ülkemizdeki rikets sıklığında belirgin düşüş olmasına karşılık bebeklerde D vitamini yetersizliği sorunu halen devam etmektedir. 2007 yılında Ankara ilinde 1-16 yaş arasındaki 849 sağlıklı yetişkinde yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği oranı %8, vitamin D yetersizliği oranı ise %25 olarak bulunmuştur (53). 2006 yılında İstanbul ilinde 2-24 ay arasındaki 148 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada 400 ünite/gün 25(OH)D3 damla tedavisi alan olgulardan 2-6 ay arasında olanların %27,3'ün de, 6-12 ay arasında olanların %8,3'ünde ve 12-24 ay arasındaki bebeklerin %30'unda serum 25(OH)D3 düzeyi 15 ng/mL'nin altında saptanmıştır (54). Çocukluk çağında kanser tanısı alan olgularda Vitamin D eksikliği sık görülen bir tablodur ve bu konuda çok sayıda yapılmış çalışma bulunmaktadır (55-59). Kanser tanısı olan çocuklarda, tanı ile tedavi sürecinde ve tedavi bitiminden sonra D vitamini eksikliği sık karşılaşılan bir tablodur.

İniesta ve ark (60) tarafından 18 yaş altında olan, kanser tanısı ile tedavi gören ve 25(OH)D3 düzeyi araştırılmış 19 çalışma üzerine yapılan meta-analizde vitamin D eksikliği oranı % 14, vitamin D yetersizliği oranı ise %23 olarak bulunmuştur.

Tablo 2: Kandaki 25(OH)D3 düzeylerine dayalı vitamin D tanımlamaları (51)

	AAP ve IOM	Endocrine Society	KDOQI
Ciddi eksiklik	<5 ng/mL	-	<5 ng/mL
Hafif-orta eksiklik	5-15 ng/mL	<20 ng/mL	5-15 ng/mL
Yetersizlik	16-20 ng/mL	21-30 ng/mL	16-30 ng/mL
Yeterlilik	21-100 ng/mL	31-60 ng/mL	>30 ng/mL
Fazlalık	101-149 ng/mL	-	-
İntoksikasyon	>150 ng/mL	-	-

2.2.4 Böbrek Fonksiyonları ve Vitamin D İlişkisi

Vücudumuzda aktif D vitamini temel üretim yeri böbreklerdir. Erken dönemde kreatinini normal olan böbrek yetersizliği olgularında, böbrek vericisi olup tek böbrek ile yaşamını sürdüren olgularda 1,25(OH)2D3 üretiminin bozulabileceği bildirilmiştir. Levin ve ark (61) tarafından erken dönem böbrek rahatsızlığı bulunan 1814 erişkin hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tahmini GFH değeri 80 ml/dk/1.73 m² üzerinde olan hastaların %13'ünde 1,25(OH)2D3 düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir. Tahmini GFH değeri 30 ml/dk/1.73 m² altında olan hastaların ise %60'ında 1,25(OH)2D3 düzeyi düşük saptanmıştır. 2015 yılında aralarında renal transplant grubu, primer hiperparatiroidizm grubu, evre 2-5 kronik böbrek yetersizliği tanıları olan grup ve sağlıklı kontrol grubu içeren toplamda 632 hasta üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 25(OH)D3 ve 1,25(OH)2D3'ün ayrı ayrı değerlendirilmesinden kalsitriol/kalsidiol oranlaması yapılmasının vitamin D hidroksilazların etkinliğini ve vitamin D konversiyonunu göstermede daha değerli olduğunu belirtmiştir. Bu oranlama aslında teorik olarak varolan kaç nanogram 25(OH)D3'e karşılık kaç pikogram 1,25(OH)2D3 oluştuğunu göstermektedir. Aynı çalışmada bu oranın hemodiyaliz yapılan grupta en düşük olduğu ve sağlıklı kontrol grubu ile primer hiperparatiroidizmi olan grupta yüksek olduğu gösterilmiştir (62).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ARAŞTIRMA MODELİ

Çalışmamız tek merkezli prospektif kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı.

3.2.ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Çalışmamız toplam 74 olgunun dahil edildiği üç gruptan oluşmaktadır. Birinci grupta çocuk onkolojisi polikliniğinden WT nedeniyle takipli, nefrektomi uygulanmış, 2006-2020 yılları arasında tedavi almış, en az 6 aydır tedavisiz ve remisyonda izlenen 22 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. İkinci grupta çocuk nefrolojisi polikliniğinden doğumsal soliter böbrek nedeni ile izlemde olan 27 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Üçüncü grupta kontrol grubu olarak değerlendirilen hastanemize aşı, masum üfürüm, rutin sağlık taraması, okul raporu alımı gibi sebeplerle başvuran, D vitamini metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü olmayan 25 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmaların güvenilirliği açısından kontrol grupları benzer yaş ve cinsiyeti olan olgulardan seçilmiştir. Vitamin D3 (25(OH)D3) tedavisi kullanmış veya kullanmakta olan hastalar, bilinen raşitizm tanısı olan hastalar, kemoterapisi halen devam etmekte olan WT'li hastalar, WT dışı histopatolojik tanısı olan böbrek tümörleri, bilinen böbrek yetersizliği olan hastalar ve D vitamini dönüşümünü etkileyebilecek ilaç kullanmış veya kullanmakta olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

3.3.ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk onkoloji, Çocuk Nefroloji ve Genel Pediatri poliklinikleri başvurmuş toplam 74 hasta çalışmamıza dahil edilmesi planlandı. Helsinki Bildirgesi kurallarına uygun olarak çalışma hakkında aile ve hastalardan bilgilendirme sonrası aydınlatılmış onam alındı (Ek-4). Her hasta için ayrı hasta takip formu oluşturuldu (Ek-3). Bu formlara hastaların başvuru tarihi, tanı tarihi, yaşı, cinsiyeti ve anamnezi sorgulanarak kaydedildi. Wilms tümörü olgularının olduğu gruba tanı tarihi, nefrektomi tarihi, aldığı kemoterapi ve radyoterapi tedavisinin detayı, son kemoterapi tarihi, nüks varlığı ile çalışmadaki tüm gruplara D vitamini dönüşümünü etkileyebilecek ilaçlar başta olmak üzere aldığı tüm ilaçlar, ne kadar süredir bu

ilaçları almakta olduğu ve raşitizm, böbrek yetersizliği vb gibi ek hastalıklarını varlığı takip formuna kaydedildi. Fizik muayenede olguların vücut ağırlığı, boyu, vücut ağırlık ve boy persentilleri, vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi (VKİ) ve arteriyel tansiyon ölçüm sonuçları değerlendirildi. Tek böbrekle yaşam süresinin hesaplanmasında WT grubunda nefrektomi tarihinden çalışma gününe kadar geçen zaman, Renal agenezi grubunda ise doğum tarihinden çalışma gününe kadar geçen zaman esas alındı.

3.3.1 Antropometrik Ölçümler

Antropometrik ölçümler çocuklar ayakkabıları çıkarıldıktan sonra ayakta iken aynı ölçüm cihazı ve aynı ekip tarafından yapıldı. Ölçüm sonrası hastaların VKİ'leri vücut ağırlığının, boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesi yoluyla hesaplandı. Hastaların antropometrik ölçüm değerleri Prof. Dr. Olcay Neyzi ve arkadaşlarının hazırlamış oldukları Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve vücut kitle indeksi referans değerlerine göre değerlendirildi (63). Her çocuk için yaşa göre VKİ persentilleri belirlendi ve Dünya Sağlık Örgütü nutrisyonel durum tanımlamalarına göre ; <%5 persentil düşük kilolu, %5-85 arası persentil normal, %85-95 arası persentil fazla kilolu ve >%95 persentil obez olarak kabul edildi.

3.3.2 Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı ölçümleri istirahat halinde oturur pozisyonda, sağ kol kalp hizasında aynı kişi tarafından yapıldı. Kolun 3/4'ünü saran civalı olmayan tansiyon aleti kullanıldı. Korotkoff faz 1 sistolik kan basıncı için ve Korotkoff faz 5 diastolik kan basıncı değeri için kabul edildi. Hastaların tansiyon ölçüm sonuçları AAP'nin 2017 yılında yayınladığı güncellenmiş çocuklarda ve adolesanlarda hipertansiyon klinik uygulama kılavuzu çalışmasına göre değerlendirildi (64). Katılımcılar çıkan sonuca göre normal tansiyon, yüksek tansiyon, evre-1 hipertansiyon ve evre-2 hipertansiyon şeklinde dört gruba kategorize edildi.

3.3.3 Laboratuvar Tetkikleri

Çalışmamızdaki her hastanın üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, 25(OH)D3, parathormon, 1,25(OH)2D3 ve tam idrar tahlili tetkik sonuçları değerlendirildi. Soliter böbrekli olgu grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki toplam 74 hastadan 10-12 saatlik açlık sonrasında sabah aç karnına üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, 25(OH)D3, parathormon tetkikleri için her hastadan için iki

adet turuncu kapaklı jelli biyokimya tüpüne üç cc venöz tam kan materyali ve tam idrar tahlili için üç cc idrar örneği bir adet steril idrar kabına alındı ve örneklerin hastanemiz Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi merkez biyokimya laboratuvarında çalışılması için uygun koşullarda transferi yapıldı. Biyokimyasal parametreler hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarı bünyesinde olan Beckman Coulter AU480 biyokimya analizör cihazında çalışıldı ve sonuçlar cihazın pediatrik yaş grupları için belirlenmiş referans aralıklarına göre değerlendirildi (65). Katılımcıların çıkan sonuca göre üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor ve ALP parametreleri düşük, normal ve yüksek şeklinde üç gruba kategorize edildi.

1,25(OH)2D3 düzeyleri için her hastadan için 1 adet turuncu kapaklı tüpe iki cc tam kan materyali alınıp yaklaşık 5-10 dakika pıhtılaşma için bekletildikten sonra 1500 gravitede 10 dakika santrifüj edildi. Serum örneği elde edildikten sonra sekonder tüplere ayrıştırılıp -20 °C'de çalışma zamanına kadar saklandı ve çalışmamız için anlaşmış olduğumuz İstanbul/Şişli adresindeki Ahenk laboratuvarları merkezine uygun koşullarda transferi yapıldı. Tüm örnekler toplandıktan sonra bir seferde tüm örnekler çalışıldı. Örneklerin çalışılması esnasında tekrarlayan çözme ve dondurma işleminden sakınıldı. HUMAN 1,25(OH)2D3 düzeylerinin serumda kantitatif tayini; Biotech ELX 800 ELISA Reader ve Biotech ELX 50 Washer sisteminde, DIA Source Immuno Assays S.A. ELISA kiti kullanılarak ELISA ölçüm prensibi ile yapıldı. İkterik, hemolize ve lipemik örnekler çalışma dışı bırakıldı. Kullanılan kitin ölçüm aralığı 19,3-53,8 pg/mL, alt ölçüm sınırı 0,8 pg/mL, tekrarlanabilirlik için insan serumunda yapılan çalışmalarda elde edilen %CV değerleri % 5-13,9'dur.

Çalışmamız için 25(OH)D3 düzeylerine göre sınıflamada hastanemiz merkez laboratuvarında Endocrine Society'nin referans aralıklarına göre sınıflara ayrılmış tanımlamalar kullanıldı (Tablo 2).

1,25(OH)2D3 düzeylerine göre sınıflamada ise hastanemiz merkez laboratuvarında ve çalışmamız için anlaşmış olduğumuz özel laboratuvarında 1,25(OH)2D3 süt çocuğu döneminde 70 -100 pg/mL, çocukluk döneminde 30-50 pg/mL ve adölesan dönemde 40-80 pg/mL arası düzeylerde normal olarak kabul edildi (52).

3.3.4 Glomerüler Filtrasyon Hızı Değerlendirmesi

Olguların çalışma zamanı başvurularındaki kreatinin değerleri ve boy uzunluğu verileri ile Schwartz formülü kullanılarak tahmini glomerüler filtrasyon hızları GFH kaydedildi (66). Olguların güncel GFH ölçümlerinin yanında WT'li olgularımızın olduğu grupta tanı zamanındaki GFH ölçüm sonuçları da kaydedildi. Tanı zamanı GFH değerinden çalışma zamanındaki GFH sonucu çıkartılarak GFH farkı belirlendi.

Kreatinin klirensi - Schwartz formülü

(K sabiti x hastanın boyu-cm) / serum kreatinini (mg/dl)

K sabiti:

Yaşamının ilk yılında term tartısı gebelik yaşına göre uygun olgu: 0.45

Çocuk veya adolesan kız: 0.55

Adolesan erkek: 0.70

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS 21.0 ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde ile verildi. Ölçüm verileri normal dağılıma uygunluk açısından Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram ile değerlendirildi ve normal dağılıma uyduğu için ortalama ve standart sapma değerleri ile sunuldu. İstatistiksel değerlendirmede sayım verilerini karşılaştırmak için ki-kare testi ve Fishers exact test, ölçüm verilerini karşılaştırmada normal dağılıma uyum gösterdiği için ikili gruplarda student t testi, üçlü gruplarda One way ANOVA testi kullanıldı. Ölçüm verileri arasındaki korelasyon verilerinde normal dağılıma uyum gösterenler Pearson korelasyon testi, uyum göstermeyenler Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Tıp I hata düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

3.5. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Etfal Hamidiye Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 10.03.2020 tarihli 2717 karar no ile etik kurul onamı alındı (Ek-1).

4.BULGULAR

Çalışmamıza 74 çocuk dahil edildi. Bu çocukların %29,7'si (n:22) Wilms tümörü tanılı grup, %36,5'i (n:27) renal agenezi olan çocuk grubu, %33,8'i (n:25) kontrol grubudur. Hastanemizde böbrek tümörü nedeniyle takip edilmiş toplam 46 hastamız mevcuttur. Bu hastalardan dördü WT dışı bir böbrek tümörü tanısı almıştır (Bir tane berrak hücreli sarkom, bir tane renal hücreli karsinom ve iki tane mezoblastik nefroma). Kalan 42 WT'li hastanın takip süreci içerisinde dördü eks olmuştur. Dört hastanın 18 yaş üstünde olması, bir hastanın aktif tedavi sürecinde olması ve 11 hastanın hastanemizdeki takiplerden çıkması nedeniyle bu hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 2006-2020 yılları arasında tedavi alıp izlenmiş olan 22 WT'li hasta çalışmamıza alındı.

Yüzde 56,8'i (n:42) erkek, %43,2'si (n:32) kız olan çalışma grubunun yaş ortalaması $9,44 \pm 4,70$ yıl (ortanca:9,37, aralık:1,33-18,58 yıl) olarak saptandı. Tanı gruplarına göre cinsiyet dağılımı incelendiğinde Wilms tümörü olan grubun %63,6'sı erkek, renal agenezili grubun %59,3'ü erkektir. Tanı gruplarına göre cinsiyet ve yaş dağılımları incelendiğinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 3 ve Tablo 4).

Tablo 3. Gruplara göre cinsiyet dağılımı ve karşılaştırılması

		Cinsiyet			
		Erkek		Kadın	
		n	%	n	%
Tanı grubu	Wilms tümörü	14	63,6	8	36,4
	Renal agenezi	16	59,3	11	40,7
	Kontrol	12	48,0	13	52,0
		p*			

*Ki kare testi

Tablo 4. Gruplara göre yaş dağılımı ve karşılaştırılması

		Yaş (yıl)				p*
		ortalama	ss	ortanca	min-max	
Tanı grubu	Wilms	10,28	4,38	10,01	2,96-18,58	0,608
	Renal agenezi	9,16	5,04	9,41	1,33-16,87	
	Kontrol	9,01	4,69	8,91	1,34-17,87	

*One way ANOVA testi

Wilms tümörü olan grupta ortalama tanı yaşı $2,58 \pm 1,44$ yıl (ortanca:2,42, aralık: 0,36-5,17) ve ortanca takip süresi 7,91 yıl (aralık:0,87-15,18) olarak saptandı.

Katılımcıların tanı gruplarına göre VKİ'ye göre tanımlanmış beslenme durumu incelendiğinde Wilms tümörü olan grubun %72,7'si düşük/normal kilolu, renal agenezili grubun %88,9'u düşük/normal kilolu, kontrol grubunun %68,0'ı düşük/normal kiloludur. Tanı gruplarına göre VKİ dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların VKİ'ye göre tanımlanmış beslenme durumu dağılımı ve karşılaştırılması

		VKİ				
		Düşük/Normal		Fazla/Obez		
		n	%	n	%	p*
Tanı grubu	Wilms tümörü	16	72,7	6	27,3	0,171
	Renal agenezi	24	88,9	3	11,1	
	Kontrol	17	68,0	8	32,0	

*Ki kare testi

Wilms tümörü ve renal agenezi olan olguların nefrektomili veya agenezik böbreklerine göre dağılımları incelendiğinde Wilms tümörü olan grubun % 63,6'sının, renal agenezili grubun % 55,6'sının sol böbreği yoktur.

Tanı gruplarına göre ortalama GFH düzeyleri incelendiğinde WT, renal agenezi ve kontrol gruplarında sırasıyla 156,36±23,72, 156,25±22,82 ve 179,24±27,55 ml/dk/1.73 m² olarak bulundu. Ortanca değerler ise WT, renal agenezi ve kontrol grubunda sırasıyla 159 (aralık: 93-197), 156 (aralık: 110-204) ve 170 (aralık: 126-230) ml/dk/1.73 m² olarak saptandı (p<0.05). Gruplar arasındaki fark incelendiğinde GFH düzeyi renal agenezi olan grupta ve Wilms tümörü olan grupta kontrol grubuna göre fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (sırayla p:0,002, p:0,004). Wilms tümörü olan grupla renal agenezi olan grubun GFH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplara göre GFH düzeylerinin karşılaştırılması

		GFH (ml/dk/1.73 m ²)		
		ortalama	ss	p*
Tanı grubu	Wilms tümörü	156,36	23,72	0,002
	Renal agenezi	156,25	22,82	
	Kontrol	179,24	27,55	

*Oneway ANOVA testi

Olguların tanı gruplarına göre tansiyon düzeyleri incelendiğinde Wilms tümörü olan grubun %13,6'sının, renal agenezi olan grubun %51,9'unun, kontrol grubunun %8,0'inin tansiyonu yaşa göre 97. persentilin üstünde saptanmıştır ve grupların aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. İkili gruplar ayrı ayrı incelendiğinde renal agenezi olan gruptakilerin, kontrol grubuna ve Wilms tümörü olan gruba göre hipertansiyon sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (sırasıyla p:0,001, p:0,005). Wilms tümörü olan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplara göre tansiyon düzeylerinin karşılaştırılması

		Tansiyon			
		Normal		Yüksek	
		n	%	n	%
Tanı grubu	Wilms tümörü	19	86,4	3	13,6
	Renal agenezi	13	48,1	14	51,9
	Kontrol	23	92,0	2	8,0
		p*			
		<0,001			

*Ki kare testi

Üre düzeyleri yaşa göre değerlendirildiğinde Wilms tümörü olan grubun %77,3'ünün, renal agenezi olan grubun %66,7'sinin, kontrol grubunun %48,0'inin üre düzeyi yüksek olarak tespit edilmiştir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplara göre üre kategorilerinin karşılaştırılması

		Üre					
		Düşük		Normal		Yüksek	
		n	%	n	%	n	%
Tanı grubu	Wilms tümörü	0	0,0	5	22,7	17	77,3
	Renal agenezi	0	0,0	9	33,3	18	66,7
	Kontrol	0	0,0	13	52,0	12	48,0
		p*					
		0,105					

*Ki kare testi

Olguların kreatinin düzeyleri yaşa göre değerlendirildiğinde Wilms tümörü olan grubun %13,6'sının, renal agenezi olan grubun %7,4'ünün, kontrol grubundaki sıfır olgunun kreatinin düzeyi yüksek olarak tespit edilmiştir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplara göre kreatinin kategorilerinin karşılaştırılması

		Kreatinin						
		Düşük		Normal		Yüksek		
		n	%	n	%	n	%	p*
Tanı grubu	Wilms tümörü	0	0,0	19	86,4	3	13,6	0,124
	Renal agenezi	0	0,0	25	92,6	2	7,4	
	Kontrol	2	8,0	23	92,0	0	0,0	

*Ki kare testi

Wilms tümörü ve renal agenezi olan katılımcıların tek böbrekle yaşam süresi incelendiğinde Wilms tümörü olan grubun tek böbrekle yaşam süresi $7,70 \pm 4,73$ yıl (ortanca:7,91, aralık:0,87-15,18), renal agenezili grubun $9,16 \pm 5,04$ (ortanca:9,41, aralık:1,33-16,87) yıldır. Tanı gruplarına göre tek böbrekle yaşam süresi dağılımları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Wilms tümörü ve renal agenezi olan olguların tek böbrekle yaşam süresi dağılımları ve karşılaştırılması

		Tek böbrekle yaşam süresi (yıl)				p*
		ortalama	ss	ortanca	min-max	
Tanı grubu	Wilms	7,70	4,73	7,91	0,87-15,18	0,306
	Renal agenezi	9,16	5,04	9,41	1,33-16,87	

*Student t testi

Tek böbreği olan (Wilms tümörü ve renal agenezi) grupta tek böbrekle yaşam süresi ile tansiyon arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde ilişki bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Wilms tümörü ve renal agenezi grubunda tek böbrekle yaşam süresi ile GFH korelasyonu ve Wilms tümörü grubunda GFH farkının korelasyonu incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Tek böbreği olan (Wilms tümörü ve renal agenezi) grupta tek böbrekle yaşam süresi ile GFH ile tansiyonun ve Wilms tümörü olan grupta GFH farkı karşılaştırılması

		GFH	Tansiyon (normal-yüksek)	GFH farkı (-) (WT grubunda)
Tek böbrekle yaşam süresi (yıl)	r	-0,051	0,295	0,062
	p*	0,725	0,011**	0,782

*Pearson korelasyon test, **Spearman korelasyon test

Tek böbreği olan (Wilms tümörü ve renal agenezi) grupta tek böbrekle yaşam süresine göre üre düzeyi incelendiğinde üre düzeyi normal grupta $8,36\pm5,47$, yüksek grupta $5,56\pm4,75$ yıldır. Kreatinin düzeyine göre tek böbrekle yaşam süresi incelendiğinde kreatinin normal grupta $8,49\pm5,01$, yüksek grupta $8,61\pm4,44$ yıldır. Bu iki bulgu için iki grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Tek böbreği olan (Wilms tümörü ve renal agenezi) grupta üre ve kreatinin kategorilerine göre tek böbrekle yaşam süresinin karşılaştırılması

Tek böbrekle yaşam süresi	Ortalama	SS	p*
Üre	Normal	8,36	5,47
	Yüksek	8,56	4,75
Kreatinin	Normal	8,49	5,01
	Yüksek	8,61	4,44

*Student t testi

Wilms tümörü tanılı çocukların (n:22) tümör evresi dağılımı incelendiğinde çocukların %22,7'sinin Evre 1, %18,2'sinin Evre 2, %50,0'ının Evre 3, %9,1'inin Evre 4 aşamada olduğu görülmüştür. Tümör yerleşimi açısından incelendiğinde %63,6'sında sol yerleşimli, %36,4'ünde sağ yerleşimli olduğu tespit edilmiştir. Çocukların %63,6'sı Vinkristin/Aktinomisin-D/Doksorubisin (DD-4A) KT rejimi alırken %36,4'ü Vinkristin/Aktinomisin-D (EE-4A) KT rejimini almaktadır. RT alma durumları incelendiğinde %63,6'sının (n:14) RT aldığı saptanmıştır. RT alan çocukların %42,9'u tüm batına, %35,8'i tümör lojuna, %7,1'i tümör loju+akciğere, %7,1'i tüm batın+akciğere, %7,1'i yalnız akciğere RT almıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Wilms tümörü olan tümör evresi, yerleşimi, alınan KT rejimi, RT alma durumu ile ilgili özellikler

		n	%
Tümör evresi	1	5	22,7
	2	4	18,2
	3	11	50,0
	4	2	9,1
Tümör yerleşimi	Sağ böbrek	8	36,4
	Sol böbrek	14	63,6
Kemoterapi rejimi	DD-4A	14	63,6
	EE-4A	8	36,4
Radyoterapi alımı	Var	14	63,6
	Yok	8	36,4
Radyoterapi sahası (n:14)	Tümör loju	5	35,8
	Tüm batın	6	42,9
	Tümör loju+Akciger	1	7,1
	Tüm batın+Akciger	1	7,1
	Akciger	1	7,1

Wilms tümörü olan grupta kemoterapi rejimlerine göre GFH düzeyleri incelendiğinde Vinkristin/Aktinomisin-D/Doksorubisin alanlarda GFH ortalaması $164,21 \pm 15,37$, Vinkristin/Aktinomisin-D rejimi alanlarda $142,62 \pm 30,18$ ml/dk/1.73 m²'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup Vinkristin/Aktinomisin-D/Doksorubisin alanlarda GFH düzeyi daha yüksektir. İki farklı KT rejimi alan grubun GFH farkı, tansiyon, üre ve kreatinin değerleri incelendiğinde Vinkristin/Aktinomisin-D/Doksorubisin rejimini alanların tansiyon, üre ve kreatinin değerleri Vinkristin/Aktinomisin-D rejimi alanlara göre daha yüksek saptanmakla beraber bu dört bulgu için iki grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 14-15).

Tablo 14. Wilms tümörü olan grupta kemoterapi rejimlerine göre GFH düzeylerinin ve GFH farklarının karşılaştırılması

Kemoterapi rejimi:		DD-4A	EE-4A	p*
GFH	Ortalama	164,21	142,62	0,037
	Ss	15,37	30,18	
GFH farkı	Ortalama (-)	19,92	18,25	0,780
	Ss	17,76	10,08	

*Student t testi

Tablo 15. Wilms tümörü olan grupta kemoterapi rejimlerine göre tansiyon düzeylerinin ve üre ile kreatinin kategorilerinin farklarının karşılaştırılması

Kemoterapi rejimi:		DD-4A		EE-4A		p*
		n	%	n	%	
Tansiyon	Normal	12	85,7	7	87,5	1,000
	Yüksek	2	14,3	1	12,5	
Üre	Normal	3	21,4	2	25,0	1,000
	Yüksek	11	78,6	6	75,0	
Kreatinin	Normal	12	85,7	7	87,5	1,000
	Yüksek	2	14,3	1	12,5	

*Fisher's exact test

Wilms tümörü olan grupta radyoterapi alma durumlarına göre GFH düzeyleri incelendiğinde RT alanlarda GFH ortalaması $164,21 \pm 15,37$, RT almayanlarda $142,62 \pm 30,18$ 'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup RT alanlarda GFH düzeyi daha yüksektir. Radyoterapi alan ve almayan grubun GFH farkı, tansiyon, üre ve kreatinin değerleri incelendiğinde RT alanların tansiyon, üre ve kreatinin değerleri RT almayanlara göre daha yüksek saptanmakla beraber bu dört bulgu için iki grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 16-17).

Tablo 16. Wilms tümörü olan grupta radyoterapi alma durumlarına göre GFH düzeylerinin ve GFH farklarının karşılaştırılması

Radyoterapi alımı:		Var	Yok	p*
GFH	Ortalama	164,21	142,62	0,037
	Ss	15,37	30,18	
GFH farkı	Ortalama (-)	19,92	18,25	0,780
	Ss	17,76	10,08	

*Student t testi

Tablo 17. Wilms tümörü olan grupta radyoterapi alma durumlarına göre tansiyon düzeylerinin ve üre ile kreatinin kategorilerinin farklarının karşılaştırılması

Radyoterapi alımı:		Var		Yok		p*
		n	%	n	%	
Tansiyon	Normal	12	85,7	7	87,5	1,000
	Yüksek	2	14,3	1	12,5	
Üre	Normal	3	21,4	2	25,0	1,000
	Yüksek	11	78,6	6	75,0	
Kreatinin	Normal	12	85,7	7	87,5	1,000
	Yüksek	2	14,3	1	12,5	

*Fisher's exact test

Wilms tümörü olan ve radyoterapi alan grubun radyoterapi bölgesine göre GFH düzeyi, GFH farkı, tansiyon, üre ve kreatinin değerleri incelendiğinde incelendiğinde tüm batına yönelik RT alan grupta GFR farkı ve üre ve kreatinin değerleri tümör lojuna yönelik RT alanlara göre daha yüksek; GFH değeri daha düşük saptanmış olup tansiyon düzeyleri arası fark saptanmamıştır. Farklılık saptanan dört bulgu için iki grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 18-19).

Tablo 18. Wilms tümörü olup radyoterapi alan grupta radyoterapi bölgesine göre GFH düzeylerinin ve GFH farklarının karşılaştırılması

Radyoterapi bölgesi:		Tüm Batın	Tümör Loju	p*
GFH	Ortalama	162,71	165,71	
	Ss	10,14	20,10	0,731
GFH farkı	Ortalama (-)	26,42	13,42	0,180
	Ss	15,54	18,52	

*Student t testi

Tablo 19. Wilms tümörü olup radyoterapi alan grupta radyoterapi bölgesine göre tansiyon düzeylerinin ve üre ile kreatinin kategorilerinin farklarının karşılaştırılması

Radyoterapi bölgesi:		Tüm Batın		Tümör Loju		p*
		n	%	n	%	
Tansiyon	Normal	6	85,7	6	85,7	1,000
	Yüksek	1	14,3	1	14,3	
Üre	Normal	0	0,0	3	42,9	0,192
	Yüksek	7	100,0	4	57,1	
Kreatinin	Normal	5	71,4	7	100,0	0,462
	Yüksek	2	28,6	0	12,5	

*Fisher's exact test

Gruplara göre 25 vitamin D düzeyleri incelendiğinde 25(OH)D3 eksikliği (<20 ng/mL) Wilms tümörü grubundakilerde %77,3, renal agenezi olan grupta %51,9, kontrol grubundakilerde %52'dir . Aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05) (Tablo 20).

Tablo 20. Gruplara göre 25(OH)D3 düzeylerinin karşılaştırılması

		25(OH)D3				
		≤20 ng/mL		>20 ng/mL		
		n	%	n	%	p*
Tanı grubu	Wilms	17	77,3	5	22,7	0,127
	Renal agenezi	14	51,9	13	48,1	
	Kontrol	13	52,0	12	48,0	

*Ki kare testi

Tanı gruplarına göre PTH dağılımı incelendiğinde Wilms tümörü olan grubun PTH ortalaması 64,24±36,93, renal agenezili grubun 45,32±17,71, kontrol grubunun 44,37±25,69 pg/mL saptanmıştır. Tanı gruplarına göre PTH dağılımları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu fark gruplar arasında detaylı incelendiğinde Wilms tümörü olan grupta diğer gruplara göre PTH düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 21).

Tablo 21. Gruplara göre PTH düzeyi ve karşılaştırılması

		PTH (pg/mL)				p*
		ortalama	ss	ortanca	min-max	
Tanı grubu	Wilms	64,24	36,93	58,00	29,0-170,0	0,024
	Renal agenezi	45,32	17,71	41,80	23,0-84,0	
	Kontrol	44,37	25,69	38,00	14,0-139,0	

*One way ANOVA testi

Tüm katılımcılarda 25(OH)D3 düzeyi ile yaş ve PTH düzeyinin ilişkisi incelendiğinde 25(OH)D3 ile artan yaş arasında negatif yönlü ilişki bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 22).

Tablo 22. Tüm olgularda 25(OH)D3 düzeyi ile yaşa ve PTH düzeyine göre karşılaştırılması

		Yaş	PTH
25(OH)D3	r	-0,374	-0,168
	p*	0,001	0,152

*Spearman korelasyon test

Tüm katılımcılarda VKİ ile 25(OH)D3 düzeyi ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 23).

Tablo 23. Tüm olgularda VKİ'ye göre 25(OH)D3 düzeyi karşılaştırılması

		25(OH)D3			
		n	ortalama	ss	min-max
VKİ	Zayıf	5	20,9	6,30	12,7-30
	Normal	52	21,7	9,35	4-47
	Fazla kilolu	9	19,4	3,61	14-26
	Obez	8	18,5	4,03	13-24

*One way ANOVA testi

Katılımcıların gruplara göre kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyleri incelendiğinde Wilms tümörü olan grubun %13,6'sında, renal agenezi ve kontrol gruplarındaki hiçbir olguda kalsiyum düzeyi düşük saptanmamıştır. Aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Fosfor ve ALP düzeyleri içinse üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 24).

Tablo 24. Gruplara göre kalsiyum, fosfor ve ALP düzeylerinin karşılaştırılması

		Tanı grubu						p*
		Wilms tümörü		Renal agenezi		Kontrol		
		n	%	n	%	n	%	
Kalsiyum	Düşük	3	13,6	0	0,0	0	0,0	0,025
	Normal	19	86,4	27	100,0	25	100,0	
	Yüksek	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Fosfor	Düşük	2	9,1	0	0,0	1	4,0	0,276
	Normal	20	90,9	27	100,0	24	96,0	
	Yüksek	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
ALP	Düşük	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,476
	Normal	19	86,4	25	92,6	24	96,0	
	Yüksek	3	13,6	2	7,4	1	4,0	

*Ki kare testi

Tanı gruplarına göre ortalama 1,25(OH)2D3 düzeyleri Wilms tümörü grubunda 68,58±26,18, renal agenezi grubunda 46,14±17,37, kontrol grubunda 52,06±17,34 pg/mL olarak saptanmıştır (p<0.05). Üç grup arasındaki farkın hangi iki grup arasından kaynaklandığını incelemek için Bonferroni düzeltmesi yapılarak Wilms tümörü olan grup ile renal agenezi olan grup arasında fark olduğu tespit edilmiştir (p:0,001). 1,25(OH)2D3 düzeyi Wilms tümörü olan grupta renal agenezi olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 25).

Tablo 25. Gruplara göre 1,25(OH)2D3 düzeylerinin karşılaştırılması

		1,25(OH)2D3 (pg/mL)		
		ortalama	ss	p*
Tanı grubu	Wilms tümörü	68,58	26,18	0,001
	Renal agenezi	46,14	17,37	
	Kontrol	52,06	17,34	

*Oneway ANOVA testi

Tanı grupları 1,25(OH)2D3 düzeyi kategorilerine göre incelendiğinde Wilms tümörü olan grupta renal agenezi olan gruba göre 1,25(OH)2D3 düzeyi daha çok yüksek kategoride saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,009) (Tablo 26).

Tablo 26. Gruplara göre 1,25(OH)2D3 kategorilerinin karşılaştırılması

		1,25(OH)2D3 düzeyi kategorileri					
		Düşük		Normal		Yüksek	
		n	%	n	%	n	%
Tanı grubu	Wilms tümörü	0	0,0	11	50,0	11	50,0
	Renal agenezi	7	25,9	15	55,6	5	18,5
	Kontrol	3	12,0	17	68,0	5	20,0

*Ki kare testi

Tanı gruplarına göre 1,25(OH)2D3/25(OH)D3 vitamin D oranları incelendiğinde Wilms tümörü grubunda $3,68 \pm 1,28$, renal agenezi grubunda $2,47 \pm 1,21$, kontrol grubunda $2,69 \pm 1,30$ olduğu saptanmıştır. 1,25(OH)2D3/25(OH)D3 oranının Wilms tümörü olan grupta en yüksek bulunmuştur ve ortaya çıkan bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,001$) (Tablo 27).

Tablo 27. Gruplara göre 1,25(OH)2D3 / 25(OH)D3 oranlarının karşılaştırılması

		1,25(OH)2D3/25(OH)D3		
		ortalama	ss	p*
Tanı grubu	Wilms tümörü	3,68	1,28	0,004
	Renal agenezi	2,47	1,21	
	Kontrol	2,69	1,30	

*Oneway ANOVA testi

Tek böbreği olan (Wilms tümörü ve renal agenezi) grupta tek böbrekle yaşam süresi ile 1,25(OH)2D3 düzeyinin ve 1,25(OH)2D3/25(OH)D3 vitamin D oranının ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 28).

Tablo 28. Tek böbreği olan (Wilms tümörü ve renal agenezi) grupta tek böbrekle yaşam süresi ile 1,25(OH)2D3 düzeyleri farkının ve 1,25(OH)2D3/25(OH)D3 oranı farkının karşılaştırılması

		1,25(OH)2 D3	1,25(OH)2D3 / 25(OH)D3 oranı
Tek böbrekle yaşam süresi (yıl)	r	0,054	0,194
	p*	0,712	0,183**

*Pearson korelasyon test, **Spearman korelasyon test

Tüm olgularda 1,25(OH)2D3 ile PTH düzeyinin korelasyonu incelendiğinde 1,25(OH)2D3 ile PTH arasında pozitif yönlü zayıf ilişki bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 29).

Tablo 29. 1,25(OH)2D3 düzeyiyle PTH düzeyinin karşılaştırılması

		PTH
1,25(OH)2D3	r	0,296
	p*	0,010

*Spearman korelasyon test

Tüm olgularda yaş ile GFH, PTH ve 1,25(OH)2D3 düzeyinin korelasyonu incelendiğinde yaş ile PTH arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 30).

Tablo 30. Tüm katılımcılarda yaş ile GFH, PTH ve 1,25(OH)2D3 düzeyinin karşılaştırılması

		PTH	1,25(OH)2D3	GFH
Yaş	r	0,435	0,132	-0,134
	p*	<0,001	0,264	0,254

*Spearman korelasyon test

Tüm katılımcılarda 1,25(OH)2D3 / 25(OH)D3 oranı ile PTH, GFH düzeyinin korelasyonu incelendiğinde 1,25(OH)2D3 / 25(OH)D3 oranı ile PTH arasında pozitif yönlü zayıf ilişki bulunmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 31).

Tablo 31. Tüm katılımcılarda 1,25(OH)2D3 / 25(OH)D3 oranı ile PTH, GFH düzeyinin karşılaştırılması

		PTH	GFH
1,25(OH)2D3 / 25(OH)D3	r	0,334	.004
	p*	0,004	.973

*Spearman korelasyon test

Wilms tümörü olan grupta kemoterapi rejimlerine göre, radyoterapi alma durumlarına göre ve radyoterapi alan grupta radyoterapi bölgesine göre 1,25(OH)2D3 düzeyleri ve 1,25(OH)2D3 / 25(OH)D3 oranı incelendiğinde incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

5.TARTIŞMA

Vücudumuzda aktif D vitamini üretimi böbreklerde gerçekleşmektedir. Soliter böbrekli olgularda 1,25(OH)2D3 düzeyi ve ilgili parametre düzeyleri üzerine etkilerine dair çalışmalar son derece nadir olmakla birlikte yapılan çalışmalarda erken dönem kreatinini normal olan böbrek yetersizliği olgularında, böbrek vericisi olup tek böbrek ile yaşamını sürdüren olgularda aktif D vitamini konversiyonun bozulduğu bilinmektedir. Ancak onkolojik bir nedene bağlı nefrektomi yapılan ve kemoterapi alan hastalarda 25(OH)D3'ün 1,25(OH)2D3'e dönüşümünün etkilenme durumu ve kemik sağlığı parametreleri üzerine araştıran çalışma bulunmamaktadır. Onkoloji hastalarında uzun vadede kemik sağlığının olumsuz etkilendiği bilinmektedir. Ama Wilms tümörlü hastaların özel durumundan dolayı bu negatif etki daha erken yaşanabilir.

Çalışmamızdaki olguların tanı gruplarına göre cinsiyet dağılımı, yaş dağılımı, VKİ dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu nedenle gruplar arasındaki çalışma parametrelerinin karşılaştırılmasının güvenilir olduğu düşünüldü.

Wilms tümörlü olgular %87 oranında bir-beş yaş arası tanı alıp en yüksek insidans üç ve dört yaşlarda görülmektedir (15). Çalışmamızdaki WT'li olguların ortalama tanı yaşı literatür bilgileriyle uyumlu olarak değerlendirildi.

Wilms tümörü olan grubun %63,6'sı erkeklerden ve renal agenezili grubun %59,3'ü erkeklerden oluşmuştur. Wilms tümörü'nün tek taraflı tümörlerde erkek/kız oranının 0,92/1 olduğu yani cinsiyetler arası anlamlı fark olmadığı bilinmektedir (15). Doğumsal renal agenezili olgular ise erkeklerde daha sık görülmektedir (67). Hastalarımızın cinsiyet dağılımı incelendiğinde Wilms tümörü olan gruptaki bulgular ile doğumsal renal agenezi grubundaki bulgular literatür bilgileriyle uyumlu olarak değerlendirildi.

Wilms tümörlü olgularda tümörün daha çok sol böbrek kaynaklı görüldüğü bir çok çalışmada gösterilmiştir (68,69). Wilms tümörü olan grubumuzda %63,6 oranında tümör olan böbrek solda saptanmıştır. Doğumsal renal agenezili olgularda agenezik böbrek daha çok sol tarafta görülmektedir (70). Doğumsal renal agenezili

grubumuzun %55,6'sında agenezik olan böbrek solda saptanmıştır. Tek böbrekli olarak yaşamını sürdüren bu iki grubumuzdaki hastaların bulguları literatür bilgileriyle uyumlu olarak değerlendirildi.

Böbrek donörleri üzerinde yapılmış bir çalışmada renal doku miktarındaki %50 azalmaya cevap olarak GFH'nin saatler içinde artış gösterdiği, yaklaşık bir ay sonrasında ise operasyon öncesindeki GFH değerlerinin ancak %75-80'ine ulaşabildiği ve kreatinin değerlerinin ise %20 arttığı gösterilmiştir (71). Böbrek donörleri üzerinde yapılmış bir başka çalışmada ise nakil sonrası 1. yılın sonunda GFH değerlerinde nakil öncesine göre %25-40 arası azalma olduğu ve bu azalmanın uzun takip süreleri sonrasında yıllar içerisinde daha da derinleştiğini göstermiştir (72). GFH 60 mL/dk/1.73 m² altına inene kadar böbrek fonksiyon testlerinde çok ufak değişiklikler olmaktadır. Çalışmamızdaki doğumsal ve edinsel nedenlere bağlı tek böbrek ile yaşamını sürdüren WT ve renal agenezi olgularımızın, çift böbrekli sağlık kontrol grubundaki olgulara göre GFH değerleri daha düşük saptanmış olup, bu saptanan farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olarak değerlendirildi. Böbrek fonksiyon testlerine bakıldığında ise doğumsal ve edinsel nedenlere bağlı tek böbrek ile yaşamını sürdüren WT ve renal agenezi olgularımızın, çift böbrekli sağlık kontrol grubundaki olgulara göre üre ve kreatinin değerleri daha yüksek saptandı. Bu durum tek böbrekle yaşamını sürdüren bu olgulardaki hiperfiltrasyon hasarına bağlı olarak düşünülmüştür. Sonuçların istatistik olarak anlamlı olmamasındaki sebep ise düşük olgu sayısı ve kısa takip süresi olarak değerlendirildi.

Maligniteye bağlı nedenlerle tek taraflı nefrektomize pediatrik olgularla malignite dışı nedenlere bağlı tek taraflı nefrektomize pediatrik olguların renal fonksiyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasındaki GFH değerlerinde anlamlı fark olmadığı görülmüştür (37). Stefanowicz ve ark (7) tarafından nefrektomize 30 WT'li olgu ile 17 renal agenezili olgunun renal fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından yaptığı çalışmada da iki grup arasındaki GFH ölçümlerinde ve serum kreatinin değerlerinde anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda ise maruz kalınan nefrotoksik tedavi süreçlerinin WT'li hastalarda GFH ve diğer renal fonksiyon parametrelerinde bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (4,6,73). Çalışmamızdaki WT ve renal agenezi olgularımızın GFH'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Böbrek fonksiyon

testlerine bakıldığında ise WT'li olguların renal agenezi grubuna göre üre-kreatinin değerleri daha yüksek saptandı. Bu durumun WT'li grubun aldıkları nefrotoksik ilaçlara (antibiyotikler, kontrast maddeler vb.) ve RT uygulamasına bağlı olabileceği düşünüldü. Sonuçların istatistik olarak anlamlı olmamasındaki sebep ise düşük olgu sayısı ve kısa takip süresi olarak değerlendirildi.

Glomerüler filtrasyon hızının yaşla paralel şekilde azaldığı bilinmektedir. Otuz-40'lı yaşlardan itibaren GFH progresif olarak 10 yılda bir 8 mL/dk/1.73 m² azalmaktadır. Bu düşüş oranı 50-60 yaşlarından itibaren daha da hızlanmaktadır. Ayrıca GFH 60 mL/dk/1.73 m² altına inene kadar böbrek fonksiyon testlerinde çok ufak değişiklikler olmaktadır. Bu sebeple hastaların uzun dönem takipleri oldukça önemli olduğu çalışmalarda belirtilmektedir (74). Çalışmamızdaki olgularda literatür bilgisiyle uyumlu olarak yaş ve GFH düzeyi arasında negatif yönlü ilişki saptandı. Sonucun istatistik açıdan anlam taşımaması olgularımızın izlem süresinin nispeten kısa olması ve düşüşün başladığı yaş grubunun pediatrik yaş grubundan çok daha yukarda olması şeklinde düşünüldü.

Yaklaşık 40 yıl önce Brenner ve ark (75) tarafından tanımlanan hiperfiltrasyon teorisine göre fonksiyonel renal nefron sayısı azalmasına karşılık kalan nefronlarda artmış bir glomerüler filtrasyon olmaktadır. Bu artan filtrasyona sekonder oluşan glomerüler hasara bağlı erken dönemde hipertansiyon, albuminüri gibi bulgular, geç dönemde ise KBY tablosu daha sık görülmektedir (76). Westland ve ark (77) tarafından yapılmış çalışmada doğumsal tek böbrekli olgularda 10 yaşına gelmeden %32 oranında renal hasarın başladığı gösterilmiştir. Cherchi ve ark (78) tarafından yapılan çalışmada doğumsal renal agenezisi olan hastalarda 30 yaşına gelmeden %20-50 oranlarında diyaliz ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Yapılan bir başka çalışmada %50'ye varan oranda edinse/doğumsal sebeplere bağlı tek böbrekli pediatrik olgularda erişkin döneme gelmeden renal hasarın başladığı gösterilmiştir (79). Onkolojik ve non-onkolojik sebeplere bağlı tek taraflı nefrektomize 1035 hasta üzerinde yapılan uzun dönemli bir çalışmada 30 yaşından sonra olguların GFH'sinde belirgin düşüş yaşandığı ve hipertansiyon sıklığında artış görüldüğü saptanmıştır (80). Çalışmamızdaki doğumsal ve edinse nedenlere bağlı tek böbrek ile yaşamını sürdüren WT ve renal agenezi olgularımızın, çift böbrekli sağlık kontrol grubundaki olgulara göre arteriyel tansiyon değerleri daha yüksek saptanması literatürle uyumlu

bulundu. Hasta grubumuzun henüz erişkin döneminde olmamasına rağmen hipertansiyon varlığı, uzun dönem takibin önemini göstermektedir.

Baştürk ve ark (81) tarafından çeşitli nedenlere bağlı olarak tek taraflı nefrektomize 44 erişkin hasta ile doğumsal tek böbrekli 31 erişkin hastanın olduğu bir çalışmada %66 oranında doğumsal tek böbrekli grupta hipertansiyon saptanmıştır. İki grup arasında ise edinsel tek böbreği olan grupta hipertansif hasta oranı daha yüksek olmakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır. Rugiu ve ark (82) tarafından 9 doğumsal renal agenezili hasta ve 13 tek taraflı nefrektomize hasta üzerine yapılan bir çalışmada arteriyel tansiyon sonuçları doğumsal tek böbrekli grupta daha yüksek saptanmıştır. Jaoudé ve ark (5) tarafından yapılan 44 doğumsal tek böbrekli hasta ile 53 edinsel tek böbrekli yaş ortalaması 10 olan toplam 97 hastanın olduğu bir çalışmada böbrek fonksiyonlardaki bozulma ile “risk altında geçen süre” olarak tanımladıkları hasta takip süresi arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu bozulma durumunun 40 yaşından önce görülmesi pek beklenmeyen yaşlanmaya bağlı renal fonksiyonlardaki azalma ile açıklanamayacağını, durumun tek böbrekle geçen yaşam süresi ile açıklanabileceği görüşü çalışmada belirtilmiştir. İnsanlarda nefrogenez doğumdan önce tamamlansa da, fonksiyonel ve anatomik matürasyon bir yaşında tamamlanmaktadır. Bu süreç hasara duyarlı bir dönemdir (83). Renal agenezili olgular doğumdan itibaren bu sürece ve hiperfiltrasyon hasarına maruz kalırken WT’li olgular tanı yaşı insidansı en yüksek olan 3-4 yaşlarında nefrektomi sonrası tek böbrekli kalmaktadır. Özetle yapılan bi çok farklı çalışmada edinsel veya doğumsal sebeple tek böbrekle yaşamak zorunda kalan olgularda, sıklığı zamana paralel şekilde artan hipertansiyon varlığı tanımlanmıştır. Çalışmamızdaki Wilms tümörü ve renal agenezi olan katılımcıların tek böbrekle yaşam süresi incelendiğinde WT olan grubun tek böbrekle yaşam süresi $7,70 \pm 4,73$, renal agenezili grubun $9,16 \pm 5,04$ yıldır. Tanı gruplarına göre tek böbrekle yaşam süresi dağılımları incelendiğinde renal agenezi olan grupta risk altında geçen süre daha fazla saptandı. Çalışmamızdaki WT ve renal agenezi olgularımızın arteriyel tansiyon değerleri karşılaştırıldığında doğumsal renal agenezi grubundaki olguların arteriyel tansiyon değerleri daha yüksek saptanması bu mekanizma ile açıklanabilir.

Nefrotoksik kemoterapitik ajan alanlarda GFH'nin azalacağını, böbrek fonksiyon testlerinin bozulacağını ve hipertansiyon gibi renal yan etkilerin oluşabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (6,7). Tam aksine uygulanan tedavi protokolüyle GFH arasında ilişkinin olmadığına dair çalışmalar da bulunmaktadır (84,85). Çalışmamızdaki Wilms tümörü olan gruptaki hastalardan kullanılan tedavi rejimleri incelendiğinde % 36,4 ikili kemoterapi (vinkristin-aktinomisin D) ve % 63,6 üçlü kemoterapi (vinkristin-aktinomisin D-doksorubisin) ile tedavi edildiği görülmüştür. Vinkristin, aktinomisin-D ve doksorubisin kemoterapitik ajanlarının böbrek fonksiyonlarını bozmadığı bilinmektedir. İleri evre olgularda tedaviye eklenen ifosfamid, sispilatin, karboplatin gibi ilaçların nefrotoksik etkileri gösterilmiştir (7). Bununla birlikte çalışmamızdaki ileri evre WT olgularında insanlarda nefrotoksik etkileri bilinen bu ajanlar kullanılmamıştır. Çalışmamızda üçlü KT almış grubun güncel GFH değerleri, tanı zamanı ile güncel GFH değerleri arası fark, böbrek fonksiyon testleri ve tansiyon değerleri ikili KT almış gruba göre karşılaştırıldı. İstatistiksel açıdan anlamlı olmamakla beraber üçlü KT alan grupta daha derin GFH düşüşü yaşanması, daha yüksek arteriyel tansiyon değerleri saptanması ve daha yüksek üre-kreatinin değerleri çıkması yönünde bir eğilim gözlemlendi. Nefrotoksik etkisi bulunan kemoterapi ajanı almayan bu gruplarda ortaya çıkan bu farklılığın radyoterapi varlığına veya üçlü KT almış grubun daha fazla tedavi toksisitesi sonucunda olası nefrotoksik ilaçlara (antibiyotikler, kontrast maddeler vb.) daha fazla maruz kaldığı öne sürülebilir ancak çalışmamızda nefrotoksik diğer etkenlerin araştırılmaması bu konuda yorum yapmaya engeldir.

Radyoterapinin WT'li hastalarda kullanılan kemoterapiden veya yapılan nefrektomi işleminden bağımsız olarak böbrek fonksiyonlarında bozulmaya, GFH'de azalmaya ve ek birçok geç dönem yan etkilere sebep olduğunu göstermiş çalışmalar bilinmektedir (4,6,38). Cozzi ve ark (85) tarafından 72 WT'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada uygulanan KT protokollerinin veya RT uygulamalarının uzun dönemde renal fonksiyonlar üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Daw ve ark (86) tarafından 12 WT'li hasta ile yapılan bir çalışmada tüm olgulara RT uygulanmış olup olgulara ağırlıklı olarak tüm batın RT uygulanmış ve oniki hastanın ortalama beş yıllık takip sürecinde anlamlı düzeyde GFH değişikliği gözlemlenmiştir. Çeşitli malign hastalıkların tedavisi sürecinde uygulanan RT uygulamasına bağlı gelişebilen

radasyon nefropatisi tablosu hipertansiyona yol açabildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (87,88). Tedavi sürecinde Reulen ve ark (89) tarafından geçmişte WT nedeniyle tedavisi almış 127'si abdominal RT almış toplam 322 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada ise geçmişte uygulanmış olan RT'nin hipertansiyon gelişme riskini yaklaşık üç kat arttırdığı gösterilmiştir. Radyoterapi uygulamasının renal yan etkiler üzerinde etkisi olmadığı yönünde çalışmalar mevcuttur (85). Radyoterapi uygulamasının 1,25(OH)2D3 oluşumunda etkisi üzerine ise yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastalarımızın %63,6'sına radyoterapi uygulanmıştır. İstatistiksel açıdan anlamlı olmamakla beraber RT alan grupta daha derin GFH düşüşü yaşanması, daha yüksek arteriyel tansiyon değerleri saptanması, daha yüksek üre-kreatinin değerleri çıkması ve daha yüksek 1,25(OH)2D3 düzeyleri ile 1,25(OH)2D3/25(OH)D3 oranı saptanması yönünde bir eğilim gözlemlendi. Ortaya çıkan bu tablo RT'nin potansiyel nefrotoksik etkilerinin sonucu olarak düşünüldü. Daha yüksek 1,25(OH)2D3 düzeyleri ile 1,25(OH)2D3/25(OH)D3 oranı saptanmasında ise sebep olarak RT alan olguların 25(OH)D3'ün daha düşük saptandığı ileri evre ve yaşça daha büyük olgulardan oluşuyor olması ve 1,25(OH)2D3 dönüşümünü etkileyecek GFH'de olgunun olmaması olarak düşünüldü. Sonuçların istatistik olarak anlamlı olmamasındaki sebep ise düşük olgu sayısı ve kısa takip süresi olarak değerlendirildi.

Wikstad ve ark (90) tarafından WT nedeniyle nefrektomize, nefrotoksik olmayan KT ajanları ve tüm batın RT almış 22 hasta ve hidronefroz nedeniyle nefrektomize 15 hasta üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada WT'li olgulara tüm batın RT uygulanmış olup hepsinde sağlıklı olan böbreğe de 5-15 Gy dozlarında RT uygulanmıştır. GFH değerleri WT'li grupta hidronefroz grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Radyoterapi uygulanan bölgenin GFH üzerinde etkisi olmadığı yönünde çalışmalar da mevcuttur (86). Radyoterapi uygulanan bölgenin 1,25(OH)2D3 oluşumunda etkisi üzerine ise yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda RT uygulanmış hastalarımızın %42,9'una tümör lojuna radyoterapi uygulanmış olup, %50'sine tüm batın RT uygulanmıştır. İstatistiksel açıdan anlamlı olmamakla beraber tüm batın RT alan grubun güncel GFH'sinin daha düşük olması, tanı zamanına kıyasla daha derin GFH düşüşü oluşması (ortanca 10,16 yılda ; ortalama 26 ml/dk/1.73 m²), daha yüksek üre-kreatinin değerleri çıkması ve daha

yüksek 1,25(OH)2D3 düzeyleri ile 1,25(OH)2D3/25(OH)D3 oranı saptanması yönünde bir eğilim gözlemlendi. Bu tablo tüm batın RT alanların olası nefrotoksik ilaçlara (antibiyotikler, kontrast maddeler vb.) daha fazla maruz kaldığı ileri evre WT'li olgulardan ağırlıklı sayıda oluşuyor olması, ek olarak daha geniş bölgeye yönelik ışına maruz kalması ve sağlam böbreğin etkilenme ihtimalinin daha yüksek olması olarak düşünüldü. Daha yüksek 1,25(OH)2D3 düzeyleri ile 1,25(OH)2D3/25(OH)D3 oranı saptanmasında ise sebep olarak tüm batın RT alan olguların 25(OH)D3'ün daha düşük saptandığı ileri evre ve yaşça daha büyük olgulardan oluşuyor olması ve 1,25(OH)2D3 dönüşümünü etkileyecek GFH'de olgunun olmaması olarak düşünüldü. Sonuçların istatistik olarak anlamlı olmamasındaki sebep ise düşük olgu sayısı ve kısa izlem süresi olarak değerlendirildi.

25(OH)D3 düzeyinin çocuklarda yaşla azaldığı ve büyük çocuklarda 25(OH)D3 eksikliğinin daha sık olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (91–93). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastalarımızın yaş artışıyla birlikte 25(OH)D3 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü gözlemlendi. Bu durum çocukların yaşamın ilk yıllarında beslenmesinin ve yeterli vitamin desteği almasının daha çok ebeveynin kontrolü altında olması ve çocuktaki red kavramının henüz gelişmemiş olmasına bağlı olarak düşünüldü. Ergenlikle birlikte beslenmenin ebeveynin kontrolünden çıkması, hızlı büyüme döneminde vücudun artan ihtiyacı ve fiziksel aktivite azlığı vitamin D'deki bu düşüşün sebebi olabileceği düşünüldü.

Beş-12 yaş arası çocuklar üzerine yapılan üç yıl süren bir çalışmada VKİ, cilt kalınlığı ve bel çevresi parametreleri kullanılarak, başlangıç 25(OH)D3 düzeyi düşük olanlarda ilerleyen yaşlarda yağ dokusunda artış olduğu saptanmıştır (94). Lipogenez ve lipoliz dengesinin obezite ve metabolik sendrom gibi metabolik durumlarda ne kadar önemli olduğu göz önüne alınırsa, kalsiyum dengesini düzenleyen hormonlar kritik role sahiptir. Yapılan bazı çalışmalarda, D vitamini alımı ve kalsiyumdan zengin diyetle kilo alımının durduğu gösterilmiştir (95,96). Özetle D vitamini eksikliğinin obeziteye yol açtığına dair görüşler olmakla beraber tam tersi olarak obezite tablosunun D vitamini eksikliğine yol açtığına dair çalışmalar da bulunmaktadır. Genel popülasyonda Vitamin D yetersizliği ile obezite arasında anlamlı ilişkinin bulunduğu birçok çalışma mevcuttur (97–99). Choudhary ve ark

(13) tarafından 58 tanesi kanser dışı sebeplerden allojenik kök hücre nakli olan 426'sı çeşitli çocukluk çağı kanseri tanıları olup başarıyla tedavi olan toplam 484 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada VKİ ve 25(OH)D3 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda VKİ artışı ile 25(OH)D3 düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı. Sonuçların istatistik olarak anlamlı olmamasındaki sebebin düşük olgu sayısı ve olguların büyük çoğunluğunun normal VKİ'de sınıfında olması şeklinde düşünüldü.

Çocukluk çağı kanseri tanısıyla izlenen olgularda 25(OH)D3 eksikliğinin sağlıklı çocuklara göre daha sıklıkla görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12,93). Atkinson ve ark (10) tarafından yayınlanan bir makalede malignitesi olan çocuk hastaların tanı zamanında yaşadıkları iştah kaybına bağlı diyetle az 25(OH)D3 alımları, halsizliğe bağlı daha çok ev içinde aktivitelerinin olması ve buna bağlı güneş ışığından mahrumiyetleri ve çocukluk dönemindeki hızlı büyüme ihtiyacı gibi sebeplere bağlı 25(OH)D3 eksikliği görülebildiği belirtilmiştir. Tedavi sürecinde ise iştah kaybına bağlı diyetle az 25(OH)D3 alımları, bağırsakta olan mukozitelere bağlı emilim bozukluğu, uzun süreli yatışlara bağlı güneş ışığından uzak kalışları gibi sebeplere bağlı 25(OH)D3 eksikliği görülebildiği belirtilmiştir. Choudhary ve ark (13) tarafından beyin tümörü, lösemi, nöroblastom gibi çeşitli çocukluk çağı kanseri tanısı ile izlenmiş ve tedavisi tamamlanmış 426 olgu üzerinde yapılan çalışmada 25(OH)D3 eksikliği %29 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak malignitesi olan hastalarımızın diğer iki gruba kıyasla 25(OH)D3 düzeyi düşük bulundu. Sonucun istatistik olarak anlamlı olmamasındaki sebep düşük olgu sayısı olarak değerlendirildi.

Dolaşımda düşük seviyede 25(OH)D3 olduğu zaman sağlıklı bireylerde (100,101) ve de KBY'li hastalarda KBY evresinden bağımsız olarak PTH düzeyinin cevap olarak arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (102,103). Farklı çalışmalarda 25(OH)D3 eksikliğine cevap olarak yükselen PTH düzeyinin 25(OH)D3 seviyesi 15-20 ng/mL'lere yükseldiğinde PTH düzeyinde azalmanın başladığı, 25(OH)D3 seviyesi 30-40 ng/mL ve üzerinde ise PTH düzeylerindeki artışın ciddi anlamda durduğu ve normal PTH seviyelerine dönüşün olduğu gösterilmiştir (100,104-106). Çalışmamızda literatür bilgileriyle uyumlu olarak 25(OH)D3 düzeyi ile PTH düzeyleri arasında negatif yönlü ilişki saptandı. Yaş artışıyla beraber sıklığı artan

25(OH)D3 eksikliğine cevap olarak PTH artışı görüldüğüne dair çalışmalar bilinmektedir (107,108). Çalışmamızdaki olgularda literatür bilgisiyle uyumlu olarak yaş ve PTH düzeyi arasında pozitif yönlü ilişki saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi. Ancak bu sonuç bağımsız değişken olmayan PTH'ya değil, 25(OH)D3 düzeyi ile ilişkilendirildi.

25(OH)D3 eksikliğine cevap olarak PTH artışının etkisiyle 1-alfahidroksilaz enzimi aktifleşmektedir. Bu aktifleşme sonucu mevcut 25(OH)D3'ten 1,25(OH)2D3 vitamini üretilerek dolaşımdaki 1,25(OH)2D3 miktarının artmakta olduğu bilinmektedir (44,109). Çalışmamızdaki olgularda literatürle uyumlu olarak 1,25(OH)2D3 düzeyleri ve 1,25(OH)2D3/25(OH)D3 oranı ile PTH düzeyi arası pozitif yönlü ilişki saptandı.

GFH düşüş oranının özellikle yaşla artmakta olduğu bilinmektedir. Bu düşüşün 30-40'lı yaşlardan itibaren GFH progresif olarak 10 yılda bir 8 mL/dk/1.73 m² azalmakta olduğu ve GFH 60 mL/dk/1.73 m² altına inene kadar böbrek fonksiyon testlerinde belirgin değişiklik olmadığı bilinmektedir (74). Patel ve ark (110) tarafından KBY'li diyaliz tedavisi alan erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada paratiroid hücrelerinde ve Vitamin D hedef hücrelerinde (bağırsak hücresi vb) 1,25(OH)2D3'e karşı direnç geliştirdiği ve oluşan bu tabloya bağlı olarak PTH düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Filho ve ark (111) tarafından erişkin KBY hastalarında yapılan bir çalışmada GFH'nin 30 mL/dk/1.73 m² altında olduğu olgularda 25(OH)D3'ün 1,25(OH)2D3'e dönüşümünde azalmanın başladığı gösterilmiştir. Solarin ve ark (112) ile Francis ve ark (113) tarafından ise 1,25(OH)2D3'e dönüşümünde bozulmanın başladığı GFH düzeyi 50 mL/dk/1.73 m² altı olarak değerlendirilmiştir. 90 mL/dk/1.73 m² GFH altında olgunun olmadığı çalışmamızda 25(OH)D3 eksikliğinin en fazla görüldüğü grup olan WT'li grupta 1,25(OH)2D3 düzeyi ve 1,25(OH)2D3/25(OH)D3 oranı en yüksek saptandı. Çalışmamızdaki olguların böbrek fonksiyonlarında bozulmanın daha nadir görüldüğü pediatrik yaş grubu içinde olması, böbrek yetmezliği tanısı konan olguların çalışmamızda olmayışı ve izlem süresinin renal yan etkiler açısından kısa oluşu bu yöndeki literatür bilgilerini desteklemektedir.

Heaney ve ark (114) tarafından yapılan bir çalışmada 25(OH)D3 düzeyi ortalama 20 ng/ml olan kadınlarda intestinal kalsiyum absorpsiyon etkinliği ölçülmüş, ardından 25(OH)D3 tedavisi verilmiştir. 25(OH)D3 düzeyi ortalama 32 ng/ml olduğunda intestinal kalsiyum absorpsiyonun %45-65 oranında arttığı bulunmuştur. Çalışmamızdaki kemik sağlığı parametreleri değerlendirildiğinde 25(OH)D3 düzeyi en düşük grup olan WT'li grupta kalsiyum ve fosforun en düşük, ALP'nin en yüksek olduğu; bu saptanan farklılıklar içerisinde kalsiyumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. Her ne kadar 1,25(OH)2D3 üretimi olumsuz yönde etkilenmese de D vitamini eksikliğine bağlı hipokalsemi varlığı uzun vadede gelişebilecek kemik osteopenisi açısından uyarıcı bir belirti olarak yorumlandı.

6. SONUÇ

Çalışmamızda “Wilms tümörü nedeniyle nefrektomi ve kemoterapi uygulanan hastalarda 25(OH)D3’ün 1,25(OH)2D3’e dönüşümü etkilenmekte midir?” sorusuna cevap aranmıştır. Literatürde benzer bir çalışma olmaması nedeniyle çalışmamız bu konuda ilk yapılan araştırmadır.

Ortanca 7,91 yıl sürelik izlemde WT hastalarında hiçbir olguda GFH düzeyi 90 ml/dk/1.73 m² değerinin altında izlenmemiştir. Kreatinin sadece üç hastada üst sınırdan bulunmuştur. Hipertansiyon da benzer şekilde nadir bir bulgudur.

WT’li hastalarda 25(OH)D3’den 1,25(OH)2D3’e dönüşümde bozulma gözlenmemiştir. Bu durum GFH düzeyinde ciddi düşüklük olmamasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda 25(OH)D3 düzeyinin en düşük olduğu grup WT grubudur. 20 ng/mL eşik değerine göre WT olgularının %77,3 kadarında D vitamini eksikliği vardır. Bu durumla uyumlu olarak Vitamin D eksikliği olan hastaların az bir kısmında (%13,6) kalsiyum düşüklüğü ve ALP yüksekliği gözlenmiştir. Bu bulgu WT hastalarını nefrolojik uzun vadeli yan etkilerin yanısıra D vitamini desteği açısından da izlem gerekliliğini göstermektedir. Araştırmadaki her iki olgu grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda yüksek oranda 25(OH)D3 eksikliği saptanması global bir sağlık sorununa işaret etmektedir.

Çalışmamızda ayrıca edinsel/doğumsal sebeplere bağlı tek böbrekle yaşamın ve tek böbrekle yaşam süresindeki artışının GFH’de düşüş ve hipertansiyon gibi renal yan etkilerin görülme sıklığını arttırabileceği gösterilmiştir. Ancak bu etkinin ve ayrıca kemoterapötik ajanlar ile uygulanan radyoterapinin ve radyoterapi verilen sahanın olası negatif renal yan etkiler ile 1,25(OH)2D3’e dönüşüm ve kemik parametreleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi için daha uzun izlem süresinin yapıldığı ve daha geniş sayıda hastaların olduğu serilerideki çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Grace N, Daw NC, Huff VD. Neoplasms of the Kidney. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. 2019. p. 2681–5.
2. Ko EY, Ritchey ML. Current management of Wilms' tumor in children. *J Pediatr Urol*. 2009 Feb;5(1):56–65.
3. Dome JS, Graf N, Geller JI, Fernandez C V, Mullen EA, Spreafico F, et al. Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Sep;33(27):2999–3007.
4. Kostel Bal AS, Yalcin B, Susam-Şen H, Aydin B, Varan A, Kutluk T, et al. Renal Late Effects After the Treatment of Unilateral Nonsyndromic Wilms Tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 May;38(4):e147-50.
5. Abou Jaoudé P, Dubourg L, Bacchetta J, Berthiller J, Ranchin B, Cochat P. Congenital versus acquired solitary kidney: is the difference relevant? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011 Jul;26(7):2188–94.
6. Knijnenburg SL, Mulder RL, Schouten-Van Meeteren AYN, Bökenkamp A, Blufpand H, van Dulmen-den Broeder E, et al. Early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Oct;(10):CD008944.
7. Stefanowicz J, Owczuk R, Kałużńska B, Aleksandrowicz E, Owczarzak A, Adamkiewicz-Drożyńska E, et al. Renal function and solitary kidney disease: Wilms tumour survivors versus patients with unilateral renal agenesis. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(3):174–81.
8. KÖSTEL BAL AS. WILMS TÜMÖRÜ HASTALARINDA UZUN DÖNEMLİ BÖBREK FONKSİYONLARI. Hacettepe University; 2014.
9. Chesney RW. Interactions of vitamin D and the proximal tubule. *Pediatr Nephrol*. 2016 Jan;31(1):7–14.
10. Guo C, Webber C, Atkinson SA, Barr RD. Osteopenia in survivors of Wilms tumor. Vol. 20, *INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY*. 2002.
11. Bieniasz M, Kwiatkowski A, Domagała P, Gozdowska J, Kieszek R, Ostrowski K, et al. Serum Concentration of Vitamin D and Parathyroid Hormone After Living Kidney Donation. *Transplant Proc*. 2009 Oct;41(8):3067–8.
12. Mohan R, Mohan G, Scott JX, Rajendran A, Paramasivam V, Ravindran M. Vitamin D insufficiency among children with cancer in India. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol*. 2016;37(1):14–9.
13. Choudhary A, Chou J, Heller G, Sklar C. Prevalence of vitamin D insufficiency in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jul;60(7):1237–9.
14. Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric Cancer Registry in Turkey 2009-2018 (TPOG & TPHD). *J Clin Oncol [Internet]*. 2019 May 20;37(15_suppl):e21510–e21510. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e21510
15. Warwick AB, Dome JS. Renal Tumors. In: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed. 2016. p. 491–504.
16. Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet*. 2006 Sep;43(9):705–15.
17. Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, Yasui Y, Stovall M, Weathers R, et al. Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Dec;57(7):1210–6.

18. Wang D, Horton JR, Zheng Y, Blumenthal RM, Zhang X, Cheng X. Role for first zinc finger of WT1 in DNA sequence specificity: Denys-Drash syndrome-associated WT1 mutant in ZF1 enhances affinity for a subset of WT1 binding sites. *Nucleic Acids Res.* 2018 May;46(8):3864–77.
19. Bilgin B, Kabacam S, Taskiran E, Simsek-Kiper PO, Alanay Y, Boduroglu K, et al. Epigenotype and phenotype correlations in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Turk J Pediatr.* 2018;60(5):506–13.
20. Green DM, Beckwith JB, Breslow NE, Faria P, Moksness J, Finklestein JZ, et al. Treatment of children with stages II to IV anaplastic Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 1994 Oct;12(10):2126–31.
21. Sarin YK, Bhatnagar SN. Wilms' tumor- roadmaps of management. *Indian J Pediatr.* 2012 Jun;79(6):776–86.
22. Perlman E, Dijoud F, Boccon-Gibod L. [Nephrogenic rests and nephroblastomatosis]. *Ann Pathol.* 2004 Dec;24(6):510–5.
23. Fukuzawa R, Anaka MR, Heathcott RW, McNoe LA, Morison IM, Perlman EJ, et al. Wilms tumour histology is determined by distinct types of precursor lesions and not epigenetic changes. *J Pathol.* 2008 Aug;215(4):377–87.
24. Dome JS, Fernandez C V, Mullen EA, Kalapurakal JA, Geller JI, Huff V, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: renal tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Jun;60(6):994–1000.
25. Vujančić GM, Gessler M, Ooms AHAG, Collini P, Coulomb-I'Hermine A, D'Hooghe E, et al. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol.* 2018 Nov;15(11):693–701.
26. Akyüz C, Yalçın B, Yildiz I, Hazar V, Yörük A, Tokuç G, et al. Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG). *Pediatr Hematol Oncol.* 2010 Apr;27(3):161–78.
27. Beker B, Ozkan A. Çocukluk çağı böbrek tümörleri. *Kanser Gündemi Derg.* 2016 Jan;4:126–34.
28. Khan AB, Carachi R, Leckie BJ, Lindop GB. Hypertension associated with increased renin concentrations in nephroblastoma. *Arch Dis Child.* 1991 Apr;66(4):525–6.
29. Vanden Berg RNW, Bierman EN, Noord M Van, Rice HE, Routh JC. Nephron-sparing surgery for Wilms tumor: A systematic review. *Urol Oncol.* 2016 Jan;34(1):24–32.
30. Wilde JCH, Aronson DC, Sznajder B, Van Tinteren H, Powis M, Okoye B, et al. Nephron sparing surgery (NSS) for unilateral wilms tumor (UWT): the SIOP 2001 experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Dec;61(12):2175–9.
31. Romão RLP, Pippi Salle JL, Shuman C, Weksberg R, Figueroa V, Weber B, et al. Nephron sparing surgery for unilateral Wilms tumor in children with predisposing syndromes: single center experience over 10 years. *J Urol.* 2012 Oct;188(4 Suppl):1493–8.
32. Beker B, Ozkan A. Çocukluk çağı böbrek tümörleri. *Kanser Gündemi Derg.* 2016 Jan 1;4:126–34.
33. Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, Grigoriev YA, Peterson SM, Green DM. End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol.* 2005 Nov;174(5):1972–5.
34. Hill LM, Nowak A, Hartle R, Tush B. Fetal compensatory renal hypertrophy with a unilateral functioning kidney. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Mar;15(3):191–3.

35. Schreuder MF. Safety in glomerular numbers. *Pediatr Nephrol*. 2012 Oct;27(10):1881–7.
36. Wang Y, Wang Z, Wang W, Ren H, Zhang W, Chen N. Analysis of factors associated with renal function in Chinese adults with congenital solitary kidney. *Intern Med*. 2010;49(20):2203–9.
37. Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Dec;51(6):724–31.
38. Wright KD, Green DM, Daw NC. Late effects of treatment for wilms tumor. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Sep;26(6):407–13.
39. Jeon S-M, Shin E-A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018 Apr;50(4):20.
40. Vural T. Böbrek nakli alıcılarında kronik rejeksiyon gelişiminde vitamin D ve vitamin D reseptör düzeyinin rolü. 2018;
41. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153–65.
42. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365–408.
43. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013 Jul;5(7):2502–21.
44. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop trauma*. 2019;10(6):1082–93.
45. Sitrin M, Meredith S, Rosenberg IH. Vitamin D deficiency and bone disease in gastrointestinal disorders. *Arch Intern Med*. 1978 May;138 Spec N:886–8.
46. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(2):87–95.
47. Shaw NJ, Mughal MZ. Vitamin D and child health: part 2 (extraskeletal and other aspects). *Arch Dis Child*. 2013 May;98(5):368–72.
48. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):1080S–6S.
49. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia*. 1995 Oct;38(10):1239–45.
50. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007 Jul;20(7):817–23.
51. Lee JY, So T-Y, Thackray J. A review on vitamin d deficiency treatment in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. 2013 Oct;18(4):277–91.
52. Karatoy B. Renal transplantasyon ve 1, 25-(oh) 2-Vitamin D 3. 2015.
53. Akman AO, Tumer L, Hasanoglu A, Ilhan M, Caycı B. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int*. 2011 Dec;53(6):968–73.
54. Onal H, Adal E, Alpaslan S, Ersen A, Aydin A. Is daily 400 IU of vitamin D supplementation appropriate for every country: a cross-sectional study. *Eur J Nutr*. 2010 Oct;49(7):395–400.

55. Sinha A, Avery P, Turner S, Bailey S, Cheetham T. Vitamin D status in paediatric patients with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Oct;57(4):594–8.
56. El-Hajj Fuleihan G, Muwakkit S, Arabi A, Daouk LE-O, Ghalayini T, Chaiban J, et al. Predictors of bone loss in childhood hematologic malignancies: a prospective study. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2012 Feb;23(2):665–74.
57. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hählen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 2002 Aug;141(2):204–10.
58. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM. Osteoporosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Feb;50(2 Suppl):474–8; discussion 486.
59. El-Ziny MA, Al-Tonbary YA, Salama OS, Bakr A, Al-Marsafawy H, Elsharkawy AA. Low bone mass in children with malignant lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Dec;24(8):577–85.
60. Revuelta Iniesta R, Rush R, Paciarotti I, Rhatigan EB, Brougham FHM, McKenzie JM, et al. Systematic review and meta-analysis: Prevalence and possible causes of vitamin D deficiency and insufficiency in pediatric cancer patients. *Clin Nutr*. 2016 Feb;35(1):95–108.
61. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007 Jan;71(1):31–8.
62. Pasquali M, Tartaglione L, Rotondi S, Muci ML, Mandanici G, Farcomeni A, et al. Calcitriol/calcifediol ratio: An indicator of vitamin D hydroxylation efficiency? *BBA Clin*. 2015 Jun 1;3:251–6.
63. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015 Dec;7(4):280–93.
64. Dionne JM. Updated Guideline May Improve the Recognition and Diagnosis of Hypertension in Children and Adolescents; Review of the 2017 AAP Blood Pressure Clinical Practice Guideline. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Oct;19(10):84.
65. Adeli K, Higgins V, Trajcevski K, White-Al Habeeb N. The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: A CALIPER white paper. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017 Sep;54(6):358–413.
66. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Nov;4(11):1832–43.
67. Stella A. [Hereditary renal agenesis . Report of a case]. *Minerva Ginecol*. 1998 Jun;50(6):255–9.
68. Erginel B, Vural S, Akın M, Karadağ CA, Sever N, Yıldız A, et al. Wilms' tumor: a 24-year retrospective study from a single center. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Aug;31(5):409–14.
69. Lemerle J, Tournade MF, Marchant RG, Flamant R, Sarrazin D, Flamant F, et al. Wilms' tumor: natural history and prognostic factors: a retrospective study of 248 cases treated at the Institut Gustave-Roussy 1952-1967. *Cancer*. 1976 May;37(5):2557–66.
70. Szmigielska A, Krzemień G, Zacharzewska A, Dudek-Warchoń T, Warchoń S. [Congenital megacalycosis in a girl with unilateral renal agenesis]. *Pol Merkur Lekarski*. 2018 Apr;44(262):205–7.
71. Ben-Haim S, Sopov V, Stein A, Moskovitz B, Front A, Mecz Y, et al. Kidney function after radical nephrectomy: assessment by quantitative SPECT of ^{99m}Tc-DMSA uptake by the kidneys. *J Nucl Med*. 2000 Jun;41(6):1025–9.

72. Levey AS, Inker LA. GFR Evaluation in Living Kidney Donor Candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr;28(4):1062–71.
73. Cochat P, Febvey O, Bacchetta J, Bérard E, Cabrera N, Dubourg L. Towards adulthood with a solitary kidney. *Pediatr Nephrol*. 2019 Nov;34(11):2311–23.
74. Glasscock RJ, Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2009;120:419–28.
75. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*. 1981 Jul;241(1):F85–93.
76. Brenner BM, Lawler E V, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*. 1996 Jun;49(6):1774–7.
77. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, Spreeuwenberg MD, van Wijk JAE. Renal injury in children with a solitary functioning kidney--the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011 May;26(5):1533–41.
78. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int*. 2009 Sep;76(5):528–33.
79. Schreuder MF. Life with one kidney. *Pediatr Nephrol*. 2018 Apr;33(4):595–604.
80. Cozzi DA, Ceccanti S, Cozzi F. Unilateral Wilms tumor: The relevance of pre- and postnephrectomy evaluation of renal function. Vol. 65, *Pediatric blood & cancer*. United States; 2018. p. e26971.
81. Basturk T, Koc Y, Ucar Z, Sakaci T, Ahbap E, Kara E, et al. Renal Damage Frequency in Patients with Solitary Kidney and Factors That Affect Progression. *Int J Nephrol*. 2015;2015:876907.
82. Rugiu C, Oldrizzi L, Lupo A, Valvo E, Loschiavo C, Tessitore N, et al. Clinical features of patients with solitary kidneys. *Nephron*. 1986;43(1):10–5.
83. Gomez RA, Sequeira Lopez ML, Fernandez L, Chervavsky DR, Norwood VF. The maturing kidney: development and susceptibility. *Ren Fail*. 1999;21(3–4):283–91.
84. Bailey S, Roberts A, Brock C, Price L, Craft AW, Kilkarni R, et al. Nephrotoxicity in survivors of Wilms' tumours in the North of England. *Br J Cancer*. 2002 Nov;87(10):1092–8.
85. Cozzi DA, Ceccanti S, Frediani S, Mele E, Cozzi F. Renal function adaptation up to the fifth decade after treatment of children with unilateral renal tumor: a cross-sectional and longitudinal study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Sep;60(9):1534–8.
86. Daw NC, Gregornik D, Rodman J, Marina N, Wu J, Kun LE, et al. Renal function after ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy, nephrectomy and radiotherapy in children with Wilms tumour. *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(1):99–106.
87. Breitz H. Clinical aspects of radiation nephropathy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2004 Jun;19(3):359–62.
88. Zhao W, Robbins MEC. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications. *Curr Med Chem*. 2009;16(2):130–43.
89. Reulen RC, Bright CJ, Winter DL, Fidler MM, Wong K, Guha J, et al. Pregnancy and Labor Complications in Female Survivors of Childhood Cancer: The British Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Nov;109(11).

90. Wikstad I, Pettersson BA, Elinder G, Sökücü S, Aperia A. A comparative study of size and function of the remnant kidney in patients nephrectomized in childhood for Wilms' tumor and hydronephrosis. *Acta Paediatr Scand*. 1986 May;75(3):408–14.
91. Holmlund-Suila E, Koskivirta P, Metso T, Andersson S, Mäkitie O, Viljakainen HT. Vitamin D deficiency in children with a chronic illness-seasonal and age-related variations in serum 25-hydroxy Vitamin D concentrations. *PLoS One*. 2013;8(4):e60856.
92. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*. 2002 May;30(5):771–7.
93. Jackmann N, Mäkitie O, Harila-Saari A, Gustafsson J, Nezirevic Dernroth D, Frisk P. Vitamin D status in children with leukemia, its predictors, and association with outcome. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Apr;67(4):e28163.
94. Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(6):266–9.
95. Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin d predict body mass index in the population of Northern Norway. *J Nutr*. 2003 Jan;133(1):102–6.
96. Caron-Jobin M, Morisset A-S, Tremblay A, Huot C, Légaré D, Tchernof A. Elevated serum 25(OH)D concentrations, vitamin D, and calcium intakes are associated with reduced adipocyte size in women. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Jul;19(7):1335–41.
97. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911–30.
98. Plesner JL, Dahl M, Fonvig CE, Nielsen TRH, Kloppenborg JT, Pedersen O, et al. Obesity is associated with vitamin D deficiency in Danish children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Jan;31(1):53–61.
99. Vimalleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001383.
100. Looker AC, Gunter EW. Hypovitaminosis D in medical inpatients. Vol. 339, *The New England journal of medicine*. United States; 1998. p. 344–6.
101. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1997;7(5):439–43.
102. Brown AJ. Therapeutic uses of vitamin D analogues. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2001 Nov;38(5 Suppl 5):S3–19.
103. Ritter CS, Armbrrecht HJ, Slatopolsky E, Brown AJ. 25-Hydroxyvitamin D(3) suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney Int*. 2006 Aug;70(4):654–9.
104. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun;90(6):3215–24.
105. Monk RD, Bushinsky DA. Making sense of the latest advice on vitamin D therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;22(6):994–8.
106. Ginde AA, Wolfe P, Camargo CAJ, Schwartz RS. Defining vitamin D status by secondary hyperparathyroidism in the U.S. population. *J Endocrinol Invest*. 2012 Jan;35(1):42–8.

107. Scarpace PJ. Decreased receptor activation with age. Can it be explained by desensitization? *J Am Geriatr Soc*. 1988 Nov;36(11):1067–71.
108. Arabi A, Baddoura R, El-Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Age but not gender modulates the relationship between PTH and vitamin D. *Bone*. 2010 Aug;47(2):408–12.
109. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front Horm Res*. 2018;50:1–13.
110. Patel SR, Ke HQ, Vanholder R, Koenig RJ, Hsu CH. Inhibition of calcitriol receptor binding to vitamin D response elements by uremic toxins. *J Clin Invest*. 1995 Jul;96(1):50–9.
111. Inda Filho AJ, Melamed ML. Vitamin D and kidney disease: what we know and what we do not know. *J Bras Nefrol 'orgao Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol*. 2013;35(4):323–31.
112. Solarin AU, Nourse P, Gajjar P. Vitamin D status of children with moderate to severe chronic Kidney Disease at a Tertiary Pediatric Center in Cape Town. *Saudi J kidney Dis Transplant an Off Publ Saudi Cent Organ Transplantation, Saudi Arab*. 2019;30(4):781–94.
113. Hukins DWL, Nelson M, Research. S for BP, Meeting. The Ageing spine. In Manchester: Manchester University Press; 1987.
114. Du BX, Liu Y, Meng LF. Dielectric breakdown properties of biodegradable polyethylene film immersed in contamination solution. *Cailiao Gongcheng/Journal Mater Eng*. 2009;6(7):23–31.

8. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI

T.C

İSTANBUL VALİLİĞİ

İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Araştırma ve Uygulama Merkezi(SAUM)

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Tarih: 10.03.2020

Sayı: 2717

Konu: Onay Yazısı

Doç. Dr. Dildar Bahar GENÇ

“Wilms tümörü nedeniyle nefrektomi uygulanan ve kemoterapi alan hastalarda aktif Vitamin D konversiyonun ve kemik sağlığı parametrelerinin değerlendirilmesi” isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Yüksel Altuntaş

Etik Kurul Başkanı

EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin	Onur KÜÇÜKÖZER
Adı Soyadı:	0536 878 67 25
Telefon:	onurkucukozer@gmail.com
E-Posta:	
Uzmanlık Dalı:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	01-08-2016
Uzmanlık Eğitimi Bitirme Tarihi:	22-08-2020
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof. Dr. Nafiye URGANCI
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doç. Dr. Dildar Bahar GENÇ 0532 420 68 50 baharbeker@yahoo.com

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)

Wilmstümörü nedeniyle nefrektomi uygulanan ve kemoterapi alan hastalarda aktif Vitamin D konversiyonun ve kemik sağlığı parametrelerinin değerlendirilmesi

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

Wilms tümörü nedeniyle nefrektomi ve kemoterapi uygulanan hastalarda 25 hidroksi vitamin D'nin 1-25 dihidroksi vitamin D'ye dönüşümü (hidroksilasyonu) etkilenmekte midir?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Vücudumuzda aktif D vitamini üretimi böbreklerde gerçekleşmektedir. Soliter böbrekli olgularda 1,25 dihidroksi vitamin D düzeyi ve ilgili parametre düzeyleri üzerine etkilerine dair çalışmalar son derece nadir olmakla birlikte yapılan çalışmalarda erken dönem kreatinini normal olan böbrek yetmezliği olgularında, böbrek vericisi olup tek böbrek ile yaşamını sürdüren olgularda aktif D vitamini konversiyonun bozulduğu bilinmektedir. Ancak onkolojik bir nedene bağlı nefrektomi yapılan ve kemoterapi alan hastalarda 25 hidroksi vitamin D'nin 1-25 dihidroksi vitamin D'ye dönüşümünün etkilenme durumu ve kemik sağlığı parametreleri üzerine araştırılan çalışma bulunmamaktadır.

D vitamini onkoloji hastalarında hem osteoporoza meyilin mevcut olması hem de kemik metabolizması dışında D vitamininin anti-kanserojen etkilerinden dolayı tedavide de rolü olmasından dolayı ayrıca önem

arz etmektedir. Bu nedenle tüm onkoloji hastalarında 25 hidroksi vitamin D ; nefrotoksik yoğun kemoterapi almış olan tek böbrekli Wilms tümörü hastalarında ise ek olarak Aktif D vitamini rutin olarak polikliniğimizde bakılmaktadır.

Çalışmamızda; “Wilms tümörü nedeniyle nefrektomi yapılan hastalarda aktif D vitamini düzeyi ve ilgili parametreler üzerine ilişkisi nedir?” sorusuna cevap aranmaktadır. Tek böbrekli Wilms tümörü tanılı hastalarında kemoterapinin de nefrotoksik etkisi olabileceğinden ayrıca çocuk nefroloji polikliniğinden doğumsal soliter böbreği olan olgular çalışmaya dahil edilecektir. Çalışmamızın sağlıklı kontrol grubunu hastanemize aşı, masum üfürüm, rutin sağlık taraması, okul raporu alımı gibi sebeplerle başvuran, D vitamini dönüşümünü etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü olmayan olgular oluşturacaktır. Aktif vitamin D konversiyonun ve kemik sağlığı parametrelerinin etkilendiği gösterilirse bu hastalarda, hastaların uzun vadeli kemik yan etkileri açısından taranması ve gerekirse replasman yapılması gerektiği ortaya bu çalışmamız sayesinde konacaktır.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Wilmstümörü nedeniyle nefrektomi yapılan hastalarda aktif D vitamini düzeyi ve kemik sağlığı parametreleri üzerine ilişkisi

4-Hipotez (Hypothesis)

Wilmstümörü nedeniyle tedavisi tamamlanan hastalarda uygulanmış olan nefrektominin ve kemoterapinin 1,25dihidroksi vitamin D düzeyi ve ilgili parametre düzeyleri üzerine etkisi vardır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Prospektif/ Kesitsel ve Olgu-Kontrol Çalışmaları

6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)

0-18 yaş arası tanı almış, Çocuk onkoloji polikliniğinden Wilmstümörü nedeniyle nefrektomi uygulanmış, en az 6 aydır tedavi almamış, remisyonda izlenmiş, wilms tümörlü hastaların rutin takipleri kapsamında aktif vitamin D düzeyine bakılmış hastalar dahil edilecektir. Ek olarak Çocuk nefroloji polikliniğinden doğumsal soliter böbreği olan olgular çalışmaya dahil edilecektir. Çalışmamızın sağlıklı kontrol grubunu hastanemize aşı, masum üfürüm, rutin sağlık taraması, okul raporu alımı gibi sebeplerle başvuran, D vitamini dönüşümünü etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü olmayan olgular oluşturacaktır.

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome)

Wilmstümörü nedeniyle nefrektomi yapılan hastalarla onkolojik olmayan nedenlere bağlı soliter böbreği olan, 0-18 yaş arası çocukların parathormon, 25 hidroksi vitamin D, 1-25 dihidroksi vitamin D düzeyi ve kalsiyum, fosfor, alkalenfosfataz düzeyleri ve tam idrar tahlili sonuçları

9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)

Çalışmamız, tek merkezli prospektif klinik araştırma olarak tasarlanmıştır. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve

Araştırma Hastanesine Başvurmuş, 0-18 yaş arasındaki, Çocuk onkoloji polikliniğinden Wilmstümörü nedeniyle nefrektomi uygulanmış, en az 6 aydır tedavi almamış, remisyonda izlenmiş, Wilms tümörlü hastaların rutin takipleri kapsamında aktif vitamin D düzeyine bakılmış hastalar ve ek olarak Çocuk nefroloji polikliniğinden doğumsal soliter böbrek nedeni ile izlemde olan olgular çalışmaya dahil edilecektir. Çalışmamızın sağlıklı kontrol grubunu hastanemize aşı, masum üfürüm, rutin sağlık taraması, okul raporu alımı gibi sebeplerle başvuran, D vitamini dönüşümünü etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü olmayan olgular oluşturacaktır. Aktif D vitamini tedavisi kullanmış veya kullanmakta olan hastalar, bilinen raşitizm tanısı olan hastalar, kemoterapisi halen devam etmekte olan hastalar, bilinen böbrek yetersizliği olan hastalar, D vitamini dönüşümünü etkileyebilecek ilaç kullanmış veya kullanmakta olan hastalar çalışmamıza dahil edilmeyecektir. Takip edilen olgu sayısı göz önünde bulundurulduğunda tahmini olarak 25 adet Wilms tümörü nedeniyle nefrektomi uygulanmış hasta, 25 adet doğumsal soliter böbreği olan hasta ve 25 adet sağlıklı kontrol grubundan hasta alınması planlanmaktadır. Hastaların genel fizik muayene bulgularının yanı sıra üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalenfosfataz, 25 hidroksi vitamin D, parathormon, 1-25 dihidroksi vitamin D ve tam idrar tahlili laboratuvar bulguları değerlendirilecektir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)

0-18 yaş arasında olan, hastanemiz çocuk onkoloji polikliniğinden Wilmstümörü nedeniyle nefrektomi uygulanmış, en az 6 aydır tedavi almamış, remisyonda izlenmiş, Wilms tümörlü hastaların rutin takipleri kapsamında aktif vitamin D düzeyine bakılmış 25 adet hasta, çocuk nefroloji polikliniğinden doğumsal soliter böbrek nedeni ile izlemde olan 25 adet olgu ve 25 adet sağlıklı kontrol grubundan hasta alınması planlanmaktadır. Takip edilen olgu sayısı göz önünde bulundurulduğunda ve daha önceki başvuru sayılarına bakıldığında, tahmini olarak çalışmaya dahil edilmesi planlanan denek sayısı 75'dir. Bu konuda daha önce yapılmış bir araştırma olmadığı için aktif D vitamini yetersizliğinin öngörülen bir oranı bulunmadığı için power analiz yapılamamaktadır. Kliniğimizde tedavisi biten tüm Wilms tümörlü hastaların dahil edilmesi planlanmıştır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanılacak. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilecek. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı koşulda Student-t Test, sağlanmadığı koşulda Mann Whitney U testi ile karşılaştırılacak. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare Analizi ile test edilecek. İlişkiler parametrik test koşulları sağlandığında Pearson korelasyon Analizi ile parametrik test koşulları sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelenecek. Belirleyici faktörler Lojistik Regresyon Analizi ile incelenecek. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilecek.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Hastalarımızdan alınacak olan rutin biyokimya ve tam idrar tetkiki kapsamında kan alınırken çalışmamızda bakılacak olan 1-25 dihidroksi vitamin D düzeyi için 1 adet ekstra biyokimya tüpüne 3 cc kan materyali alınacaktır. Hastalara herhangi bir ek girişimsel işlem uygulanmayacağı için ağırlı ekstra bir işleme hastalar maruz bırakılmayacaktır. Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alınacaktır. Uzmanlık tezi olarak planlanan bu araştırma Helsinki deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun, denek araştırma etik kurulları ile çalışmamaktadır.

13- Anahtar kelimeler (Keywords)

Wilms, böbrek, agenezi, vitamin-D, kemik

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular “neden ve nasıl” içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontROLSÜZ, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (StudySetting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir.Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecendaryOutcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/nocaesarean, bloodloss $\geq$ 500mL/bloodloss<500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, bloodloss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of eventsoccurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Studyprocedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Keywords): MesH (MedicalSubjectHeading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

EK 3: HASTA TAKİP FORMU

1- Genel Bilgiler

Adı Soyadı:

Protokol No:

Tc :

Telefon:

Doğum Tarihi:Yaş :

Başvuru tarihi :

2- Fizik Muayene

Yaş:

Cinsiyet: 1) Kız

2) Erkek

Ağırlık: _____ kg

Boy: _____ cm

Ağırlık persentil:

Boy persentil:

Vücut yüzey alanı(m²) :

Tansiyon (mm/hg) :

3-Özgeçmiş

PrimerTanı:

Tanı Tarihi :

Nefrektomi tarihi:

Son kemoterapi alım tarihi:

Nüks:

4-Laboratuar

Üre: Kreatinin: Schwartz GFR: Kalsiyum: Fosfor:

Alp: Parathormon: 25 hidroksi vitamin D:

1-25 hidroksi vitamin D:Tit:

5- Tedavi

Radyoterapi:

Kemoterapi:

Aldığı ilaçlar:

EK 4: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇOCUKLARDA YAPILACAK BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

*Yapmayı planladığımız bilimsel bir araştırmaya katılman konusunda izin almak için sizi buraya davet ettik. Bu konuda bir karar vermeden önce, yapılacak araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtan bu belge sizin için hazırlanmıştır. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Araştırmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Bu belgeyi okuyup anlamanızda bir sorun ile karşılaşsanız, gerekli gördüğünüz her zaman bizden veya yasal bir temsilcinizden yardım alabilirsiniz. Karar aşamasına gelmeden önce bu konu ile ilgili her türlü yardım ve süreyi bizden isteyebilirsiniz.*

1. ARAŞTIRMANIN ADI

Wilmstümörü nedeniyle tek böbreği alınmış olan ve kemoterapi alan hastalarda aktif Vitamin D dönüşümünün ve kemik sağlığı parametrelerinin değerlendirilmesi

2. ARAŞTIRMANIN AMACI

Wilms tümörü çocukluk çağı kanserlerinin %6'sini oluşturur ve çocuklarda görülen böbrek kanserlerinin %95'inden fazlası Wilms tümörü olarak izlenmektedir. Günümüzde Wilms tümörünün tedavisinin temelinde cerrahi olarak tek böbreğin alınmasının yanı sıra kemoterapi ve radyoterapi tedavilerinden biri veya birkaçı birlikte kullanılır. D vitamini, kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan bir hormondur. Beslenme ve güneş ışınları ile elde edilen D vitaminin vücudumuzda olarak aktif ve çalışır formuna dönüşmesi için iki basamak gereklidir. Bahsedilen bu basamaklardan ikincisi ağırlıklı olarak böbrekte bulunan bir enzim aracılığıyla gerçekleşmektedir. Tek böbrekli olgularda aktif vitamin D düzeyi ve ilgili parametre düzeyleri üzerine etkilerine dair çalışmalar son derece nadirdir. Ancak kanserden dolayı bağlı tek böbreği alınmış olan ve kemoterapi alan hastalarda vitamin D'nin aktif çalışır formuna dönüşümünün etkilenme durumu ve kemik sağlığı üzerine araştırılan çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda; "Wilmstümörü nedeniyle tek böbreği alınmış hastalarda aktif D vitamini düzeyi ve ilgili parametreler üzerine ilişkisi nedir?" sorusuna cevap aranmaktadır.

Bu araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda hastanın sadece üç adet tüp kan numunesi ve bir adet kap idrar numunesi alınacak, ek girişim ve işlem yapılmayacaktır.

Tek böbreği alınmış olan hastaların kemik parametreleri üzerindeki negatif etkinin erken saptanmasına ve tedavisine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Gereken diğer tetkikler ve muayene için tarafınıza ve güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurumdan ücret talep edilmeyecektir.

3. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Çalışmamız, tek merkezli prospektif klinik araştırma olarak tasarlanmıştır. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvurmuş, 0-18 yaş arasındaki Çocuk onkoloji polikliniğinden Wilmstümörü nedeniyle tek böbreği alınmış olan, en az 6 aydır tedavi almamış, kanser ile ilgili tablosu düzelmekte olarak izlenmiş, Wilms tümörlü hastaların rutin takipleri kapsamında aktif vitamin D düzeyine bakılmış hastalar ve ek olarak Çocuk nefroloji polikliniğinden doğuştan tek böbrek nedeni ile izlemde olan olgular çalışmaya dahil edilecektir. Çalışmamızın sağlıklı kontrol grubunu hastanemize aşı, masum üfürüm, rutin sağlık taraması, okul raporu alımı gibi sebeplerle başvuran, D vitamini dönüşümünü etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü olmayan olgular oluşturacaktır. Aktif D vitamini tedavisi kullanmış veya kullanmakta olan hastalar, bilinen raşitizm tanısı olan hastalar, kemoterapisi halen devam etmekte olan hastalar, bilinen böbrek yetersizliği olan hastalar, D vitamini dönüşümünü etkileyebilecek ilaç kullanmış veya kullanmakta olan hastalar çalışmamıza dahil edilmeyecektir. 25 adet Wilms tümörü nedeniyle tek böbreği alınmış olan uygulanmış hasta, 25 adet doğumsal tek böbreği olan hasta ve 25 adet sağlıklı kontrol grubundan hasta alınması planlanmaktadır. Hastaların genel fizik muayene bulgularının yanı sıra üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalenfosfataz, 25 hidroksi vitamin D, parathormon, 1-25 dihidroksi vitamin D ve tam idrar tahlili laboratuvar bulguları değerlendirilecektir. Doğuştan tek böbrekli olgu grubu ve sağlıklı kontrol grubundan alınacak olan üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalenfosfataz, 25 hidroksi vitamin D, parathormon tetkikleri için her hastadan için 2 adet turuncu kapaklı tüpe 3 cc tam kan materyalinin ve alınacak olan tam idrar tahlili 3 cc idrar örneğinin 1 adet steril idrar kabına alınması ve örneklerin hastanemiz

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi merkez biyokimya laboratuvarında çalışılması için uygun koşullarda transferinin yapılması; 1-25 dihidroksi vitamin D düzeylerinin çalışılması içinse her hastadan için 1 adet turuncu kapaklı tüpe 2 cc tam kan materyalinin alınarak santrifüj edildikten sonra eksi 20 derecede saklanması ve İstanbul/Şişli adresindeki Ahenk laboratuvarları merkezine ELISA yöntemiyle çalışılmak üzere uygun koşullarda transferinin yapılması planlanmıştır. Bu süreçte kreatinin değeri; Schwartz denkleminde göre böbrek yetersizliği düşündüren olgularda 24 saatlik idrarla kreatininklerensi ölçülerek değerlendirilecektir.

4. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Çalışmaya katılmanın getirebileceği ekstra olası bir risk yoktur.

5.ÇALIŞMAYA KATILMANIN GETİREBİLECEĞİ FAYDALAR

Onkoloji hastalarında uzun vadede kemik sağlığının olumsuz etkilendiği bilinmektedir. Ama Wilms tümörlü hastaların özel durumundan dolayı bu negatif etki daha erken yaşanabilir. Çalışmamızla bu durumun düzeltilmesi hedeflenmektedir. Wilmstümörü nedeniyle tek böbreği alınmış hastaların uygulanmış olanböbreğin alım işleminin kemik parametreleri üzerindeki negatif etkinin erken saptanmasına ve tedavisine katkı sağlayacağını ve uygulanmış olan kemoterapininvücudumuzdaki hücrelere zarar verici etkisinin de ek olarak araştırılacak olmasının bilime ek katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

6. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya çocuğunuzun/ vasisi olduğunuz çocuğun katılması için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

7. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Bu çalışmaya katılmanız nedeniyle çalışma ile ilgili herhangi bir rahatsızlığa maruz kalırsanız bu durum inceleme ile belirlendikten sonra bu etkiler ile ilgili masraflarınız resmi ya da özel sağlık sigortası kapsamında olup olmamanıza bakılmaksızın araştırmacılar tarafından karşılanacaktır.

8. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU

Çocuğunuzun bu çalışmaya katılımı tümüyle gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışma sırasında herhangi bir zamanda herhangi bir ceza görmeden ya da yarar kaybına uğramadan çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Araştırmaya katılmayı istememeniz ve araştırmadan ayrılmanız durumunda hastalığınız ile ilgili her türlü tedavi ve girişim eksiksiz yapılmaya devam edecek, size yaklaşımımızda hiçbir değişiklik olmayacaktır. Ancak araştırmadan ayrılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir. Ayrıca çocuğunuzun çalışmaya katılımına çalışma doktoru sizin onayınız olmadan son verebilir.

9. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

10. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Çocuğunuza bu araştırma hakkında anlayacağı şekilde bilgilendirme yapılacak ve araştırmaya katılımı için rızası alınacaktır. Araştırma süresince elde edilen çocuğunuzla ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnız bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz

İstediğinizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:

Doç. Dr. Dildar Bahar GENÇ

Cep:0532 420 68 50

Asist. Dr. Onur KÜÇÜKÖZER

Cep:0536 878 67 25

12. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

2 ay

13. ARAŞTIRMAYA KATILIMASI BEKLENEN TAHMİNİ GÖNÜLLÜ SAYISI

25 adet Wilms tümörü nedeniyle tek böbreği alınmış ve Çocuk Onkoloji polikliniğinden takip edilmiş hasta, 25 adet doğumsal tek böbreği olan ve Çocuk Nefroloji polikliniğinden takip edilen olgu ve 25 adet sağlıklı kontrol grubundan olgu alınması planlanmaktadır.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Bilgilendirilmiş gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Yukarıda belirtilen araştırmaya başlanmadan önce; bana verilmesi gereken bilgileri içeren 3 sayfalık yazılı belgeyi okudum. Konu ile ilgili açıklamaları dinledim. Aklıma gelen her tür soruyu sordum ve yanıtlarını aldım. Yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları anladım. Karar vermem için bana yeterli zaman tanınmıştır.

Belirtilen araştırmaya katılma kararımı hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın verdim. Araştırmadan istediğim zaman gerekçeli gerekçesiz olarak ayrılabilceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmayı gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu belgenin imzalanması ile mevcut yasaların bana sağladığı hakların saklı kalacağını biliyorum. Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Hastanın Adı Soyadı:

Hastanın İmzası :

Hastanın Yasal Temsilcisinin Adı:

Hastanın Yasal Temsilcisinin İmzası:

Tarih:

Hastanın Adresi:

Hastanın Telefonu:

Bilgilendirilmiş onayı alan kişinin adı:

Bilgilendirilmiş onayı alan kişinin imzası:

Tarih:

9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Bu bölümde belirtilen tüm iletişim bilgilerinin güncel ve ulaşılabilir olması gerekmektedir.

Adı Soyadı	Onur KÜÇÜKÖZER
Akademik unvan/pozisyon	Asistan hekim
Görev yeri	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Telefon numarası	0536 878 67 25
E-posta adresi	onurkucukozer@gmail.com

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Bu bölümde mezun olunan üniversite ve sonrasındaki eğitim bilgilerinizi yazınız. Derece bölümü Uzmanlık, Doktora, Yüksek Lisans vb. şekilde belirtilmelidir.

Yıl	Bölüm	Kurum	Derece
2015	Tıp Fakültesi	Yeditepe Üniversitesi	

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığınız kurum/kuruluşları tarih sırasına göre yazınız.

Tarih Aralığı	Kurum	Görev
2015-2016	Arnavutköy Toplum Sağlığı Merkezi	Pratisyen hekim
2016-Halen	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği	Asistan hekim

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Bu bölümdeki bilgiler tarih sırasına göre yazınız.

1. İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında alınan eğitim/sertifika bilgileri: <i>Aldığınız eğitime dair bir sertifika varsa lütfen bir kopyasını ekleyiniz.</i>		
Eğitim/sertifika adı ve eğitim yeri	Tarih	
2. Görev alınan klinik araştırma bilgileri: <i>Görev olarak Sorumlu Araştırmacı, Yardımcı Araştırmacı, Koordinatör, Saha Görevlisi, İzleyici(Monitör), Eczacı vb. olarak belirtilmelidir.</i> <i>Bu bölümdeki bilgiler tarih sırasına göre yazınız.</i>		
Klinik araştırma	Tarih Aralığı	Görev

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

Yukarıda beyan ettiğim bilgilerin doğru ve güncel olduğunu ve klinik araştırmaların yürütülmesine ilişkin ilgili mevzuat hükümlerine ve iyi klinik uygulamalarına uyacağımı kabul ve beyan ederim.

Ad Soyadı	Onur KÜÇÜKÖZER
Tarih (gün/ay/yıl olarak)	28.02.2020
İmza	