



**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**KANUNİ SULTAN SULEYMAN**  
**SAĞLIK UYGULAMA ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**KRONİK BBBREK HASTALIĞI TANILI ÇOCUKLARIN**  
**PLAZMA FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR-23 VE KLOTHO**  
**KONSANTRASYONU İLE KALP FONKSİYONLARI**  
**ARASINDAKİ İLİşKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. HİLAL GÜNGÖR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL

2020





**T.C.**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN**

**SAğLIK UYGULAMA ARAşTIRMA MERKEZİ**

**ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK HASTALIğI TANILI ÇOCUKLARIN PLAZMA  
FİBROBLAST GROWTH FAKTÖR-23 VE KLOTHO KONSANTRASYONU  
İLE KALP FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİşKİNİN  
DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. HİLAL GÜNGÖR**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. KAZIM ÖZTARHAN**

**( TIPTA UZMANLIK TEZİ )**

**İSTANBUL  
EYLÜL - 2020**

## BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Dr. Hilal GÜNGÖR

Eylül-2020

## ÖZET

**Amaç:** Pediatrik yaş grubunda prevelansı gittikçe artan kronik böbrek hastalığının, etkin tedavi yöntemleri ile günümüzde mortalitesi azalmakta ancak komplikasyonlarının görülme sıklığı ise artmaktadır. Kardiyovasküler disfonksiyon bu hastalığın en önemli ölüm nedenidir. Son yıllarda yapılan prelinik ve klinik çalışmalar ile fosfor metabolizmasından sorumlu FGF-23 ve koreseptörü  $\alpha$ -Klotho'nun; kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri arasında pozitif yönlü ilişki olduğu belirtilmektedir. Kronik böbrek hastalığında plazmada artan FGF-23 ve azalan  $\alpha$ -Klotho düzeyleri ile kardiyovasküler disfonksiyon (sol ventrikül hipertrofisi, endotel disfonksiyonu, kalp yetmezliği) arasındaki ilişkiyi değerlendirip, hastalık gelişmeden önce ölçülebilir bir marker bulmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman SUAM – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı; Çocuk Nefroloji kliniğinden kronik böbrek yetmezliği tanısı ile 2018-2020 yılları arasından takip edilen 66 çocuk hasta ile 30 sağlıklı kontrol değerlendirilmeye alınarak yapıldı. Hastaların boy-kilo-tansiyon-kalp atm hızı ölçümleri not alındı; kan değerleri (biyokimyasal parametreleri [üre, kreatinin, sistatin C, sodyum, potasyum, fosfor, magnezyum, D vitamini, parathormon, demir, ferritin, albumin, C-reaktif protein, pro-BNP, troponin-T, HDL, LDL, kolesterol, trigliserid], kan gazında ph-hco<sub>3</sub>, hemogram ve FGF-23,  $\alpha$ -Klotho), spot idrarda fosfor, kreatinin değerleri tetkik edildi. Doppler ultrasonografi ile sağ ve sol karotis arter intima-media kalınlık ölçümü yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme (M-mode, Pulse Wave Doppler, Doppler Tissue Imaging) yapıldı. Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

**Bulgular:** G1-G2 grubu için yaş ortalaması 10,4 yıl, G3-G4-G5 grubu için ise 9,17 yıl, kız/erkek oranı ise %40,2/%59,7 saptandı. Boy, kilo ve vücut kitle indeksleri hasta grubunda anlamlı derecede düşük, yaşlarına göre persentil eğrilerini yakalayamadıkları görüldü. Mevcut hipertansiyon durumu değerlendirildiğinde ise hasta grubunun hem sistolik hem de diastolik tansiyon değerlerinin sağlıklılarından yüksek ve hipertansif olduğu görüldü. Biyokimyasal değerlendirmede kronik böbrek hastalığı sürecinde literatürde belirtildiği gibi üre, kreatinin, sistatin c, fosfor ve parathormonda yükseklik; kalsiyum, bikarbonat ve

albumin deęerlerinde dūřuklūk ve hemogramda kronik inflamasyon ve anemi lehine sonuçlar saptandı. D vitamini deęerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Fraksiyonel fosfor ekskresyonunda ise ileri evre hasta grubunda en yūksək deęer gōzlendi. FGF-23 deęerlerinin hastalığın evresi ilerledikçe arttığı ve  $\alpha$ -Klotho deęerinin ise azaldığı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduęu saptandı. Saę ve sol karotis arter intima-media kalınlık deęerlendirmesinde ise saęlıklı gruba gōre hasta gruplardaki artış istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı. Hasta gruplarında kardiyovaskūler hastalık risklerinin ve miyokard hasarının arttığına gōsteren pro-BNP, troponin-T yūkseklięi ve dislipemi saptandı. Ekokardiyografik deęerlendirme M-mode, Pulse Wave Doppler ve doku Doppler teknikleri ile yapıldı. M-mode deęerlendirmelerde kalp boyutlarında evre ilerledikçe kūūlme saptandı. Bu durumu; būyūme geliřme gerilięi ile baęlantılı olup, ileri evrelerde vki deęerlerinin saęlıklı gruba gōre istatistiksel anlamlı dūřuk saptanması desteklemektedir. EF, KF deęerlerinde anlamlı farklılık olamaması, miyokard üzerinde global bir bozulmanın olmadığını gōstermektedir. Pulse Wave ve doku Doppler ekokardiyografi verileri deęerlendirildięinde, saę ventrikūl, interventriūler septum ve sol ventrikūlde belirgin diyastolik fonksiyon kaybı ve sol ventrikūlde sistolik fonksiyon kaybı olduęu gōrūldū. Ayrıca pulmoner arter geç diyastolik akım parametresi deęerlendirildięinde, saę ventrikūl diyastolik fonksiyon kaybını destekleyen istatistiksel anlamlı veriler saptandı.

**Sonuç:** Kronik bōbrek hastalığı çocukluk yař grubu için aynı zamanda bir halk sağlığı problemi olup en önemli mortalite nedeni kardiyovaskūler hastalıklardır. Çalışmamızda, kronik bōbrek hastalığı seyrinde artan FGF-23' ūn hastalığın evresinin ilerlemesi sonucu bozulan kalp fonksiyonları ile ilişkili olduğunu gōsterdik. İleriki dōnemlerde tarama testi olarak kullanılabilmesi adına çok merkezli her evreden daha fazla sayıda hasta grubu ile yapılmasını ve kronik bōbrek hastalığı nedeniyle takip ettiğimiz çocuklarımıza bōbrek fonksiyonlarındaki dūřme dalgaları ile eř zamanlı kardiyovaskūler sistem değerlendirmesi yapılmasını ve gereken önlemin alınmasını önermekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Kronik bōbrek hastalığı, kardiyovaskūler disfonksiyon, sol ventrikūl hipertrofisi, kalp yetmezlięi, FGF- 23,  $\alpha$ -Klotho

**EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PLASMA  
FIBROBLAST GROWTH FACTOR -23 AND  $\alpha$ - KLOTHO  
CONCENTRATION AND CARDIAC FUNCTIONS  
IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**ABSTRACT**

**Objective:** Although the prevalence of chronic renal disease is increasing in the pediatric age group with effective treatment modalities, the incidence of its complications is increasing despite the decrease in mortality. Cardiovascular dysfunction is the most important cause of death of this disease. FGF - 23 and co - receptor  $\alpha$  - Klotho, which are involved in bone - phosphorus metabolism and whose studies have increased in recent years, have proven their effects on the cardiovascular system through theoretical and animal experiments. The effects of FGF-23 and its co-receptor  $\alpha$ -Klotho on the cardiovascular system have been proven by preclinical and clinical studies, which are involved in bone-phosphorus metabolism. In the course of chronic kidney disease, while FGF-23 increases in plasma,  $\alpha$ -Klotho levels decrease. We aimed to evaluate the relationship between FGF-23 and its co-receptor  $\alpha$ -Klotho and cardiovascular dysfunction (left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, heart failure) and find a marker that can be measured before the disease develops.

**Methods:** This study was carried out by SBÜ Istanbul Kanuni Sultan Süleyman SUAM - Department of Child Health and Diseases; 66 pediatric patients and 30 healthy controls who were followed up between 2018-2020 with a diagnosis of chronic renal failure in the Pediatric Nephrology clinic were evaluated. Height-weight-blood pressure-heart rate measurements of the patients were noted; blood values (biochemical parameters; urea, creatinine, cystatin C, sodium, potassium, phosphorus, magnesium, vitamin D, parathyroid hormone, iron, ferritin, albumin, C-reactive protein, pro-BNP, troponin-T, HDL, LDL, cholesterol, triglyceride,  $\text{pH-HCO}_3$  in blood gas, hemogram and FGF-23, Klotho), spot urine phosphorus and creatinine values were examined. Right and left carotid artery intima-media thickness were measured by Doppler ultrasonography. Echocardiographic evaluation (M-mode, Pulse Wave Doppler, Doppler Tissue Imaging) was performed. This report was analyzed with the NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) package program.

**Results:** The mean age for the G1-G2 group was 10.4 years, for the G3-G4-G5 group it was 9.17 years, and the female / male ratio was 40.2% / 59.7%. It was observed that height, weight and body mass indexes of the patient group were significantly lower than their peers, and they could not catch the percentile curves. When the current hypertension status was evaluated, it was observed that both systolic and diastolic blood pressure values of the patient group were high and hypertensive in healthy subjects. In the biochemical evaluation, in the process of chronic kidney disease, as stated in the literature, high urea, creatinine, cystatin c, phosphorus and parathyroid hormone levels decreased, and hemogram examination revealed results in favor of chronic inflammation and anemia. There was no significant difference in vitamin D values. In the fractional phosphorus excretion, the highest value was observed in the advanced stage patient group. It was observed that FGF-23 values increased as the stage of the disease progressed, and the  $\alpha$ -Klotho value decreased, and a statistically significant difference was found between the groups. In the evaluation of right and left carotid artery intima-media thickness, a statistically significant increase was found in the patient groups compared to the healthy group. Pro-BNP, troponin-T elevation and dyslipemia were found in the patient groups, which increased the risk of cardiovascular disease. Echocardiographic evaluation was performed using M-mode, Pulse Wave Doppler and tissue Doppler techniques. In M-mode evaluations, the heart size decreased as the stage progressed. This situation; The fact that BMI values were found to be statistically significantly lower than the healthy group in the advanced stages supports the growth and development retardation. The lack of significant difference in EF and KF values indicates that there is no global deterioration on myocardium. When Pulse Wave and tissue Doppler echocardiographic data were evaluated, it was observed that there were significant diastolic function loss in the right ventricle, interventricular septum, left ventricle and impaired systolic functions in the left ventricle. In addition, when the pulmonary artery late diastolic flow parameter was evaluated, statistically significant data supporting right ventricular diastolic dysfunction were detected.

**Conclusion:** Chronic kidney disease is also a public health problem for the childhood age group and the most important cause of mortality is cardiovascular diseases. In our study, we showed that FGF-23, which increases in the course of chronic kidney disease, is associated with impaired cardiac functions as a result of the progression of the disease stage. In order to be used as a screening test in the

future, we recommend that it be performed with more patient groups than each stage, and that our children who are followed up due to chronic kidney disease should be evaluated with the cardiovascular system simultaneously with the decline in kidney functions and the necessary measures should be taken.

**Keywords: Chronic kidney disease, cardiovascular dysfunction, left ventricular hypertrophy, heart failure, FGF-23,  $\alpha$ -Klotho.**



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi çalışmamın tüm aşamalarında beni yönlendiren, bilgi birikimi ve tecrübesiyle her konuda bana destek olan yalnızca bir hoca değil bir abi gibi yanımda hissettiğim hayata dair öğütleri ve görüşü ile kalbimden minnettarlık duyduğum çok değerli hocam Doç.Dr. Kazım ÖZTARHAN'a,

Uzmanlık tezi çalışmamın FGF-23 ve Klotho analizinde yardımcı olan Doç.Dr.Asuman Gedikbaşı'na, karotis arter ultrasonografik ölçümlerinde yardımcı olan Dr. Ayşe Kalyoncu Uçar'a, istatistiksel analizinde yardımcı olan Dr.Rana Konyalıoğlu'na ve beraber çalışmaktan her zaman keyif aldığım çalışmamın mimarisinde yardımlarını eksik etmeyen çok değerli hocam Doç.Dr.Sevgi Yavuz'a;

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları branşında aldığım uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm servis, yoğun bakım ve poliklinik rotasyonları sırasında çalışma imkanı bulduğum İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinin başta tüm değerli öğretim üyelerine sonra başasistanlarına ve uzmanlarına;

Asistanlık sürecim boyunca yeri geldiğinde beraber gülüp beraber ağladığımız en stresli zamanlarda bile ekip ve aile olabilmenin önemini anlamamı sağlayan çok değerli asistan arkadaşlarıma;

İçimi ısıtan ve güven veren dostluklarıyla her zaman yanıbaşımdaya olan arkadaşlarıma; Dr. Merve ÇAKMAK ve Dr. Didem KALAYCI ATMACA'ya

Attığım her adımda beni sevgiyle kucaklayıp elimden tutan, bugünlere gelmemde emekleri büyük ve eşsiz olan çok sevgili annem EMİNE KARAOĞLU ve babam İSMAİL KARAOĞLU'na;

Yanımda olamasa da her anımda kalbimde var olan kardeşim İBRAHİM KARAOĞLU'na;

Kalbimden geçenleri, dilimden dökülemeyenleri, ruhumdan süzülenleri her zaman bilebilen; yorulduğumda omuzunda dinlendiğim; gözlerinde gülebildiğim neşe kaynağım; kız kardeşten öte herşeyim SENA KARAOĞLU'na

Hayatımdaki varlığıyla mesafelerin kalpler arasında asla bir ölçü olamayacağını, sevmeyi sevilmeyi öğrendiğim, beni her zaman destekleyen ve yanımda huzur bulduğum çok sevgili eşim MUSTAFA GÜNGÖR'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Hilal GÜNGÖR**

**Eylül-2020**

## **ÖZEL TEŞEKKÜR**

Bu çalışmanın gerçekleşebilmesi için buldukları  
maddi ve manevi kaynaktan dolayı ;

**TÜRK PEDIATRİ KURUMU DERNEĞİ'NE**

ve

**SBÜ İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SUAM**

**TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU'NA**

özel teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunarım.

**Dr. Hilal GÜNGÖR**

**Eylül-2020**

# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	II
ÖZET .....	III
ABSTRACT .....	V
TEŞEKKÜR .....	VIII
ÖZEL TEŞEKKÜR .....	IX
İÇİNDEKİLER .....	X
KISALTMALAR.....	1
TABLO DİZİNİ.....	3
ŞEKİL DİZİNİ .....	5
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	6
2. GENEL BİLGİLER .....	8
2.1.TANIM .....	8
2.2. TARİHÇE .....	11
2.3. EPİDEMİYOLOJİ .....	11
2.4. ETİYOLOJİ .....	13
2.4.1. Ürolojik/Tübülointerstisyel Hastalıklar .....	15
2.4.2. Kistik Böbrek Hastalıkları .....	16
2.4.3. Kronik Böbrek Yetmezliği Yapabilen Glomerüler Hastalıklar.....	17
2.4.3.1. Primer glomerülonefritler: .....	18
2.4.3.2. Sekonder glomerülonefritler: .....	19
2.4.4. Sistemik hastalıkların bir komplikasyonu olarak Kronik Böbrek Hastalığı.....	20
2.5. PATOFİZYOLOJİ .....	22
2.5.1. Renal Hastalıklarda Patofizyoloji .....	22
2.5.1.1. Glomerüler patofizyoloji:.....	23
2.5.1.1.a. Glomerüler extrakapiller patofizyoloji:.....	23
2.5.1.1.b. Podosit patofizyolojisi: .....	24
2.5.1.1.c. Sağlıklı nefronlarda maladaptif glomerüler yanıt:.....	25
2.5.1.2.a. Proteinlerin reabsorpsiyonu: .....	26
2.5.1.2.b. Tübüler hasarlanma – kronik böbrek hastalığının temeli olarak tübüler hasarlanma: .....	27
2.5.1.2.c. Sağlam nefronlarda maladaptif tübüler yanıt: .....	27
2.5.1.2.d. Hematürinin tetiklediği hasar:.....	28
2.5.1.3. Interstisyel patofizyoloji: .....	28
2.5.1.3.a. İntersyel inflamasyon:.....	28
2.5.1.3.b. İntersyel fibrozis: .....	29
2.5.1.3.c. Kılcal damar yapısındaki azalma : .....	31
2.5.1.3.d. Tübülointerstisyumun patofizyoloji : .....	32
2.5.1.4. Kronik böbrek hastalığına özel mediatörler: .....	33

2.5.1.4.a. Transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1 ) .....	33
2.5.1.4.b. Renin-anjiotensin-aldesteron sistemi: .....	36
2.5.1.4.c. Oksidatif stress: .....	37
2.5.1.4.d. Endotelin (ET): .....	39
2.5.1.4.e. MikroRNA (MiRNA): .....	40
2.5.1.4.f. Wnt hücre içi sinyal sistemi: .....	41
2.5.1.4.g. Hem-oksijenaz: .....	42
2.5.1.4.h. Asidik ve bazik denge: .....	43
2.5.2. Kardiyovasküler Sistem Hastalığının Oluşum Mekanizması: .....	44
2.5.3. Klotho .....	47
2.5.3.1. Membrana bağlı Klotho' nun fonksiyonları: .....	48
2.5.3.1.a. FGF23 Ko-reseptör: .....	48
2.5.3.1.b. Klotho ve FGF23' ün aracılık ettiği kemik-böbrek endokrin eksen: .....	50
2.5.3.2.a. Serum fosfat düzeyi ile insülin duyarlılığı ilişkisi: .....	52
2.5.3.2.b. Fosfat ve oksidatif stres ilişkisi: .....	53
2.5.3.2.c. Fosfat ve uzun yaşam ilişkisi: .....	54
2.5.3.3. Salgısal Klotho' nun fonksiyonları: .....	54
2.5.3.3.a. İyon kanal aktivitesinin düzenlenmesi: .....	54
2.5.3.3.b. Büyüme faktörlerinin sinyal iletim mekanizmalarının düzenlenmesi: .....	56
2.5.4. Fibroblast Büyüme Faktörleri (FGF) Ve Reseptörleri .....	57
2.5.4.1. FGF-23 .....	59
2.5.4.1.a. FGF 23 ve kardiyovasküler sistem: .....	63
2.5.4.1.b. FGF-23' ün kalp üzerindeki parakrin etkileri: .....	64
2.5.4.1.c. FGF-23 ve sol ventrikül hipertrofisi: .....	64
2.5.4.1.d. FGF-23 ve myokardiyal fibrozis: .....	67
2.5.4.1.e. FGF 23 ve endotel disfonksiyonu: .....	69
2.5.4.1.f. FGF 23 ve kronik inflamasyon: .....	70
2.5.4.1.g. FGF 23 ve renin-anjiotensin-aldesteron sistemi .....	71
<b>2.6. TANISAL DEĞERLENDİRME .....</b>	<b>73</b>
2.6.1. Konjenital Renal Hastalıklarda Genetik Analiz .....	75
<b>2.7. KLİNİK PREZENTASYON .....</b>	<b>76</b>
<b>2.8. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ KOMPLİKASYONLARI .....</b>	<b>77</b>
2.8.1. Kronik Böbrek Hastalığında görülen Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları .....	79
2.8.1.a. Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler risk faktörleri .....	80
<b>2.9. TEDAVİ .....</b>	<b>81</b>
2.9.1. Kronik Böbrek Hastalığı Progresyonunu Önleyici Tedaviler .....	81
2.9.2. Komplikasyonların Yönetimi .....	84
2.9.3. Kronik Böbrek Hastalığının Komorbıd Hastalıklarının Tedavisi .....	86
2.9.3.1. Kardiyovasküler hastalıklar .....	86
2.9.3.2. Beslenme ve büyüme .....	87
2.9.3.3. Kemik – mineral bozukluğu .....	88
2.9.3.4. Nörokognitif fonksiyon bozukluğu .....	90
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>91</b>
<b>3.1. HASTALARIN SEÇİMİ .....</b>	<b>91</b>
<b>3.2. VERİLERİN TOPLANMASI .....</b>	<b>91</b>
3.2.1. Laboratuvar Tetkikleri: .....	92
3.2.1.1. Fgf23 ve klotho analizi: .....	92
3.2.2. Görüntüleme Tetkikleri: .....	93
3.2.2.1. Kardiyak görüntüleme: .....	93
3.2.2.1.a. M-Mode ekokardiyografi: .....	93
3.2.2.1.b. Doppler ekokardiyografi (Pulse wave - PW): .....	94
3.2.2.1.c. Doku doppler görüntüleme (Doppler tissue imaging): .....	96
3.2.2.2. Karotis Arter İntima Media Görüntüleme: .....	97
<b>3.3. VERİLERİN GRUPLANDIRILMASI .....</b>	<b>98</b>

<b>3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....</b>	<b>98</b>
<b>3.5. ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>98</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>99</b>
<b>4.1. OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ .....</b>	<b>99</b>
<b>4.2. OLGULARIN KAN BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ .....</b>	<b>103</b>
4.2.1. Olguların Biyokimyasal Analizlerinin Değerlendirilmesi .....	103
4.2.2. Olguların Hemogram Analizlerinin Değerlendirilmesi .....	111
<b>4.3. OLGULARIN PLAZMA FGF-23 VE KLOTHO ANALİZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....</b>	<b>114</b>
<b>4.4. OLGULARIN SAĞ VE SOL CAROTİS ARTER DOPPLER ULTRASONOGRAFİ ANALİZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....</b>	<b>115</b>
<b>4.5. OLGULARIN EKOKARDİYOĞRAFİK ANALİZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....</b>	<b>116</b>
4.5.1. Olguların M-Mode Analizlerinin Değerlendirmesi .....	116
4.5.2. Olguların Pulsed Doppler Analizlerinin Değerlendirilmesi .....	121
4.5.2.1. Mitral kapak analizi .....	121
4.5.2.1. Triküspid kapak analizi .....	124
4.5.2.3. Pulmoner kapak analizi .....	127
4.5.3. Olguların Doku Doppler Analizlerinin Değerlendirilmesi .....	128
4.5.3.1. Sağ ventrikül analizi.....	128
4.5.3.2. Interventriküler septum analizi .....	132
4.5.3.3. Sol ventrikül analizi .....	138
4.5.3.4. Myokard performans indeksi analizi .....	142
4.5.3.5. Sağ - sol ventrikül Pulsed Doppler ve Doku Doppler .....	144
ekokardiyografik değerlendirmede erken ventriküler dolum hızı velosite oranlarının analizi .....	144
<b>4.6. OLGULARIN GFR, SİSTATİN C, PARATHORMON, FOSFOR, KALSİYUM, FRAKSİYONEL EKSKRESYON FOSFOR ORANI DEĞERLERİ İLE FGF-23 VE KLOTHO ARASINDAKİ KORELASYON DEĞERLENDİRMESİ .....</b>	<b>145</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>147</b>
<b>5.1 DEMOGRAFİK VERİLERİN VE LABORATUAR VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....</b>	<b>147</b>
<b>5.2. EKOKARDİYOĞRAFİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....</b>	<b>155</b>
<b>5.3. LABORATUAR DEĞERLERİNİN KORELASYON ANALİZİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....</b>	<b>163</b>
<b>SINIR VE KISITLAMALAR .....</b>	<b>166</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>167</b>
<b>KAYNAKÇA .....</b>	<b>171</b>

## KISALTMALAR

<b>ABY :</b>	Akut böbrek yetmezliği
<b>ACEİ:</b>	Anjiotensin converting enzyme
<b>ADAM 10-17:</b>	A Disintegrin and metalloproteinase 10-17
<b>ADMA :</b>	asymmetric dimethylarginine
<b>AT 1-2 :</b>	Anjiotensin reseptörü 1 ve 2
<b>BMP:</b>	Bone morfogetic protein
<b>CAKUT:</b>	Congenital anomalies of kidney and urinary tract
<b>CKD-MBD :</b>	Kronik böbrek hastalığı-mineral ve kemik bozukluğu
<b>CRS:</b>	Kardiyo-renal sendrom
<b>CTGF:</b>	Connective tissue growth factor
<b>DMSA:</b>	Tc-99m dimerkaptosüksinat ile uygulanan dinamik böbrek sintigrafisi
<b>ERKs:</b>	Extracellular-signal-regulated kinase pathway
<b>ET 1-2-3:</b>	Endotelin 1-2-3
<b>FGF:</b>	Fibroblast growth factor
<b>FGF-23:</b>	Fibroblast growth factor -23
<b>FSGS:</b>	Fokal segmental glomerüloskleroz
<b>GBM:</b>	Glomerüler bazal membran
<b>GFR:</b>	Glomerüler filtrasyon hızı
<b>GN:</b>	Glomerülonefrit
<b>GSK-3:</b>	Glukojen sentaz kinaz-3
<b>HIF-1 <math>\alpha</math> :</b>	Hypoxia-inducible factor 1-alpha
<b>HIV:</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>HO 1-2 :</b>	Hem oksijenaz 1-2
<b>IFN-<math>\gamma</math>:</b>	Interferon gama
<b>Ig A:</b>	Immunoglobulin A
<b>IGF-1:</b>	İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
<b>IRS-2:</b>	İnsülin reseptör substratı 2
<b>İYE:</b>	İdrar yolu enfeksiyonu
<b>KBH:</b>	Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KDIGO:</b>	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
<b>KVH:</b>	Kardiyovasküler hastalık

<b>LVH:</b>	Sol ventrikül hipertrofisi
<b>LVMİ:</b>	Sol ventrikül mass indeksi
<b>MAG-3:</b>	Tc-99m mercaptoacetyltriglycine ile uygulanan dinamik böbrek sintigrafisi
<b>MCP:</b>	Monosit Kemoatraktan Protein-1
<b>NAPRTCS:</b>	North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies
<b>NK-kB:</b>	Nükleer faktör kappa-B
<b>NPHP-1:</b>	Nephronophthisis-1 ya da nefrokistin-1 geni
<b>ODHR:</b>	Otozomal dominant hipofosfatemik rikets
<b>OSM:</b>	Sitokin onkostatın M
<b>PAI-1:</b>	Plazminojen aktivatör inhibitör -1
<b>PBM:</b>	Pariyetal bazal membran
<b>PDGF:</b>	Platelet-derived growth factor
<b>PUV:</b>	Posterior üreteral valv
<b>RAAS:</b>	Renin – anjiotensin – aldesteron sistemi
<b>RANTES:</b>	Chemokine (C-C motif) ligand 5 (CCL-5)
<b>ROMK1:</b>	Renal outer medullary potassium channel 1
<b>RXR:</b>	Retinoid X receptor
<b>SDBY:</b>	Son dönem böbrek yetmezliği
<b>SDMA :</b>	Symmetric dimethylarginine
<b>TAK:</b>	Temiz aralıklı kateterizasyon
<b>TbR I-II:</b>	TGF- $\beta$ 1 ve 2 reseptörü
<b>TGF-<math>\beta</math>1:</b>	Transforming growth factor $\beta$ -1
<b>TLR-4:</b>	Tool like reseptör-4
<b>TRPV5:</b>	Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5 – kalsiyum kanalı
<b>UPJ:</b>	Üreteropelvik Junction
<b>VDR:</b>	Vitamin D reseptörü
<b>VEGF:</b>	Vascular endothelial growth factor
<b>VSUG:</b>	Voiding sistoüreterografi
<b>VUR:</b>	Vezikoüreteral reflü
<b><math>\alpha</math>-SMA:</b>	$\alpha$ -smooth muscle actin

## TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): Pediatrik Kronik Böbrek Hastalığında GFR kategorileri (6)	9
Tablo 2.2: Böbrek Hasarı Patolojik Belirteçleri (5)	9
Tablo 2.3: Sağlıklı yenidoğan, süt çocuğu, oyun çocuğu ve adölesanlarda inülin klireesine göre normatif GFR ( ml/dk/1.73m <sup>2</sup> ) değerleri (7)	10
Tablo 2.4: Coğrafik bölgelere göre KBH etyolojik nedenleri (22)	14
Tablo 2.5 : KBH konjenital nedenleri (32)	15
Tablo 2.6 : KBH glomerülonefrit nedenleri (35)	18
Tablo 2.7: KBH’nda kan basıncı dengesini etkileyen faktörler (204)	46
Tablo 2.8: Fibroblast büyüme faktörü (FGF) aile üyelerinin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması (Koyu renkle işaretli olan FGF’ler kalp gelişimi, sağlığı ve hastalıkları üzerine etkisi bulunan büyüme faktörleridir ) (304)	58
Tablo 2.9: FGF 23 ve etki mekanizmaları (343)	62
Tablo 2.10: Böbrek boyut hesaplama formülleri (408)	74
Tablo 2.11: Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı (424).	81
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol grupların genel özelliklerinin karşılaştırılması	101
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grupları arasında HR, Sistolik tansiyon persantil ve Diastolik tansiyon persantil değerlerinin karşılaştırılması	102
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grupları arasında biyokimyasal parametre değerlerinin karşılaştırılması	105
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grupları arasında inflamasyon parametre değerlerinin karşılaştırılması	106
Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grupları arasında kan gazı parametre değerlerinin karşılaştırılması	107
Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grupları arasında hormon paneli değerlerinin karşılaştırılması	108
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grupları arasında lipid paneli değerlerinin karşılaştırılması	109
Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grupları arasında kardiyak panel değerlerinin karşılaştırılması	110

Tablo 4.9. Hasta ve kontrol grupları arasında fraksiyonel fosfor eksreksiyon oranı değerlerinin karşılaştırılması	111
Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grupları arasında hemogram değerlerinin karşılaştırılması	113
Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grupları arasında FGF-23 ve Klotho değerlerinin karşılaştırılması	114
Tablo 4.12. Hasta ve kontrol grupları arasında RCA ve LCA değerlerinin karşılaştırılması	115
Tablo 4.13. Hasta ve kontrol grupları arasında M-Mode ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması	120
Tablo 4.14. Hasta ve kontrol grupları arasında M-Mode ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması	121
Tablo 4.15. Hasta ve kontrol grupları arasında Mitral kapak Pulsed Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması	124
Tablo 4.16. Hasta ve kontrol grupları arasında Triküspid kapak Pulsed Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması	127
Tablo 4.17. Hasta ve kontrol grupları arasında Pulmoner Kapak Pulsed Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması	128
Tablo 4.18. Hasta ve kontrol grupları arasında sağ ventrikül Doku Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması	132
Tablo 4.19. Hasta ve kontrol grupları arasında interventriküler septum Doku Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması	137
Tablo 4.20. Hasta ve kontrol grupları arasında sol ventrikül Doku Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması	142
Tablo 4.21. Hasta ve kontrol grupları arasında myokard performans indeksi değerlerinin karşılaştırılması	144
Tablo 4.22. Hasta ve kontrol grupları arasında sağ ve sol ventrikül E/E' oranı değerlerinin karşılaştırılması	145
Tablo 4.23. FGF-23 ve Klotho'nun GFR, sistatin C, PTH, P ve FE fosfor oranı değerleri ile korelasyon analizi	146

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1 : VUR evrelemesi (34)	15
Şekil 2.2 : Polikistik böbrek hastalığı (36)	17
Şekil 2.3 : Akut post-streptokoksik glomerülonefrit (36)	20
Şekil 2. 4: Glomerül yapısı (72)	23
Şekil 2.5: TGF-beta hücre içi sinyal yolağı (146)	34
Şekil 2.6: FGF23 ve RAAS; kardiyak myosit ve fibroblast üzerindeki etkileri (382)	73
Şekil 3.1 M-mode sol ventrikül, septum ve sol ventrikül arka duvar ölçümleri M-mod ekokardiyogramda (Şekil 3) ölçümler sol ventrikül parasternal kısa eksen görünümünde mitral kapak leafletin hemen altından alındı, aşağıdaki parametreler değerlendirildi (498).	94
Şekil 3.2 PW Doppler ile mitral kapaktan alınan akım paterni	95
Şekil 3.3 PW ile triküspit kapaktan alınan akım paterni	95

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH); böbrek fonksiyonlarının birçok nedene bağlı olarak kalıcı ve ilerleyici şekilde bozulması olarak tanımlanmaktadır. Progresif seyirli ve yıkıcı bir hastalık olması, çocukluk çağında gelişen kronik böbrek hastalığının aynı zamanda bir halk sağlığı problemi olduğunu göstermektedir. Ülkemizde yıllık insidansı kızlarda milyonda 9,7 iken erkeklerde 12,2'dir ve Amerikada 14 yaş altı KBH olan çocuklar için bildirilen yaşam süresi diyaliz tedavisi altında 21,7 yıl iken nakil olmuş olanlar için 57,8 yıldır (1) (2) (3). Bu veriler bize kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak ve komplikasyonlarını önlemek için erken dönemde teşhis edilip tedaviye başlanmasının önemini göstermektedir. Mortalite oranlarının çocuk yaş grubunda temel nedeninin kardiyovasküler sistem hastalıkları olduğu gösterilmiştir. Kardiyomiyopati, ventriküler hipertrofi, hipertansiyon, aritmi, kapak hastalıkları, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm başlıca ölüm nedenlerini oluşturmaktadır.

Fosfor metabolizmasında görev alan ve son yıllarda çalışmalarını artan FGF-23 (fibroblast büyüme faktörü-23) ve ko-reseptörü olan  $\alpha$ -Klotho'nun prelinik ve klinik çalışmalar ile kardiyovasküler sistem üzerine etkileri kanıtlanmıştır. FGF-23 kendi grubundaki diğer büyüme faktörlerinden farklı olarak hormonal etki gösterebilmektedir. Sağlıklı bir bireyde vücutta serum fosforunun yükselmesi ile osteoblastların uyarılması sonrasında sentezlenmesi artmaktadır. Böbrekte aktif D vitamini yapımını ve fosforun reabsorpsiyonunu engeller, paratiroid bezde parathormonun nükleer düzeyde yapımını azaltır ve sonuç olarak vücutta kalsiyum ve fosfat düzeylerinde azalma meydana gelir.  $\alpha$ -Klotho ise ölümsüzlük proteini olarak da adlandırılabilen aslen vücuttaki inflamatuvar süreçlerin tamamının ilk basamağı olan Nf-kB(Nükleer Faktör kappa B)'nin inhibitörüdür aynı zamanda da fibroblast büyüme faktörleri için kofaktör görevi yapan bir proteindir. Vücutta en fazla böbrek distal tübülü, beyinde koroid pleksusta ve paratiroid bezde üretilmektedir. Kronik böbrek hastalığında böbreğin fonksiyon kaybı ile serumda düzeyi artan fosfor ile uyarılan osteoblastlardan FGF-23 sentezi artar ancak yine aynı sebepten böbreğin fonksiyonel kitlesini kaybetmesi ile de  $\alpha$ -Klotho düzeyleri azalır. FGF-23'ün  $\alpha$ -Klotho'nun eksikliğinde FGFR4 reseptörü üzerinde kardiyak miyositlerde hücre içi kalsiyum ve TGF- $\beta$  (Transforming growth faktör-beta)

düzelelerini artırarak hipertrofi ile yeniden şekillenmeyi uyardığı ve fibroblastlar üzerinde ise matriks proteinlerinin yapımını artırdığı ve karaciğerden IL-6, CRP ve TNF- $\alpha$  sentezini de artırdığı hayvan deneylerinde kanıtlanmıştır. FGF-23'ün artarak kardiyak yeniden şekillenmeyi ve inflamasyonu uyarması ve  $\alpha$ -Klotho'nun eksikliği ile artan Nf-kB aktivitesi sonucunda kardiyovasküler hastalıkların gelişimi hızlanmaktadır.

Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı seyrinde en önemli mortalite nedeni olan kardiyovasküler sistemin fonksiyon bozukluğunun çocuklarda evreler arasındaki farklılığını ve patofizyolojisinde yeni bir marker olarak tanımlanmış FGF-23 ve  $\alpha$ -Klotho ile ilişkisini klinik olarak göstererek gelecekte tasarlanması muhtemel olan kardiyovasküler sistem hastalıklarının tarama testleri için öncül çalışma olmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.TANIM

Kronik böbrek hastalığı; böbrek fonksiyonlarının birçok hastalığa bağlı olarak çeşitli düzeylerde hasarlanma sonrasında kalıcı ve ilerleyici şekilde bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (4). Kronik böbrek hastalığı çocuklarda progresif seyirli ve yıkıcı bir hastalıktır.

Ülkemizde kronik böbrek hastalığı açısından 2008 yılında 282 çocuk hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada, kronik böbrek hastalığı yıllık insidansı milyonda 10.9 (erkeklerde 12.2, kızlarda 9.7) saptanmış olup etyolojide doğuştan gelen ürolojik problemler %50,7 ve böbreğin kistik hastalıkları %12,6 olarak en sık nedenler olarak raporlanmıştır (1).

ABD’de son 20 yılda diyaliz ile tedavi edilen çocuklarda mortalite oranlarının azaldığı bir çok raporda sunulmakta olup; son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan 14 yaşından küçük çocuklar için beklenen kalan yaşam süresi diyalizde sadece 21.7 yıl ve böbrek nakli ile 57.8 yıl olup, genel yaştaki eşleştirilmiş popülasyon için 72.4 yıldır (2) (3).

Bu veriler bize kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak ve komplikasyonlarını önlemek için erken dönemde teşhis edilip tedaviye başlanmasının önemini göstermektedir.

Çocuklarda görülen kronik böbrek hastalığı tanımında her ne kadar erişkin tanı protokolü uygulanabilir olsa da birkaç farklı noktaları bulunmaktadır. Öncelikli farklılardan birincisi yaştır. Kronik böbrek hasarının 3 ay ve uzun süre sebat ediyor olması, yenidoğanlar ve 3 ay altındaki süt çocukları için geçerli değildir. Ayrıca yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) zamanla artar ve bu yaş aralığında normal sınırlarda kabul edilen GFR 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> değeri, erişkinler için KBH olarak nitelendirilebilir. Ayrıca yaş olarak normal GFR’ye sahip çocuklarda yapısal anormalliklerle ilişkilendirilen durumlarda KBH tanısı konulabilir. 2 yaşına kadar vücut büyüklüğü formüle eklenerek hesaplanmış olan GFR değerleri kullanılır. Bu hesaplama için bir çok formül kullanılabilir. En çok bilinen ve kullanılması önerilen formül; Shwartz formülüdür (5).

$$eGFR \left( \frac{ml/min}{1.73 m^2} \right) = k \times \left( \frac{boy(cm)}{serum kreatinin (mg/dl)} \right)$$

k sabiti: preterm yenidoğan için 0.33 , term yenidoğan için 0.45 , 13 yaş altındaki çocuk ve adölesan kız için 0.55 , adölesan erkek için 0.70 ( k=0,413)

**Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) - Kidney International Supplements (2013)** verilerine göre pediatrik KBH'ı; 3 aydan daha uzun süre GFR'nin 60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'den az olması, yapısal bir hasar veya proteinüri, albuminüri, renal tübüler bozukluklar, patolojik anormallikler gibi fonksiyonel böbrek anormallikleri varlığında GFR'nin > 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olması kriterlerinden birinin varlığı olarak kabul edilir (6). KDIGO; kronik böbrek hastalığını Tablo 2.1'de gösterildiği üzere 5 evreye ayırmaktadır (6).

**Tablo 2.1: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): Pediatrik Kronik Böbrek Hastalığında GFR kategorileri (6)**

GFR kategorisi	GFR(ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	Açıklama
Evre 1 - G1	≥90	Normal veya yüksek
Evre 2 - G2	60-89	Hafif azalmış*
Evre 3a - G3a	45-59	Hafif orta azalmış
Evre 3b - G3b	30-44	Orta şiddetli azalmış
Evre 4 - G4	15-29	Şiddetli azalmış
Evre 5 - G5	<15	Böbrek yetmezliği

\*Genç yetişkin seviyelerine göre

Böbrek hasarı kanıtı yok ise G1 ve G2 kriterleri tanısal kabul edilemez.

Böbrek hasarı belirteçleri Tablo 2.2'de belirtilmiştir (5).

**Tablo 2.2: Böbrek Hasarı Patolojik Belirteçleri (5)**

<u>KAN</u>	<u>İDRAR</u>	<u>GÖRÜNTÜLEME</u>
Serum kreatinin seviyesinin artması	Mikroalbuminüri	Ekojenitede artış
Serum BUN-üre nitrojeninin artması	Proteinüri	Küçük,hiperekoik böbrek
Hipoalbuminemi	Hematüri	Bir böbreğin yokluğu
Hiperürisemi	Eritrosit silendiri	Akut pyelonefrit
Hipo-Hipernatremi	Pyüri	Böbrekte skar
Hipo-Hiperkalemi	Lökosit silendiri	Büyük böbrekler
Hipo-Hiperfosfatemi	Tübüler hücreler	Böbrek hacimlerinde orantısızlık
Metabolik asidoz	Granüle silendirler	Hidronefroz
	Lipid damlacıkları	İdrar yollarında tıkanma
		Renal arter stenozu
		Nefrokalsinozis
		Nefrolithiazis
		Kistik böbrek hastalıkları
		Medüller sünger böbrek

2 yaşın altındaki çocuklar için, Tablo 1' deki GFR kategorileri geçerli değildir; bu çocuklar yaşa göre normal aralık ve standart sapma ile ayarlanmış GFR'nin normal, orta derecede azalmış veya ciddi ölçüde azalmış şeklinde sınıflandırılır (6). Yaşa göre GFR değerleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir (7).

**Tablo 2.3: Sağlıklı yenidoğan, süt çocuğu, oyun çocuğu ve adölsanlarda inülin klirensine göre normatif GFR ( ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) değerleri (7)**

Yaş	Ortalama GFR $\pm$ SD (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )
<b>Pre-term yenidoğan</b>	
1-3 gün	14.0 $\pm$ 5
1-7 gün	18.7 $\pm$ 5.5
4-8 gün	44.3 $\pm$ 9.3
3-13 gün	47.8 $\pm$ 10.7
8-14 gün	35.4 $\pm$ 13.4
1.5-4 ay	67.4 $\pm$ 16.6
<b>Term yenidoğan</b>	
1-3 gün	20.8 $\pm$ 5.0
3-4 gün	39.0 $\pm$ 15.1
4-14 gün	36.8 $\pm$ 7.2
6-14 gün	54.6 $\pm$ 7.6
15-19 gün	46.9 $\pm$ 12.5
1-3 ay	85.3 $\pm$ 35.1
4-6 ay	87.4 $\pm$ 22.3
7-12 ay	96.2 $\pm$ 12.2
1-2 yıl	105.2 $\pm$ 17.3
<b>Oyun çocuğu</b>	
3-4 yıl	111.2 $\pm$ 18.5
5-6 yıl	114.1 $\pm$ 18.6
7-8 yıl	111.3 $\pm$ 18.3
9-10 yıl	110.0 $\pm$ 21.6
11-12 yıl	116.4 $\pm$ 18.9
13-15 yıl	117.2 $\pm$ 16.1
2.7-11.6 yıl	127.1 $\pm$ 13.5
9-12 yıl	116.6 $\pm$ 18.1
<b>Adölsan</b>	
16.2-20 yıl	112 $\pm$ 13

Tanı kriteri olarak kabul edilen böbrek hasarı belirteçlerinden biri olan albuminüri, erişkinlerde prognostik bir gösterge olarak kullanılabilirken çocuklarda proteinüri ile karşılaştırıldığında yeterli kanıt bulunmamaktadır. Fuhrman DY. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada proteinüri ile kıyaslanıldığında, albüminürinin kronik böbrek hastalığına sahip çocukların seyrinde herhangi bir öngörücü etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir (8). Saydah SH. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada adölsanlarda görülen kronik böbrek hastalığı seyrinde albüminürinin önemli bir değer olduğu gösterilmiştir (9). Çocuklarda yapılan prospektif kohort çalışmalarında yüksek proteinüri düzeyine sahip çocuklarda renal fonksiyonların daha hızlı bir

şekilde kaybedildiği bildirilmiştir (10) (11). Çocuklarda GFR' de olduğu gibi, normal idrar proteini atılımı yaş ve boya göre değişir, ancak tespitinde cinsiyet, ağırlık ve Tanner (pubertal fiziksel gelişim) evresinin de etkisi vardır (12). Van den Belt SM. ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada proteinürinin en aza indirilmesiyle kronik böbrek hastalığının seyrinin yavaşladığı bildirilmiştir (13). Olgunlaşmamış proksimal tübüler fonksiyona sahip yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde daha yüksek idrar proteini atılımı gözlenir (14), bu nedenle çok küçük çocuklarda albüminüri veya proteinüri ile böbrek fonksiyon kaybı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde mutlaka göz önünde bulundurulması gerekir. Term bir yenidoğanda normal protein atılımı 68–309 mg/m<sup>2</sup> /24saat' tir (15).

## 2.2. TARİHÇE

Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)' ndan literatürde ilk kez 19. yüzyılın sonlarında 1897'de Lancet dergisinde Dr. L. Guthrie tarafından bildirilen “Çocuklarda Kronik İnterstisyel Nefrit” raporunda söz edilmiştir. Bu rapor KBH' nin çocuklardaki tanımlamasına ek olarak hastalığın seyrinde görülen komplikasyonlardan da söz etmektedir, bunlar; normal entelektüel gelişimin yanı sıra KVH sekelleri; solgunluk, büyüme gelişme geriliği, albüminüri ile ilişkili raşitizm, iştah düzensizliği, gecikmiş ergenlik, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisidir. İleri evre KBH' da ise elektrolit bozukluğu, üremi ve inmeye bağlı tetani, nöbet ve ölüm bildirilmiştir (16). İlerleyen dönemlerde klinisyenlerin vaka raporları şeklinde bildirmiş oldukları olgularda erişkin ve çocuklardaki KBH' nin klinik bulgularındaki başlıca farklılık poliüri olarak saptanmış olup çocuklarda görülen KBH' nin erişkinlerdeki gibi glomerulonefrite sekonder gelişmesinin aksine doğumsal ürolojik anormalliklerin öncelikli olduğunu göstermiştir (17).

## 2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Çocukluk çağı KBH insidans ve prevalansı hakkında dünya genelinde sınırlı bilgi bulunmaktadır, çünkü KBH' nin erken evreleri genellikle asemptomatiktir ve tanı için yetersizdir. Bu duruma ek olarak kaynakları yetersiz olan bölgelerde, kısıtlı sağlık hizmetleri nedeniyle eksik raporlama yaşanmaktadır. Hem böbrek hastalıklı çocukların bakımı hem de popülasyona dayalı verilerin izlenmesi ile toplanması için mevcut sağlık kaynaklarının değişkenliği ve farklı tanımların kullanımı nedeniyle farklı coğrafi bölgelerden raporlanan veriler metodolojik olarak doğrudan

karşılaştırılmaz. Avrupada; ItalKid projesi çocuklarda görülen KBH hakkında en kapsamlı epidemiyolojik verileri bize sunmaktadır. Ital-Kid projesi prospektif, nüfus temelli bir kayıt olup 1990 yılında başlamış ve İtalya genelinde 20 yaş altındaki KBH (serum Cr <75 mL / dak / 1.73 m<sup>2</sup>) sahip tüm nüfusun (yaklaşık 16.8 milyon) verileri ve hastalığın seyrinde görülen tüm olaylar raporlanmıştır. Çalışmadaki kız/erkek oranı 2,03 olup insidansı yılda 12,1 olgu ve prevalansı 20 yaş altında milyonda 74,7 olarak raporlanmıştır (18) (19). İsveç'te 1986 ve 1994 yılları arasında yapılan ulusal sağkalm anket çalışmasında 6 ay - 16 yaş arasındaki çocuklarda yıllık insidans 7,7 vaka iken prevalans milyonda 21 olarak gösterilmiştir (20). Fransa' nın Lorraine kentinde yapılmış olan başka bir çalışmada 16 yaşından küçük çocuklarda yıllık insidans 10,5 vaka iken, prevalansı milyonda 66 olarak bildirilmiştir (21). Latin Amerika'da yapılan ve son dönem böbrek yetmezliğine sahip olan hastaların da dahil edildiği 18 yaşından küçük çocukların değerlendirildiği çalışmada yıllık insidans 5,7 iken prevalans milyonda 42,5 olarak raporlanmıştır (22). Ülkemizde 2008 yılında çok merkezli yapılmış olan ilk çalışmada 19 yaş altında KBH (GFR < 75 mL/min/1.73 ) yıllık insidans milyonda 10,9 olarak saptanmıştır (1). ABD' de nüfusa dayalı epidemiyolojik veriler sınırlı olup, çocuklarda KBH nedenlerinin dağılımına ilişkin tahminler CKiD çalışmasından ve Kuzey Amerika Pediatrik Böbrek Denemeleri ve İşbirliği Çalışmaları (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies - NAPRTCS)' nın kayıtlarından elde edilmektedir. Çocukluk döneminde KBH ile başvuran hastaların yaş dağılımı 12 ayın altında %15, 12 - 23 ay arasında %5,2, 2 - 6 yaş arası %15,7, 6 - 13 yaş arasında %32,1, 13 - 18 yaş arası %28,3 olarak tespit edilmiştir (23). 2007 yılında yapılmış olan bir çalışmada Amerikada nüfusun %10,8' inin KBH' ya sahip olduğunu göstermektedir (24). Pediatrik KBH insidansı ve prevalansı erkeklerde kızlara göre daha yüksektir (18) (25) . Erkeklerdeki artmış KBH riski renal hipoplazi, renal displazi, prune-belly sendromu, obstrüktif üropati gibi böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalilerinin (CAKUT) yüksek insidansına bağlıdır (18) (25).

## 2.4. ETİYOLOJİ

Çocukluk döneminde görülen KBH etyolojik açıdan genel olarak üç başlık altında değerlendirilebilir; konjenital böbrek ve idrar yolu anomalileri (CAKUT), glomerülonefrit (GN) ve kistik ve kalıtsal bozukluklar. Erkeklerde kızlara oranla CAKUT insidansı yüksek olmasından dolayı KBH insidansı da yüksektir (18) (22). Dünya üzerinde farklı coğrafik bölgelerden bildirilen raporlara göre çocukluk dönemi KBH' nın demografik ve altta yatan hastalıklarına yönelik verileri Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Kuzey Amerika Pediatrik Böbrek Denemeleri ve İş birliği Çalışmaları (NAPRTCS) değerlendirildiğinde KBH vakalarının yaklaşık %60' ının öncelikle konjenital olmak üzere ürolojik problemler ve tübulointerstisyel nedenlere bağlı geliştiği rapor edilmektedir (23) (24). Aynı zamanda tüm KBH vakalarının %18' inde altta yatan birincil neden ya tanımlanamamıştır (%15) ya da sebebi bilinmemektedir (%3) (23) (24).

**Tablo 2.4: Coğrafik bölgelere göre KBH etyolojik nedenleri (22)**

Coğrafik bölgeler	Kuzey Amerika (NAPRTCS)	Kuzey Amerika (CkiD)	İtalya (ItalKid)	İspanya (REPIR II Project)	Türkiye	Güney Afrika	İngiltere	Belçika	Sırbistan
Renal fonksiyon	GFR<75	GFR 30-90	GFR<75	KBH G2-G5	GFR<75	KBH G2-G5	KBH G3-G5	KBH G3-G5	KBH G2-G4
Yaş	≤20	1-16	≤19	≤18	≤18	≤15	≤17	≤19	≤18
Olgu sayısı	7037	868	1197	603	290	126	288	143	239
<b>Etyoloji</b>									
<b>CAKUT</b>	3560(%51)	522(%60)	757(%63)	359 (% 59)	163 (%56)	27 (%21)	182 (%63)	89 (%62)	152 (%64)
<b>Glomerülonefrit</b>	1310 (%19)	216 (%25)	111 (% 9)	19 (%3)	46 (%16)	30 (%24)	47 (%16)	19 (%13)	19 (%8)
<b>Kistik&amp;Kalıtsal</b>	685 (%10)	85 (%10)	199 (%17)	86 (%14 )	49 (%17)	46 (%37)	33 (%12)	27 (%19)	32 (%13)
<b>Vasküler</b>	158 (%2)	26 (%3)	49 (%4)	67 (%11)	-	-	19 (%7)	6 (%4)	-
<b>Diğer</b>	1142 (%16)	19 (%2)	41 (%3)	75 (%13)	10 (%4 )	23 (%18)	-	5 (%3)	32 (%13)
<b>Bilinmeyen</b>	182 (%3)	-	40 (%3)	-	22 (%8)	-	7 (%2)	-	4 (%2)
<b>Referans</b>	(24)	(26)	(18)	(27)	(1)	(28)	(29)	(30)	(31)

Ülkemizde kronik böbrek hastalığı açısından 2008 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada, etiyojide doğuştan gelen ürolojik problemler %50,7 ve böbreğin kistik hastalıkları %12,6 olarak en sık nedenler olarak raporlanmıştır (1). En sık neden veziköüretal reflü olmak üzere konjenital nedenlerdir (32) (Tablo 2.5).

**Tablo 2.5 : KBH konjenital nedenleri (32)**

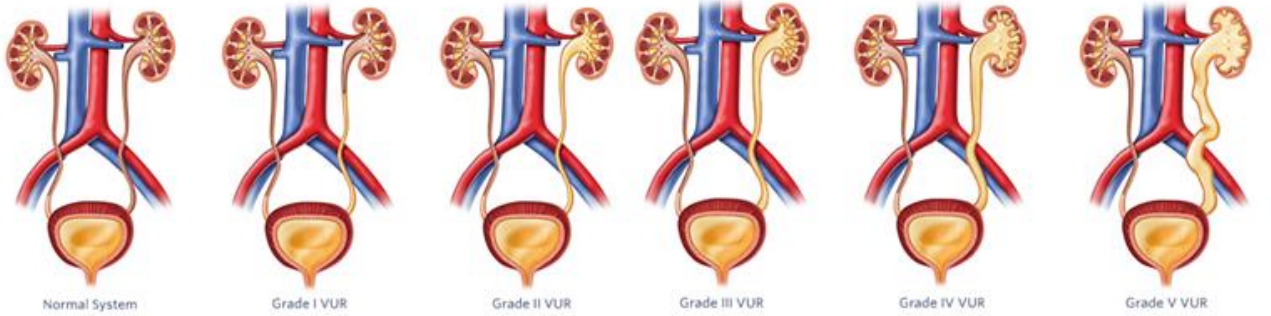
Ürolojik/Tübülointerstisyel Hastalıklar	Kistik Böbrek Hastalıkları
Veziköüretal reflü	Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
Üreteropelvik bileşke darlığı	Juvenil nefronofitizis
Posterior üreteral valv	Multikistik-displastik böbrek hastalığı
Nörojenik mesane	
Tübülointerstisyel nefrit	

#### 2.4.1. Ürolojik/Tübülointerstisyel Hastalıklar

##### -Veziköüretal Reflü (VUR)

Üreterovezikal bileşkedeki yapısal anomali sonucu meydana gelmektedir. Tanısal yöntemi voiding sistoüretrografidir (VSUG). Hastalık 5 evrede sınıflandırılır (33) (Şekil 2.1).

Vesicoureteral Reflux (VUR)



**Şekil 2.1 : VUR evrelemesi (34)**

##### -Üreteropelvik Bileşke Darlığı (UPJ Darlık)

Üreterin pelvisle birleşme yerinde fibrozis olup peristaltizmin bozulması ile gelişen hastalıktır. Obstrüksiyon sonucunda pelvis içi basınç artışıyla beraber pelvis ve kalikslerde dilatasyon meydana gelmektedir. Hidronefrozun çocuklardaki en sık nedenidir. Prenatal ultrasonografi genel olarak tanısaldır. Prenatal dönemde tanı almamış hastalar genellikle rastlantısal tespit edilmektedir. Tam obstrüksiyona neden olan darlıklarda pyeloplasti operasyonu ile düzeltme yapılmalıdır (32)

#### -Posterior Üretral Valv (PUV)

Posterior üretrada mukozal katlantıdan oluşan valv yapısı nedeniyle idrar akımında tıkanma meydana gelen bir hastalıktır. Erkek cinsiyette kızlara oranla daha sık görülmektedir. Prenatal ultrasonda mesane duvar kalınlaşması, bilateral üreter dilatasyonu ve anahtar deliği bulgusu görülmektedir. Tanıda VSUG ve endoskopi kullanılmaktadır (35).

#### -Nörojenik Mesane

Herhangi bir seviyede oluşan sinir sistemi lezyonuna bağlı mesane detrusör sfinkterinin disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Doğum esnasında myelodisplazi en sık bulgudur. Genel bir terim olup spina bifida okkulta, meningosel, lipomyelomeningosel veya myelomeningosel gibi nöral tüpün kapanmasındaki bozuklukları kapsamaktadır. Myelomeningosel bu grupta en sık ve en ağır klinik bulgu izlenen tipdir. Sınıflandırma; mesanenin detrusor ve sfinkter kaslarının durumunu değerlendirip mesane disfonksiyonunun belirlenmesiyle yapılmaktadır. Floroskopi eşliğinde ürodinamik değerlendirme sonrasında sınıflandırma yapılabilmektedir. Tedavi için temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) ve antikolinerjik ilaç tedavisi uygulanmaktadır (32).

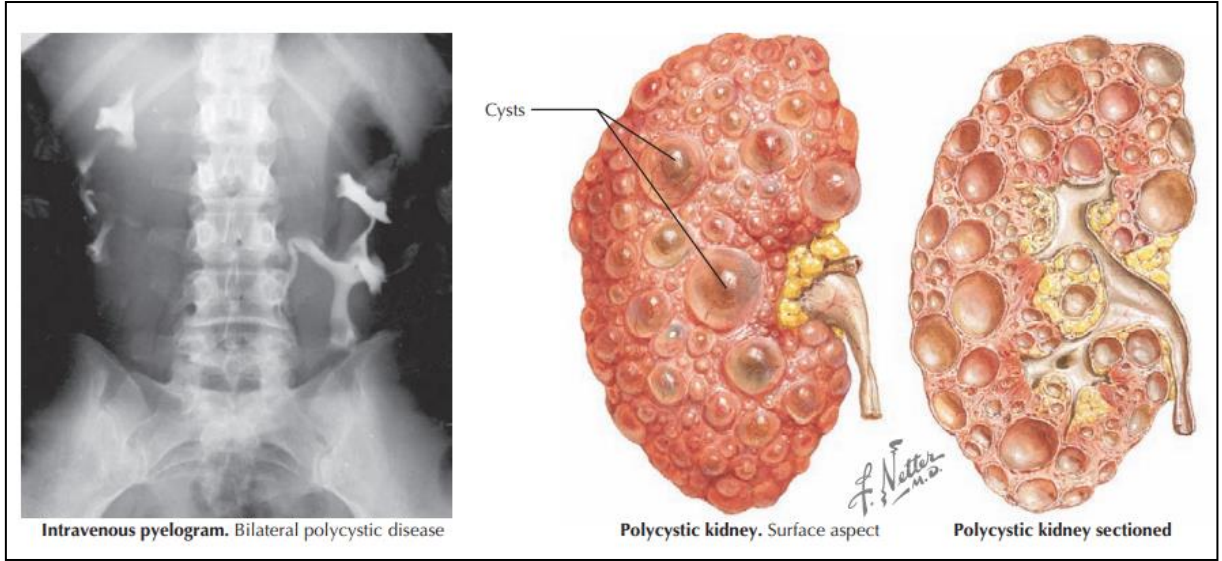
#### -Tübülointerstisiyel Nefrit

Böbrek interstisyumunun inflamasyonu sonucu böbrek fonksiyonlarında azalmayla sonuçlanan bir durumdur ve sıklıkla ilaç kaynaklıdır (%70 - 75). Vakaların büyük bir kısmı ilaç dozuna bağımlı olmayıp alerjik reaksiyon kaynaklıdır. Otoimmün ve sistemik hastalıklar diğer nedenleri oluşturmaktadır. Tedavisi, nedenin ortadan kaldırılması ile beraber glukokortikoid kullanımındadır (35).

### **2.4.2. Kistik Böbrek Hastalıkları**

#### -Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı

Yenidoğan döneminde ortaya çıkan, gebelik döneminde oligohidramniyoz ve böbrek boyutundaki büyüklük ile beraber kortikomedüller ayırımın yapılamaması tanıda yol gesterici olmaktadır. Çocuklukta tespiti ise poliüri, tekrarlayan İYE, hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu bulguları ile olmaktadır. Hastalığın seyirinde karaciğer tutulumu ve pulmoner komplikasyonlar gelişebilmektedir (35) (Şekil 2.2).



**Şekil 2.2 : Polikistik böbrek hastalığı (36)**

#### -Juvenil Nefronofitizis

Çocukluk ve adolesan dönemdeki son dönem böbrek yetmezliğinin en sık genetik nedenidir. NPHP-1 (nefrokistin-1) genlerindeki mutasyon ile ilişkilidir. Protein ekspresyonundan kaynaklı siliyalarda oluşan fonksiyon veya yapı bozukluğu sonucunda multisistemik tutulum gelişebilmektedir. Hastalarda büyüme geriliği ve anemi görülmektedir. Hipertansiyon ise nadiren olabilmektedir. Renal ultrasonografide normal büyüklükte böbreklere eşlik eden ekojenik, küçük kortikal kistler görülmektedir. Böbrek yetmezliği genellikle yirmili yaşlarda görülmektedir (35).

#### -Multikistik-Displastik Böbrek hastalığı

Prenatal dönemde oluşmaya başlayan renal parankimde, tek taraflı, birleşme eğiliminde olmayan çok sayıda kistlerle karakterizedir. Hastalığın bilateral olması renal yetmezlik ve pulmoner hipoplaziye neden olacağından yaşamla bağdaşmamaktadır. Takibinde DMSA (Tc-99m dimerkaptosüksinat ile uygulanan dinamik böbrek sintigrafisi) veya MAG-3 (Tc-99m mercaptoacetyltriglycine ile uygulanan dinamik böbrek sintigrafisi) sintigrafisi ile kistlerin fonksiyonel kapasiteleri gösterilir. Vakaların çoğunda nefrektomi ihtiyacı bulunmamaktadır (35).

### 2.4.3. Kronik Böbrek Yetmezliği Yapabilen Glomerüler Hastalıklar

KBH etiyolojik nedenleri arasında az bir kısmı oluştursa da bu hastalıklar böbrek yetmezliği gelişimi riski açısından altta yatan nedenin daha büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Çocukluk dönemi böbrek hastalıklarında, glomerüler nedenli olan

hastalar, nonglomerüler nedenleri olan hastalarla karşılaştırıldığında, glomerül bozuklukları olan hastalarda KBH gelişme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (37). Kronik böbrek hastalığı gelişiminde en sık neden glomerülo nefritler(GN) olarak çıkar. Hastaların kliniğinde hematüri, proteinüri, ödem ve hipertansiyon görülmektedir. Hastalık böbrek kaynaklıysa primer, sistemik hastalıkların oluşturduğu enflamasyon sebebiyle gelişirse sekonder glomerülo nefrit şeklinde adlandırılmaktadır (Tablo 2.6) (35).

**Tablo 2.6 : KBH glomerülo nefrit nedenleri (35)**

Primer glomerülo nefritler	Sekonder glomerülo nefritler
Fokal segmental glomerüloskleroz	Post-enfeksiyöz glomerülo nefrit
Membranöz glomerülo nefrit	Henoch –Schönlein purpurası nefriti
Membranoproliferatif glomerülo nefrit	Lupus nefriti
Ig A nefropatisi	

#### **2.4.3.1. Primer glomerülo nefritler:**

##### **-Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)**

Tüm KBH vakalarının %9' unu oluşturan en sık glomerüler hastalıktır (23). Klinik olarak proteinüri ile karakterizedir. Genelde hastalarda hipertansiyon ve hematüri olup, steroid tedavisine kısmi yanıt mevcuttur. Son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen bir tablodur. Böbrekteki patoloji primer veya sekonder (hiperfiltrasyon hasarı, reflü nefropatisi, morbid obezite, orak hücreli anemi, HIV ve parvovirüs enfeksiyonu, eroin kullanımı) kaynaklı olabilmektedir. Transplantasyon olsa bile hastalığın tekrarlama riski oldukça yüksektir (35).

##### **-Membranöz Glomerülo nefrit**

Erişkinlerde primer glomerülo nefritin en sık nedeni iken çocuk yaş grubunda daha nadir görülmektedir. Genellikle otoimmün hastalıklar, maligniteler, enfeksiyonlar gibi sistemik hastalıklara veya ilaçlara sekonder gelişmektedir. İmmünglobulin ve kompleman komponentlerinin subepitelyal olarak depolanması ile karakterizedir. Progresif renal hasara neden olmaktadır. Nedene yönelik tetkikler tanısal olmakla beraber kesin tanı biyopsi ile konulmaktadır (38).

##### **-Membranoproliferatif Glomerülo nefrit**

Kompleman sisteminin anormal aktivasyonuna bağlı glomerüllerde sıklıkla C3 birikimi ile karakterize kötü prognozlu bir hastalıktır. Kesin tanısı biyopsi ile konulur ve heterojen bir yapıda olması sebebiyle spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Transplantasyon sonrası tekrarlama riski bulunmaktadır (39).

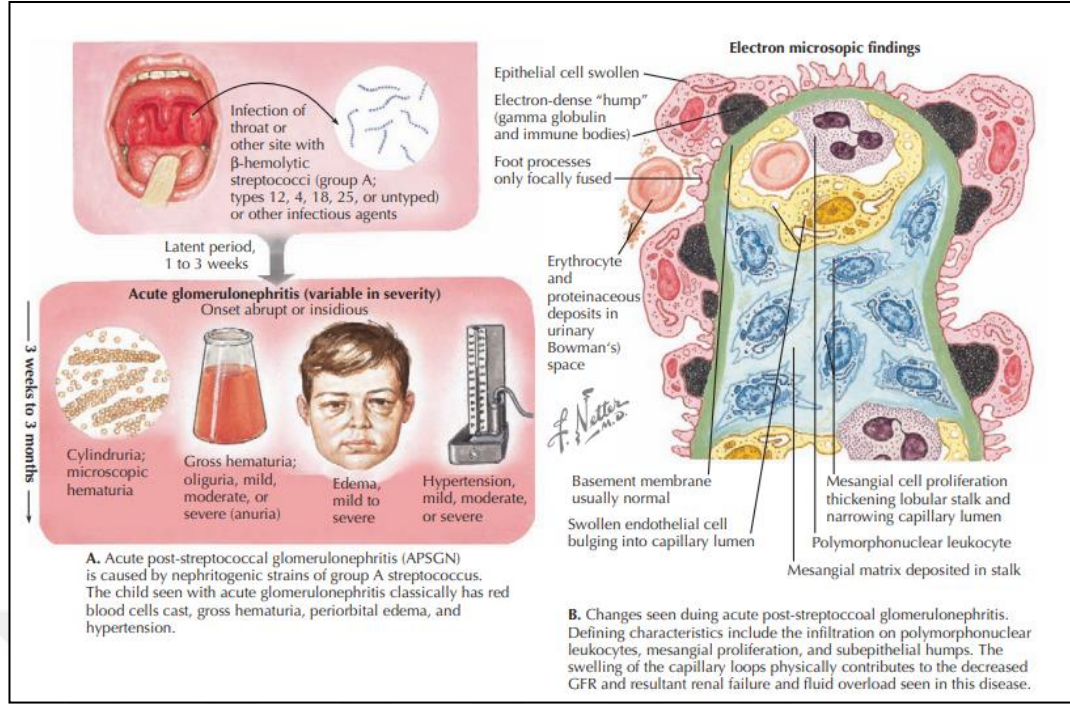
#### -Ig A Nefropatisi

Mezengial alanda IgA birikimi ile karakterizedir. Çocuk yaşı grubunda erişkinlere göre daha nadir görülmektedir. IgA' nın galaktozillenmesinin bozulması ile antiglikan antikor cevabı oluşmaktadır ve renal parankimde IgA depolanmaktadır. Kesin tanı biyopsi ile konulur ve küratif bir tedavisi yoktur (40) .

#### **2.4.3.2. Sekonder glomerülonefritler:**

##### -Akut Postenfeksiyöz Glomerülonefrit

Çocukluk çağının en sık görülen glomerülonefriti olup, etyolojisinde 1 - 3 hafta önce geçirilmiş Grup A β hemolitik streptokok enfeksiyonu bulunmaktadır. Alternatif kompleman yolağın aktivasyonu ve eksudatif lezyonların oluşturduğu proliferatif tip glomerülonefrit ile karakterize renal parankim hasarı gelişimidir. Basit hematüri ve/veya proteinüriden, ciddi böbrek yetmezliğine hatta ensefalopatiye neden olabilen bir kliniğe sahiptir. Spesifik olarak endokapiller proliferasyon, C3 ve IgG birikimi sonucu gelişen renal hasar vardır. Elektron mikroskopik değerlendirmede geniş subepitelyal hörgüçlerin varlığı tipiktir. Tedavi semptomatik olup kan basıncı ve ödemin kontrolü yapılmalıdır. Aynı zamanda, ağır vakalarda (oligoüri, anüri, yanıtız hiperkalemi ve hipervolemi) diyaliz tedavisi uygulanabilmektedir (35) ( Şekil 2.3).



**Şekil 2.3 : Akut post-streptokoksik glomerülonefrit (36)**

-Henoch Schönlein Purpurası

Sistemik semptomlar başladıktan 2 - 3 hafta sonra renal tutulum meydana gelir. Sistemik tutulumun ciddiyeti, renal tutulumdan bağımsızdır. Klinik olarak hematüri ve proteinüri görülebilmektedir (35).

- Lupus Nefriti

Birçok glomerülonefrit tipinin ard arda görüldüğü bir hastalıktır. Dünya sağlık örgütü ve Böbrek Patoloji Derneği (Renal Pathology Society) 2003 yılı çalışma grubu tarafından nefritin sınıflaması yapılmıştır. Tanı amacıyla biyopsi önerilmektedir ve tedavi hastalığın aşamasına göre tüm renal komplikasyonların düzeltilmesi şeklinde belirtilmiştir (35).

#### 2.4.4. Sistemik hastalıkların bir komplikasyonu olarak Kronik Böbrek Hastalığı

Çocuklarda KBH etyolojisi ile ilgili raporlarda üriner sistemin kendisinden kaynaklı olmayan tanılar önemli bir grubu oluşturmaktadır (1) (32). Özellikle çocukluk çağında ciddi sistemik hastalıkların morbidite ve mortalite oranlarındaki azalma ile bu hastalıkların bir komplikasyonu olarak kronik böbrek hastalığı sıklığının arttığı görülmektedir (41).

-Hematolojik ve Onkolojik Hastalıkların komplikasyonu olarak KBH

Pediyatrik malignitelerde gelişen tedavi seçenekleri ile mortalite oranlarında azalma ile beraber hem birincil hastalığın hem de tedavi protokollerinin komplikasyonlarının sıklığında artış görülmektedir (42). KBH, pediyatrik malignitelerin yaygın bir komplikasyonu olup malignite tedavisi sonrasında % 30' a kadar bozulmuş GFR, tübüler disfonksiyon ve proteinüri sıklıkla eşlik etmektedir (43). Nefrotoksik kemoterapötik ajanlar, radyasyon, cerrahi müdahaleler (Wilms tümörlerinde olduğu gibi) ve antimikrobiyaller gibi diğer nefrotoksik ilaçlara maruz kalma nedeniyle KBH gelişebilmektedir (44). Hematopoyetik kök hücre nakli, uzun süreli böbrek fonksiyon bozukluğu için yüksek bir risk oluşturmaktadır ve KBH insidansının erişkinlerde % 66, pediyatrik çalışmalarda % 62 olduğu gösterilmiştir (45). Hematopoyetik kök hücre nakli sonrası KBH için risk faktörleri arasında akut böbrek yetmezliği, greft ile konakçının hastalık ve transplantasyon öncesi düşük GFR düzeyleri bulunmaktadır (45) (46). Renal hasar belirteci nefrotik sendrom ve trombotik mikroanjyopati olabilmektedir (45) (47). Nakil sonrası hastalarda hipertansiyon ve proteinüri, KBH ve son dönem böbrek yetmezliği prevalansı önemli ölçüde artmıştır (48) (49)

#### -Böbrek dışı solid organ transplantasyonu

Solid organ nakli sonrası gelişen komplikasyonlar arasında en iyi şekilde tanımlanmış olan, kronik böbrek hastalığıdır (50). Etiyolojik nedenler, pretransplant faktörleri (altta yatan KBH, diyabet, hipertansiyon ve nefrotoksik ilaç kullanımı), peritransplant faktörleri (hipovolemi, hepatorenal sendrom ve bozulmuş kardiyak output) ve posttransplant faktörleri (diyabet, hipertansiyon ve kalsinörin inhibitörlerine maruz kalma) dahil olmak üzere çok faktörlüdür (51). Çocuklarda solid organ transplantı sonrası KBH prevalansı karaciğer naklinde % 21 - 33 (52) (53) (54); kalp veya akciğer naklinde ise % 67 olarak bildirilmektedir (55) (56) (57) (58). Bağırsak ve multiviseral transplantasyonlardan sonra uzun süreli böbrek fonksiyon bozukluğu riski daha az açıklanmış olup, 16.000' den fazla pediyatrik solid organ nakli alıcısı üzerinde yapılan 20 yıllık kohort çalışmasında % 3' ünü bağırsak ve akciğer nakli alıcılarının oluşturduğu gösterilmiştir (59). Son dönem böbrek yetmezliği gelişimi, artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve 9000 pediyatrik karaciğer nakli alıcısı üzerinde yapılan bir çalışmada, SDBY gelişen çocukların neredeyse iki kat daha fazla mortalite riski olduğu saptanmıştır (60).

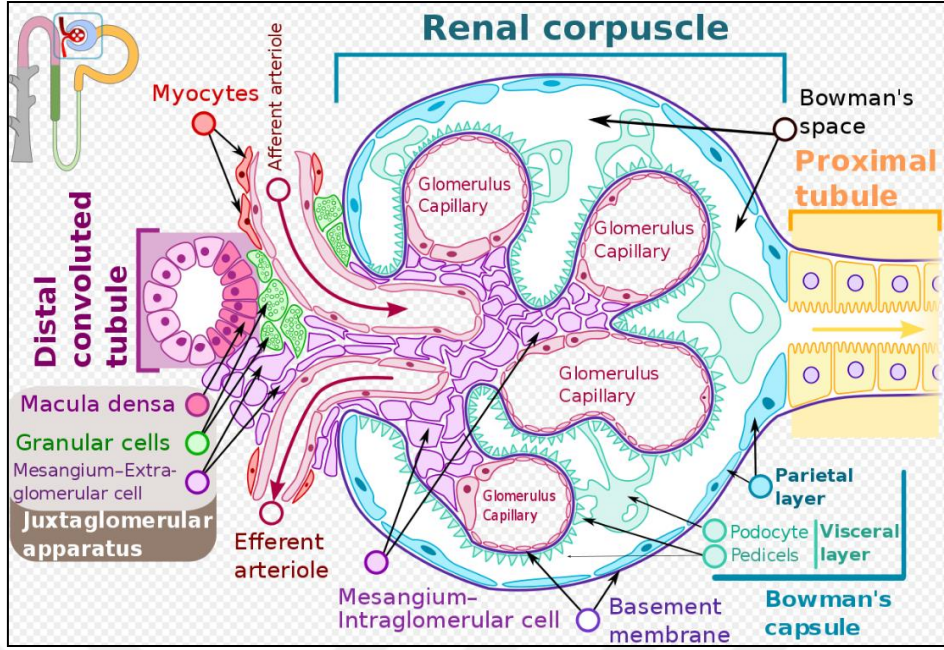
-Orak hücreli anemi

Orak hücre hastalığı olan erişkinlerde anormal şekilli eritrositlerin neden olduğu nefropatiye bağlı gelişen KBH, yaygın bir komplikasyondur ve bu hastaların % 12' sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (61). Orak hücreli anemisi olan çocuk yaş grubundaki hastalarda ise glomerüler hiperfiltrasyon ve albuminüri %21 oranında olup erken tanı alabilmektedir (62). Ayrıca çocuklarda ek böbrek belirtileri arasında mikroskopik veya makroskopik hematüri, böbrek enfarktüsü ve papiller nekroz, membranoproliferatif GN, tübüler hasarlanma nedeniyle idrar konsantrasyonu bozukluğu ve renal tübüler asidoz görülebilmektedir (63). Orak hücreli anemi aynı zamanda albuminüri ve KBH için predispozan faktör kabul edilmektedir (64). Renal medüller hücreli karsinom, sıklıkla orak hücreli Afro-Amerikan erkeklerde adelösan ya da erken erişkinlik döneminde hematüri, yan ağrısı veya batında kitle ile klinik prezentasyonu olan orak hücreli anemisi hastalığının nadir ancak en önemli komplikasyonu olarak bildirilmiştir (65) (66).

## **2.5. PATOFİZYOLOJİ**

### **2.5.1. Renal Hastalıklarda Patofizyoloji**

Kronik böbrek hastalığının progresyonunda glomerüler filtrasyon hızında (GFR) sürekli bir düşüşle birlikte bu duruma eşlik eden karakteristik histolojik değişiklikler mevcuttur (67) (68) (69). Bu yapısal değişiklikler genellikle böbreğin tüm katmanlarını etkilemektedir (Şekil 2.4). Glomerulusta, değişken derecelerde ekstra kılcal yapıların oluşumu, skleroz veya kılcal damar ağının tahribi gözlenmektedir. Tübüller atrofik hale gelir ve interstisyum; mononükleer hücreli infiltrasyonu ve hücre dışı matrix tarafından genişler ve renal vaskülarite azalır; kortikal interstisyumda ise skleroz ve kılcal damarlarda azalma meydana gelir. Nefronlar heterojen ve asenkron olarak etkilenmektedir. Böbreğin fonksiyonel birimlerinin bu şekilde etkilenmiş olması sağlam birimlerde hiperfonksiyonel durum oluşturmaktadır. Zamanla artan sayıda nefronun yaralanmasından kaynaklanan kümülatif fonksiyonel kaybına yanıt veremeyen sağlam nefronlarda geri dönüşümsüz hasarlanma başlar (70). Kronik böbrek hastalığının progresyonuna yön veren; çeşitli böbrek kısımlarını içeren farklı patolojik süreçlerin ortaya çıkması ve birbirleri ile etkileşiminin artmasıdır (71).



**Şekil 2. 4: Glomerül yapısı (72)**

### **2.5.1.1. Glomerüler patofizyoloji:**

#### **2.5.1.1.a. Glomerüler ekstrakapiller patofizyoloji:**

Glomerüler hastalıklar endokapiller, ekstrakapiller ve her iki alanda da hasarlanmayı içeren hastalık grubudur. Endokapiller kompartmanla sınırlı hastalıklar, kronik böbrek hastalığı progresyonunda etkin olarak kabul edilmez (68). Buna karşılık, ekstrakapiller kompartmandaki değişiklikler yani podosit hasarı; glomerüloskleroz, tubulointerstisyel inflamasyon, fibrozis ve tübüler atrofi için zemin hazırlamaktadır (73) (74) (75).

Sağlıklı bir böbrekte, podositler ve özellikle ayaklı uzantıları glomerüler seçici geçirgenliği belirler. Podositlerde meydana gelen bir hasarlanma ile ayaklı çıkıntıların glomerüler bazal membrana (GBM) bağlanamamasından kaynaklı geçirgenlik artar ve glomerüler proteinüri meydana gelmektedir (73) (74) (75). Pariyetal epitel hücreleri ile podositlerin ayaklı çıkıntıları, hücresel köprüleri meydana getirir. Podositlerdeki bu hasar aynı zamanda hücresel köprü oluşumunda bozulma, hücre dışı matris üretiminde artış ve Bowman kapsülünde yapışmalar (sineşi) ile seyredir. Bowman kapsülündeki bu sineşiler özellikle podositlerden yoksun bölgelerde ortaya çıkar. Adezyonlar, pariyetal epitelyum ve pariyetal bazal membranın (PBM) bütünlüğünü bozar, böylece glomerüler filtrat interstisyuma geçer. İnterstisyel alana sızmış olan glomerüler filtrat ise enflamatuvar yanıtı, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu ve özellikle fibroblastların bu alandaki aktivasyonunu artırır. Glomerüler filtrat ayrıca pariyetal bazal membranın içinde glomerülüs

çevresinde anormal bir şekilde birikebilir ve glomerulotubular bileşkenin etrafına uzanabilir, böylece proksimal tübüler epitel ile tübüler bazal membran arasındaki boşlukta toplanabilir. Bu alanda sıvı toplanması tübüler sistemin geçirgenliğini bozarak taşıma kapasitesini azaltır; böylelikle tübüler atrofi gelişimini destekler (68) (75).

Pariyetal epitel hücrelerindeki artışın sıklıkla nedeni podosit hasarıdır (76). Podositlerdeki hasar sonrasında anormal şekilde çoğalan pariyetal epitel hücreleri, hücrel köprülere ve adezyon molekülleri arasına geçebilir ve glomerüler bazal membranın podositlerden fakir bölgelerini kaplayabilir. Bununla birlikte, çoğalan pariyetal epitelyal hücreler Bowman kapsülü etrafında, glomerulotubular kavşağa çevresel olarak göç edebilir ve bu kavşağı daraltarak glomerüler filtratın tübüllere akışını engelleyebilir. Pariyetal epitel hücrelerinin anormal göç etmeleri sonucunda tübüler yapı glomerülden uzaklaşır. Bu şekilde atübüler glomerüler yapı ve aglomerüler tübüler yapılar meydana gelir (70).

#### **2.5.1.1.b. Podosit patofizyolojisi:**

Kronik böbrek hasarı progresyonunda majör glomerüler mekanizmalar podositlerdeki patobiyolojik süreçleri, yanıtları içermektedir (76).

İlk olarak, podositler olgunlaşma ve farklılaşma evrelerinde mitotik aktivitelerini kaybetmiş hücrelerdir (77). Özellikle, “mitotik katastrofi” kavramı kullanılmakta ve yaralı podositlerin DNA sentezini başlattığı ancak sonuçta mitozaya giremediği ifade edilmektedir. Ancak; farklılaşmış olgun podositler yer değiştirebilir, proenflamatuar ve profibrotik bir fenotipi alabilirler. Mitotik aşamada duraksama gösteren podositler ise apoptoza uğrar ve glomerüler bazal membrandan ayrılır (78).

İkinci olarak, başlangıçtaki podosit kaybının şiddeti, glomerüloskleroz riskini ve KBH progresyonunun hızını belirlemektedir (79) (80). Bu sadece podositik hasarlanma ve kayıptan sonra erken fazda yaralanan ekstra kapiller bölgelerin tutulmasını değil, aynı zamanda ilerleyen dönemlerde, hasarın sağlam kalan podositlere sürekli yayılmasını kapsar (81) (82). Podositelerde meydana gelen bu farklılaşma süreci aslında glomerüler bazal membranın kayb olduğu alanları düzeltme çabasıdır. Ancak bu tür hipertofik yanıtlar bazal membranı tamir edemez. Ayrıca, sağlam podositlerin hipertrofisi ile ayaksı çıkıntıların oluşturduğu gevşek köprüler zamanla birbirleri ile olan bağlantılarını kaybeder ve tübül içerisine düşerek idrar ile atılır (70).

Üçüncü olarak, podosit hasarı ve kaybı filtrasyon membranını bozarak plazma proteinlerinin tübüler boşluğa geçerek idrar ile atılmasına yol açar. Bununla birlikte, bu proteinlerin podositler tarafından endositozu sonrasında hücre içi hasarlanma artar ve böylece kendi kendine süregelen ilerleyici hastalık mekanizmasını oluşturur (83).

Dördüncü olarak , podositler kronik böbrek hastalığı sürecinde rol oynayan; TLR-4 (Tool like reseptör - 4) reseptörü ilişkili sitokinler, MCP (monosit kemotaktik protein), TGF- $\beta$  1, endotelin-1 gibi enflamatuar mediatörlere karşı direkt olarak savunmasızdır (84) (85). Bu mediatörler hücre içi inflamasyonu ve hasarı başlatan Wnt, Notch, ERKs, Smads ve NK-kB yolakları ile podositlerin farklılaşmasını ve apoptozunu indüklemektedir (86) (87).

Beşinci olarak, podositler endotel bütünlüğünü koruyan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) glomerüldeki kaynağıdır. Podosit kaybı ile endotelial hücreler için bu önemli bir trofik faktör olan VEGF üretimi azalması ile glomerül kapiller yumuşaklığının bütünlüğünde bozulmalar meydana gelir (70).

#### **2.5.1.1.c Sağlıklı nefronlarda maladaptif glomerüler yanıt:**

Kronik böbrek hastalığının progresyonunda hasara uğrayan nefronların farklılaşma, sitokinler, hücrel inflamatuvar yollar gibi birçok mekanizma ile sağlıklı nefronlarda zamanla fonksiyon kaybına sebebiyet vermesi ilke olarak kabul edilmektedir (88) (89). Renal kitlenin subtotal azalmasından sonra sağlam nefronlar, glomerüler ve tübüler bölmelerde hiperfonksiyon ve hipertrofi sergiler (88) (89). Hayatta kalan glomerüllerdeki glomerüler filtrasyon oranlarının artması, glomerüler transkapiller hidrolik basınç gradyanında artmaya ve kapiller yumakta hemodinamik strese neden olmaktadır (90). Podositler mekanik stresi algılar ve bunlara tepki verir, ancak bu tür tepkilerin anormal veya yetersiz olmasından dolayı, podosit hasarı meydana gelir (90). Sağlam nefronlarda glomerüller genişledikçe, podositler hipertrofiye uğrar, ancak glomerüler bazal membranı örtmek için yetersiz kalacaklardır. Glomerüler bazal membrandaki bu açık alanlarda adezyonlar meydana gelir. Hayatta kalan glomerüllerdeki hemodinamik ve yapısal değişiklikler podositlere zarar verir ve böylece ekstrakapiler patolojik süreçleri başlatarak kronik böbrek hastalığının progresyonuna katkıda bulunur (68) (74) .

### **2.5.1.2. Tübüler patofizyoloji :**

#### **2.5.1.2.a. Proteinlerin reabsorbsiyonu:**

İdrar boşluğuna sızan albümin ve diğer proteinler, epitelin apikal yüzeyinde bulunan megalin ve cubilin reseptörleri yoluyla proksimal tübül tarafından geri emilmektedir. Sağlıklı bir bireyde, glomerulusta filtrelenen az miktarda plazma proteinleri bu reseptörler aracılığıyla geri emilir ve endozomal - lizozomal sistem tarafından metabolize edilir. Proteinüri durumunda, proksimal tübüldeki bu kurtarma mekanizmasının aktivitesi artar. Bu tür proteinlerin plazmada aşırı yüklenmesi ve protein metabolizması; çeşitli kemotaktik, proenflamatuar ve profibrojenik sitokinlerin (IL-6, IL-8, MCP-1, endotelin-1, RANTES, TGF- $\beta$ 1 ve kompleman C3) salgılanmasına neden olur ve interstisyel inflamasyon, tübüler apoptoz ve tübüler atrofi indüklenir (91) (92). Bu proenflamatuar yanıtın tetiklenmesinde; protein kinaz C, ERK ve JAK / STAT, oksijen radikalleri oluşumu ve NF-kB transkripsiyon faktörünün aktivasyonu rol almaktadır (92) .

Hayvan deneylerinde deneysel olarak oluşturulmuş böbrek yetmezliği değerlendirildiğinde spesifik bir kemokin olarak değerlendirilen MCP-1 (CCL2) ile özellikle monositler ve T hücelere etki ederek, NF-kB' ye bağımlı bir kemotaktik uyarana uygulanabilirliğini göstermektedir. Kemirgenler üzerinde yapılmış bir çalışmada in vitro ortamda tübül epitel hücelere albumin enjekte edilmesi MCP-1 üretimini indüklediği gösterilmiştir (91) (93). Kronik böbrek hastalığında renal tübül epitelinde MCP-1 ekspresyonu artar ve bu durum interstisyel lökosit infiltrasyonu ile korelasyon göstermektedir (94) (95). Fare ile yapılan modellemelerde MCP-1' in reseptör aracılı etkilerini kesen stratejiler, proteinürik nefropati ve böbrek fibrozunu azalttığı görülmüştür (96) (97) (98). Protein kaçağı ile seyreden progresif bir glomerüler hastalığa sahip farelerde yapılmış bir çalışmada proksimal tübüler epitel apikal yüzeyde megalin reseptör sekreyonunda azalmanın proteinüriyi artırdığı gösterilmiştir (99) (100).

### **2.5.1.2.b. Tübüler hasarlanma – kronik böbrek hastalığının temeli olarak tübüler hasarlanma:**

Birçok glomerülonefrit, akut tübüler hasarlanma ve akut böbrek yetmezliği (ABY), kronik böbrek hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (70). Böbrekte tekrarlayan akut böbrek hasarı ile tetiklenen; ABY' ye duyarlılık, akut hasara karşı direnç ile sonucunda kronik inflamasyon ve kronik böbrek hastalığına ilerleyen trifazik bir cevap tanımlanmıştır (101). 20 yıl önce yapılmış olan bu çalışma, ABY' nin KBH için bir risk faktörü olduğu kavramını özellikle ifade eden ilk çalışmadır (101). Daha yakın tarihli çalışmalar, özellikle proksimal tübüle yönelik toksik durumların uzun vadeli sonuçlarını incelemiştir (102). Bu çalışmada tübül epiteline toksik hasar uygulanması sonrasında akut böbrek yetmezliği tablosu ve lokal olarak görülen inflamasyon odakları zamanla hasar tekrarlanmazsa tamamen normale dönebildiği ancak toksik hasarın tekrarlayıcı uygulanması sonrasında kronik tübülointerstisyel fibrozis ve glomerülosklerozun geliştiği gözlenmiştir (102). Bu bulgular, aynı bölgenin tekrarlayan hasarı nedeniyle lokalize olan proksimal tübül hasarının hem iyileşmesinde başarısızlık olduğunu hem de glomerüler alanda inflamasyon kaskadını aktive ederek süregelen çevre hücre hasarının tetiklendiğini göstermektedir (102) (103). Bu hasarlanma sürecinin altında yatan mekanizma ise etkilenmiş proksimal tübül epitelinden salgılanan TGF- $\beta$ 1 gibi hücre döngüsünün durmasını ve apoptozun indüklenmesini sağlayan inflamatuvar sitokinlerin, monositlerin infiltrasyonu ve peritübüler kılcal damarlardaki perisitlerin diferansiyasyonu ile kılcal damarların hasarlanması ve beraberinde interstisyel fibrozis gelişimidir (70).

### **2.5.1.2.c. Sağlam nefronlarda maladaptif tübüler yanıt:**

Hastalıklı böbrekte sağ kalan nefronlarda böbrek kütesinin azalmasının ardından sadece glomerüler genişleme ve hiperfiltrasyon değil, aynı zamanda tübüler hipertrofi, hiperplazi ve hiperfonksiyon görülmektedir (104) (105). Sağlam nefronlarda artan glomerüler filtrasyon hızı, glomerülotubular dengeyi sağlamak için sodyum yeniden emiliminin artırılmasını gerektirir. Böbrek tarafından sodyumun reabsorpsiyonu, böbrekteki oksijen tüketiminin temel belirleyicisidir. Kronik böbrek hastalığında sağlam nefronlardaki oksijen tüketiminin ve glomerüler filtrasyon hızının arttığı gösterilmiştir (106) (107). Bu tür metabolik değişiklikler kronik böbrek hastalığında en az iki yolla ilişkilidir. İlk olarak, artan oksijen tüketimi oksidatif

strese ve eşlik eden hasarlanmalara neden olur (106). İkincisi, hayatta kalan nefronlar tarafından artan oksijen tüketimi, kortikal hipoksiye katkıda bulunur (106) (108). Artan oksijen tüketiminin neden olduğu kortikal hipoksi, mitokondriyal oksidan oluşumunu teşvik eder ve oksidatif stres mitokondriyal metabolizmayı artırır (109). Sağlam nefronlarda bir başka metabolik adaptasyon ise amonyak oluşumunun artmasıdır (110); artan amonyak üretimi, kortikal amonyak basıncının artmasına yol açarak alternatif kompleman yolunu aktive eder (110). Bikarbonat takviyesi böbrekteki amonyak, serbest oksijen radikalleri ve endotelin-1 üretimini azaltarak tubulointerstisyel inflamasyonu engellemektedir (111) (112). İnsanlarda yapılan bir dizi çalışmada, kronik böbrek hastalığının ilerlemesini geciktirmede baz takviyesinin yararlı etkileri gösterilmiştir (112).

#### **2.5.1.2.d. Hematürinin tetiklediği hasar:**

Hematüri, glomerüler hastalıkların bir çoğunda görülür ve kronik böbrek hastalığı progresyonu için risk faktörüdür (113). İdrarda bulunan eritrositler tübüler epitel hücreleri tarafından yutulur (114). Eritrositlerin tübüler epitel hücreleri tarafından bu şekilde imhası, hem içeren bir protein olan hemoglobinin artan hücre içi miktarından dolayı tübüler epitelyuma zarar verir. Hem proteini; prooksidan, proenflamatuar ve profibrogeniktir; MCP-1 üretimi ve NF-kB' ye bağımlı yolları indüklemektedir (115) (116). Hem proteini aynı zamanda proliferasyonu engelleyerek apoptoza neden olur (117). Bu özelliklerinden dolayı kronik böbrek hastalığının progresyonunu artırmaktadır.

#### **2.5.1.3. Interstisyel patofizyoloji:**

##### **2.5.1.3.a. İntersyel inflamasyon:**

Renal fonksiyonel kaybın en iyi histolojik belirleyicilerinden biri, interstisyel hücrel infiltrasyon ve fibrozisin şiddeti olup, bu süreç kronik böbrek hastalığı progresyonunda önemli bir bulgudur (67). İnterstisyel inflamasyon; yaralı tübüllerden, kılcal damarlardan ve glomerüllerden kaynaklanan kemotaktik faktörler ve inflamatuvar sitokinlerle T lenfositleri ve monositleri aktivasyonu ile gerçekleşir (118). İnterstisyel infiltrasyon, özellikle hasarlı glomerülleri çevreleyen alanlarda meydana gelir. Bu inflamasyon, ekstrakapiller glomerüler kısımları da beraberinde etkileyebilmektedir. İnterstisyel infiltrasyon ve eşlik eden fibrozis, özellikle

proksimal tübüler segmenti ve glomerulotubular bileşkeyi  vreyeyip tübüler bağlantılarını bozarak tübüler ve glomerüler bölmeleri ayırabilir (70).

Böbrekteki dendritik hücreler, interstisyel inflamasyonu artırmaktadır (119). Dendritik hücreler, hasarlı glomerüllerden sızan antijenleri (120) ve reabsorbe edilmiş tübül içi proteinleri sunarak T hücrelerini aktive eder (121) (122). Bununla birlikte, T - regolat r lenfositler ve M2 makrofajlarında olduğu gibi dendritik hücrelerin de inflamasyonu baskılayan alt grupları bulunmaktadır (119).

İnterstisyel inflamasyon kontrol edilmezse, hücre dışı matrix üretimi artar ve interstisyel fibrozis kaçınılmaz olarak ortaya çıkar. Bu matrix sentezinin baskın hücresel kaynağı, interstisyel fibroblast ve özellikle aktive edilmiş miyofibroblastlardır (70).

#### **2.5.1.3.b. İntersyel fibrozis:**

İnterstisyel miyofibroblastlar; interstisyel alanda kollajen I, III ve IV'   ve diğer hücre dışı matrix proteinlerini (fibronektin gibi) sentezler ve alfa düz kas aktini ( $\alpha$ -SMA) eksprese edebilen, hareketli hücrelerdir (71) (123).  $\alpha$ -SMA, miyofibroblastlardaki stres liflerinin kritik bir bileşenidir. Bu stres lifleri yoluyla, miyofibroblastlar, interstisyel alanda hücre dışı matrix ile bağlantılıdır. Miyofibroblastlar hem fibroblastların hem de miyositlerin özelliklerine sahiptir, bunlardan ilki hücre dışı matrix proteinlerini detaylandırma kapasitesine sahip olmasını sağlar, ikincisi de kasılma ve hareketlilik özelliği sağlar (124) (125).  $\alpha$ -SMA' nın miyofibroblast aktivitesini büyük  l de yansıtmaktadır, renal fibrozis ve fonksiyonel böbrek kapasitesindeki azalma ile beraber  $\alpha$ -SMA miktarında artış gözlenmiş olması kronik böbrek hastalığı progresyonu lehine yorumlanmaktadır (124). Miyofibroblast hücrelerin kökeni tam olarak bilinmemekle birlikte; embriyonik dönemde epitelyum - mezenkimal hücreleri (EMT), endotelial - mezenkimal hücreleri, renal interstisyel stromal hücreleri (perisitler, perivasküler fibroblastlar) veya kemik iliğinden üretilen fibrosit ve makrofaj gibi hücrelerin diferansiyasyonu ile geliştikleri düşünülmektedir (126) (127) (128) (129) (130).

Epitelyum - mezenkimal hücre diferansiyasyonu, epitel hücrelerinin mezenkimal hücrelere dönüşümünü tanımlar ve fizyolojik gelişim ile karsinogenez sırasında tanımlanan bir durumdur. Kronik böbrek hastalığı içerisinde tanımlanan formu ise, polarize renal tübüler epitel hücrelerinin polar olmayan mezenkimal hücrelere ve miyofibroblastlara geçişini, aynı zamanda interstiyuma hücre g  n 

tanımlar (125) (128). *In vitro* böbrek tübül hücreleri üzerinde yapılmış bir çalışmada tübül epitel hücrelerinin TGF- $\beta$ 1 maruziyeti sonrasında fibrotik gelişimi ve hücrelerin epitelyal özelliklerine ait spesifik markerları (örneğin, b-katenin ve E-cadherin) kaybetmesi ve mezenkimal özellikler ile markerlar (örneğin, fibroblast - spesifik protein-1 ve  $\alpha$ -SMA) kazanması ile hücrel diferansiyasyon gözlemlenmiştir (125) (128). Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalar ile *in vivo* interstisyel fibrozis için temel yol olan epitelyal - mezenkimal hücre dönüşümünü üç şekilde değerlendirmek mümkündür. Birincisi, bu fenomenin *in vivo* varlığı için hücrel yaşam döngülerini haritalandıran çalışmalar olsa da interstisyel myofibroblast hücrelerin epitelyal - mezenkimal hücre dönüşümden köken aldıkları kesin olarak kanıtlanamamıştır. İkincisi, *in vivo* yapılmış çalışmalarda epitelyal-mezenkimal hücre dönüşümü indüklenmiş tübüler epitel hücrelerinin kolajen-1 ürettiği gösterilememiştir. Üçüncüsü ise *in vivo* olarak epitelyal bir hücrenin miyofibroblasta yapısal dönüşümünü gösteren veya tübüler bazal membrandan interstisyuma geçiş aşamasını gösteren histolojik kanıtlar henüz bulunmamaktadır. (125) (128). Dolayısıyla, epitelyal mezenkimal hücre değişim teorisinin göze çarpan özelliklerinin birçoğu *in vitro* olarak açıkça görülebilir olsa da, *in vivo* ortamda kronik böbrek hastalığında miyofibroblast hücrelerin kökenine dair etkilerinde kesin bir bilgi bulunmamaktadır (130) (131) (132).

Daha kabul gören diğer düşünce ise miyofibroblastların böbrek içerisinde kılcal damarlar etrafındaki perisitlerden köken almasıdır. Sağlıklı bir bireyde perisitler; peritübüler kılcal damarları, prekapiller arteriyolları ve kılcal damar sonrası venülleri çevrelemektedir (126) (127). Sitoplazmik uzantıları sayesinde perisitler, çevreledikleri peritübüler kılcal damarların endotelyal hücreleriyle bağlantı oluştururlar. Temas ettikleri kılcal damarların yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü korurlar. Kronik böbrek yetmezliğinin deneysel olarak oluşturulduğu ve hücrel yaşamın haritalandığı *in vitro* bir çalışmada erken başlangıçlı glomerülde hasar sonrasında perisitlerin, peritübüler kılcalların bazal membranından ayrılıp interstisyuma göç ettiğini ve miyofibroblasta dönüştüklerini göstermektedir (126) (127). Ayrıca, kılcal damar çevresindeki perisitlerin kaybı, endotelyal hücrelerin ve kılcal damarların bütünlüğünü ve canlılığını bozduğu, endotelyal hücre kaybına ve kapillerde frajil yapıya neden olduğu gözlenmiştir. Kılcal damarlarda oluşan bu hasar kortikal iskemi, hipoksi ve eşlik eden tübüler atrofi için zemin hazırlamaktadır (126) (127) (128).

Sağlıklı bir bireyde, kılcal damar endoteli ve perisitler arasında simbiyotik bir ilişki bulunmaktadır (132), hücrelerden birinin yaralanması diğerine zarar verir. Kronik böbrek hastalığında endotel bütünlüğünün bozulmasına sebebiyet veren perisitlerin interstisyel alana migrasyonu; endotelyal hücre ile perisit arasındaki büyüme faktörlerine bağlı sinyallerde bozulma nedeniyle oluşmaktadır. Endotel hücreleri VEGF reseptörünü eksprese eder ve trombosit türevi büyüme faktörü (PDGF) üretir, perisitler PDGF reseptörlerini eksprese eder ve VEGF üretir (133). Kılcal damar endotelyum ve perisitlerin karşılıklı sağlığını koruyan ephrin-B2 ve reseptörü EphB4 molekül çifti ise bu hücrelerin her ikisinde de eksprese edilmektedir. Bu moleküller arasındaki ilişkinin bozulması, kılcal damarlarda azalma ve interstisyel fibrozise de katkıda bulunur (134).

Kolajen I, III ve fibronektin; interstisyel fibrozu oluşturan matrix bileşenleridir. Miyofibroblastlar tarafından TGF- $\beta$ 1, PDGF, bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve anjiyotensin II mediatörlerinin etkisi ile üretimi düzenlenir. Humphreys ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada, tübülointerstisyel hastalık modelinde, çinko parmak glioma ilişkili transkripsiyon faktör-1 (Gli-1) eksprese eden böbrek perivasküler hücrelerinin, aktif renal miyofibroblastları ve eşlik eden interstisyel fibrozu oluşturduğu gösterilmiştir. Gli1 ekspresyonunun aktive edilmiş miyofibroblastlar üzerindeki etkisi ve Gli1-negatif miyofibroblastların spesifik kökeni ile öneminin gösterildiği mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamıştır. (124) (129) (131) (132).

### **2.5.1.3.c. Kılcal damar yapısındaki azalma :**

Perisit ayrılmasından dolayı peritübüler kılcal damarların dengesizleşmesi ve ayrışması ile tübüler iskemi ve kortikal hipoksi meydana gelir (126) (127) (133). Sağlam kılcal damarlar da ilerleyen interstisyel fibroz ile tübüllerden ayrılır. Kortikal hipoksi, çeşitli inflamatuvar ve fibrojenik etkilere neden olur (108) (109) (135). Hipoksi, dendritik hücrelerin farklılaşmasını ve T hücre proliferasyonunu artırır. Hipoksi, hipoksiye bağlı faktör-1 $\alpha$  (HIF), TGF- $\beta$ 1 (136) ve fibrozise neden olan diğer yolları aktive eder ve hidrostatik basıncın artması ile glomerüler hemodinamik hasara zemin hazırlanmış olur (109) (118) (123) (135).

#### **2.5.1.3.d. Tübulointerstisyumun patofizyoloji :**

Tübulointerstisyel alanda kronik böbrek hastalığının progresyonuna zemin hazırlayan birbiri ile ilişkili hücreler (tübül epitel hücreleri, interstisyel perisitler, enflamatuar hücreler ve miyofibroblastlar) bulunmaktadır. Bu hücre grupları arasında miyofibroblastların aktivasyonu ve interstisyel matrix üretiminde artış olması kronik böbrek hasarını artırıcı etkiye sahiptir.

Tübüler epitel hücre hasarını gösteren histolojik seri çalışmalarında hasarlı tübül epitel hücrelerinden salgılanan TGF- $\beta$ 1, hasarlı hücrenin tespit edilmesini ve sonrasında tübül epitel hücreleri ve perisitlerin myofibroblasta dönüşmesini tetikleyen PDGF, Wnt- $\beta$ -katenin yollarını aktive etmektedir. Anormal matrix üretiminin gerçekleşmesi ile beraber bu süreçte perisitler etrafındaki kılcal endotelyum tabakası da stabil olmayan kolay hasarlanan kırılabilir bir yapı haline gelir. Aşırı matrix üretimi ve kılcal damarlardaki hassasiyet nedeniyle yeterli oksijen dokulara taşınmaz ve kortikal hipoksi meydana gelir (129) (132).

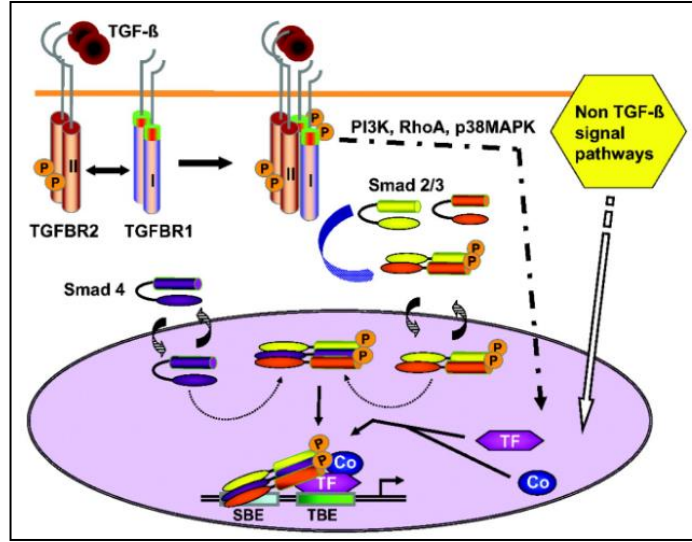
Aynı zamanda TGF- $\beta$ 1 proinflamatuar ve fibrojenik etkileri tetikler, böylece interstisyel çevreye sürekli zarar vermektedir. Ayrıca, hasarlı tübül epitel ve endotel hücreleri, T lenfositleri aktive eder; bağışıklık sistemi tübulointerstisyel hasarın ek efektörleri olarak patogeneizde rol alır (129) (132).

Son görüşlere göre, tubulointerstisyumda hastalığa neden olan hücresel süreçte iki kilit etmen bulunmaktadır. Birincisi; farklılaşmış tübüler epitelyal hücrelerin yaşlanma ile ilişkili salgı fenotipi (SASP), ikincisi; yaralanan kılcal endotelyumun sekretomodur (137) (138). Tübüler epitel hücreleri yaralandığında; hücre döngüsünün durması, apoptoza direnç ve SASP faktörlerinin üretimi ile karakterize bir yaşlanma fenotipi elde ederler. SASP faktörleri, tübulointerstisyel hücreler arasında anormal iletişim sağlayan diğerlerinin yanı sıra çok sayıda sitokin, büyüme faktörü ve proapoptotik, profibrotik ve vazoaktif molekülü temsil eder. Benzer şekilde, kılcal endotelyuma zarar verilmesi ile salgılanan maddelerin bileşenleri SASP faktörlerine benzer etkilerle, pleotrofik hücresel etkileri oluşturur ve miyofibroblastları aktive eder (137) (138).

#### **2.5.1.4. Kronik böbrek hastalığına özel mediatörler:**

##### **2.5.1.4.a. Transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1 )**

TGF- $\beta$ ; doku onarımının başlatılmasında ve düzenlenmesinde merkezi role sahiptir. Anormal ekspresyonu, altta yatan etiyojiden bağımsız olarak KBH' nin progresyonu ve patogenezinde doğrudan rol oynamaktadır (139). TGF- $\beta$ ; inhibin / aktivin, kemik morfogenetik protein (BMP) gibi proteinleri de içeren geniş bir protein ailesinin bir üyesidir (140). TGF- $\beta$ 1; hücre zarında serin-treonin kinaz reseptörü olan tip II TGF- $\beta$  reseptörüne (TbRII) bağlanır, sonrasında tip I reseptörünün (TbRI) aktivasyonu ile sinyal iletimi başlatılır. TGF- $\beta$  'nin hücre içi sinyalizasyonuna, Smads adı verilen bir grup protein aracılık etmektedir (141). Smad ailesinin sekiz üyesi bulunmakta olup üç gruba ayrılmıştır; reseptör tarafından düzenlenen Smadlar (R-Smads), ortak partner Smad (Co-Smads) ve inhibitör Smadlar (I-Smads). Her biri belirli genlerin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörleri olarak görev yapmaktadır (141) (142). Reseptör tarafından aktivitesi düzenlenen Smadlar (Smad 1, 2, 3, 5 ve 8), reseptörlerle etkileşim yoluyla fosforile edilirler (141) (142). Reseptör tarafından düzenlenen Smadlar fosforilasyon sonrasında, koreseptör olarak görev yapan ve yalnızca insanda bulunan Smad proteini 4(Smad 4) ile oligomerik kompleksler oluşturur, daha sonra çekirdeğe giderek hedef genlerin transkripsiyonunu aktive ederler. Başka bir Smad protein sınıfı olan Smad 6 ve 7, reseptör ayarlı Smadların aktivitesini inhibisyonundan sorumludur (143) (144). TGF-  $\beta$  hedef genleri, Smads proteinlerinden bağımsız yollar ile de (örneğin mitojenle aktive edilen protein kinaz-MAPK , Rho ailesi ve fosfoinositol-3 kinaz – IP3K ) aktive edilebilmektedir ( Şekil 2.5 ) (145) .



**Şekil 2.5: TGF-beta hücre içi sinyal yolağı (146)**

TGF-  $\beta$  ailesinin beş farklı üyesinden üçü (TGF- $\beta$  1, 2, 3) memelilerde sentezlenebilmektedir (147). TGF- $\beta$  ve BMP-7 (Bone morphogenetic protein 7 ya da sık bilindiği şekilde osteogenic protein-1 - OP-1); mezenkimal hücrelerin kemik ve kıkırdak doku oluşumunu düzenlemektedir), Smad proteinleri yoluyla benzer sinyal yollarını paylaşır, ancak birbirlerine zıt olarak çalışmakta ve dengeyi sağlamaktadırlar. KBH' da TGF- $\beta$ ' nın; Smad2 / 3 yoluyla aktivitesi artarken, BMP-7 Smad 1 / 5 / 8 ile inhibe edilmektedir. Artan TGF- $\beta$  seviyeleri BMP-7 sinyalini engeller. BMP-7; beyin, böbrek ve mesane dokusundan üretilmekte (148) olup embriyonik dönemde mezenkimal hücrelerin kemik ve kıkırdak doku oluşumunu düzenlerken, aynı zamanda epitel - mezenkimal geçişi (EMT) inhibe ederek yetişkin böbreğin homeostazında önemli rol oynar. Nefronların, enflamatuvar veya iskemik stres altındaki hasarı sonrasında, BMP-7 sekresyonundaki azalma böbrek fibrozuna neden olabilecek epitelyal - mezenkimal transformasyona yol açmaktadır. Bu tip fibrozis sonrasında ise sıklıkla son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (149) (150). Oral olarak uygulanan BMP-7 agonisti (THR-123) tedavisini içeren bir çalışmada, diyabetik nefropati dahil kronik böbrek hastalığı modellenmesine sahip hayvanlarda fibrozisi azalttığı gözlenmiştir (151).

Birçok deneysel çalışmada ve hastalık incelemesi çalışmasında TGF-  $\beta$  1'in IgA nefropatisi, siklosporin kaynaklı nefrotoksisite, fokal segmental glomerüloskleroz, kresentik glomerülo nefrit, lupus nefriti, diyabetik nefropati, obstrüktif nefropati, hafif zincir birikimi ile seyreden kronik böbrek hastalıklarının hepsinin patofizyolojisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (139) (152) (153) (154).

TGF- $\beta$ ; apoptozun indüklenmesi, ekstrasellüler matriks üretiminde artış, proteaz sentezinin azalması ve inhibitörlerinin artmasına (integrinler ile metalloproteinaz inhibitörleri gibi) neden olmaktadır (155) (156). TGF- $\beta$  1' in aşırı üretiminin indüklendiği bir hayvan çalışmasında farelerde üremi, nefrotik sendrom ve progresif glomerüloskleroz geliştiği ve 15 haftalıkken öldükleri gözlenmiştir (157) .

TGF- $\beta$  1 ekspresyonu, apoptotik tübüler hücrelerle ilişkili olup kronik böbrek hastalığında görülen tübüler atrofinin ana mediatörüdür (158). Endotelial hücrelerin apoptozu ile tubulointerstisyel fibroz ve tübüler atrofi şiddeti artmaktadır (159). Ayrıca son yapılan çalışmalarda renal fibrozun ilerlemesinin patojenik mikroRNA (miRNA) ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (160) .

Diyabette, plazmadaki glikasyon son ürünleri, proksimal tübüler hücrelerde TGF- $\beta$  aşırı ekspresyonunu indükleyerek tubulointerstisyel fibrozise neden olmaktadır (161). Ek olarak, hem deney hayvanları hem de diyabetli hastalar üzerinde yapılmış çalışmalarda, TGF- $\beta$ ' nin böbrek düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (162) (163). Glomerulusta aşırı TGF- $\beta$  ekspresyonu proteinüri ve fibrozise neden olmaktadır (164). Farelerde yapılmış olan bir çalışmada deneysel olarak oluşturulan diyabetik böbrek yetmezliğinin belirtileri anti-TGF- $\beta$  antikor tedavisi ile zayıflatıldığı gösterilmiştir (165). Sağlıklı bireylerde geçici hiperglisemide, artan idrar TGF- $\beta$  1 seviyelerinin oksidatif stres için bir belirteç olduğu düşünülmektedir (166).

TGF- $\beta$  1' in kronik olarak yüksek düzeyde olması, böbrek hastalıklarının ilerlemesinde önemli bir faktör olmasının yanında doku hasarını stabilize eder ve zayıflatır. TGF- $\beta$  bu etkiyi , hem oksijenaz-1 (HO-1) gibi sitoprotektif proteinlerin indüklenmesi ile sağlamaktadır (167) (168) (169). Çalışmalar, ilerleyici KBH' da böbrek epitel hücrelerinde TGF- $\beta$  reseptörünün önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Fareler üzerinde yapılmış bir çalışmada TGF- $\beta$  tip 2 reseptörünün aktivitesi ile proksimal tübüler epitel hücrelerinde silinmeyle beraber tübüler hasar ve tubulointerstisyel fibrozis geliştiği gösterilmiştir (170). Bu çalışmada aynı zamanda, böbrekler üzerinde düzensiz Wnt / katenin sinyal iletimi olduğu ve B-katenin aktivitesinin eski haline getirilmesi ile hastalık fenotipinde iyileşme olduğu gözlenmiştir (171).

TGF- $\beta$ ' nın renal fibroz ve kronik böbrek hastalığı progresyonundaki merkezi rolü yaygın olarak kabul görmektedir. TGF- $\beta$  / Smad sinyal yolu, antifibrotik terapötik stratejiler için uygun bir aday olarak günümüzde değerlendirilmektedir. Preklinik modellerde yapılmış çalışmaların sonuçlarında, steroide dirençli fokal segmental glomerülosklerozlu hastalarda ve diyabetik böbrek hastalığında monoklonal TGF- $\beta$  antikoru (fresolimumab) kullanımının yararlı olduğu gözlenmiştir (172) (173). Başka bir terapötik hedef ise latent TGF- $\beta$ ' nın aktivasyonunu düzenleyen çok fonksiyonlu bir protein olan trombospondin-1' i (TSP-1) içermektedir. TSP1' in peptit antagonistleri sadece yüksek glikoz veya anjiyotensin II gibi araçlar tarafından uyarılan TGF- $\beta$  aktivitesini bloke etmektedir ve bu yolun TGF- $\beta$  etkilerinin önlenmesi için daha uygulanabilir olduğu düşünülmektedir (70).

#### **2.5.1.4.b. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi:**

Renine anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS), özellikle sıvı ve elektrolit dengesi ile kan basıncının kontrolünde, kardiyovasküler ve böbrek fonksiyonlarını düzenleyen hormonal sistemdir (174). Makula densada yer alan jukstaglomerüler hücreler böbrek perfüzyonundaki azalmayı algılayıp renin salgılamaktadır. Renin, anjiyotensinojeni (karaciğerde) anjiyotensin-I' e dönüştürür, anjiyotensin-I anjiyotensin dönüştürücü enzim (akciğerlerden salınan) ile anjiyotensin-II' ye dönüştürülür. Anjiyotensin-II, tip 1 (AT1) ve tip 2 (AT2) reseptörleri (her ikisi de G proteinli reseptörlerdir) ile hedef dokulara etki etmektedir. Anjiyotensin-II ve metabolitleri için AT1 ve AT2 reseptörleri haricinde reseptör alt tipleri, AT3 ve AT4 olarak tarif edilmiştir. AT1 reseptörü böbrek, kalp ve damar sistemi, sürrenal korteks, akciğer ve beyinde bol miktarda bulunur ve anjiyotensin-II' nin vazokonstriktör etkisine aracılık etmektedir. AT1 reseptörü ayrıca aldosteron salınımını ve vasküler düz kas hücresi çoğalmasını uyarmaktadır. AT2 reseptörü ise apoptozis, hücre dışı matriks üretiminin düzenlenmesi ve hücre farklılaşmasında rol oynamaktadır (70).

RAAS aktivasyonunun; kronik böbrek hastalığının ilerlemesinde etkili olduğu mekanizmalar arasında sistemik ve lokal hemodinamik etkiler ile oksidatif stres, inflamasyon ve fibrozu tetikleyen non-hemodinamik etkiler yer almaktadır (174). Bu etkiler direkt ve indirekt olarak, afferent ve efferent arterioller, intraglomerüler kılcal ağ, mezangial hücreler, podositler ve tubulointerstisyel bölümü etkilemektedir (130). RAAS' nin hemodinamik etkilerinin önlenmesi kronik böbrek

hastalığının progresyonunu azaltmak için tedavide önemli bir yer tutmaktadır (130). Anjiyotensin-II, vasküler düz kas hücrelerinde NADH ve NADPH oksidaz enzim sistemlerinin aktivasyonu yoluyla süperoksit oluşumunu artırmaktadır. Proenflamatuar transkripsiyon faktör olan NF-kB' yı aktive etmekte ve bir dizi sitokin, büyüme faktörü, kemokin ve adezyon molekülünü düzenlemektedir. Anjiyotensin-II ayrıca böbrek fibrozuna neden olan büyüme faktörlerinin (örn. TGF- $\beta$  ve CTGF) ve hücre dışı matriks proteinlerinin (örn. Kollajen, fibronektin) üretimini artırmaktadır. Nitrik oksit yolu ile etkileşerek ve hem oksijenaz-1 enzim sisteminin aktivasyonu ile renal hemodinamik etkilere aracılık etmektedir ve sürrenal bezlerden aldosteron salınımını uyarmaktadır (70).

Deneysel hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, kronik böbrek hastalığının progresyonunda ve sistemik etkilerin gelişmesinde mineralokortikoid aktiviteli, steroid yapılı bir hormon olan aldosteronun önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (132). Aldosteron, çoğunlukla GPR30 gibi aldosteron reseptörleriyle genomik ve non-genomik yollarla etki etmektedir. Sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde böbreklerde aldosteronun bilinen etkilerine ek olarak, artmış oksidatif stres, inflamasyon ve fibrozis yoluyla vasküler alanlarda, böbrekte ve diğer organ sistemleri üzerinde doğrudan etkileri bulunmakta ve kronik böbrek hastalığının progresyonuna katkı sağlamaktadır (130).

#### **2.5.1.4.c. Oksidatif stress:**

Oksidatif stres, aşırı miktarda prooksidan oluşumu ile yetersiz antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizlikten kaynaklanan doku hasarı olarak tanımlanmaktadır. Hücre içerisindeki oksidanlar, membrana bağlı NADPH oksidazlar ile mitokondriyal elektron taşıma zincirindeki moleküler oksijenin tek değerlikli hale indirgenmesi sonucu oluşmaktadır. Süperoksit dismutazlar tarafından, hidrojen peroksite dönüşen süperoksit anyonunun serbest kalmasına neden olur. Glutasyon peroksidaz (yüksek afiniteli, düşük kapasiteli enzim) ve katalaz (düşük afiniteli, yüksek kapasiteli enzim) ile detoksifiye edilir. Süperoksit, peroksinitrit üretmek için nitrik oksit ile etkileşime girebilmektedir. Hidroksil radikalini üretmek için hidrojen peroksit Fenton reaksiyonuna girer. Miyeloperoksidaz, hipoklorik asit oluşturmak için hidrojen peroksit ile klorür arasındaki etkileşimi katalizlemektedir. Böbrek, normal metabolizma sırasında hidrojen peroksit üretir; bu durum sodyum taşınması için ihtiyaç duyulan yüksek oksijen tüketiminden kaynaklanmaktadır.

Oksidanlar, tüm nefron boyunca, yerleşik ve infiltre halde bulunan interstisyel hücrelerden ve intrarenal vasküler yapıdan üretilmektedir. Kırmızı kan hücreleri yüksek seviyelerde glutasyon ve antioksidan enzimler içerdiğinden, KBH anemisinin varlığı da prooksidan durumunu teşvik etmektedir (70).

Oksidatif stresi ölçmek için kullanılan belirteçler genellikle oksidatif stresin “ayak izlerini” temsil eden lipitlerin, proteinlerin, DNA' nın veya karbonhidratların modifikasyonunun ölçülmesine dayanan sistemlerdir. Oksidanların doğrudan ölçümü, bu moleküllerin yüksek reaktif doğasından, birkaç saniyelik çok kısa yarı ömürlerinden dolayı zordur. Kronik böbrek hastalığında kullanımı artan belirteçler arasında tiobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS), malondialdehit, oksitlenmiş lipidler, F2 izoprostanlar, protein karboniller, nitrotirozin, asimetrik dimetilarginin ve hatta nükleik asitler ve 8-hidroksi-2-deoksiguanosin bulunmaktadır. Ayrıca, KBH' nın seyirinde bazı yerleşik antioksidan mekanizmalarda azalma görülmektedir. Örneğin, süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin seviyeleri azalır. Antioksidan E ve C vitaminleri ile transferrin ve selenoproteinler gibi metal bağlayıcı proteinler azalır (70).

KBH' da oksidatif strese ilişkin kanıtlar hayvan modellerinde, birincil ve ikincil glomerüler hastalıkları olan insanlarda artan oksidan üretimi, antioksidan stratejiler ile hayvan modellerinde gösterilen faydalar ve oksidanlar ile indüklenen kronik böbrek hastalığına benzeyen böbrek değişiklikleri ile gösterilebilmektedir (134). Progresif böbrek hastalığında görülen çeşitli faktörler, oksidan üretimi yoluyla etki etmekte veya oksidan türler yoluyla aktive edilmektedir. Bunlar arasında proteinüri, anjiyotensin-II, oksitlenmiş lipitler, ürik asit, nitrik oksit, büyüme faktörleri ve aldosteron bulunur. Glomerüler geçirgenlik kaybının sonucu olarak, proteinler idrar boşluğuna atılır. Bu süreçte albümin gibi proteinler, megalin ve kübilin içeren reseptör aracılı mekanizmalar tarafından endositozla hücre içerisine alınır ve bir dizi sinyalleme kaskadının, NF-kB gibi transkripsiyon faktörleri uyarılması ile MCP-1, endotelin-1' in dahil olduğu sitokinler ile hedef genlerin aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Proteinler ayrıca kompleman sistemini aktive eder ve apoptozu indükler. Bu etkilerin birçoğu, antioksidan mekanizmalar ile bloke edilebilmektedir (70) .

Proteinürik böbrek hastalıkları sıklıkla lipit anormallikleri ile ilişkilidir. Renal tübüler hücreler, lipoproteinler de dahil olmak üzere bir dizi makromoleküle maruz kalmaktadır. Filtrelenmiş lipoproteinler, glomerüler mikro-dolaşım ağında

oksidasyona uğrar. Ateroskleroz patofizyolojisindeki gibi lipitlerin patojenik rolüne benzer şekilde modifiye lipitler, reaktif oksijen türlerini artırarak, NF-kB ve proenflamatuar genleri aktive eder ve hücre dışı matriksin üretimini, tübüler hücre apoptozunu ve vasküler hasarı artırarak renal hasarın artmasına neden olmaktadır (70).

#### **2.5.1.4.d. Endotelin (ET):**

Endotelinler, ET-1, ET-2 ve ET-3 izoformları dahil olmak üzere güçlü vazokonstriktör etkilere sahip bir peptid ailesidir. ET-1, endotelial hücrelerde ve böbrekte eksprese edilen başlıca izoformdur; glomerulusa (endotel, podositler ve mezanjial hücreler), renal tübüler epitel hücrelerine, toplama kanalına ve interstisyel hücrelere (yerleşik ve infiltrasyon) lokalize olur (171). 212 aminoasitten oluşan prepro-ET-1 olarak üretilir; sonrasında ET dönüştürücü enzimin etkisi ile aktif ET-1 üretilir. KBH patogenezinde yer alan çeşitli uyaranlar, anjiyotensin-II, vazopressin, reaktif oksijen türleri, büyüme faktörleri (TGF-b ve PDGF) ve asidoz dahil olmak üzere ET-1 oluşumunu uyarmaktadır. Diğer yandan nitrik oksit, prostasiklin ve natriüretik peptitler gibi uyaranlar ET-1 ekspresyonunu inhibe eder. ET-1, ET-A ve ET-B olmak üzere iki reseptörle etkilerini oluşturmaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinde bol miktarda bulunan ET-A reseptörünün aktivasyonu vazokonstriksiyona neden olurken, ağırlıklı olarak vasküler endotelde bulunan ET-B reseptörlerinin aktivasyonu, nitrik oksit ve prostasiklin yoluyla vazodilatör yanıtlara aracılık eder. ET-B reseptörleri aynı zamanda toplayıcı tübüler sistemde de bol miktarda bulunmaktadır (70).

Endotelin sadece normal fizyolojik fonksiyonların korunmasında önemli bir rol oynamaz, aynı zamanda böbrek ve diğer organ sistemlerindeki çeşitli patofizyolojik süreçlerde önemli bir faktördür (175). ET-1 böbrek kan akışını ve glomerüler filtrasyonu, natriürezi düzenlerken patofizyolojik durumlarda, ET-1 hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, artmış vasküler tonus ve arteriyel sertlik gelişimine katkıda bulunur ve glomerüler hemodinami üzerindeki etkiler yoluyla proteinüriyi artırmaktadır. ET-1, monositler için bir kemoatraktan görevi görür, interstisyel fibroblastlara bağlanır ve bu hücrelerde proliferasyonu ve hücre dışı matriks üretimini uyarak tubulointerstisyel inflamasyon ve fibroze katkıda bulunur. En güçlü vazokonstriktör olarak nitelendirilmesine rağmen, ET-1' in kan basıncındaki değişikliklerden bağımsız etkileri de bulunmaktadır (171). Fareler üzerinde yapılmış olan bir çalışmada ET-1' in sistemik dolaşımında yüksek düzeylerde

bulunması ile böbrek, kalp ve akciğerlerin inflamasyonu ve fibrozisi ile sonuçlandığı gözlenmiştir (176). Endotele spesifik ET-1' in aşırı ekspresyonu, hipertansiyonun yanında vasküler inflamasyona yol açmaktadır (177). KBH' nin ilerlemede ET-1' in patofizyolojik rolü üzerine bir çok çalışma halen devam etmektedir; diyabetik ve non-diyabetik böbrek hastalıklarında kan basıncı, proteinüri, inflamasyon ve fibrozis üzerinde ET-1 reseptör antagonistlerinin etkinliğini değerlendiren ayrı ayrı birçok çalışma bulunmaktadır (171) .

#### **2.5.1.4.e. MikroRNA (MiRNA):**

miRNA' lar, hedef genlerin 3'-UTR bölgesine bağlanan ve böylece çeşitli genlerin hedef mRNA' larının translasyonunu baskılar veya bozunmasını indükleyen; 22 nükleotid uzunluğundaki kodlayıcı olmayan küçük RNA' lardır. miRNA' lar çok sayıda moleküler ve hücrel işlemi düzenler. MiRNA'ların anormal ekspresyonu, böbrek fibrozisi başta olmak üzere KBH' nin ilerlemesi de dahil olmak üzere patolojik süreçlerin başlaması ve ilerlemesi ile ilişkilidir (178). Başlatma ve uzamayı içeren transkripsiyon sonrası mekanizmaları inhibe etmenin yanı sıra, miRNA' lar promotör bölgeleri de hedefleyebilir ve gen ekspresyonunu baskılayabilir.

Böbrekten sentezlenen miRNA düzeyleri hastalıklık, hücrel hasar durumlarında artar veya azalır. Yüksek glikoz ve TGF- $\beta$ , mesengial hücrelerde miRNA-200 ve miRNA-192 ailesinin ekspresyonunu artırır ve kolajen gibi hücre dışı matriks elemanlarının genlerinin ekspresyonunu uyarır (178). Buna karşın, kanser hücre dizilerinde TGF- $\beta$ , miRNA-200 ve miRNA-192 ekspresyonunun down-regülasyon etkisi gözlenmektedir (178) (179). Bu da miRNA' ların aracılık ettiği etkilerin, hücre tipine özgü olduğunu göstermektedir. Yapılmış olan bir hayvan çalışmasında MiRNA-377' nin, diyabetik böbrek hastalığının fare modellerinde patojenik olduğunu göstermiştir; p21 ile aktive edilen kinaz ve manganez süperoksit dismutazın down-regülasyonu ile aktivitelerinin azalması ve fibronektin seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir. Renal inflamasyon ve fibrozisin hayvan modellerinde, tanımlanan ilk memeli miRNA' larından biri olan miRNA-21; belirgin bir şekilde yüksek düzeylerde saptanmıştır ve miRNA-21 sentezi engellenmiş olan farelerde azalmış böbrek fibrozisi olduğu gözlenmiştir (110) (120). MiRNA' ların; hücre dışı matriks üretimi, inflamasyon ve epitel metabolik yollarının, özellikle PPAR- $\alpha$  (Peroksizom proliferatör-aktive reseptör alfa) ile düzenlenen lipid metabolik sinyal yolunun bozulması; TGF- $\beta$  tarafından düzenlenmektedir. Ayrıca podositler

üzerinde yapılmış çalışmalarda; proteinüri gelişimi, ayaksı çıkıntılarda hasarlanma süreci, glomerüler bazal membranda meydana gelen anormallikler ve böbrek hastalığının hızlı ilerlemesi ile karakterize kronik böbrek hastalığının fenotipik değişikliklerine neden olan önemli rollerinin olduğu ortaya konulmuştur (179) .

Antagonist kullanarak miRNA' ların spesifik hedeflenmesi, potansiyel terapötik stratejiler olarak KBH' nın prelinik modellerinde araştırılmaktadır. Tek bir miRNA' nın farklı genleri düzenleyebilmekte ve aynı genin düzenlenmesinde birkaç miRNA yer alabilmektedir. Bu nedenle, fonksiyonel etkileri belirlemede ilgili gen - miRNA etkileşiminin özgülüğünü dikkate almak önemlidir (70) (101).

#### **2.5.1.4.f.Wnt hücre içi sinyal sistemi:**

Wnt sinyal yolu, hücre döngüsü, dallanma morfogenezini, hücre proliferasyonu, polarizasyonu ve göçü dahil olmak üzere hücre fonksiyonlarının birçok kritik yönünü düzenleyen karmaşık ve korunmuş bir hücre-hücre iletişim yoludur (180). Wnt terimi bir kombinasyondan türetilmiştir. Int (the Integration 1 -Entegrasyon 1 geni) ve Wg (the Wingless gene - Kanatsız gen) içerir ve Kanatsız ilişkili entegrasyon bölgesi anlamına gelir. Üç farklı Wnt yolağı tanımlanmıştır; bunlar kanonik Wnt yolu (Wnt / $\beta$ -katenin yolu), nonkanonik düzlemsel hücre polarite yolu ve nonkanonik Wnt / kalsiyum yoludur. Wnt /  $\beta$ -katenin yolu, sitoplazmada  $\beta$ -katenin birikmesine ve nükleusa translokasyonuna neden olur, burada transkripsiyon faktörlerini (T hücre faktörü ve / veya lenfoid arttırıcı faktör) aktive eder ve matriks üretiminde ve fibrozisde yer alan faktörlerin genlerini (örneğin plazminojen aktivatör inhibitörü-1 [PAI-1], fibronektin, fibroblast spesifik protein 1 ve matris metalloproteinaz-7) aktive eder. Nonkanonik düzlemsel hücre polarite yolu; hücre iskeleti fonksiyonlarını düzenler ve hücre şekli belirler. Nonkanonik Wnt / kalsiyum yolu ise hücre içi kalsiyum seviyelerini düzenlemektedir. Wnt sinyali, GSK3 (glukojen sentaz kinaz 3) sinyal yolu gibi diğer yollarla da etkileşime girmektedir (180).

Gelişmekte olan böbrekte Wnt sinyal yolunun kritik rolü iyi bilinmektedir. Diyabetik nefropati, kronik allogreft nefropati ve polikistik böbrek hastalığı dahil olmak üzere böbrek hastalıklarında, özellikle renal fibrozis patogeneğinde, reaktivasyonun ve düzensiz Wnt sinyallemeinin önemi bir çok çalışma ile kanıtlanmıştır (180). Evre 4 ve 5 KBH hastalarındaki monositlerde yüksek düzeyde aktivasyon gösteren Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolu, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır

(181). Çalışmalar ayrıca antiaging proteini Klotho' yu Wnt /  $\beta$ -katenin yolunun endojen bir antagonisti olarak tanımlamıştır (182). Klotho, Wnt ile tetiklenen hücrel aktivasyonu ve  $\beta$ -kateninin nükleer translokasyonunu bloke etmektedir (182).

#### **2.5.1.4.g. Hem-oksijenaz:**

Hem oksijenaz, hemin eşit miktarda demir, karbon monoksit (CO) ve biliverdine ayrışmasındaki hız sınırlayıcı adımı katalize eder (183) (184) (185) Biliverdin, biliverdin redüktaz yoluyla bilirubine dönüştürülürken demir, ferritin ile sekestre edilir. İki hem-oksijenaz (HO-1, HO-2) izoformu tanımlanmıştır (183) (184) (185). HO-1, hem ürünleri ve birçoğu KBH' nın ilerlemesinde patojen olan hem dışındaki uyarılar tarafından (hipoksi, anjiotensin-II, PDGF, TGF- $\beta$ 1) indüklenmektedir (183) (184) (185). Buna karşılık, HO-2 kurucu bir enzimdir ve hücrel fonksiyonun fizyolojik bir regülatörü olarak işlev görür. HO-1 indüksiyonunun sitoprotektif etkileri, hem parçasının (bir prooksidan molekülü) bozulmasından ve biliverdin / bilirubin ve CO gibi yararlı ürünlerin üretilmesinden kaynaklanır (186). Aynı zamanda hücre içi demir deposu olan ferritine, hemin degradasyonundan kurtulmuş, bağlanmamış demirin güvenli şekilde sekestrasyonunu sağlamaktadır (187). CO' in cGMP ve potasyum kanalları aracılı vazodilatör etkileri (188) yanı sıra antiapoptotik ve immünomodülatör fonksiyonları vardır (189).

HO-1 ve ürünlerinin, özellikle CO' nun farklı patolojik koşullarda ve dokulardaki antifibrojenik özellikleri bir çok çalışmada araştırılmıştır. HO-1 - / - fareler üzerinde yapılmış bir çalışmada inhaler olarak uygulanan CO sonrasında iskemik akciğer hasarına neden olan profibrotik bir ajan olan plazminojen aktivatör inhibitörü-1' in inhibisyonu ile hayatta kalma oranlarının arttığı gözlenmiştir (190). Sıçanlar üzerinde yapılmış başka bir çalışmada ise hipoksik model oluşturulmuş ve HO-1' in kimyasal inhibisyonu ile tip I - III kollajen ve TGF- $\beta$  ekspresyonunu arttığı saptanmış; bu durumun, CO seviyelerindeki azalmaya atfedilen bir etki olduğu bildirilmiştir (191). Ekzojen CO uygulamasının insan fibroblastları üzerinde proliferasyonu azalttığı gösterilmiştir (192).

Çok sayıda çalışmada HO-1' in hem in vitro hem de in vivo yaralanma ve hastalık modellerinde koruyucu etkileri gösterilmiştir (183) (184) (185) . HO-1 - / - fareler üzerinde yapılmış bir çalışmada, farelerin hem proteinlerine tekrar tekrar maruz kalması MCP-1 ekspresyonunda önemli bir artışa ve Nf-kB' nin aktivasyonu

ile yoğun interstisyel hücresel inflamasyona yol açmakta olduğu gösterilmiştir (116) . Akut sitotoksisteye karşı korunmaya ek olarak, HO-1, hem böbrek hem de böbrek dışı dokulardaki enflamatuar yanıtı azaltmaktadır (193). HO-1 - / - farelerin fenotipinin (20-24 haftayı aşan yaşlarda) kronik böbrek ve karaciğer iltihabı ile karakterize, doku demir birikimi, anemi, splenomegali ve HO-1' in fonksiyonel ve biyolojik önemini vurgulayan kardiyovasküler hastalıklara karşı aşırı hassasiyet şeklinde olduğu bildirilmiştir (194).

Yapılmış olan in vitro ve hayvan modeli çalışmaları insan vaka raporları ile desteklenmektedir. HO-1 - / - faresi ile birkaç fenotipik benzerlik gösteren ve geniş ateroskleroz, tübüler dilatasyon ve atrofi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve interstisyel fibroz ile ilişkili belirgin renal tubulointerstisyel yaralanma olan iki HO-1 eksikliği olan hasta bildirilmiştir (195) (196). HO-1 ekspresyonunun seviyesi insan popülasyonunda değişkenlik göstermektedir, çünkü insan HO-1 geninin promotörü oldukça polimorfik olup guanin ve timin (GT) tekrar bölgesi içermektedir. Kanıtlar, düşük GT tekrarları olan hastaların daha yüksek HO-1 ekspresyonuna sahip olduğunu, bu nedenle renal greft sağkalımı (197), vasküler stenoz, hemodiyaliz hastalarında (198) arteriyovenöz fistül açıklığı (199) gibi daha iyi hasta sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, böbrek transplantasyonunda CO dahil HO-1 yan ürünlerinin ve endotoksemide bilirubinin yararlı etkilerini inceleyen devam eden klinik çalışmalar bulunmaktadır (200).

#### **2.5.1.4.h. Asidik ve bazik denge:**

Asit-baz homeostazının korunmasında böbreğin anahtar rolü bulunmaktadır bu nedenle asit-baz bozuklukları; özellikle metabolik asidoz, KBH' nın son evrelerinde sık görülen bir komplikasyondur. Böbreğe ulaşan asit yükünün en önemli kaynağı diyetdir (70). Metabolik asidoz, kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ile bağlantılıdır ve ayrıca son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen kas kütlesi kaybını da artırmaktadır (201). Asidoz patofizyolojisi birçok hayvan modellerinde incelenmiştir (110). İşlevsel böbrek kitlesindeki azalma ile beraber kalan nefronlara düşen iş yükü sebebiyle amonyak oluşumu artmaktadır. Amonyak, lokal tübüler toksisteyi ve inflamatuvar yolakları tetiklemekte ve kompleman aracılı doku hasarına yol açmaktadır (110). Bu değişiklikler, sağlam nefronlarda sodyum bikarbonat takviyesi ile düzeltilebilmektedir. Asit yüklemesi ayrıca hidrojen iyonu

atılımını artırmakta ve böbrekte fibrozisin artmasına neden olan anjiyotensin-II, aldosteron ve endotelin-1 ekspresyonunu arttırmaktadır (202).

Metabolik asidoz, ubiquitin-proteazom yolunun aktivasyonu yoluyla albümin üretimini engelleyerek iskelet kasında katabolik sürece yatkınlığı artırmaktadır. Kronik metabolik asidoz, osteoklastik kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkileri nedeniyle üriner kalsiyum atılımını artırır, bu da ileri evrelerde, çocuklarda kemik - kas kütlelerinde azalmaya ve büyüme geriliğine yol açmaktadır. Metabolik asidoz ayrıca büyüme hormonu ve tiroid hormonu sekresyonu, insülin duyarlılığı ve  $\alpha$   $\beta$ 2-mikroglobulin birikiminde anormalliklere neden olmaktadır. (70)

Tek merkezli randomize yapılmış klinik bir çalışma, eksojen bikarbonat desteğinin hastalarda kronik böbrek hasarının ilerlemesini yavaşlattığını göstermiştir (203). Son zamanlarda, sodyum içermeyen, emilemeyen bir hidroklorik asit bağlayıcı TRC101' in, KBH' lığı olanlarda sodyum bikarbonat seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (178), ancak KBH' nın yavaş ilerlemesi üzerindeki etkileri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

### **2.5.2. Kardiyovasküler Sistem Hastalığının Oluşum Mekanizması:**

İlk olarak 1836' da Richard Bright tarafından böbrek hastalığına sahip bireylerde görülen kardiyak yapısal değişiklikler kavramı olarak adlandırılmış olup (204), Akut Diyaliz Kalite Girişimi tarafından günümüzde kullanılan kavramlara revize edilerek 5 tip kardiyorenal sendrom (CRS) tanımlanmıştır (205).

Tip 1 CRS: Akut kardiyorenal sendrom, akut kardiyak bozulma ile gelişen böbrek fonksiyonlarında azalma (205)

Tip 2 CRS: Kronik kardiyorenal sendrom, uzun süreli kardiyak fonksiyon bozuklukları ile gelişen böbrek fonksiyonlarında azalma (205)

Tip 3 CRS: Akut reno-kardiyak sendrom, böbrek fonksiyonlarında akut bozulma ile kardiyak disfonksiyon gelişmesi (205)

Tip 4 CRS: Kronik reno-kardiyak sendrom, böbrek fonksiyonlarındaki uzun süreli anormalliklerle kardiyak hastalıkların gelişmesi (205)

Tip 5 CRS: Sekonder kardiyorenal sendrom, kalp ve böbrekte eş zamanlı olarak disfonksiyona yol açan sistemik durumlar (sepsis, siroz, preeklampsi, Fabry hastalığı ) (205)

Sol ventrikül hipertrofisi (LVH), KBH' daki başlıca miyokardiyal yapısal değişikliktir. Kronik Böbrek Hastalığı Kohort çalışmasında 3487 hastanın kesitsel

ekokardiyografik değerlendirilmesi, eGFR kategorilerine göre  $> 60 \text{ mL / dk/ } 1.73 \text{ m}^2$  - %52 , GFR 45-59  $\text{ mL / dk/ } 1.73 \text{ m}^2$  - %48 , GFR 30-44  $\text{ mL / dk/ } 1.73 \text{ m}^2$  - %57 ve GFR  $<30 \text{ mL / dk/ } 1.73 \text{ m}^2$  için % 75 sol ventriküler hipertrofi prevalans oranları bildirilmiştir (206). Sol ventrikül yapısı, işlevi ve miyokardiyal fibrozis gelişiminin anormalliklerinin KBH' nın erken evrelerinde mevcut olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır ve bu durum için "üremik kardiyomiyopati" yerine KBH ile ilişkili kardiyomiyopati terimi tanımlanmıştır (207). Miyokardiyal fibrotik dokudaki artış, sol ventrikülün yapısını üç farklı şekilde bozmaktadır; kolajen tip I/ III oranında artış ile ventriküler sertliği artırır; kardiyomiyositler içerisinde kollajen hizalamasındaki değişiklikler diyastolik gevşemeyi bozar ve egzersiz intoleransı meydana gelir. Ventriküler kalınlık arttıkça, özellikle epikardiyum ve endokardiyumdan uzak bölgelerde, azalmış kılcal damar yoğunluğu ve bozulmuş oksijenizasyon iletimine bağlı olarak aritmiler gelişir (207). KBH' nın çeşitli evrelerinde sol ventrikül hipertrofisi ve eşlik eden miyokardiyal fibrozun yükü, önceden var olan vasküler risk faktörleri ve tip 4 kardiyorenal sendrom' da aktive olan nöro-humoral inflamatuvar yollarla birlikte kalp yetmezliğinin gelişimi için ortak bir temel oluşturmaktadır (204).

KBH ile ilişkili kardiyomiyopati hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve miyokardiyal fibrozis ile ilişkili risk faktörleri üç kategoriye ayrılabilir: ön yüke bağlı faktörler (hacim aşırı yüklenmesi), art - yüke bağlı faktörler (aşırı basınç yükü) ve KBH ile ilişkili hemodinamik olmayan faktörler (kardiyomiyopati) (208). Ön - yük ile ilgili faktörler, intravasküler hacmin genişlemesi, anemi ve hemodiyaliz için oluşturulan yüksek akışlı arteriyovenöz fistülleri içerir. Art - yük ile ilgili faktörler arasında sistemik arteriyel direnç (sistolik ve diyastolik hipertansiyon) ve azalmış büyük damar kompliyansı (vasküler kalsifikasyon), miyokardiyal hücre kalınlaşması ve konsantrik sol ventriküler yeniden şekillenme bulunmaktadır. İntrakardiyak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu, bu yolda kritik bir rol oynamaktadır ancak anjiyotensin-II ve aldosteron, art - yükten bağımsız olarak da miyokardiyal hücrelerde hipertrofi ve fibrozisi uyarmaktadır (208).

KBH' da sol ventrikül hipertrofisi ve miyokardiyal fibrozisin patofizyolojisinde yer alan hemodinamik olmayan faktörler arasında RAAS' nin kalıcı aktivasyonu, yüksek paratiroid hormon seviyeleri ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesi bulunmaktadır (209). FGF ailesi kardiyak miyositlerin büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen geniş biyolojik işlevlere sahip peptid ailesidir. FGF

ailesinin diğer üyelerinden farklı olarak FGF-23; böbrekte, D3 vitamini sentezini ve proksimal nefrondan fosfatın yeniden emilimini engelleyerek fosfat atılımını kolaylaştıran, parakrin etkilere neden olan büyüme faktörüdür. Farklı ırklar üzerinde yapılan KBH kohort çalışmasında yüksek FGF-23 seviyeleri ile sol ventrikül hipertrofisi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Faul ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir hayvan çalışmasında, FGF-23' ün sıçan kardiyomiyositlerinde sol ventriküler hipertrofisine, Klothodan bağımsız şekilde Kalsinörin-NFAT sinyal yolunun FGF reseptörüne bağımlı aktivasyonu ile etki ettiği gösterilmiştir (210). Galektin-3 (makrofajlar tarafından sentezlenen  $\beta$ -galaktozid bağlayıcı lektin ailesinin bir üyesi) ayrıca kardiyak fibroblastlara doğrudan bağlanabilmekte ve kolajen yapımını artırarak sol ventriküler fonksiyonu azaltmaktadır (211). KBH seyrinde görülen tip-4 CRS, kronik kardiyorenal sendromda aynı zamanda doğuştan gelen ve adaptif immün yanıtlarda merkezi bir rol oynayan kardiyak ve böbrek dendritik hücreleri arasındaki çapraz reaksiyon olduğu saptanmıştır (212) (213).

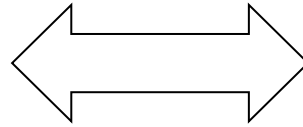
KBH' da hipertansiyonun patogenezi karmaşıktır. Kan basıncı düzensizliği ile ilgili çok sayıda faktör bulunmaktadır. KBH' da hipertansiyona katkıda bulunan faktörler Tablo 7' de gösterilmektedir (204). KBH hastalarında hipertansiyon, kan basıncının düzenlendiği birbiriyle ilişkili dört temel mekanizmadan kaynaklanmaktadır; sodyum ve sıvı retansiyonu, renin-angiotensin-aldosteron eksenini gibi hormonal faktörler, sempatik sinir sisteminin aktivitesi ve endotelial otoregülasyon. Bu faktörler genellikle değiştirilebilmektedir ve yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedaviler ile yeniden düzenlenebilmektedir (204).

**Tablo 2.7: KBH'nda kan basıncı dengesini etkileyen faktörler (204)**

**Vazokonstriksiyon**

- Sodyum retansiyonu
- RAAS aktivasyonu
- Oksidatif stres
- Sempatik sistem aktivasyonu
- Madde kullanımı(Kokain vs.)

(\*ADMA : asymmetric dimethylarginine , SDMA : symmetric dimethylarginine)



**Vazodilatasyon**

- Oksidatif stres
- İnflamasyon
- Endotelin
- ADMA/SDMA \*

### 2.5.3. Klotho

Klotho bir çok dokudan üretilen hücresel yaşlanma ve inflamasyon ile ilişkili bir proteindir. Gen adı Yunan mitolojisinden gelmekte olup; Clotho, tanrıların tanrısı Zeus ve adalet tanrıçası Themis' in üçüz kızlarından biridir. Efsaneye göre insanların hayatı üç tanrıçanın elinde bulunurdu; bunlardan Clotho elindeki hayat yumağını tutardı ve görevi doğumlara göz kulak olmaktı, Lachesis' inki ipi eğirmektir yani fanilerin ömrünü ölçerdi, Atropos' unki ise bu ipliği keserek insan hayatına son vermektir (214). 1997' de insan erken yaşlanma sendromlarına benzeyen bir sendromu olan farelerde tanımlanmıştır (215). Klotho esas olarak böbrekte, beyinde (koroid pleksusta), paratiroid bezinde ve iskelet kasında ifade edilmektedir. Böbrekte distal tübül, Klotho ekspresyonunun ana bölgesidir (215).

Klotho geni, otozomal resesif geçişli, insan yaşlanmasına benzeyen bir sendromu bulunan fare suşunda parçalanmış bir gen olarak tanımlanmıştır (215). Bir transgenin geleneksel pronükleer mikroenjeksiyonuyla transgenik fareler yapma girişimi sırasında tesadüfen keşfedilmiştir (216). Etkisi araştırılmak istenen transgenin fare genomuna entegrasyonu, belirli bir genin promotör bölgesini bozmuş ve daha sonra klotho geni olarak tanımlanan ekspresyonu engellemiştir. Farelerde klotho gen ekspresyonundaki bu kusur 3-4 haftalık olana kadar fenotipe değişikliğe neden olmaz, ancak daha sonrasında büyüme geriliği, hipogonadotropik hipogonadizm, hızlı timik involf (217), cilt atrofisi, sarkopeni, vasküler kalsifikasyon, osteopeni (218), pulmoner amfizem (219) (220) (221), bilişsel bozukluk (222), işitme bozukluğu (223), motor nöron dejenerasyonu (224) ve yaklaşık 2 aylıkken erken ölüm ile seyreden sendroma neden olmaktadır. Bunun aksine, klotho genini aşırı eksprese eden transgenik farelerin yaşam sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür (225). Klotho geni, aşırı eksprese edildiğinde yaşam süresini uzatan ve bozulduğunda ise yaşlanmayı hızlandıran bir agresyon baskılayıcı gen olarak işlev görmektedir (226).

Klotho geni, beş eksondan oluşmaktadır (227) (228), 1.014 aminoasit uzunluğunda tek geçişli bir transmembran proteinini kodlar. Hücre içi parçası kısa olup (10 amino asit uzunluğunda) ve bilinen fonksiyonel bir alanı bulunmamaktadır. Hücre dışında kalan kısmı ise; sakkaritler, glikoproteinler ve glikolipidlerde  $\beta$ -glukosidik bağlantıyı hidrolize eden grup-1 glikozidazlara zayıf homolojisi olan iki dahili tekrarlı gruptan oluşmaktadır (215) (229) .

Klotho geni, en çok böbrekte distal kıvrımlı tübüllerde ve beyindeki koroid pleksusta eksprese edilmektedir (215). Ayrıca hipofiz, paratiroid, pankreas, yumurtalık, testis ve plasenta gibi çeşitli endokrin organlarda da eksprese edilmektedir (215) (230). Klotho geninin dokuya özgü ekspresyonuna rağmen, klotho ekspresyonunda meydana gelen herhangi bir sorunda sistemik etkiler görülmekte ve tipik fenotiplere neden olmaktadır, bu da Klotho' nun endokrin sistemlerin düzenlenmesinde etkisi olduğunu göstermektedir (231).

Son çalışmalarda mineral metabolizmasının endokrin regülasyonunda ve büyüme faktörü sinyallemesinde Klotho proteininin birçok fonksiyonu ortaya çıkarılmıştır (231).

### **2.5.3.1.Membrana bağlı Klotho' nun fonksiyonları:**

#### **2.5.3.1.a. FGF23 Ko-reseptör:**

Klotho proteinin görevleri, Klotho eksikliği olan farelerin fenotiplerinin, fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF23) bulunmayan farelerin fenotiplerinin aynı olduğu saptanana kadar tam olarak bilinmemekteydi. FGF23, otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm (ODHR) olan hastalarda mutasyona uğramış bir gen olarak tanımlanmıştır (232). ODHR, idrarda yüksek miktarlarda fosfat atılımı bulunan otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalıktır ve FGF23' ün böbrekteki fosfor atılımı üzerine etkileri olduğunu göstermektedir (231).

Son çalışmalarda FGF23; üriner fosfat atılımını teşvik eden, böbrek üzerinde etkili olan ve kemik dokudan üretilen bir hormon olarak tanımlanmıştır (233). İdrara atılan fosfat miktarı öncelikle böbrek proksimal tübüllerinde geri emilen fosfat miktarı ile belirlenmektedir. Proksimal tübüllerde lümen sıvısındaki fosfat, esas olarak proksimal tübüllerin apikal fırçamsı kenarlı membranında eksprese edilen sodyum-fosfat kotransporter tip-2a (NaPi-2a) yoluyla alınmaktadır (234) (235) (236). FGF23, fosfatürik aktivitesini NaPi-2a' yı baskılayarak gerçekleştirmektedir (234) (237). Rekombinant FGF23 proteininin kemirgenlere uygulanması üzerine yapılan bir çalışmada, proksimal tübüllerin apikal membranı üzerindeki NaPi-2a taşıyıcı sayısında ve genetik olarak ekspresyonunda azalmayı tetiklediği ve saatler içinde fosfatüriyi indüklediği gösterilmiştir (231) .

ODHR hastaları FGF23 geninde, mutant FGF23 proteini üzerinde proteolitik enzimlere direnç kazandıran bir yapı bulunmaktadır; yüksek serum FGF23 seviyeleri ve kemik mineralizasyonunda (raşitizm) hipofosfatemi ve defektler dahil olmak

üzere fosfat kaybı fenotipleri ile sonuçlanan missense mutasyonları taşımaktadır (238). Ayrıca fosfat yıkımı ile seyreden fenotiplerin, artmış serum FGF23 seviyeleri ile ilişkili olduğu; farelerde ve insanlarda FGF23' ün ekspresyonunu veya proteolitik dejenerasyonunu etkileyen çeşitli mutasyonların olduğu tanımlanmıştır (233) (239). Bu veriler, FGF23' ün bir fosfatürik hormon olarak işlev gördüğünü ortaya koymuştur.

FGF23 (Fgf23 - / - fareleri) içermeyen farelerde yapılmış çalışmalarda ise, yoğun yumuşak doku kalsifikasyonu ve hiperfosfatemi ile karakterize edilen fosfat tutma eğilimli fenotiplerin geliştiği görülmüştür (240). Bu fenotiplere ek olarak, Fgf23 - / - fareleri, Klotho eksikliği olan erken yaşlanma sendromunu anımsatan büyüme geriliği, hipogonadizm, erken timik involüsyon, sarkopeni, osteopeni, cilt atrofisi ve pulmoner amfizem gibi beklenmedik fenotiplerde oldukları da saptanmıştır. Benzer şekilde, Klotho eksikliği olan farelerin sadece erken yaşlanma göstermekle kalmadığı, aynı zamanda Fgf23 - / - farelerde olduğu gibi dokularda fosfat tutulumu ve komplikasyonlarının geliştiği fenotipi anımsatan, kapsamlı yumuşak doku kalsifikasyonu ve hiperfosfatemiye de sahip olduğu gözlenmiştir. Bu gözlemler FGF23 ve Klotho arasında fonksiyonel olarak bağlantı olduğunu ortaya koymuştur, bu da FGF23 ve Klotho' nun fosfat metabolizmasını düzenleyen ortak bir endokrin sistemde işlev görebileceğini düşündürmektedir. Klotho eksikliği olan farelerde yüksek serum FGF23 seviyelerine sahip olduğunu gösteren çalışmalar bunu desteklemekte olup, Klotho kaybının FGF23' e direnç oluşturduğunu göstermektedir (241) .

Bu genetik çalışmalarla uyumlu olarak biyokimyasal ve hücre biyolojik çalışmaları yapılmış olup, Klotho proteininin FGF23 için zorunlu bir reseptör olduğu gösterilmiştir (241) (242) (243). FGF23, FGF reseptörlerine (FGFR' ler) düşük afiniteye sahiptir ve fizyolojik konsantrasyon altında Klotho olmadan reseptörlerini aktive edememektedir (244). Klotho proteini, birkaç FGF reseptör izoformu (FGFR1c, 3c ve 4) ile ikili kompleks oluşturur ve FGF23' e olan afinitelerini önemli ölçüde artırır (243). FGF23' ün FGF reseptörlerini aktive etmek için Klotho' ya ihtiyaç duyması, FGF23 eksik farelerin ve Klotho eksik farelerin neden aynı fenotipleri geliştirdiğini ve Klotho eksik farelerin neden FGF23' e dirençli olduğunu açıklamaktadır. Ayrıca, Klotho' nun böbreğe özgü ekspresyonu, FGF23' ün, böbreği çoklu FGF reseptör izoformlarını eksprese eden birçok doku arasından nasıl hedef organı olarak tanıyabildiğini açıklamaktadır. Böylece, Klotho ve FGF23, fosfat

homeostazını koruyan, yeni tanımlanmış olan kemik - böbrek - endokrin sistem ekseninin temel bileşenleri olarak ortaya çıkmıştır (245).

Endokrin sistem üzerindeki diğer önemli görevi ise D vitamini serum seviyelerini düzenlemektir. D vitamini, diyet fosfatının bağırsaktan emilimini artırmaktadır (246). D vitamininin aktif formu (1,25-dihidroksivitamin D3), aktif olmayan öncülünden (25-hidroksivitamin D3) Cyp27b1 geni tarafından kodlanan 1 $\alpha$ -hidroksilaz ile böbrekte sentezlenmektedir ve Cyp24b geni tarafından kodlanan 24-hidroksilaz ile inaktive edilir. FGF23, Cyp27b1 gen ekspresyonunu baskılar ve Cyp24 gen ekspresyonunu artırır, bu da serum 1,25-dihidroksivitamin D3 seviyelerinin azalmasına neden olur (247). Bu nedenle, bir fosfatürük hormon olarak işlev görenin yanı sıra, FGF23; D vitamini düzeyini azaltan bir hormon olarak da işlev görmektedir (248). FGF23' ün bu iki farklı aktivitesi kolektif olarak Klotho' ya bağımlı bir şekilde negatif fosfat dengesini indüklemektedir.

#### **2.5.3.1.b. Klotho ve FGF23' ün aracılık ettiği kemik-böbrek endokrin ekseni:**

D vitamini, kemikte FGF23 geninin ekspresyonunu artıran bir etkiye sahiptir. Yapılmış olan bir hayvan çalışmasında 1,25-dihidroksivitamin D3' ün enjeksiyonu kemirgenlerde saatler içinde serum FGF23 seviyelerini arttırdığı saptanmıştır (247). 1,25-dihidroksivitamin D3' ün nükleer D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanması, başka bir nükleer reseptör olan retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimerizasyonunu indüklemektedir. VDR-RXR heterodimeri sırasıyla FGF23 geninin promotör bölgesine bağlanarak ekspresyonunu aktive etmektedir (245). Osteositlerden salgılanan FGF23, böbrekteki Klotho - FGFR kompleksine ulaşır ve sentezi baskılamak ve 1,25-dihidroksivitamin D3' ün inaktivasyonunu uyarır, böylece negatif feedback döngüsü oluşur. FGF23 veya Klotho' da meydana gelen bozukluklarda, farelerde ve insanlarda serum 1,25 dihidroksivitamin D3 seviyelerinin (hipervitaminoz D) yükseldiği gözlenmiştir (245).

Fosfat da FGF23 ekspresyonunu pozitif olarak düzenlemektedir, ancak bu düzenlemenin arkasındaki mekanizma henüz belirlenmemiştir. Yüksek fosfat diyeti ile fosfat aşırı yüklenmesinin, farelerde ve insanlarda serum FGF23 düzeylerini arttırdığı saptanmıştır (249) (250) (251). Artan FGF23 sırayla fazla olan fosfatı idrarla atmayı hedefler. Serum D vitamini seviyelerinin artmış FGF23 ile baskılanması, bağırsaktan fosfat emilimini azaltarak fosfat tutulumunun önlenmesine

katkıda bulunmaktadır. Ayrıca fosfat ve D vitamini homeostazı için bu iki negatif geri besleme döngüsü bağımsız olarak işlev görmektedir. Yapılmış olan bir hayvan çalışmasında VDR eksikliği olan farelerde (VDR - / - fareleri) düşük fosfat ve FGF23 seviyelerine sahip olsa da, özel diyet sonrasında (kalsiyum ve fosfat açısından zengin) VDR - / - farelerinde serum FGF23 seviyelerini artırarak diyetle alınmış olan fosfatın, D vitamininden bağımsız olarak FGF23' ü artırabileceği gösterilmiştir (252). Ayrıca, düşük doz D vitamini uygulanmasının, farelerde serum fosfat seviyelerinde önemli bir artış olmadan serum FGF23 seviyelerini artırdığını göstermiştir, bu şekilde D vitamininin fosfattan bağımsız olarak FGF23' ü artırabileceği gösterilmiştir (247).

Bu negatif feedback döngülerinin FGF23 veya Klotho ile bozulması hiperfosfatemi ve D vitamininin hipervitaminozuna yol açmaktadır. D vitamini bağırsaktan hem fosfat hem de kalsiyum emilimini arttırdığı için hiperkalsemi gözlenir. Seriler halinde yapılan bir çalışmada bu metabolik durumun (hiperfosfatemi, hiperkalsemi ve / veya hipervitaminoz D) öncelikle erken yaşlanma sendromundan sorumlu olup olmadığını değerlendirmiştir. İlk olarak, Klotho ve FGF23 eksikliği olan fareler, D vitamini eksikliği olan diyetle alındıklarında, normal serum fosfat ve kalsiyum seviyelerine sahip oldukları ve artık yaşlanma benzeri fenotipler geliştirmedikleri görülmüştür (253) (254). İkinci olarak, Klotho eksikliği olan farelerde ve FGF23 eksik farelerde Cyp27b1 geni (255) (256) veya D vitamini reseptör geni bozularak (257) normal diyet verildiğinde hiperfosfatemi, hiperkalsemi ve erken yaşlanma sendromunun olmadığı gözlenmiştir. Son olarak, düşük fosfat diyeti uygulanan, FGF23 ve Klotho eksik farelerde yaşam süresi kısalmış ve yaygın vasküler kalsifikasyon gözlenmiştir (253) (258). Bu çalışmalar, Klotho - FGF23 - endokrin sistem eksenindeki kusurların neden olduğu erken yaşlanma sendromunun fosfat, kalsiyum ve D vitamini düzeylerindeki etkileri ile geliştiğini göstermiştir. Düşük fosfat diyeti sonrasında meydana gelen serum D vitamini seviyelerinin artışı bağırsaktan fosfat emilimini arttıran, kısıtlı fosfat varlığında gelişen bir adaptasyon olarak kabul edilmektedir (253). Ayrıca, D vitamini aynı zamanda kalsiyum emilimini arttırmakta ve hiperkalsemiye neden olmaktadır. Aslen, düşük fosfat diyeti; FGF23 eksikliği bulunan farelerde mevcut olan yüksek serum kalsiyum ve D vitamini seviyelerini daha da arttırmakta iken yaşlanma benzeri çoklu fenotiplerin gelişmesini de önlemektedir (253). Bu bulgular ışığında, yaşlanma benzeri fenotipin asıl sorumlusunun serum fosfat düzeyinin olduğu görülmektedir.

### **2.5.3.2. Fosfat ve Yaşlanma:**

#### **2.5.3.2.a. Serum fosfat düzeyi ile insülin duyarlılığı ilişkisi:**

İnorganik fosfat; DNA, hücre zarı (fosfolipidler) ve kemiğin temel bileşenlerinden biridir. Enerji metabolizması (ATP üretimi) ve kinazların aracılık ettiği hücre içi sinyal iletimini içeren sayısız biyolojik döğülere katılmaktadır. Ayrıca kemik hastalıkları (osteoporoz, osteomalazi), vasküler kalsifikasyon ve kronik böbrek hastalığı başta olmak üzere tüm kronik hastalıkların patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada inorganik fosfatın glikoz metabolizması ve oksidatif stres üzerinden hücrenel, dokusal yaşlanma sürecine etkisi olduğunu göstermektedir.

Düşük fosfat diyeti uygulanan bir hayvan çalışmasında glukoneogenez ve glikoliz düzeylerinde azalma saptanmıştır (259) (260). Diyet kısıtlaması altındaki hayvanlarda adaptif mekanizma olarak öncelikle serum insülin düzeylerinin düşük olmasına bağlı olarak hedef dokularda hücre içi sinyal yollarının aktivitesindeki gerilemeye bağlı insülin duyarlı genlerin ekspresyonunda azalma meydana gelmektedir, en başta glukoneogenezde artış ve glikolizde azalma olmak üzere glukoz metabolizması etkilenmektedir (261) (262) (263) (264). Fosfat kısıtlaması diyet kısıtlamasına benzer etkilerde hipoinsülinemiye yol açmasa da, düşük fosfat diyeti günümüzde tam olarak açıklanamayan mekanizmalarla orta derecede insülin direncine neden olmaktadır (265) (266). Klotho ve FGF23 eksikliği bulunan farelerde gözlemlendiği gibi fosfat retansiyonu ise, artan insülin duyarlılığı ve hızlandırılmış yaşlanma ile ilişkilidir (240) (256) (267). Hiperfosfatemi durumunun düzeltilmesi ile insülin aşırı duyarlılığına bağlı etkilerin azaldığı gözlenmiştir (257) . Bu çalışmalarda serum fosfat seviyeleri ve insülin duyarlılığı arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.

İnsülin direnci yalnızca diabetes mellitus ve yaşlanma sürecinde hızlanma anlamına gelmemektedir. Çeşitli hayvanlarda yapılmış olan çalışmalarda, insülin benzeri sinyal yolağının kısmi ya da dokuya özgü inhibisyonunun, solucanlardan memelilere evrimsel olarak korunmuş yaşlanma sürecine karşıt ve yaşam süresini uzatan bir mekanizma olduğu gösterilmiştir. İnsülin reseptörü, insülin reseptör substratları (IRS) ve fosfoinozimid 3-Kinaz sinyal iletim sistemlerindeki proteinleri kodlayan genlerin alelleri, *Caenorhabditis elegans* ve *Drosophila* canlıları üzerinde yapılan çalışmalarda uzun yaşam süresi ile ilişkilendirilmiştir (268) (269) (270) (271) (272). Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda, yağ dokularında insülin reseptörü

bulunmayan farelerde (273), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptör geninin işlevsiz alleli için heterozigot olan farelerde (274), IRS-1 bulunmayan farelerde (275), beyinde IRS-2 bulunmayan farelerde (276) ve bozulmuş somatotrofik endokrin eksenini (büyüme hormonu-IGF-1 endokrin eksenini) olan cüce farelerde (277) (278) (279) yaşam sürelerinin endokrin sistem kusuru bulunmayan her türlü diyet ve insülin dalgalanmasından normal düzeyde etkilenen farelerin yaşam sürelerine oranla uzun olduğu gösterilmiştir. Yaşam süresi daha uzun olan insanlarda yapılan bir araştırmada, IGF-1 reseptör geninde işlev kaybına sebebiyet veren mutasyonları taşıdıkları ve yüksek serum IGF-1 seviyelerine karşı direnç geliştirdiği gösterilmiştir (280). Sonuç olarak diyet kısıtlamasıyla yaşam süresinin uzaması; hipoinsülinemi, dokularda zayıflamış insülin sinyal aktivitesi sonucunda meydana gelen artan insülin duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur (225) (275) .

#### **2.5.3.2.b. Fosfat ve oksidatif stres ilişkisi:**

İnorganik fosfat, glikoz metabolizmasına ve insülin duyarlılığına dahil olmasına ek olarak, hem in vivo hem de in vitro oksidatif stresi artırmaktadır. Klotho eksikliği bulunan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada serum fosfat seviyelerindeki artışa bağlı meydana gelen hipokampus nöronlarındaki oksidatif hasar sonrası oluşan kognitif bozuklukların, antioksidan tedaviler ile geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (222). Ayrıca, yüksek fosfat düzeylerine maruz kalan bireylerde vasküler endotel hücrelerinin normal fosfat düzeyine sahip bireylerdeki hücrelere oranla daha fazla serbest oksijen radikali ürettiği ve daha fazla oksidatif strese maruz kaldığı gösterilmiştir (281). Bu çalışmalar, hiperfosfateminin tek başına, kronik böbrek hastalığına sahip bireylerde endotel disfonksiyonuna ve kardiyovasküler hastalığa neden olabileceği olasılığını artırmıştır; çünkü mevcut kronik hastalık sürecinde serum fosfat seviyesindeki artış, hem renal patolojiler sebebiyle hem de klotho-FGF23 - D vitamini döngüsündeki bozukluklar nedeniyle meydana gelmektedir. Hiperfosfatemi, KBH' lı bireylerde ölüm riski olarak tanımlanmış önemli bir komplikasyondur (282) (283). Amerikan Ulusal Böbrek Vakfı; diyalize giren 35 yaşındaki bir hastanın kardiyovasküler mortalitesinin 80 yaşındaki "sağlıklı" bir bireyinkine eşdeğer olduğunu ve KBH' nin patofizyolojik süreçte erken vasküler yaşlanmaya sebebiyet verdiğini belirtmiştir (284). Ayrıca Amerikan Kalp Derneği, KBH hastalarını kardiyovasküler hastalıklar için en yüksek risk grubu olarak tanımlamıştır (285). Klotho ekspresyonu KBH hastalarında önemli ölçüde

azalmaktadır. Bu nedenle KBH, Klotho eksikliği ve fosfat retansiyonu ile bağlantılı bir çeşit progeroid - prematüre yaşlanma sendromu olarak değerlendirilebilmektedir (286).

Hücre dışındaki fosfat, hücreye sodyum-fosfat taşıyıcı tip-3 kanalı ile (NaPi-3, Pit-1/2 olarak da bilinir) girmektedir (287). Sitoplazmik fosfat, oksidatif fosforilasyon için kullanılmak üzere mitokondriye taşınır. Ekstramitokondriyal yani sitoplazmik fosfat konsantrasyonunun mitokondriyal membran potansiyeli ve membran potansiyelinin de mitokondrideki serbest oksijen radikali üretimi ile pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (288) (289). Ayrıca fosfat; elektron taşıma zincir elemanı olan kompleks III' ten sitokrom c' ye eşdeğer indirgeme iletimini artırmaktadır (288). Fosfatın mitokondriyal fonksiyon üzerindeki bu etkileri potansiyel olarak hücrede serbest oksijen radikali üretimini artırır ve yaşlanma süreçlerine etkisi olduğunu göstermektedir.

#### **2.5.3.2.c. Fosfat ve uzun yaşam ilişkisi:**

Klotho ve FGF-23 eksikliği olan farelerde görülen erken yaşlanma sendromunun hiperfosfateminin tedavi edilerek geriletilebilir olduğunu gösteren çalışmalar, yaşlanma sürecinin glikoz metabolizması, insülin duyarlılığı ve oksidatif stres gibi birden çok metabolik basamakta rol alan inorganik fosfat ile hızlandığını bildiren çalışmalarla desteklenmektedir. İlk olarak, serum fosfat seviyeleri, insanlarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranı ile pozitif olarak ilişkilidir. Serum fosfat seviyeleri normal aralıkta olan hastaların değerlendirildiği epidemiyolojik bir çalışmada, yüksek serum fosfat seviyelerine ( $\geq 4.0$  mg / dL) sahip olanların, düşük serum fosfat seviyelerine ( $< 2.5$  mg / dL) sahip olanlara göre ~% 70 daha yüksek ölüm oranına sahip olduğunu göstermektedir (283).

#### **2.5.3.3. Salgısal Klotho' nun fonksiyonları:**

##### **2.5.3.3.a. İyon kanal aktivitesinin düzenlenmesi:**

FGF23 için ko-reseptör olarak işlev görmesine ek olarak, Klotho proteini humoral bir faktör olarak da işlev görmektedir. Klotho proteininin hücre dışı alanı, Klotho proteininin salgılanmış bir şeklini oluşturmak için membrana bağlı proteazlar ADAM10 ve ADAM17 tarafından hücre yüzeyinden kırılır (290). Aslen, ~ 120-130 kDa' luk Klotho' nun hücre dışında kalan alanı kanda, idrarda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) saptanabilmektedir (225) (291). Yani; Klotho proteini vücutta en az

iki şekilde bulunabilmektedir; renal tübüler hücrelerde eksprese edilen membrana bağlı Klotho, diğeri ise kanda, idrarda ve beyin-omurilik sıvısında bulunan soluble-salgısal Klotho' dur.

Membrana bağlı Klotho; FGF23 için bir koreseptör olarak işlev görmesine rağmen salgılanan Klotho; FGF23 için çözünür bir reseptör olarak işlev göremez, çünkü FGF23' e yüksek afinitesi olan Klotho - FGFR kompleksidir, ancak Klotho proteini veya FGFR tek başına bulunmamaktadır (292). Bu bulgular, salgılanan Klotho' nun FGF23' ten bağımsız işleve sahip olabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hücre yüzeyindeki çoklu iyon kanallarının ve büyüme faktörü reseptörlerinin düzenlenmesini içeren salgısal Klotho' nun yeni işlevlerinin olduğu ortaya çıkarmıştır.

Geçici reseptör potansiyel katyon kanalı alt aile V üye 5 (TRPV5); salgılanan Klotho proteini tarafından düzenlenen iyon kanallarından biridir (293) (294). TRPV5, renal tübüler hücrelerin apikal yüzeylerinden eksprese edilen kalsiyum kanalıdır ve birincil olarak böbrekte transepitelyal  $Ca^{+2}$  reabsorbsiyonundan sorumludur (295). Salgısal Klotho proteini, TRPV5' in hücre içine geri dönmesini inhibe eder ve hücre yüzeyindeki TRPV5 sayısını artırır, böylece TRPV5 aracılı  $Ca^{+2}$  akışını ve renal  $Ca^{+2}$  yeniden emilimini artırır. Klotho eksikliği olan farelerde, vahşi tip farelere göre idrara daha yüksek kalsiyum atılımı sergilediği gözlenmiştir (296). TRPV5' in plazma zarı üzerinde Klotho ile uyarılan retansiyonu, TRPV5 yapısında bulunan glikanların modifikasyonu ile ilişkilidir (293) (294). Klotho glikozidaz-1 ailesinin bir üyesi olup glikozidik bağları ayırabilmektedir ve salgısal Klotho' nun in vitro olarak zayıf şekilde  $\beta$ -glukuronidaz aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir (297). Ancak, Klotho' nun  $\beta$ -glukuronidaz aktivitesi ile TRPV5 kanallarındaki glikanların modifikasyonunu düzenlediği düşünülmemektedir; çünkü memeli canlı grubunun glikoproteinlerinde tipik N-bağlantılı glikanlar glukuronik asitler içermemektedir. Bunun yerine, sialik asit yapıları N-bağlantılı glikanların uçlarını kapatmaktadır. Salgısal Klotho' nun, sialidaz aktivitesi ile bu terminal siyalik asitleri uzaklaştırdığı gösterilmiştir (293). Sialik asitlerin uzaklaştırılması, glikanlarda altta yatan galaktoz veya disakkarit N-asetillaktozamini açığa çıkarmaktadır. Açığa çıkan bu şeker yapıları, hücre dışı matrikste bol miktarda bulunan bir lektin (şeker bağlayıcı protein) olan galektin-1' e bağlanır. Salgısal Klotho; TRPV5 kanal yapısındaki sialik asitleri uzaklaştırdıktan sonra açığa çıkan şeker yapıları matrikste bulunan galektin-1' e bağlanmasını sağlar ve TRPV5

kanalını hücre yüzeyine hapseden, endositozunu önleyen bir etkileşimi meydana getirir. Bu sayede hücre yüzeyinde TRPV5 kanallarında birikim meydana gelmektedir (293).

Salgısal Klotho; TRPV5 regülasyonuna benzer mekanizma ile renal dış medüller potasyum kanalını (ROMK1) düzenlemektedir (298). ROMK1, renal tübüler hücrelerin apikal yüzeylerinden eksprese edilen bir potasyum kanaludur ve birincil görevi idrara potasyum salgılanmasıdır. Salgısal Klotho, ROMK1' in glikanlarındaki terminal sialik asit yapılarını uzaklaştırır ve ROMK1 ile galektin-1 arasındaki etkileşimi tetikler, ROMK1' in hücre dışı matrislere bağlanması ile endositozu engellenmiş olur. Böylece plazma membranındaki ROMK1 sayısı artar ve idrara potasyumun sekresyonu artmış olur. Bir hayvan çalışmasında salgısal Klotho' nun farelere enjeksiyonu ile potasyumun idrarla atılmasının uyarıldığı gösterilmiştir (298). Son yıllarda yapılmış olan bu çalışmalar ile salgısal Klotho' nun işlevinin gösterilmiş olması, hücre yüzeyindeki glikoproteinlerin endositoz mekanizmalarına ışık tutmaktadır.

#### **2.5.3.3.b. Büyüme faktörlerinin sinyal iletim mekanizmalarının düzenlenmesi:**

Hayvan çalışmaları genel olarak değerlendirildiğinde Klotho eksikliği olan fareler hipoglisemik, hipoinsülinemik ve insüline aşırı duyarlı olarak görülmektedir (257) (267). Buna karşın, Klotho aşırı eksprese eden transgenik farelerde ise normal açlık kan glukoz seviyelerini muhafaza etmelerine ve diyabetik olmamalarına rağmen, insülin ve IGF-1 'e direnç gözlenmektedir (225). Bu sonuçlar ışığında, Klotho' nun insülin / IGF-1 aktivitesi üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. İn vitro yapılan bir çalışmada salgısal Klotho' nun kültürlenmiş hücrelere uygulanmasının, insülin ve IGF-1 ile indüklenen insülin reseptörü ve IGF-1 reseptörünün otofosforilasyonunu inhibe eden bir aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir (225) (299). Salgısal Klotho' nun insülin / IGF-1 reseptörlerinin aktivitesini inhibe ettiği mekanizma ayrıntılı olarak belirlenmemiş olsa da, salgısal Klotho' nun glikanların modifikasyonu üzerindeki etkisi ile insülin / IGF-1 reseptörlerinin endositozunu engellediği ve hücre yüzeyindeki miktarlarını değiştirdiği düşünülmektedir. Klotho' nun insülin / IGF-1 reseptörlerini inhibe etme yeteneği, Klotho' nun yaşlanma karşıtı özelliklerini desteklemektedir, çünkü çok sayıda yapılan çalışmadan elde edilen genetik kanıtlar, insülin benzeri sinyal

yolağının kısmi inhibisyonunun, yaşlanmayı önlemek için evrimsel olarak korunan mekanizmalardan biri olduğunu göstermektedir. İnsülin; Klotho' nun üretimini ve salgılanmasını artırmaktadır (290), bu durum in vivo insülin aktivitesinin düzenlenmesinde potansiyel bir öneme sahiptir. İnsülin, salgısal Klotho proteininin serum seviyelerini artırır, bu da periferik dokularda insülin sinyalini inhibe eder ve insülinin dokulara uzun süre etki etmesini engelleyen bir mekanizma oluşturur. Bu durum insülin için yeni bir negatif feed back mekanizması olarak sayılabilir. Klotho eksikliği bulunan farelerdeki aşırı derecedeki insülin hassasiyeti bu durumu destekleyen bir bulgudur (290).

Salgısal Klotho proteininin, Wnt ligandına bağlandığı ve Wnt' nin aynı kökenli hücre yüzeyi reseptörüne bağlanmasını önleyerek Wnt sinyalini inhibe ettiği bildirilmiştir (300). Wnt sinyalinin aktivasyonu, kök hücre proliferasyonu ve hayatta kalması için gerekli olmasına rağmen, sürekli ve uzun süreli Wnt sinyal aktivasyonu, kök hücrelerin tükenmesine neden olur (301). Kök hücre disfonksiyonu, doku rejenerasyonunu sınırladığı ve potansiyel olarak yaşlanma süreçlerini etkilediği için, salgısal Klotho proteininin Wnt sinyalini inhibe etme yeteneği, Klotho eksikliği olan farelerde yaşlanma benzeri fenotiplere de katkıda bulunabildiğine kanıt olarak gösterilmektedir (302). Klotho eksikliği olan farelerde yapılan bir çalışmada, kıl foliküllerindeki epidermal kök hücre sayısının, vahşi tip farelerdekinden çok daha düşük olduğu saptanmıştır (300). Klotho' dan yoksun farelerde, epidermal kök hücrelerde gelişmiş Wnt sinyal aktivitesi ve hücre yaşlanması için bir işaret olan SAP-galaktosidaz ekspresyonu gözlenmiştir. Bu bulgular mevcut verilerle, Klotho eksikliğinin Wnt sinyalinin sürekli aktivasyonuna ve kök hücrelerin tükenerek yaşlanmasına neden olduğu varsayımıyla açıklanmaktadır. Aynı zamanda Klotho eksikliğinde gelişen zayıf yara iyileşmesi, doku tamirinde gecikme de azalan epidermal kök hücre sayısı ile açıklanabilmektedir (300) (301) (302).

#### **2.5.4. Fibroblast Büyüme Faktörleri (FGF) Ve Reseptörleri**

FGF ailesi, filogenetik yapı bakımından yedi alt ailede sınıflandırılan 22 üyeden oluşur (303). Fonksiyon mekanizmalarına bağlı olarak FGF' ler ayrıca parakrin, endokrin ve intrakrin FGF' ler olarak gruplandırılmaktadır (Tablo 8) (304) (305) (306) (307). Parakrin FGF' ler, C-terminal bağlanma bölgelerinde heparan sülfat yapısı bulundurur ve salgılandığı çevrede biyolojik aktivitelere aracılık etmek için ko-faktör olarak heparan sülfatı kullanarak hücre yüzeyindeki FGF

reseptörlerine (FGFR) bağlanırlar (308). Parakrin FGF' lerin aksine, endokrin FGF' lerde C-terminallerinde klotho bağlanma bölgesi bulunmaktadır ve çok düşük heparan sülfat bağlama afiniteleri nedeniyle, endokrin FGF' ler doğrudan kana salgılanır ve FGFR reseptörleri ko-faktör olarak  $\alpha$ -klotho veya  $\beta$ -klotho kullanan uzak hedeflerde, endokrin hormon olarak işlevlerini yerine getirirler (241) (309) (310) (311). İntrakrin FGF' ler ise salgılanmazlar ve biyolojik işlevlerini aynı hücre içerisinde gösterirler (312). İnsanların ve kemirgenlerin kalplerinde yapılan çalışmalarda tüm FGF' lerin endojen olarak ifade edilmediği saptanmıştır (313); FGF2, FGF3, FGF8, FGF9, FGF10, FGF16, FGF15 / 19, FGF21 ve FGF23 'ün kalp sağlığı, gelişimi ve hastalıklarının fizyolojik veya patolojik yolları indüklemek için endokrin ve parakrin yollar üzerinden etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Tablo 2.8) (307) (314). Bu FGF' lerin ve kalpteki ilgili FGFR' lerinin spesifik rolü, Itoh ve meslektaşları tarafından yapılan iki farklı çalışmada ayrıntılı olarak ortaya konulmuştur (307) (314) .

**Tablo 2.8: Fibroblast büyüme faktörü (FGF) aile üyelerinin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması (Koyu renkle işaretli olan FGF'ler kalp gelişimi, sağlığı ve hastalıkları üzerine etkisi bulunan büyüme faktörleridir ) (304)**

Parakrin		Endokrin		Intrakrin	
FGF 1	FGF5	<b>FGF9</b>	FGF18	<b>FGF15/19</b>	FGF11
<b>FGF 2</b>	FGF6	<b>FGF10</b>		<b>FGF21</b>	FGF12
FGF20					
<b>FGF 3</b>	FGF7	<b>FGF16</b>		<b>FGF23</b>	FGF13
FGF22					
FGF 4	<b>FGF8</b>	FGF17			FGF14

Memelilerde, protein yapılarının alternatif birleştirilebilmesiyle, farklı FGF bağlanma afinitesine sahip dört farklı FGFR geninden (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4) yedi FGFR üretilmektedir (315). Parakrin FGF' ler, bir FGF / FGFR / heparan sülfat kompleksini oluşturmak için heparan sülfatı bağlarken, endokrin FGF' ler; FGF / FGFR / klotho' dan oluşan bir kompleksi indüklemek için  $\alpha$ -klotho veya  $\beta$ -klotho' ya bağlanmaktadır. Her iki FGF-FGFR yapısı hücre içi tirozin kinaz yolağını kullanır ve doğrudan fosforile etmektedir. FGFR aktivasyonundan sonra, FGFR substratı 2 $\alpha$  (FRS2 $\alpha$ ) aktive edilir, böylece sıçan sarkom proteinini (RAS) - mitojenle aktive olan protein kinazı (MAPK), fosfoinositid 3-kinazı (PI3K) -AKT serin / treonin kinazı (AKT) yolları veya hücre içindeki transkripsiyon (STAT)

sinyalinin aktivatörü indüklenir (305) (306) (316) (317). Aynı zamanda, FGFR' nin aktivasyonu kalsiyum bağımlı hücre içi sinyal yolları ve hücre hareketliliğine aracılık eden fosfolipaz C $\gamma$  (PLC $\gamma$ )' nin fosforilasyonu ile aktifleşmesini sağlamaktadır (316). Kardiyovasküler sistemde, FGFR1c, FGFR2b, FGFR2c, FGFR3c ve  $\beta$ -klotho fizyolojik olarak çok yüksek seviyelerde ifade edilirken, FGFR1b, FGFR3b, FGFR4 ve  $\alpha$ -klotho sadece orta derecede eksprese edilmektedir (313) .

#### 2.5.4.1. FGF-23

FGF-23; endokrin FGF ailesine aittir ve hormon benzeri etki eden bir büyüme faktörüdür. Esas olarak kemikteki osteositler tarafından 32-kDa' lık bir protein şeklinde salgılanır. Böbrekte fosfatürük ve kalsitriol inhibitör protein olarak fosfat homeostazını düzenlemektedir (247). FGF-23 tam uzunlukta biyolojik aktif formda salgılanmaktadır. N- ve C-terminal fragmanlarına bölünebilmektedir. FGF-23' ün klasik hedef organları, böbrek ve paratiroid bezleridir ve fizyolojik işlevini FGFR' ler aracılığıyla ko-faktör olarak  $\alpha$ -klotho ile bağlanarak gösterir (215) (241). FGFR bağlanma bölgesi N terminalinde bulunurken,  $\alpha$ -klotho bağlanma bölgesi C-terminalinde bulunmaktadır. Proprotein konvertaz bölünme bölgesi, Galnt3(N-asetilgalaktozaminiltransferaz 3) aracılığıyla O-bağlantılı glikosilasyon ile FGF-23' ün yapısı stabilize edilir (318). FGF23; fosfat ve D vitamini metabolizmasını düzenlemek için FGFR1c /  $\alpha$ -klotho / MAPK sinyali yoluyla böbreğe etki eder. Proksimal tübülde sodyum fosfat ko-taşıyıcılarından NaPi-2a ve NaPi 2c' yi baskılayarak renal fosfat reabsorbsiyonunu azaltır, böylece serum fosfat seviyelerini düşürür (247) (319). Ayrıca,  $1\alpha$ -hidroksilazı (Cyp24b1) inhibe eder ve  $24$ -hidroksilazın (Cyp24a1) aktivitesini artırır, bu yolla aktif D vitamini sentezini azaltır ve serumdaki  $1,25$  (OH) -D3 düzeyi düşer (247). Distal tübül üzerinden sodyum ve kalsiyum emilimini engeller ve böbrekte Klotho ve ACE2 ekspresyonunu azaltır (320) (321).

Paratiroid bezi, Klotho ve FGFR sentezi yapabilmesi sebebiyle FGF23' ün hedef dokularından bir diğeridir ancak FGF23' ün normal fizyolojide paratiroid bezi üzerindeki rolü, iki farklı görüş nedeniyle tartışmalıdır (322) (323). Son çalışmalarda, FGF23' ün in vitro PTH mRNA ekspresyonunu ve protein sekresyonunu negatif olarak düzenlediğini (324) ve FGF23' ün in vivo (325) PTH sekresyonunu baskıladığını göstermektedir. Öte yandan, KBH olan hastalarda tipik olarak yüksek

serum FGF23 seviyeleri ile ilişkili sekonder hiperparatiroidizm saptanması FG23' ün PTH sekresyonunun inhibisyonu etkisi ile çelişir. Bazı hayvan çalışmalarında, transgenik farelerde FGF23' ün aşırı ifadesinin ikincil hiperparatiroidizme neden olduğu gösterilmiştir (326) (327). Başka bir hayvan çalışmasında ise FG23-/- transgenik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, farelerin serumlarında düşük PTH düzeylerine sahip oldukları ve FGF23 uygulanması sonrasında PTH düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (240). Bu ikili sonuçlar, lokal ve sistemik başka faktörlerin de etkisi olduğunu düşündürmektedir. Örneğin ileri evre KBH olan hastaların paratiroid bezlerinde Klotho/FGFR1 ekspresyonunun azaldığı ve mevcut reseptör kompleksinin aktivitesinde bozulmalar olduğu gösterilmiştir (328) (329). Erken evre KBH olan hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise normokalsemik ve aktif D vitamini seviyesi düşük ya da normal olan grupta PTH ile FGF23 arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (330) (331).

FGF-23 ekspresyonu; merkezi sinir sistemi, endokrin sistem - üreme sistemi dışındaki sistemlerde hemen hemen hiç yoktur ve sağlıklı erişkinlerde gastrointestinal sistem, bağışıklık sistemi, üreme sistemi ve kardiyovasküler sistemde yalnızca minimal olarak ifade edilmektedir (313). Patolojik koşullarda ise FGF-23' ün kemik (332), kalp (333) (334) (335) (336), karaciğer (337) ve böbreklerde (338) (339) (340) (341) (342) aşırı derecede üretiminin arttığı gösterilmiştir. FGF-23 ve hedef dokulara ve hücrelere etkisi Tablo 2.9 da gösterilmektedir (343).

Yapılan hayvan çalışmalarının özeti olarak FGF-23 ile aktive edilen hücrelerde membranla ilişkili klotho veya çözümlü klotho' nun (sKL) varlığı ya da yokluğu sinyal iletiminin farklı yollar üzerinden olduğunu göstermektedir. Dokulardaki hücre içi sinyal iletiminin düzenlenmesinde FGF-23 ve klotho arasındaki ilişkiyi üç farklı yoldan inceleyebiliriz. Birinci yol; Transmembran klotho ve ayrıca sKL, FGFR1' e bağlanan FGF-23' e aracılık eder ve FGF reseptör substratı 2 $\alpha$ ' nın (FRS2 $\alpha$ ) fosforilasyonuna ve ardından Ras / mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) sinyalleme sinin aktivasyonuna neden olur. İkinci yol; membran ilişkili klotho ve sKL' nin yokluğunda FGF-23, fosfolipaz C $\gamma$ ' nin (PLC $\gamma$ ) fosforilasyonunu ve kalsinörin / NFAT gibi kalsiyumla düzenlenen sinyal yollarının aktivasyonunu indükleyen FGFR4 reseptörüne bağlanır. Üçüncü yol ise; membranla ilişkili klotho ve sKL ile ayrıca klothodan bağımsız şekilde FGF-23 / FGFR4 sinyalleme sinin olduğu iki farklı şekilde modüle edebilen sinyal iletim şeklidir. İlk olarak klotho veya sKL varlığında; FGF-23, FGFR4' e bağlanamaz ve dolayısıyla

PLC $\gamma$  sinyal kaskadını etkinleştiremez. İkincisi, FGF-23' ün FGFR4' e bağlanması ayrıca transmembran klotho veya sKL varlığında da meydana gelebilir, ancak PLC $\gamma$ 'den farklı olarak hücre içi sinyal iletimi FRS2a'nın fosforilasyonu ile başlamaktadır , böylece kalsinörin / NFAT sinyali yerine Ras / MAPK yolağı aktive edilerek farklı bir ileti gerçekleşmiş olur (343).



**Tablo 2.9: FGF 23 ve etki mekanizmaları (343)**

Hedef doku	Paratiroid bez	Böbrek	Kalp	Karaciğer	Kan hücreleri			
<b>Hücre tipi</b>	<u>Esas/Şef hücre</u>	<u>Epitel hücresi</u>	<u>Fibroblast</u>	<u>Myosit</u>	<u>Fibroblast</u>	<u>Hepatosit</u>	<u>Makrofaj</u>	<u>Nötrofil</u>
<b>Klotho</b>	+	+	-	-	-	-	-/?	-
<b>FGFR tip</b>	FGFR1	FGFR1	FGFR4	FGFR4	- (AT1)	FGFR4	FGFR1	FGFR2
<b>Sinyal mediatör</b>	FRS2 $\alpha$ /Ras/ MAPK	FRS2 $\alpha$ /Ras/ MAPK	PLC $\gamma$ /Kalsinörin/ NFAT	PLC $\gamma$ /Kalsinörin/ NFAT	-	PLC $\gamma$ /Kalsinörin/ NFAT	FRS2 $\alpha$ /Ras/ MAPK	PKA/Rap1
<b>Hücre düzeyinde etki</b>	PTH üretiminin inhibisyonu	NaPi2a-c inhibisyonu  CYP27b1 inhibisyonu  CYP24a1 aktivasyonu	TGF- $\beta$ üretiminde artma  Hücresel aktivasyon	Hipertrofik büyüme  Proliferasyon	Hücresel aktivasyon	IL-6 ve CRP üretiminde artış	TNF- $\alpha$ üretiminde artış	Integrin aktivitesinde azalma  Rolling yeteneğinde artış
<b>Doku düzeyinde etki</b>	PTH sentezinde azalma	Fosfat geri emiliminde azalma  Aktif D vitamini yapımında azalma	Fibrozis	Hipertrofi	Fibrozis	IL-6 ve CRP sekresyonunda artış	-	-
<b>Sistem düzeyinde etki</b>	Serum Ca ve PTH düzeylerinde azalma	Serum 1-25(OH)D vit ve fosfor düzeylerinde azalma	Böbrek yetmezliği	Kalp yetmezliği ve Remodeling	Kalp yetmezliği	İnflamasyon	Bozulmuş immün yanıt	Lökosit cevabında gecikme ve bozulmuş savunma sistemi

#### 2.5.4.1.a. FGF 23 ve kardiyovasküler sistem:

Patolojik kardiyak yeniden şekillenme yani sol ventriküler hipertrofisi (SVH), miyokardiyal fibrozis ve vasküler kalsifikasyonun; genel popülasyondaki prevalansı % 15 - 21 olup ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda ise % 90' dır (344). FGF-23 için spesifik bir ko-reseptör olan  $\alpha$ -klotho, insan ve kemirgen kalplerinde eksprese edilmediğinden (210) (313) (335), endokrin etkili FGF-23' ün kardiyovasküler sistem üzerindeki doğrudan etkilerinin olabileceği ilk yıllarda düşünülmemiştir. Bununla birlikte, kardiyovasküler hastalık patolojilerinin nedenleri birçok faktörle ilişkili olup 2008' de FGF-23' ün, KBH'da SVH' nın ilerlemesi için yeni bir aracı olarak etki ettiği ilk kez değerlendirilmiştir (345). Son yıllarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, insanlarda ve kemirgenlerde meydana gelen patolojik durumlarda endokrin etkili FGF-23' ün, kardiyak yeniden şekillenme ve endotel disfonksiyonu arasında pozitif ilişkileri olduğunu göstermiştir. 2011 yılında yapılan bir çalışmada Faul ve arkadaşları ilk kez FGF-23' ün in vitro şekilde neonatal sıçan kardiyomiyositleri üzerinde hipertrofik büyümede etkisi olduğunu ve in vivo olarak FGFR' ye bağımlı ancak  $\alpha$ -klotho' dan bağımsız bir şekilde LVH' yi doğrudan indüklediğini ortaya koymuştur (210). Öncelikle RAS/MAPK yolağının indüksiyonuna aracılık eden FGF-23 / FGFR /  $\alpha$ -klotho sinyal kompleksinin aksine (241), FGF23 / FGFR kardiyak miyositlerde PLC $\gamma$ ' yı aktive etmektedir ve aktive edilmiş T hücresi nükleer faktörü yolağı(NFAT) / kalsinörin yolağı ile hipertrofik hücre büyümesi indüklenmiş olur ( $\alpha$ -klotho yokluğunda NFAT yolağı ile etki etmektedir) (210). Aynı zamanda, bu etkilerin kan basıncı seviyelerinden bağımsız olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir. Farelerin kardiyak miyositleri üzerinde yapılan bir çalışmada, FGF-23' ün in vitro ortamda hücre içi kalsiyum seviyelerini arttırdığı ve in vivo ortamda ise klothodan bağımsız şekilde ventriküler kas şeritlerinde kasılmayı desteklediği görülmüştür (346). Bu veriler, FGF-23' ün kalp üzerindeki  $\alpha$ -klotho' dan bağımsız etkisini desteklemektedir. 2015 yılında Grabner ve arkadaşları, FGFR4 izoformunu kalpte FGF-23' ün  $\alpha$ -klotho olmadan pro-hipertrofik etkisine aracılık eden spesifik FGFR olarak tanımladı (347). Son yıllarda yapılan çalışmalar, kardiyak yeniden şekillenmenin gelişiminde dolaşımdaki artmış FGF-23' ün rolünü KBH (210) (348) (349) (350) (351) (352) (353) ve son dönem böbrek hastalığı (SDBY) olan hastalarda kapsamlı bir şekilde göstermiştir (210) (345) (354). Sağlıklı bireylere

göre 1000 kata kadar daha yüksek serum seviyelerine ulaşma, FGF-23 ve hiperfosfatemi, hiperkalsemi, sekonder hiperparatiroidizm, D vitamini ve klotho eksikliği dahil mineral metabolizmasındaki ilişkili değişiklikler; üremik kardiyomiyopati, SVH ve erken ölüm ile ilişkilidir (345) (348) (351) (355) (356) (357) (358) .

Klinik çalışmalarda ayrıca normal böbrek fonksiyonuna rağmen dilate kardiyomiyopati, iskemik kalp hastalığı, akut dekompanse ve kronik kalp yetmezliği (KY), atriyal fibrilasyon ve kardiyojenik şoku olan hastalarda dolaşımdaki FGF-23 seviyelerinin de yükseldiğini göstermektedir (378) (359) (360) (361) (362) (363) (364) (365) (366) (367) (368) (369) (370).

#### **2.5.4.1.b. FGF-23' ün kalp üzerindeki parakrin etkileri:**

FGF-23' ün yalnızca kardiyovasküler hastalıklarda artan riskin bir biyobelirteci olmadığı, aynı zamanda KBH veya KY ortamlarında doğrudan bir kardiyak hasar indükleyicisi olduğu öne sürülmüştür (210) (371) (372) (373). FGF-23, 2001 yılında bir endokrin hormon olarak keşfedilmiş olmasına rağmen (374), kardiyak olarak FGF-23 otokrin veya parakrin mekanizmalar yoluyla kardiyak yeniden şekillenmeyi indüklemektedir.

#### **2.5.4.1.c. FGF-23 ve sol ventrikül hipertrofisi:**

Son zamanlarda, çocukluk çağında başlayan ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen kronik hastalık nedeniyle vefat etmiş olan hastaların miyokardiyal otopsi örnekleri analiz edildiğinde, kardiyak hipertrofiye aracılık eden FGF-23 / FGFR4 sinyal kaskadı değerlendirildi; FGF-23' ün insanlarda kardiyak miyositler tarafından tam uzunlukta biyolojik aktif protein olarak eksprese edildiği bildirilmiştir (335) (336). Ayrıca kardiyak FGF-23 ve FGFR4 düzeylerinin, KBH hastalarının kalp dokusunda yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerle karşılaştırıldığında güçlü bir şekilde arttığı ve her ikisinin de SVH gelişimi ile pozitif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (335). Klotho, mRNA düzeyinde insan kalbinde üretilmemektedir. Bununla birlikte, salgısal klotho proteini, Western blot ve immünohistokimyasal analiz ile KBH hastalarının miyokard dokusunda tespit edilebilmektedir. Miyokardiyal dokudaki salgısal klotho miktarının, KBH

hastalarında azaldığı ve son dönem böbrek yetmezliğinin süresi, diyaliz dönemi ve kardiyak miyosit kesit alanı ile negatif olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. FGF-23 ve FGFR4' ün kardiyak ekspresyonu ve kardiyak dokudaki çözünür klotho miktarının, diyaliz hastalarında düzensiz olduğu ve işlevsel renal allogreftleri olan hastalarda iyileştiği bulunmuştur. Benzer şekilde, FGF-23 / FGFR4 ile ilişkili kalsinörin / NFAT yolu ve pro-hipertrofik işaretlerin ekspresyonunun, böbrek transplantasyonundan sonra normal seviyelere gerilediği gözlenmiştir. Çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, kardiyak FGF-23 ekspresyonunun ve kardiyak dokudaki salgısal klotho proteini miktarının kardiyak miyosit kesit alanı için bağımsız prediktörleri olduğu bulunmuştur. KBH hastalarının kalp dokusundaki salgısal klotho proteini miktarının, son dönem böbrek yetmezliği ile geçen süre ve ölüm anındaki renal replasman tedavisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadan elde edilmiş olan veriler, deneysel olarak oluşturulan üremi modeli olan 5/6 nefrektomize (Nx) sıçanların miyokard dokusunu araştıran bir çalışma tarafından da desteklenmektedir (335) (336). 5/6 Nefrektomili sıçanların miyokard dokusunda FGF-23 gen ekspresyonunun, sahte ameliyat edilen hayvanlara kıyasla arttığı gösterilmiştir. Deneysel üremi durumu değerlendirildiğinde kardiyak FGF-23 proteini ile kalp ağırlığı / vücut ağırlığı oranı,  $\beta$ -MHC ve BNP ekspresyonu arasında pozitif bir ilişkili olduğu gösterilmiştir (335) (336).

Akut dekompanse kalp yetmezliği (ADKY) olan hastalarda yapılan çalışmalarda, dolaşımdaki FGF-23 seviyelerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (369). ADKY; KY semptomlarının ani veya kademeli olarak başlaması olarak tanımlandığından (375), KY progresyonunun derecesi; kardiyak FGF-23 indüksiyonunun gücünü de tanımlayabilmektedir (375).

Slavic ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada, deneysel kalp hipertrofisinde kardiyak ve dolaşımdaki FGF-23 değerlendirilmiştir (376). Farelerde deneysel olarak oluşturulan enine kesitte aort daralmasına (TAC) bağlı artmış art yükün, TAC' den sonraki 24 saat içinde dolaşımdaki FGF-23 serum seviyelerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir ve ameliyattan sonra en az 4 hafta boyunca serum seviyelerini koruduğu gözlenmiştir. TAC, kardiyak FGF-23 gen transkriptlerini önemli ölçüde artırırken, kemik FGF-23 üretiminin kalbe kıyasla çok daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, damar duvarındaki aşırı basınç, serumda FGF-23' ün

metabolize olmasını önemli ölçüde azaltmaktadır. O-glikozilasyon ile FGF-23 proteinini stabilize eden Galnt3' ün ekspresyonu, deneysel şekilde oluşturulan TAC sonrası kalpte artarken kemikte değişmemektedir. Aksine, FGF-23 metabolizmasını uyaran Fam20c ve Furin kinazlarının ekspresyonunun değişmeden kaldığı görülmektedir. Birlikte ele alındığında bu veriler, damar duvarındaki aşırı basınç nedeniyle kardiyak FGF-23 sentezinin indüklendiğini göstermektedir. Sahte ameliyat uygulanan hayvanlarla kıyaslandığında TAC' den sonra farelerin serum fosfat, kalsiyum, sodyum, potasyum ve demir seviyelerinde herhangi bir değişim saptanmadığı bildirilmektedir. In vitro ortamda TAC operasyonu geçiren farelerin myositlerinin Aldesteron ile uyarılması sonucu FGF-23 ekspresyonunu arttığı gözlenmiştir. Bunun üzerine çalışmada renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonunun FGF-23 üretimini artırdığını doğrulamak için TAC operasyonu yapılan farelere işlemden 2 hafta sonra spironolakton tedavisi uygulanmış (376). Spironolakton uygulaması, TAC farelerinde kemikte FGF-23 mRNA ekspresyonunu azaltmış ve serumda FGF-23 seviyelerinin düşmesini sağladığı gözlenmiştir. Bu durum, kalpte FGF-23 sentezinde aşırı basınçla indüklenen bir artışın aslen aldosteron tarafından tetiklendiğini göstermektedir. Ancak, kalp ağırlığı / vücut ağırlığı oranı, kardiyak miyosit boyutu, diyastol sonu sol ventrikül duvar kalınlığı, fraksiyonel kısalma ve TAC' den sonra ortalama kan basıncı seviyelerinde aldosteronun inhibisyonu sonrasında gerileme saptanmamıştır, yine bu durum benzer şekilde sistemik düzeyde oluşan FGF-23' ün etkileri üzerine daha az etkisi olabildiğini düşündürmüştür (376) .

FGF-2; kardiyak miyositler ve fibroblastlarda eksprese edilmektedir. Anjiyotensin-II veya adrenerjik stimülasyon sonrasında, kardiyak miyositlerde FGF-2 sentezi artar (377). Yüksek kan basıncının izlendiği deneysel TAC modelinde hipertrofik gelişim için gerekli olduğu gösterilen FGF-2' nin aktivasyonu SVH' yi tetiklemektedir (378). Yenidoğan ve yetişkin kardiyak fibroblastları FGF-2' nin yüksek moleküler ağırlıklı izoformunu eksprese etmektedir, böylece kardiyak hipertrofiye neden olan fetal bir patolojide genetik indüksiyon yoluyla kardiyak miyositler üzerinde etki etmektedir (379). Bununla birlikte, deneysel TAC oluşturulan grupların spironolakton tedavisi altında olması ya da FGF-23 -/- genetik yapıya sahip olmasının, FGF-2' nin oluşturacağı kardiyak hipertrofiyi engellemediği

görülmüştür (376). Aynı zamanda bu çalışmada, yüksek moleküler ağırlıklı FGF-2 izoformunun kemikte direkt olarak FGF-23 sentezini uyardığı gösterilmiştir (380) .

#### **2.5.4.1.d. FGF-23 ve myokardiyal fibrozis:**

Kemirgenler üzerinde yapılan ilk deneysel veriler, FGF-23' ün böbrek ekspresyonunun TGF- $\beta$  üretimini uyardığını göstermiştir (182) (381). TGF- $\beta$ , çeşitli dokularda fibrozisi indükleyen farklı sinyal yollarında ortak olarak yer alan bir sitokindir (382).

Smith ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, FGF-23' ün lokal olarak renal tübüller tarafından sentezlendiğini ve tübül hasarı sonrasında fibroblastları aktive ettiğini bildirilmiştir (341). FGF-23; NFAT' ın FGFR4' e bağlı aktivasyonu ve yaralanmaya bağlı renal fibroblastlarda TGF- $\beta$  otoindüksiyonunun güçlendirilmesi yoluyla TGF-sinyal yollarında yer alan gen ekspresyonlarını uyardığı bildirilmiştir (383). Bu veriler, pro-fibrotik sinyal yollarını indüklemek için böbrekte, böbrek fibroblastlarına etki eden parakrin etkili FGF-23 mekanizması olduğunu desteklemektedir.

Kemirgenler üzerinde yapılan bir çalışmada myokard enfarktüsü sonrasında kalpte FGF-23 ekspresyonunun arttığı ve  $\beta$ -katenin aracılığı ile kardiyak fibrozisi uyardığı bildirilmiştir (334).  $\beta$ -katenin; pro-fibrotik bir transkriptör faktörüdür (182) (384) (385). Hao ve meslektaşları yaptığı bir çalışmada FGF-23' ün neonatal sıçan kardiyak miyositlerinde ve fibroblastlarında, yetişkin fare kardiyak fibroblastlarında (AMCF), kalbinde (334) endojen olarak eksprese edildiğini göstermiştir. AMCF hücrelerinin anjiyotensin-II ve fenilefrin ile uyarılması sonrasında FGF-23 ekspresyonunda artış ve buna bağlı hücrelerde proliferasyon, kollajen I - III sentezinde ve  $\beta$ -katenin aktivitesinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Ayrıca Slavic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, deneysel TAC sonrasında fare kalbinde FGF-23 mRNA ve protein sentezinde artış saptanmıştır. Sahte ameliyat uygulananlarda ise serum FGF-23 düzeylerinde artış olmazken, deneysel myokard enfarktüsü sonrasında serum düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (376). Fareler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise FGF-23 taşıyan adeno ile ilişkili virüs (AAV-FGF23) enjekte edilen miyositlerde, virüs replikasyonu ile ortamdaki FGF-23 düzeylerinin artması sağlanmış, deneysel olarak oluşturulan miyokard enfarktüsü ve reperfüzyon hasarı ayrıntılı olarak değerlendirilmiş ve virüs ile enjekte edilmiş farelerde, enjeksiyon

uygulanmamış ancak yine de miyokard enfaktusu ve reperfüzyon hasarı oluşturulmuş kontrol grubuna göre daha fazla  $\beta$ -katenin aktivasyonu, kollajen I - III üretimi ve hızlı ilerleyen fibrozis saptanmıştır (382).

Sıçanlar ve farelerdeki deneysel çalışmaların klinik değerlendirmesi olarak, yakın zamanda KBH hastalarının miyokard dokusu analiz edilmiş olup ve kardiyak FGF-23 ekspresyonunu ve miyokardiyal fibrozu araştırılmıştır (386). Fibriler kollajen liflerinin kardiyak FGF-23 sentezi ve birikimi, kontrol grubuna kıyasla diyaliz tedavisi gören KBH hastalarında güçlü bir şekilde artmış olduğu gözlenmiştir. Kardiyak fibrozisin seviyesi; diyaliz tedavi süresi ve klotho eksikliğine maruz kalınan süre ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Ancak, KBH hastalarında kardiyak FGF-23 ekspresyonu ve fibrozis arasında önemli bir korelasyon tespit edilememiştir. Kardiyak fibrozis, anjiotensinojen indüksiyonu ile pozitif korelasyon göstermesine rağmen, salgısal klotho eksikliği altında endojen FGF-23 ile uyarılması sonucunda artmış kardiyak TGF- $\beta$  / TGF- $\beta$  reseptör yolu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hangi hücre tipinin kalpte FGF-23 ekspresyonunu ettiğini ve pro-fibrotik sinyali indükleyebileceğini ayırt etmek için neonatal sıçan ventriküler miyositleri (NRVM) ve fibroblastları (NRCF) kullanarak yapılan başka bir çalışmada; Hao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak in vitro ortamda NRVM' de endojen FGF-23 mRNA ekspresyonu açıkça tespit edilebilmişken, NRCF' de tespit edilememiştir (334). Bununla birlikte, NRCF' nin rekombinant FGF-23 ile uyarılması sonrasında, kolajenin yeniden şekillenmesini önemli ölçüde indüklemekte, pro-fibrotik TGF- $\beta$  / TGF-reseptörü / Smad komplekslerinin indüksiyonunu teşvik ettiği ve in vitro ortamda endotelin-1 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (386). Bu çalışmaların verileri ortak olarak değerlendirildiğinde kardiyak miyositler tarafından salgılanan FGF-23' ün doğrudan kardiyak fibroblastları hedefleyebileceği ve parakrin bir şekilde pro-fibrotik mekanizmaları destekleyebileceği sonucu çıkarılabilmektedir. Bu mekanizma, kardiyak miyositlerde fibrotik ve hipertrofik ilişkili faktörlerin otokrin indüksiyonu ile uyumludur ve kardiyak FGF-23, her iki kardiyak hücre tipine de etki edebilmektedir; böylece bir parakrin / otokrin tarzda kardiyak hipertrofiyi ve miyokardiyal fibrozisi teşvik edebilmektedir (382).

#### 2.5.4.1.e. FGF 23 ve endotel disfonksiyonu:

Klinik ve deneysel çalışmalar; yüksek FGF-23 serum seviyeleri, hiperfosfatemi ve klotho eksikliğinin, KBH hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (382). Yüksek FGF-23 serum seviyeleri, sırasıyla CKD evre 3-4 (350) ve genel popülasyonda (370) (387) endotel disfonksiyonu ve küçük damar hastalığı, inme ve beyin enfarktüsü ile ilişkilidir. Artmış dolaşımdaki FGF-23 seviyelerinin vasküler kalsifikasyonu da etkilediğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (349) (352). Voigt ve meslektaşlarının yaptığı bir çalışmada, normal böbrek fonksiyonu olan deneklerin karotis arterde kalsifiye aterosklerotik lezyonlarında FGF-23 birikimi bildirilmiştir (388). Ayrıca, Van Venrooij ve arkadaşları tarafından yayınlanan başka bir çalışmada ise kalp hastalığı olan hastalarda böbrek fonksiyonu, vasküler kalsifikasyon ve FGF-23 ekspresyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (389). Kalp transplantasyonu geçiren hastaların koroner arterlerinde, immünohistokimya ile FGF-23 protein ekspresyonu saptanmış, bu durum da böbrek fonksiyonunun azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Kalsifikasyon alanlarında hem intima hem de media tabakasında vasküler FGF-23 ve FGFR1, FGFR3 ve  $\alpha$ -Klotho sekresyonu gözlenmektedir. FGF-23 ve CD68 ile ortak hücre boyaması yapılan bir çalışmada FGF-23' ün enflamatuar makrofajlarla birlikte aynı lokalizasyonda olduğu gözlenmiştir. Kantitatif real-time PCR analizi ile insan koroner arter dokusunda bakılan FGF-23' ün gen ekspresyonu, diğer yapılmış çalışmaları desteklemektedir. Ayrıca FGF-23' ün damar duvarı üzerinde parakrin etkili olduğunu düşünülmektedir (382).

Ko-reseptör  $\alpha$ -klotho' nun varlığında ve yokluğunda FGF-23 aracılı endotel hücre fonksiyonunun altında yatan moleküler yolları araştırmak için insan koroner arter endotel hücreleri (HCAEC) kullanarak bir dizi in vitro çalışmalar gerçekleştirilmiştir (390). İlk olarak, FGFR1 ve  $\alpha$ -klotho' nun insan koroner arterlerinin intimasında mevcut olduğuna dair daha önce bildirilen bulgular doğrulanmıştır (389). Kültürlenmiş HCAEC' ler, FGFR' leri ve  $\alpha$ -klotho sekresyonu yapabilen ve FGF-23 spesifik olarak FGFR1' in fosforilasyonunu uyaran ve böylece reseptörü aktive ederek vasküler endotel hücrelerinin parakrin FGF-23 sinyali için hedef haline gelebilen hücrelerdir.  $\alpha$  -klotho' nun, mRNA veya protein seviyesinde

FGF-23 sentezi üzerinde herhangi bir etkisi bulunmazken, FGF-23' ün; membrana bağlı  $\alpha$ -klotho' nun bölünmesinden ve sonuç olarak çözünür  $\alpha$ -klotho salgılanmasından sorumlu olan ADAM17' nin ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır (390). İn vitro olarak FGF-23' ün endotel hücreleri üzerindeki fonksiyonu değerlendirildi;  $\alpha$ -klotho varlığında AKT / endotel NO sentaz (eNOS) yolunun aktivasyonu yoluyla nitrik oksit (NO) salınımı indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca, FGF23' ün NADPH oksidaz 2 (Nox2) / p67phox / p47phox / Rac1 sinyal kompleksinin indüksiyonu yoluyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu artırdığı bildirilmiştir.  $\alpha$ -klotho varlığında ise Foxo forkhead transkripsiyon faktörü 3a' yı (Foxo3a) aktive ederek, ROS detoksifiye edici enzimlerden manganez süperoksit dismutaz ve katalazın ekspresyonunu uyardığı, bunun da FGF-23 ile indüklenen ROS üretiminin antioksidan mekanizmalarla nötralize edilebildiği gösterilmiştir. FGF-23 sinyali tüm FGFR tiplerinin inhibitörü uygulandığında, NO sentezi de dahil olmak üzere ROS oluşumunun ve degradasyonunun inhibe olduğu bildirilmiştir. Verilerin tamamını değerlendirecek olursak,  $\alpha$ -klotho varlığında endotel fonksiyonuna aracılık eden HCAEC üzerindeki FGF-23 etkilerinin FGFR' ye bağlı olduğunu göstermektedir. Antikor kullanılarak  $\alpha$ -klotho' nun inhibisyonu, FGF-23 aracılı AKT / eNOS' un aktivasyonunu ve dolayısıyla NO salınımını spesifik olarak bloke etmektedir. Klotho eksikliği durumuna en iyi örnek olan KBH' da, FGF-23 ile indüklenen NO sentezinin azaldığı ve ROS oluşumunun arttığını göstermektedir (382).

#### **2.5.4.1.f. FGF 23 ve kronik inflamasyon:**

Kardiyak hipertrofi ve miyokardiyal fibroz, TNF- $\alpha$  veya IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinler, TGF- $\beta$  ve anjiyotensin-II dahil pro-fibrotik moleküller tarafından indüklenmektedir (391). IL-6, CRP, TNF- $\alpha$  ve fibrinojen gibi enflamatuar belirteçler, KBH olan bireylerin dolaşımdaki FGF-23 seviyeleri ile bağımsız olarak ilişkilidir ve FGF-23, bu hastalarda şiddetli inflamasyonun daha yüksek olasılık oranıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (392). Ayrıca FGF-23' ün,  $\alpha$ -klotho' dan bağımsız olarak FGFR4' ü aktive ederek, vahşi tip farelerde ve kültürlenmiş hepatositlerde, pro-inflamatuar sitokinlerin hepatik sekresyonunu doğrudan uyardığı

bildirilmiştir (393). Ayrıca, kardiyak fibroblastlardaki kronik inflamasyonun kalpte FGF-23 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (394).

Sitokin onkostatin M (OSM); IL-6 ailesine aittir ve enflamasyon, iskemik kalp hastalığı dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynamaktadır (395). OSM' nin ayrıca kardiyak yeniden şekillenmede önemli bir aracı olduğu gösterilmiştir (396). Gp130 ve OSM reseptörü  $\beta$ ' dan oluşan bir reseptör heterodimerine bağlandıktan sonra OSM, sırasıyla bir Janus Kinaz / STAT, MAPK veya PI3K / AKT sinyal yolağını indüklemektedir ve bu yolların hepsinin aynı zamanda FGF-23 / FGFR kompleksleri tarafından da uyarılabildiği bilinmektedir (397) (398) (399). Richter ve meslektaşları yaptıkları çalışmada; FGF-23' ün iskemik kardiyomiyopati, miyokardit ve dilate kardiyomiyopati hastalarının kardiyak miyositlerinde mevcut olduğunu göstermiştir (400). Yetişkin sıçan kardiyak miyositlerinde in vitro olarak yapılan başka bir çalışmada, OSM tedavisi ile aşırı derecede indüklenen miyositlerde FGF-23' ün mRNA ekspresyonunu açıkça artırdığı bildirilmiştir (401). Kültürle üretilen kardiyak dışı miyosit hücrelerinin de OSM ile tedavi edilmesi sonrasında özellikle fibroblastlarda FGF-23 sentezinin olduğu gözlenmiştir (400).

FGF-23' ün ayrıca proinflamatuvar M1 makrofajlarında eksprese edildiği ve lipopolisakkaritler ve interferon gama (IFN- $\gamma$ )' nin NF- $\kappa$ B ve JAK/STAT1 yollarını aktive etmesi aracılığıyla sentezinin arttığı gösterilmiştir (402). Bu durum M1 makrofajları tarafından üretilen FGF-23' ün proinflamatuvar fonksiyonları modüle edebileceğini ve doku hasarına karşı doğal immün yanıtı destekleyebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, FGF-23' ün infiltre makrofajlarla endojen ekspresyonu ve sekresyonunun, enflamasyon ve fibrozun indüksiyonu yoluyla kardiyovasküler hastalığın ve böbrek hastalığının ilerlemesini indüklemesinin mümkün olduğu anlaşılmaktadır (382).

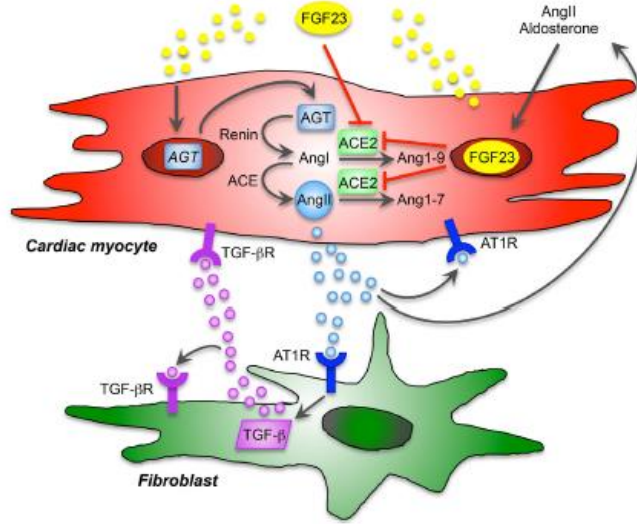
#### **2.5.4.1.g. FGF 23 ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi**

RAAS aktivasyonunun doğrudan hipertansif etkilere sahip olduğu ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) tarafından farmakolojik olarak baskılanmasıyla kalp hücrelerinde pro-inflamatuvar, pro-hipertrofik ve pro-fibrotik etkilerin önlenildiği bilinmektedir

(391). İlk RAAS faktörü, anjiyotensinojen ekspresyonunun indüksiyonudur. Renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin-I' e dönüştürür ve anjiyotensin-I, ACE ile anjiyotensin-II' ye metabolize olur ve sonunda miyokardiyal hipertrofi ve fibrozu tetikler. Aksine, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2), anjiyotensin I ve II' yi sırasıyla anjiyotensin 1-9 ve 1-7' ye indirgeyerek vazodilatör ve hipotansif reaktiflerine dönüştürür. FGF-23' ün, ACE-2' yi inhibe ederek RAAS' ı doğrudan uyardığı gösterilmiştir (381). Son yıllarda yapılan çalışmalar RAAS aktivasyonunun da FGF-23 sentezini indükleyebileceğini göstermektedir (403). Ek olarak renin; 1,25 (OH<sub>2</sub>) D<sub>3</sub> tarafından inhibe edilmektedir ve böylelikle RAAS aktivasyonu önlenmektedir (404). FGF-23; böbrekte 1,25 (OH<sub>2</sub>) D<sub>3</sub> metabolizmasını baskılanması sonucunda, dolaylı olarak 1,25 (OH<sub>2</sub>) D<sub>3</sub>' ün inhibisyonu yoluyla RAAS' ı aktive etmektedir.

Aktif RAAS bileşenleri olarak anjiyotensin-II ve aldosteron; vasküler ve miyokardiyal fibrozun yanı sıra kardiyak hipertrofiyi de, kardiyak miyositleri ve bağışıklık hücrelerini içeren patolojik sinyal mekanizmaları yolu ile yüksek kan basıncından bağımsız olarak uyarılmaktadır (391). Bununla birlikte, anjiyotensin-II' nin sağlık ve hastalığıdaki rolü çok faktörlüdür, kardiyak miyositler ve fibroblastlar; anjiyotensin-II tip 1 ve 2 reseptörlerini (AT<sub>1</sub>R, AT<sub>2</sub>R) eksprese eder. Neonatal sıçanların izole kardiyak miyositlerinin ve fibroblastlarının incelendiği in vitro çalışmada; FGF-23 ile uyarılması sonrasında anjiyotensinojenin (Agt) ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (386). Ek olarak, AngII ve aldosteron tarafından indüklendiği bilinen pro-fibrotik ve pro-hipertrofik moleküllerin yani TGF- $\beta$ , kolajen 1, CTGF ve endotelin-1' in, hem kardiyak miyositlerde hem de fibroblastlarda FGF-23 ile uyarılabildiği gösterilmiştir. Hem AngII hem de aldosteron, kardiyak miyositlerde endojen FGF-23 ekspresyonunu önemli ölçüde yükseltir ve hipertrofik hücre büyümesini,  $\beta$ -MHC, ANP (Atriyal natriüretik peptid) ve BNP üretimini indükler. Kardiyak hipertrofiyi ve fibrozu teşvik eden bu patolojilerin doğrudan kalpte FGF-23' ün RAAS aracılı upregülasyonundan mı yoksa dolaylı olarak RAAS' ın FGF-23 aracılı stimülasyonundan mı kaynaklandığı çalışmalarda netlik kazanmamış olsa da kardiyak miyositlerin ve fibroblastların, RAAS aktivasyonu ve parakrin FGF-23 sinyali için güçlü hedef hücreler olduğu kesinlik kazanmıştır. Bu bulgularla birlikte ele alındığında RAAS, kardiyovasküler

yeniden şekillenmede önemli bir düzenleyici ve kilit oyuncudur; ayrıca sempatik aktivasyonu, sistemik inflamasyonu ve patolojik kardiyak hipertrofiyi indükleyerek KY ile sonuçlanan kliniği oluşturur (382). Şekil 6’ da FGF-23’ ün kardiyak myosit ve fibroblast üzerindeki etkileri gösterilmiştir (382).



Şekil 2.6: FGF23 ve RAAS; kardiyak myosit ve fibroblast üzerindeki etkileri (382)

## 2.6. TANISAL DEĞERLENDİRME

Pediyatrik KBH’ nın en sık nedeni CAKUT’ tan kaynaklanmaktadır, prenatal ultrasonun yaygınlaşmasıyla beraber doğum öncesi birçok vaka tespit edilmektedir (405). Azalmış amniyotik sıvı, böbrek fonksiyonu zayıf olduğunda idrar üretiminin azalmasına neden olan yaygın bir bulgudur (406). Prenatal fetal böbreklerde saptanan anormal bulgular (kistler, hidronefroz, hiperekojenik, hipoplastik böbrek veya renal agenezi durumu) doğumdan sonra doğrulanmalıdır, bunun sebebi ise doğum öncesi tespit edilen hidronefrozun bazen kendiliğinden düzelebilesidir (407). Fetal böbrek uzunlukları hakkında normatif veriler hipoplastik böbrekleri teşhis etmek için kullanılmaktadır (408). Tablo 2.10’ da belirtilen şekilde böbrek boyut hesaplaması için yaşa ve boya göre farklı formüller kullanılmaktadır.

**Tablo 2.10: Böbrek boyut hesaplama formülleri (408)**

Böbrek boyut hesaplama formülü ;	
Yaşa göre	[ 0,379 x yaş (yıl)] + 6,65 cm
Boya göre	[0,057 x boy (cm)] + 2,646 cm
Prematürede	Gebelik haftası x 1,1 mm

İlk 6 ayda renal korteks büyük çocuklara göre daha hiperekojeniktir. Mesane çok distandü ise pelvik dilatasyon abartılı ölçülebilir. Bu nedenle miksiyon sonrası yeniden değerlendirilmelidir. Mesane duvar kalınlığı artmış demek için; mesane dolu iken duvar kalınlığının >3 mm, mesane boş iken >5 mm olmalıdır. Doppler ultrasonografi ile de böbrek kan akımı değerlendirilmektedir. Renal arter stenozunda; stenoz yerinde doppler sinyalinde değişiklikler meydana gelmektedir. Normal rezistif index <0.7 dir (409).

Postnatal böbrek displazisi, fonksiyonel böbrek dokusunda yoğunlaşan Tc-99m dimerkaptosüksinat (DMSA) ile sintigrafik olarak değerlendirilir. Bu test aynı zamanda multikistik displastik böbrekte, veziköüreteral reflü varlığında, renal fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Posterior üretral valv (PUV) ve veziköüreteral reflü (VUR), klinikte hidronefroza neden olmaktadır ve işeme sistoüretrografi (voiding sistoüretrografi) ile teşhis edilir. Tek taraflı böbrek anomalileri (böbrek agenezisi, multikistik displastik böbrek ve hipoplastik böbrekler gibi) çocuklukta böbrek yetmezliği için düşük risk taşımalarına rağmen, yetişkinlikte hipertansiyon, proteinüri ve böbrek yetmezliği için yüksek risk oluşturmaktadır (410). CAKUT, böbrek ve üriner sistemin gelişiminde moleküler olarak ortak olan yolların bozukluğu ile gelişen genetik bir temele sahiptir. İncelemesi birçok çalışmaya öncülük yapmış olmasına rağmen CAKUT fenotipi için önerilen genetik tarama testi henüz bulunmamaktadır (41).

Çocuklarda KBH' nın glomerüler etiyolojileri, birincil veya ikincil olabilir ve insidansı coğrafi bölgeye, nüfusun ırkı ve etnik kökenine göre değişmektedir. CKiD çalışmasında fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) çocuklardaki KBH' nın en yaygın bilinen nedeni olarak gösterilmiştir (26). Ülkemizde 2009 yılında yapılmış olan çok merkezli bir çalışmada primer glomerülonefrite bağlı KBH vakasının %7,4' ünün FSGS kaynaklı olduğu gösterilmiştir (1). Özellikle APOL-1 gen dizilimindeki varyantlar FSGS gelişme sıklığını artırmaktadır, özellikle siyahi ırk adölanlarda, beyaz ırka göre üç kat daha sık görülmektedir (411). CKiD çalışmasında, FSGS' den

sonra KBH' ya neden olan diğer glomerülonefritler sırasıyla; hemorajik üremik sendrom, sistemik lupus eritematozus, IgA nefropatisi olarak bildirilmektedir (26) (41). İdiyopatik kresentrik GN, membranoproliferatif GN, membranöz nefropati ve paucii- immun GN gençlerde nadir görülmekte olup, KBH' nin diğer nedenleri arasında çeşitli raporlarda bildirilmiştir (26) (41).

Kistik ve kalıtsal bozukluklar çocuklarda KBH' nin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Otozomal resesif ve dominant polikistik böbrek hastalığı ile medüller kistik hastalık kompleksi baskın kistik bozukluklar iken, Alport sendromu, konjenital nefrotik sendrom (CNS), sistinozis ve oksalozis çocukluk çağında KBH' ya neden olan başlıca genetik bozukluklardır (26) (41).

Ultrasonografi, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığını (ODPBH) teşhis etmek için kullanılan en yaygın görüntüleme yöntemidir. Çocuklarda izole tek taraflı asimetrik kist dağılımını gösterebilmektedir (412). Otozomal resesif polikistik böbreği olan çocukların % 50 kadarı prenatal teşhis edilebilmektedir (413).

### **2.6.1. Konjenital Renal Hastalıklarda Genetik Analiz**

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı; PKD1 veya PKD2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanmakta olup, PKD1 mutasyonu vakaların yaklaşık %85' ini oluşturmaktadır (414). Ailede otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı öyküsü olan ve radyografik görüntülemeye tipik bilateral renal kistleri bulunan hastalarda, tanısal açıdan genetik testler gerekli değildir. Çünkü, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olduğu bilinen ailelerde bile, mutasyon analizi ile sadece %85' ini tespit edebilmekte ve bu durum hastalığın klinik yönetimini değiştirmemektedir. Yalnızca, renal transplant öncesinde canlı donör adaylarını değerlendirirken genetik tarama mutlaka yapılmalıdır (415) .

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı; polikistik böbrek ve hepatik hastalık-1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (416) (417). Genetik tanı, etkilenmiş çocuğu olan ailelerde bağlantı analizi veya doğrudan mutasyon analizi ile yapılabilmektedir. Gen sekanslaması yoluyla mutasyon analizi, bilinen otozomal resesif polikistik böbrek hastalarının %60-75' inde mutasyonları tespit edebilmektedir (416) (417).

Nefronofitizis; primer silia, bazal cisimlerin ve sentrozomların işlevinde rol oynayan proteinleri kodlayan bir dizi gende tanımlanmış mutasyonlarla ilişkili, otozomal resesif geçişli, genetik olarak heterojen durumları kapsayan bir hastalıktır (41). Nefronofitizis klinik olarak idrar konsantrasyon yeteneğinde azalma ile yumuşak tortulu idrarın mevcut olduğu, kronik tübülointerstisyel nefrit şeklinde olup 20' li yaşlardan önce son dönem böbrek yetmezliğinin görüldüğü bir hastalıktır. Böbrekler normal veya küçülmüş boyuttadır, kistler kortikomedüller bileşkede yerleşmiş olup tubulointerstisyel fibrozis baskındır (418). Nefronofitizis, retinitis pigmentosa (Senior Loken sendromu), karaciğer fibrozu ve serebellar vermis aplazisi (Joubert sendromu) ile ilişkili olabilmektedir (419).

Konjenital nefrotik sendrom; yaşamın ilk 3 ayında ortaya çıkan masif proteinüri, büyük plasenta, belirgin ödem ve proksimal tübüllerin özellikli radyal dilatasyonları ile karakterize, kalıtsal bir hastalıktır. Protein kayıplarını durdurmak için bilateral nefrektomi uygulanması ve sonrasında diyaliz tedavisini gerektirmektedir (41). Genetik olarak en sık NPHS1 mutasyonu tanımlanmıştır, ancak konjenital nefrotik sendrom tanılı bazı hastalarda NPHS2, PLCE1 ve WT1 gibi diğer gen mutasyonları da tespit edilmiştir (420). NPHS2 mutasyonları, infantil nefrotik sendrom vakalarında (4 ila 12 aylık arasında gelişen nefrotik sendrom) ve çocukluk dönemi başlangıçlı steroide dirençli nefrotik sendromun önemli bir kısmından sorumlu tutulmuştur. Erken dönemde kronik böbrek yetmezliğine ilerlemeyi hızlandıran predispozan bir faktör olarak kabul edilmiştir (421) (422).

## **2.7. KLİNİK PREZENTASYON**

KBH' nın klinik görünümü, böbrek hastalığının şiddetine ve altta yatan bozukluğa bağlıdır. Evre 1 ve 2 KBH genellikle asemptomatiktir. KBH ilerledikçe hastalar giderek daha semptomatik hale gelir. KBH' nın belirti ve semptomları arasında farklı miktarlarda idrar çıkışı (poliüri veya oligüri), ödem, hipertansiyon, proteinüri ve hematüri bulunmaktadır. Glomerüler hastalıklar; KBH' nın erken dönemlerinde sıklıkla hematüri, proteinüri, hipertansiyon ve ödem ile kendini göstermektedir. Poliüri ise böbrek ve idrar yolunun konjenital anomalileri (ör., Obstrüktif üropati), kalıtsal bozukluklar (örneğin, nefronofthisis), GFR' de önemli derecede azalma olmadan önce gelen böbrek konsantre etme yeteneğindeki bozulmanın sebep olduğu tubulointerstisyel bozukluklarda görülebilmektedir.

Büyüme ve gelişmede gerilik çocuklarda KBH' nın yaygın bir belirtisidir. KBH' nın daha şiddetli semptomları ve bulguları 3. evre hastalıkla ortaya çıkmaya başlar ve 4. ve 5. evrelerde daha da kötüleşmektedir (36).

## **2.8. KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ KOMPLİKASYONLARI**

Orta ila şiddetli GFR kaybı (evre 3-5 hastalık), sıvı ve elektrolit bozuklukları, asit-baz homeostazı bozukluğu, metabolik kemik hastalığı, anemi, hipertansiyon, dislipidemi, endokrin anormallikler ve büyüme-gelişme geriliği böbrek fonksiyonunun bozulmasının neden olduğu bir dizi komplikasyonla ilişkilidir (36).

Sodyum ve su dengesi; Sağlıklı böbrek hangi düzeyde alım olursa olsun sodyum ve su dengesine uyum sağlayabilir ve bu homeostatik mekanizmalar genellikle glomerüler filtrasyon hızı düşene kadar sürdürülür. Sıvı dengesinde bozulma; sıvı tutulmasına ve hipertansiyona (özellikle glomerüler hastalıklarda) veya dehidratasyona, hiponatremiye (nefronofti, konjenital böbrek rahatsızlıklarında ve obstrüktif üropatide azalmış renal yoğunlaşma kabiliyetine sahip poliürinin neden olduğu) neden olmaktadır (36).

Hiperkalemi; Esas olarak distal tübüle azalan sodyum iletiminin bir sonucu olarak azalmış GFR ile potasyum atılımının azalması sonrasında gelişmektedir (tip IV renal tübüler asidoz [RTA]). Hiperkalemiye katkıda bulunan faktörler arasında diyetle potasyum alımı, artan doku bozulması, metabolik asidoz veya hipoaldosteronizm (ACEI' lerin veya ARB' lerin uygulanması) yer almaktadır (36).

Metabolik asidoz; Böbreğin hidrojen iyonlarını salgılama kabiliyetinin azalmasının bir sonucudur (bozulmuş amonyojenez) ve ayrıca titre edilebilir asit atılımı ile bikarbonat geri emiliminde azalma vardır (36).

Metabolik kemik hastalığı (renal osteodistrofi); Mineral metabolizması ve kemik yapısındaki anormallikleri, evre 3 KBH' de sık görülen bulgulardır. Azalmış GFR ve sağlıklı renal hücre sayısı sebebiyle bozulan Klotho - FGF23 - D vitamini aksı sonucunda fosfat vücutta tutulmaktadır. Bu durum, serum kalsiyum seviyesinin azalmasına ve ardından serum paratiroid hormonunun (PTH) yükselmesine yol açmaktadır. Gelişen sekonder hiperparatiroidizm sonucunda; kalsiyumun kemikten kana geçişi sağlanır ve kemiğin mineralizasyonunda bozulmalar meydana gelir.

Klinik olarak yürüme güçlüğü, kemik ağrısı, iskelet deformiteleri ve kırıklara yol açan bir kemik hastalığıdır (36).

KBH anemisi; Her türlü kronik hastalığın başlangıcında olduğu gibi normositik, normokromiktir ve azalmış renal eritropoietin üretiminden kaynaklanmaktadır. Yaygın olan demir eksikliği ve B12 vitamini veya folat eksikliği anemiye katkıda bulunabilmektedir. Anemi, ilerleyen yorgunluk ve halsizlik ile sonuçlanır (36).

Hipertansiyon; Renin-anjiyotensin sisteminin, böbreğin konsantrasyon kapasitesindeki bozulmaya bağlı gelişen hacim genişlemesi veya direkt olarak aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. KBH' nin ilk aşamalarından itibaren gelişebilmektedir. KBH' da görülen kardiyovasküler anormallikler arasında sol ventrikül hipertrofinin (hipertansiyonun neden olduğu) ve erken aterosklerozun (koroner arter kalsifikasyonu, artmış aort sertliği) en büyük prediktif faktörü olarak değerlendirilmektedir (36) .

Dislipidemi; KBH' daki anormal lipid metabolizmasından kaynaklanmaktadır ve trigliseritten zengin lipoproteinlerde ve düşük yüksek yoğunluklu lipoproteinlerde kolesterol seviyelerinde artışa neden olur. Bu durum aynı zamanda, kardiyovasküler hastalık riskini artıran bir faktördür (36).

Endokrin disfonksiyon; Artan insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein seviyelerinin neden olduğu, büyüme hormonuna karşı hedef dokularda meydana gelen direnç nedeniyle büyüme-gelişme geriliği meydana gelmektedir. Ayrıca hasta ötiroid sendromu olarak bilinen tiroid fonksiyonu (düşük toplam ve serbest T4 ve T3, normal tiroid uyarıcı hormon ve normal tiotropin salgılayan hormon düzeyleri ); ve azalmış gonadal hormonlar sebebiyle gecikmiş ergenlik ve anovülasyon görülebilmektedir (36).

Büyüme – gelişme geriliği; Metabolik asidoz, azalan kalori alımı, metabolik kemik hastalığı ve büyüme hormonu metabolizmasındaki değişiklikler gibi multifaktöriyel mekanizmalar sonucu gelişmektedir (36).

Üremi-Üremik Sendrom; KBH' nin son aşamasında mevcut olan semptom ve bulguları temsil etmektedir. Bunlar arasında; iştahsızlık, bulantı, kusma, büyüme geriliği, trombosit disfonksiyonu (anormal trombosit yapışması ve agregasyonuna bağlı ), perikardiyal hastalık (perikardit ve perikardiyal efüzyon), nörolojik

anormallikler (periferik nöropati, letarji, nöbetler, koma ve ölüm) ve bilişsel gelişimin değişmesi (konsantrasyon kaybı, düşük okul performansı ve zeka geriliği ) yer almaktadır (36).

### **2.8.1.Kronik Böbrek Hastalığında görülen Kardiyovasküler Sistem**

#### **Hastalıkları**

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda görülen sol ventrikül hipertrofisi prevalansı değerlendirildiğinde son yıllarda artış olduğu gözlenmektedir. Sol ventrikül hipertrofisinin, hafif ve orta düzeyli kronik böbrek hastalığının başlangıç evresinden itibaren izlendiği ve hastalığın evresinin ilerlemesiyle pozitif korelasyonda olduğu gözlenmiştir (423) (424).

Çocuklarda gözlenen sol ventrikül hipertrofisinin etyolojisi erişkinlerde görülen nedenler ve risk faktörleri ile benzerdir. Yapılan çalışmalarda, ventriküllerde meydana gelen hipertrofi ile aneminin doğru orantılı olduğu, uzun süre anemik durum altında kalan çocuklarda hipertrofinin şiddetinin arttığı ve diyaliz tedavisi altında olan çocuklarda aneminin tedavi edilmesi ile hipertrofide azalma olduğu saptanmıştır (424). Erişkin yaş gruplarında hipertansiyonun varlığı ventriküler hipertrofi ile ilişkili bulunmuşken, çocuklarda yapılan çalışmalarda direkt olarak sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili saptanmamıştır; yalnızca son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi halinde hipertansiyon veya düzensiz tansiyon takibinin ventriküllerde hipertrofiyi artırdığı saptanmıştır (425).

Yapılan çalışmalarda kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda sol ventrikül hipertrofisi prevalansı genel olarak artış göstermektedir. Kronik böbrek hastalığı tanısı ile takip edilen 25 çocuk ile yapılan bir çalışmada; çocukların %24'ünde sol ventrikül hipertrofisi olduğu saptanmıştır (426).

Son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile takip edilen çocukların değerlendirildiği bir çalışmada ise koroner damarlarda, aortada ve periferik damarlarda kalsifikasyon ile aterom plakları olduğu saptanmıştır (427).

Hipertansiyon; çocukların tekrarlayan kan basıncı ölçümlerinin yaş, boy ve vücut ağırlığına göre 95. persentilin üzerinde olması durumudur. Kronik böbrek hastalığında görülen hipertansiyon değerlendirildiğinde; GFR'de azalma, glomerüler iskemi oluşması, sonrasında artan hücresel hasar ile kronik böbrek hastalığı seyirinde

kötüleşme, vasküler duvarda kalınlık artışı ve myositlerde yeniden şekillenme, aterosklerotik damar hasarlanması, elastik arterlerin kompliyansında azalma, endotel hücrelerinde disfonksiyon, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül disfonksiyonu ve en son olarak konjestif kalp yetmezliği görülebilmektedir (423).

Kronik böbrek hastalığında çocuklarda kardiyak fonksiyonların bozukluğu ilk olarak diyastolik fonksiyonlarda bozulma şeklinde görülmektedir. Ekokardiyografik incelemede pulse wave doppler ile mitral kapak üzerindeki akımın velositesinin ölçümü, sol ventriküler diyastolik disfonksiyonun en sık değerlendirme yöntemidir (424) (428). Diyaliz tedavisi uygulanan son dönem böbrek yetmezliği bulunan çocuklarda yapılan bir çalışmada sol ventrikül E/A oranlarının sağlıklı kontrol grubuna göre azaldığı saptanmıştır (428). Periton diyalizi tedavisi alan son dönem böbrek yetmezliği olan çocuklar üzerinde yapılan başka bir değerlendirmede ise yine benzer şekilde E/A oranlarında azalma bildirmiştir (429). Diyaliz tedavisi alan kronik böbrek hastalarında sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu aynı zamanda anemi, hiperfosfatemi, artmış kalsiyum - fosfor çarpımı ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilendirilmiştir (430).

Üremik perikardiyal hastalıklar (perikardit ve perikardiyal efüzyon) ise sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğinde görülmektedir (23) (431).

### **2.8.1.a. Kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler risk faktörleri**

KBH seyrinde böbrek fonksiyonlarında gerileme meydana geldikçe, hastalığın şiddeti artmakta ve komplikasyonlarının da görülme durumu artış göstermektedir. Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle takip edilen çocuklarda, ileri derecede büyüme gelişme geriliği, sıvı-elektrolit dengesinde bozulma, kemik-mineral bozukluğu, hipertansiyon, anemi, dislipidemi, malnutrisyon ve nörogelişimsel kognitif fonksiyonlarda gerilik görülmektedir (423) .

Sağlıklı bireylere göre; ırk, cinsiyet, yaş, aile öyküsü, sigara kullanımı, obezite, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi risk faktörlerine sahip olan bireylerin kalp ve damar sistemi hastalıklarına yatkınlıklarının fazla olduğu bilinmektedir. Mevcut bu bilgilere ek olarak kronik böbrek hastalığına sahip bireylerde ise hem kronik sistemik hastalığının getirdiği patofizyolojik yatkınlık hem de düşük glomerüler fitrasyona bağlı volüm yükü, toksinler, dislipidemi, anemi, hiperparatiroidi, insülin duyarlılığında artış, bozulmuş glukoz toleransı gibi

nedenlerin varlığı, kardiyovasküler hastalık sıklığını daha da artırmaktadır (423). Tablo 2.11’ de çocuklarda kardiyovasküler riskler belirtilmiştir.

**Tablo 2.11: Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı (424).**

Risk faktörleri	KBY (prediyaliz)	Diyaliz	Böbrek Nakli Yapılan
Hipertansiyon	%48	%52-75	%63-81
Dislipidemi	%25-53	%33-87	%55-84
Anemi	%48	%40-67	%32-64
Hiperparatiroidizm	%32,6-43,7	%58	-
Hiperhomosisteinemi	-	%87-92	%25-100
CRP Yüksekliği	-	%76	%16
Hipoalbüminemi	-	%40-60	-

## 2.9. TEDAVİ

### 2.9.1. Kronik Böbrek Hastalığı Progresyonunu Önleyici Tedaviler

Çocuklarda kronik böbrek hastalığının ilerlemesi; altta yatan hastalığın devam eden aktivitesi, enfeksiyonlar, akut böbrek yetmezliği ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi multifaktöriyel nedenlere bağlıdır. Brenner böbrek hasarı hipotezine göre, konjenital veya edinsel hastalık nedeniyle işleyen nefron kütesinde azalma meydana geldiğinde; glomerüler arteriollerdeki plazma akışındaki artış ile gelişen intraglomerüler yüksek basınç, çalışan sağlam nefronlarda artan filtrasyona sebep olmaktadır. Glomerüler filtrasyondaki artış başlangıçta GFR’ nin korunmasına yönelik olumlu bir adım olsa da ilerleyen dönemde artmış iş yükü ile çalışan kısıtlı sayıdaki nefrona, interstisyel inflamasyon ile glomerüler fibrozis tetiklenmektedir (432).

Çocuklarda KBH; zaman içinde böbrek fonksiyonunda sürekli bir azalma ile karakterizedir. Bu nedenle, kronik böbrek hastalığının progresyonu altta yatan hastalık sürecinden oldukça etkilenir, glomerüler hasar etiyojisine sahip çocuklarda böbrek ve idrar yolunun konjenital anomalilerine kıyasla daha hızlı bir düşüş görülmektedir (41). CKiD çalışmasında glomerüler hastalığı olan çocukların GFR’de medyan düşüşü yılda sadece 4,3 mL / dak / 1.73 m<sup>2</sup> olup, nonglomerüler hastalığı olan çocuklarda GFR’de medyan düşüşü yılda 1,5 mL / dak / 1.73 m<sup>2</sup> olmuştur (433). Çocuklarda KBH progresyon hızı, bebeklik ve ergenlik döneminde olduğu gibi hızlı büyüme dönemlerinde metabolik ihtiyaçların artması sebebiyle daha fazla

etkilenmektedir (434). Yetişkinlerde olduğu gibi, hipertansiyon ve proteinüri çocuklarda KBH ilerlemesinin temel belirleyicisidir (435) (436). Hipertansiyon, artan glomerüler basınç ve glomerular hiperfiltrasyon yoluyla böbrek hasarına aracılık eder (437). Proteinüri, hastalığın ilerlemesinin bir belirteçidir ve proinflamatuvar etki ile daha fazla glomerüler ve tubulointerstisyel hasarlanmaya neden olarak hastalığın progresyonunu hızlandırmaktadır. Proteinürinin, KBH olmayan çocuklarda, hatta nonglomerüler KBH etiyojisine sahip çocuklarda bile böbrek hastalığının ilerlemesini öngördüğü gösterilmiştir (10) (435). Proteinürinin hastalığın erken döneminde azalması, uzun süreli böbrek fonksiyonlarının korunmasını sağlamaktadır (13). Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), çocuklarda KBH ilerlemesinde önemli bir araçtır. Anjiyotensin-II intraglomerüler basıncı artırıp, hücrel enflamatuvar yolları aktive etmektedir. Özellikle transforme edici faktör-beta (TGF- $\beta$ ) da dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinler yoluyla glomerüler ve tubulointerstisyel fibrozise neden olmaktadır (438).

Çocuklarda KBH ilerlemesinde birçok başka faktör de rol oynamaktadır. NAPRTCS takip sisteminden elde edilen 4000' den fazla KBH olan çocuk ile yapılmış olan retrospektif bir çalışmada; anemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi ve hipoalbuminemi, yaş, hipertansiyon ve altta yatan tanı için kronik böbrek hastalığı progresyonu ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (437). CKiD çalışmasında, hiperürisemi ve yüksek plazma fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) dahil olmak üzere KBH progresyonu için yeni risk faktörleri tanımlanmıştır (439) (440). Çocuklarda KBH ilerlemesinin ek araçları arasında metabolik asidoz, dislipidemi, kronik inflamasyon, zayıf beslenme ve oksidatif stres sayılabilir (441) (442). Oksidatif stres; reaktif oksijen radikallerinde artış ve nitrik oksit sentaz ile L-arginin gibi antioksidatif faktörlerde azalma ve endotelial disfonksiyona - profibrotik duruma yol açan nitrik oksit inhibitörlerinin artışı ile kronik böbrek hastalığının ilerlemesine aracılık eder (443). Aynı zamanda mevcut oksidatif stres anemi ve kronik inflamasyon ile şiddetlenebilir (443).

Hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan bazı değişkenler kontrol edilemese de, potansiyel olarak değiştirilebilir faktörlere yönelik tedaviler, çocuklarda böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın önlenmesinde etkili olabilir. Yetişkinlerde progresif böbrek hasarının yavaşlatılmasında kan basıncı kontrolünün faydasını gösteren

çalışmalara benzer şekilde, ESCAPE alışması da çocuklarda sıkı bir şekilde yapılan kan basıncı kontrolünün hastalığın ilerlemesini yavaşlattığını göstermiştir. 385 kronik böbrek hastalığı olan ocuk üzerinde yapılan randomize kontrollü çalışmada; tüm hastalara anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) tedavisi uygulanmış, sonrasında tansiyon değerleri normal (KB 50-90. persantil) ve yoğunlaştırılmış (KB <50. persantil) olacak şekilde non-RAAS blokörü olan antihipertansif tedaviler ilave edilmiş; 5 yıl boyunca hastalar takibe alınmış ve kan basıncı 50 persantil altında hedeflenmiş olan grubun, 50-90 persantil arasında hedeflenmiş olan gruba oranla KBH progresyonunun daha az olduğu ve renal replasman tedavisi oranlarının da düşük olduğu saptanmıştır (Kan basıncı <50 persantil hedeflenen grupta RRT oranı: %29,9; kan basıncı 50-90 persantil hedeflenen grupta RRT oranı %41,7 ) (444). Renin–anjiyotensin-aldosteron yolağı antagonistlerinin KBH olan çocuklarda kan basıncını düzenlemenin yanında başka etkileri de bulunmaktadır. RAAS inhibitörleri, öncelikle intraglomerüler basıncı düşürerek antiproteinürik etkilere sahiptir. Yetişkinlerde yapılan çok sayıda alışma RAAS blokajının proteinüride azalmaya ve böbrek hastalığının ilerlemesinde gecikmeye yol açtığını göstermiştir. Benzer şekilde, ESCAPE alışmasında, ACEI tedavisine başladıktan sonraki ilk 2 ay içinde proteinüride % 50 azalma, ilerleyici böbrek hastalığı riskinde önemli ölçüde azalma gözlenmiştir (444). RAAS inhibitörleri, glomerüler ve tubulointerstisyel inflamasyonda, fibroziste yer alan dolaşımdaki sitokinleri azaltarak antifibrotik etkiye sahiptir (41). ACE’ leri ve ARB’ ler genellikle çocuklarda iyi tolere edilir, ancak daha ileri evre KBH’ sı olan ocuklarda GFR’ de azalma ve hiperkalemiye neden olabilmektedirler (41).

Çocuklarda KBH ilerlemesini yavaşlatabilecek ek müdahaleler; aneminin, dislipideminin ve kalsiyum-fosfat dengesinin düzeltilmesini içermektedir. Yetişkinlerde eritropoietin tedavisinin, oksidatif stres ve tubulointerstisyel hasarda azalmayı sağlayarak böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı ileri sürülmüştür (445). Dislipidemi tedavisi böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmasının yanı sıra, kardiyovasküler morbiditeyi de azaltmaktadır. Statinler, potansiyel olarak antienflamatuar ve antioksidatif etkileri yoluyla lipit düşürücü etkilerinden bağımsız olarak renoprotektif özelliklere sahiptir (446) (447). Erişkinlerde statinlerin proteinürinin azalması ve KBH ilerlemesini yavaşlatması konusunda çelişkili

raporlar olup, bazı çalışmalar böbrek fonksiyonundaki yavaşlamayı azaltmada yararlı etkisi olduğunu göstermektedir (448). Ayrıca, SHARP çalışmasında, böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmada, statinlerin bir faydasının olmadığı gösterilmiştir (449). Statinlerin küçük çocuklarda kullanım endikasyonu olmadığı için pediatrik kronik böbrek hastalığı gelişimde etkileri bilinmemektedir.

D vitamini; renin ve renal Klotho ekspresyonunu baskılamakta olup hipovitaminoz D' nin düzeltilmesi, böbrek hastalığının ilerlemesini de yavaşlatabilmektedir. ESCAPE çalışmasından elde edilen veriler, düşük 25-hidroksivitamin D seviyelerine sahip olan çocuklarda proteinüri, diyastolik kan basıncı ve yıllık eGFR kaybında daha yüksek oranlar olduğunu göstermiştir (450). Tıp 1 Diabetes Mellitus tanılı erişkinlerde, bazı çalışmalarda diyet protein kısıtlamasının KBH ilerlemesini yavaşlatmada etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, azaltılmış protein alımının çocuklarda büyüme gelişme üzerine olumsuz etkileri olacağından; KBH ilerlemesini yavaşlattığını gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır (451) (452).

### **2.9.2 Komplikasyonların Yönetimi**

GFR; 4. ve 5. evrelerde ciddi şekilde azaldığından, sodyum ve su tutma eğilimde artış meydana gelmektedir. Bu durum, diyetle sodyum kısıtlaması ve diüretiklerle tedavi edilir. Obstrüktif üropatisi veya böbrek displazisi olan bazı çocukların idrar konsantrasyon kapasitesi zayıftır ve sodyum kaybı onları hipovolemi ve hiponatremiye yatkın hale getirmektedir (36).

Hiperkalemi; düşük potasyumlu diyet, loop diüretikler, alkali terapi (sodyum bikarbonat) ve katyon değişim reçineleri (Kayexalate) ile tedavi edilir (36).

Metabolik asidoz; serum bikarbonat düzeyini 22 mEq / L veya üzerinde tutmak amacıyla sodyum bikarbonat tedavisi kullanılarak düzeltilir (36).

Kemik metabolizması ve KBH' nin kemik hastalığı; diyetle fosfat kısıtlaması, fosfat bağlayıcı ajanların kullanımı ve D vitamini replasman tedavisi ile tedavi edilir.

Hipertansiyon; kilo verme, egzersiz, diyetle tuz azaltma, antihipertansif ilaçlar ve diüretikler ile tedavi edilir. Hedef kan basıncı yaş, cinsiyet ve boy için 90.persentilden az olmalıdır (36).

Anemi; demir takviyesi ve eritropoetin yerine koyma tedavisi ile tedavi edilir. KIDOQI yönergeleri, 11 ile 12 g / dL arasında bir hedef hemoglobin önermektedir.

Dislipidemi; yüksek trigliserit seviyesi için fibratlarla (yani gemfibrozil veya fenofibrat) ve yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein seviyeleri için statin tedavisi (yani, atorvastatin, simvastatin) ile yönetilir (36).

KBH' da iştahsızlık, azalmış bağırsak emilimi ve metabolik asidoza ikincil nedenlerle gelişen yetersiz kalori alımı önlenecek şekilde beslenme yönetilmelidir. Protein ve kalori alımının, yaş için önerilen günlük miktarın en az % 100' ü olması önerilir. Vitamin ve mineral destekleri kullanılan beslenme desteği formuna bağlı olarak genellikle gereklidir (36).

Büyüme ve gelişme geriliği; rekombinant insan büyüme hormonu (GH) tedavisi (KBH' da gelişen hedef dokulardaki GH direnci, eksojen GH' nin suprafizyolojik dozları kullanılarak aşılabilmektedir), malnütrisyon, renal osteodistrofi, asit-baz anormallikleri ve elektrolit bozukluklarının yönetimi ile tedavi edilir (36).

Nörogelişimsel bozukluk; diyalize başlanarak, anemi ve yetersiz beslenmenin optimal yönetimi ile en aza indirilebilir. Bebekler ve küçük çocuklar; baş çevresinin sık sık izlenmesine ve yaşa uygun gelişimsel değerlendirmelere ihtiyaç duymaktadır (36).

Trombosit yapışma ve agregasyon özelliklerindeki anormalliklere (çoğunlukla üremi içindeki azalmış von Willebrand faktöründen kaynaklanmaktadır) ikincil üremi içinde meydana gelen üremik kanamalarda, depolardan salımlarını uyaran koagülasyon faktörü VIII ve vWF seviyelerini artıran desmopressin kullanılarak iyileştirilebilir (36).

Renal Replasman Tedavisi; Böbrek replasman tedavisi periton diyalizi, hemodiyaliz ve böbrek nakli ile sağlanmaktadır. GFR'nin 15 mL / dak / 1.73 m<sup>2</sup>' den (evre 5 KBH) az olduğu durumlarda böbrek replasman tedavisine genellikle ihtiyaç duyulmaktadır. Çocuklarda renal replasman tedavisi; yetersiz kalori alımı, gelişememe, semptomatik üremi (örn. Perikardit) ve psikomotor - bilişsel gelişimde önemli gecikme ile sonuçlanabileceğinden daha erken başlatılabilir. Renal replasman seçenekleri arasından seçim ise aile tercihi ve teknik, psikososyal uyum sorunları tarafından belirlenir (36).

Periton diyalizi; bebeklerde ve daha küçük çocuklarda, büyük ölçüde o yaş grubundaki vasküler erişim sorunları nedeniyle daha yaygındır. Periton boşluğuna

cerrahi olarak diyaliz kateteri yerleştirilir. Diyaliz sıvısı periton boşluğuna pompalanır. Peritoneal membran, peritoneal membranın kan damarlarında dolaşan kandan atık ürünlerin ve suyun temizlendiği bir "filtre" görevi görür. Atık ürünler ve su, difüzyon ve ozmoz süreçleri ile peritoneal boşluktaki diyaliz sıvısına aktarılır. Bu sıvı daha sonra peritoneal boşluktan boşaltılır. Periton diyalizi; evde, okulda ve işe devamda en az kesintiye izin veren bir yöntemdir (36) .

Hemodiyaliz daha büyük çocuklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Hemodiyaliz; bir arteriyovenöz fistül, arteriyovenöz greft veya merkezi venöz kateter yerleştirilmesi gibi vasküler erişim gerektirir. Kan, vasküler erişimden diyalizöre pompalanır; bu, içinden atık ürünlerin ve suyun difüzyon, konveksiyon ve ultrafiltrasyon işlemleriyle kandan diyaliz sıvısına atıldığı bir filtre görevi gören yapay bir membran içerir. Diyaliz sıvısı, diyalizörden kana ters yönde akar. Hemodiyaliz, bir hemodiyaliz makinesi kullanılarak uzmanlaşmış merkezlerde yapılır ve her biri 3 ila 5 saat uzunluğunda olan en az üç haftalık tedavi gerektirir (36).

Renal transplantasyon, ölmüş veya yaşayan (akraba veya akraba olmayan) bir böbrek vericisi kullanılarak yapılır. Evre 4 veya 5 KBH' da diyaliz başlamadan önce yapılabilir (önleyici böbrek nakli). Renal transplantasyon, başarılı transplantasyonun sadece üremik semptomlarını iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda önemli iyileşme ve sıklıkla gecikmiş iskelet büyümesi, cinsel olgunlaşma, bilişsel performans ve psikososyal işlevlerin düzeltilmesine de izin verdiği için optimal tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (36) .

### **2.9.3. Kronik Böbrek Hastalığının Komorbid Hastalıklarının Tedavisi**

#### **2.9.3.1. Kardiyovasküler hastalıklar**

Kronik böbrek hastalığına sahip olan çocukların başlıca mortalite nedenlerinden biri kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır. En sık ölüm nedenleri ani kalp durması ve aritmidir (453). Amerikan Kalp Derneği' nin çocuk hastalarda kardiyovasküler riskin azaltılmasına ilişkin kılavuzlarında KBH olan çocuklar en yüksek risk kategorisinde sınıflandırılmaktadır (454). CKiD kohort çalışmasında kardiyovasküler sistem için geleneksel sayılan dört faktör; hipertansiyon, dislipidemi, anormal glikoz metabolizması ve obezitenin yüksek prevalans oranları saptanmıştır (455).

Sol ventrikül hipertrofisi, KBH' lı çocuklarda en sık görülen kardiyak patolojidir (456) (457) (458). Artmış karotis intimal ortam kalınlığı ve arteriyel sertlik (artmış nabız dalga hızı) gibi vasküler değişiklikler hafif ila orta derecede CKD aşamalarında başlar ve böbrek fonksiyonu kötüleştikçe giderek kötüleşir (459) (460). Çok sayıda raporda, KBH' lı çocuklarda artan sol ventrikül mass indexi(LVMI) ve kötüleşen diyastolik fonksiyon ile sistatin C ilişkisi bildirilmektedir (461). KBH ve yüksek lipit düzeyleri olan çocuklarda lipit düşürücü stratejilerin faydası, statin ve benzeri tedavilerin çocuklar için endikasyonu olmamasından dolayı belirsizdir. Ancak 8 kronik böbrek hastası olan çocuk ile yapılmış bir pilot çalışmada; verilen statin tedavisi sonrasında Total kolesterol ve LDL' de anlamlı bir azalma saptanırken, brakial arter endoteli ilişkili kan akımına bağlı dilatasyonda (FMD) değişiklik saptanmamıştır (462). İlerleyen zamanlarda daha çok çalışma ile desteklenip uygun GFR ve dozlarda lipid azaltıcı tedavilerin çocuklar için kullanımının değerlendirilmesi söz konusudur. Ayrıca aterosklerotik hastalığa sahip kronik böbrek hastası olan çocuklar için de antitrombotik ajanların kullanımı ile ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır.

### **2.9.3.2. Beslenme ve büyüme**

KBH' lı çocuklarda büyüme geriliği yalnızca estetik bir kaygı değildir. Bozulmuş büyüme, bozulmuş psikososyal olgunlaşma ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde azalma ile ilişkilidir (463). Yetersiz beslenmenin tanımı, protein-enerji kaybı (PEW) bileşenleri; yetişkinlerde düşük serum albümin konsantrasyonu veya düşük kolesterol konsantrasyonu, azalmış vücut kütlesi, azalmış kas kütlesi ve azalmış protein alımı olarak tanımlanmaktadır. Çocuklardaki tanımının ise büyüme başarısızlığı, yaşlarına göre persantil eğrilerini yakalayamama veya zayıf büyüme hızı gibi büyüme bileşenlerini içermesi önerilmiştir (464) (465). KBH' lı çocuklarda büyüme başarısızlığının etiyolojisi multifaktöriyeldir ve KBH' nin tedavisinde, yetersiz beslenme, sıvı ve elektrolit bozuklukları, metabolik asidoz, anemi, osteodistrofi ve kronik inflamasyonun hepsinin etkileri bulunmaktadır (466) (467) (468). CKiD çalışması eldande edilen veriler, doğum ağırlığı ve gebelik yaşının KBH' lı çocuklarda büyümeyi de önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir (469). Büyüme geriliği özellikle bebeklik döneminde gözlenmektedir; çünkü bir çocuk

doğum sonrası büyümesinin yaklaşık üçte biri ilk 2 yıl içinde gerçekleştirmektedir. Bu kritik dönemde enteral beslenmeden kaynaklanan, beslenmenin artması sonucu büyümenin iyileştirilmesi uzun zamandır savunulmaktadır (470) (471) (472). 2009 yılında hazırlanmış olan KDOQI kılavuzunda, erken ve yoğun beslenme yönetimini önermektedir (473). KBH' lı bebeklerde yapılan çok sayıda çalışmada, nazogastrik veya gastrotomi tüpü yoluyla yeterli kalori sağlandıktan sonra büyüme hızında önemli bir artış olduğu gösterilmiştir (474). Bu nedenle, beslenme, sıvı ve sodyum dengesi, metabolik asidoz ve hiperparatiroidi tedavisi ile birlikte, ikincil bir terapötik yaklaşım olan büyüme hormonu replasmanı ile KBH' lı bebeklerde büyüme yeterli oranda sağlanabilir. Kısıtlı birkaç çalışmada beslenmeye yetersiz yanıtı olan büyüme geriliği olan bebeklerde, rekombinant büyüme hormonu kullanımının yarar sağladığı gösterilmiştir. KBH' lı çocuklarda, iştah artırıcıların kullanımı ve etkisi hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır; ancak HIV enfeksiyonu, kanser ve kistik fibroz gibi çocuklarda ve yetişkin diyaliz hastalarında yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Bebeklik döneminden sonra, KBH' lı çocuklarda rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH) kullanımı son 20 yılda nispeten yaygınlaşmaya başlayan bir uygulama haline gelmiştir (475), çünkü büyüme hormonu direnci büyüme gelişme geriliğine sebep olan faktörlerden biridir. KBH' lı çocuklarda rekombinant büyüme hormonu tedavisinin böbrek fonksiyonlarındaki azalmayı hızlandırma potansiyeli hakkındaki endişelere rağmen, çalışma verileri bu kavramları desteklememiştir (476). Adölesan dönemi de, KBH olan çocuklarda gecikmiş puberteye sebep olduğu bir diğer büyüme dönemidir (477) (478) (479).

### **2.9.3.3. Kemik – mineral bozukluğu**

Kronik böbrek hastalığı - mineral ve kemik bozukluğu (CKD-MBD); biyokimyasal mineral anormallikleri, kemik kırılabilirliği ve vasküler kalsifikasyon (çocuklarda bile) içeren ve artan morbidite ve mortalite ile ilişkili bir sendromdur. Biyokimyasal mineral anormallikleri arasında artmış serum fosfat konsantrasyonu (S [P]) ve düşük serum kalsiyum konsantrasyonu (S [Ca]) bulunur, bu da artmış plazma FGF-23 ve artmış paratiroid hormon (PTH) seviyelerine yol açmaktadır. Kemik deformiteleri ve kırıkları KBH olan çocuklarda yaygındır ve zayıf büyümede olduğu gibi etyolojisi multifaktöriyeldir. Etiyolojik nedenler arasında zayıf büyüme, azalmış

fiziksel aktivite, anormal mineral metabolizması, kas erimesi ve sekonder hiperparatiroidizm bulunmaktadır (41).

Pediyatrik CKD-MBD' yi yönetmek, iskelette kalsiyum birikiminin henüz zirveye ulaşmadığı büyüyen bir iskeletle olduğu için erişkin tedavisinden karmaşıktır. İlk olarak, diyet ile fosfat alımının kısıtlanması ve fosfat bağlayıcı ilaçların kullanımınıdır. KDIGO kılavuzunda, hiperkalsemi ve vasküler kalsifikasyon gelişmesini önlemek için fosfat düşürücü ajan seçiminin S[Ca] 'ya dayandırılmasını önerilmektedir (480). Bununla birlikte, hiperkalsemi, sadece kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcılar değil, hem düşük hem de yüksek PTH seviyeleri ile düşük ve yüksek 1,25 hidroksivitamin D seviyeleri de dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden kaynaklanabilmektedir (481). Hiperfosfatemi ortaya çıkmadan önce etyolojisinde rol alan FGF-23 üzerinden tedavi seçenekleri ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. (41)

KBH' lı çocukların çoğunda D vitamini düzeyleri; D vitamini bağlayan protein ve metabolitlerinin böbrekten kaybedilmesi, böbrek hasarının artması ile aktif D vitamini sentezinin yetersiz olması, yüksek plazma FGF-23 tarafından 1 $\alpha$ -hidroksilaz enziminin inhibe olması gibi birçok nedenden dolayı düşük saptanmaktadır (481) (482). KDIGO kılavuzları, yaşa uygun kalsiyum seviyelerini korumak için kalsitriol-D vitamini analoglarının kullanılmasını önermektedir (480). Ayrıca, sodyum bikarbonat ve proton pompası inhibitörlerinin kullanımı bağırsaktan kalsiyum emilimini engellemektedir (482). Pediyatrik CKD-MBD' nin tedavisinde sadece bir metabolik düzensizliği hedeflememeli, kardiyovasküler etkileri de en aza indirirken kemik sağlığını ve büyümesini optimize etmek için birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır (41). Pediyatrik CKD-MBD' nin tanısal olarak değerlendirilmesinde noninvaziv değerlendirmeler ön planda olup halen araştırılmaktadır. Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile yapılan görüntüleme ile büyüme yetmezliği olan çocuklarda volumetrik kemik mineral yoğunluğunda oluşan azalma gösterilebilmektedir. Ayrıca kemik biyopsisi en kesin değerlendirmeyi sağlasa bile, invaziv olması sebebiyle kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda rutin olarak uygulanmamaktadır (483).

#### 2.9.3.4. Nörokognitif fonksiyon bozukluğu

KBH' nın fiziksel büyüme üzerindeki etkisinin yanı sıra, beyin gelişimi, nörobiliş ve davranış üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Erken başlangıçlı KBH ve son dönem böbrek yetmezliği vakalarında özellikle nörokognitif fonksiyonların bozulduğu gözlenmiştir (484) (485). Sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında, KBH' lı çocukların hafıza gibi nörobilişsel alanlarda daha düşük performansa sahip olduğu gözlenmiştir (486). Çalışmalar ayrıca, son dönem böbrek yetmezliği olan çocuklar arasında, etkilenmemiş kardeşleri veya genel popülasyonlarına kıyasla daha düşük zeka katsayısı (IQ) skorları olduğunu göstermiştir (487). CKiD çalışmasında, hafif ila orta derecede KBH olan çocukların büyük bir kısmının; IQ, akademik başarı, dikkat düzeyi, yaşın normatif ortalamasının standart deviasyon eğrisi altında olduğu saptanmıştır (488). Bu fonksiyon kaybı erişkinlik dönemine kadar devam etmektedir. Hollanda' da yapılan bir çalışmada; bilgi, hafıza ve eğitimsel kazanım değerlendirilmesinde son dönem böbrek yetmezliği çocukluk döneminde başlamış olan erişkinlerde, sağlıklı erişkinlere oranla daha düşük değerlerde elde edilmiştir (489). KBH' lı çocukların ayrıca sağlıklı çocuklara kıyasla daha zayıf fiziksel, duygusal, okul işlevlerine ve düşük yaşam kalitesine sahip olduğu bildirmiştir (490). KBH' lı çocuklarda nörokognitif disfonksiyon için risk faktörleri arasında artmış hastalık şiddeti, uzun süreli KBH ve erken yaş başlangıçlı KBH yer almaktadır (491) (492). Aynı zamanda yüksek ya da düzensiz kan basıncı; KBH' lı çocuklarda azalmış IQ skorları ve nörokognitif disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (493) (494). Bu veriler, KBH' lı çocukların nörogelişimsel açıdan gözetim altında olmasını ve risk altında olan grupların okul performansını ve yaşam kalitesini iyileştirmek için erken dönemde müdahalelerin uygulanmasının önemini göstermektedir (41).

## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. HASTALARIN ŞEÇİMİ

Bu çalışma SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman SUAM – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı; Çocuk Nefroloji kliniğinden kronik böbrek tetmezliği tanısı ile 2018-2020 yılları arasından takip edilen 70 çocuk hasta ile 30 sağlıklı kontrol değerlendirilmeye alınarak yapıldı.

Hastaların bilgileri veri tabanı ve poliklinik dosyalarından elde edildi. Çalışmaya başlamadan önce 2 hastanın 2019 yılı içerisinde vefat etmesi, 1 hastanın İstanbul dışında ikamet etmesi, 1 hastanın ise iletişim numaralarının yanlış olmasından dolayı çalışmadan çıkartıldı.

Çalışmaya alınacak olguların ailelerine telefon ile ulaşıldı, çalışma anlatıldı, sözlü onam alındı, değerlendirme için uygun tarih ve saate randevu verildi, muayene günü aileden yazılı onam alındı.

### 3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya alınan olgular muayene gününde araştırmayı yapan doktor tarafından karşılandı. Boy, 0.1 cm duyarlılığa sahip bir Harpenden stadiometresi kullanılarak ölçüldü ve ağırlık, 0.1 kg duyarlılığa sahip bir ölçek kullanılarak ölçüldü (SECA, Hamburg, Almanya). Her bir hastanın ağırlığı, iç çamaşırları hariç tüm giysiler çıkarılarak ölçüldü. Vücut kitle indeksi, ağırlığın (kg) boy karesine (m<sup>2</sup>) bölünmesiyle hesaplandı.

Olguların saptanan tartı ve boyları Olcay Neyzi ve ark. tarafından oluşturulan Türk çocuklarında persentil eğrileri çizelgesine yerleştirildi (495).

Fizik muayenede vital bulgular nabız ve solunum sayısı kaydedildi. Kan basıncı, doğrulanmış bir protokol kullanılarak araştırmacılardan biri tarafından ölçüldü. Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı, kalibre edilmiş bir sfigmomanometre kullanılarak sırtüstü pozisyonda 10 dakika dinlenmenin ardından sağ koldan iki kez ölçüldü.

Hipertansiyon; boy, yaş ve cinsiyet için 95. persentilin üzerindeki kan basıncı değerleri olarak tanımlandı (496).

Daha sonra kalp ve akciğer muayeneleri yapıldı. Toraks yapısı, kalp sesleri, ek ses ve üfürümler, solunum tipi, sayısı, solunum sesleri not edildi. Akrosiyanoz, hepatosplenomegali, asit, pretibial ödem sorgulandı. Nörogelişimsel durumunun irdelenmesi için duyuşsal ve kaba motor fonksiyonları (görme, işitme, algılama, konuşma, hemiparezi, spastisite vs.) değeriendirildi ve kaydedildi.

### **3.2.1. Laboratuvar Tetkikleri:**

Hasta ve kontrol grubundan; spot idrar analizi ve toplamda 8-10 cc olacak şekilde venöz kan alındı. Hastanemiz bünyesindeki merkez laboratuvarında idrar, plazma ve hücreşel elemanlar incelemeye alındı. Biyokimyasal parametreler (üre, kreatinin, sistatin C, sodyum, potasyum, klor, fosfor, magnezyum, glukoz, homair, insulin, pro-BNP, troponin-T, HDL, LDL, kolesterol, trigliserid, albumin, C-reaktif protein, kan gazında ph-hco<sub>3</sub>-co<sub>2</sub>, demir, ferritin, total demir bağlama kapasitesi, vitamin D, parathormon) Roche firmasına ait olan kitler ile, ‘Cobas c501’, ‘Cobas e602’ ve ‘Cobas c 702’ cihazlarıyla elektrokemilüminesans immünolojik testi yöntemi ile yarışma prensibine dayanarak analiz edildi. Biyokimyasal ölçümler için sınırlar, yaş ve cinsiyete göre Olcay Neyzi Pediatri (cilt2) kitabında belirtilen normal değeriiler esas alınarak belirlendi. Lipid paneli düzeyleri, Amerikan Pedaitri Akademi Komitesi referans değeriilerine göre belirlendi. İdrar fosfat atılımı, Çocuk Nefroloji Derneği tarafından düzenlenmiş olan kılavuzdan, tübüler fonksiyon değeriendirme parametreleri ile hesaplandı (409). Venöz kandan değeriendirme öncesinde 5 cc kan ayrıldı. 30000 devirde 10 dk boyunca santrifüj edilerek elde edilen serum hasta kodları ile not edilerek -80°C saklandı. 98 deneğin veri toplaması tamamlandığında FGF23 ve Klotho analizi yapıldı.

#### **3.2.1.1.Fgf23 ve klotho analizi:**

Tüm örnekler toplandıktan sonra, saklanan serum örnekleri FGF-23 ve Klotho analizi için oda sıcaklığında çözüldü. Serum FGF-23 düzeyleri, MyBioSource marka Human fibroblast growth factor-23 (FGF-23) ELISA Kit (Cat no:MBS3800433) ve serum klotho düzeyleri, yine MyBioSource marka Human Klotho ELISA Kit (Cat.No MBS3800158) ticari kitleri kullanılarak, sandviç metoduna dayanan ELISA (Enzyme –Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile

üretici firmanın önerilerini içeren prosedürlere uygun koşullarda kantitatif olarak analiz edildi. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi. Serum FGF-23 ve klotho için analitik sensitivite sırasıyla; 10 pg/ml ve 0,1 pg/ml idi. Yapılan tekrarlanabilirlik çalışmasında her iki kitin de çalışma içi ve çalışmalar arası varyasyon katsayıları (intra-assay ve inter-assay coefficient of variation,%CV) sırasıyla <math><8\%</math> ve <math><10\%</math> olarak tespit edildi.

### 3.2.2. Görüntüleme Tetkikleri:

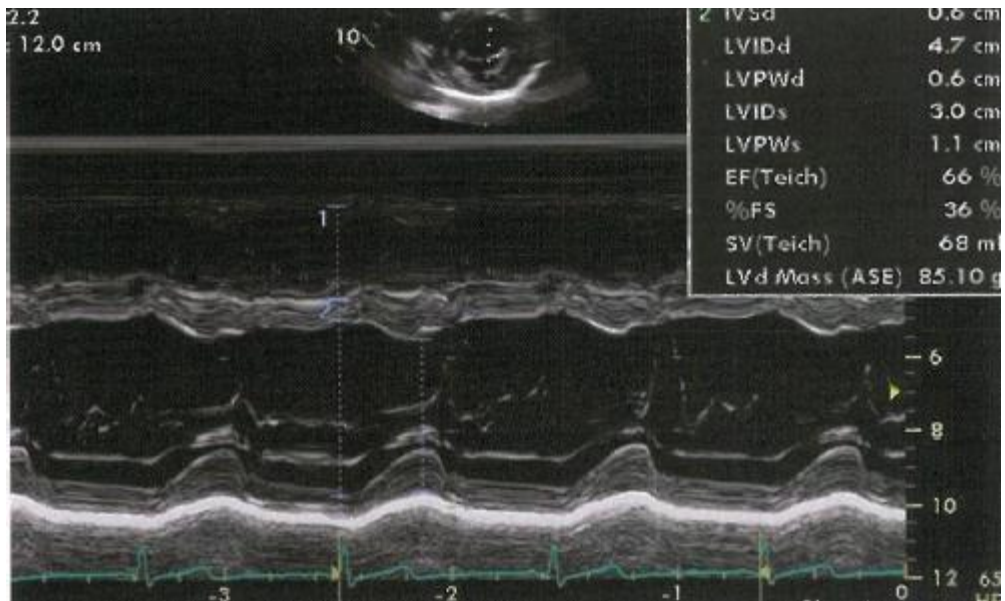
#### 3.2.2.1. Kardiyak görüntüleme:

Tüm denekler görüntülemeye önce 10 dakika dinlendirildi ve ardından sol yan dekübit pozisyonunda ekokardiyografik incelemelere alındı.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm olgular hastaların klinik durumu hakkında bilgi sahibi olmayan aynı pediatrik kardiyolog hekim tarafından yaşa göre 3.5-5 mHz transduser kullanarak inceleme (General Elektrik (TM) Vivid- 7 model) ekokardiyografi cihazıyla Amerikan Ekokardiyografi Derneği standartlarına göre geleneksel ekokardiyografik ölçümler yapılarak (497) değerlendirildi.

İncelemede M mod, CW Doppler, PW Doppler, Doku Doppler Görüntüleme (Doppler Tissue İmaging) modları kullanıldı; örnekler videoya kaydedilerek sonrasında ölçümler yapıldı. Diyastolik fonksiyonların kalp hızından etkilenmemesi için üst üste 7 siklus örneği alınarak ortalamaları hesaplandı.

#### 3.2.2.1.a. M-Mode ekokardiyografi:



**Şekil 3.1 M-mode sol ventrikül, septum ve sol ventrikül arka duvar ölçümleri**

**M-mod ekokardiyogramda (Şekil 3) ölçümler sol ventrikül parasternal kısa eksen görünümünde mitral kapak leafletin hemen altından alındı, aşağıdaki parametreler değerlendirildi (498).**

LVDD (cm): Sol ventrikül end diyastolik çapı

LVDS(cm): Sol ventrikül end sistolik çapı

IVSD (cm): İnterventriküler septumun diyastolik çapı

IVSS (cm): İnterventriküler septumun sistolik çapı

LPWD (cm): Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı

LPWS (cm): Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı

Ao (cm): Aort kökü diyastolik çapı

LA/Ao: Sol atriyum/ aort kökü oranı

KF (%): Kısalma fraksiyonu

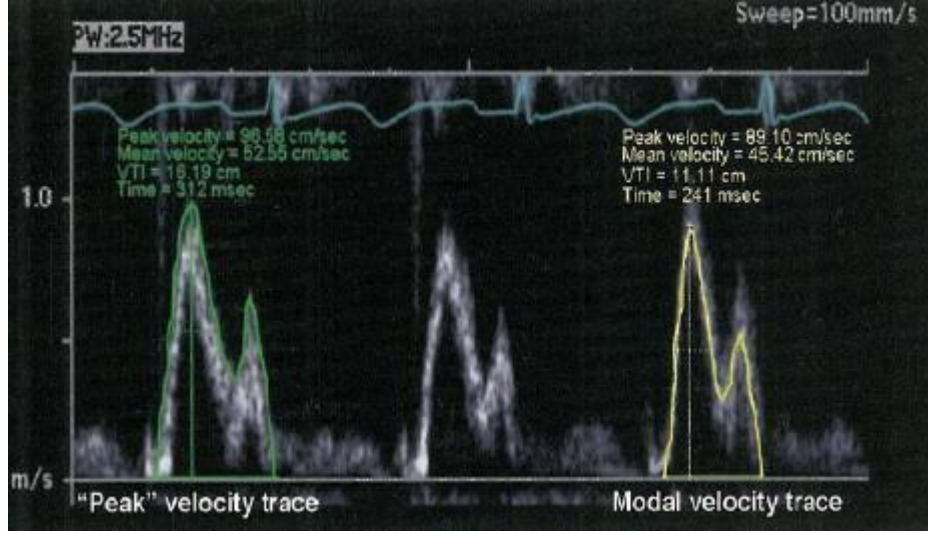
EF (%): Ejeksiyon fraksiyonu değerleri elde edildi.

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu KF' nin %28' in altında olması veya KF' da %15' ten fazla azalma olarak tanımlandı (499). İki boyutlu Ekokardiyogram kalp içi lezyonların belirlenmesinde kullanıldı.

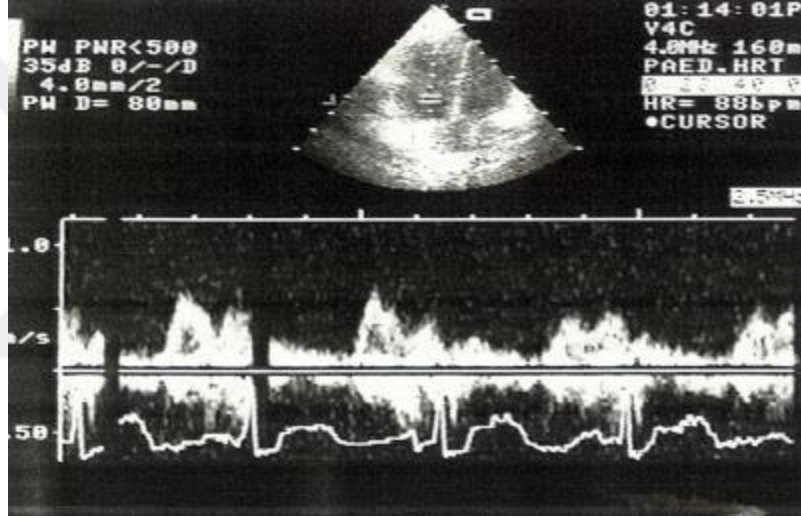
**3.2.2.1.b. Doppler ekokardiyografi (Pulse wave - PW):**

Diyastolik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla mitral kapak ve triküspit kapaktan Doppler akım örnekleri apikal dört boşluk görüntüde PW Doppler ile kursor mitral ve triküspit kapağın hemen üzerinde, akıma paralel düşürülerek elde edildi. Arka arkaya en az 5 ölçüm yapılarak ortalamaları alındı.

Hasta gruplarında ve kontrol grubunda, parasternal kısa eksen kesitinde pulmoner arter pulsed Doppler kayıtları pulmoner kapak leafletleri ile bifurkasyonun ortasından alındı. PW Doppler ile pulmoner arterde sistolde pulmoner akım velositesi (PA VEL) ve geç diyastoldeki öne akım hızları (PADİASÖN) ölçüldü. Her bir ölçüm 5-6 kez tekrarlanarak bulunan değerlerin ortalaması kabul edildi.



**Şekil 3.2 PW Doppler ile mitral kapaktan alınan akım paterni**



**Şekil 3.3 PW ile triküspit kapaktan alınan akım paterni**

Sol ve sağ ventrikül diyastolik akım örneklerinde şu ölçümler yapıldı:

- E dalgası maksimum velositesi (E): Erken diyastolik dalganın maksimum hızı; triküspit kapaktan alınan (TVPWE), mitral kapaktan alınan (MVPWE)
- A dalgası maksimum velositesi (A): Geç diyastolik dalganın maksimum hızı; triküspit kapaktan alınan (TVPWA), mitral kapaktan alınan (MVPWA)
- E/A: E/A oranı; mitral kapak E/A oranı (MVPWE/A), triküspit kapak E/A oranı (TVPWE/A).
- Dec: Deselerasyon zamanı; mitral kapak E dalgası deselerasyon zamanı (MVDect), triküspit kapak E dalgası deselerasyon zamanı (TVDect).

- IVRT: İzovolümik relaksasyon zamanı; mitral kapak izovolümik relaksasyon zamanı (MV IVRT), triküspit kapak izovolümik relaksasyon zamanı (TV IVRT).

- Tt: Toplam diyastol süresi; mitral kapak toplam diyastol süresi (MVTt), triküspit kapak toplam diyastol süresi (TVTt).

### **3.2.2.1.c. Doku doppler görüntüleme (Doppler tissue imaging):**

Çalışmamızda Vivid-7 model General Electric (TM) cihaz ile 3,5mHz transduser ile DTI programında pulsed wave Dopplerin örnekleme volümü 2mm, Nyquist limit 15- 20 cm/sn olacak şekilde ayarlandı. Gain minimal gürültülü ve doku sinyallerini alabilmek için ayarlandı. Apikal 4 boşluk görüntüden, 2 mm örnek volümü, sol ventrikül, sağ ventrikül, interventriküler septumun lateral bazal köşesine yerleştirildikten sonra akımlar en az 7 kardiyak siklusa kaydedildi. Ultrasonografik Doppler kursoru her miyokardiyal duvara olabildiğince paralel uygulandı. Her bir miyokardiyal segmentten alınan örnekler kaydedildi ve videodan tekrar analiz edildi.

Sağlıklı çocuklardan LV, IVS, RV bazal, orta segmentinden alınan örneklerden PW DTI ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar çalışıldı. Hasta gruplarından LV, RV lateral duvar bazal segmentlerinden doku doppler (PW DTI ) ile sistolik ve diyastolik akımlar çalışıldı. Her bir ölçüm 7-8 kez tekrarlanarak bulunan değerlerin ortalaması kabul edildi. Sağ ve sol ventrikülün diastolik değerlendirmesi için; erken hızlı doluşu (Ea), atriyumun kasılmasına bağlı geç doluşu (Aa); toplam diyastol süresi (Tt), pik Ea akımının bazal düzeye inişine kadar geçen süre (Dect), izovolumik relaksasyon süresi (İVRT) ölçüldü. Bu değerler (RR)1/2'a bölünerek kalp hızına göre düzeltme yapıldı.

Sol ventrikül ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonlar için ise; izovolumetrik kontraksiyon velositesi (İVK), ventrikül kontraksiyon velositesi (Sv), sistol süresi (St) hesaplandı, sistol süresi (RR)1/2' ye bölünerek sistol süresi düzeltildi.

### **-Kardiyak fonksiyon hesaplamaları**

Miyokard performans indeksi (MPI); kardiyak zaman aralıkları kullanılarak hesaplanan bir ölçümdür. İzovolemik kasılma zamanı (IVKT) ve izovolemik gevşeme zamanı (IVRT) toplamının, ejeksiyon zamanına (VK) bölünmesi ile elde

edilir ve her iki ventrikül için ayrıca değerlendirme yapılabilir. Miyokard performans indeksi, primer miyokardiyal sistolik disfonksiyonu olan hastalarda sistolik ve diyastolik miyokard performansını ortak olarak değerlendiren bir Doppler indeksi olarak Chuwa Tei tarafından 1995 yılında tanımlanmıştır (500) (501).

$$\text{MPI} = \frac{\text{IVCT} + \text{IVRT}}{\text{LVET}}$$

Sol ventrikül kas kütlesi ve indeksi (LV Mass ve LV Mass index); diyastol sonundaki sol ventriküler boşluğun ve duvar kalınlığının vücut yüzey alanına oranı ile elde edilebilir. Bağlı duvar kalınlığı (RWT: Relative wall thickness) ise konsantrik hipertrofi (RWT > 0.42) ve eksantrik hipertrofi (RWT ≤ 0.42) hakkında bilgi vererek sol ventrikül kitle artışının daha ileri sınıflandırılmasına olanak sağlar (502).

$$\text{LV Mass (g)} = 0.8 \{ 1.04 [ (\text{LVEDD} + \text{IVSd} + \text{PWd})^3 - \text{LVEDD}^3 ] \} + 0.6$$

$$\text{RWT} = \frac{2 * \text{PWd}}{\text{LVEDD}}$$

(LVEDD: LV end-diastolic dimension (mm) IVSd: Interventricular septal thickness at end-diastole (mm) PWd: Posterior wall thickness at end-diastole (mm))

### 3.2.2.2. Karotis Arter İntima Media Görüntüleme:

Karotis intima - media kalınlığı ölçümü için tüm olguların değerlendirmesi 10 yılın üzerinde deneyime sahip olan aynı pediatrik radyolog tarafından, Aplio 300 (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) ultrason cihazı kullanılarak yapıldı. Tüm katılımcılar sırtüstü pozisyonda, baş hiperekstansiyonda, boyun karşı yöne yaklaşık 30° açı verilmiş şekilde yatar iken lineer prob kullanılarak değerlendirildi. B-mod inceleme ile sağ ve sol ana karotis arterlerde bifurkasyonun yaklaşık 1 cm proksimalindeki 3 farklı noktadan, longitudinal aksta, lümen-intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanarak uzak duvardan yapılan ölçümlerde özel bir intima-media kalınlığı ölçüm programı ile incelenen segmentin ortalama, maksimum ve minimum değerleri saptandı. Çocuk hastalarda nadir de olsa gözlenebilen plak varlığı mevcut ise ayrıca belirtildi.

### 3.3. VERİLERİN GRUPLANDIRILMASI

Hasta grubu 66, kontrol grubu 30 kişi olacak şekilde veriler toplandı. Hasta grubunun kronik böbrek hastalığı evrelerini belirlemek üzere Shwartz formülüne göre glomerüler filtrasyon hızları hesaplandı. Evre 1(G1);  $>90$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup>, evre 2(G2); 60-89 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>, evre 3 (G3); 59-30 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>, evre 4 (G4); 15-29 90 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> evre 5 (G5);  $<15$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olacak şekilde literatüre uygun evreleme yapıldı. Çalışma grupları; 1. grup G1-G2, 31; 2. Grup G3-G4-G5,35; 3. Grup sağlıklı, 30 kişi olacak şekilde düzenlendi.

### 3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. FGF 23, GFR ve Sistatin C değişkenleri için Lineer Regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

### 3.5. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışmaya S.B.Ü. Kanuni Sultan Süleyman SUAM – Etik Kurul' unca 22/07/2019 tarihinde 22/07/2019:80929729-000-21554 : 00097880365 evrak numarası ve 2019/07/164 sayı no ile onay verilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Polikliniğinde 2018-2020 yılları arasında kronik böbrek hastalığı (KBH) tanısı ile takip edilen yaş ortalaması gruplara göre G1-G2 için  $10,45 \pm 4,33$  olan 31 hasta (kız/erkek: 9/22) G3-G4-G5 için  $9,17 \pm 4,98$  olan 35 hasta (kız/erkek: 18/17) ve sağlıklı kontrol için  $11,07 \pm 3,04$  (kız/erkek: 9/21) olan 30 hastanın verilerinin değerlendirilmesi ile gerçekleştirildi. Çalışmanın hasta grubunda; vezikoüreteral reflü tanılı 16 hasta, spina bifida tanılı 11 hasta, multikistik displastik böbrek tanılı 10 hasta, fokal segmental glomerüloskleroz tanılı 4 hasta, sistinozis tanılı 4 hasta, juvenil nefronofitizis tanılı 3 hasta, alport sendromu tanılı 3 hasta, konjenital tek böbrek tanılı 3 hasta, mesane ekstrofisi tanılı 2 hasta, travma sonrası gelişen kronik böbrek hastalığı tanılı 2 hasta, tip-1 renal tübüler asidoz tanılı 2 hasta, mesane divertikülü tanılı 1 hasta, wilson hastalığının komplikasyonu olarak gelişen kronik böbrek hastalığı tanılı 1 hasta, Gitelman Sendromu tanılı 1 hasta, Hodgkin lenfoma sonrası gelişen kronik böbrek hastalığı tanılı 1 hasta bulunmaktadır. G1-G2 grubunda 12 hastanın, G3-G4-G5 grubunda ise 13 hastanın nörojen mesane tanısı bulunmaktadır. Değerlendirilen KBH tanılı 66 çocuğun ortalama hastalık süresi  $6,32 \pm 3,49$  yıl ve ortanca hastalık süresi 5,21 (3,00-16,00) yıl idi. Çalışmada sağlıklı ve hasta grupları arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun kilo ortalaması  $32,65 \pm 17,21$  kg, G3-G4-G5 grubunun kilo ortalaması  $27,09 \pm 17,15$  kg, sağlıklı grubun kilo ortalaması ise  $43,37 \pm 16,02$  kg saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının kilo (kg) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p = 0,001$ ). Sağlıklı grubunun kilo (kg) ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının kilo (kg) ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p = 0,039$ ,  $p = 0,001$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının kilo persantil dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p = 0,0001$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun boy ortalaması  $133,45 \pm 26,99$  cm, G3-G4-G5 grubunun boy ortalaması  $117,94 \pm 27,44$  cm, sağlıklı grubun boy ortalaması  $147,23 \pm 14,43$  cm

saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının boy (cm) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). G3-G4-G5 grubunun boy (cm) ortalamaları sağlıklı ve G1-G2 gruplarının boy ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,027$ ,  $p=0,0001$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının boy persantil dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun vücut kitle indeksi (VKİ)  $17,10\pm 3,83$ , G3-G4-G5 grubunun vücut kitle indeksi  $17,09\pm 3,86$ , sağlıklı grubun vücut kitle indeksi  $19,01\pm 4,23$  olarak saptanmıştır. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,001$ ). Sağlıklı grubunun vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,041$ ,  $p=0,001$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının VKI persantil dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Gruplar arasındaki değerlendirme Tablo 4.1' de belirtilmiştir. Gruplar arasındaki çoklu karşılaştırma p değerleri Tablo 4.2' de verilmiştir.

**Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol grupların genel özelliklerinin karşılaştırılması**

	Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	P
Yaş	11,07±3,04	10,45±4,33	9,17±4,98	0,187*
Cinsiyet	Kız	9 30,00%	9 29,03%	0,102+
	Erkek	21 70,00%	22 70,97%	
Boy (cm)	147,23±14,43	133,45±26,99	117,94±27,44	p1:0,069* p2:0,0001* p3:0,027*
Boy Persantil	3	0 0,00%	11 35,48%	0,0001+
	10	4 13,33%	3 9,68%	
	25	0 0,00%	3 9,68%	
	50	10 33,33%	7 22,58%	
	75	12 40,00%	2 6,45%	
	90	2 6,67%	1 3,23%	
	97	2 6,67%	4 12,90%	
	97	2 6,67%	4 12,90%	
Kilo (kg)	43,37±16,02	32,65±17,21	27,09±17,15	p1:0,039* p2:0,001* p3:0,378*
Kilo Persantil	3	0 0,00%	13 41,94%	0,0001+
	10	2 6,67%	4 12,90%	
	25	4 13,33%	3 9,68%	
	50	10 33,33%	5 16,13%	
	75	6 20,00%	4 12,90%	
	90	6 20,00%	1 3,23%	
	97	2 6,67%	1 3,23%	
	97	2 6,67%	1 3,23%	
VKİ(kg/cm <sup>2</sup> )	19,10±4,23	17,10±3,83	17,09±3,63	p1:0,041* p2:0,001* p3:0,462*
VKİ Persantil	3,00	0 0,00%	12 38,71%	0,0001+
	10,00	2 6,67%	4 12,90%	
	25,00	3 10,00%	5 16,13%	
	50,00	11 36,67%	4 12,90%	
	75,00	4 13,33%	4 12,90%	
	90,00	8 26,67%	1 3,23%	
	97,00	2 6,67%	1 3,23%	
	97,00	2 6,67%	1 3,23%	

\* Tek Yönlü Varyans Analizi + Ki Kare testi  
p1:Sağlıklı/G1-G2 p2:Sağlıklı/G3-G4-G5 p3:G1-G2/G3-G4-G5

Çalışmada G1-G2 grubunun kalp atım hızı (HR:Heart Rate atım/dk) 103,42±21,94, G3-G4-G5 grubunun kalp atım hızı (HR:Heart Rate atım/dk) 95,71±14,96, sağlıklı grubunun kalp atım hızı (HR:Heart Rate atım/dk) ise 96,47± 17,61 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının HR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,185). G1-G2 grubundaki 16 hastada, G3-G4-G5 grubundaki 17 hastada hipertansiyon bulunmakta olup sağlıklı

grubunda G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarına göre anlamlı düşük saptanmıştır (p=0,001). G1-G2 ve G3-G4-G5 grupları arasında ise anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Çalışmada sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının Sistolik Tansiyon Persantil dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001). Sağlıklı grubunun 99 P ->99 P Sistolik Tansiyon Persantil dağılımları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının 99 P ->99 P Sistolik Tansiyon Persantil dağılımlarından anlamlı düşük bulunmuştur. Çalışmada sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının Diastolik Tansiyon Persantil dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001). Sağlıklı grubunun 99 P ->99 P Diastolik Tansiyon Persantil dağılımları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının 99 P ->99 P Diastolik Tansiyon Persantil dağılımlarından düşük bulunmuştur. Veriler Tablo 4.2' te gösterilmiştir.

**Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grupları arasında HR, Sistolik tansiyon persantil ve Diastolik tansiyon persantil değerlerinin karşılaştırılması**

		Sağlıklı n:30		G1-G2 n:31		G3-G4-G5 n:35		P
<b>HR Atım/dk</b>		96,47±17,61		103,42±21,94		95,71±14,96		0,185*
<b>Hipertansiyon</b>	<b>Yok</b>	30	100,00%	15	48,39%	18	51,43%	<b>0,0001+</b>
	<b>Var</b>	0	0,00%	16	51,61%	17	48,57%	
<b>Sistolik Tansiyon Persantil</b>	<b>&lt;50 P</b>	4	13,33%	8	25,81%	7	20,00%	<b>0,001+</b>
	<b>50 P</b>	14	46,67%	4	12,90%	5	14,29%	
	<b>90 P</b>	11	36,67%	4	12,90%	7	20,00%	
	<b>96 P</b>	1	3,33%	1	3,23%	4	11,43%	
	<b>99 P</b>	0	0,00%	3	9,68%	3	8,57%	
	<b>&gt;99 P</b>	0	0,00%	11	35,48%	9	25,71%	
	<b>&lt;50 P</b>	3	10,00%	2	6,45%	3	8,57%	
<b>Diastolik TansiyonPersantil</b>	<b>50 P</b>	17	56,67%	8	25,81%	8	22,86%	<b>0,001+</b>
	<b>90 P</b>	8	26,67%	9	29,03%	5	14,29%	
	<b>96 P</b>	2	6,67%	3	9,68%	14	40,00%	
	<b>99 P</b>	0	0,00%	5	16,13%	2	5,71%	
	<b>&gt;99 P</b>	0	0,00%	4	12,90%	3	8,57%	

\* Tek Yönlü Varyans Analizi + Ki Kare testi

## 4.2. OLGULARIN KAN BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmada hasta grubundan muayene günlerinde bakılan kan tahlilleri ile sağlıklı kontrol grubundan ise kardiyak incelmenin yapıldığı gündeki kan tetkiklerindeki veriler hastanemiz dosyalama sistemi üzerinden elde edildi.

### 4.2.1. Olguların Biyokimyasal Analizlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada G1-G2 grubunun üre (mg/dl) değeri ortalaması  $68,32 \pm 44,9$ , G3-G4-G5 grubunun üre (mg/dl) değeri ortalaması  $57,2 \pm 27,6$ , sağlıklı grubun üre (mg/dl) değeri ortalaması  $23,83 \pm 7,61$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının üre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Sağlıklı grubunun üre değeri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının üre değeri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,0001$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,312$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun kreatinin (mg/dl) değeri ortalaması  $0,83 \pm 0,35$ , G3-G4-G5 grubunun kreatinin (mg/dl) değeri ortalaması  $2,55 \pm 1,98$ , sağlıklı grubun kreatinin (mg/dl) değeri ortalaması  $0,48 \pm 0,09$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının kreatinin değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). G3-G4-G5 grubunun kreatinin değerleri ortalamaları sağlıklı ve G1-G2 gruplarının kreatinin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,0001$ ), sağlıklı ve G1-G2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,495$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun sistatin C (mg/L) değeri ortalaması  $1,6 \pm 0,50$ , G3-G4-G5 grubunun sistatin C (mg/L) değeri ortalaması  $3,71 \pm 1,94$ , sağlıklı grubun sistatin C (mg/L) değeri ortalaması  $0,78 \pm 0,18$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sistatin C değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Sağlıklı grubunun sistatin C değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sistatin C ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,025$ ,  $p=0,0001$ ), G1-G2 grubunun sistatin C değerleri ortalamaları G3-G4-G5 gruplarının sistatin C ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0,0001$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun sodyum (Na: mmol/L) değeri ortalaması  $138,84 \pm 2,02$ , G3-G4-G5 grubunun sodyum (Na: mmol/L) değeri ortalaması  $138,2 \pm 3,55$ , sağlıklı grubun sodyum (Na: mmol/L) değeri ortalaması  $139,73 \pm 1,98$

saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sodyum değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,075$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun potasyum (K: mmol/L) değeri ortalaması  $4,50\pm0,53$ , G3-G4-G5 grubunun potasyum (K: mmol/L) değeri ortalaması  $4,36\pm0,66$ , sağlıklı grubun sodyum potasyum (K: mmol/L) değeri ortalaması  $4,37\pm0,29$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının potasyum değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,508$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun kalsiyum (Ca: mg/dl) değeri ortalaması  $9,63\pm0,35$ , G3-G4-G5 grubunun sodyum kalsiyum (Ca: mg/dl) değeri ortalaması  $9,23\pm0,98$ , sağlıklı grubun kalsiyum (Ca: mg/dl) değeri ortalaması  $9,59\pm0,32$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının kalsiyum değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,025$ ). G1-G2 grubunun kalsiyum değerleri ortalamaları G3-G4-G5 ve sağlıklı gruplarının kalsiyum değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,0001$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun fosfor (P: mg/dl) değeri ortalaması  $4,64\pm0,66$ , G3-G4-G5 grubunun sodyum fosfor (P: mg/dl) değeri ortalaması  $4,95\pm1,64$ , sağlıklı grubun fosfor (P: mg/dl) değeri ortalaması  $3,94\pm0,77$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının fosfor değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,002$ ). Sağlıklı grubunun fosfor değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının fosfor değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş ( $p=0,049$ ,  $p=0,002$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,510$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun magnezyum (Mg: mg/dl) değeri ortalaması  $1,98\pm0,28$ , G3-G4-G5 grubunun magnezyum (Mg: mg/dl) değeri ortalaması  $2,2\pm0,45$ , sağlıklı grubun magnezyum (Mg: mg/dl) değeri ortalaması  $2,01\pm0,16$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının magnezyum değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,014$ ). G1-G2 grubunun magnezyum değerleri ortalamaları G3-G4-G5 gruplarının magnezyum değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,019$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun albumin (Alb: g/dl) değeri ortalaması  $4,62\pm0,28$ , G3-G4-G5 grubunun

albumin (Alb: g/dl) değeri ortalaması 4,27±0,56, sağlıklı grubun albumin (Alb: g/dl) değeri ortalaması 4,4±0,25 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının albumin değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,002). G1-G2 grubunun albumin değerleri ortalamaları G3-G4-G5 gruplarının albumin değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş (p=0,002), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Tablo 4.3.' de hasta ve kontrol grupları arasında biyokimyasal parametre değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

**Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grupları arasında biyokimyasal parametre değerlerinin karşılaştırılması**

	Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	P
Üre	Ort±SS 23,83±7,61	68,32±44,9	57,2±27,6	p1:0,0001* p2:0,0001* p3:0,312*
Kreatinin	Ort±SS 0,48±0,09	0,83±0,35	2,55±1,98	p1:0,495* p2:0,0001* p3:0,0001*
Sistatin C	Ort±SS 0,78±0,18	1,6±0,50	3,71±1,94	p1:0,025* p2:0,0001* p3:0,0001*
Na	Ort±SS 139,73±1,98	138,84±2,02	138,2±3,55	0,075*
K	Ort±SS 4,37±0,29	4,50±0,53	4,36±0,66	0,508*
Ca	Ort±SS 9,59±0,32	9,63±0,35	9,23±0,98	p1:0,965* p2:0,072* p3:0,037*
P	Ort±SS 3,94±0,77	4,64±0,66	4,95±1,64	p1:0,049* p2:0,002* p3:0,510*
Mg	Ort±SS 2,01±0,16	1,98±0,28	2,2±0,45	p1:0,9* p2:0,062* p3:0,014*
Albumin	Ort±SS 4,4±0,25	4,62±0,28	4,27±0,56	p1:0,089* p2:0,372* p3:0,002*

\*Tek Yönlü Varyans Analizi  
p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

Çalışmada G1-G2 grubunun sedimentasyon değeri ortalaması 5±8,22 ortanca değeri 0,79 (0,35-7,4), G3-G4-G5 grubunun sedimentasyon değeri ortalaması 5±11,73 ortanca değeri 1,86 (0,51-3,99), sağlıklı grubun sedimentasyon değeri ortalaması 1,14±1,14 ortanca değeri 0,75 (0,47-1,43) saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sedimentasyon değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,104). Çalışmada G1-G2 grubunun c-

reaktif protein (CRP: mg/L) değeri ortalaması 16,69±15,43 ortanca değeri 11 (5,2-21), G3-G4-G5 grubunun c-reaktif protein (CRP: mg/L) değeri ortalaması 27,83±24,91 ortanca değeri 17 (7,2-48), sağlıklı grubun c-reaktif protein (CRP: mg/L) değeri ortalaması 8,73±6,17 ortanca değeri 7 (5-10) saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının CRP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001). Sağlıklı grubunun CRP değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının CRP ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş (p=0,037, p=0,0001), G1-G2 ve G3-G4-G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,082). Veriler Tablo 4.4' te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grupları arasında inflamasyon parametre değerlerinin karşılaştırılması**

		Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	P
Sedimentasyon	Ort±SS	1,14±1,14	5±8,22	7,6±28,10	0,123‡
	Median (IQR)	0,75 (0,47-1,43)	0,79 (0,35-7,4)	1,86 (0,51-2,81)	
CRP	Ort±SS	8,73±6,17	16,69±15,43	27,83±24,91	p1:0,037‡
	Median (IQR)	7 (5-10)	11 (5,2-21)	17 (7,2-48)	p2:0,001‡ p3:0,082‡

‡Kruskal Wallis Testi  
p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

Çalışmada G1-G2 grubunun kan gazında ph değeri ortalaması 7,34±0,06, G3-G4-G5 grubunun ph değeri ortalaması 7,34±0,08, sağlıklı grubun ph değeri ortalaması 7,36±0 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının pH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,308). Çalışmamızda G1-G2 grubunun kangazında bikarbonat (HCO<sub>3</sub>: mmol/L) değeri ortalaması 22,06±3,09, G3-G4-G5 grubunun bikarbonat (HCO<sub>3</sub>: mmol/L) değeri ortalaması 20,91±5,04, sağlıklı grubun bikarbonat (HCO<sub>3</sub>: mmol/L) değeri ortalaması 24,57±0,15 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının bikarbonat değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Sağlıklı grubunun bikarbonat değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının bikarbonat değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş (p=0,017, p=0,0001), G1-G2 ve G3-G4-G5 grupları

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,385). Verilerin karşılaştırılması Tablo 4.5.' de belirtilmiştir.

**Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grupları arasında kan gazı parametre değerlerinin karşılaştırılması**

		Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	P
pH	Ort±SS	7,36±0	7,34±0,06	7,34±0,08	0,308*
HCO <sub>3</sub>	Ort±SS	24,57±0,15	22,06±3,09	20,91±5,04	p1:0,017* p2:0,0001* p3:0,385*

\*Tek Yönlü Varyans Analizi  
p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

Çalışmada G1-G2 grubunun D-vitamini (ng/ml) değeri ortalaması 24,41±14,01 ortanca değeri 20,7 (13,37-32,05), G3-G4-G5 grubunun D-vitamini (ng/ml) değeri ortalaması 28,92±18,53 ortanca değeri 25,82 (18,19-34,39), sağlıklı grubun D-vitamini (ng/ml) değeri ortalaması 37,22±23,46 ortanca değeri 25,85 (16,92-59,25) saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının D-Vitamini değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,210). Çalışmada G1-G2 grubunun parathormon (PTH: pg/ml) değeri ortalaması 77,84±70,21 ortanca değeri 58 (42-86), G3-G4-G5 grubunun parathormon (PTH: pg/ml) değeri ortalaması 234,2±284,92 ortanca değeri 150 (75-282), sağlıklı grubun parathormon (PTH: pg/ml) değeri ortalaması 30,2±10,68 ortanca değeri 25 (22,75-40,5) saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının parathormon değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Sağlıklı grubunun parathormon değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının parathormon değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş (p=0,0001),G1-G2 grubunun parathormon değerleri ortalamaları G3-G4-G5 gruplarının parathormon değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,01). Çalışmada G1-G2 grubunun demir (mcg/dl) değeri ortalaması 69,06±29,29 ortanca değeri 62 (45-83), G3-G4-G5 grubunun demir (mcg/dl) değeri ortalaması 66,26±27,42 ortanca değeri 67 (44-78), sağlıklı grubun demir (mcg/dl) değeri ortalaması 73,5±22,78 ortanca değeri 70,5 (54,75-89,25) saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının demir değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,417). Çalışmada G1-G2 grubunun ferritin (ng/ml) değeri ortalaması 91,93±157,65 ortanca

değeri 37 (22,3-77,5), G3-G4-G5 grubunun ferritin (ng/ml) değeri ortalaması 241±317,67 ortanca değeri 95,1 (34,8-298,4), sağlıklı grubun ferritin (ng/ml) değeri ortalaması 51,51±21,39 ortanca değeri 55 (35-67) saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının ferritin değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). G3-G4-G5 grubunun ferritin değerleri ortalamaları sağlıklı ve G1-G2 gruplarının ferritin değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş (p=0,009, p=0,008), Sağlıklı ve G1-G2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,286). Veriler Tablo 4.6.' da gösterilmiştir.

**Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grupları arasında hormon paneli değerlerinin karşılaştırılması**

	Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	p	
<b>D Vitamini</b>	<b>Ort±SS</b>	37,22±23,46	24,41±14,01	28,92±18,53	0,210‡
	<b>Median (IQR)</b>	25,85 (16,92-59,25)	20,7 (13,37-32,05)	25,82 (18,19-34,39)	
<b>PTH</b>	<b>Ort±SS</b>	30,2±10,68	77,84±70,21	234,2±284,92	<b>p1:0,0001‡</b>
	<b>Median (IQR)</b>	25 (22,75-40,5)	58 (42-86)	150 (75-282)	<b>p2:0,0001‡</b> <b>p3:0,0001‡</b>
<b>Demir</b>	<b>Ort±SS</b>	73,5±22,78	69,06±29,29	66,26±27,42	0,417‡
	<b>Median (IQR)</b>	70,5 (54,75-89,25)	62 (45-83)	67 (44-78)	
<b>Ferritin</b>	<b>Ort±SS</b>	51,51±21,39	91,93±157,65	241±317,67	<b>p1:0,286‡</b>
	<b>Median (IQR)</b>	55 (35-67)	37 (22,3-77,5)	95,1 (34,8-298,4)	<b>p2:0,009‡</b> <b>p3:0,008‡</b>

‡Kruskal Wallis Testi

p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

Çalışmada G1-G2 grubunun yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL: mg/dl) değeri ortalaması 56,68±13,91, G3-G4-G5 grubunun yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL: mg/dl) değeri ortalaması 55,86±20,92, sağlıklı grubun yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL: mg/dl) değeri ortalaması 48,17±9,84 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının HDL değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,074). Çalışmada G1-G2 grubunun düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL: mg/dl) değeri ortalaması 79,00±23,17, G3-G4-G5 grubunun düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL: mg/dl) değeri ortalaması 91,2±37,13, sağlıklı grubun düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL: mg/dl) değeri ortalaması 68,47±19,89 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının LDL değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,007).

Sağlıklı grubunun LDL değerleri ortalamaları G3-G4-G5 gruplarının LDL değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,005$ ), diğer grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun kolesterol (mg/dl) değeri ortalaması  $153,87\pm 26,76$ , G3-G4-G5 grubunun kolesterol (mg/dl) değeri ortalaması  $176,94\pm 54,69$ , sağlıklı grubun kolesterol (mg/dl) değeri ortalaması  $147,23\pm 23,69$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının kolesterol değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,006$ ). G3-G4-G5 grubunun kolesterol değerleri ortalamaları sağlıklı ve G1-G2 gruplarının kolesterol değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,01$ ), Sağlıklı ve G1-G2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,782$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun trigliserid (mg/dl) değeri ortalaması  $75,97\pm 21,65$ , G3-G4-G5 grubunun trigliserid (mg/dl) değeri ortalaması  $153,06\pm 79,77$ , sağlıklı grubun trigliserid (mg/dl) değeri ortalaması  $90,43\pm 20,16$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının trigliserid değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). G3-G4-G5 grubunun trigliserid değerleri ortalamaları sağlıklı ve G1-G2 gruplarının trigliserid değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,0001$ ), Sağlıklı ve G1-G2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,512$ ). Veriler Tablo 4.7.' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grupları arasında lipid paneli değerlerinin karşılaştırılması**

		Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	p
<b>HDL</b>	<b>Ort±SS</b>	48,17±9,84	56,68±13,91	55,86±20,92	0,074*
<b>LDL</b>	<b>Ort±SS</b>	68,47±19,89	79,00±23,17	91,2±37,13	p1:0,318* p2:0,005* p3:0,193*
<b>Kolesterol</b>	<b>Ort±SS</b>	147,23±23,69	153,87±26,76	176,94±54,69	p1:0,782* p2:0,008* p3:0,046*
<b>Trigliserid</b>	<b>Ort±SS</b>	90,43±20,16	75,97±21,65	153,06±79,77	p1:0,512* p2:0,0001* p3:0,0001*

\*Tek Yönlü Varyans Analizi  
p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

Çalışmada G1-G2 grubunun pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP: pg/ml) değeri ortalaması  $158,9\pm 197,36$  ortanca değeri 102,9 (39,87-184), G3-G4-G5

grubunun pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP: pg/ml) değeri ortalaması 1416,34±3007,31 ortanca değeri 328 (70-666), sağlıklı grubun pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP: pg/ml) değeri ortalaması 41,71±21,38 ortanca değeri 35,5 (27,25-52,5) saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının ProBNP değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Sağlıklı grubunun ProBNP değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının ProBNP değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş (p=0,043, p=0,00018), G1-G2 grubunun ProBNP değerleri ortalamaları G3-G4-G5 gruplarının ProBNP ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,0001). Çalışmada G1-G2 grubunun troponin-T (ng/ml) değeri ortalaması 0,01±0 ortanca değeri 0,004 (0,003-0,006), G3-G4-G5 grubunun troponin-T (ng/ml) değeri ortalaması 0,02±0,02 ortanca değeri 0,007 (0,004-0,019), sağlıklı grubun troponin-T (ng/ml) değeri ortalaması 0±0,01 ortanca değeri 0,003 (0,003-0,003) saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının troponin-T değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). G3-G4-G5 grubunun troponin-T değerleri ortalamaları sağlıklı ve G1-G2 gruplarının troponin-T değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş (p=0,002, p=0,008), Sağlıklı ve G1-G2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,860). Veriler Tablo 4.8.' te gösterilmiştir.

**Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grupları arasında kardiyak panel değerlerinin karşılaştırılması**

	Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	p	
<b>ProBNP</b>	Ort±SS	41,71±21,38	158,9±197,36	1416,34±3007,31	p1:0,0001‡
	Median				p2:0,0001‡
	(IQR)	35,5 (27,25-52,5)	102,9 (39,87-184)	328 (70-666)	p3:0,003‡
<b>Troponin</b>	Ort±SS	0±0,01	0,01±0	0,02±0,02	p1:0,86‡
	Median				p2:0,002‡
	(IQR)	0,003 (0,003-0,003)	0,004 (0,003-0,006)	0,007 (0,004-0,019)	p3:0,008‡

‡Kruskal Wallis Testi  
p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

Çalışmada G1-G2 grubunun fraksiyonel fosfor eksreksiyon oranı (FE Fosfor Ratio) ortalaması 17,56±9,71 ortanca değeri 15,99 (11,88-22,24), G3-G4-G5 grubunun fraksiyonel fosfor eksreksiyon oranı (FE Fosfor Ratio) ortalaması 44,02±25,15 ortanca değeri 39,95 (23,04-64,31), sağlıklı grubun fraksiyonel fosfor eksreksiyon oranı (FE

Fosfor Ratio) ortalaması  $22,24 \pm 1,57$  ortanca değeri 22 (20,83-23,4) saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının FE Fosfor Ratio ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). G3-G4-G5 grubunun FE Fosfor Ratio ortalamaları sağlıklı ve G1-G2 gruplarının FE Fosfor Ratio ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,0001$ ), Sağlıklı grubunun FE Fosfor Ratio ortalamaları G1-G2 gruplarının FE Fosfor Ratio ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0,001$ ). G1-G2 grubunun FE Fosfor Ratio ortalamaları G3-G4-G5 grubunun FE Fosfor Ratio ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Veriler Tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.9. Hasta ve kontrol grupları arasında fraksiyonel fosfor eksreksiyon oranı değerlerinin karşılaştırılması**

	Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	p	
FE Fosfor Ratio	Ort±SS 22,24±1,57	17,56±9,71	44,02±25,15	p1:0,0001‡	
	Median (IQR)	22 (20,83-23,4)	15,99 (11,88-22,24)	39,95 (23,04-64,31)	p2:0,0001‡ p3:0,0001‡

‡Kruskal Wallis Testi  
p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

#### 4.2.2. Olguların Hemogram Analizlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada G1-G2 grubunun lökosit (WBC: 1000/mikroL) değeri ortalaması  $8005,81 \pm 2362,05$ , G3-G4-G5 grubunun lökosit (WBC: 1000/mikroL) değeri ortalaması  $8043,43 \pm 2207,44$ , sağlıklı grubun lökosit (WBC: 1000/mikroL) değeri ortalaması  $5875,33 \pm 1901,61$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının lökosit değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,007$ ). Sağlıklı grubunun lökosit değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının lökosit değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,001$ ,  $p=0,0001$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,997$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun lenfosit (1000/mikroL) değeri ortalaması  $4387,74 \pm 1845,08$ , G3-G4-G5 grubunun lenfosit (1000/mikroL) değeri ortalaması  $4172,29 \pm 1716,25$ , sağlıklı grubun lenfosit (1000/mikroL) değeri ortalaması  $3165,67 \pm 1365,84$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının lenfosit değerleri ortalamaları arasında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,007$ ). Sağlıklı grubunun lenfosit değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının lenfosit değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,014$ ,  $p=0,044$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,859$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun nötrofil (1000/mikroL) değeri ortalaması  $2811,29\pm961,29$ , G3-G4-G5 grubunun nötrofil (1000/mikroL) değeri ortalaması  $2860,57\pm1206,92$ , sağlıklı grubun nötrofil (1000/mikroL) değeri ortalaması  $2788\pm795,32$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının nötrofil değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,957$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun hemoglobin (g/dl) değeri ortalaması  $12,01\pm1,69$ , G3-G4-G5 grubunun hemoglobin (g/dl) değeri ortalaması  $11,29\pm1,97$ , sağlıklı grubun hemoglobin (g/dl) değeri ortalaması  $13,29\pm0,75$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının hemoglobin değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Sağlıklı grubunun hemoglobin değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının hemoglobin değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,006$ ,  $p=0,0001$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,161$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun hematokrit (%) değeri ortalaması  $35,58\pm4,61$ , G3-G4-G5 grubunun hematokrit (%) değeri ortalaması  $32,91\pm6,75$ , sağlıklı grubun hematokrit (%) değeri ortalaması  $38,79\pm2,23$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının hematokrit değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Sağlıklı grubunun hematokrit değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının hematokrit değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,037$ ,  $p=0,0001$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,084$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun platelet (1000/mikroL) değeri ortalaması  $287870,97\pm77423,4$ , G3-G4-G5 grubunun platelet (1000/mikroL) değeri ortalaması  $289800\pm78093,76$ , sağlıklı grubun platelet (1000/mikroL) değeri ortalaması  $269333,33\pm50871,26$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının platelet değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,452$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun ortalama eritrosit hacmi (MCV: fL) değeri ortalaması  $78,12\pm6,86$ , G3-G4-G5 grubunun

ortalama eritrosit hacmi (MCV: fL) değeri ortalaması 80,03±4,60, sağlıklı grubun ortalama eritrosit hacmi (MCV: fL) değeri ortalaması 77,46±2,72 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının MCV değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,103). Çalışmada G1-G2 grubunun kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW: %) değeri ortalaması 13,84±1,21, G3-G4-G5 grubunun kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW: %) değeri ortalaması 14,00±1,61, sağlıklı grubun ortalama kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW: %) değeri ortalaması 13,07±0,81 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının RDW değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,011). Sağlıklı grubunun RDW değerleri ortalamaları G3-G4-G5 grubunun RDW değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş (p=0,012), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Veriler Tablo 4.10.' da gösterilmiştir.

**Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grupları arasında hemogram değerlerinin karşılaştırılması**

		Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	p
<b>WBC</b>	<b>Ort±SS</b>	5875,33±1901,61	8005,81±2362,05	8043,43±2207,44	<b>p1:0,001*</b> <b>p2:0,0001*</b> p3:0,997*
<b>Lenfosit</b>	<b>Ort±SS</b>	3165,67±1365,84	4387,74±1845,08	4172,29±1716,25	<b>p1:0,014*</b> <b>p2:0,044*</b> p3:0,859*
<b>Nötrofil</b>	<b>Ort±SS</b>	2788±795,32	2811,29±961,29	2860,57±1206,92	0,957*
<b>Hemoglobin</b>	<b>Ort±SS</b>	13,29±0,75	12,01±1,69	11,29±1,97	<b>p1:0,006*</b> <b>p2:0,0001*</b> p3:0,161*
<b>Hematokrit</b>	<b>Ort±SS</b>	38,79±2,23	35,58±4,61	32,91±6,75	<b>p1:0,037*</b> <b>p2:0,0001*</b> p3:0,084*
<b>Platelet</b>	<b>Ort±SS</b>	269333,33±50871,26	287870,97±77423,4	289800±78093,76	0,452*
<b>MCV</b>	<b>Ort±SS</b>	77,46±2,72	78,12±6,86	80,03±4,60	0,103*
<b>RDW</b>	<b>Ort±SS</b>	13,07±0,81	13,84±1,21	14,00±1,61	p1:0,055* <b>p2:0,012*</b> p3:0,864*

\*Tek Yönlü Varyans Analizi

p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

( WBC: White blood cell MCV: Mean corpuscular volume RDW: Red cell distribution width)

### 4.3. OLGULARIN PLAZMA FGF-23 VE KLOTHO ANALİZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmada G1-G2 grubunun fibroblast growth faktör-23 (FGF-23: pg/ml) değeri ortalaması 248,62±72,89, G3-G4-G5 grubunun fibroblast growth faktör-23 (FGF-23: pg/ml) değeri ortalaması 254,02±48,56, sağlıklı grubun fibroblast growth faktör-23 (FGF-23: pg/ml) değeri ortalaması 207,51±34,65 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının FGF-23 değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,002). Sağlıklı grubunun FGF-23 değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının FGF-23 değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş (p=0,011, p=0,002), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Çalışmada G1-G2 grubunun klotho (ng/ml) değeri ortalaması 1,88±0,87, G3-G4-G5 grubunun klotho (ng/ml) değeri ortalaması 1,82±0,49, sağlıklı grubun klotho (ng/ml) değeri ortalaması 2,21±0,26 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının Klotho değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,021). Sağlıklı grubunun klotho değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının klotho değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş (p=0,042, p=0,023), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Veriler Tablo 4.11.' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grupları arasında FGF-23 ve Klotho değerlerinin karşılaştırılması**

	Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	p
<b>FGF-23</b>	207,51±34,65	248,62±72,89	254,02±48,56	p1:0,011* p2:0,002* p3:0,914*
<b>Klotho</b>	2,21±0,26	1,88±0,87	1,82±0,49	p1:0,042* p2:0,023* p3:0,891*

\*Tek Yönlü Varyans Analizi  
p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

#### 4.4. OLGULARIN SAĞ VE SOL CAROTİS ARTER DOPPLER ULTRASONOGRAFİ ANALİZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmada G1-G2 grubunun sağ carotis arter intima media kalınlığı (RCA: cm) değeri ortalaması  $0,39\pm0,05$ , G3-G4-G5 grubunun sağ carotis arter intima media kalınlığı (RCA: cm) değeri ortalaması  $0,39\pm0,07$ , sağlıklı grubun sağ carotis arter intima media kalınlığı (RCA: cm) değeri ortalaması  $0,34\pm0,07$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının RCA değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,006$ ). Sağlıklı grubunun RCA değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının RCA değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,021$ ,  $p=0,009$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun sol carotis arter intima media kalınlığı (LCA: cm) değeri ortalaması  $0,40\pm0,10$ , G3-G4-G5 grubunun sol carotis arter intima media kalınlığı (LCA: cm) değeri ortalaması  $0,40\pm0,07$ , sağlıklı grubun sol carotis arter intima media kalınlığı (LCA: cm) değeri ortalaması  $0,35\pm0,07$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının LCA değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,019$ ). Sağlıklı grubunun LCA değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının LCA değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,021$ ,  $p=0,009$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Veriler Tablo 4.12.' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.12. Hasta ve kontrol grupları arasında RCA ve LCA değerlerinin karşılaştırılması**

	Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	p
RCA İntima (cm)	$0,34\pm0,07$	$0,39\pm0,05$	$0,39\pm0,07$	<b>p1:0,021*</b> <b>p2:0,009*</b> p3:0,975*
LCA İntima (cm)	$0,35\pm0,07$	$0,40\pm0,10$	$0,40\pm0,07$	<b>p1:0,036*</b> <b>p2:0,038*</b> p3:0,995*

\*Tek Yönlü Varyans Analizi

p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

(RCA: Sağ karotis arter intima media kalınlığı LCA: Sol karotis arter intima media kalınlığı)

## 4.5. OLGULARIN EKOKARDİYOĞRAFİK ANALİZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### 4.5.1. Olguların M-Mode Analizlerinin Değerlendirmesi

Çalışmada G1-G2 grubunun diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSd: cm) değeri ortalaması  $0,57\pm 0,14$ , G3-G4-G5 grubunun diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSd: cm) değeri ortalaması  $0,55\pm 0,14$ , sağlıklı grubun diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSd: cm) değeri ortalaması  $0,61\pm 0,12$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının IVSd değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,127$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun sistol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSs: cm) değeri ortalaması  $0,83\pm 0,16$ , G3-G4-G5 grubunun sistol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSs: cm) değeri ortalaması  $0,88\pm 0,21$ , sağlıklı grubun sistol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSs: cm) değeri ortalaması  $0,95\pm 0,22$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının IVSs değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,061$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDD: cm) değeri ortalaması  $3,86\pm 0,50$ , G3-G4-G5 grubunun sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDD: cm) değeri ortalaması  $3,64\pm 0,71$ , sağlıklı grubun sistol sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDD: cm) değeri ortalaması  $4,09\pm 0,43$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının LVDD değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,008$ ). Sağlıklı grubunun LVDD değerleri ortalamaları, G3-G4-G5 grubunun LVDD değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,005$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun sol ventrikül sistol sonu çapı (LVDs: cm) değeri ortalaması  $2,25\pm 0,39$ , G3-G4-G5 grubunun sol ventrikül sistol sonu çapı (LVDs: cm) değeri ortalaması  $2,08\pm 0,44$ , sağlıklı grubun sistol sol ventrikül sistol sonu çapı (LVDs: cm) değeri ortalaması  $2,50\pm 0,80$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının LVDs değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,013$ ). Sağlıklı grubunun LVDs değerleri ortalamaları G3-G4-G5 grubunun LVDs değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,009$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun diyastol sonu sol

ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd: cm) değeri ortalaması  $0,600\pm0,126$ , G3-G4-G5 grubunun diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd: cm) değeri ortalaması  $0,600\pm0,193$ , sağlıklı grubun diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd: cm) değeri ortalaması  $0,843\pm0,579$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının LVPWd değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,009$ ). Sağlıklı grubunun LVPWd değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun LVPWd değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,009$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,999$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun sistol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWs: cm) değeri ortalaması  $1,31\pm0,27$ , G3-G4-G5 grubunun sistol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWs: cm) değeri ortalaması  $1,32\pm0,29$ , sağlıklı grubun sistol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWs: cm) değeri ortalaması  $1,32\pm0,32$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının LVPWs değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,987$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun diastol sonu ventrikül hacmi (EDV: ml) değeri ortalaması  $64,87\pm18,94$ , G3-G4-G5 grubunun diastol sonu ventrikül hacmi (EDV: ml) değeri ortalaması  $59,29\pm29,14$ , sağlıklı grubun diastol sonu ventrikül hacmi (EDV: ml) değeri ortalaması  $75,27\pm18,4$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının EDV ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,023$ ). Sağlıklı grubunun EDV değerleri ortalamaları G3-G4-G5 grubunun EDV değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,018$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun sistol sonu ventrikül hacmi (ESV: ml) değeri ortalaması  $17,03\pm6,01$ , G3-G4-G5 grubunun sistol sonu ventrikül hacmi (ESV: ml) değeri ortalaması  $15,17\pm8,28$ , sağlıklı grubun sistol sonu ventrikül hacmi (ESV: ml) değeri ortalaması  $18,47\pm6,79$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının ESV değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,181$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun ejeksiyon fraksiyonu (EF: %) değeri ortalaması  $73,52\pm5,62$ , G3-G4-G5 grubunun ejeksiyon fraksiyonu (EF: %) değeri ortalaması  $74,51\pm6,13$ , sağlıklı grubun ejeksiyon fraksiyonu (EF: %) değeri ortalaması  $75,57\pm6,68$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının EF

değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,432$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun fraksiyonel kısalma (FS: %) değeri ortalaması  $42,77\pm 4,63$ , G3-G4-G5 grubunun fraksiyonel kısalma (FS: %) değeri ortalaması  $42,74\pm 7,46$ , sağlıklı grubun fraksiyonel kısalma (FS: %) değeri ortalaması  $46,8\pm 9,28$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının FS değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,432$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun sol atrium genişliği (LA: cm) değeri ortalaması  $2,63\pm 0,47$ , G3-G4-G5 grubunun sol atrium genişliği (LA: cm) değeri ortalaması  $2,74\pm 0,42$ , sağlıklı grubun sol atrium genişliği (LA: cm) değeri ortalaması  $2,68\pm 0,43$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının LA değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,591$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun aort kökü genişliği (AO: cm) değeri ortalaması  $2,11\pm 0,33$ , G3-G4-G5 grubunun aort kökü genişliği (AO: cm) değeri ortalaması  $1,98\pm 0,33$ , sağlıklı grubun aort kökü genişliği (AO: cm) değeri ortalaması  $2,28\pm 0,37$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının AO ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,023$ ). Sağlıklı grubunun AO değerleri ortalamaları G3-G4-G5 grubunun AO değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,002$ ), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun sol atriyum genişliğinin aort köküne oranı (LA/AO) değeri ortalaması  $1,33\pm 0,18$ , G3-G4-G5 grubunun sol atriyum genişliğinin aort köküne oranı (LA/AO) değeri ortalaması  $1,39\pm 0,22$ , sağlıklı grubun sol atriyum genişliğinin aort köküne oranı (LA/AO) değeri ortalaması  $1,29\pm 0,14$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının LA/AO değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,073$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun RWT değeri ortalaması  $0,31\pm 0,05$ , G3-G4-G5 grubunun RWT değeri ortalaması  $0,33\pm 0,08$ , sağlıklı grubun RWT değeri ortalaması  $0,40\pm 0,24$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının Relative Wall Thickness (RWT) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,037$ ). Sağlıklı grubunun RWT değerleri ortalamaları G1-G2 grubunun RWT değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,04$ ), diğer grupların RWT değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun sol ventrikül kitlesi (LVM: g) değeri ortalaması  $61,98 \pm 27,77$  ortanca değeri 56,34 (39,44-71,22), G3-G4-G5 grubunun sol ventrikül kitlesi (LVM: g) değeri ortalaması  $58,38 \pm 40,99$  ortanca değeri 45,24 (27,49-75,29), sağlıklı grubun sol ventrikül kitlesi (LVM: g) değeri ortalaması  $97,95 \pm 84,18$  ortanca değeri 63,46 (56,34-90,52) saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının LVM değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,004$ ). Sağlıklı grubunun LVM değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun LVM değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,041$ ,  $p=0,002$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının LVM değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,139$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun sol ventrikül kitle indeksi (LVMI:  $g/m^2$ ) değeri ortalaması  $59,01 \pm 20,37$  ortanca değeri 54,07 (45,8-71,32), G3-G4-G5 grubunun sol ventrikül kitle indeksi (LVMI:  $g/m^2$ ) değeri ortalaması  $63,4 \pm 42,03$  ortanca değeri 53,55 (41,94-71,14), sağlıklı grubun sol ventrikül kitle indeksi (LVMI:  $g/m^2$ ) değeri ortalaması  $78,85 \pm 73,43$  ortanca değeri 52,17 (41,64-80,32) saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının LVMI değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,856$ ). Veriler Tablo 4.13. ve Tablo 4.14.' te gösterilmiştir.

**Tablo 4.13. Hasta ve kontrol grupları arasında M-Mode ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması**

	Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	p
IVSd	0,61±0,12	0,57±0,14	0,55±0,14	0,127*
IVSs	0,95±0,22	0,83±0,16	0,88±0,21	0,061*
LVDd	4,09±0,43	3,86±0,50	3,64±0,71	p1:0,271* p2: <b>0,005</b> * p3:0,248*
LVDs	2,50±0,80	2,25±0,39	2,08±0,44	p1:0,202* p2: <b>0,009</b> * p3:0,423*
LVPWd	0,843±0,579	0,600±0,126	0,600±0,193	p1: <b>0,022</b> * p2: <b>0,018</b> * p3:0,999*
LVPWs	1,32±0,32	1,31±0,27	1,32±0,29	0,987*
EDV	75,27±18,4	64,87±18,94	59,29±29,14	p1:0,189* p2: <b>0,018</b> * p3:0,59*
ESV	18,47±6,79	17,03±6,01	15,17±8,28	0,181*
EF	75,57±6,68	73,52±5,62	74,51±6,13	0,432*
FS	46,8±9,28	42,77±4,63	42,74±7,46	0,069*
LA	2,68±0,43	2,63±0,47	2,74±0,42	0,591*
AO	2,28±0,37	2,11±0,33	1,98±0,33	p1:0,134* p2: <b>0,002</b> * p3:0,315*
LA/AO	1,29±0,14	1,33±0,18	1,39±0,22	0,073*

(IVSd: Diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı, IVSs: Sistol sonu interventriküler septum kalınlığı, LVDd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVPWd: Diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı, LVPWs: Sistol sonu ventrikül arka duvar kalınlığı, EDV: Diyastol sonu ventrikül hacmi, ESV: Sistol sonu ventrikül hacmi, LA: Sol atrium genişliği, Ao: Aort kökü, LA/Ao: Sol atriyum genişliğinin aort köküne oranı)

**Tablo 4.14. Hasta ve kontrol grupları arasında M-Mode ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması**

		Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	p
RWT	Ort±SS	0,40±0,24	0,31±0,05	0,33±0,08	p1:0,04‡ p2:0,113‡ p3:0,857‡
	Media n (IQR)	97,95±84,18	61,98±27,77	58,38±40,99	p1:0,041‡ ‡ p2:0,002‡ ‡ p3:0,139‡
Left Ventricul Mass	Ort±SS	63,46 (56,34-90,52)	56,34 (39,44-71,22)	45,24 (27,49-75,29)	
	Media n (IQR)	78,85±73,43	59,01±20,37	63,4±42,03	
Left Ventricul Mass Index	Ort±SS	52,17 (41,64-80,32)	54,07 (45,8-71,32)	53,55 (41,94-71,14)	0,856‡
	Media n (IQR)				

‡Kruskal Wallis Testi  
p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

( RWT: Relative wall thickness EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma, LVM: Sol ventrikül kitlesi, LVMI: Sol ventrikül kitle indeksi.)

## 4.5.2. Olguların Pulsed Doppler Analizlerinin Değerlendirilmesi

### 4.5.2.1. Mitral kapak analizi

Çalışmada G1-G2 grubunun E velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,93±0,13, G3-G4-G5 grubunun E velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,93±0,18, sağlıklı grubun E velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 1,01±0,14 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının mitral kapak E velositesi değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,054). Çalışmada G1-G2 grubunun A velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,54±0,09 ortanca değeri 0,53 (0,45-0,63), G3-G4-G5 grubunun A velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,90±1,50 ortanca değeri 0,66 (0,54-0,76), sağlıklı grubun A velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,52±0,10 ortanca değeri 0,50 (0,43-0,58) saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının mitral kapak A velosite değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). G3-G4-G5 grubunun mitral kapak A velosite değerleri ortalamaları G1-G2 ve sağlıklı grubunun mitral kapak A velosite değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş (p=0,0001, p=0,001), Sağlıklı ve G1-G2 gruplarının mitral kapak A velosite değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,153). Çalışmada G1-G2 E/A oranı değeri ortalaması

1,64±0,52, G3-G4-G5 grubunun E/A oranı değeri ortalaması 1,49±0,42, sağlıklı grubun E/A oranı değeri ortalaması 1,97±0,28 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının mitral kapak E/A oranı değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Sağlıklı grubunun mitral kapak E/A oranı değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun mitral kapak E/A oranı değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş (p=0,007, p=0,0001), G1-G2 ve G3-G4-G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,315). Çalışmada G1-G2 grubunun E-time (ms) değeri ortalaması 134,88±24,5, G3-G4-G5 grubunun E-time (ms) değeri ortalaması 122,99±29,41, sağlıklı grubun E-time (ms) değeri ortalaması 149,22±17,12 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının mitral kapak E-time değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Sağlıklı grubunun mitral kapak E-time değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun mitral kapak E-time değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş (p=0,043, p=0,0001), G1-G2 ve G3-G4-G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,126). Çalışmada G1-G2 grubunun A-time (ms) değeri ortalaması 91,01±17,31, G3-G4-G5 grubunun A-time (ms) değeri ortalaması 87,15±20,61, sağlıklı grubun A-time (ms) değeri ortalaması 98,96±12,28 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının mitral kapak A-time değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,025). Sağlıklı grubunun mitral kapak A-time değerleri ortalamaları G3-G4-G5 grubunun mitral kapak A-time değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş (p=0,02), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Çalışmada G1-G2 grubunun IVRT-time (ms) değeri ortalaması 27,79±4,67, G3-G4-G5 grubunun IVRT-time (ms) değeri ortalaması 32,75±7,80, sağlıklı grubun IVRT-time (ms) değeri ortalaması 29,55±3,05 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının mitral kapak IVRT-time değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,002). G1-G2 grubunun mitral kapak IVRT-time değerleri ortalamaları G3-G4-G5 grubunun mitral kapak IVRT-time değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş (p=0,002), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Çalışmada G1-G2 grubunun Total-time

(ms) değeri ortalaması  $407,62 \pm 80,84$ , G3-G4-G5 grubunun Total-time (ms) değeri ortalaması  $368,4 \pm 88,58$ , sağlıklı grubun Total-time (ms) değeri ortalaması  $486,44 \pm 106,58$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının mitral kapak Total-time değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Sağlıklı grubunun mitral kapak Total-time değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun mitral kapak Total-time değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,003$ ,  $p=0,0001$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,202$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun IVRT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,256 \pm 0,084$ , G3-G4-G5 grubunun IVRT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,259 \pm 0,061$ , sağlıklı grubun IVRT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,246 \pm 0,044$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının mitral kapak IVRT velositesi değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,722$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun DEC-time (ms) değeri ortalaması  $139,01 \pm 28,02$ , G3-G4-G5 grubunun DEC-time (ms) değeri ortalaması  $126,55 \pm 28,83$ , sağlıklı grubun DEC-time (ms) değeri ortalaması  $123,36 \pm 31,25$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının mitral kapak DEC-time değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,091$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun PHT (ms) değeri ortalaması  $41,19 \pm 8,01$ , G3-G4-G5 grubunun PHT (ms) değeri ortalaması  $36,85 \pm 8,73$ , sağlıklı grubun PHT (ms) değeri ortalaması  $43,47 \pm 23,81$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının mitral kapak PHT değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,198$ ). Veriler Tablo 4.15.' te gösterilmiştir.

**Tablo 4.15. Hasta ve kontrol grupları arasında Mitral kapak Pulsed Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması**

		Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	p
E-M	Ort±SS	1,01±0,14	0,93±0,13	0,93±0,18	0,054*
A-M	Ort±SS	0,52±0,10	0,54±0,09	0,90±1,50	p1:0,153‡
	Median (IQR)	0,50 (0,43-0,58)	0,53 (0,45-0,63)	0,66 (0,54-0,76)	p2:0,0001‡ p3:0,001‡
E/A-M	Ort±SS	1,97±0,28	1,64±0,52	1,49±0,42	p1:0,007* p2:0,0001* p3:0,315*
IVRT-M	Ort±SS	0,246±0,044	0,256±0,084	0,259±0,061	0,722*
E Time-M	Ort±SS	149,22±17,12	134,88±24,5	122,99±29,41	p1:0,043* p2:0,0001* p3:0,126*
A Time-M	Ort±SS	98,96±12,28	91,01±17,31	87,15±20,61	p1:0,177* p2:0,02* p3:0,638*
IVRT Time-M	Ort±SS	29,55±3,05	27,79±4,67	32,75±7,80	p1:0,447* p2:0,066* p3:0,002*
Total Diastol Time-M	Ort±SS	486,44±106,58	407,62±80,84	368,4±88,58	p1:0,003* p2:0,0001* p3:0,202*
DECTime-M	Ort±SS	123,36±31,25	139,01±28,02	126,55±28,83	0,091*
PHT-M	Ort±SS	43,47±23,81	41,19±8,01	36,85±8,73	0,198*

\*Tek Yönlü Varyans Analizi ‡Kruskal Wallis Testi  
p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

(E: E dalga velositesi A: A dalga velositesi E/A: E dalga velositesinin A dalga velositesine oranı IVRT: Izovolümetrik relaksasyon velositesi E-time: E dalga süresi A-time: A dalga süresi IVRT-time: Izovolümetrik relaksasyon zamanı DEC time: Deselerasyon zamanı PHT: Pressure half time)

#### 4.5.2.1. Triküspid kapak analizi

Çalışmada G1-G2 grubunun E velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,66±0,10, G3-G4-G5 grubunun E velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,59±0,11, sağlıklı grubun E velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,64±0,09 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının triküspid kapak E velositesi değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,015). G1-G2 grubunun triküspid kapak E velositesi değerleri ortalamaları G3-G4-G5 grubunun triküspid kapak E velositesi değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş (p=0,015), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Çalışmada G1-G2 grubunun A velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,50±0,12, G3-G4-G5 grubunun A velositesi (cm/ms) değeri

ortalaması  $0,58 \pm 0,15$ , sağlıklı grubun A velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,41 \pm 0,09$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının triküspid kapak A velosite değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Sağlıklı grubunun triküspid kapak A velosite değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun triküspid kapak A velosite değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,007$ ,  $p=0,0001$ ), G1-G2 grubunun triküspid kapak A velosite değerleri ortalamaları G3-G4-G5 grubunun triküspid kapak A velosite değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0,029$ ). Çalışmada G1-G2 E/A oranı değeri ortalaması  $1,36 \pm 0,29$ , G3-G4-G5 grubunun E/A oranı değeri ortalaması  $1,07 \pm 0,30$ , sağlıklı grubun E/A oranı değeri ortalaması  $1,61 \pm 0,24$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının triküspid kapak E/A oranı değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Sağlıklı grubunun triküspid kapak E/A oranı değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun triküspid kapak E/A oranı değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,002$ ,  $p=0,0001$ ), G1-G2 grubunun triküspid kapak E/A oranı değerleri ortalamaları G3-G4-G5 grubunun triküspid kapak E/A oranı değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,0001$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun E-time (ms) değeri ortalaması  $136,58 \pm 31,48$ , G3-G4-G5 grubunun E-time (ms) değeri ortalaması  $126,57 \pm 37,75$ , sağlıklı grubun E-time (ms) değeri ortalaması  $165,84 \pm 31,09$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının triküspid kapak E-time değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Sağlıklı grubunun triküspid kapak E-time değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun triküspid kapak E-time değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,003$ ,  $p=0,0001$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,456$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun A-time (ms) değeri ortalaması  $97,84 \pm 19,69$ , G3-G4-G5 grubunun A-time (ms) değeri ortalaması  $100,39 \pm 20,53$ , sağlıklı grubun A-time (ms) değeri ortalaması  $106,28 \pm 10,45$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının triküspid kapak A-time değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,167$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun IVRT-time (ms) değeri

ortalaması  $30,90 \pm 4,81$ , G3-G4-G5 grubunun IVRT-time (ms) değeri ortalaması  $32,45 \pm 7,77$ , sağlıklı grubun IVRT-time (ms) değeri ortalaması  $30,40 \pm 5,57$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının triküspid kapak IVRT-time değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,382$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun Total-time (ms) değeri ortalaması  $401,23 \pm 126,11$ , G3-G4-G5 grubunun Total-time (ms) değeri ortalaması  $369,68 \pm 108,64$ , sağlıklı grubun Total-time (ms) değeri ortalaması  $481,71 \pm 81,1$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının triküspid kapak Total-time değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Sağlıklı grubunun triküspid kapak Total-time değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun triküspid kapak Total-time değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,012$ ,  $p=0,0001$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,460$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun IVRT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,240 \pm 0,044$ , G3-G4-G5 grubunun IVRT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,224 \pm 0,046$ , sağlıklı grubun IVRT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,222 \pm 0,036$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının triküspid kapak IVRT velositesi değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,176$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun DEC-time (ms) değeri ortalaması  $136,24 \pm 30,1$ , G3-G4-G5 grubunun DEC-time (ms) değeri ortalaması  $131,65 \pm 37,93$ , sağlıklı grubun DEC-time (ms) değeri ortalaması  $141,77 \pm 18,98$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının triküspid kapak DEC-time değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,415$ ). Çalışmada G1-G2 grubunun PHT (ms) değeri ortalaması  $40,11 \pm 9,08$ , G3-G4-G5 grubunun PHT (ms) değeri ortalaması  $37,94 \pm 11,1$ , sağlıklı grubun PHT (ms) değeri ortalaması  $41,18 \pm 5,24$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının triküspid kapak PHT değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,332$ ). Veriler Tablo 4.16.' da gösterilmiştir.

**Tablo 4.16. Hasta ve kontrol grupları arasında Triküspid kapak Pulsed Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması**

		Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	p
E-T	Ort±SS	0,64±0,09	0,66±0,10	0,59±0,11	p1:0,742* p2:0,105* p3:0,015*
A-T	Ort±SS	0,41±0,09	0,50±0,12	0,58±0,15	p1:0,007* p2:0,0001* p3:0,029*
E/A-T	Ort±SS	1,61±0,24	1,36±0,29	1,07±0,30	p1:0,002* p2:0,0001* p3:0,0001*
IVRT-T	Ort±SS	0,222±0,036	0,240±0,044	0,224±0,046	0,176*
E Time-T	Ort±SS	165,84±31,09	136,58±31,48	126,57±37,75	p1:0,003* p2:0,0001* p3:0,456*
A Time-T	Ort±SS	106,28±10,45	97,84±19,69	100,39±20,53	0,167*
IVRT Time-T	Ort±SS	30,40±5,57	30,90±4,81	32,45±7,77	0,382*
Total Diastol Time-T	Ort±SS	481,71±81,1	401,23±126,11	369,68±108,64	p1:0,012* p2:0,0001* p3:0,460*
DEC Time-T	Ort±SS	141,77±18,98	136,24±30,1	131,65±37,93	0,415*
PHT-T	Ort±SS	41,18±5,24	40,11±9,08	37,94±11,1	0,332*

\*Tek Yönlü Varyans Analizi  
p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

(E: E dalga velositesi A: A dalga velositesi E/A: E dalga velositesinin A dalga velositesine oranı IVRT: Izovolümetrik relaksasyon velositesi E-time: E dalga süresi A-time: A dalga süresi IVRT-time: Izovolümetrik relaksasyon zamanı DEC time: Deselerasyon zamanı PHT: Pressure half time)

#### 4.5.2.3..Pulmoner kapak analizi

Çalışmada G1-G2 grubunun pulmoner arter geç diastolik akım velositesi (PA) 0,23±0,04, G3-G4-G5 grubunun pulmoner arter geç diastolik akım velositesi 0,29±0,05, sağlıklı grubun pulmoner arter geç diastolik akım velositesi 0,21±0,02 saptandı. G3-G4-G5 grubunun pulmoner arter geç diastolik akım velositesi G1-G2 ve sağlıklı grubunun değerlerine göre istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı (p: 0,0001, p:0,0001). Çalışmada G1-G2 grubunun pulmoner arter geç diastolik akım süresi (PA Time) 40,52±8,37, G3-G4-G5 grubunun pulmoner arter geç diastolik akım süresi (PA Time) 50,2±13,17, sağlıklı grubun pulmoner arter geç diastolik akım süresi (PA Time) 35,9±5,15 saptandı. G3-G4-G5 grubunun pulmoner arter geç diastolik akım süresi G1-G2 ve sağlıklı gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (p:0,0001, p:0,0001). Veriler Tablo 4.17’de gösterilmektedir.

**Tablo 4.17. Hasta ve kontrol grupları arasında Pulmoner Kapak Pulsed Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması**

	Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	p
PA	0,21±0,02	0,23±0,04	0,29±0,05	p1:0,094* p2:0,0001* p3:0,0001*
PA Time	35,9±5,15	40,52±8,37	50,2±13,17	p1:0,158* p2:0,0001* p3:0,0001*

\*Tek Yönlü Varyans Analizi

p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

( PA: Pulmoner arter geç diastolik akım hızı PA Time: Pulmoner arter geç diastolik akım süresi )

### 4.5.3. Olguların Doku Doppler Analizlerinin Değerlendirilmesi

#### 4.5.3.1. Sağ ventrikül analizi

Çalışmada G1-G2 grubunun E hızı (cm/s) değeri ortalaması 0,159±0,041, G3-G4-G5 grubunun E hızı (cm/s) değeri ortalaması 0,127±0,033, sağlıklı grubun E hızı (cm/s) değeri ortalaması 0,153±0,024 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül E hızı (ERV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,015). G3-G4-G5 grubunun sağ ventrikül E hızı (ERV) değerleri ortalamaları sağlıklı ve G1-G2 grubunun sağ ventrikül E hızı (ERV) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş (p=0,015), sağlıklı ve G1-G2 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,765).

Çalışmada G1-G2 grubunun A hızı (cm/s) değeri ortalaması 0,119±0,130, G3-G4-G5 grubunun A hızı (cm/s) değeri ortalaması 0,122±0,048, sağlıklı grubun A hızı (cm/s) değeri ortalaması 0,091±0,039 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül A hızı (ARV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,261).

Çalışmada G1-G2 grubunun E/A oranı değeri ortalaması 1,74±0,51, G3-G4-G5 grubunun E/A oranı değeri ortalaması 1,20±0,49, sağlıklı grubun E/A oranı değeri ortalaması 1,87±0,40 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül E/A oranı değerleri (EA RV) ortalamaları arasında istatistiksel olarak

anlamli farklilik gözlenmiştir (p=0,0001). G3-G4-G5 grubunun sağ ventrikül E/A oranı değerleri (EA RV) ortalamaları sağlıklı ve G1-G2 grubunun sağ ventrikül E/A oranı değerleri (EA RV) ortalamalarından istatistiksel olarak anlamli olarak düşük bulunmuş (p=0,0001), Sağlıklı ve G1-G2 gruplarının sağ ventrikül E/A oranı değerleri (EA RV) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik gözlenmemiştir (p=0,530).

Çalışmada G1-G2 grubunun VK velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,128±0,024, G3-G4-G5 grubunun VK velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,113±0,029, sağlıklı grubun VK velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,127±0,018 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül VK velosite (VKRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik gözlenmiştir (p=0,019). G3-G4-G5 grubunun sağ ventrikül VK velosite (VKRV) değerleri ortalamaları sağlıklı ve G1-G2 grubunun sağ ventrikül VK velosite (VKRV) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamli olarak düşük bulunmuş (p=0,044, p=0,033), Sağlıklı ve G1-G2 gruplarının sağ ventrikül VK velosite (VKRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik gözlenmemiştir (p=0,984).

Çalışmada G1-G2 grubunun IVKT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,096±0,029, G3-G4-G5 grubunun IVKT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,103±0,036, sağlıklı grubun IVKT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,093±0,024 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül IVKT velositesi (IVKTRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik gözlenmemiştir (p=0,409).

Çalışmada G1-G2 grubunun IVRT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,038±0,008, G3-G4-G5 grubunun IVRT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,043±0,009, sağlıklı grubun IVRT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,043±0,007 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül IVRT velositesi (IVRTRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamli farklilik gözlenmiştir (p=0,011). G1-G2 grubunun sağ ventrikül IVRT velositesi (IVRTRV) değerleri ortalamaları Sağlıklı ve G3-G4-G5 grubunun sağ ventrikül IVRT velositesi (IVRTRV) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamli olarak düşük bulunmuş (p=0,017, p=0,037), Sağlıklı ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül

IVRT velositesi (IVRTRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,919$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun E-time (ms) değeri ortalaması  $123,46\pm 28,74$ , G3-G4-G5 grubunun E-time (ms) değeri ortalaması  $113,24\pm 37,23$ , sağlıklı grubun E-time (ms) değeri ortalaması  $130,18\pm 26,96$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül E-time (ETRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,098$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun A-time (ms) değeri ortalaması  $87,08\pm 18,03$ , G3-G4-G5 grubunun A-time (ms) değeri ortalaması  $84,22\pm 24,71$ , sağlıklı grubun E-time (ms) değeri ortalaması  $85,4\pm 22,72$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül A-time (ATRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,871$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun VK-time (ms) değeri ortalaması  $223,44\pm 32,46$ , G3-G4-G5 grubunun VK-time (ms) değeri ortalaması  $215,5\pm 31,37$ , sağlıklı grubun VK-time (ms) değeri ortalaması  $252,42\pm 25,87$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül VK-time (VKTRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Sağlıklı grubunun sağ ventrikül VK-time (VKTRV) değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül VK-time (VKTRV) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,001$ ,  $p=0,0001$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül VK-time (VKTRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,536$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun IVKT-time (ms) değeri ortalaması  $37,29\pm 7,2$ , G3-G4-G5 grubunun IVKT-time (ms) değeri ortalaması  $37,94\pm 8,64$ , sağlıklı grubun IVKT-time (ms) değeri ortalaması  $34,75\pm 5,40$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül IVKT-time (IVKTTRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,192$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun IVRT-time (ms) değeri ortalaması  $32,59\pm 51,57$ , G3-G4-G5 grubunun IVRT-time (ms) değeri ortalaması  $24,95\pm 5,70$ , sağlıklı grubun IVRT-time (ms) değeri ortalaması  $23,96\pm 3,36$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül IVRT-time (IVRTTRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,454$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun Total-time diastol (ms) değeri ortalaması  $323,26 \pm 80,32$ , G3-G4-G5 grubunun Total-time diastol (ms) değeri ortalaması  $314,48 \pm 69,47$ , sağlıklı grubun Total-time diastol (ms) değeri ortalaması  $404,29 \pm 91,99$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının Total TRV ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Sağlıklı grubunun sağ ventrikül Total-time diastol (TotalTRV) değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül Total-time diastol (TotalTRV) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,0001$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül Total-time diastol (TotalTRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,898$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun Total-time sistol (ms) değeri ortalaması  $281,07 \pm 40,47$ , G3-G4-G5 grubunun Total-time sistol (ms) değeri ortalaması  $271,85 \pm 35,12$ , sağlıklı grubun Total-time sistol (ms) değeri ortalaması  $296,78 \pm 33,00$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül Total-time sistol (Total TSRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,025$ ). Sağlıklı grubunun sağ ventrikül Total-time sistol (Total TSRV) değerleri ortalamaları G3-G4-G5 grubundan sağ ventrikül Total-time sistol (Total TSRV) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,019$ ), diğer grupların sağ ventrikül Total-time sistol (Total TSRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun DEC-time (ms) değeri ortalaması  $91,31 \pm 23,66$ , G3-G4-G5 grubunun DEC-time (ms) değeri ortalaması  $92,37 \pm 25,46$ , sağlıklı grubun DEC-time (ms) değeri ortalaması  $97,33 \pm 25,56$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül DEC-time (DECTRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,602$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun PHT (ms) değeri ortalaması  $26,8 \pm 6,65$ , G3-G4-G5 grubunun PHT (ms) değeri ortalaması  $26,75 \pm 7,27$ , sağlıklı grubun PHT (ms) değeri ortalaması  $27,92 \pm 6,69$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül PHT (PHTRV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,753$ ). Veriler Tablo 4.18.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.18. Hasta ve kontrol grupları arasında sağ ventrikül Doku Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması**

		Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	p
E-RV	Ort±SS	0,153±0,024	0,159±0,041	0,127±0,033	p1:0,765* p2:0,008* p3:0,001*
A-RV	Ort±SS	0,091±0,039	0,119±0,130	0,122±0,048	0,261*
E/A-RV	Ort±SS	1,87±0,40	1,74±0,51	1,20±0,49	p1:0,53* p2:0,0001* p3:0,0001*
VK-RV	Ort±SS	0,127±0,018	0,128±0,024	0,113±0,029	p1:0,984* p2:0,044* p3:0,033*
IVKT-RV	Ort±SS	0,093±0,024	0,096±0,029	0,103±0,036	0,409*
IVRT-RV	Ort±SS	0,043±0,007	0,038±0,008	0,043±0,009	p1:0,017* p2:0,919* p3:0,037*
E Time-RV	Ort±SS	130,18±26,96	123,46±28,74	113,24±37,23	0,098*
A Time-RV	Ort±SS	85,4±22,72	87,08±18,03	84,22±24,71	0,871*
VK Time-RV	Ort±SS	252,42±25,87	223,44±32,46	215,5±31,37	p1:0,001* p2:0,0001* p3:0,536*
IVKT Time-RV	Ort±SS	34,75±5,40	37,29±7,2	37,94±8,64	0,192*
IVRT Time-RV	Ort±SS	23,96±3,36	32,59±51,57	24,95±5,70	0,454*
Total Diastol Time-RV	Ort±SS	404,29±91,99	323,26±80,32	314,48±69,47	p1:0,0001* p2:0,0001* p3:0,898*
Total Sistol Time-RV	Ort±SS	296,78±33,00	281,07±40,47	271,85±35,12	p1:0,215* p2:0,019* p3:0,560*
DEC Time-RV	Ort±SS	97,33±25,56	91,31±23,66	92,37±25,46	0,602*
PHT-RV	Ort±SS	27,92±6,69	26,8±6,65	26,75±7,27	0,753*

\*Tek Yönlü Varyans Analizi

p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

(E: E dalga velositesi A: A dalga velositesi E/A: E dalga velositesinin A dalga velositesine oranı VK: Ventriküler kontraksiyon velositesi IVKT: Izovolümetrik kontraksiyon velositesi IVRT: Izovolümetrik relaksasyon velositesi E-time: E dalga süresi A-time: A dalga süresi VK-time : Ventriküler kontraksiyon süresi IVKT-time: Izovolümetrik kontraksiyon zamanı IVRT-time: Izovolümetrik relaksasyon zamanı DEC time: Deselerasyon zamanı PHT: Pressure half time)

#### 4.5.3.2. Interventriküler septum analizi

Çalışmada G1-G2 grubunun E velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,123±0,029, G3-G4-G5 grubunun E velositesi (cm/ms) değeri ortalaması 0,1±0,026,

sağlıklı grubun E velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,117\pm 0,018$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum E velositesi (ES) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,001$ ). G3-G4-G5 grubunun ES ortalamaları Sağlıklı ve G1-G2 grubunun interventriküler septum E velositesi (ES) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,017$ ,  $p=0,001$ ), Sağlıklı ve G1-G2 gruplarının interventriküler septum E velositesi (ES) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,626$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun A velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,057\pm 0,019$ , G3-G4-G5 grubunun A velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,067\pm 0,025$ , sağlıklı grubun A velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,048\pm 0,007$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum A velositesi (AS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,001$ ). G3-G4-G5 grubunun interventriküler septum A velositesi (AS) değerleri ortalamaları sağlıklı ve G1-G2 grubunun interventriküler septum A velositesi (AS) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,047$ ,  $p=0,0001$ ), sağlıklı ve G1-G2 gruplarının AS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,153$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun E/A oranı değeri ortalaması  $2,23\pm 0,39$ , G3-G4-G5 grubunun E/A oranı değeri ortalaması  $1,69\pm 0,75$ , sağlıklı grubun E/A oranı değeri ortalaması  $2,51\pm 0,6$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum E/A oranı değerleri (EA S) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). G3-G4-G5 grubunun interventriküler septum E/A oranı değerleri (EA S) ortalamaları sağlıklı ve G1-G2 grubunun interventriküler septum E/A oranı değerleri (EA S) ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,001$ ,  $p=0,0001$ ), Sağlıklı ve G1-G2 gruplarının interventriküler septum E/A oranı değerleri (EA S) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,190$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun VK velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,074\pm 0,028$ , G3-G4-G5 grubunun VK velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,062\pm 0,017$ , sağlıklı grubun VK velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,066\pm 0,009$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum VK

velosite (VKS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,043$ ). G3-G4-G5 grubunun VKS ortalamaları G1-G2 grubunun interventriküler septum VK velosite (VKS) ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,035$ ), diğer grupların interventriküler septum VK velosite (VKS) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun IVKT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,046\pm0,029$ , G3-G4-G5 grubunun IVKT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,046\pm0,017$ , sağlıklı grubun IVKT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,038\pm0,004$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum IVKT velositesi (IVKTS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,235$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun IVRT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,033\pm0,007$ , G3-G4-G5 grubunun IVRT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,037\pm0,01$ , sağlıklı grubun IVRT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,037\pm0,008$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum IVRT velositesi (IVRTS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,132$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun E-time (ms) değeri ortalaması  $101,33\pm18,16$ , G3-G4-G5 grubunun E-time (ms) değeri ortalaması  $93,02\pm24,75$ , sağlıklı grubun E-time (ms) değeri ortalaması  $102,63\pm17,55$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum E-time (ETS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,126$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun A-time (ms) değeri ortalaması  $69,83\pm17,50$ , G3-G4-G5 grubunun A-time (ms) değeri ortalaması  $72,12\pm17,79$ , sağlıklı grubun E-time (ms) değeri ortalaması  $71,35\pm8,23$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum A-time (ATS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,830$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun VK-time (ms) değeri ortalaması  $231,35\pm25,39$ , G3-G4-G5 grubunun VK-time (ms) değeri ortalaması  $225,26\pm33,06$ , sağlıklı grubun VK-time (ms) değeri ortalaması  $252,8\pm28,8$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum VK-time (VKTS) değerleri ortalamaları arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,001$ ). Sağlıklı grubunun interventriküler septum VK-time (VKTS) değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun interventriküler septum VK-time (VKTS) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,015$ ,  $p=0,001$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum VK-time (VKTS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,680$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun IVKT-time (ms) değeri ortalaması  $31,85\pm 6,01$ , G3-G4-G5 grubunun IVKT-time (ms) değeri ortalaması  $30,32\pm 6,31$ , sağlıklı grubun IVKT-time (ms) değeri ortalaması  $30,72\pm 5,35$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum IVKT-time (IVKTTS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,561$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun IVRT-time (ms) değeri ortalaması  $23,08\pm 4,18$ , G3-G4-G5 grubunun IVRT-time (ms) değeri ortalaması  $24,03\pm 4,16$ , sağlıklı grubun IVRT-time (ms) değeri ortalaması  $22,73\pm 2,79$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum IVRT-time (IVRTTS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,362$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun Total-time diastol (ms) değeri ortalaması  $322,37\pm 76,45$ , G3-G4-G5 grubunun Total-time diastol (ms) değeri ortalaması  $325,58\pm 87,49$ , sağlıklı grubun Total-time diastol (ms) değeri ortalaması  $401,32\pm 122,65$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum Total-time diastol (TotalTS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,002$ ). Sağlıklı grubunun interventriküler septum Total-time diastol (TotalTS) değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun interventriküler septum Total-time diastol (TotalTS) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,006$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum Total-time diastol (TotalTS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,990$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun Total-time sistol (ms) değeri ortalaması  $282,99\pm 26,02$ , G3-G4-G5 grubunun Total-time sistol (ms) değeri ortalaması  $285,63\pm 38,63$ , sağlıklı grubun Total-time sistol (ms) değeri ortalaması  $309,6\pm 19,66$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum Total-

time sistol (Total TSS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,001$ ). Sağlıklı grubunun interventriküler septum Total-time sistol (Total TSS) değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun interventriküler septum Total-time sistol (Total TSS) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,002$ ,  $p=0,005$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum Total-time sistol (Total TSS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,932$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun DEC-time (ms) değeri ortalaması  $69,94\pm 15,89$ , G3-G4-G5 grubunun DEC-time (ms) değeri ortalaması  $72,24\pm 17,06$ , sağlıklı grubun DEC-time (ms) değeri ortalaması  $65,55\pm 11,68$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum DEC-time (DECTS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,208$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun PHT (ms) değeri ortalaması  $21,62\pm 7,53$ , G3-G4-G5 grubunun PHT (ms) değeri ortalaması  $21,44\pm 5,90$ , sağlıklı grubun PHT (ms) değeri ortalaması  $18,63\pm 3,06$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum PHT (PHTS) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,083$ ). Veriler Tablo 4.32.'da gösterilmiştir. Grupların karşılaştırılması p değerleri ise Tablo 4.19.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.19. Hasta ve kontrol grupları arasında interventriküler septum Doku Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması**

		Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	p
E-s	Ort±SS	0,117±0,018	0,123±0,029	0,1±0,026	p1:0,626* p2:0,017* p3:0,001*
A-s	Ort±SS	0,048±0,007	0,057±0,019	0,067±0,025	p1:0,153* p2:0,0001* p3:0,047*
E/A-s	Ort±SS	2,51±0,6	2,23±0,39	1,69±0,75	p1:0,190* p2:0,0001* p3:0,001*
VK-s	Ort±SS	0,066±0,009	0,074±0,028	0,062±0,017	p1:0,261* p2:0,652* p3:0,035*
IVKT-s	Ort±SS	0,038±0,004	0,046±0,029	0,046±0,017	0,235*
IVRT-s	Ort±SS	0,037±0,008	0,033±0,007	0,037±0,01	0,132*
E Time-s	Ort±SS	102,63±17,55	101,33±18,16	93,02±24,75	0,126*
A Time-s	Ort±SS	71,35±8,23	69,83±17,50	72,12±17,79	0,830*
VK Time-s	Ort±SS	252,8±28,8	231,35±25,39	225,26±33,06	p1:0,015* p2:0,001* p3:0,680*
IVKT Time-s	Ort±SS	30,72±5,35	31,85±6,01	30,32±6,31	0,561*
IVRT Time-s	Ort±SS	22,73±2,79	23,08±4,18	24,03±4,16	0,362*
Total Diastol Time-s	Ort±SS	401,32±122,65	322,37±76,45	325,58±87,49	p1:0,006* p2:0,006* p3:0,99*
Total Sistol Time-s	Ort±SS	309,6±19,66	282,99±26,02	285,63±38,63	p1:0,002* p2:0,005* p3:0,932*
DEC Time-s	Ort±SS	65,55±11,68	69,94±15,89	72,24±17,06	0,208*
PHT-s	Ort±SS	18,63±3,06	21,62±7,53	21,44±5,90	0,083*

\*Tek Yönlü Varyans Analizi

p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

(E: E dalga hızı A: A dalga hızı E/A: E dalga hızının A dalga hızına oranı VK: Ventriküler kontraksiyon hızı IVKT: İzovolumetrik kontraksiyon hızı IVRT: İzovolumetrik relaksasyon hızı E-time: E dalga süresi A-time: A dalga süresi VK-time : Ventriküler kontraksiyon süresi IVKT-time: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı IVRT-time: İzovolumetrik relaksasyon zamanı DEC time: Deselerasyon zamanı PHT: Pressure half time)

#### 4.5.3.3. Sol ventrikül analizi

Çalışmada G1-G2 grubunun E velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,16\pm 0,03$ , G3-G4-G5 grubunun E velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,15\pm 0,04$ , sağlıklı grubun E velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,17\pm 0,03$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül E velositesi (ELV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,036$ ). Sağlıklı grubunun sol ventrikül E velositesi (ELV) değerleri ortalamaları G3-G4-G5 grubunun sol ventrikül E velositesi (ELV) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,038$ ), diğer grupların sol ventrikül E velositesi (ELV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun A velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,07\pm 0,01$ , G3-G4-G5 grubunun A velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,1\pm 0,15$ , sağlıklı grubun A velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,06\pm 0,01$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül A velositesi (ALV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,202$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun E/A oranı değeri ortalaması  $2,19\pm 0,62$ , G3-G4-G5 grubunun E/A oranı değeri ortalaması  $2,15\pm 0,95$ , sağlıklı grubun E/A oranı değeri ortalaması  $2,24\pm 0,75$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül E/A oranı değerleri (EA LV) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,911$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun VK velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,094\pm 0,025$ , G3-G4-G5 grubunun VK velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,079\pm 0,022$ , sağlıklı grubun VK velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,101\pm 0,025$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül VK velosite (VKLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,002$ ). Sağlıklı grubunun sol ventrikül VK velosite (VKLV) değerleri ortalamaları G3-G4-G5 grubunun sol ventrikül VK velosite (VKLV) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,002$ ), diğer grupların sol ventrikül VK velosite (VKLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun IVKT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,051\pm0,019$ , G3-G4-G5 grubunun IVKT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,061\pm0,029$ , sağlıklı grubun IVKT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,053\pm0,026$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül IVKT velositesi (IVKTLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,263$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun IVRT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,036\pm0,01$ , G3-G4-G5 grubunun IVRT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,036\pm0,01$ , sağlıklı grubun IVRT velositesi (cm/ms) değeri ortalaması  $0,039\pm0,012$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül IVRT velositesi (IVRTL) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,379$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun E-time (ms) değeri ortalaması  $94,56\pm27,25$ , G3-G4-G5 grubunun E-time (ms) değeri ortalaması  $87,81\pm19,22$ , sağlıklı grubun E-time (ms) değeri ortalaması  $104\pm14,59$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül E-time (ETLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,01$ ). Sağlıklı grubunun sol ventrikül E-time (ETLV) değerleri ortalamaları G3-G4-G5 grubunun sol ventrikül E-time (ETLV) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,007$ ), diğer grupların sol ventrikül E-time (ETLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun A-time (ms) değeri ortalaması  $58,45\pm12,38$ , G3-G4-G5 grubunun A-time (ms) değeri ortalaması  $65,16\pm24,75$ , sağlıklı grubun E-time (ms) değeri ortalaması  $66,03\pm16,61$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül A-time (ALV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,229$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun VK-time (ms) değeri ortalaması  $219,18\pm39,5$ , G3-G4-G5 grubunun VK-time (ms) değeri ortalaması  $220,51\pm39,42$ , sağlıklı grubun VK-time (ms) değeri ortalaması  $255,68\pm26,51$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül VK-time (VKTLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Sağlıklı grubunun sol ventrikül VK-time (VKTLV) değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun

sol ventrikül VK-time (VKTLV) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,0001$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül VK-time (VKTLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,988$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun IVKT-time (ms) değeri ortalaması  $33,27\pm 6,26$ , G3-G4-G5 grubunun IVKT-time (ms) değeri ortalaması  $34,19\pm 6,11$ , sağlıklı grubun IVKT-time (ms) değeri ortalaması  $28,41\pm 6,79$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül IVKT-time (IVKTTLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Sağlıklı grubunun sol ventrikül IVKT-time (IVKTTLV) değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun sol ventrikül IVKT-time (IVKTTLV) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,01$ ,  $p=0,001$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül IVKT-time (IVKTTLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,828$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun IVRT-time (ms) değeri ortalaması  $22,31\pm 1,55$ , G3-G4-G5 grubunun IVRT-time (ms) değeri ortalaması  $23,24\pm 3,19$ , sağlıklı grubun IVRT-time (ms) değeri ortalaması  $22,61\pm 1,61$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül IVRT-time (IVRTTLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,246$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun Total-time diastol (ms) değeri ortalaması  $321,22\pm 71,94$ , G3-G4-G5 grubunun Total-time diastol (ms) değeri ortalaması  $309,19\pm 71,39$ , sağlıklı grubun Total-time diastol (ms) değeri ortalaması  $391,73\pm 84,15$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül Total-time diastol (TotalTLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Sağlıklı grubunun sol ventrikül Total-time diastol (TotalTLV) değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun sol ventrikül Total-time diastol (TotalTLV) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,01$ ,  $p=0,001$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül Total-time diastol (TotalTLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,797$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun Total-time sistol (ms) değeri ortalaması  $282,45\pm 28,23$ , G3-G4-G5 grubunun Total-time sistol (ms) değeri ortalaması

283,39±41,76, sağlıklı grubun Total-time sistol (ms) değeri ortalaması 307,9±17,67 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül Total-time sistol (Total TSLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,002). Sağlıklı grubunun sol ventrikül Total-time sistol (Total TSLV) değerleri ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun sol ventrikül Total-time sistol (Total TSLV) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuş (p=0,006, p=0,007), G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül Total-time sistol (Total TSLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,992).

Çalışmada G1-G2 grubunun DEC-time (ms) değeri ortalaması 63,45±13,89, G3-G4-G5 grubunun DEC-time (ms) değeri ortalaması 69,06±17,34, sağlıklı grubun DEC-time (ms) değeri ortalaması 58,65±10,94 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül DEC-time (DECTLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,018). Sağlıklı grubunun sol ventrikül DEC-time (DECTLV) değerleri ortalamaları G3-G4-G5 grubunun sol ventrikül DEC-time (DECTLV) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş (p=0,013), diğer grupların sol ventrikül DEC-time (DECTLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Çalışmada G1-G2 grubunun PHT (ms) değeri ortalaması 18,51±4,31, G3-G4-G5 grubunun PHT (ms) değeri ortalaması 20,33±5,11, sağlıklı grubun PHT (ms) değeri ortalaması 17,54±3,02 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül PHT (PHTLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,032). Sağlıklı grubunun sol ventrikül PHT (PHTLV) değerleri ortalamaları G3-G4-G5 grubunun sol ventrikül PHT (PHTLV) değerleri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş (p=0,028), diğer grupların sol ventrikül PHT (PHTLV) değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Veriler Tablo 4.20.'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.20. Hasta ve kontrol grupları arasında sol ventrikül Doku Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması**

		Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 n:35	p
E-LV	Ort±SS	0,17±0,03	0,16±0,03	0,15±0,04	p1:0,820* p2:0,038* p3:0,148*
A-LV	Ort±SS	0,06±0,01	0,07±0,01	0,1±0,15	0,202*
E/A-LV	Ort±SS	2,24±0,75	2,19±0,62	2,15±0,95	0,911*
VK-LV	Ort±SS	0,101±0,025	0,094±0,025	0,079±0,022	p1:0,454* p2:0,002* p3:0,052*
IVKT-LV	Ort±SS	0,053±0,026	0,051±0,019	0,061±0,029	0,263*
IVRT-LV	Ort±SS	0,039±0,012	0,036±0,01	0,036±0,01	0,379*
E Time-LV	Ort±SS	104±14,59	94,56±27,25	87,81±19,22	p1:0,190* p2:0,007* p3:0,397*
A Time-LV	Ort±SS	66,03±16,61	58,45±12,38	65,16±24,75	0,229*
VK Time-LV	Ort±SS	255,68±26,51	219,18±39,5	220,51±39,42	p1:0,0001* p2:0,0001* p3:0,988*
IVKT Time-LV	Ort±SS	28,41±6,79	33,27±6,26	34,19±6,11	p1:0,01* p2:0,001* p3:0,828*
IVRT Time-LV	Ort±SS	22,61±1,61	22,31±1,55	23,24±3,19	0,246*
Total Diastol Time-LV	Ort±SS	391,73±84,15	321,22±71,94	309,19±71,39	p1:0,001* p2:0,0001* p3:0,797*
Total Sistol Time-LV	Ort±SS	307,9±17,67	282,45±28,23	283,39±41,76	p1:0,006* p2:0,007* p3:0,992*
DEC Time-LV	Ort±SS	58,65±10,94	63,45±13,89	69,06±17,34	p1:0,402* p2:0,013* p3:0,263*
PHT-LV	Ort±SS	17,54±3,02	18,51±4,31	20,33±5,11	p1:0,654* p2:0,028* p3:0,202*

\*Tek Yönlü Varyans Analizi

p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

(E: E dalga velositesi A: A dalga velositesi E/A: E dalga velositesinin A dalga velositesine oranı VK: Ventriküler kontraksiyon velositesi IVKT: İzovolümetrik kontraksiyon velositesi IVRT: İzovolümetrik relaksasyon velositesi E-time: E dalga süresi A-time: A dalga süresi VK-time : Ventriküler kontraksiyon süresi IVKT-time: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı IVRT-time: İzovolümetrik relaksasyon zamanı DEC time: Deselerasyon zamanı PHT: Pressure half time)

#### 4.5.3.4. Myokard performans indeksi analizi

Çalışmada G1-G2 grubunun sağ ventrikül myokard performans indeksi (MPI/RV) değeri ortalaması 0,36±0,47, G3-G4-G5 grubunun sağ ventrikül myokard performans indeksi (MPI/RV) değeri ortalaması 0,30±0,07, sağlıklı grubun sağ

ventrikül myokard performans indeksi (MPI/RV) değeri ortalaması  $0,23\pm 0,03$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül myokard performans indeksi (MPI/RV) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,205$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun interventriküler septum myokard performans indeksi (MPI/S) değeri ortalaması  $0,24\pm 0,05$ , G3-G4-G5 grubunun interventriküler septum myokard performans indeksi (MPI/S) değeri ortalaması  $0,25\pm 0,05$ , sağlıklı grubun interventriküler septum myokard performans indeksi (MPI/S) değeri ortalaması  $0,22\pm 0,04$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum myokard performans indeksi (MPI/S) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,012$ ). Sağlıklı grubunun interventriküler septum myokard performans indeksi (MPI/S) ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun interventriküler septum myokard performans indeksi (MPI/S) ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,048$ ,  $p=0,012$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının interventriküler septum myokard performans indeksi (MPI/S) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,857$ ).

Çalışmada G1-G2 grubunun sol ventrikül myokard performans indeksi (MPI/LV) değeri ortalaması  $0,26\pm 0,06$ , G3-G4-G5 grubunun sol ventrikül myokard performans indeksi (MPI/LV) ) değeri ortalaması  $0,27\pm 0,08$ , sağlıklı grubun sol ventrikül myokard performans indeksi (MPI/LV) değeri ortalaması  $0,2\pm 0,03$  saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül myokard performans indeksi (MPI/LV) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Sağlıklı grubunun sol ventrikül myokard performans indeksi (MPI/LV) ortalamaları G1-G2 ve G3-G4-G5 grubunun sol ventrikül myokard performans indeksi (MPI/LV) ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0,001$ ,  $p=0,0001$ ), G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül myokard performans indeksi (MPI/LV) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,849$ ). Veriler Tablo 4.21.'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.21. Hasta ve kontrol grupları arasında myokard performans indeksi değerlerinin karşılaştırılması**

		Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 N:35	p
MPI/RV	Ort±SS	0,23±0,03	0,36±0,47	0,30±0,07	0,205*
MPI/S	Ort±SS	0,22±0,04	0,24±0,05	0,25±0,05	p1:0,048* p2:0,012* p3:0,857*
MPI/LV	Ort±SS	0,2±0,03	0,26±0,06	0,27±0,08	p1:0,001* p2:0,0001* p3:0,849*

\*Tek Yönlü Varyans Analizi

p1: Sağlıklı / G1-G2 p2: Sağlıklı / G3-G4-G5 p3: G1-G2 / G3-G4-G5

(MPI<sub>RV</sub>: Sağ ventrikül myokard performans indeksi , MPI<sub>S</sub>: İnterventriküler septum myokard performans indeksi, MPI<sub>LV</sub>: Sol ventrikül myokard performans indeksi

#### 4.5.3.5. Sağ - sol ventrikül Pulsed Doppler ve Doku Doppler

##### ekokardiyografik değerlendirmede erken ventriküler dolun hızı velosite oranlarının analizi

Çalışmada G1-G2 grubunun sağ ventrikül E/E'(E Triküspit/ERV) oran değeri ortalaması 4,45±1,37, G3-G4-G5 grubunun sağ ventrikül E/E'(E Triküspit/ERV) oran değeri ortalaması 4,93±1,48, sağlıklı grubun sağ ventrikül E/E'(E Triküspit/ERV) oran değeri ortalaması 4,34±1,11saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sağ ventrikül E/E'(E Triküspit/ERV) oran değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,165).

Çalışmada G1-G2 grubunun sol ventrikül E/E'(E Mitral/ELV) oran değeri ortalaması 5,88±0,99, G3-G4-G5 grubunun sol ventrikül E/E'(E Mitral/ELV) oran değeri ortalaması 6,76±1,94, sağlıklı grubun sol ventrikül E/E'(E Mitral/ELV) oran değeri ortalaması 6,31±1,34 saptandı. Sağlıklı, G1-G2 ve G3-G4-G5 gruplarının sol ventrikül E/E'(E Mitral/ELV) oran değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,066). Veriler Tablo 4.22.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.22. Hasta ve kontrol grupları arasında sağ ve sol ventrikül E/E' oranı değerlerinin karşılaştırılması**

		Sağlıklı n:30	G1-G2 n:31	G3-G4-G5 N:35	p
E Triküspit/ERV	Ort±SS	4,34±1,11	4,45±1,37	4,93±1,48	0,165
E Mitral/ELV	Ort±SS	6,31±1,34	5,88±0,99	6,76±1,94	0,066

\*Tek Yönlü Varyans Analizi

#### **4.6. OLGULARIN GFR, SİSTATİN C, PARATHORMON, FOSFOR, KALSİYUM, FRAKSİYONEL EKSKRESYON FOSFOR ORANI DEĞERLERİ İLE FGF-23 VE KLOTHO ARASINDAKİ KORELASYON DEĞERLENDİRMESİ**

Hasta ve sağlıklı gruplar beraber değerlendirildiğinde tüm olguların FGF-23, Klotho, GFR, sistatin C, PTH, P, Ca, FE fosfor oranı değerlerinin Pearson testi ile korelasyon analizi yapıldı.

FGF-23 ile; Klotho (r:0,643 p:0,0001), sistatin C (r:0,217 p:0,034), PTH (r:0,312 p:0,002), P (r:0,325 p:0,001) arasında pozitif yönlü istatistiksel anlamlı korelasyon varken GFR (r: -0,323 p:0,001) ile arasında negatif yönlü istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı. D vitamini (r:0,72 p:0,483) ve FE fosfor ( r:0,158 p:0,124) ile FGF-23 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Klotho ile; FGF-23 (r:0,643 p:0,0001) ile arasında pozitif yönlü istatistiksel anlamlı korelasyon varken GFR (r:0,188 p:0,067), sistatin C (r:-0,188 p:0,066), PTH (r:-0,087 p:0,401), D vitamini (r:-0,107 p:0,301), P (r:-0,004 p:0,97) ve FE fosfor (r:-0,4 p:0,697) ile anlamlı korelasyon saptanmadı. Veriler Tablo 4.23.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.23. FGF-23 ve Klotho'nun GFR, sistatin C, PTH, P ve FE fosfor oranı değerleri ile korelasyon analizi**

		<b>FGF-23</b>	<b>Klotho</b>
<b>Klotho</b>	r	0,643	-
	p	<b>0,0001</b>	-
<b>GFR</b>	r	-0,323	0,188
	p	<b>0,001</b>	0,067
<b>Sistatin C</b>	r	0,217	-0,188
	p	<b>0,034</b>	0,066
<b>PTH</b>	r	0,312	-0,087
	p	<b>0,002</b>	0,401
<b>D vitamini</b>	r	0,72	-0,107
	p	0,483	0,301
<b>P</b>	r	0,325	-0,004
	p	<b>0,001</b>	0,97
<b>FE fosfor</b>	r	0,158	-0,4
	p	0,124	0,697

## 5.TARTIŞMA

### 5.1 DEMOGRAFİK VERİLERİN VE LABORATUAR VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kronik böbrek hastalığı; böbrek fonksiyonlarının birçok nedene bağlı olarak kalıcı ve ilerleyici şekilde bozulması olarak tanımlanmaktadır (4). Progresif seyirli ve yıkıcı bir hastalık olması, çocukluk çağında gelişen kronik böbrek hastalığının aynı zamanda bir halk sağlığı problemi olduğunu göstermektedir. Ülkemizde yıllık insidansı kızlarda milyonda 9,7 iken erkeklerde 12,2' dir ve Amerika' da 14 yaş altı KBH olan çocuklar için bildirilen yaşam süresi diyaliz tedavisi altında 21,7 (19) yıl iken, nakil olmuş olanlar için 57,8 yıldır (1) (2) (3). Mortalite oranlarının bu yaş grubunda temel nedeninin kardiyovasküler sistem hastalıkları olduğu gösterilmiştir. Kardiyomiopati, ventriküler hipertrofi, hipertansiyon, aritmi, kapak hastalıkları, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm başlıca ölüm nedenlerini oluşturmaktadır (503). Çalışmamızda en önemli mortalite nedeni olan kardiyovasküler sistemin fonksiyon bozukluğunun evreler arasındaki farklılığı ve patofizyolojisinde yeni bir marker olarak tanımlanmış olan FGF-23 ve Klotho ile bu bulguların ilişkisi araştırıldı.

Çalışmamıza 3 - 18 yaş arasındaki kronik böbrek hastalığı tanımlı çocuklar dahil edilmiş olup yaş ortalaması G1-G2 grubu için 10,45 yıl, G3-G4-G5 grubu için 9,17 yıl olarak saptandı. İtalya' da yapılmış olan epidemiyolojik bir çalışmada 6,9 yıl, ülkemizde 2008 yılında çok merkezli yapılmış olan çalışmada ise 7,6 yıl olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda yaş ortalamalarının literatüre göre daha yüksek olmasının nedeninin; hastalığın tedavi ve takibinin sıkı ve kontrollü olarak yapılması ile komplikasyon gelişiminin önlenmesi sonucunda, mortalitenin geciktirilmesi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın cinsiyetler arası dağılımında kızların erkeklere oranı 1:3,2 şeklinde rapor edilmektedir (19). Başka bir çalışmada ise kızlarda %54, erkeklerde ise %57 oranında kronik böbrek hastalığı olduğu gösterilmiştir (504). Ülkemizde çok merkezli yapılan bir çalışmada ise kızlarda %43,6, erkeklerde %56,4 oranları bildirilmiştir. Çalışmamızda kız/erkek oranları tüm hastalar değerlendirildiğinde %40,23/%59,77 olarak saptandı. Literatürle uyumlu şekilde saptadığımız, erkeklerde kronik böbrek hastalık sıklığının kızlara oranla fazla

olmasının nedeninin, konjenital üriner sistem hastalıklarının erkek cinsiyette sıklıklığının fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kronik inflamasyon, enfeksiyon ve üremiye ikincil olarak gelişen beslenme bozukluğu çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğine neden olmaktadır. Boy, kilo ve vücut kitle indekslerinde yaşlarına göre uygun persantil eğrilerini yakalayamadıkları birçok çalışmada bildirilmiştir (36) (463). Çalışmamızda boy, kilo ve vücut kitle endeksleri değerlendirildiğinde kronik böbrek hastalığı olan gruplarda anlamlı derece düşük değerler saptanmıştır.

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda kalp atım hızı değerlendirildiğinde sağlıklı çocuklara göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (505). Ancak diyaliz grupları ile yapılmış olan çalışmalarda özellikle diyaliz alan grupta kalp atım hızının arttığı bildirilmektedir (506). Çalışmamızda kalp atım hızı açısından hasta grupları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Kronik böbrek hastalığında vasküler yapının bozulması, inflamatuvar sitokinlerin artması, böbreğin süzücü gücünün azalması ile meydana gelen elektrolit düzensizliği ve kan hacmi değişiklikleriyle gelişen hemodinamik bozukluklar hipertansiyona ve kardiyovasküler sistemde disfonksiyonun başlamasına neden olmaktadır. Ayrıca erişkin yaş gruplarında hipertansiyonun varlığı ventriküler hipertrofi ile ilişkili bulunmuşken çocuklarda yapılan çalışmalarda direkt olarak sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili saptanmamıştır yalnızca son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi halinde hipertansiyon veya düzensiz tansiyon takibinin ventriküllerde hipertrofiyi artırdığı gösterilmiştir (425). 2008 yılında yapılmış olan bir çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında sistolik ve diastolik tansiyon değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamışken (424); 2015 yılında yapılmış olan başka bir çalışmada hasta grubun yalnızca diastolik tansiyon değerlerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır (507). 2016 yılında yapılmış olan bir çalışmada ise hastaneye ilk başvuruda kronik böbrek hastalığı olan çocukların %40' ında yüksek sistolik ve diastolik tansiyon değerleri saptandığı bildirilmiştir (508). Çalışmamızda hasta grubunun % 50,09' u hipertansiyon saptandı ve hasta grubunun kontrol grubuna göre hem sistolik hem de diastolik tansiyon değerlerinin anlamlı yüksek olduğu bulundu.

Kronik böbrek hastalığında; böbrek fonksiyonları progresif ilerleyici şekilde hasarlanmakta olup, hastalığın seyri boyunca elektrolitler ile suyun emilim ve atılım düzeninde bozulmalar meydana gelmektedir. Üre, kreatinin, sistatin c, fosfor gibi değerlerde artış görülürken, kalsiyum ve albumin gibi değerlerde azalma meydana gelmektedir. Vücutta kronik şekilde devam etmekte olan inflamasyon akut faz reaktanı olan albumini baskılamaktadır. Kronik böbrek hastalığında artan inflamasyon süreçleri hem bir kan proteini olan hem de antioksidan özelliklere sahip olan albuminde azalmaya ve damar duvarındaki hasarlanmaya katkı sağlamaktadır. Artan fosfor ve kalsiyumxfosfor değerleri ise vücutta yumuşak doku kalsifikasyonuna neden olmaktadır ve bu durumun vasküler disfonksiyonla pozitif ilişkisinin olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere göre hasta grubunda düşük albumin, kalsiyum ve GFR değerleri ile yüksek üre, sistatin c, fosfor ve kalsiyumxfosfor değerleri olduğu gösterilmiştir (426) (509). Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre üre, kreatinin, sistatin c, fosfor ve magnezyum değerlerinde artış saptanırken kalsiyum ve albumin değerlerinde azalma saptanmış, potasyum ve sodyum değerleri arasında farklılık saptanmamıştır. Sistatin c değerindeki azalmanın tüm gruplar arasında anlamlı farklılığı saptanırken; kreatinin değerinde sağlıklı grup ile G1-G2 kronik böbrek hastalığı başlangıç evresi olan grupta bu farklılığın saptanmamış olması, bize sistatin c değerinin böbrek fonksiyonları tayininde kreatinin değerinden daha duyarlı ve özgül bir değer olduğunu ve hastalığın ilk evrelerinde böbrek fonksiyonlarındaki az miktardaki bozulmayı ayırt edebildiğini göstermektedir. Ayrıca sodyum ve potasyum değerlerinde farklılık olmaması tedavi protokolünün kontrollü ve tam uyumla gerçekleştiğini bize göstermektedir.

Vücuttaki inflamasyonun göstergelerinden olan C-reaktif protein (CRP); kronik böbrek hastalığında artmaktadır. Hastaneye ilk başvuruların değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %40' ının CRP değerinin 4mg/L üzerinde olduğu bildirilmiştir. Erişkin yaş grubu için bu düzeylerde CRP değerlerinin kardiyovasküler hastalıklar için orta derecede risk faktörü olduğu bilinmektedir (510) (511). Çalışmamızda CRP değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmış olup, hasta grubunda daha yüksek değerler gözlenmiştir. Sağlıklı grup ile hastalıklı gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark varken, hasta grupları arasında anlamlı farklılığın

olmaması bize renal patofizyolojik sürecin vücutta yangısal olarak inflamasyonu başlattığını, sonrasında ise benzer düzeylerde devam ettiğini ve evreler arasında hastalık sürecinin ilerlemesiyle major bir inflamatuvar cevabın oluşmadığını göstermektedir. Bir diğer inflamasyon belirteci olan sedimentasyon, kan hücrelerindeki çökme hızının ölçümü ile elde edilmektedir ve kan içerisinde artan inflamatuvar proteinler, hücrelere yapışarak sedimentasyondaki çökmeyi hızlandırmaktadır. Kronik inflamatuvar yanıt oluşturan hastalıklarda sedimentasyon yükseliği görülmektedir (512). Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, ortalama ve ortanca değerleri incelendiğinde evre ilerledikçe sedimentasyon değerlerinde artış görülmektedir. Bu durumu mevcut kronik hastalığın beraberiyile gelen inflamatuvar sürecin bir yansıması olarak değerlendirebiliriz; ancak kesin olarak sonuca varabilmek için sayı olarak daha yüksek örnekleme çalışmaları tekrarlanmalıdır.

Kronik böbrek hastalığı seyirinde, tübül hücrelerinde meydana gelen hasarlanma sonucu bikarbonat metabolizmasında bozukluk meydana gelmektedir. KBH' nin özellikle son evrelerinde bikarbonat kaybı ile seyreden metabolik asidoz sık görülmekte olup, primer hastalığı tübül hücrelerinden kaynaklanan kronik böbrek hastalığında ise hastalığın erken evrelerinden itibaren görülebildiği bildirilmiştir (513) (514). Çalışmamızda pH değerlerinde anlamlı farklılık saptanmazken, bikarbonat değerlerinde özellikle ilk ve son evrelerden oluşan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmış olması, hastalık sürecinin ilerlemesi ile bikarbonat metabolizmasında bozulmanın daha şiddetli olduğunun bir kanıtı olarak görülebilir.

Kronik böbrek hastalığında; beslenme yetersizliğine bağlı demir eksikliği sıklığının fazla olmasına rağmen inflamatuvar aktivitelerde artışa bağlı akut faz reaktanı olan ferritin düzeylerinde yükselme görülmektedir. 2012 (515) ve 2014 (516) yıllarında yapılmış olan çalışmalarda da belirtildiği gibi bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu şekilde hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek değerler saptanmış olup, hastalığın ilk evresi ile fark görülmez iken son evrelerde farkın belirginleşmesi, inflamatuvar sürecin son evrelerde hızlandığını bize göstermektedir. Demir replasman tedavilerinden dolayı serum demir düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark olmasa da değerler incelendiğinde evre ilerledikçe demir düzeyinin azaldığı görülmektedir.

Kronik böbrek hastalığı seyrinde özellikle evre 3 (G3)' ten sonra serum fosfatının glomerüler atılımının azalmasına bağlı olarak vücuttaki düzeyinde artış meydana gelmesi ile bir takım hormonal değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir. Fosfat metabolizmasında yeni bir pencere olan FGF-23 ile PTH ve D-vitamini ilişkisini değerlendirecek olursak; serum fosfat düzeyindeki artış ile beraber uyarılan osteoblastlardan FGF-23 salgılanmaktadır. FGF-23, grubundaki diğer büyüme faktörlerinden farklı olarak, bağlanma bölgesinde heparan sülfattan fakir gruplar içermesinden dolayı hem reseptörüne bağlanmak için bir kofaktöre ( $\alpha$ -klotho) ihtiyaç duymakta hem de hedef doku olarak uzak dokularda etki edebilmektedir, yani hormonal etki gösterebilmektedir. FGF-23; böbrek proksimal tübülünde Na-Pi-I<sub>1a</sub> ve I<sub>1c</sub> taşıyıcısını inhibe ederek fosforun böbrekten geri emilimini azaltır, distal tübülde  $1\alpha$ -hidroksilazı inhibe,  $24$ -hidroksilazı aktive ederek aktif D vitamini düzeyini azaltarak barsak üzerine dolaylı olarak etki eder, villuslardan kalsiyum ve fosfor emilimini azaltır. Aynı zamanda paratiroid bezde PTH salgılanmasını uyararak serum PTH düzeyinin artışını destekler (517) (518).  $\alpha$ -Klotho ise özellikle böbrek distal tübülde, koroid pleksus, paratiroid bez ve kemik dokuda üretilen hem membrana bağlı hem de soluble formu bulunabilen bir proteindir. FGF-23' ün reseptörüne bağlanmasını sağlayarak hücre içi sinyal dizisini aktifleştirilmesini sağlamaktadır. Klotho eksikliğinin klinik bir örnekleme olan kronik böbrek hastalığında, böbreğin fonksiyonel kitlesinin azalmasına bağlı olarak klotho düzeylerinde azalma meydana gelmekte ve klotho eksikliğinde FGF-23' ün dokularda inflamatuvar ve patolojik yeniden şekillenme etkileri görülmektedir (241). Parathormon; serum fosforunun artması ile paratiroid bezinin uyarılması sonucu artarak böbrekten kalsiyum tutulmasını ve fosforun atılmasını uyarmaktadır (519). Kronik böbrek hastalığının takibi boyunca görülen sekonder hiperparatiroidizm, D vitamini eksikliği ve FGF-23 düzeylerinin erken evrelerden itibaren artışı, patofizyolojik olarak gelişen bu basamakların klinik göstergesidir (331) (345) (520) (521) (522) (523) (524). Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde PTH düzeylerinde hasta grubunda ve evreler arasında anlamlı farklılık saptanmış olup, evre ilerledikçe parathormon düzeylerinin arttığını görmekteyiz. Ancak D vitamini için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. D vitamini değerlerinin, gruplar arasında incelendiğinde azaldığının görülmekte olduğu, D vitamini eksikliği kriterlerini

karşılamıyor olması ve istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmamasını tedavi protokollerinin doğru ve uyum içinde uygulanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda FGF-23 değerlerinin evre ilerledikçe artış göstermesi ve Klotho değerlerinin ise azalma eğilimde olup istatistiksel anlamlı farklılığın saptanması, literatürdeki prelinik ve klinik yeni araştırmaları desteklemektedir. Özellikle sağlıklı grup ile hasta grupları arasında anlamlı farklılığın olması; patolojik sürecin böbreğin fonksiyonel kapasitesinde meydana gelen bozulma sonucu laboratuvar tetkiklerinde oluşacak düşme saptanmadan, erken evrelerden itibaren başladığını ve inflamatuvar etkilerinin oluştuğunu göstermektedir.

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde dislipidemi açısından yeterli araştırmanın olmadığı görülmektedir. Erişkinlerin de dahil edildiği bir çalışmada ateroskleroz ve kardiyovasküler sistem hastalıkları açısından dislipideminin patofizyolojisi ve önemi net olarak gösterilmektedir (525). Diyaliz alan hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %70 ile %90 'ı arasında değişen oranlarda dislipidemi saptandığı bildirilmiştir (526). Çalışmamızda kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Özellikle son evrelerde anlamlı yüksek değerlerin saptanmış olması, ileri evre kronik böbrek hastalığı nedeniyle takip edilen çocukların vasküler hasarlanmaya daha yatkın olduklarını ve o yönden takip altında olmaları gerektiğini bize göstermektedir.

Kronik böbrek hastalığı evrelerini değerlendiren çalışmalar incelendiğinde, pro-BNP düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Bu artışın nedeni olarak artan basınç ve volüm yüküne ikincil olarak geliştiği ilk planda düşünülmüş ancak diyaliz hastalarında yapılan araştırmalarda diyaliz sonrası volüm kontrol altında olsa dahi pro-BNP artışının devam etmesi aslen bu durumun kardiyak fonksiyon bozukluğu ve ventriküler hipertrofiye bağlı olduğunu göstermiştir. Son dönem böbrek yetmezliği ile takip edilen hastalar değerlendirildiğinde pro-BNP değerleri ile sol ventriküler hipertrofi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmış olup özellikle diyaliz tedavisi alan çocuklarda önemli bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (527) (528) (529). Ekokardiyografik değerlendirmelerinde, volüm yükü düşünülmeyen hastalarımızda evrenin ilerlemesi ile pro-BNP düzeylerinde artış olduğu saptanmış

olup bu durumun diyastolik disfonksiyon ve ventriküler hipertrofi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Troponin-T değeri, kardiyovasküler hastalığı olan veya olmayan popülasyonda, kardiyovasküler mortaliteyi bağımsız şekilde gösteren önemli bir markerdir. Kronik böbrek hastalığında en önemli ve mortal olan kardiyovasküler komplikasyonların değerlendirmesinde büyük öneme sahiptir (530). Bu durumun böbrekte hasarlanma sürecinin artışı ile azalan troponin-T atılımı olduğu başlangıçta düşünülse de, Amerikan Kalp Derneği tarafından yapılmış olan çalışmalara göre bozulmuş renal eliminasyonun, yükselen kardiyak troponin-T düzeylerinin arkasındaki ana faktör olmadığı, kalpte meydana gelen değişikliklere ikincil ve glomerüler filtrasyon hızından bağımsız olarak yükseldiği gösterilmiştir ve kardiyak troponin konsantrasyonları yüksek olan tüm hastalarda kapsamlı tanısal çalışmanın önemi vurgulanmıştır (531). Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre troponin-T değerlerinde artış olduğunu ve özellikle ileri evrede diğer gruplara göre belirgin farklılığın olmasını kardiyovasküler sistemdeki patolojik değişikliklerin artışı ve eliminasyondaki azalmanın belirginleşmesi ile şiddetlendiğini düşünmekteyiz.

Fraksiyonel eksresyonel fosfor oranı; glomerülde filtre olup idrarla atılan fosfor oranını temsil eder. Tübüler fonksiyonların durumunu gösteren bir değer olup kronik böbrek hastalığında artan fosfatürik hormonlar nedeniyle artış gözlenmektedir (409). Çalışmamızda ileri evre hastalığı olan grupta en yüksek oran saptanmış olup, hastalığın başlangıç evresinde sağlıklı gruba göre daha düşük oran saptanmıştır. Brunner hipotezine göre hastalık patofizyolojisinin gelişmesi aşamasında sağlam kalan nefronların çalışma kapasitelerini artırması ile böbreğin fonksiyonları bir süre normal şekilde devam etmektedir. Tedavi protokülünde potasyumdan fakir diyetle beslenme önerileri bulunması sebebiyle böbrek fonksiyonu normal; ancak diyetle alımın azalması ile atılım da azalmış olduğunu ve böylelikle ileri evrede potasyumdan fakir diyetle beslenme uygulansa dahi artan PTH ve FGF-23' ün etkileri ile fosfor atılımının arttığını düşünmekteyiz.

Kronik böbrek hastalığında vücuttaki yaygın inflamasyon, yetersiz beslenmeye bağlı demir eksikliği, eritropoietin eksikliği, pıhtılaşma faktörlerinin kaybına bağlı platelet sayısı normal olmasına rağmen gelişen tromboza eğilim, üremi ve metabolik asidoz sonucu gelişen trombosit fonksiyon bozukluğu gibi hematolojik

komplasyonlar meydana gelmektedir. Anemi temelde böbrekten üretilen eritropoietinin azalması ile ilişkilidir ancak yetersiz beslenme, üremi ve kronik inflamasyon bu durumu desteklemektedir (532). Amerikan Renal Veri Sistemi' nin taramalarına göre; son dönem böbrek yetmezliği hastalarının ortalama hemoglobin değerleri 11g/dl ve altında olup, hemodiyaliz alan grupta %54 oranında anemi saptanmıştır (533). Başka bir çalışmada ise Evre 5 kronik böbrek hastalığı olan 0-19 yaş arası çocuklarda diyaliz tedavisi öncesinde ortalama hemoglobin değerinin 9,1g/dl ve altında olduğu gösterilmiştir (503). İlerleyici böbrek hasarı ve inflamasyon ile total lökosit düzeyinde artış ve lenfosit hakimiyeti ile beraber, özellikle ileri evre kronik böbrek hastalığında trombosit sayılarında azalma bildirilmektedir. 2017 yılında yapılmış olan başka bir çalışmada ise trombosit sayıları açısından hasta ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (534). Çalışmamızda hasta gruplarında sağlıklı gruba göre total lökosit sayısında özellikle lenfosit hakimiyeti olacak şekilde artış gözlenmiştir. Bu farklılık, sağlıklı grup ile hasta grupları arasında anlamlı iken, başlangıç ve ileri evre hasta grupları karşılaştırıldığında anlamlı saptanmamıştır. Bu bağlamda inflamatuvar sürecin lökositler üzerine olan etkisinin, sağlıklı duruma göre patolojik düzeyde olduğunu; ancak evreler arasında belirgin farklılık oluşturacak kadar fazla olmadığını göstermektedir. Hemoglobin değerlerinin literatürle uyumlu şekilde evre ilerledikçe azalmakta olduğu ve hematokrit değerlerindeki azalma ile desteklendiği görüldü. Trombosit sayısında ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Demir eksikliği saptanmamış olan hasta ve kontrol grubu için ortalama eritrosit hacmi değerleri arasında anlamlı farklılık olmaması ve anemik hemoglobin değerleri olması sebebiyle, eritrosit dağılım hacminde artış olması beklediğimiz bir sonuç olup bu verilerin birbirini desteklediğini düşünmekteyiz.

Vasküler yapının bütünlüğünün bozulması ve yağlı birikim ile başlayan aterosklerozun klinik olarak tayini amacıyla karotis arterlerin intima media kalınlık ölçümleri yapılmaktadır. Erken evre aterosklerozda, lümen çapı azalmadan birikim görülebilmekte olup klinik olarak ölçüm yapıldığında orta ve ileri evre ateroskleroz saptanmaktadır (535). Aterom plakları çocukluk çağından itibaren gelişmeye başlar ve bu dönemlerde mevcut olan risk faktörleri ile bu gelişim hızlanmaktadır (536). Damar duvarında ilk olarak vazodilatör fonksiyonlarda bozulma ve duvar

kalınlığında artış meydana gelmektedir (537) (538). Çocukluk çağında tanı almış olan 39 son dönem böbrek yetmezliği tanılı hasta üzerinde uzun süreli yapılan kontrollerde, karotis arter intima media kalınlıklarının arttığı bildirilmiştir (539). Yine 31 hasta ile yapılan başka bir çalışmada, hasta grubunda sistolik tansiyon yüksekliği ile ilişkili karotis intima media kalınlığında artış bildirilmiştir (540). Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada ise son dönem böbrek yetmezliği olan çocuklarda karotis arter intima media kalınlığının arttığı bildirilmiştir (541). Çalışmamıza dahil edilen çocukların sağ ve sol karotis arter intima media kalınlıkları değerlendirildi ve hasta gruplarında sağlıklı gruba göre anlamlı artış saptandı. Grupların kendi içinde karşılaştırmasında ise başlangıç ve ileri evre böbrek yetmezliği gruplarının sağlıklı grup değerlerine göre yüksek olduğu görülürken, kendi aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç bize mevcut hastalık sürecinden etkilenmenin evrenin ilerlemesi ile ilişkisinin kurulamadığını; ancak bu hastalığın varlığının tek başına aterosklerozis gelişimi için mutlak bir etyolojik faktör olduğunu göstermektedir.

## **5.2. EKOKARDİYOĞRAFİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Kronik böbrek hastalığına sahip olan çocukların başlıca mortalite nedeni kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır. Sol ventrikül hipertrofisi, KBH tanılı çocuklarda hastalığın seyrinde en sık görülen kardiyak patolojidir (456) (457) (458). KBH ile ilişkili kardiyomiyopati hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve miyokardiyal fibrozis ile ilişkili risk faktörleri üç kategoriye ayrılabilir: ön yüke bağlı faktörler (hacim aşırı yüklenmesi), art-yüke bağlı faktörler (aşırı basınç yükü) ve KBH ile ilişkili hemodinamik olmayan faktörler (kardiyomiyopati) (208). Ön-yük ile ilgili faktörler intravasküler hacmin genişlemesi, anemi ve hemodiyaliz için oluşturulan yüksek akışlı arteriyovenöz fistülleri içerir. Art-yük ile ilgili faktörler arasında sistemik arteriyel direnç (sistolik ve diyastolik hipertansiyon) ve azalmış büyük damar kompliyansı (vasküler kalsifikasyon), miyokardiyal hücre kalınlaşması ve konsantrik sol ventriküler yeniden şekillenmesi bulunmaktadır. Patolojik kardiyak yeniden şekillenme yani sol ventriküler hipertrofisi, miyokardiyal fibrozis ve vasküler kalsifikasyon; genel popülasyondaki prevalansı %15-21 olup ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda ise %90'dır (344). FGF-23 için spesifik bir ko-

reseptör olan  $\alpha$ -klotho, insan ve kemirgen kalplerinde eksprese edilmediğinden (210) (313) (335), endokrin etkili FGF23'ün kardiyovasküler sistem üzerindeki doğrudan etkilerinin olabileceği ilk yıllarda düşünülmemiştir. Bununla birlikte, kardiyovasküler hastalık patolojilerinin nedenleri birçok faktörle ilişkili olup FGF-23 ün, KBH'nda SVH'nin ilerlemesi için yeni bir aracı olarak etki ettiği ilk kez 2008 yılında değerlendirilmiştir (345). Son yıllarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, insanlarda ve kemirgenlerde meydana gelen patolojik durumlarda endokrin etkili FGF-23'ün, kardiyak yeniden şekillenme ve endotel disfonksiyonu arasında pozitif ilişkiler olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çalışmada Faul ve arkadaşları ilk kez FGF-23'ün in vitro şekilde neonatal sıçan kardiyomiyositleri üzerinde hipertrofik büyümede etkisi olduğunu ve in vivo olarak FGFR'ye bağımlı ancak  $\alpha$ -klotho'dan bağımsız bir şekilde SVH'ni doğrudan indüklediğini ortaya koymuştur (210). Grabner ve ark. FGFR4 izoformunu kalpte FGF-23'ün  $\alpha$ -klotho olmadan pro-hipertrofik etkisine aracılık eden spesifik FGFR olarak tanımladı (347). Son yıllarda yapılan çalışmalar, kardiyak yeniden şekillenmenin gelişiminde dolaşımdaki artmış FGF23'ün rolünü KBH (210) (348) (349) (350) (351) (352) (353) ve son dönem böbrek hastalığı (SDBY) olan hastalarda kapsamlı bir şekilde göstermiştir (210) (345) (354). Sağlıklı bireylere göre 1000 kata kadar daha yüksek serum seviyelerine ulaşma, FGF23 ve hiperfosfatemi, hiperkalsemi, sekonder hiperparatiroidizm, D vitamini ve klotho eksikliği dahil mineral metabolizmasındaki ilişkili değişiklikler; üremik kardiyomiyopati, SVH ve erken ölüm ile ilişkilidir (345) (348) (351) (355) (356) (357) (358). Kardiyak FGF-23 ve FGFR4 düzeylerinin, KBH hastalarının kalp dokusunda yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerle karşılaştırıldığında güçlü bir şekilde arttığı ve her ikisinin de SVH gelişimi ile pozitif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (335). KBH hastalarının miyokard dokusu analiz edilmiş ve kardiyak FGF-23 ekspresyonu ve miyokardiyal fibrozu araştırılmıştır (386). KBH'lığında fibriler kollajen liflerinde kardiyak FGF-23 sentez ve birikiminin arttığı gözlenmiştir. Kardiyak fibrozisin seviyesi; diyaliz tedavi süresi ve klotho eksikliğine maruz kalınan süre ile pozitif ilişkili bulunmuştur (386). KBH'lığı olan çocuklarda zaman içinde FGF-23 düzeylerindeki artış miyokardiyal fibrotik dokuda artışa yol açmaktadır. Ventrikülün yapısını üç farklı şekilde bozmaktadır; kolajen tip I/ III oranında artış ventriküler sertliği artırır; kardiyomiyositler içerisinde kollajen

hizalamasındaki değişiklikler diyastolik gevşemeyi bozar ve egzersiz intoleransı meydana gelir. Geç yaşlarda ve erişkin yaşta sistemik hipertansiyona ve FGF faktörün artışına uzun süreli maruz kalmaya bağlı olarak ventriküler kalınlık artmakta, öncelikle ventriküllerin diyastolik sonrasında ise sistolik fonksiyonlarında azalma ile karşımıza çıkmaktadır. Özellikle epikardiyum ve endokardiyumdan uzak bölgelerde, azalmış kılcal damar yoğunluğu ve bozulmuş oksijenizasyon iletimine bağlı olarak aritmilerde gelişebilir (207). Hasta çocuklarda KBH'nın çeşitli evrelerinde sol ventrikül hipertrofisi ve eşlik eden miyokardiyal fibrozun yükü, önceden var olan vasküler risk faktörleri ve tip 4 kardiyorenal sendrom 'da aktive olan nöro-humoral inflamatuvar yollarla birlikte kalp yetmezliğinin gelişimi için ortak bir temel oluşturmaktadır (204).

Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı seyrinde en önemli mortalite nedeni olan kardiyovasküler sistemin erken fonksiyon bozukluğunu göstermede FGF-23 ve Klotho ilişkisini kardiyak parametrelerle destekleyerek göstermeyi amaçladık. FGF23, Klotho düzeyleri kardiyak bozulmayı öngörmeye ya ekokardiyografik verilerle desteklenerek ya da tek başına erken tanı biyobelirteci olabilir mi? sorusuna yanıt aradık.

Çalışmamızda sağlıklı ve KBH tanılı çocukların FGF-23 ve klotho düzeyleri karşılaştırıldığında, FGF-23 düzeylerinin KBH evresinin ilerlemesi ile arttığı, Klotho düzeylerinin ise azaldığı görülmektedir. FGF-23 düzeylerindeki artış ile kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunun ilişkisini göstermek amacı ile karotis arter intima media kalınlığı Doppler ultrasonografi ile ve ekokardiyografik veriler beraber değerlendirildi. Çalışmaya aldığımız KBH tanılı çocukların sistolik ve diyastolik tansiyonları, sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak yüksekti, 33 hastaya ise hipertansiyon tanısı konuldu ve LDL, Total kolesterol, trigliserid, parathormon, fosfor, sistatin c düzeylerinde ise istatistiksel anlamlı yükseklik görüldü.

Çalışmamızda hastalarımız; M-mode, PW ve doku Doppler ekokardiyografik inceleme yapılarak kardiyak verileri değerlendirildi. M-mode ekokardiyografik incelemede LVDD, LVDs, LA, EDV, aort, sol ventrikül kas kitlesi (LV Mass) arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları değerlendirildiğinde EF, KF değerlerinin normal olduğu saptandı. Hasta gruplarının kardiyak ölçümlerinin küçük

olduğu ve evrenin ilerlemesi ile kardiyak M-mode ölçümlerinin daha da küçüldüğü tespit edilmiştir.

Özellikle erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, hipertansiyon varlığı, FGF-23 artışı, damar duvar sertliğinin artması ile sağlıklı hastalıklara göre KBH'li hastalarda sol ventrikülde konsantrik bir hipertrofi ve kardiyak ölçümlerde artış olması beklenilir (335) (336). Yapılan bir çalışmada erişkin yaş gruplarında hipertansiyonun varlığı ventriküler hipertrofi ile ilişkili bulunmuşken, çocuklarda ise hipertansiyonun direkt olarak sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkisi saptanmamıştır, yalnızca son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi halinde hipertansiyon veya düzensiz tansiyon takibinin ventriküllerde hipertrofiyi artırdığı saptanmıştır (425).

Çalışmamızda erişkin gruplardan farklı sonuç bulmamızın sebebi ise özellikle çocukların böbrek hastalığına yaşamın erken evrelerinden itibaren maruz kalmasıdır, bu yüzden çocuklarda erişkinlere göre büyüme gelişme geriliğide belirgindir. Çalışmamızdaki hasta gruplarında boy, kilo ve vücut kitle endeksinin azaldığı görüldü bu durum kardiyak boyutlarla azalma ile de uyumludur. Büyüme gelişme geriliğinden etkilenmeyecek verilerden birisi olan sol ventrikül kas indeksinde ise (LVMI) ortalama ve median değerler arasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir. Hasta gruplarının yaşları değerlendirildiğinde G1-G2 için  $10,45 \pm 4,33$  yaştır, G3-G4-G5 için ise  $9,17 \pm 4,98$  yaştır. LVMI'nin gruplar arasında anlamlı farklılığın olmaması; hasta yaş grubunun küçük olması nedeniyle LVH'ine yol açacak ön yüke bağlı faktörler (hacim aşırı yüklenmesi), art-yüke bağlı faktörlere (aşırı basınç yükü) maruziyet süresinin yeterli uzunlukta olmaması ile açıklanabilir. Relative duvar kalınlığı (Relative wall thickness -RWT) değerlendirildiğinde hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü, sol ventrikül kas kitlesinde azalmanın eksantrik ( $RWT < 0.42$ ) bir gelişme geriliği olduğu görülmektedir.

M-mode verileri değerlendirildiğinde erişkin KBH'nin kardiyak fonksiyonları için kullandığımız LVH verilerinin çalışmamızdaki yaş grubunda bize yardımcı olmadığını görüyoruz. Hem yaş grubuna göre KBH olan çocukların büyüme gelişme geriliğinin olması hem de LVH'ne yol açabilecek faktörlerin tamamının henüz gelişmemiş olması buna neden olmaktadır.

Çalışmamızda ekokardiyografi'de kullandığımız bir diğer parametre ise PW ve doku Doppler incelemeleridir, Doppler incelemede kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Çalışmamızda sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirildiğinde hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü. PW Doppler ile yapılan mitral kapak incelemesinde E velositesi, E süresi ve E/A'da, total diyastol süresinde azalma; IVRT, A velositesinde ise artma olduğu görüldü, bu veriler sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Sol ventrikülü değerlendirmede kullandığımız bir diğer parametre ise Doku Doppler ekokardiyografi incelemesidir, bu değerlendirmede ise E velositesinde azalma, DECT ve PHT'de uzama saptandı. Sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarını gösteren EF, KF değerleri açısından istatistiksel bir fark görülmemekle beraber doku Doppler incelemesinde sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını gösteren VK ve VKT'de ise anlamlı olarak azalma gösterildi. Doppler incelemelerin sonucunda total sistol ve diyastol sürelerinin kısalması miyokardın etkilendiğini kalp hızının arttığını göstermektedir. Doku Doppler ile bakılan ventrikül kontraksiyon velositesinin azalması da yine sistolik fonksiyonların azaldığını göstermektedir, M-mode incelemede bakılan EF, KF değerlerinin normal olması ise henüz sol ventrikül fonksiyonlarının global olarak etkilenmediğini düşündürmektedir.

İnterventriküler septum sağ ve sol ventrikülün sistolik, diyastolik fonksiyonlarına katkıda bulunur, bu nedenle ventrikül fonksiyon bozukluklarında septumun sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında da değişiklikler görülür. Çalışmamızda interventriküler septumun doku Doppler ekokardiyografik incelemesinde sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarındaki azalmaya destekleyen veriler görüldü. E, E/A, VKS, VKST'da azalma; A velositesi, DECT, PHT'de ise artma olduğu görüldü. İlk kardiyak bozulmayı beklediğimiz ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmayı destekler veriler septum fonksiyonlarında da görüldü.

Sağ ventrikül fonksiyonlarını incelediğimizde KBH'li hasta gruplarında PW Doppler ile triküspit kapakta E, E/A'da azalma, A velositesinde ise artma saptandı, bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı. Sağ ventrikülün doku Doppler ekokardiyografik değerleri incelendiğinde E, E/A, VK'da azalma olduğu görüldü. Bu değişiklikler PW Doppler ve doku Doppler incelemede birbirine benzerdi, sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki azalmayı göstermektedir.

Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarında azalmayı göstermek için ekokardiyografik bir diğer veri ise PA geç diyastolik akım velositesi ve süresidir. Sağ ventrikül kompliyansının azaldığı durumlarda sağ atriyum sistolü sırasında ventrikül kompliyansı azaldığı için pulmoner arter içinde geç diyastolde öne doğru (antegrad) bir akım saptanır. Çalışmamızda da sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunda görülen bu akımda sağlıklı çocuklarla hasta grupları arasında artış olduğu saptandı.

Miyokard performans indeksi (MPI-Tei indeksi), kardiyak zaman aralıkları kullanılarak elde edilen sayısal bir değerdir. Bu sayısal değer izovolemik kasılma zamanı (İKT) ve izovolemik gevşeme zamanı (IVRT) toplamının, ejeksiyon zamanına (EZ) bölünmesi ile elde edilir ve her iki ventrikül için ayrı ayrı hesaplanabilir. Tei indeksi (Doppler total ejeksiyon izovolüm indeksi) olarak da adlandırılan miyokard performans indeksi (MPI) Chuwa Tei tarafından 1995 yılında primer miyokardiyal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirebilen bir Doppler indeksi olarak keşfedilmiştir. Miyokard performans indeksi, birçok kalp hastalığında prognostik değeri olan, sistolik ve diyastolik performansın değerlendirilmesinde kullanılacak bir indekstir (500) (501). Kalp yetersizliği olan hastalarda ise MPI artmaktadır. Miyokard performans indeksi değerleri kalp yetmezliği olan hastaların takibinde faydalı bir parametre gibi gözükmektedir. Çalışmamızda da sağ ventrikül ve sol ventrikül MPI değerleri ile sağlıklı grup karşılaştırıldığında hasta gruplarında artış olduğu saptandı. Özellikle sol ventrikül MPI değerlerindeki artışın sağlam çocuk ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük.

Sağ ve sol ventrikül doku Doppler ile incelendiğinde ventriküllerin sistolik fonksiyonlarında azalma olduğu saptandı, ventriküllerin ve septumun diyastolik fonksiyonlarında ise yine istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı. MPI'de saptanmış olan anlamlı artış; ventriküllerde doku Doppler inceleme ile saptanmış olan sistolik ve diyastolik bozuk parametreleri desteklemektedir. Bu verileri destekleyen kanda kalp yetersizliğini gösteren biyolojik belirteçlerden troponin ve pro-BNP düzeylerinde de hasta gruplarında sağlıklı gruba göre anlamlı bir artış olduğu görüldü. Çalışmamızda troponin ve pro-BNP artışı ile FGF-23 seviyelerinde artışın ilişkili olduğu görülmektedir. Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda

çalışmamızı destekler bulgulara sahiptir. Yapılan çalışmada LVEF ve sinüs ritmi korunmuş hastalarda serum alfa klotho ile ventriküllerin diyastolik fonksiyonları arasında pozitif korelasyon, FGF-23 ile ventriküllerin diyastolik fonksiyonları arasında ise negatif ilişki olduğu görüldü, pro-BNP ile diyastolik fonksiyon bozukluğu arasında ise pozitif ilişki gösterilmiştir (542).

Rufino ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada şiddetli diyastolik disfonksiyonu olan hastaların, hafif diyastolik disfonksiyonu olan veya sistolik disfonksiyonu olan hastalara kıyasla daha düşük plazma albümin düzeylerine sahip olduğunu bildirdiler. Çalışmalarında, düşük plazma albümini aynı zamanda tüm nedenlere bağlı ölümler için bir ön belirleyiciydi (509). Çalışmamızda da hasta gruplarında GFR, hemoglobin, hematokrit, albümin düzeylerinde anlamlı azalma, lökosit sayısı, üre, kreatinin, ferritin, fosfor, CRP, parathormon, LDL, kolesterol, trigliserid düzeylerinde ise artış saptanması ile bu metabolik değişikliklerin de kalbin fonksiyonlarındaki bozulmada etkili olduğunu desteklemektedir.

Abdullahi ve arkadaşlarının çalışmamıza benzer yaş grubunda yaptığı çalışmada hasta gruplarında FGF-23 seviyesi arttıkça LVM, LVMI'de artma, E/E' 'de artma, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında ise azalma (E/A'da azalma) olduğu görüldü (543), çocukların çoğu siyah ırk grubundan olup (79/88), beyaz (3/88), asyalı (2/88) ve karışık ırk gruplarından (4/88) çocuklar, kohortun geri kalanını oluşturmaktadır. Brady ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sistatin c düzeylerinin böbrek yetersizliğini göstermede ideal bir biyomarker olduğu ifade edilmiştir. Çocuklarda sistatin c düzeylerinin LVM, LVMI artışı ile GFR'den daha iyi korelasyon gösterdiği, erken kardiyak bozulmayla ilişkili olan E/A oranındaki azalma (diyastolik disfonksiyon) ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir (544). Çalışmamızda da sistatin c düzeyleri arttıkça diyastolik bozulmanında arttığı görülmektedir.

Peter ve arkadaşlarının çalışmamıza benzer bir yaş (median 7.5 yaş) grubundaki çalışmasında LVMI'deki artışla kalp geometrisinde konsantrik bir hipertrofi geliştiği, kardiyak fibrozis, LVMI artışı ile sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarında azalma olduğu ( A velositesinde artma, E/A oranında ise azalma) görüldü (545). Doyon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise (çalışmamızla aynı yaş grubundaki hastalarda) LVM arttığı ve bu hastalarda hastalarda doku Doppler

ile sol ventrikül E velositesinde azalma, E/A oranında ve VK'da azalma olduğu görüldü, böbrek yetersizliğinde kardiyak bozulmasını erken dönemini göstermede değerli bir veri olduğu ifade edilmiştir (546).

Çalışmamızdaki hiçbir hastamızda semptomatik kalp yetersizliği bulgusu yoktu, bu durumu destekleyen bir diğer bulgu da hastalarımızın ortalama kalp hızlarının sağlıklı grupla karşılaştırıldığında benzer olmasıdır. Hasta gruplarının kendi arasında değerlendirme yapıldığında kalp hızında bir farklılık olmadığı görülmektedir. Kardiyak fonksiyon bozukluğunu gösteren troponin, pro-BNP değerlerinde ise gruplar arasında farklılık olduğu hasta gruplarda anlamlı bir artış olduğu görülmektedir ayrıca evrenin ilerlemesi ile kardiyak biyobelirteçlerde de artma görülmektedir. Pulsed Doppler incelemede sol ve sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarında azalma, yine doku Doppler ile de ventriküllerin diyastolik ve sistolik fonksiyonlarda azalma olduğu saptandı.

Lindblad ve arkadaşlarının 74 pediatrik KBH tanılı çocuklar ile yaptığı çalışmada iyi kontrol edilmiş fosfat düzeylerine rağmen KBH'nın evresinin ilerlemesi ile FGF-23 seviyelerinde artış, Klotho seviyelerinde azalma olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada FGF-23'ün pediatrik KBH'da fosfat ve GFR ile yakından ilişkili olduğu ve fosfat ve GFR'nin zamanla artan FGF-23 düzeylerini öngördüğü saptandı. Böbrek transplantasyonu sonrasında ise FGF-23 ve Klotho düzeylerinde sağlıklı bireylerdeki düzeylere yakın sonuçlarda olduğu gösterildi. LVMI ile FGF-23 ve Klotho seviyesi ilişkilendirilemezken, doku Doppler ekokardiyografik verilerinden E/A oranı FGF-23 ile negatif korelasyonlu olarak ilişkilendirilmiştir (547). Bu çalışmadaki veriler çalışmamızla uyumlu verilerdir. Çalışmamızda FGF-23 artışı ile LVM ilişkilendirilememiştir.

Mitsnefes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KBH tanılı çocuklarda sistatin c düzeyleri ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonları arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yine sistatin c düzeyi arttıkça LVM indeksinde artış olduğu ve birbiri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (548).

Yüksek FGF-23 serum seviyeleri, hiperfosfatemi ve Klotho eksikliğinin KBH hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (382). Yüksek FGF-23 serum seviyeleri, sırasıyla CKD evre 3-4 (350) ve genel popülasyonda (370) (387) endotel disfonksiyonu ve küçük damar hastalığı,

inme ve beyin enfarktüsü ile ilişkilidir. Artmış dolaşımdaki FGF-23 seviyelerinin vasküler kalsifikasyonu da etkilediğini destekleyen çalışmalarda bulunmaktadır (349) (352). Voigt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, normal böbrek fonksiyonu olan hastaların karotis arterde kalsifiye aterosklerotik lezyonlarında FGF-23 birikimi bildirilmiştir (388). Ayrıca, Van Venrooij ve arkadaşları tarafından yayınlanan başka bir çalışmada ise kalp hastalığı olan hastalarda böbrek fonksiyonu, vasküler kalsifikasyon ve FGF-23 ekspresyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (389). Kalp transplantasyonu geçiren hastaların koroner arterlerinde immünohistokimya ile FGF-23 protein ekspresyonu saptanmış, bu durum da böbrek fonksiyonunun azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Kalsifikasyon alanlarında hem intima hem de media tabakasında vasküler FGF-23 ve FGFR1, FGFR3 ve  $\alpha$ -Klotho sekresyonu gözlenmektedir. FGF-23 ve CD68 ile ortak hücre boyaması yapılan bir çalışmada FGF-23' ün enflamatuar makrofajlarla birlikte aynı lokalizasyonda olduğu gözlenmiştir. Kantitatif real-time PCR analizi ile, insan koroner arter dokusunda bakılan FGF-23' ün gen ekspresyonu diğer yapılmış çalışmaları desteklemektedir. Ayrıca FGF-23' ün damar duvarı üzerinde parakrin etkili olduğunu düşünülmektedir (382). Çalışmamızda da FGF-23 artışı, klotho seviyelerindeki azalma ile beraber RCA ve LCA intimasında kalınlaşmanın artmış olduğunu gördük, bu kalınlaşma sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı. FGF-23 artışının karotis arterlerinde intimal kalınlaşmaya yol açtığı görülmektedir. Çalışmamızda karotis kalınlığının arttığı KBH hastalarında ayrıca LDL, kolesterol, trigliserid, parathormon, fosfor değerlerinde anlamlı bir artışın olduğu görülmektedir.

### **5.3. LABORATUAR DEĞERLERİNİN KORELASYON ANALİZİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

GFR, kreatinin değeri baz alınarak Shwartz formülü ile hesaplanan ve böbreğin fonksiyonel kapasitesini gösteren klasik bir değerdir. Kreatinin, pratikte sık kullanılmasına karşın vücutta glomerülden tamamen filtre olmaktadır, ancak %5-10 oranında da tübüllerden sekresyona uğraması ve kas kitlesine bağımlı olması nedeniyle kullanımı sınırlanmaktadır. Ayrıca erken dönemde GFR' de meydana gelen hızlı düşüş serum kreatinin düzeyine yansımamaktadır, ancak geç dönemde GFR' de azalma az olmasına rağmen serum kreatinin hızlı yükselmektedir. Sistatin c,

sistein proteaz inhibitörü olup glomerüllerden filtre olduktan sonra tübüllerden tamamen geri emilmektedir ve böbrek tarafından sekrete edilmemektedir. 2005 yılında yapılan bir çalışmada %45 oranında glomerüler filtrasyon hızını azaltacak nefrektomi uygulanan farelerin sistatin c ve kreatinin değerleri takip edilmiş ve sistatin c değerinin kreatinine göre daha duyarlı ve özgül olduğu saptanmıştır (336). Böbrek fonksiyonlarındaki azalma ile serum sistatin c değerlerinde artış ve glomerüler filtrasyon hızında azalma meydana gelmektedir (549) (550) (551). 2018 yılında pediatrik KBH üzerinde yapılan bir çalışmada, klotho GFR ilişkisine bakıldığına; GFR hızının düşmesi ile hastalığın başlangıç evrelerinden itibaren Klotho düzeyinin azaldığı ve FGF-23' e karşı vücutta ikincil direnç gelişerek serum düzeyinin arttığı bildirilmiştir (552). Çalışmamızda sistatin c değerlerinin her grup için anlamlı olması ve evre ilerledikçe artış göstermesi kronik böbrek hastalığı için daha duyarlı ve özgül bir değer olduğunu göstermekte ve literatürü desteklemektedir. FGF-23 ile GFR hızı arasında anlamlı negatif korelasyon olup, sistatin c ile anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak Klotho ile GFR ve sistatin c arasında anlamlı korelasyon saptanmasa da, veriler incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılığın olması ve korelasyon p değerlerinin anlamlılık sınırına yakın olması bize bu durumun patofizyolojik süreçleri destekleyen bir bulgu olduğunu düşündürmektedir.

Aktif D vitamini, böbrek distal tübülünde Klotho sentezini uyarmaktadır (553). Birçok çalışmada kronik böbrek hastalığında fibrozise bağlı Klotho yapımında azalma ile artan FGF-23' ün etkisiyle D vitaminin azaldığı ve sekonder olarak Klotho düzeyleri üzerine negatif etkisi olduğu belirtilmiştir (248). Ancak son yıllarda Klotho' nun membrandan serbestleşmesini sağlayan ADAM10 VE ADAM17 enzimlerinin tanımlanması ile FGF-23' ün ADAM17 enzim aktivitesini artırarak salgısal Klotho düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (390). Deneysel olarak kronik böbrek hasarı oluşturulan hayvanlar değerlendirildiğinde, böbrek hasarı sonrası Klotho düzeylerinde azalma ve FGF-23 düzeylerinde artış ile aralarında negatif korelasyon saptandığı bildirilmiştir (554). 2012 yılında yaş ortalaması 63 olan 292 KBH olan hastada yapılan analize göre Klotho ile FGF-23 arasında  $r:-0,156$   $p:0,001$  düzeylerinde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (552). Çalışmamızda KBH evresinin ilerlemesi ile FGF-23 düzeyinde artış ve Klotho düzeylerinde azalmanın

istatistiksel anlamlı olduğunu ve aralarında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu saptadık. Son yıllarda hücresele düzeyde açıklandığı gibi FGF-23' ün ADAM17 enziminin yapımını uyararak salgısal Klotho' yu, kendi kofaktörünü artırmasının fizyolojik sistemlerin çalışma prensiplerine uygun olduğunu ve aralarındaki bu pozitif ilişkinin literatürdeki yeni bilgileri desteklediğini düşünmekteyiz. Ancak bu pozitif korelasyonun fonksiyonel olarak böbrekte meydana gelen fibrozisten etkilendiğini ve ne kadar olumlu bir etki oluşturmaya çalışsa da FGF-23' ün yetersiz kaldığını, kronik böbrek hastalığının bir çeşit Klotho eksikliği hastalığı olduğu fikrini desteklemekteyiz.

FGF23' ün normal fizyolojide paratiroid bezi üzerindeki rolü, iki farklı görüş nedeniyle tartışmalıdır (322) (323). Son çalışmalarda, FGF23' ün in vitro PTH, mRNA ekspresyonunu ve protein sekresyonunu negatif olarak düzenlediğini (324) ve FGF23' ün in vivo (325) PTH sekresyonunu baskıladığını göstermektedir. Öte yandan, KBH olan hastalarda tipik olarak yüksek serum FGF23 seviyeleri ile ilişkili sekonder hiperparatiroidizm saptanması FG23'ün PTH sekresyonunun inhibisyonu etkisi ile çelişir. Bazı hayvan çalışmalarında, transgenik farelerde FGF23' ün aşırı ifadesinin ikincil hiperparatiroidizme neden olduğu gösterilmiştir (326) (327). FG23-/- transgenik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ise farelerin serumlarında düşük PTH düzeylerine sahip oldukları ve FGF23 uygulanması sonrasında PTH düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (240). Bu ikili sonuçlar, lokal ve sistemik başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Örneğin ileri evre KBH olan hastaların paratiroid bezlerinde Klotho/FGFR1 ekspresyonunun azaldığı ve mevcut reseptör kompleksinin aktivitesinde bozulmalar olduğu gösterilmiştir (328) (329). Erken evre KBH olan hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise normokalsemik ve aktif D vitamini seviyesi düşük ya da normal olan grupta, PTH ile FGF23 arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (330) (331). Çalışmamızda FGF-23 ve PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmış olup kronik böbrek hastalığı seyrinde gelişen hiperparatiroidizmin etyolojik faktörlerinden birinin FGF-23 olduğunu düşünmekteyiz.

Hayvan çalışmalarında fosfattan zengin diyetle beslenen farelerde, FGF-23 seviyelerinin arttığı gözlenmiştir (249). Ve sonrasında yapılan insan çalışmalarında benzer şekilde diyetle fosfat alımının artırılması ile FGF-23 seviyelerinin artışında

paralellik olduğu bildirilmektedir (555). Ayrıca diyet ve fosfat bağlayıcı tedaviler üzerine yapılan başka bir hayvan çalışmasında, fosfattan fakir diyet verilen ve fosfat bağlayıcı ilaç tedavisi uygulanan nefrektomili farelerde, FGF23 düzeyinin düştüğü gözlenmiştir (250). KBH olan hastalar üzerinde yapılan benzer bir çalışmada ise yalnızca diyetle fosfat alımının azaltılmasının FGF-23 üzerine etkisi olmadığı, Sevalemer hidroklorid kullanımını sonrasında ise serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinde değişiklik oluşturmadan FGF23 düzeylerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (556). Çalışmamızda serum fosfor ve FGF-23 düzeylerinin evre ilerledikçe arttığını ve fosfor düzeyi ile FGF-23 arasında saptamış olduğumuz istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon değerleri bize literatürle uyumlu olacak şekilde serum fosfor düzeyinin FGF-23 üretimini uyardığını düşündürmektedir. Çalışmamızda D vitamini replasman tedavileri nedeniyle gruplar arasında serum D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamasından dolayı, FGF-23 veya Klotho arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Evrelerin fraksiyon ekskresyon fosfor oranlarındaki artış, istatistiksel anlamlı olmasına karşın FGF-23 ile korelasyonunun saptanmamış olması, evre ilerledikçe böbrek dokusunda meydana gelen fibrozisten dolayı hem hücrelerin fonksiyonunu kaybetmesine hem de Klotho sentezindeki azalma ile reseptörüne bağlanmasında zorluklar gelişmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

## **SINIR VE KISITLAMALAR**

Çalışmamızda başlangıçta 70 kişilik hasta grubu olup 2 hastanın vefat etmesi, 1 hastanın ikamet adresinin il dışında olması ve 1 hastanın iletişim bilgilerinin eksik olması nedeniyle 4 hasta eksik olarak çalışmaya başlanmıştır.

## SONUÇ

1. Çalışmaya hasta grubu olarak alınan KBH' lı 66 çocuk hastanın 27' si (%40,23) kız, 39' u (%59,77) erkek ve ortalama yaşları G1-G2 grubu için 10,45 yıl G3-G4-G5 grubu için ise 9,17 yıl yıldı. Kontrol grubu olarak alınan 30 sağlıklı gönüllünün 9' u (%40) kız, 21'i (%60) erkek ve ortalama yaşları 11,07 yıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Erkek cinsiyette kronik böbrek hastalığı sıklığının fazla olması üriner sistemin konjenital anomalilerinin erkek cinsiyette daha fazla görülmesinden kaynaklanmaktadır.

2. G1-G2 grubunun (n:31) vücut ağırlıkları ortalaması 32,65 kg, boy ortalaması 1133,45 cm, vücut kitle indeksi ortalaması 17,10 kg/m<sup>2</sup>, sistolik kan basıncı %48,3' ünde 95. persantilin üzerinde, diyastolik kan basıncı %38,7' sinde 95. persantilin üzerinde bulundu. G3-G4-G5 grubunun (n:35) vücut ağırlıkları ortalaması 27,09 kg, boy ortalaması 117,94 cm, vücut kitle indeksi ortalaması 17,09 kg/m<sup>2</sup>, sistolik kan basıncı %45,7' sinde 95. persantilin üzerinde, diyastolik kan basıncı %54,2' sinde 95. persantilin üzerinde bulundu. Kontrol grubunun (n:30) vücut ağırlığı, boy ve vki persantil değerleri hasta gruplarına göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).

3. Hasta grubunun %50,9' unda hipertansiyon saptandı. Kontrol grubuna göre her iki hasta grubunda da sistolik ve diastolik tansiyonlar anlamlı yüksek saptandı. ( $p<0,05$ )

4. Üre, kreatinin, sistatin C, fosfor ve magnezyum değerleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Özellikle sistatin C değerinde her grupta anlamlı farklılık saptanırken kreatinin değerlerinde yalnızca ileri evrelerde farklılığın olması sistatin C değerinin böbrek fonksiyonlarını göstermede kreatinin değerine göre daha hassas olduğunu göstermektedir. ( $p<0,05$ )

5. Kalsiyum ve albumin değerlerinde hasta gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı düşüklük saptandı.( $p<0,05$ ) Kronik böbrek hastalığı seyrinde gelişen metabolik ve inflamatuvar süreçlerin literatürle uyumlu bir sonucu olarak değerlendirildi.

6. Hasta gruplarında CRP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken sedimentasyon değerlerinde evre ilerledikçe artış olmasına rağmen anlamlı farklılık saptanmadı. İnflamasyonun bir diğer göstergesi olan ferritin ise hasta gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek saptandı.( $p<0,05$ ) Beslenme bozukluğuna bağlı demir eksikliği görmeyi beklediğimiz hasta gruplarında demir replasman tedavilerinden kaynaklandığını düşündüğümüz gruplar arasında benzer sonuçlar saptandı istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.( $p>0,05$ )

7. Hasta gruplarında PTH düzeylerinde evre ilerledikçe istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler saptanırken, D vitamini için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kronik böbrek hastalığı seyrinde böbreğin fonksiyonel kitlesinin azalması ve artan FGF-23 tarafından aktifleşmesinin engellenmesiyle D vitamini düzeylerinde azalma beklenir, çalışmamızda anlamlı farklılık saptanmamış olmasını D vitamini replasmanı uygulamasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

8. Evre ilerledikçe dislipidemiye yatkınlık saptanmış olup endotel hasarı ve ateroskleroz için önemli bir etyolojik faktör olduğunu, kronik böbrek hastalığında evrenin ilerlemesiyle daha sıkı kontrollerin yapılmasını önermekteyiz.

9. Özellikle myokard hasarının belirteçleri olan pro-BNP ve Troponin-T değerlerinde kronik böbrek hastalığının evresinin ilerlemesiyle kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.( $p<0,05$ ) Bu bulgular aynı zamanda ekokardiyografik değerlendirmede elde edilen myokard disfonksiyonu bulgularını desteklemektedir.

10. Fraksiyonel fosfor ekskresyonu değerlendirildiğinde hasta gruplarında kontrol gruplarına göre daha yüksek değerler saptandı. Özellikle ileri evrede atılımın

fazla iken başlangıç evresinde azalmanın gözlenmesi Brunner hipotezini destekler özellikte olup başlangıç evresinde sağlam kalan nefronlarda hiperfonksiyonel durumun olması ve diyetle fosfor alımının azaltılmış olmasının bir sonucu olarak değerlendirildi.

**11.** Hemogram analizi değerlendirildiğinde hastalığın seyrinde sıkça gördüğümüz anemi çalışmamız verileri ile desteklenmektedir. Aynı zamanda hasta gruplarında kontrol grubuna göre total lökosit sayısında lenfosit hakimiyeti olacak şekilde artışın olması kronik inflamasyon sürecinin bir kanıtı olarak görülebilir.

**12.** Literatürde sağ ve sol karotis arter intima media kalınlığının çocuklar için referans değerlerinin bulunmamasına karşın ateroskleroz sürecinin çocukluk çağından itibaren başlıyor olması ve özellikle kronik hastalıkların, hipertansiyonun etyolojide büyük yere sahip olmasından kaynaklı hastalığın evresinin ilerlemesi ile media tabakasında kalınlık artışı beklenmektedir. Çalışmamızda hasta gruplarının hem sağ hem de sol karotis arter intima media kalınlıklarında kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptandı ( $p<0,05$ ).

**13.** Çalışmamızın ana hipotezini oluşturan FGF-23 ve Klotho'da ise literatürdeki çalışmalarla uyumlu sonuçlar bulunmuştur. Fosfor retansiyonuna bağlı olarak FGF-23 seviyelerinde artış ve böbreğin fonksiyonel yapısını kaybetmesi ile Klotho düzeylerinde azalma; kontrol grubuna göre hasta grupları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0,05$ ).

**14.** Karotis arter intima media kalınlıklarındaki artış; vasküler kalsifikasyonu ve damar endotelini bozan FGF-23 düzeylerindeki artış ile ilişkili olarak değerlendirildi.

**15.** Sağ ventrikül ve septum ekokardiyografik verileri değerlendirildiğinde özellikle E/A değerlerinde azalmanın olması diastolik fonksiyon bozukluğunun bir kanıtı olup sol ventrikül verilerinin değerlendirmesinde VK ve Total Sistol Time değerlerinde azalmanın saptanmış olması sistolik fonksiyon kaybını göstermektedir.

**16.** Çalışmamızda ileri evre hasta gruplarının boy, kilo, vki oranlarının anlamlı derecede kontrol grubuna ve başlangıç evresine göre düşük olması sonucunda kalplerinin de yapısal olarak küçük olduğu ve LV Mass kütlesinin bu sebeple düşük olduğunu görmekteyiz. Ancak RWT değerleri incelendiğinde evre ilerledikçe  $>0.42$  üzerinde olması eksantrik hipertrofi lehine olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p<0,05$ )

**17.** Literatürlerde de belirtildiği gibi erişkin çalışmalarından farklı olarak çocuklarda öncelikle diastolik fonksiyon kaybı gerçekleşmekte olup çalışmamız bu bilgiyi desteklemektedir.

**18.** Sonuç olarak kronik böbrek hastalığı seyrinde artan FGF-23 ve azalan Klotho nedeni ile kardiyovasküler sistem disfonksiyonu ilişkili olup, bu tanı ile takip edilen çocuklarımıza böbrek fonksiyonlarındaki düşme dalgaları ile eş zamanlı kardiyovasküler sistem değerlendirmesi yapılmasını önermekteyiz.

## KAYNAKÇA

1. Bek K, Akman S, Bilge I, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* 2009;24(4):797e806.
2. Mitsnefes MM, Laskin BL, Dahhou M, Zhang X, Foster BJ. Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease, 1990-2010. *J Am Med Assoc* 2013;309(18):1921e9.
3. United States Renal Data System. 2017 USRDS annual data report. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD.
4. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013 Jan; 3(1): 5–14.
5. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):629e37.
6. [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf): Page 25-32.
7. George J. Schwartz & Susan L. Furth; Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease ; *Pediatr Nephrol* (2007) 22:1839–1848.
8. Fuhrman DY, Schneider MF, Dell KM, et al. Albuminuria, proteinuria, and renal disease progression in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(6):912e20.
9. Saydah SH, Xie H, Imperatore G, Burrows NR, Pavkov ME. Trends in albuminuria and GFR among adolescents in the United States, 1988-2014. *Am J Kidney Dis* 2018;72(5):644e52.
10. Ardissino G, Testa S, Dacco V, et al. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. Data from the Ital Kid Project. *Pediatr Nephrol* 2004;19(2):172e7.
11. Wong CS, Pierce CB, Cole SR, et al. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(4):812e9.
12. Trachtenberg F, Barregard L. The effect of age, sex, and race on urinary markers of kidney damage in children. *Am J Kidney Dis* 2007;50(6):938e45.
13. van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, et al. Early proteinuria lowering by angiotensin-converting enzyme inhibition predicts renal survival in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(8):2225e33.
14. Brem AS. Neonatal hematuria and proteinuria. *Clin Perinatol* 1981; 8(2):321e32.

15. Galaske RG. Renal functional maturation: renal handling of proteins by mature and immature newborns. *Eur J Pediatr*. 1986; 145:368–371.
16. Guthrie LG. Chronic interstitial nephritis in childhood. *Lancet* 1897;149:728e32.
17. Fletcher HM. Infantilism with polyuria and chronic renal disease. *Proc Roy Soc Med* 1911;4:95. *Sect Study Dis Child*.
18. Ardissino G, Dacco V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics* 2003; 111(4 Pt 1):e382e387.
19. Ardissino G, DaccòV, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics*. 2003 Apr;111(4 Pt 1):e382-7.
20. Esbjorner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol* 1997;11(4): 438e42.
21. Deleau J, Andre JL, Briancon S, Musse JP. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975-1990. *Pediatr Nephrol* 1994;8(4):472e6.
22. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27(3): 363e73.
23. Wong CS, Warady BA, Srivastava T. Clinical presentation and evaluation of chronic kidney 2018.
24. North American pediatric renal transplant cooperative study (NAPRTCS). Rockville, MD: ArTEC; 2008.
25. White A, Wong W, Sureshkumar P, Singh G. The burden of kidney disease in indigenous children of Australia and New Zealand, epidemiology, antecedent factors and progression to chronic kidney disease. *J Paediatr Child Health*. 2010 Sep;46(9):504-9.
26. Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, et al. Design and methods of the chronic kidney disease in children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(5):1006e15.
27. Areses Trapote R, Sanahuja Ibanez MJ, NavarroM, Investigadores Centros Participantes en el R, II. Epidemiology of chronic kidney disease in Spanish pediatric population. REPIR II Project. *Nefrologia* 2010;30(5):508e17.
28. Bhimma R, Adhikari M, Asharam K, Connolly C. The spectrum of chronic kidney disease (stages 2-5) in KwaZulu-Natal, South Africa. *Pediatr Nephrol* 2008;23(10):1841e6.

29. Kim JJ, Booth CJ, Waller S, Rasmussen P, Reid CJ, Sinha MD. The demographic characteristics of children with chronic kidney disease stages 3-5 in South East England over a 5-year period. *Arch Dis Child* 2013;98(3):189e94.
30. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010;25(5):935e40.
31. Peco-Antic A, Bogdanovic R, Paripovic D, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children in Serbia. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(5):1978e84.
32. Yurdakök M. *Yurdakök Pediatri. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2017.*
33. Düşünel R, Baştuğ F. *Çocuk Nefroloji El kitabı. Klinik Pratik Yaklaşımları: Çocuk Nefroloji Derneği Yayınları; 2018.*
34. *Children's Hospital of Philadelphia : www.chop.edu/conditions-diseases/vesicoureteral-reflux-vur.*
35. Düşünel R, Baştuğ F. *Çocuk Nefroloji El kitabı. Klinik Pratik Yaklaşımlar. Kayseri: Çocuk Nefroloji Derneği Yayınları; 2018.*
36. *Netter's Pediatrics ; Florin T., Ludwig St. ; 382 SECTION XI • Disorders of the Renal and Urologic Systems.*
37. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol.* 2007 Dec;22(12):1999-2009.
38. Şenel S, Taşkapan H. Membranöz Nefropati. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences.* 2006;2(21):31-6.
39. Arıkan İH. C3 Nefropati, Membranoproliferatif Glomerülonefrit Tedavisi ve Ekulizumab. *Turkiye Klinikleri Nephrology-Special Topics.* 2019;12(1):39-45.
40. Parmaksiz E, Bahçebaşı ZB. IgA Nefropatisinde Yeni Tedavi Yaklaşımları. *Turkiye Klinikleri Nephrology-Special Topics.* 2019;12(1):79-84.
41. Paul L. Kimmel and Mark E. Rosenberg, *Chronic Renal Disease - CH 9: Special Consideration.*
42. Knijnenburg SL, Jaspers MW, van der Pal HJ, et al. Renal dysfunction and elevated blood pressure in long-term childhood cancer survivors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(9):1416e27.
43. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *J Am Med Assoc* 2007;297(24):2705e15.

44. Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, Kanbay M, Patel UD. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2008;8(11):2378e90.
45. Hingorani S. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(7):1995e2005.
46. Kersting S, Hene RJ, Koomans HA, Verdonck LF. Chronic kidney disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(10):1169e75.
47. Glezerman IG, Jhaveri KD, Watson TH, et al. Chronic kidney disease, thrombotic microangiopathy, and hypertension following T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(7):976e84.
48. Cohen EP, Drobycki WR, Moulder JE. Significant increase in endstage renal disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(9):571e2.
49. Hingorani S. Chronic kidney disease after liver, cardiac, lung, heart-lung, and hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Nephrol* 2008;23(6):879e88.
50. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349(10):931e40.
51. Bloom RD, Reese PP. Chronic kidney disease after nonrenal solidorgan transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(12):3031e41.
52. Bartosh SM, Alonso EM, Whittington PF. Renal outcomes in pediatric liver transplantation. *Clin Transplant* 1997;11(5 Pt 1):354e60.
53. Campbell KM, Yazigi N, Ryckman FC, et al. High prevalence of renal dysfunction in long-term survivors after pediatric liver transplantation. *J Pediatr* 2006;148(4):475e80.
54. Benden C, Kansra S, Ridout DA, et al. Chronic kidney disease in children following lung and heart-lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2009;13(1):104e10.
55. Bharat W, Manlhiot C, McCrindle BW, Pollock-BarZiv S, Dipchand AI. The profile of renal function over time in a cohort of pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2009; 13(1):111e8.
56. Ross M, Kouretas P, Gamberg P, et al. Ten- and 20-year survivors of pediatric orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(3):261e70.
57. Sigfusson G, Fricker FJ, Bernstein D, et al. Long-term survivors of pediatric heart transplantation: a multicenter report of sixty-eight children who have survived longer than five years. *J Pediatr* 1997; 130(6):862e71.

58. Cai J. Intestine and multivisceral transplantation in the United States: a report of 20-year national registry data (1990-2009). *Clin Transpl* 2009;83e10.
59. Ruebner RL, Reese PP, Denburg MR, Abt PL, Furth SL. End-stage kidney disease after pediatric nonrenal solid organ transplantation. *Pediatrics* 2013;132(5):e1319e1326.
60. Ruebner RL, Reese PP, Denburg MR, Rand EB, Abt PL, Furth SL. Risk factors for end-stage kidney disease after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant* 2012;12(12):3398e405.
61. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine (Baltim)* 2005;84(6):363e76.
62. McPherson Yee M, Jabbar SF, Osunkwo I, et al. Chronic kidney disease and albuminuria in children with sickle cell disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(11):2628e33.
63. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med* 2009;122(6):507e12.
64. Naik RP, Derebail VK, Grams ME, et al. Association of sickle cell trait with chronic kidney disease and albuminuria in African Americans. *J Am Med Assoc* 2014;312(20):2115e25.
65. Swartz MA, Karth J, Schneider DT, Rodriguez R, Beckwith JB, Perlman EJ. Renal medullary carcinoma: clinical, pathologic, immunohistochemical, and genetic analysis with pathogenetic implications. *Urology* 2002;60(6):1083e9.
66. Hakimi AA, Koi PT, Milhoua PM, et al. Renal medullary carcinoma: the Bronx experience. *Urology* 2007;70(5):878e82.
67. Bohle A, von Gise H, Mackensen-Haen S, Stark-Jakob B. The obliteration of the postglomerular capillaries and its influence upon the function of both glomeruli and tubuli. Functional interpretation of morphologic findings. *Klin Wochenschr* 1981;59(18):1043e.
68. Kriz W, Le Hir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 2005;67(2): 404e19.
69. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992;20(1):1e17.
70. Paul L. Kimmel and Mark E. Rosenberg, *Chronic Renal Disease - Ch 4: Pathophysiology of Chronic Kidney Disease Organ and Cellular Considerations*.
71. Harris RC, Neilson EG. Toward a unified theory of renal progression. *Annu Rev Med* 2006;57:365e80.
72. Glomerulus (kidney) : [https://en.wikipedia.org/wiki/Glomerulus\\_\(kidney\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Glomerulus_(kidney)).
73. Reiser J, Sever S. Podocyte biology and pathogenesis of kidney disease. *Annu Rev Med* 2013;64:357e66.

74. Kriz W, Shirato I, Nagata M, Le Hir M, Lemley KV. The podocyte's response to stress: the enigma of foot process effacement. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304(4):F333e47.
75. Theilig F. Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria. *Ann Anat* 2010;192(3):125e32.
76. Smeets B, Moeller MJ. Parietal epithelial cells and podocytes in glomerular diseases. *Semin Nephrol* 2012;32(4):357e67.
77. Jefferson JA, Alpers CE, Shankland SJ. Podocyte biology for the bedside. *Am J Kidney Dis* 2011;58(5):835e45.
78. Lasagni L, Lazzeri E, Shankland SJ, Anders HJ, Romagnani P. Podocyte mitosis e a catastrophe. *Curr Mol Med* 2013;13(1):13e23.
79. Asano T, Niimura F, Pastan I, Fogo AB, Ichikawa I, Matsusaka T. Permanent genetic tagging of podocytes: fate of injured podocytes in a mouse model of glomerular sclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(8):2257e62.
80. Matsusaka T, Xin J, Niwa S, et al. Genetic engineering of glomerular sclerosis in the mouse via control of onset and severity of podocyte-specific injury. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(4):1013e23.
81. Matsusaka T, Sandgren E, Shintani A, et al. Podocyte injury damages other podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(7):1275e85.
82. Sato Y, Wharram BL, Lee SK, et al. Urine podocyte mRNAs mark progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5): 1041e52.
83. Okamura K, Dummer P, Kopp J, et al. Endocytosis of albumin by podocytes elicits an inflammatory response and induces apoptotic cell death. *PLoS One* 2013;8(1):e54817.
84. Fligny C, Barton M, Tharaux PL. Endothelin and podocyte injury in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2011;172:120e38.
85. Herman-Edelstein M, Weinstein T, Gafter U. TGFbeta1-dependent podocyte dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22(1): 93e9.
86. Kato H, Susztak K. Repair problems in podocytes: Wnt, Notch, and glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2012;32(4):350e6.
87. Wennmann DO, Hsu HH, Pavenstadt H. The renin-angiotensinaldosterone system in podocytes. *Semin Nephrol* 2012;32(4): 377e84.
88. 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;241(1): F85e93.

89. Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23(2):194e9.
90. Endlich N, Endlich K. The challenge and response of podocytes to glomerular hypertension. *Semin Nephrol* 2012;32(4):327e41.
91. Zoja C, Benigni A, Remuzzi G. Cellular responses to protein overload: key event in renal disease progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13(1):31e7.
92. Morigi M, Macconi D, Zoja C, et al. Protein overload-induced NfκB activation in proximal tubular cells requires H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> through a PKC-dependent pathway. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(5): 1179e89.
93. Eardley KS, Zehnder D, Quinkler M, et al. The relationship between albuminuria, MCP-1/CCL2, and interstitial macrophages in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69(7):1189e97.
94. Grandaliano G, Gesualdo L, Ranieri E, et al. Monocyte chemoattractant peptide-1 expression in acute and chronic human nephritides: a pathogenetic role in interstitial monocytes recruitment. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(6):906e13.
95. Prodjosudjadi W, Gerritsma JS, van Es LA, Daha MR, Bruijn JA. Monocyte chemoattractant protein-1 in normal and diseased human kidneys: an immunohistochemical analysis. *Clin Nephrol* 1995;44(3):148e55.
96. Kitagawa K, Wada T, Furuichi K, et al. Blockade of CCR2 ameliorates progressive fibrosis in kidney. *Am J Pathol* 2004;165(1): 237e46.
97. Shimizu H, Maruyama S, Yuzawa Y, et al. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates renal injury induced by protein-overload proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(6): 1496e505.
98. Wada T, Furuichi K, Sakai N, et al. Gene therapy via blockade of monocyte chemoattractant protein-1 for renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(4):940e8.
99. Motoyoshi Y, Matsusaka T, Saito A, et al. Megalin contributes to the early injury of proximal tubule cells during nonselective proteinuria. *Kidney Int* 2008;74(10):1262e9.
100. Theilig F, Kriz W, Jerichow T, et al. Abrogation of protein uptake through megalin-deficient proximal tubules does not safeguard against tubulointerstitial injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(6): 1824e34.
101. Nath KA, Croatt AJ, Haggard JJ, Grande JP. Renal response to repetitive exposure to heme proteins: chronic injury induced by an acute insult. *Kidney Int* 2000;57(6):2423e33.
102. Grgic I, Campanholle G, Bijol V, et al. Targeted proximal tubule injury triggers interstitial fibrosis and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2012;82(2):172e83.

103. Lee PT, Chou KJ, Fang HC. Are tubular cells not only victims but also perpetrators in renal fibrosis? *Kidney Int* 2012;82(2): 128e30.
104. Schnaper HW. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014;29(2):193e202.
105. Schrier RW, Shapiro JJ, Chan L, Harris DC. Increased nephron oxygen consumption: potential role in progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994;23(2):176e82.
106. Nath KA, Croatt AJ, Hostetter TH. Oxygen consumption and oxidant stress in surviving nephrons. *Am J Physiol* 1990;258(5 Pt 2):F1354e62.
107. Kurnik BR, Weisberg LS, Kurnik PB. Renal and systemic oxygen consumption in patients with normal and abnormal renal function. *J Am Soc Nephrol* 1992;2(11):1617e26.
108. Fine LG, Orphanides C, Norman JT. Progressive renal disease: the chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int Suppl* 1998;65:S74e8.
109. Palm F, Nordquist L. Renal tubulointerstitial hypoxia: cause and consequence of kidney dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38(7):474e80.
110. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Investig* 1985;76(2):667e75.
111. Souma T, Abe M, Moriguchi T, et al. Luminal alkalinization attenuates proteinuria-induced oxidative damage in proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(4):635e48.
112. Goraya N, Wesson DE. Does correction of metabolic acidosis slow chronic kidney disease progression? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22(2):193e7.
113. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007;71(2):159e66.
114. Hill PA, Davies DJ, Kincaid-Smith P, Ryan GB. Ultrastructural changes in renal tubules associated with glomerular bleeding. *Kidney Int* 1989;36(6):992e7.
115. Kanakiriya SK, Croatt AJ, Haggard JJ, et al. Heme: a novel inducer of MCP-1 through HO-dependent and HO-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284(3):F546e54.
116. Nath KA, Vercellotti GM, Grande JP, et al. Heme protein-induced chronic renal inflammation: suppressive effect of induced heme oxygenase-1. *Kidney Int* 2001;59(1):106e17.
117. Gonzalez-Michaca L, Farrugia G, Croatt AJ, Alam J, Nath KA. Heme: a determinant of life and death in renal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286(2):F370e7.

118. Zeisberg M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(11):1819e34.
119. Teteris SA, Engel DR, Kurts C. Homeostatic and pathogenic role of renal dendritic cells. *Kidney Int* 2011;80(2):139e45.
120. Heymann F, Meyer-Schwesinger C, Hamilton-Williams EE, et al. Kidney dendritic cell activation is required for progression of renal disease in a mouse model of glomerular injury. *J Clin Investig* 2009;119(5):1286e97.
121. Hochheiser K, Engel DR, Hammerich L, et al. Kidney dendritic cells become pathogenic during crescentic glomerulonephritis with proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(2):306e16.
122. Macconi D, Chiabrando C, Schiarea S, et al. Proteasomal processing of albumin by renal dendritic cells generates antigenic peptides. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(1):123e30.
123. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(12):684e96.
124. Hewitson TD. Renal tubulointerstitial fibrosis: common but never simple. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296(6):F1239e44.
125. Kaissling B, Lohr M, Kriz W. Renal epithelial injury and fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2013;1832(7):931e9.
126. Rojas A, Chang FC, Lin SL, Duffield JS. The role played by perivascular cells in kidney interstitial injury. *Clin Nephrol* 2012; 77(5):400e8.
127. Schrimpf C, Duffield JS. Mechanisms of fibrosis: the role of the pericyte. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20(3):297e305.
128. Kriz W, Kaissling B, Lohr M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy? *J Clin Investig* 2011; 121(2):468e74.
129. Sun YB, Qu X, Caruana G, Li J. The origin of renal fibroblasts/ myofibroblasts and the signals that trigger fibrosis. *Differentiation* 2016;92(3):102e7.
130. Gewin L, Zent R, Pozzi A. Progression of chronic kidney disease: too much cellular talk causes damage. *Kidney Int* 2017;91(3): 552e60.
131. Humphreys BD. Mechanisms of renal fibrosis. *Annu Rev Physiol* 2018;80:309e26.
132. Leaf IA, Duffield JS. What can target kidney fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(Suppl. 1):i89e97.
133. Lin SL, Chang FC, Schrimpf C, et al. Targeting endotheliumpericyte cross talk by inhibiting VEGF receptor signaling attenuates kidney microvascular rarefaction and fibrosis. *Am J Pathol* 2011;178(2):911e23.

134. Kida Y, Ieronimakis N, Schrimpf C, Reyes M, Duffield JS. EphrinB2 reverse signaling protects against capillary rarefaction and fibrosis after kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(4):559e72.
135. Mimura I, Nangaku M. The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(11): 667e78.
136. Rama I, Bruene B, Torras J, et al. Hypoxia stimulus: an adaptive immune response during dendritic cell maturation. *Kidney Int* 2008;73(7):816e25.
137. R, Melk A. Molecular mechanisms of renal aging. *Kidney Int* 2017;92(3):569e79.
138. Lipphardt M, Song JW, Matsumoto K, et al. The third path of tubulointerstitial fibrosis: aberrant endothelial secretome. *Kidney Int* 2017;92(3):558e68.
139. Bottinger EP. TGF-beta in renal injury and disease. *Semin Nephrol* 2007;27(3):309e20.
140. Cheng J, Grande JP. Transforming growth factor-beta signal transduction and progressive renal disease. *Exp Biol Med* 2002;227(11): 943e56.
141. Moustakas A, Heldin CH. The regulation of TGFbeta signal transduction. *Development* 2009;136(22):3699e714.
142. Wrighton KH, Lin X, Feng XH. Phospho-control of TGF-beta superfamily signaling. *Cell Res* 2009;19(1):8e20.
143. Derynck R, Zhang Y, Feng XH (December 1998). "Smads: transcriptional activators of TGF-beta responses". *Cell*. 95 (6): 737–40.
144. Massagué J, Seoane J, Wotton D (December 2005). "Smad transcription factors". *Genes & Development*. 19 (23): 2783–810. .
145. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature* 2003;425(6958): 577e84.
146. William M. Grady ; Transforming Growth Factor-B, Smads, and Cancer ; *Clin Cancer Res* 2005;11;DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0414 .
147. Pelton RW, Saxena B, Jones M, Moses HL, Gold LI. Immunohistochemical localization of TGF beta 1, TGF beta 2, and TGF beta 3 in the mouse embryo: expression patterns suggest multiple roles during embryonic development. *J Cell Biol* 1991;115(4):1091e105.
148. Chen D, Zhao M, Mundy GR (December 2004). "Bone morphogenetic proteins". *Growth Factors*. 22 (4): 233–41. .
149. Kalluri R, Weinberg RA (June 2009). "The basics of epithelial-mesenchymal transition". *The Journal of Clinical Investigation*. 119 (6): 1420–8.

150. Wang SN, Lapage J, Hirschberg R (November 2001). "Loss of tubular bone morphogenetic protein-7 in diabetic nephropathy". *Journal of the American Society of Nephrology*. 12 (11): 2392–9.
151. Sugimoto H, LeBleu VS, Bosukonda D, et al. Activin-like kinase 3 is important for kidney regeneration and reversal of fibrosis. *Nat Med* 2012;18(3):396e404.
152. Yamamoto T, Noble NA, Cohen AH, et al. Expression of transforming growth factor-beta isoforms in human glomerular diseases. *Kidney Int* 1996;49(2):461e9.
153. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 2006;69(2):213e7.
154. Gagliardini E, Benigni A. Therapeutic potential of TGF-beta inhibition in chronic renal failure. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7(3): 293e304.
155. Hocevar BA, Howe PH. Analysis of TGF-beta-mediated synthesis of extracellular matrix components. *Methods Mol Biol* 2000;142: 55e65.
156. Yuan W, Varga J. Transforming growth factor-beta repression of matrix metalloproteinase-1 in dermal fibroblasts involves Smad3. *J Biol Chem* 2001;276(42):38502e10.
157. Kopp JB, Factor VM, Mozes M, et al. Transgenic mice with increased plasma levels of TGF-beta 1 develop progressive renal disease. *Lab Invest* 1996;74(6):991e1003.
158. Gobe GC, Axelsen RA. Genesis of renal tubular atrophy in experimental hydronephrosis in the rat. Role of apoptosis. *Lab Invest* 1987;56(3):273e81.
159. Schiffer M, Bitzer M, Roberts IS, et al. Apoptosis in podocytes induced by TGF-beta and Smad7. *J Clin Investig* 2001;108(6): 807e16.
160. Choi ME, Ballermann BJ. Inhibition of capillary morphogenesis and associated apoptosis by dominant negative mutant transforming growth factor-beta receptors. *J Biol Chem* 1995;270(36): 21144e50.
161. Yamagishi S, Inagaki Y, Okamoto T, Amano S, Koga K, Takeuchi M. Advanced glycation end products inhibit de novo protein synthesis and induce TGF-beta overexpression in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2003;63(2):464e73.
162. Sharma K, Ziyadeh FN, Alzahabi B, et al. Increased renal production of transforming growth factor-beta1 in patients with type II diabetes. *Diabetes* 1997;46(5):854e9.
163. Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, et al. mRNA expression of growth factors in glomeruli from diabetic rats. *Diabetes* 1993; 42(3):450e6.

164. Isaka Y, Fujiwara Y, Ueda N, Kaneda Y, Kamada T, Imai E. Glomerulosclerosis induced by *in vivo* transfection of transforming growth factor-beta or platelet-derived growth factor gene into the rat kidney. *J Clin Invest* 1993;92(6):2597e601.
165. Sharma K, Jin Y, Guo J, Ziyadeh FN. Neutralization of TGF-beta by anti-TGF-beta antibody attenuates kidney hypertrophy and the enhanced extracellular matrix gene expression in STZ-induced diabetic mice. *Diabetes* 1996;45(4):522e30.
166. McGowan TA, Dunn SR, Falkner B, Sharma K. Stimulation of urinary TGF-beta and isoprostanes in response to hyperglycemia in humans. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):263e8.
167. Hill-Kapturczak N, Chang SH, Agarwal A. Heme oxygenase and the kidney. *DNA Cell Biol* 2002;21(4):307e21.
168. Hill-Kapturczak N, Truong L, Thamilselvan V, Visner GA, Nick HS, Agarwal A. Smad7-dependent regulation of heme oxygenase-1 by transforming growth factor-beta in human renal epithelial cells. *J Biol Chem* 2000;275(52):40904e9.
169. Kutty RK, Nagineni CN, Kutty G, Hooks JJ, Chader GJ, Wiggert B. Increased expression of heme oxygenase-1 in human retinal pigment epithelial cells by transforming growth factor-beta. *J Cell Physiol* 1994;159(2):371e8.
170. Hill-Kapturczak N, Jarmi T, Agarwal A. Growth factors and heme oxygenase-1: perspectives in physiology and pathophysiology. *Antioxidants Redox Signal* 2007;9(12):2197e207.
171. Nlandu-Khodo S, Neelisetty S, Phillips M, et al. Blocking TGFbeta and beta-catenin epithelial crosstalk exacerbates CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(12):3490e503.
172. Trachtman H, Fervenza FC, Gipson DS, et al. A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF-beta antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2011;79(11):749e56.
173. Voelker J, Berg PH, Sheetz M, et al. Anti-TGF-beta1 antibody therapy in patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(3):953e62.
174. Assady S, Wanner N, Skorecki KL, Huber TB. New insights into podocyte biology in glomerular health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(6):1707e15.
175. Zuo Y, Liu Y. New insights into the role and mechanism of Wnt/ beta-catenin signalling in kidney fibrosis. *Nephrology* 2018; 23(Suppl. 4):38e43.
176. Chertow GM, Appel GB, Block GA, et al. Effects of bardoxolone methyl on body weight, waist circumference and glycemic control in obese patients with type 2 diabetes mellitus and stage 4 chronic kidney disease. *J Diabet Complicat* 2018;32(12):1113e7.

177. Chin MP, Bakris GL, Block GA, et al. Bardoxolone methyl improves kidney function in patients with chronic kidney disease stage 4 and type 2 diabetes. *Am J Nephrol* 2018;47(1):40e7. .
178. Bushinsky DA, Hostetter T, Klaerner G, et al. Randomized, controlled trial of TRC101 to increase serum bicarbonate in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(1):26e35.
179. Lorenzen JM, Haller H, Thum T. MicroRNAs as mediators and therapeutic targets in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(5):286e94.
180. Kawakami T, Ren S, Duffield JS. Wnt signalling in kidney diseases: dual roles in renal injury and repair. *J Pathol* 2013;229(2): 221e31.
181. Al-Chaqmaqchi HA, Moshfegh A, Dadfar E, et al. Activation of Wnt/beta-catenin pathway in monocytes derived from chronic kidney disease patients. *PLoS One* 2013;8(7):e68937.
182. Zhou L, Li Y, Zhou D, Tan RJ, Liu Y. Loss of Klotho contributes to kidney injury by derepression of Wnt/beta-catenin signaling. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(5):771e85.
183. Tracz MJ, Alam J, Nath KA. Physiology and pathophysiology of heme: implications for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(2):414e20.
184. Agarwal A, Nick HS. Renal response to tissue injury: lessons from heme oxygenase-1 gene ablation and expression. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(5):965e73.
185. Jarmi T, Agarwal A. Heme oxygenase and renal disease. *Curr Hypertens Rep* 2009;11(1):56e62.
186. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987;235(4792):1043e6.
187. Balla G, Jacob HS, Balla J, et al. Ferritin: a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium. *J Biol Chem* 1992;267(25): 18148e53.
188. Wang R. Resurgence of carbon monoxide: an endogenous gaseous vasorelaxing factor. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76(1):1e15.
189. Dulak J, Deshane J, Jozkowicz A, Agarwal A. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in vascular pathobiology: focus on angiogenesis. *Circulation* 2008;117(2):231e41.
190. Fujita T, Toda K, Karimova A, et al. Paradoxical rescue from ischemic lung injury by inhaled carbon monoxide driven by derepression of fibrinolysis. *Nat Med* 2001;7(5):598e604.
191. Gong LM, Du JB, Shi L, Shi Y, Tang CS. Effects of endogenous carbon monoxide on collagen synthesis in pulmonary artery in rats under hypoxia. *Life Sci* 2004;74(10):1225e41.

192. Morse D. *The role of heme oxygenase-1 in pulmonary fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29(3 Suppl. I):S82e6.
193. Kapturczak MH, Wasserfall C, Brusko T, et al. *Heme oxygenase-1 modulates early inflammatory responses: evidence from the heme oxygenase-1-deficient mouse. Am J Pathol* 2004;165(3):1045e53.
194. Poss KD, Tonegawa S. *Heme oxygenase 1 is required for mammalian iron reutilization. Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(20): 10919e24.
195. Yachie A, Niida Y, Wada T, et al. *Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency. J Clin Invest* 1999;103(1):129e35.
196. Radhakrishnan N, Yadav SP, Sachdeva A, et al. *Human heme oxygenase-1 deficiency presenting with hemolysis, nephritis, and asplenia. J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(1):74e8.
197. Ozaki KS, Marques GM, Nogueira E, et al. *Improved renal function after kidney transplantation is associated with heme oxygenase-1 polymorphism. Clin Transplant* 2008;22(5):609e16.
198. Exner M, Schillinger M, Minar E, et al. *Heme oxygenase-1 gene promoter microsatellite polymorphism is associated with restenosis after percutaneous transluminal angioplasty. J Endovasc Ther* 2001;8(5):433e40.
199. Lin CC, Yang WC, Lin SJ, et al. *Length polymorphism in heme oxygenase-1 is associated with arteriovenous fistula patency in hemodialysis patients. Kidney Int* 2006;69(1):165e72.
200. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), *Chronic Renal Disease*; NCT 00916448 .
201. Scialla JJ, Anderson CA. *Dietary acid load: a novel nutritional target in chronic kidney disease? Adv Chron Kidney Dis* 2013; 20(2):141e9.
202. Loniewski I, Wesson DE. *Bicarbonate therapy for prevention of chronic kidney disease progression. Kidney Int* 2014;85(3):529e35.
203. de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. *Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J Am Soc Nephrol* 2009;20(9):2075e84.
204. Paul L. Kimmel and Mark E. Rosenberg, *Chronic Renal Disease - Ch 23 : Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease.*
205. McCullough PA, Kellum JA, Haase M, et al. *Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Contrib Nephrol* 2013;182:82e98.

206. Park M, Hsu CY, Li Y, et al. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(10):1725e34.
207. Edwards NC, Moody WE, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Defining the natural history of uremic cardiomyopathy in chronic kidney disease: the role of cardiovascular magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imag* 2014;7(7):703e14.
208. McCullough PA, Rios A, Smith B. Dialysis fistulas and heart failure. *Eur Heart J* 2017;38(24):1924e5.
209. Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(Suppl. 1):S79e91.
210. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121(11):4393e408.
211. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004;110(19): 3121e8.
212. Virzi GM, Zhang J, Nalesso F, Ronco C, McCullough PA. The role of dendritic and endothelial cells in cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med* 2018;8(2):92e104.
213. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1527e39.
214. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Atropos>.
215. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse *Klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45–51.
216. Kuro-o M, Hanaoka K, Hiroi Y, Noguchi T, Fujimori Y, Takewaki S, Hayasaka M, Katoh H, Miyagishi A, Nagai R, Nabeshima Y (1995) Salt-sensitive hypertension in transgenic mice overexpressing Na(+)-proton exchanger. *Circ Res* 76:148– 153.
217. Min D, Panoskaltis-Mortari A, Kuro-o M, Hollander GA, Blazar BR, Weinberg KI (2007) Sustained thymopoiesis and improvement in functional immunity induced by exogenous KGF administration in murine models of aging. *Blood* 109:2529–2537.
218. Kawaguchi H, Manabe N, Miyaura C, Chikuda H, Nakamura K, Kuro-o M (1999) Independent impairment of osteoblast and osteoclast differentiation in *klotho* mouse exhibiting lowturnover osteopenia. *J Clin Invest* 104:229–237.
219. Ishii M, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ouchi Y (2008) Airspace enlargement with airway cell apoptosis in *klotho* mice: a model of aging lung. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63:1289–1298.

220. Sato A, Hirai T, Imura A, Kita N, Iwano A, Muro S, Nabeshima Y, Suki B, Mishima M (2007) Morphological mechanism of the development of pulmonary emphysema in *klotho* mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:2361–2365.
221. Suga T, Kurabayashi M, Sando Y, Ohyama Y, Maeno T, Maeno Y, Aizawa H, (2000) Disruption of the *klotho* gene causes pulmonary emphysema in mice. Defect in maintenance of pulmonary integrity during postnatal life. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22:26–33.
222. Nagai T, Yamada K, Kim HC, Kim YS, Noda Y, Imura A, Nabeshima Y, Nabeshima T (2003) Cognition impairment in the genetic model of aging *klotho* gene mutant mice: a role of oxidative stress. *Faseb J* 17:50–52.
223. Kamemori M, Ohyama Y, Kurabayashi M, Takahashi K, Nagai R, Furuya N (2002) Expression of *Klotho* protein in the inner ear. *Hear Res* 171:103–110.
224. Anamizu Y, Kawaguchi H, Seichi A, Kuro-o M, Nabeshima Y, Nakamura K, Oyanagi K (2005) *Klotho* insufficiency causes decrease of ribosomal RNA gene transcription activity, cytoplasmic RNA and rough ER in the spinal anterior horn cells. *Acta Neuropathol* 109:4. 109:457–466.
225. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, McGuinness OP, Chikuda H, Yamaguchi M, Kawaguchi H, Shimomura I, Takayama Y, Herz J, Kahn CR, Rosenblatt KP, Kuro-o M (2005) Suppression of aging in mice by the hormone *Klotho*. *Science* 309:182. 309:1829–1833.
226. Kuro-o M (2008) *Klotho* as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol Chem* 389:233–241.
227. Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y (1998) Identification of the human *klotho* gene and its two transcripts encoding membrane and secreted *klotho* protein. *Biochem Biophys Res Commun* 242:626–630.
228. Shiraki-Iida T, Aizawa H, Matsumura Y, Sekine S, Iida A, Anazawa H, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y (1998) Structure of the mouse *klotho* gene and its two transcripts encoding membrane and secreted protein. *FEBS Lett* 424:6–10.
229. Mian IS (1998) Sequence, structural, functional, and phylogenetic analyses of three glycosidase families. *Blood Cells Mol Dis* 24:83–100.
230. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Many T, Silver J (2007) The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 117:4003–4008.
231. Makoto Kuro-o-Klotho- Pflugers Arch - Eur J Physiol (2010) 459:333–343.

232. White KE, Evans WE, O'Rlordan JLH, Speer MC, Econs MJ, Lorenz-Deplereux B, Grabowski M, Meitinger T, Storm TM (2000) Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 26:345–348.
233. Quarles LD ; Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008; 118:3820–3828.
234. Segawa H, Kawakami E, Kaneko I, Kuwahata M, Ito M, Kusano K, Saito H, Fukushima N, Miyamoto K (2003) Effect of hydrolysis-resistant FGF23–R179Q on dietary phosphate regulation of the renal type-II Na/Pi transporter. *Pflugers Arch* 446:585–592.
235. Segawa H, Yamanaka S, Ohno Y, Onitsuka A, Shiozawa K, Aranami F, Furutani J, Tomoe Y, Ito M, Kuwahata M, Imura A, Nabeshima Y, Miyamoto K (2007) Correlation between hyperphosphatemia and type II Na-Pi cotransporter activity in *klotho* mice. *s.l. : Am J Physiol Renal Physiol* 292:F769–779.
236. Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, Hasegawa H, Hino R, Yoneya T, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T (2004) FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *s.l. : Biochem Biophys Res Commun* 314:409–414.
237. Liu S, Quarles LD (2007) How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 18:1637–1647.
238. Shimada T, Muto T, Urakawa I, Yoneya T, Yamazaki Y, Okawa K, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T (2002) Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia *in vivo*. *s.l. : in vivo. Endocrinology* 143:3179–3182.
239. Kurosu H, Kuro-o M (2009) Endocrine fibroblast growth factors as regulators of metabolic homeostasis. *Biofactors* 35:52–60.
240. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T (2004) Targeted ablation of *Fgf23* demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 113:561–5. *J Clin Invest* 113:561–568.
241. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T (2006) *Klotho* converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 444:770–774.
242. Kuro-o M (2006) *Klotho* as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15:437–441.
243. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Baum MG, Schiavi S, Hu MC, Moe OW, Kuro-o M (2006) Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by *klotho*. *J Biol Chem* 281:6120–6123.

244. Yu X, Ibrahimi OA, Goetz R, Zhang F, Davis SI, Garringer HJ, Linhardt RJ, Ornitz DM, Mohammadi M, White KE (2005) Analysis of the biochemical mechanisms for the endocrine actions of fibroblast growth factor-23. *Endocrinology* 146:4647–4656.
245. Kuro-o M (2008) Endocrine FGFs and Klothos: emerging concepts. *Trends Endocrinol Metab* 19:239–245.
246. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E (2005) Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F8–28.
247. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T (2004) FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 19:429–435 Epub 2003 Dec 2029.
248. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, Quarles LD (2006) Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 17:1305–1315.
249. Perwad F, Azam N, Zhang MY, Yamashita T, Tenenhouse HS, PortaleAA(2005) Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1, 25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology* 146:5358–5364.
250. Saito H, Maeda A, Ohtomo S, Hirata M, Kusano K, Kato S, Ogata E, Segawa H, Miyamoto K, Fukushima N (2005) Circulating FGF- 23 is regulated by 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and phosphorus in vivo. *J Biol Chem* 280:2543–2549.
251. Takeda E, Yamamoto H, Nashiki K, Sato T, Arai H, Taketani Y (2004) Inorganic phosphate homeostasis and the role of dietary phosphorus. *J Cell Mol Med* 8:191–200.
252. Yu X, Sabbagh Y, Davis SI, Demay MB, White KE (2005) Genetic dissection of phosphate- and vitamin D-mediated regulation of circulating Fgf23 concentrations. *Bone* 36:971– 977.
253. Stubbs JR, Liu S, Tang W, Zhou J, Wang Y, Yao X, Quarles LD (2007) Role of hyperphosphatemia and 1, 25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol* 18:2116–2124.
254. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K, Nabeshima Y (2003) Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 17:2393–2403.
255. Ohnishi M, Nakatani T, Lanske B, Razzaque MS (2009) Reversal of mineral ion homeostasis and soft-tissue calcification of klotho knockout mice by deletion of vitamin D 1 $\alpha$ hydroxylase. *Kidney Int* 75:1166–1172.

256. Razzaque MS, Sitara D, Taguchi T, St-Arnaud R, Lanske B (2006) Premature aging-like phenotype in fibroblast growth factor 23 null mice is a vitamin D-mediated process. *FASEB J* 20:720–722.
257. Hesse M, Frohlich LF, Zeitz U, Lanske B, Erben RG (2007) Ablation of vitamin D signaling rescues bone, mineral, and glucose homeostasis in *Fgf-23* deficient mice. *Matrix Biol* 26:75–84.
258. Morishita K, Shirai A, Kubota M, Katakura Y, Nabeshima Y, Takeshige K, Kamiya T (2001) The progression of aging in *klotho* mutant mice can be modified by dietary phosphorus and zinc. *J Nutr* 131:3182–3188.
259. Xie W, Li Y, Mechin MC, Van De Werve G (1999) Upregulation of liver glucose-6-phosphatase in rats fed with a P(i)- deficient diet. *Biochem J* 343(Pt 2):393–396.
260. Xie W, Tran TL, Finegood DT, van de Werve G (2000) Dietary P (i) deprivation in rats affects liver cAMP, glycogen, key steps of gluconeogenesis and glucose production. *Biochem J* 352(Pt 1):227–232.
261. Cao SX, Dhahbi JM, Mote PL, Spindler SR (2001) Genomic profiling of short- and long-term caloric restriction effects in the liver of aging mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:10630–10635.
262. Kayo T, Allison DB, Weindruch R, Prolla TA (2001) Influences of aging and caloric restriction on the transcriptional profile of skeletal muscle from rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:5093-5098.
263. Lee CK, Klopp RG, Weindruch R, Prolla TA (1999) Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science* 285:1390–1393.
264. Wetter TJ, Gazdag AC, Dean DJ, Cartee GD (1999) Effect of calorie restriction on in vivo glucose metabolism by individual tissues in rats. *Am J Physiol* 276:E728–738.
265. Haap M, Heller E, Thamer C, Tschritter O, Stefan N, Fritsche A (2006) Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr* 60:734–739.
266. Paula FJ, Plens AE, Foss MC; Effects of hypophosphatemia on glucose tolerance and insulin secretion. *Horm Metab Res* 2018; 30:281–284.
267. Kawazu S, Tomono S, Oka Y, Suga T, Kuro-oM, NabeshimaY, Nagai R (2000) Decreased insulin production and increased insulin sensitivity in the *klotho* mutant mouse, a novel animal model for human aging. *Metabolism* 49:1118–1123.
268. Clancy DJ, Gems D, Harshman LG, Oldham S, Stocker H, Hafen E, Leivers SJ, Partridge L (2001) Extension of life-span by loss of *CHICO*, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein. *Science* 292:104–106.

269. Kenyon C (2005) *The plasticity of aging: insights from longlived mutants*. *Cell* 120:449–460.
270. Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R (1993) *A C. elegans mutant that lives twice as long as wild type*. *Nature* 366:461–464.
271. Morris JZ, Tissenbaum HA, Ruvkun G (1996) *A phosphatidylinositol-3-OH kinase family member regulating longevity and diapause in Caenorhabditis elegans*. *Nature* 382:536–539.
272. Tatar M, Kopelman A, Epstein D, Tu M-P, Yin C-M, Garofalo RS (2001) *A mutant Drosophila insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function*. *Science* 292:107–110.
273. Bluher M, Kahn BB, Kahn CR (2003) *Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue*. *Science* 299:572–574.
274. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Geloën A, Even PC, Cervera P, Le Bouc Y (2003) *IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice*. *Nature* 421:182–187.
275. Blanc E, Piper MD, Al-Qassab H, Speakman JR, Carmignac D, Robinson IC, Thornton JM, Gems D, Partridge L, Withers DJ (2008) *Evidence for lifespan extension and delayed age-related biomarkers in insulin receptor substrate 1 null mice*. *FASEB J* 22:807–818.
276. Taguchi A, Wartschow LM, White MF (2007) *Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis*. *Science* 317:369–372.
277. Bartke A, Brown-Borg H (2004) *Life extension in the dwarf mouse*. *Curr Top Dev Biol* 63:189–225.
278. Brown-Borg HM, Borg KE, Meliska CJ, Bartke A (1996) *Dwarf mice and the ageing process [letter]*. *Nature* 384:33.
279. Flurkey K, Papaconstantinou J, Harrison DE (2002) *The Snell dwarf mutation Pit1(dw) can increase life span in mice*. *Mech Ageing Dev* 123:121–130.
280. Suh Y, Atzmon G, Cho MO, Hwang D, Liu B, Leahy DJ, Barzilai N, Cohen P (2008) *Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:3438–3442.
281. Di Marco GS, Hausberg M, Hillebrand U, Rustemeyer P, Wittkowski W, Lang D, Pavenstadt H (2008) *Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro*. *Am J Physiol Renal Physiol* 294:F1381–F1387.
282. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB (2000) *Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis*. *N Engl J Med* 342:1478–

283. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G (2005) Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 112:2627–2633.
284. Meyer KB, Levey AS (1998) Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: report from the National Kidney Foundation Task Force on cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 9:S31–42.
285. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW (2003) on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention 108:2154–2169 : s.n., Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils.
286. Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, Tamori A, Shiomi S, Nakatani T, Sugimura K, Kishimoto T, Kinoshita S, Kuroki T, Nabeshima Y (2001) Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 280:1015–1020.
287. Virkki LV, Biber J, Murer H, Forster IC (2007) Phosphate transporters: a tale of two solute carrier families. *Am J Physiol Renal Physiol* 293:F643–654.
288. Bose S, French S, Evans FJ, Joubert F, Balaban RS (2003) Metabolic network control of oxidative phosphorylation: multiple roles of inorganic phosphate. *J Biol Chem* 278:39155–39165.
289. Papa S, Skulachev VP (1997) Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis and aging. *Mol Cell Biochem* 174:305–319.
290. Chen CD, Podvin S, Gillespie E, Leeman SE, Abraham CR (2007) Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of Klotho by ADAM10 and ADAM17. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:19796–19801.
291. Imura A, Iwano A, Tohyama O, Tsuji Y, Nozaki K, Hashimoto N, Fujimori T, Nabeshima Y (2004) Secreted Klotho protein in sera and CSF: implication for post-translational cleavage in release of Klotho protein from cell membrane. *FEBS Lett* 565:143–147.
292. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Baum MG, Schiavi S, Hu MC, Moe OW, Kuro-o M (2006) Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 281:6120–6123.
293. Cha SK, Ortega B, Kurosu H, Rosenblatt KP, Kuro-o M, Huang CL (2008) Removal of sialic acid involving Klotho causes cell surface retention of TRPV5 channel via binding to galectin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:9805–9810.

294. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG (2005) The beta-glucuronidase *klotho* hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science* 310:490–493.
295. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ (2005) Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 85:373–422.
296. Tsuruoka S, Nishiki K, Ioka T, Ando H, Saito Y, Kurabayashi M, Nagai R, Fujimura A (2006) Defect in parathyroid-hormone-induced luminal calcium absorption in connecting tubules of *Klotho* mice. *Nephrol Dial Transplant* 21:2762–2767.
297. Tohyama O, Imura A, Iwano A, Freund JN, Henrissat B, Fujimori T, Nabeshima Y (2004) *Klotho* is a novel beta-glucuronidase capable of hydrolyzing steroid beta-glucuronides. *J Biol Chem* 279:9777–9784.
298. Cha SK, Hu MC, Kurosu H, Kuro-o M, Moe O, Huang CL (2009) Regulation of ROMK1 channel and renal K<sup>+</sup> excretion by *Klotho*. *Mol Pharmacol* 76:38–46.
299. Wolf I, Levanon-Cohen S, Bose S, Ligumsky H, Sredni B, Kanety H, Kuro-o M, Karlan B, Kaufman B, Koeffler HP, Rubinek T (2008) *Klotho*: a tumor suppressor and a modulator of the IGF-1 and FGF pathways in human breast cancer. *Oncogene* 27:7094–7105.
300. Liu H, Fergusson MM, Castilho RM, Liu J, Cao L, Chen J, Malide D, Rovira II, Schimel D, Kuo CJ, Gutkind JS, Hwang PM, Finkel T (2007) Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. *Science* 317:803–806.
301. Kirstetter P, Anderson K, Porse BT, Jacobsen SE, Nerlov C (2006) Activation of the canonical Wnt pathway leads to loss of hematopoietic stem cell repopulation and multilineage differentiation block. *Nat Immunol* 7:1048–1056.
302. Scheller M, Huelsken J, Rosenbauer F, Taketo MM, Birchmeier W, Tenen DG, Leutz A (2006) Hematopoietic stem cell and multilineage defects generated by constitutive beta-catenin activation. *Nat Immunol* 7:1037–1047.
303. Itoh N, Ornitz DM. Evolution of the *Fgf* and *Fgfr* gene families. *Trends Genet* (2004) 20:563–9. doi:10.1016/j.tig.2004.08.007.
304. Itoh N, Ornitz DM. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. *J Biochem* (2011) 149:121–30. doi:10.1093/jb/mvq121.
305. Ornitz DM, Itoh N. The fibroblast growth factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* (2015) 4:215–66. doi:10.1002/wdev.176.
306. Brewer JR, Mazot P, Soriano P. Genetic insights into the mechanisms of *Fgf* signaling. *Genes Dev* (2016) 30:751–71. doi:10.1101/gad.277137.115.

307. Itoh N, Ohta H, Nakayama Y, Konishi M. Roles of FGF signals in heart development, health, and disease. *Front Cell Dev Biol* (2016) 4:110. doi:10.3389/fcell.2016.00110.
308. Spivak-Kroizman T, Lemmon MA, Dikic I, Ladbury JE, Pinchasi D, Huang J, et al. Heparin induced oligomerization of FGF molecules is responsible for FGF receptor dimerization, activation, and cell proliferation. *Cell* (1994) 79:1015–24. doi:10.1016/0092-8674.
309. Mohammadi M, Olsen SK, Ibrahimi OA. Structural basis for fibroblast growth factor receptor activation. *Cytokine Growth Factor Rev* (2005) 16: 107–37. doi:10.1016/j.cytogfr.2005.01.008.
310. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* (2006) 281:6120–3. doi:10.1074/jbc.C500457200.
311. Goetz R, Beenken A, Ibrahimi OA, Kalinina J, Olsen SK, Eliseenkova AV, et al. Molecular insights into the klotho-dependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members. *Mol Cell Biol* (2007) 27:3417–28. doi:10.1128/MCB.02249-0.
312. Goldfarb M, Schoorlemmer J, Williams A, Diwakar S, Wang Q, Huang X, et al. Fibroblast growth factor homologous factors control neuronal excitability through modulation of voltage-gated sodium channels. *Neuron* (2007) 55:449–63. doi:10.1016/j.neuron.2007.07.
313. Fon Tacer K, Bookout AL, Ding X, Kurosu H, John GB, Wang L, et al. Research resource: comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse. *Mol Endocrinol* (2010) 24:2050–64. doi:10.1210/me.2010-0142.
314. Itoh N, Ohta H. Pathophysiological roles of FGF signaling in the heart. *Front Physiol* (2013) 4:247. doi:10.3389/fphys.2013.00247.
315. Zhang X, Ibrahimi OA, Olsen SK, Umemori H, Mohammadi M, Ornitz DM. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family. *J Biol Chem* (2006) 281:15694–700. doi:10.1074/jbc.M601252200.
316. Goetz R, Mohammadi M. Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* (2013) 14:166–80. doi:10.1038/nrm3528.
317. Carter EP, Fearon AE, Grose RP. Careless talk costs lives: fibroblast growth factor receptor signalling and the consequences of pathway malfunction. *Trends Cell Biol* (2015) 25:221–33. doi:10.1016/j.tcb.2014.11.003.
318. Tagliabracci VS, Engel JL, Wiley SE, Xiao J, Gonzalez DJ, Nidumanda Appaiah H, et al. Dynamic regulation of FGF23 by Fam20C phosphorylation, GalNAc-T3 glycosylation, and furin proteolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2014) 111:5520–5. doi:10.1073/pnas.14022.

319. Gattineni J, Bates C, Twombly K, Dwarakanath V, Robinson ML, Goetz R, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol* (2009) 297:F282–91. doi:10.
320. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B, Pohl EE, Erben RG. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med* 6: 744–759, 2014.
321. Andrukhova O, Smorodchenko A, Egerbacher M, Streicher C, Zeitz U, Goetz R, Shalhoub V, Mohammadi M, Pohl EE, Lanske B, Erben RG. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J* 33: 229–246, 2014.
322. Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, Rodriguez-Ortiz ME, Estepa JC, Mendoza FJ, Munoz-Castaneda JR, Shalhoub V, Almaden Y, Rodriguez M. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21:1125–1135.
323. Li SA, Watanabe M, Yamada H, Nagai A, Kinuta M, Takei K. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct*. 2004; 29:91–99.
324. Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerstrom G, Jonsson KB, Westin G, Larsson TE. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 $\alpha$ -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007; 195:125–.
325. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Many T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007; 117:4003–4008.
326. Bai X, Miao D, Li J, Goltzman D, Karaplis AC. Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. *Endocrinology*. 2004; 145:5269–5279.
327. Larsson T, Marsell R, Schipani E, Ohlsson C, Ljunggren O. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology*. 2004; 145:3087–3094.
328. Komaba H, Goto S, Fujii H, Hamada Y, Kobayashi A, Shibuya K, Tominaga Y, Otsuki N, Nibu K, Nakagawa K. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int*. 2010; 77:232–238.
329. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010; 77:211–218.
330. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary

hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44:250–256.

331. Westerberg PA, Linde T, Wikstrom B, Ljunggren O, Stridsberg M, Larsson TE. Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:3202–3207.

332. Quarles LD. Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nat Rev Endocrinol* (2012) 8:276–86. doi:10.1038/nrendo.2011.218.

333. Andrukhova O, Slavic S, Odorfer KI, Erben RG. Experimental myocardial infarction upregulates circulating fibroblast growth factor-23. *J Bone Miner Res* (2015) 30:1831–9. doi:10.1002/jbmr.2527.

334. Hao H, Li X, Li Q, Lin H, Chen Z, Xie J, et al. FGF23 promotes myocardial fibrosis in mice through activation of beta-catenin. *Oncotarget* (2016) 7:64649–64. doi:10.18632/oncotarget.11623.

335. Leifheit-Nestler M, Grosse Siemer R, Flasbart K, Richter B, Kirchhoff F, Ziegler WH, et al. Induction of cardiac FGF23/FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* (2016).

336. Leifheit-Nestler M, Grabner A, Hermann L, Richter B, Schmitz K, Fischer DC, et al. Vitamin D treatment attenuates cardiac FGF23/FGFR4 signaling and hypertrophy in uremic rats. *Nephrol Dial Transplant* (2017) 32:1493–503. doi:10.1093/ndt/gfw454.

337. Bienaime F, Ambolet A, Aussilhou B, Brazier F, Fouchard M, Viau A, et al. Hepatic production of fibroblast growth factor 23 in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* (2018). doi:10.1210/jc.2018-00123.

338. Zanchi C, Locatelli M, Benigni A, Corna D, Tomasoni S, Rottoli D, et al. Renal expression of FGF23 in progressive renal disease of diabetes and the effect of ACE inhibitor. *PLoS One* (2013) 8:e70775. doi:10.1371/journal.pone.0070775.

339. Spichtig D, Zhang H, Mohebbi N, Pavik I, Petzold K, Stange G, et al. Renal expression of FGF23 and peripheral resistance to elevated FGF23 in rodent models of polycystic kidney disease. *Kidney Int* (2014) 85:1340–50. doi:10.1038/ki.2013.526.

340. Mace ML, Gravesen E, Nordholm A, Hofman-Bang J, Secher T, Olgaard K, et al. Kidney fibroblast growth factor 23 does not contribute to elevation of its circulating levels in uremia. *Kidney Int* (2017) 92:165–78. doi:10.1016/j.kint.2017.01.015.

341. Smith ER, Tan SJ, Holt SG, Hewitson TD. FGF23 is synthesised locally by renal tubules and activates injury-primed fibroblasts. *Sci Rep* (2017) 7:3345. doi:10.1038/s41598-017-02709-w.

342. Sugiura H, Matsushita A, Futaya M, Teraoka A, Akiyama KI, Usui N, et al. Fibroblast growth factor 23 is upregulated in the kidney in a chronic kidney disease rat model. *PLoS One* (2018) 13:e0191706. doi:10.1371/journal.pone.0191706.
343. Richter B and Faul C (2018) FGF23 Actions on Target Tissues—With and Without Klotho. *Front. Endocrinol.* 9:189.
344. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med* (2010) 363:1833–45. doi:10.1056/NEJMra0902710.
345. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* (2008) 359:584–92. doi:10.1056/NEJMoa0706130.
346. Touchberry CD, Green TM, Tchikrizov V, Mannix JE, Mao TF, Carney BW, et al. FGF23 is a novel regulator of intracellular calcium and cardiac contractility in addition to cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2013) 304:E863–73.
347. Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, Sloan A, Yanucil C, et al. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4 causes left ventricular hypertrophy. *Cell Metab* (2015) 22:1020–32.
348. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* (2009) 119:2545–52.
349. Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, Osman NA, El Sheikh E, Sharaf El Din UA. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25:2679–85. .
350. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, Demirkaya E, et al. FGF- 23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int* (2010) 78:679–85. doi:10.1038/ki.2010.194.
351. Seeherunvong W, Abitbol CL, Chandar J, Rusconi P, Zilleruelo GE, Freundlich M. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in children on dialysis. *Pediatr Nephrol* (2012) 27:2129–36.
352. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel MH, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int* (2013) 83:1159–68.
353. Sarmento-Dias M, Santos-Araujo C, Poinhos R, Oliveira B, Silva IS, Silva LS, et al. Fibroblast growth factor 23 is associated with left ventricular hypertrophy, not with uremic vasculopathy in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* (2016) 85:135–41.

354. Baia LC, Humalda JK, Vervloet MG, Navis G, Bakker SJ, De Borst MH, et al. Fibroblast growth factor 23 and cardiovascular mortality after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* (2013) 8:1968–78.
355. Hsu HJ, Wu MS. Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Med Sci* (2009) 337:116–22.
356. Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D, Heine GH. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25:3983–9.
357. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* (2011) 305:2432–9.
358. Kirkpantur A, Balci M, Gurbuz OA, Afsar B, Canbakan B, Akdemir R, et al. Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26:1346–54.
359. Mirza MA, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson TE. Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis* (2009) 207:546–51.
360. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med*. *Ann Intern Med* (2010) 152:640–8.
361. Arnlov J, Carlsson AC, Sundstrom J, Ingelsson E, Larsson A, Lind L, et al. Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in the community. *Kidney Int* (2013) 83:160–6.
362. Isakova T, Houston J, Santacruz L, Schiavenato E, Somarriba G, Harmon WG, et al. Associations between fibroblast growth factor 23 and cardiac characteristics in pediatric heart failure. *Pediatr Nephrol* (2013) 28:2035–42.
363. Shibata K, Fujita S, Morita H, Okamoto Y, Sohmiya K, Hoshiga M, et al. Association between circulating fibroblast growth factor 23, alpha-klotho, and the left ventricular ejection fraction and left ventricular mass in cardiology inpatients. *PLoS One* (2013).
364. Agarwal I, Ide N, Ix JH, Kestenbaum B, Lanske B, Schiller NB, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiac structure and function. *J Am Heart Assoc* (2014) 3:e000584.
365. Imazu M, Takahama H, Asanuma H, Funada A, Sugano Y, Ohara T, et al. Pathophysiological impact of serum fibroblast growth factor 23 in patients with

nonischemic cardiac disease and early chronic kidney disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2014) 307:H1.

366. Kestenbaum B, Sachs MC, Hoofnagle AN, Siscovick DS, Ix JH, Robinson-Cohen C, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular disease in the general population: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Heart Fail* (2014) 7:409–17. .

367. Wright CB, Dong C, Stark M, Silverberg S, Rundek T, Elkind MS, et al. Plasma FGF23 and the risk of stroke: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Neurology* (2014) 82:1700–6. .

368. Wohlfahrt P, Melenovsky V, Kotrc M, Benes J, Jabor A, Franekova J, et al. Association of fibroblast growth factor-23 levels and angiotensin-converting enzyme inhibition in chronic systolic heart failure. *JACC Heart Fail* (2015)3:829–39. .

369. Andersen IA, Huntley BK, Sandberg SS, Heublein DM, Burnett JC Jr. Elevation of circulating but not myocardial FGF23 in human acute decompensated heart failure. *Nephrol Dial Transplant* (2016) 31:767–72. .

370. Wright CB, Shah NH, Mendez AJ, Derosa JT, Yoshita M, Elkind MS, et al. Fibroblast growth factor 23 is associated with subclinical cerebrovascular damage: the Northern Manhattan Study. *Stroke* (2016) 47:923–8. .

371. Heine GH, Seiler S, Fliser D. FGF-23: the rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27:3072–81.

372. Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol* (2014) 10:268–78.

373. Tanaka S, Fujita S, Kizawa S, Morita H, Ishizaka N. Association between FGF23, alpha-klotho, and cardiac abnormalities among patients with various chronic kidney disease stages. *PLoS One* (2016) 11:e0156860.

374. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2001) 98:6500–5.

375. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* (2005) 112:3958–68. .

376. Slavic S, Ford K, Modert M, Becirovic A, Handschuh S, Baierl A, et al. Genetic ablation of Fgf23 or klotho does not modulate experimental heart hypertrophy induced by pressure overload. *Sci Rep* (2017) 7:11298.

377. Kakkar R, Lee RT. Intramyocardial fibroblast myocyte communication. *Circ Res* (2010) 106:47–57.

378. Schultz JE, Witt SA, Nieman ML, Reiser PJ, Engle SJ, Zhou M, et al. Fibroblast growth factor-2 mediates pressure-induced hypertrophic response. *J Clin Invest* (1999) 104:709–19.
379. Jiang ZS, Jeyaraman M, Wen GB, Fandrich RR, Dixon IM, Cattini PA, et al. High- but not low-molecular weight FGF-2 causes cardiac hypertrophy in vivo; possible involvement of cardiotrophin-1. *J Mol Cell Cardiol* (2007)42:222–33.
380. Xiao L, Esliger A, Hurley MM. Nuclear fibroblast growth factor 2 (FGF2)isoforms inhibit bone marrow stromal cell mineralization through FGF23/FGFR/MAPK in vitro. *J Bone Miner Res* (2013) 28:35–45.
381. Dai B, David V, Martin A, Huang J, Li H, Jiao Y, et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model. *PLoS One* (2012) 7:e44161.
382. Leifheit-Nestler M and Haffner D (2018) Paracrine Effects of FGF23 on the Heart. *Front. Endocrinol.* 9:278.
383. Smith ER, Holt SG, Hewitson TD. FGF23 activates injury-primed renal fibroblasts via FGFR4-dependent signalling and enhancement of TGF-beta autoinduction. *Int J Biochem Cell Biol* (2017) 92:63–78.
384. Lam AP, Gottardi CJ. beta-catenin signaling: a novel mediator of fibrosis and potential therapeutic target. *Curr Opin Rheumatol* (2011) 23:562–7.
385. Guo Y, Xiao L, Sun L, Liu F. Wnt/beta-catenin signaling: a promising new target for fibrosis diseases. *Physiol Res* (2012) 61:337–46.
386. Leifheit-Nestler M, Kirchhoff F, Nesporek J, Richter B, Soetje B, Klintschar M, et al. FGF23 is induced by activated renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac myocytes and promotes the pro-fibrotic crosstalk between cardiac myocytes and fibroblasts. *Nephrol Dial Transplant* (2018).
387. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* (2009) 205:385–90.
388. Voigt M, Fischer DC, Rimpau M, Schareck W, Haffner D. Fibroblast growth factor (FGF)-23 and fetuin-A in calcified carotid atheroma. *Histopathology* (2010) 56:775–88.
389. van Venrooij NA, Pereira RC, Tintut Y, Fishbein MC, Tumber N, Demer LL, et al. FGF23 protein expression in coronary arteries is associated with impaired kidney function. *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29:1525–32.
390. Richter B, Haller J, Haffner D, Leifheit-Nestler M. Klotho modulates FGF23-mediated NO synthesis and oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Pflugers Arch* (2016) 468:1621–35.

391. Frieler RA, Mortensen RM. Immune cell and other noncardiomyocyte regulation of cardiac hypertrophy and remodeling. *Circulation* (2015) 131:1019–30. .
392. Munoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, Xie H, Navaneethan SD, Anderson AH, et al. Fibroblast growth factor 23 and inflammation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* (2012) 7:1155–62.
393. Singh S, Grabner A, Yanucil C, Schramm K, Czaya B, Krick S, et al. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int* (2016) 90:985–96.
394. Yan L, Bowman MA. Chronic sustained inflammation links to left ventricular hypertrophy and aortic valve sclerosis: a new link between S100/RAGE and FGF23. *Inflamm Cell Signal* (2014) 1:e279.
395. Dey G, Radhakrishnan A, Syed N, Thomas JK, Nadig A, Srikumar K, et al. Signaling network of oncostatin M pathway. *J Cell Commun Signal* (2013)7:103–8.
396. Kubin T, Poling J, Kostin S, Gajawada P, Hein S, Rees W, et al. Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling. *Cell Stem Cell* (2011) 9:420–32.
397. Schaefer LK, Wang S, Schaefer TS. Oncostatin M activates stat DNA binding and transcriptional activity in primary human fetal astrocytes: low- and high-passage cells have distinct patterns of stat activation. *Cytokine* (2000)12:1647–55.
398. Van Wagoner NJ, Choi C, Repovic P, Benveniste EN. Oncostatin M regulation of interleukin-6 expression in astrocytes: biphasic regulation involving the mitogen-activated protein kinases ERK1/2 and p38. *J Neurochem* (2000)75:563–75.
399. Arita K, South AP, Hans-Filho G, Sakuma TH, Lai-Cheong J, Clements S, et al. Oncostatin M receptor-beta mutations underlie familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Am J Hum Genet* (2008) 82:73–80.
400. Richter M, Polyakova V, Gajawada P, Pöling J, Warnecke H, Braun T, et al. Oncostatin M induces FGF23 expression in cardiomyocytes. *J Clin ExpCardiol* (2012) S9:003.
401. Richter M, Lautze HJ, Walther T, Braun T, Kostin S, Kubin T. The failing heart is a major source of circulating FGF23 via oncostatin M receptor activation. *J Heart Lung Transplant* (2015) 34:1211–4.
402. Han X, Li L, Yang J, King G, Xiao Z, Quarles LD. Counter-regulatory paracrine actions of FGF-23 and 1,25(OH)<sub>2</sub> D in macrophages. *FEBS Lett* (2016) 590:53–67.
403. Fajol A, Chen H, Umbach AT, Quarles LD, Lang F, Foller M. Enhanced FGF23 production in mice expressing PI3K-insensitive GSK3 is normalized by beta-blocker treatment. *FASEB J* (2016) 30:994–1001.

404. Kovesdy CP, Quarles LD. FGF23 from bench to bedside. *Am J Physiol Renal Physiol* (2016) 310:F1168–74.
405. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C, Group ES. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet* 2005;48(2):131e44.
406. Cromie WJ, Lee K, Houde K, Holmes L. Implications of prenatal ultrasound screening in the incidence of major genitourinary malformations. *J Urol* 2001;165(5):1677e80.
407. Small MJ, Copel JA. Practical guidelines for diagnosing and treating fetal hydronephrosis. *Contemp Ob/Gyn* 2004;49:59e77.
408. Hill LM, Nowak A, Hartle R, Tush B. Fetal compensatory renal hypertrophy with a unilateral functioning kidney. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(3):191e3.
409. Çocuk Nefroloji Derneği - Çocuk Nefroloji El Kitabı: <http://cocuknefroloji.org/wp-content/uploads/2018/01/cocuk-nefroloji-el-kitabi.pdf>.
410. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 2009;76(5):528e33.
411. Pollak MR, Genovese G, Friedman DJ. APOL1 and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21(2):179e82.
412. Fick-Brosnahan G, Johnson AM, Strain JD, Gabow PA. Renal asymmetry in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1999;34(4):639e45.
413. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):1072e80.
414. Pei Y. Practical genetics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2011;118(1):c19e30.
415. Dell KM. The spectrum of polycystic kidney disease in children. *Adv Chron Kidney Dis* 2011;18(5):339e47.
416. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, et al. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcriptionfactor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *Am J Hum Genet* 2002.
417. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002;30(3):259e69.
418. Genetics of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Its Differential Diagnoses ,Bergmann C. ,*Frontiers in pediatrics*, 2018 Feb 9;5:221.

419. Matthias T.F.; *Nephronophthisis and related syndromes* ; *Curr Opin Pediatr*. 2015 April ; 27(2): 201–211.
420. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, et al. *Positionally cloned gene for a novel glomerular protein–nephrin–is mutated in congenital nephrotic syndrome*. *Mol Cell* 1998;1(4):575e82.
421. Benoit G, Machuca E, Antignac C. *Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations*. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(9):1621e32.
422. Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. *NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome*. *Nat Genet* 2000;24(4): 349e54.
423. Mitsnefes MM. *Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease*. *Pediatr Nephrol*. 2008 Jan;23(1):27-39.
424. Elmacı AM. *Erken dönem kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda kardiyovasküler risk faktörleri (Uzmanlık Tezi)*. Konya: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
425. Melhem N, Savis A, Wheatley A, Copeman H, Willmot K, Reid CJD, et al. *Improved blood pressure and left ventricular remodelling in children on chronic intermittent haemodialysis: a longitudinal study*. *Pediatr Nephrol*. 2019 Oct;34(10):1811-20.
426. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. *Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure*. *Kidney Int*. 2004 Apr;65(4):1461-6.
427. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Nikolić A, Stojimirović B. *Diagnostics and therapy of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients*. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2011 May;12(1):37-40.
428. Goren A, Glaser J, Drukker A. *Diastolic function in children and adolescents on dialysis and after kidney transplantation: an echocardiographic assessment*. *Pediatr Nephrol*. 1993 Dec;7(6):725-8.
429. Johnstone LM, Jones CL, Grigg LE, Wilkinson JL, Walker RG, Powell HR. *Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease*. *Kidney Int*. 1996 Sep;50(3):998-1006.
430. El-Husseini AA, Sheashaa HA, Hassan NA, El-Demerdash FM, Sobh MA, Ghoneim MA. *Echocardiographic changes and risk factors for left ventricular hypertrophy in children and adolescents after renal transplantation*. *Pediatr Transplant*. 2004 Jun;8(3):249-54.
431. Gunukula SR, Spodick DH. *Pericardial disease in renal patients*. *Semin Nephrol*. 2001 Jan;21(1):52-6.

432. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49(6):1774e7.
433. Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(9):2132e40.
434. Ardissino G, Testa S, Dacco V, et al. Puberty is associated with increased deterioration of renal function in patients with CKD: data from the Italkid Project. *Arch Dis Child* 2012;97(10):885e8.
435. Fathallah-Shaykh SA, Flynn JT, Pierce CB, et al. Progression of pediatric CKD of nonglomerular origin in the CKiD cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(4):571e7.
436. Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American pediatric renal transplant cooperative study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003;14(10):2618e22.
437. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12):2172e9.
438. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 2004;116(4):263e72.
439. Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL, et al. Hyperuricemia and progression of CKD in children and adolescents: the chronic kidney disease in children (CKiD) cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(6):984e92.
440. Portale AA, Wolf MS, Messinger S, et al. Fibroblast growth factor 23 and risk of CKD progression in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(11):1989e98.
441. Harambat J, Kunzmann K, Azukaitis K, et al. Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2017;92(6):1507e14.
442. Wuhl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol* 2008;23(5):705e16.
443. Karamouzis I, Sarafidis PA, Karamouzis M, et al. Increase in oxidative stress but not in antioxidant capacity with advancing stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2008;28(3): 397e404.
444. Wuhl E, Trivelli A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009;361(17): 1639e50.

445. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66(2): 753e60.
446. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(6):1605e13.
447. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(6):1131e9.
448. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138(2):98e104.
449. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784): 218.
450. Shroff R, Aitkenhead H, Costa N, et al. Normal 25- hydroxyvitamin D levels are associated with less proteinuria and attenuate renal failure progression in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(1):314e22.
451. Kist-van Holthe tot Echten JE, Nauta J, Hop WC, et al. Protein restriction in chronic renal failure. *Arch Dis Child* 1993;68(3):371e5.
452. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet* 1997;349.
453. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002;141(2):191e7.
454. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al :Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006;114(24):2710e38. s.l. : Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science.
455. Wilson AC, Schneider MF, Cox C, et al. Prevalence and correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(12):2759e65.
456. Matteucci MC, Wuhl E, Picca S, et al. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(1):218e26.

457. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, et al. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(1):137e44.
458. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Left ventricular mass and systolic performance in pediatric patients with chronic renal failure. *Circulation* 2003;107(6): 864e8.
459. Litwin M, Wuhl E, Jourdan C, et al. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(5):1494e500.
460. Schaefer F, Doyon A, Azukaitis K, et al. Cardiovascular phenotypes in children with CKD: the 4C study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(1):19e28.
461. Brady TM, Townsend K, Schneider MF, et al. Cystatin C and cardiac measures in children and adolescents with CKD. *Am J Kidney Dis* 2017;69(2):247e56.
462. Mackie FE, Rosenberg AR, Harmer JA, Kainer G, Celermajer DS. HMG CoA reductase inhibition and endothelial function in children with chronic kidney disease (CKD)—a pilot study. *Acta Paediatr* 2010;99(3):457e9.
463. Al-Uzri A, Matheson M, Gipson DS, et al. The impact of short stature on health-related quality of life in children with chronic kidney disease. *J Pediatr* 2013;163(3):736e41. e731.
464. Wong CS, Gipson DS, Gillen DL, et al. Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36(4):811e9.
465. Abraham AG, Mak RH, MitsnefesM, et al. Protein energy wasting in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(7):1231e8.
466. Rees L, Jones H. Nutritional management and growth in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28(4):527e36.
467. Silverstein DM. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol* 2009;24(8):1445e52.
468. Sylvestre LC, Fonseca KP, Stingham AE, Pereira AM, Meneses RP, Pecoits-Filho R. The malnutrition and inflammation axis in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(6):864e73.
469. Greenbaum LA, Munoz A, Schneider MF, et al. The association between abnormal birth history and growth in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):14e21.
470. Rees L, Rigden SP, Ward GM. Chronic renal failure and growth. *Arch Dis Child* 1989;64(4):573e7.
471. Strife CF, Quinlan M, Mears K, Davey ML, Clardy C. Improved growth of three uremic children by nocturnal nasogastric feedings. *Am J Dis Child* 1986;140(5):438e43.

472. Foster BJ, McCauley L, Mak RH. Nutrition in infants and very young children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012;27(9):1427e39.
473. National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis* 2009;53:S11e104.
474. Rees L, Brandt ML. Tube feeding in children with chronic kidney disease: technical and practical issues. *Pediatr Nephrol* 2010;25(4): 699e704.
475. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. Genentech Cooperative Study Group. *J Pediatr* 1994;124(3):374e82.
476. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2: CD003264.
477. Zivicnjak M, Franke D, Filler G, et al. Growth impairment shows an age-dependent pattern in boys with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22(3):420e9.
478. Schaefer F, Seidel C, Binding A, et al. Pubertal growth in chronic renal failure. *Pediatr Res* 1990;28(1):5e10.
479. Andre JL, Bourquard R, Guillemin F, Krier MJ, Briancon S. Final height in children with chronic renal failure who have not received growth hormone. *Pediatr Nephrol* 2003;18(7):685e91.
480. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92(1):26e36.
481. Rees L, Shroff R. The demise of calcium-based phosphate binders-is this appropriate for children? *Pediatr Nephrol* 2015;30(12):2061e71.
482. Shroff R, Wan M, Gullett A, et al. Ergocalciferol supplementation in children with CKD delays the onset of secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(2):216e23.
483. Tsampalieros A, Kalkwarf HJ, Wetzsteon RJ, et al. Changes in bone structure and the muscle-bone unit in children with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83(3):495e502.
484. Polinsky MS, Kaiser BA, Stover JB, Frankenfield M, Baluarte HJ. Neurologic development of children with severe chronic renal failure from infancy. *Pediatr Nephrol* 1987;1(2):157e65.
485. Rotundo A, Nevins TE, Lipton M, Lockman LA, Mauer SM, Michael AF. Progressive encephalopathy in children with chronic renal insufficiency in infancy. *Kidney Int* 1982;21(3):486e91.

486. Ruebner RL, Laney N, Kim JY, et al. Neurocognitive dysfunction in children, adolescents, and young adults with CKD. *Am J Kidney Dis* 2016;67(4):567e75.
487. Madden SJ, Ledermann SE, Guerrero-Blanco M, Bruce M, Trompeter RS. Cognitive and psychosocial outcome of infants dialysed in infancy. *Child Care Health Dev* 2003;29(1):55e61.
488. Hooper SR, Gerson AC, Butler RW, et al. Neurocognitive functioning of children and adolescents with mild-to-moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):1824e30.
489. Groothoff JW. Long-term outcomes of children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2005;20(7):849e53.
490. Gerson AC, Wentz A, Abraham AG, et al. Health-related quality of life of children with mild to moderate chronic kidney disease. *Pediatrics* 2010;125(2):e349e357.
491. Slickers J, Duquette P, Hooper S, Gipson D. Clinical predictors of neurocognitive deficits in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22(4):565e72.
492. Mendley SR, Matheson MB, Shinnar S, et al. Duration of chronic kidney disease reduces attention and executive function in pediatric patients. *Kidney Int* 2015;87(4):800e6.
493. Lande MB, Mendley SR, Matheson MB, et al. Association of blood pressure variability and neurocognition in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2016;31(11):2137e44.
494. Lande MB, Gerson AC, Hooper SR, et al. Casual blood pressure and neurocognitive function in children with chronic kidney disease: a report of the children with chronic kidney disease cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(8):1831e7.
495. Stoll, Barbara J. A-CI. Prematurity and Intrauterin Growth Retardation. In: Kliegman R.M., Behrman R.E., Jenson H.B. SBF, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19.th Ed. 2011: 552–63.
496. Rosner B, Prineas RJ, Loggie JM, Daniels SR. Blood pressure nomograms for children and adolescents, by height, sex, and age, in the United States. *J Pediatr* 1993; 123: 871–886.
497. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713; quiz 86-8.
498. JA Lemons, CR Bauer, W Oh, SB Korones Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network, January 1995 through December 1996 *Pediatrics*, 2001 - *Am Acad Pediatrics*:107:E1.

499. Allen HD, Driscoll JD, Shaddy RE, Feltes TF. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants Children and Adolescents*. Lipincott Williams and Wilkins 2013; 177.
500. <http://www.csecho.ca/wp-content/themes/twentyeleven-csecho/cardiomath/?eqnHD=echo&eqnDisp=mpiteilv>.
501. Abdullah Uluçay, Ersan Tatlı; Myocardial performance index; *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 143-8.
502. <http://www.csecho.ca/wp-content/themes/twentyeleven-csecho/cardiomath/?eqnHD=echo&eqnDisp=lvmlvmlmi>.
503. Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int*. 2002 Aug;62(2):648-53.
504. Berksoy EA, Alpay H, Yıldız N, User Y. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonu. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2018;8(1):43-50.
505. Chinali M, Matteucci MC, Franceschini A, Doyon A, Pongiglione G, Rinelli G, et al. Advanced parameters of cardiac mechanics in children with CKD: the 4C study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 August; 10: 1357–63.
506. Hafez IN, Ahmed IA. Diastolic Dysfunction In Children With Chronic Kidney. *Al-Azhar Assiut Medical Journal*. 2015;13(1):114-21.
507. Chinali M, Matteucci MC, Franceschini A, Doyon A, Pongiglione G, Rinelli G, et al. Advanced parameters of cardiac mechanics in children with CKD: the 4C study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 August; 10: 1357–63 .
508. Beyazıt N, Uluca Ü, Ece A. Kronik Böbrek Hastalığı Bulunan Çocukların Başvuru Anındaki Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. *Archive of Medical Investigations*. 2016; 1 (1): 6-10.
509. Rufino M, Garcia S, Jimenez A, Alvarez A, Miquel R, Delgado P, et al. Heart valve calcification and calcium x phosphorus product in hemodialysis patients: Analysis of optimum values for its prevention. *Kidney Int Suppl*. 2003 Jun;(85):S115-8.
510. Pecoits-Filho R, Sylvestre LC, Stenvinkel P. Chronic kidney disease and inflammation in pediatric patients: from bench to playground. *Pediatr Nephrol* 2005;20:714–720.
511. Altekin E, Önvural B. Kardiyovasküler Hastalıklarda Bir Risk Faktörü Olarak CReaktif Proteinden Yararlanım. *T Klin J Med Sci* 2004;24:57–61.
512. Can HÜZMELİ, Hatice TERZİ, Füsün GÜLTEKİN, Yalçın KAYA, Ferhan CANDAN, Mansur KAYATAŞ; Correlation of 25-(OH) D Vitamin D with Anemia and Hcpidin in Pre-dialysis Chronic Kidney Disease Patients; *İÇ HASTALIKLARI Dergisi* 2014; 21: 149-154.

513. Kraut JA, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:19–28.
514. Dobre M, Rahman M, Hostetter TH. Current status of bicarbonate in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:515–523.
515. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *Am J Med*. 2012;125:991–999.e1.
516. Fishbane S, Mathew A, Vaziri ND. Iron toxicity: relevance for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:255–259. .
517. Berndt T, Schiavi S, Kumar R. 'Phosphatonins' and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am.J. Physiol. Renal Physiol*. 2005; 289:1170–1182.
518. DeLuca S, Sitara D, Kang K, Marsell R, Jonsson K;Amelioration of the premature ageing-like features of Fgf-23 knockout mice by genetically restoring the systemic actions of FGF-23. *J Pathol*. 2008; 216:345–355.
519. Massry S, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin in Nephrol*1994;14:219-231.
520. El-Gamasy MA, El-Shehaby WA, Mabrouk MM. Early predictors of cardiac dysfunction in Egyptian children with chronic kidney disease. *Ann Pediatr Cardiol*. 2019 Jan-Apr;12(1):10-17.
521. Kari JA, El Desoky SM, El-Morshedy SM, Habib HS. Vitamin D insufficiency and deficiency in children with chronic kidney disease. *Ann Saudi Med* 2012;32:473-8.
522. Doğan, Neşe, et al. "Vitamin D deficiency in children in Aegean Region in Turkey." *Cumhuriyet Medical Journal* 37.1 (2015): 17-22.
523. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor–23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2205–2215.
524. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, et al. FGF–23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004; 65:1943–194.
525. RN Foley, AM Murray, S Li, CA Herzog, AM McBean;Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population 1998 to 1999 - *Journal of the American Society of Nephrology* 2005 12:8:07.
526. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, et al. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:318–23.

527. Nishikimi T, Futoo Y, Tamano K et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic haemodialysis patients: influence of coronary artery disease. *Am J Kidney Dis* 2001;25(18);2357-2368.
528. Jung-Ahn Lee, Do-Hyoung Kim, Soo-Jeong Yoo ;Association between Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Concentration and Left Ventricular Dysfunction in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients ; *Perit Dial Int* May-Jun 2006;26(3):3.
529. A Cataliotti, L S Malatino, M Jougasaki, C Zoccali ; Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling; *Mayo Clin Proc* 2001 Nov;76(11):1111-.
530. Ruth F Dubin, Yongmei Li , Jiang He, Bernard G Jaar, Radhakrishna Kallem; Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients; Dubin et al. *BMC Nephrology* 2013, 14:229.
531. Steven J.R. Meex ,Alexander S. Steng, Tobias Breidhardt, Luc J.C. van Loon, Otto Bekers;Origin of Cardiac Troponin T Elevations in Chronic Kidney Disease;Circulation Volume 136, Issue 11, 12 September 2017, Pages 1073-1075.
532. Tian J, Niu L, An X. Cardiovascular risks in chronic kidney disease pediatric patients. *Exp Ther Med.* 2017 Nov;14(5):4615-4619.
533. Koshy SM, Geary DF. Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2008 Feb;23(2):209-19.
534. Chakravarti Arjun, et al. A Study of Hematological Profile in Patients of Chronic Renal Failure Undergoing Hemodialysis at a Tertiary Health Care Institute. *MVP Journal of Medical Sciences*, 2017, 4.2: 107-112.
535. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, et al. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis* 2008;197:448–561. .
536. Saygili A, Barutcu O, Cengiz N, et al. Carotid intima media thickness and left ventricular changes in children with end-stage renal disease. *Transplant Proc* 2002;34:2073–2075.
537. Swan L, Gatzoulis MA. Early atherosclerosis. what does it mean? *Eur Heart J* 2002;23:1317–1319.
538. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* 2001;141:694–703.
539. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002;106:100–110.
540. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension* 2006;48:40–44.

541. Poyrazoğlu HM, Düşünsel R, Yıkılmaz A, et al. Carotid artery thickness in children and young adults with end stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22:109–116.
542. Yusuke Okamoto • Shu-ichi Fujita • Hideaki Morita; Association between circulating FGF23,  $\alpha$ -Klotho, and left ventricular diastolic dysfunction among patients with preserved ejection fraction; *Heart Vessels - Springer* ; 2014 DOI 10.1007/s00380-014-0581-9.
543. Abdullahi Mudi, Hopewell Ntsinjana, Caroline Dickens, Cecil Levy; Cardiac Changes and Their Association with Fetuin-A and Fibroblast Growth Factor-23 in Children with Chronic Kidney Disease; *Nephron Clinical Practice: Original Paper-2017*; DOI: 10.1159/000.
544. Tammy M. Brady, MD, PhD,<sup>1</sup> Kelly Townsend, MS,<sup>2</sup> Michael F. Schneider; Cystatin C and Cardiac Measures in Children and Adolescents With CKD; *Am J Kidney Dis.* 2016 ; <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.036>.
545. Igoche David Peter, Mustafa O. Asani, Ibrahim Aliyu<sup>1</sup>, Patience N. Obiagwu; Left ventricular mass, geometric patterns, and diastolic myocardial performance in children with chronic kidney disease; *JOURNAL OF CLINICAL SCIENCES* Page | 55; DOI: 10.4103/jcls.jc.
546. Anke Doyon, Pascal Haas, Sevcan Erdem, Behrouz Kassai, Francesca Mencarelli; Impaired Systolic and Diastolic Left Ventricular Function in Children with Chronic Kidney Disease -Results from the 4C Study; *Scientific Reports*; (2019) 9:11462 .
547. Ylva Tranæus Lindblad, Hannes Olauson, Georgios Vavilis; The FGF23–Klotho axis and cardiac tissue Doppler imaging in pediatric chronic kidney disease—a prospective cohort study; *Pediatr Nephrol* (2018) 33:147–157.
548. Mark Mitsnefes, Thomas Kimbal, Janis Kartal; Serum cystatin C and left ventricular diastolic dysfunction in children with chronic kidney disease; *Pediatr Nephrol* (2006) 21: 1293–1298.
549. O`Riordan S.E, Webb M.C, Stowe H.J, Simpson D.E, Kanarpa M, Coakley A.J, Newman D.J, Saunders J.A, Lamb E.J. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction. *Ann. Clin. Biochem.* 2005; 40, 648.
550. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66:1115–22.
551. Woitas R.P, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S, Poege U, Schiedermaier P, Klehr H.U, Spengler U, Bidlingmaier F, Sauerbruch T. Correlation of Serum Concentrations of Cystatin C and Creatinine to Inulin Clearance in Liver Cirrhosis. *Clin. Chem.* 2000; 46, 712.
552. Yoshiko Shimamura, Kazu Hamada, Kosuke Inoue, Koji Ogata; Serum levels of soluble secreted  $\alpha$ -Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis; *Clin Exp Nephrol* (2012) 16:722–72.

553. Inoue Y, Segawa H, Kaneko I, Yamanaka S, Kusano K, Kawakami E, Furutani J, Ito M, Kuwahata M, Saito H, Fukushima N, Kato S, Kanayama HO, Miyamoto K. Role of the vitamin D receptor in FGF23 action on phosphate metabolism. *Biochem J*. 2005; 390:325–331.
554. Tomiyama K, Maeda R, Urakawa I, Yamazaki Y, Tanaka T, Ito S, et al. Relevant use of Klotho in FGF subfamily signaling system in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:1666–71.
555. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:1519–1524.
556. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Jorgetti V, Canziani ME, Moyses RM. Early control of PTH and FGF23 in normo-phosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:286–291.
557. Bek K, Akman S, Bilge I, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* 2009;24(4):797e806.
558. Wong CS, Warady BA, Srivastava T. Clinical presentation and evaluation of chronic kidney disease in children. 2018. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
559. North American pediatric renal transplant cooperative study (NAPRTCS). Rockville, MD: ArTEC; 2008.
560. Wong CS, Warady BA, Srivastava T. Clinical presentation and evaluation of chronic kidney.
561. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27(3): 363e73.
562. Ardissino G, Dacco V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 2003; 111(4 Pt 1):e382e387.
563. Bek K, Akman S, Bilge I, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* 2009;24(4):797e806.
564. Yurdakök *Pediatrici* : Murat Yurdakök : 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2017.
565. Wong CS, Warady BA, Srivastava T. Clinical presentation and evaluation of chronic kidney disease in children. 2018. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
566. Hingorani S, Guthrie KA, Schoch G, Weiss NS, McDonald GB. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(4):223e9.
567. Gewin L, Zent R, Pozzi A. Progression of chronic kidney disease: too much cellular talk causes damage. *Kidney Int* 2017;91(3): 552e60.

568. Sun YB, Qu X, Caruana G, Li J. *The origin of renal fibroblasts/ myofibroblasts and the signals that trigger fibrosis. Differentiation* 2016;92(3):102e7.
569. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, (1997) *Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature* 390:45–51.
570. Segawa H, Kawakami E, Kaneko I, Kuwahata M, Ito M, Kusano K, Saito H, Fukushima N, Miyamoto K (2003) *Effect of hydrolysis-resistant FGF23–R179Q on dietary phosphate regulation of the renal type-II Na/Pi transporter. Pflugers Arch* 446:585–592.
571. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T (2004) *FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. J Bone Miner Res* 19:429–435 Epub 2003 Dec 2029.
572. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T (2004) *Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. J Clin Invest* 113:561–568.
573. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, McGuinness OP, Chikuda H, Yamaguchi M, Kawaguchi H, Shimomura I, Takayama Y, Herz J, Kahn CR, Rosenblatt KP, Kuro-o M (2005) *Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. Science* 309:1829–1833.
574. Nagai T, Yamada K, Kim HC, Kim YS, Noda Y, Imura A, Nabeshima Y, Nabeshima T (2003) *Cognition impairment in the genetic model of aging klotho gene mutant mice: a role of oxidative stress. Faseb J* 17:50–52.
575. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. *Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. Nature* (2006) 444:770–4. doi:10.1038/nature05315.
576. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. *FGF- 23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. J Bone Miner Res* (2004) 19:429–35. doi:10.1359/JBMR.0301264 .
577. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. *Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature* (1997) 390:45–51. doi:10.1038/36285.
578. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-O M, Mohammadi M, et al. *The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. J Clin Invest* (2007) 117:4003–8. doi:10.1172/JCI32409.
579. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. *FGF23 induces left ventricular hypertrophy. J Clin Invest* (2011) 121:4393–408. doi:10.1172/JCI46122.

580. Seiler S, Cremers B, Rebling NM, Hornof F, Jeken J, Kersting S, et al. The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calcium-phosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation. *Eur Heart J*(2011) 32:2688–96.
581. Xiao L, Naganawa T, Lorenzo J, Carpenter TO, Coffin JD, Hurley MM. Nuclear isoforms of fibroblast growth factor 2 are novel inducers of hypophosphatemia via modulation of FGF23 and klotho. *J Biol Chem* (2010)285:2834–46.
582. Zhou L, Li Y, Zhou D, Tan RJ, Liu Y. Loss of klotho contributes to kidney injury by derepression of Wnt/beta-catenin signaling. *J Am Soc Nephrol* (2013) 24:771–85. .
583. Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, et al. Design and methods of the chronic kidney disease in children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(5):1006e15.
584. Bek K, Akman S, Bilge I, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* 2009;24(4):797e806.
585. *Netters Pediatrics by Florin T., Ludwig St.; SECTION XI Disorders of the Renal and Urologic Systems .; pg 402-405.*
586. Elmacı AM. Erken dönem kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda kardiyovasküler risk faktörleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2013; 40 (1): 169-76.
587. Wong CS, Warady BA, Srivastava T. Clinical presentation and evaluation of chronic kidney disease in children. 2018. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
588. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92(1):26e36.
589. Shroff R, Wan M, Gullett A, et al. Ergocalciferol supplementation in children with CKD delays the onset of secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(2):216e23.
590. Çocuk Nefroloji El Kitabı ; <http://cocuknefroloji.org/wp-content/uploads/2018/01/cocuk-nefroloji-el-kitabi.pdf>.
591. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics*. 2003 Apr;111(4 Pt 1):e382-7.
592. Elmacı AM. Erken dönem kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda kardiyovasküler risk faktörleri (Uzmanlık Tezi). Konya: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
593. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int*. 2004 Apr;65(4):1461-6.

594. Westerberg PA, Linde T, Wikstrom B, Ljunggren O, Stridsberg M, Larsson TE. Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3202–3207.
595. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359:584–592.
596. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T. Targeted ablation of *Fgf23* demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*. 2004; 113:561–.
597. Perwad F, Azam N, Zhang MY, Yamashita T, Tenenhouse HS, Portale AA. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology*. 2005; 146:5358–5364.
598. Saito H, Maeda A, Ohtomo S, Hirata M, Kusano K, Kato S, Ogata E, Circulating FGF-23 is regulated by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. *J Biol Chem*. 2005; 280:2543–2549.
599. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, Quarles LD. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:1305–1315.
600. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; United States Renal Data System- 2017 USRDS annual data report.
601. Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(11):615e23.

# ÖZGEÇMİŞ

## I. Bireysel Bilgiler

- a) **Adı – Soyadı:** Hilal GÜNGÖR
- b) **Doğum yeri ve tarihi:** İSTANBUL – 26.07.1991
- c) **Uyruğu:** T.C.
- d) **Medeni Hali:** Evli
- e) **İletişim adresi ve telefonu:** T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi – Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi  
Kıçıkçekmece / İstanbul. Tel: 0(212) 404 15 00  
**e-mail adresi:** drhgungor@gmail.com
- f) **Yabancı dili:** İngilizce

## II. Eğitim Bilgileri

- a) **Tıpta Uzmanlık Eğitimi:** T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi – Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (2016 – 2020)
- b) **Tıp Eğitimi :** Trakya Üniversitesi – Tıp Fakültesi (2009 – 2015)

## III. Ünvanları:

- **Asistan Hekim:** T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi – Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (2016 – 2020).
- **Pratisyen Hekim:** İstanbul Güngören Toplum Sağlığı Merkezi (2015-2016)

## IV. Mesleki Deneyimi:

- İstanbul Güngören Toplum Sağlığı Merkezi (2015-2016)
- T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi – Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi (2016-2020)