



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PERİTON DİYALİZİ YAPILAN ÇOCUK HASTALARDA
SERUM COPEPTİN DÜZEYLERİ İLE PERİTONEAL
TRANSPORT PARAMETRELERİ VE BİYOEMPEDANS
BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. BURAK ÜTÜK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2022



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PERİTON DİYALİZİ YAPILAN ÇOCUK HASTALARDA
SERUM COPEPTİN DÜZEYLERİ İLE PERİTONEAL
TRANSPORT PARAMETRELERİ VE BİYOEMPEDANS
BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. BURAK ÜTÜK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. İBRAHİM GÖKÇE

İSTANBUL 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Burak ÜTÜK

İmza

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim ve uzmanlık tezi hazırlama sürecim boyunca gerek bilgi birikimi gerek deneyimleriyle bana yol gösterici, mentor olan çok sevgili ve saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. İbrahim Gökçe'ye;

Eğitimim süresince engin bilgi birikimlerinden faydalandığım ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Elif Karakoç Aydın'ın, çocuk nefroloji bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Harika Alpay'a, danışman hocam Prof. Dr. Serap Demircioğlu'na;

Aldığım uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm değerli hocalarım, öğretim üyeleri ve uzmanlarıma;

Tez çalışmam boyunca bana destekleri için tüm Marmara Çocuk Nefroloji ekibine, diyaliz hemşirelerimiz Candan Sağlam ve Serap Arslan'a, poliklinik sekreterimiz Gönül Özdemir'e;

Asistanlık sürecim boyunca desteğini esirgemeyen, her zaman yardımcı, yapıcı ve yanımda olan, hoş sohbetleriyle moral olan, türlü zorlukları beraber göğüslediğimiz asistan arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, uzakta olsalar dahi sevgilerini ve desteklerini yanımda hissettiğim annem Semiha Ütük, babam Bünyamin Ütük ve kardeşim İnanç Ütük'e;

Son olarak, bu uzun yolculukta sevgisi, ilgisi ve bilgisi ile her zaman yanımda olan, yolumu aydınlatan, yol arkadaşım Özge Günel'a;

Teşekkür ederim.

Dr. Burak Ütük

Ekim 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER	viii
TABLO BAŞLIKLARI DİZİNİ	ix
ŞEKİL BAŞLIKLARI DİZİNİ	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Böbrek Fizyoloji, Embriyoloji ve Anatomisi	3
2.2. Böbrek Fonksiyonunun Değerlendirilmesi	7
2.2.1. Serum kreatinin düzeyi.....	8
2.2.2. Glomerüler filtrasyon hızı	8
2.3. Kronik Böbrek Hastalığı	10
2.3.1. Kronik böbrek hastalığının tanımı ve evrelemesi.....	10
2.3.2. Kronik böbrek hastalığı etiyolojisi	12
2.3.3. Kronik böbrek hastalığı klinik bulgular ve komplikasyonları.....	15
2.3.4. Son dönem böbrek yetersizliği	18
2.3.4.1. Hemodiyaliz	18
2.3.4.2. Periton diyalizi	19
2.4. Hipervolemi ve Kronik Böbrek Hastalığı İlişkisi.....	22
2.4.1. Diyaliz hastalarında biyoelektriksel empedans analizi (BİA).....	24
2.5. Copeptin ve Kronik Böbrek Hastalığı İlişkisi	25
3. HASTA ve YÖNTEMLER.....	28
3.1. Çalışma Grupları	29
3.1.1. İzinler ve onamlar.....	29
3.2. Hastaların Değerlendirilmesi ve Ölçümler.....	30
3.2.1. Kan ve diyalizat sıvısı örneklerinin alınması	30
3.2.2. Peritoneal eşitleme testi.....	31

3.2.3. Biyoempedans spektroskopisi.....	31
3.3. İstatiksel Değerlendirme.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR	49
EKLER.....	59
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	59
Ek 2. Bilgilendirme ve Onam Formu	60

KISALTMALAR ve SİMGELER

ADH	: Antidiüretik hormon
AVP	: Arjinin vazopressin
BCM	: Toplam vücut kütlesi
BİA	: Biyoempedans analizi
BW	: Vücut ağırlığı
CAKUT	: Üriner sistemin konjenital anomalileri
CCr	: Kreatinin klirensi
Cr	: Kreatinin
D/D0	: Diyalizattaki, belirli zamandaki / başlangıçtaki ilgili madde oranı
D/P	: Diyalizat / Peritoneal
ECM	: Hücre dışı kütle
ECW	: Hücre dışı su
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
ESS	: Ekstraselüler sıvı
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
H	: Yüksek
HA	: Yüksek-orta
HT	: Hipertansiyon
ICW	: Hücre içi su
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
Kprt/V	: Total peritoneal ve renal Kt/V
KprTw/V	: Haftalık total peritoneal ve renal Kt/V
KpT/V	: Peritoneal Kt/V
KrT/V	: Renal Kt/V
Kt/V	: Klirens x zaman / ilgili maddenin litre cinsinden dağılım hacmi
L	: Düşük
LA	: Düşük-orta
NAPRRTCS	: Kuzey Amerika Çocuk Renal Transplant Grubu
NKF-KDOQI	: National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality
OH	: Sıvı yükü
PET	: Peritoneal eşitleme testi
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RRT	: Renal replasman tedavisi
SDBY	: Son dönem böbrek yetersizliği
UF	: Ultrafiltrasyon
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLO BAŞLIKLARI DİZİNİ

Sayfalar

Tablo 1. NKF-K/DOQI sınıflamasına göre çocuklarda kronik böbrek hastalığı evreleri	11
Tablo 2. KBH'nin GFH ve albüminüriye göre sınıflandırılması	11
Tablo 3. Çocuklarda kronik böbrek hastalığının nedenlerini saptamaya yönelik yapılan çalışmalar.....	12
Tablo 4. Türk çocuklarında kronik böbrek hastalığı etiyolojisi	13
Tablo 5. Üreminin klinik belirtileri	15
Tablo 6. Kronik böbrek hastalığı komplikasyon ve mekanizmaları	17
Tablo 7. Hasta grubu ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve serum copeptin düzeylerinin karşılaştırması	33
Tablo 8. Kontrol grubunun serum copeptin düzeylerinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisi.	34
Tablo 9. Hasta grubunda serum copeptin düzeyi ile ilişkili faktörler.	34
Tablo 10. Serum copeptin düzeyleri ile biyoempedans analizi (BİA) verileri arasındaki ilişki	35
Tablo 11. Serum copeptin düzeyleri ile Peritoneal Eşitleme Testi (PET) verileri arasındaki ilişki	36
Tablo 12. Serum copeptin düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.	37
Tablo 13. Biyoempedans analizi (BİA) ve peritoneal eşitleme testi (PET) değerleri arasındaki ilişki	39

ŞEKİL BAŞLIKLARI DİZİNİ

Sayfalar

Şekil 1. Embriyonun beşinci haftasında renal sistemin üç aşaması. A. Lateral görünüm, B. Ventral görünüm	5
Şekil 2. Böbreklerin önden görünümü ve komşulukları	7
Şekil 3. Kronik böbrek hastalığında klinik bulgular.....	16
Şekil 4. Thenckoff kateteri ve yerleşim şekli.....	19
Şekil 5. Periton eşitleme testine göre geçirgenlik sınıflaması	21
Şekil 6. Şemalaştırılmış vücut bileşenleri.....	24
Şekil 7. AVP molekülü ve salınımı sırasında ortaya çıkan protein ürünleri.....	26
Şekil 8. Vücut kompozisyon monitörü.	32
Şekil 9. Serum copeptin düzeyi ile 2. saat periton sıvısı copeptin düzeyi ilişkisi.	41
Şekil 10. Serum copeptin düzeyi ile 4. saat periton sıvısı copeptin düzeyi ilişkisi. ..	41

ÖZET

Amaç: Kronik böbrek hastalığında (KBH) hipervoleminin patofizyolojisi çoklu mekanizmalara dayanmakla birlikte arjinin vazopressinin (AVP) de rol oynadığı bilinmektedir. Copeptin, AVP'nin C terminalinde bulunan bir molekül olup, klinik çalışmalarda AVP yerine sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda, periton diyalizi (PD) yapılmakta olan son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olan çocuk hastalarda copeptin düzeylerinin belirlenmesi, biyoempedans parametreleri (BİA) ve peritoneal eşitleme testinden (PET) elde edeceğimiz peritoneal transport parametreleri ile arasındaki olası ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilmekte olan 37 PD hastası dahil edildi. Çocuk polikliniklerimize başvuran akut veya kronik hastalığı olmayan, hasta grubu ile aynı cinsiyet ve benzer yaşlarda 37 çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Hastaların serum ve periton diyaliz sıvısı copeptin düzeyleri, PET ve BİA parametreleri eş zamanlı olarak değerlendirildi ve aralarındaki olası ilişki incelendi. Kontrol grubunun da serum copeptin seviyeleri değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunda serum copeptin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (7.31 ng/ml vs 2.55 ng/ml, $p < 0.001$). Kontrol grubunun serum copeptin düzeyleri ile yaş dağılımı arasında negatif ilişki saptandı ($r = -0.596$, $p < 0.001$). Hasta grubunda serum copeptin düzeyleri ile yaş, cinsiyet arasında ilişki saptanmadı. Hasta grubunda serum copeptin düzeyleri ile PET parametreleri [KpT/V ($r = -0.166$, $p = 0.325$), KpT_{pw}/V ($r = -0.147$, $p = 0.387$)] arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Serum copeptin düzeyleri ile BİA parametreleri ve overhidrasyon (OH) arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: SDBY’li PD yapılan hastalarda serum copeptin düzeyleri sağlıklı gruba göre daha yüksektir. Serum copeptin düzeyi ile BİA ve PET parametreleri arasında belirgin bir ilişki saptanmadı. Bu konuda daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar Kelime: Copeptin, kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek yetersizliği, periton eşitileme testi, biyoempedans analizi, arjinin vazopressin, antidiüretik hormon, periton diyalizi, ocuk.

ABSTRACT

Objective: The pathophysiology of hypervolemia in chronic kidney disease (CKD) is based on multiple mechanisms and it is known that arginine vasopressin (AVP) also plays a role. Copeptin is a molecule located at the C-terminus of AVP and is often used instead of AVP in clinical studies. Our study first aimed to determine copeptin levels in pediatric end-stage renal disease (ESRD) patients undergoing peritoneal dialysis (PD). Depending on copeptin findings, we aimed to evaluate a possible correlation between bioimpedance parameters (BIA) and peritoneal transport parameters obtained from the peritoneal equalization test (PET).

Methods: The study included 37 PD patients who were followed up in Marmara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology. The control group consisted of 37 children of the same gender and similar age as the patient group, who did not have acute or chronic diseases and applied to our pediatric outpatient clinics. The patients' serum and peritoneal dialysis fluid copeptin levels, PET and BIA parameters were evaluated simultaneously and the possible relationship between them was examined. Serum copeptin levels of the control group were also evaluated.

Results: Serum copeptin levels in the patient group were found to be significantly higher than in the control group (7.31 ng/ml vs 2.55 ng/ml, $p < 0.001$). A negative correlation was found between serum copeptin levels and age distribution of the control group ($r = -0.596$, $p < 0.001$). There was no relationship between serum copeptin levels and age and gender in the patient group. No significant correlation was found between serum copeptin levels and PET parameters [K_{pT}/V ($r = -0.166$, $p = 0.325$), K_{pTtw}/V ($r = -0.147$, $p = 0.387$)] in the patient group. No significant correlation was found between serum copeptin levels, BIA parameters and overhydration (OH).

Conclusion: Blood copeptin levels are higher in PD patients with ESRD than in the healthy group. There was no significant relationship between serum copeptin level and BIA and PET parameters. It was thought that further studies should be done on this subject.

Keywords: Copeptin, chronic kidney disease, end-stage renal disease, peritoneal equalization test, bioimpedance analysis, arginine vasopressin, antidiuretic hormone, peritoneal dialysis, child, pediatric.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarında ve glomerüler filtrasyon hızında (GFH), üç aydan uzun olmak koşuluyla, ilerleyici ve geri dönüşümsüz bozulmaya verilen isimdir. KBH dünya çapında bir sağlık sorunudur. Altta yatan neden ne olursa olsun KBH zaman içinde ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybının bir sonucu olarak son dönem böbrek yetersizliğine (SDBY) ilerler [1].

Kronik böbrek hastalığı komplikasyonları arasında büyüme-gelişme geriliği, anemi, dislipidemi, metabolik asidoz, renal osteodistrofi, kardiyovasküler hastalıklar, nörobilişsel gelişmede bozulma görülebilmektedir. Hastalığın evresi ilerledikçe çoğu hastada gelişen oligo/anüri nedeniyle hipervolemi gelişir. Hipervolemi SDBY'si olan hastalarda gelişen birçok komplikasyondan sorumludur. Bu komplikasyonların en önemlileri hipertansiyon (HT), ödem (periferik/akciğer), kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon, perikardit ve abdominal asittir. Dirençli hipervolemi ve komplikasyonları renal replasman tedavisi (RRT) (periton diyalizi (PD), hemodiyaliz (HD), böbrek nakli) endikasyonlarından birisidir. PD yapılan hastalar, sürekli diyaliz yapılmasından dolayı daha stabil değerlere sahip olurlar. Hipervolemi, elektrolit ve asit-baz dengesizliği daha az sıklıkta görülür. Hastalar HD'de olduğu gibi ciddi dalgalanmalar göstermezler. Birçok elektrolit ve diğer maddelerin kan seviyeleri ve hastaların plazma ve hücre dışı sıvı hacimleri, PD'den farklı olarak, HD öncesi ve sonrası ciddi değişiklikler gösterir.

Arjinin vazopressin (AVP), diğer adıyla antidiüretik hormon (ADH), peptit yapıda bir hormon olup insan vücudunda ozmoregülatur, hemodinamik, homeostatik, endokronolojik, santral sinir sistemi gibi birden fazla fizyolojik yolla önemli rol oynar [2]. Bunların başında AVP'nin vazokonstriktör özelliği ile vasküler tonusu ayarlayarak kan basıncının düzenlenmesi bulunur [3]. AVP sıvı homeostazının sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Copeptin pre-pro-

vazopressinin C-terminalinde bulunan, 39 aminoasitten oluşan bir glikopeptit moleküldür [4]. AVP'nin hipofizden salınımı sırasında nörofizin olarak adlandırılan peptit bir molekülle birlikte eşit molar miktarlarda salınırlar [5]. AVP ile kıyaslandığında eşit molar miktarlarda salgılandığı bilinen copeptinin klinik pratikte ölçümü çok daha kolaydır. Bu da AVP ilişkili durumlarda copeptin ölçümünü ön plana çıkarmaktadır. Copeptin esas olarak böbreklerden temizlenmektedir. KBH olan kişilerde kan seviyesinin arttığı bilinmektedir. PD ve HD yapılan kişilerde de kan seviyeleri yüksek saptanmıştır. HD ile temizlendiği gösterilmiştir [6]. SDBY hastalarında hipervolemi fizyopatolojisi karışıktır. Azalmış GFH nedeniyle serum copeptin düzeyi ve hipervoleminin artması beklenen bir durum olup artmış copeptinin düzeylerinin hipervolemi üzerinde etkili olup olmadığı tersi olarak da SDBY olanlarda hipervoleminin copeptin üzerinde baskılayıcı bir rolünün olup olmadığı net olarak bilinmemektedir.

Çalışmamızda birincil olarak SDBY olan ve PD yapılan çocuklarda copeptin düzeylerinin belirlenmesi, biyoempedans parametreleri ve peritoneal eşitleme testinden (PET) elde edeceğimiz peritoneal transport parametreleri ile arasındaki olası ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Buradan çıkacak veriler eşliğinde ikincil olarak SDBY olan çocuk hastalardaki hipervoleminin fizyopatolojisinde copeptinin ve bu şekilde ADH'nin rolünün aydınlatılmasına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

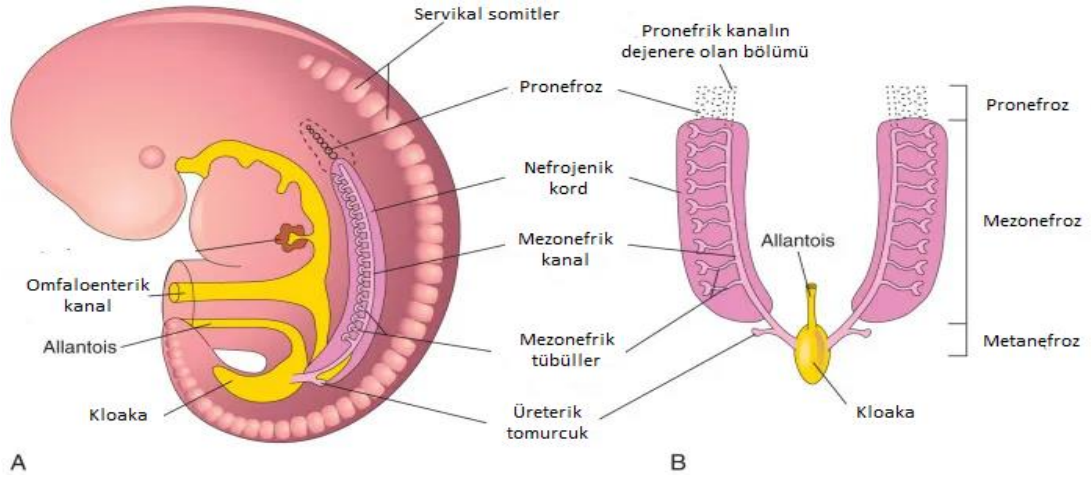
2.1. Böbrek Fizyoloji, Embriyoloji ve Anatomisi

Üriner sistem; böbrekler, üreterler, mesane ve üretradan meydana gelir. Sistemin genel işlevi günde yaklaşık 200 litre kanı filtreleyip, temel maddeleri kanda tutarken, metabolik atıkların, fazla iyonların vücuttan uzaklaştırılmasını sağlamaktır. Böbrekler, kandaki su, çözünen maddeler ve elektrolit miktarını ayarlayarak plazma ozmolaritesini düzenler. Ayrıca böbrekler kan basıncının düzenlenmesi için renin üretir ve D vitaminini aktif formuna dönüştürür.

Kan plazmasının filtrelenmesi, vücudun ihtiyacına göre maddelerin süzülmesi ve gerekli maddelerin geri emilmesi böbreklerin en önemli görevlerindendir. Böbreklerin atıkların uzaklaştırılması ve sıvı elektrolit dengesinin sağlanmasının yanında önemli homeostatik fonksiyonları da vardır. Metabolik yıkım ürünlerini vücuttan uzaklaştırır. Protein katabolizmasında nitrojen son ürünleri, aminoasit metabolizma ürünü olan üre, nükleik asit yıkım ürünü olan ürik asit, hemoglobin yıkım ürünleri, kas kreatin yıkım ürünü olan kreatinin (Cr) ve pek çok hormonun yıkım ürünleri böbrekler tarafından süzülerek idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Plazma osmolaritesini elektrolit düzeylerini kontrol ederek düzenler. Su ve sodyum metabolizmasında da rol alan böbrekler kan basıncının ayarlanmasında belirgin rol oynar. Salgıladığı vazoaaktif faktörler ve hormonlar ile de kan basıncı kontrolü sağlarlar. Bununla birlikte proksimal tübüllerden bikarbonat Emilimi ve distal tübüllerden hidrojen iyonu atılımı ile vücudun asit baz dengesine katkıda bulunur [7].

Böbreklerin endokrinolojik görevleri de vardır. Eritropoetin hormonu salgılar ve kemik iliğinde yer alan hemopoetik kök hücrelerden eritrosit yapımını uyarır [7]. 1α -hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksivitamin D'yi hidroksilleyerek aktif formu olan $1,25-(OH)_2-D'$ ye (kalsitriol) dönüştürür. Kalsitriol, gastrointestinal sistemden kalsiyum Emilimi ve kemikte kalsiyum depolanması için gereklidir. Böbrekler, uzamış açlık durumunda aminoasit ve diğer öncüllerden glukoz sentezler, glukoneogeneze katkıda bulunurlar [7]. Renin anjiotensin aldesteron sistemi (RAAS), vücutta sodyum ve sıvı dengesinin sağlanmasında görev alır. Renin, renal perfüzyonda azalma olduğunda böbreklerde jukstaglomerüler aparatın afferent arteriöl kısmından cevap olarak salgılanır. Arterioller kan miktarında azalma anjiotensin-2 düzeylerini artırır. Efferent arteriölde vazokonstrüksiyon yaparak proksimal tübülde Emilimi artırır [8]. Böylece vücuttaki sodyum ve sıvı dengesini korumaya çalışır.

Böbrekler embriyolojik dönemde intermediate mezodermden köken alır ve kraniokaudal yönde gelişimini gerçekleştirirler. Pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere bu gelişim sürecinde üç farklı böbrek sistemi oluşur (Şekil-1). Pronefroz ve mezonefroz sistemleri zamanla dejenere olur. Böbreklerin son, kalıcı hali metanefrozdan oluşmaktadır. Embriyonik gelişimin erken döneminde ürogenital tomurcuğa, nefrojenik korda ve sonunda toplayıcı üriner sisteme doğru gelişim izlenir [9, 10].



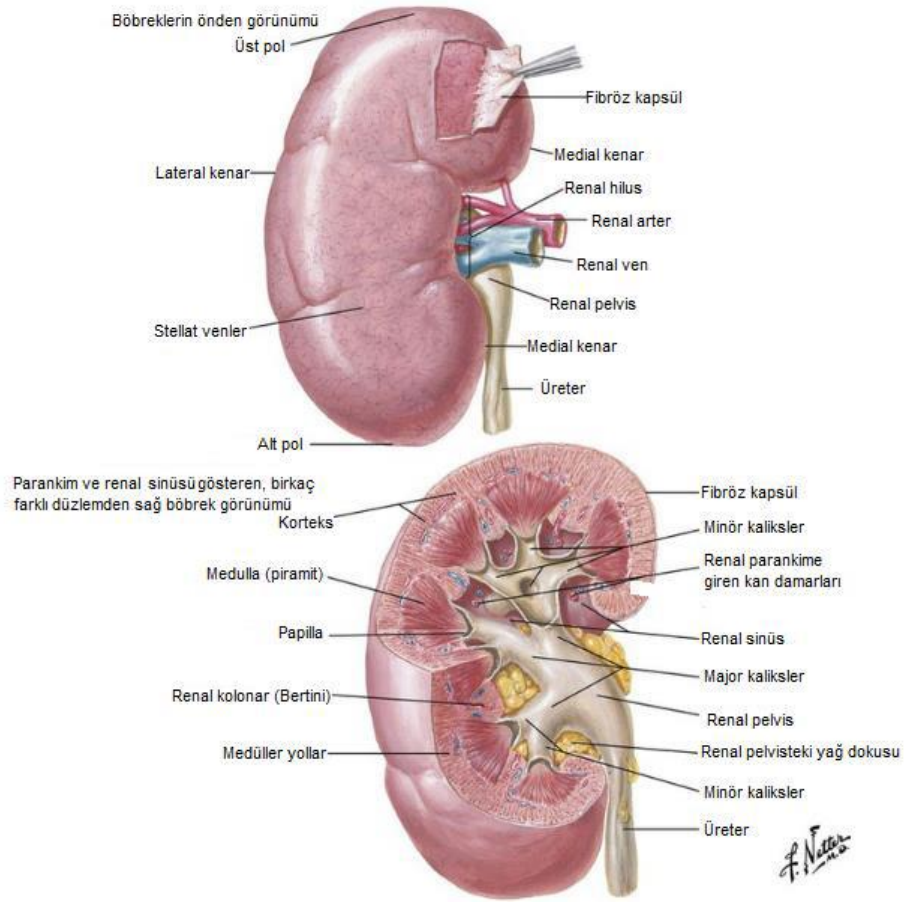
Şekil 1. Embriyonun beşinci haftasında renal sistemin üç aşaması. A. Lateral görünüm, B. Ventral görünüm [11].

Intrauterin hayatta oluşan ilk böbrek yapısı, dördüncü haftada tespit edilen ancak fonksiyon görmeyen pronefroz olarak adlandırılan yapıdır. Pronefrozu, mezonefrik kanalı (Wolfian kanalını) oluşturan mezonefroz izler. İlk trimester döneminde mezonefroz geçici olarak böbrek görevi görür. Mezonefrik tübüller, sırasıyla mezonefrik kanala bunlar da kloakaya ve sonunda da ürogenital sinüse açılırlar. Bu oluşan yapı ilk trimesterin sonlarına doğru dejenere olmaya başlar [10, 12]. Metanefroz beşinci haftanın başında gelişmeye başlar ve kalıcı olacak böbreklerin erken dönemini oluşturur. Bu organ yapısı ortalama dört hafta içinde işlev görmeye başlar ve gelişimin dokuzuncu haftasında idrar üretimi başlar. Bu idrar amnion boşluğuna bırakılır ve amnion sıvısıyla karışır [13]. Yaklaşık 32-34. gebelik haftasına kadar yeni nefron oluşumu tamamlanır. Böbrek büyümesi ve olgunlaşması ise 34. gebelik haftasından sonra da devam eder. Her bir böbrekte yaklaşık bir milyon nefron bulunur. Böbrekte bu dönemden sonra yeni nefron oluşmaz ve oluşan nefron kaybı telafi edilemez. Uzun dönem böbrek fonksiyonları açısından mevcut nefron sayısı önemli bir belirteçtir. Azalmış nefron sayısı, HT ve KBH ile ilişkili bulunmuştur [14].

Yetişkinlerde böbrekler yaklaşık 11 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde, 3 cm kalınlığında ve 130 gr ağırlığındadır. Renal ultrasonografi ölçümü ile sağlıklı yenidoğanlarda sağ böbrek boyu $4,21 \pm 0,45$ cm, sol böbrek boyu ise $4,32 \pm 0,46$ cm

olarak bildirilmiştir [15]. Böbrekler yaşla birlikte büyür ve yetişkin boyuna yaklaşık 18 yaşında ulaşır [16, 17]. Her iki böbrekte dışbükey bir yan yüzey ve sinüs olarak adlandırılan medial yüzeyde böbreğin hilumunda derin bir girinti vardır. Renal arter ve toplardamar ve bir miktar yağ dokusu renal pelvis olarak bilinen üreterin huni şeklindeki genişlemesiyle birlikte renal sinüsü oluşturur. Böbrek içinde, renal pelvis iki uzun majör kalikse ve minör kaliks adı verilen birkaç kısa dala ayrılır [18].

Böbrekler retroperitoneal boşlukta bulunurlar. Böbrek kesitinde, dışta korteks içte medulla gözlenir. Medulla kısmı renal piramitler olarak adlandırılan 8-12 konik yapıdan meydana gelir. Piramitlerin tepesi pelvise doğru, tabanı kortikomeduller bileşkeye doğrudur ve pelvise açılan kısmına papilla ismi verilir. Her bir papillaya 10-25 toplayıcı tübül açılır. 3-4 minör kaliks birleşerek bir majör kaliksi oluşturur. 2-3 major kaliks de renal pelvisi oluşturur (Şekil-2). Papillalardan süzülen idrar minör kalikslere, oradan majör kalikse ve pelvise oradan da üretere boşalır [19].



Şekil 2. Böbreklerin önden görünümü ve komşulukları [20].

Renal arterin böbrek parankimine giren dalları interlober arter olarak adlandırılır. Medulla-korteks sınırında interlober arterler yay çizen arkuat arterlere dönüşür. Arkuat arterlerden ayrılan interlobüler arterler afferent arter dallarını vererek glomerüler kapiller yumağı oluştururlar. Afferent arterler glomerüler kapiller yumağı oluşturduktan sonra glomerülü terk ederken efferent arter adını alır ve tübüler sistemin etrafından medullanın derinliklerine inen düz kapillerleri, vaza rektaları meydana getirirler. Medullada bir U çizerek vaza rektalar tekrar renal kortekse döner ve sırasıyla interlobüler ven, arkuat ven, interlober ven ve renal ven olarak böbrekten çıkış yaparlar.

2.2. Böbrek Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

2.2.1. Serum kreatinin düzeyi

Pratikliği ve ucuzluğu nedeniyle böbrek fonksiyonunun standart laboratuvar ölçütü olarak kullanılmaktadır; fakat GFH'nin iyi bir göstergesi değildir. GFH ile arasında doğrusal olmayan bir ilişki vardır. Genellikle GFH'nin %50'den fazla azalmasıyla birlikte serum kreatinin düzeyleri yükselmeye başlar. Bu nedenle, erken evre böbrek hastalıklarının saptanmasında yetersiz kalabilmektedir. Bununla birlikte kas yıkımı, kas kitlesinde değişim, kreatininin proksimal tübüler sekresyonunu inhibe eden bazı ilaçlar (simetidin gibi), diyetle et tüketimi gibi nedenler kreatinin düzeyinde deđiŐime yol açabilir. Cinsiyet ve yaş da kas kitlesindeki deđiŐikliklerin sonucu olarak kreatinin düzeyini etkiler [21].

2.2.2. Glomerüler filtrasyon hızı

Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan en değerli tanısai araçtır. GFH'nin hesaplanması için kullanılan baŐlıca yöntemler Őunlardır:

a. İnülin klirensi: GFH  l  m n n en doğru yöntemi olması sebebiyle altın standart olarak kabul edilir. Ancak, teknik zorluklar nedeniyle günümüzde daha çok araştırma amacıyla kullanılmaktadır.

b. İohexsol klirensi: Her iki böbrekte GFH'nin ayrı ayrı belirlenmesine olanak tanır. İohexsol, böbrek hastalıklarında bile, radyolojik prosedürler için normalden çok daha yüksek dozlarda, intravenöz olarak kullanılabilen ve böbrek tarafından geri emilmeyen, metabolize olmayan veya salgılanmayan, iyonik olmayan kontrast ajandır. İdrarla, metabolize olmadan atılır [22]. İnülin klirensi ile iohexsol klirensi karŐılaŐtırıldığında benzer GFH değerleri elde edilmiŐtir [22, 23]. Pahalı bir yöntem olması sebebiyle rutin olarak kullanılmamaktadır.

c. Radyoizotop yöntemler: ^{99m}Tc-DTPA, ⁵¹Cr-EDTA bu yöntemlerin baŐlıcalarıdır [24]. Güvenilir yöntemler olmalarına rağmen klinik kullanımı zordur.

d. Endojen kreatinin klirensi (24 saatlik idrar toplanarak): GFH'nin ölçümünde en sık kullanılan, güvenilir yöntemlerden birisi endojen kreatinin klirensidir. Ancak, kreatininin proksimal tübüllerden sekresyonu nedeniyle GFH'yi olduğundan yüksek gösterir. Sağlıklı bireylerde yüzde 10-15 düzeyinde olan bu fark, ileri böbrek yetmezliği varlığında yüzde 40'a kadar yükselebilir. Ayrıca 24 saat süreyle idrar toplanma gereksinimi, endojen kreatinin klirensin rutin kullanımını kısıtlar. Kreatinin klirensi (CCr) ölçümünde 24 saatlik idrar miktarı ve idrar kreatinini, serum kreatinin düzeyi ve metrekare cinsinden vücut yüzey alanı kullanılır.

$$CCr = \frac{\text{İdrar Cr (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar hacmi (ml)}}{\text{Serum Cr (mg/dl)} \times 1440}$$

e. İdrar toplanması gerekmeksizin serum kreatinin düzeyi ve bazı klinik değişkenler (vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet ve ırk) kullanılarak tahmini GFH (tGFH) hesaplanabilmektedir. Bu amaçla, serum kreatinin düzeyine dayanan çeşitli matematiksel dönüşümleri içeren Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI gibi formüller geliştirilmiştir [25, 26]. CKD-EPI formülünün diğer formüllerden daha doğru sonuç verdiği öne sürülmüştür [26]. Serum kreatinin ölçümü yapılan bireylerde bu formüller kullanılarak tGFH'nin rutin olarak değerlendirilmesi, özellikle erken evre KBH'nin saptanmasına önemli katkı sağlayabilir [27, 28].

Çocuklarda, KBH için en son önerilen evreleme sistemi kullanılmasına rağmen (Tablo-1,2), tGFH hesaplanmasında kullanılan formüller erişkinlerden farklıdır. Klinikte en sık Schwartz denklemi kullanılmakta olup, sistatin C ve/veya kreatinini baz alan farklı formüller de bulunmaktadır [29, 30].

Schwartz denklemi: $tGFH (ml/dk/1.73m^2) = k \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatinin (mg/dl)}$

k sabiti:

- 1 yaşından küçük düşük doğum ağırlıklı bebekler için: 0.33
- 1 yaşından küçük term bebekler için: 0.45
- 1-12 yaş çocuk ve >12 yaş kız için: 0.55
- >12 yaş erkek çocuk için: 0.70 kabul edilmektedir.

2.3. Kronik Böbrek Hastalığı

2.3.1. Kronik böbrek hastalığının tanımı ve evrelemesi

Kronik böbrek hastalığı, sağlığı etkileyecek düzeyde GFH’de geri dönüşümsüz olmak şartıyla meydana gelen azalmadır; kalıcı anatomik veya fonksiyonel böbrek hasarını tanımlar. Altta yatan neden ne olursa olsun KBH zamanla ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybının bir sonucu olarak SDBY’ye ilerler. National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality (NKF-K/DOQI) çalışma grubu 2012 yılında KBH’yi şu şekilde tanımlamıştır [1] :

- a) GFH’de düşüş olsun veya olmasın 3 ay ve daha uzun süreli olarak böbrek hasarını gösteren aşağıdaki belirteçlerden bir ya da daha fazlasının olması;
- Albüminüri (>30 mg/gün veya albümin/kreatinin >30 mg/gram)
 - İdrar sedimentindeki anormallikler
 - Tübüler hastalıklara bağlı elektrolit düzensizlikleri ve diğer anormallikler
 - Histolojik olarak saptanmış anormallikler
 - Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler
 - Böbrek nakli öyküsü
- ya da

- b) Üç aydan daha uzun süre ile diğer KBH belirteçlerine bakılmaksızın GFH değerinin 60 ml/dk/1,73 m²'den düşük olması

NKF-K/DOQI KBH'yi, hastalığın seyrini ve buna bağlı komplikasyonları öngörebilmek için beş evreye ayırmıştır (Tablo-1). GFH'ye göre yapılan bu evreleme, erişkinler ve iki yaş üzeri çocuklar için geçerlidir [1, 31]. Erişkinlerde evrelemede proteinüri de kullanılır (Tablo-2) [32].

Tablo 1. NKF-K/DOQI* sınıflamasına göre çocuklarda kronik böbrek hastalığı evreleri [1].

Evre	Tanım	GFH** (ml/dk/1,73 m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	GFH'de hafif azalma ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3a	GFH'de hafif-orta derecede azalma ile birlikte böbrek hasarı	45-59
3b	GFH'de orta-ciddi derecede azalma ile birlikte böbrek hasarı	30-44
4	GFH'de ciddi derecede azalma	15-29
5	Son dönem böbrek yetersizliği	<15

*NKF-K/DOQI; National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality **GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 2. KBH'nin GFH ve albüminüriye göre sınıflandırılması [1].

Albüminüri kategorileri

				(mg/gram Kreatinin)		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Ağır derecede artmış
				<30	30-300	>300
GFH** Kategorileri (ml/dk/1,73 m ²)	1	Normal ya da Yüksek	≥90			
	2	Hafif Azalmış	60-89			
	3a	Hafif-orta Azalmış	45-59			
	3b	Orta-ağır azalmış	30-44			
	4	Ağır azalmış	15-29			
	5	Böbrek yetmezliği	<15			
	Düşük risk				Yüksek risk	
	Orta derecede risk				Çok yüksek risk	

*KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome, **GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, ***KBH: Kronik böbrek hastalığı

2.3.2. Kronik böbrek hastalığı etiyolojisi

Kronik böbrek hastalığının çocukluk çağındaki nedenleri erişkinlerden farklıdır. İlk 5 yaşta ortaya çıkan KBH daha çok vezikoüreteral reflü, posterior üretral valv, konjenital anomaliler, üreteropelvik ya da üreterovezikal bileşke darlıkları gibi doğumsal ürolojik anomalilerden kaynaklanırken, ileri yaşlarda primer glomerülonefritler ve hereditör böbrek hastalıklarından kaynaklanmaktadır.

Çocuklarda KBH etiyolojisini aydınlatmaya yönelik İtalya ve Belçika grupları ile Kuzey Amerika Çocuk Renal Transplant Grubu'nun (NAPRRTCS) yaptıkları çalışmaların sonuçları Tablo-3'te gösterilmiştir. Çalışmalardan elde edilen sonuçlara bakıldığında tüm nedenlerin yaklaşık %50'sinin üriner sistemin konjenital anomalilerinden kaynaklandığı görülmektedir [33].

Tablo 3. Çocuklarda kronik böbrek hastalığının nedenlerini saptamaya yönelik yapılan çalışmalar [33].

	NAPRRTCS*	İTALYA	BELÇİKA
Popülasyon	GFH ∞ <75	GFH<75	GFH<60
Yaş aralığı	0-20	0-19	0-19
Tarih	1994-2007	1990-2000	2001-2005
Hasta sayısı	7037	1197	143
Etiyoloji			
CAKUT**	3361 (%48)	689 (%58)	84 (%59)
• Hipodisplazi±reflü nefropatisi	1907	516	66
• Obstrüktif üropati	1454	173	18
Glomerülonefrit	993 (%14)	55 (%5)	10 (%7)
Hemolitik üremik sendrom	141 (%2)	43 (%4)	9 (%6)
Hereditör Nefropatiler	717 (%10)	186 (%15)	27 (%19)
• Konjenital nefrotik sendrom	75	13	5
• Metabolik hastalıklar	104	22	5
• Sistinozis			2
Kistik böbrek hastalıkları	368 (%5)	101 (%8)	13 (%9)
İskemik renal yetmezlik	158 (%2)	49 (%4)	3 (%2)
Diğer	1485 (%21)	122 (%10)	10 (%7)
Nedeni bilinmeyen	182 (%3)	40 (%3)	

*NAPRRTCS: Kuzey Amerika Çocuk Renal Transplant Grubu, ** CAKUT: Üriner sistemin konjenital anomalileri, ∞ GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Türkiye’de çok merkezli yapılan bir çalışmada benzer şekilde Türk çocuklarında ürolojik problemler KBH hastalarının %50’sini oluşturmaktaydı. Bunların da %18.5’ini vezikoüreteral reflü, %10.7’sini obstrüktif üropati, %15’ini ise nörojen mesane oluşturmaktaydı. Ayrıca hastaların %12.5’i kistik böbrek hastalıkları, %11.4’ü de primer glomerülonefritlerdi (Tablo-4) [34].

Tablo 4. Türk çocuklarında kronik böbrek hastalığı etiyolojisi [34].

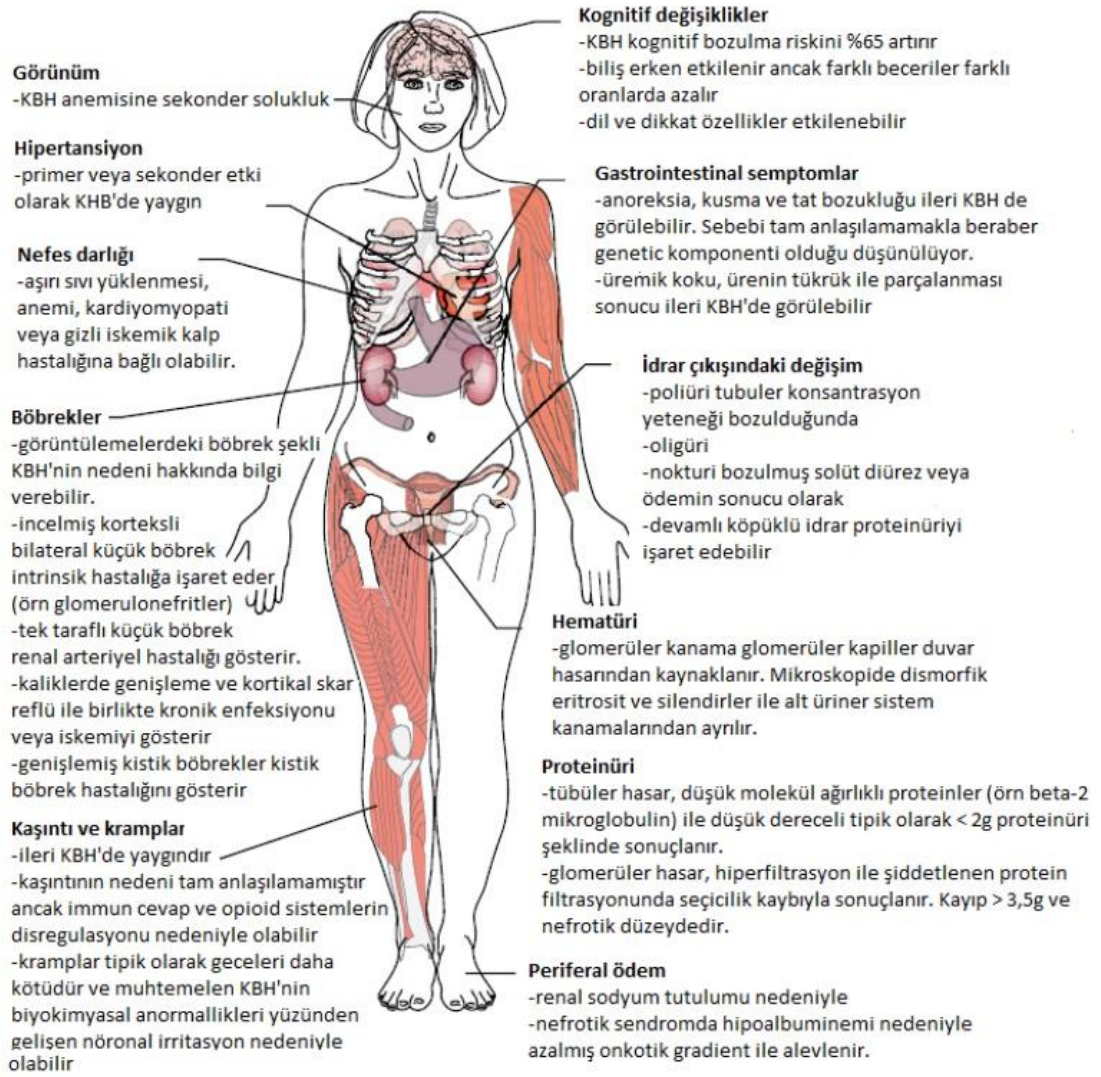
Etiyoloji	Hasta sayısı	%	Kız/Erkek
Ürolojik problemler/tübülointerstisyel hastalıklar	143	50,7	85/58
- Vezikoüreteral reflü - Obstrüktif üropati - Nörojen mesane - Kronik pyelonefrit - Nefrolitiazis+kronik pyelonefrit - Tübülointerstisyel nefrit	52 30 43 7 8 3	18,5 10,7 15,2 2,2 2,6 1	26/26 26/4 22/21 4/3 6/2 1/2
Primer glomerülofrit	32	11,4	19/13
- Fokal segmental glomerüloskleroz - Diğerleri	21 11	7,4 4,0	11/10 8/3
Kistik renal hastalıklar	35	12,6	18/17
- Otozomal resesif polistik böbrek hastalığı - Jüvenil nefrofitizis - Multistikistik displastik böbrek - Diğer	8 20 5 2	3,0 7,0 1,9 0,7	6/2 10/10 2/3 0/2
Sekonder glomerülopatiler	13	4,6	4/9
- Amiloidoz - Sistemik lupus eritematozis - Hemolitik üremik sendrom - Diğer	6 1 5 1	2,1 0,4 1,7 0,4	1/5 0/1 3/2 0/1
Kalıtsal/metabolik hastalıklar	14	4,9	10/4
- Alport hastalığı - Sistinozis - Primer hiperoksalüri tip 1 - Diğer	6 4 1 3	2,1 1,4 0,4 1,0	4/2 4/0 0/1 2/1
Hipoplazi/displazi/aplazi	20	7,0	9/10
Vaskülit (Henoch-schönlein purpurası)	1	0,4	1/0
Böbrek kanserleri	1	0,4	1/0
Çeşitli sendromlar	9	3,3	5/4
Bilinmeyen	22	7,8	11/11

2.3.3. Kronik böbrek hastalığı klinik bulgular ve komplikasyonları

Klinik bulgular altta yatan hastalığa bağlıdır ve değişkenlik gösterir. Şekil-3'te olası belirti ve bulgular görülmektedir [44]. KBH'de klinik bulgular, böbrek fonksiyonlarındaki yetersizlikle ve bununla birlikte gelişen üremik toksinlerin birikimiyle oluşan metabolik dengesizliklerin sonucu olarak ortaya çıkar (Tablo-5) [45]. Böbrek ve idrar yollarında konjenital anomali olan çocuklarda; tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, büyüme gelişme geriliği gözlenebilir. Nefronofitizis veya kistik böbrek hastalıklarında veya renal displazide; iştahsızlık, gelişme geriliği, polidipsi, poliüri gözlenir. Glomerüler hastalığı olan çocuk hastalarda ise gross hematüri, ödem, proteinüri, HT gibi bulgular gözlenir [46].

Tablo 5. Üreminin klinik belirtileri [35].

Sistem	Klinik Durum
Metabolik	Elektrolit anormallikleri: hiperkalemi, metabolik asidoz, hiponatremi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hiperürisemi
Kas-iskelet	Kemik ağrısı, renal osteodistrofi, kas krampları veya zayıflığı
Hematolojik	Demir eksikliği, anemi, platelet disfonksiyonu
Nörolojik	Kognitif bozukluk, baş ağrısı, nöbet, ensefalopati
Kardiyovasküler	Hipertansiyon, perikardit, pulmoner ödem
Gastrointestinal	Anoreksia, kilo kaybı, bulantı, kusma
Endokrin	Büyümede yavaşlama, amenore, dislipidemi, insülin direnci, gecikmiş puberte
Cilt	Kaşıntı, hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon
Diğer	Yorgunluk, ödem, uykusuzluk, pika



Şekil 3. Kronik böbrek hastalığında klinik bulgular [36].

KBH'ye bağlı olarak görülen komplikasyonlar Tablo-6'da gösterilmiştir. Hastaların yaklaşık %60-70'inde HT, %37-38'inde anemi, %17'sinde metabolik kemik hastalığı, % 12-16'sında büyüme gelişme geriliği ve %12-16'sında da sıvı ve elektrolit bozuklukları görülmektedir [37, 38]. Tüm komplikasyonların prevalansı ilerleyen KBH evresi ile birlikte artmaktadır.

Tablo 6. Kronik böbrek hastalığı komplikasyon ve mekanizmaları [39].

Komplikasyon	Mekanizma
Nitrojen içerikli son ürünlerin birikimi	GFH**’de azalma
Asidoz	Azalmış amonyak sentezi Bikarbonat emiliminde bozulma Azalmış asit atılımı
Hiponatremi	Diürezle kayıp Tübüler hasar
Hiperkalemi	GFH**’de azalma Metabolik asidoz Fazla potasyum alımı Hiporeninemik hipoaldosteronizm
Renal osteodistrofi	Bozulmuş aktif vitamin D üretimi Hiperfosfatemi Hipokalsemi Sekonder hiperparatiroidizm
Büyüme geriliği	Yetersiz kalori alımı Renal osteodistrofi Metabolik asidoz Anemi Büyüme hormonuna karşı direnç
Anemi	Azalmış eritropoetin üretimi Demir, B12 ve/veya folat eksikliği Eritrosit ömründe kısalma
Kanamaya yatkınlık	Platelet fonksiyonlarında bozulma
Enfeksiyon	Granülosit fonksiyonlarında bozulma Hücrel immünitede bozulma Kalıcı diyaliz kateterleri
Hipertansiyon	Artmış sıvı yükü İleri derecede renin üretimi
Hiperlipidemi	Azalmış plazma lipoprotein lipaz aktivitesi Anormal HDL-C**
Kardiyomiyopati	Hipertansiyon Anemi Sıvı yükü
Glukoz intoleransı	Doku insülin direnci

*GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, **HDL-C: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

2.3.4. Son dönem böbrek yetersizliği

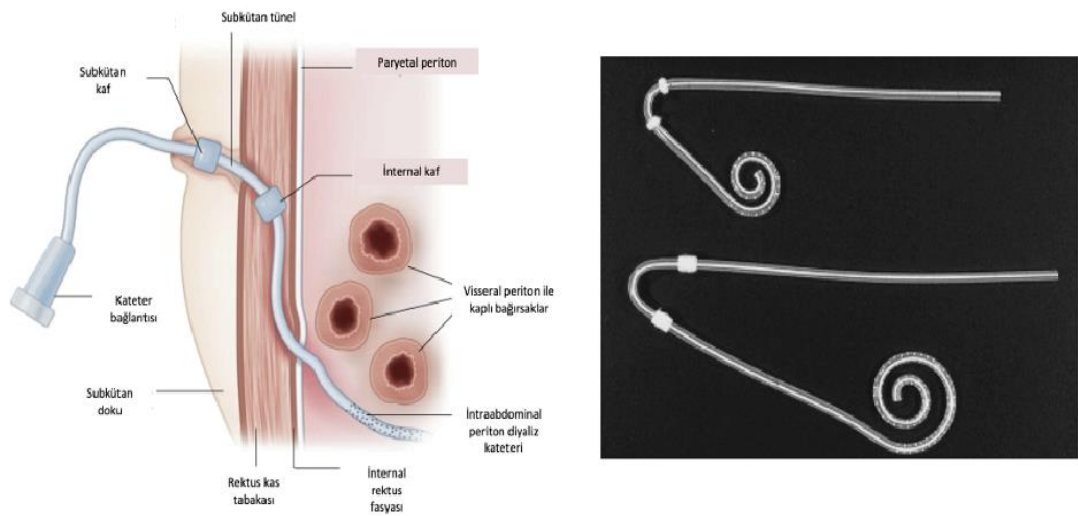
Tıbbi tedavilere rağmen hastanın renal disfonksiyonunun ilerleyen süreçle birlikte, hastanın homeostazı ile sağkalımını koruyamayacağı noktaya geldiği ve GFH'sinin 15 ml/dk/1.73m²'nin altına indiği durum SDBY olarak adlandırılır. Hasta ve ailesi bilgilendirilerek KBH 4. evrede iken veya GFH 30 ml/dk/1.73m²'nin altına düştüğünde RRT'ye geçiş planlanmalı ve mümkünse asıl amaç, daha normal bir yaşam sunduğu için, böbrek nakli olmalıdır [35, 40]. RRT böbrek transplantasyonu ve diyaliz olarak ikiye ayrılmaktadır. Diyaliz tedavisi de HD ve PD olmak üzere iki farklı yöntemden oluşmaktadır.

2.3.4.1. Hemodiyaliz

Dünya genelinde, özellikle erişkin hastalarda, PD'ye göre daha çok tercih edilen yöntemdir [41]. İşleyiş prensibi, hastadan gelen kan makine yardımıyla vücut dışında suni yarı geçirgen bir membrandan geçerek, içerisindeki çözünen madde ve sıvı içeriğinin düzenlenmesi ve bu kanın tekrar hastaya verilmesine dayanır. HD uygulamasının etkin olabilmesi için en önemli faktör kullanışlı ve sağlam bir damar giriş yolunun bulunmasıdır. Öncelikli olarak çift lümenli HD kateterleri ve daha ideal olarak arteriyovenöz fistül tercih edilir. Uygun damar yolunun sağlanamadığı durumlarda greftler de kullanılabilir [42].

2.3.4.2. Periton diyalizi

Hemodiyalizde kullanılan suni membran, benzer işlev açısından PD’de yerini periton zarına bırakmıştır. PD’nin işleyiş prensibi batin boşluğuna verilen sıvının belirlenen sürelerde beklenerek osmoz ve difüzyon yolu ile peritondan çözünen madde ve sıvının geçişinin sağlanmasına dayanır. Periton boşluğuna koyulan Tenckhoff kateter aracılığıyla diyaliz için kullanılacak sıvı boşluğa verilir (Şekil-4). Solüt ve sıvı değişimi için bir süre beklenir. PD sıvıları farklı oranlarda elektrolit ve osmotik ajan olarak ikodekstrin, glukoz veya aminoasit bulundurabilir. Sıvının vücuttan uzaklaştırılması osmotik ajanlar aracılığıyla gerçekleşir. PD’de en yaygın olarak glukozlu sıvılar kullanılır ve bu sıvılardaki glukozun yaklaşık %60-80’i diyaliz sırasında emilir [43]. Periton boşluğundaki sıvının osmotik gradiyenti fazla olduğu için diyaliz sırasında periton boşluğuna sıvı geçişi gözlenir. Karın boşluğuna vücuttan çekilen fazla sıvıya ultrafiltrasyon (UF) denir. Sıvı dengesinin korunabilmesi için UF miktarı önemli rol oynar. Her hasta çocuk için, yaşam süresi, büyüme gelişmesi, aldığı sıvı ve çıkardığı idrar hacmine bakılarak kullanılabilecek PD sıvısı ve miktarı değişim gösterebilmektedir. Doldurulan hacim hastanın vücut yüzey alanına göre belirlenmektedir [44].

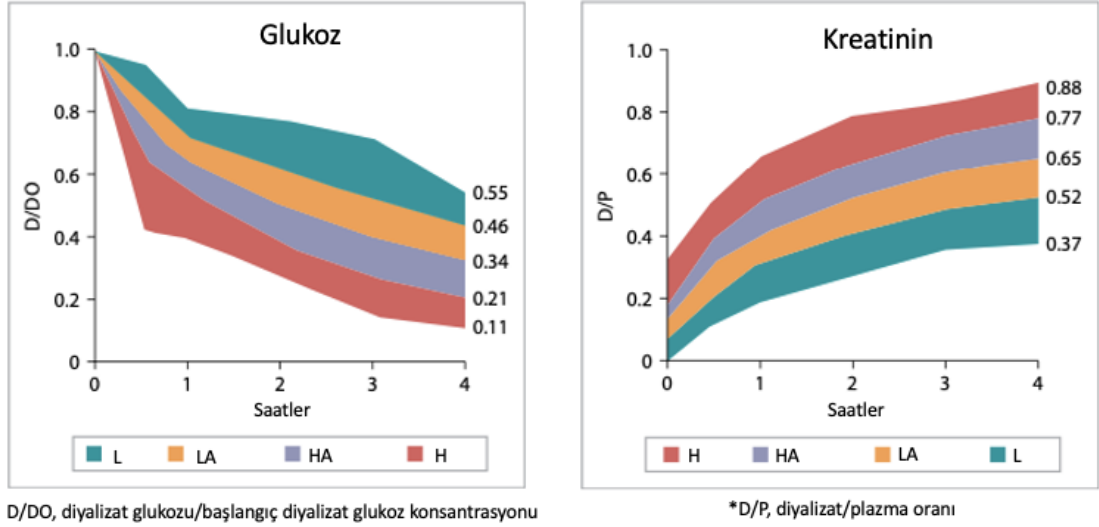


Şekil 4. Tenckhoff kateteri ve yerleşim şekli.

Diyaliz gören hastalar yeterli PD yapılabildiği ölçüde tedavi hedeflerine ulaşabilmektedir. PD hastalarında bu yeterlilik periton zarının geçirgenliği ile ilişkilidir. Bu ilişkiyi belirleyebilmek için yapılan testlerden biri periton eşitleme testidir (PET). Yapılan bu testin sonuçları ve hastanın kliniği göz önüne alınarak hastaya uygun diyaliz yöntemi ve dozu belirlenir [45]. Diyaliz yeterliliğini belirlemenin bir başka yolu da çözünen maddelerin klirensidir. Bunu hesaplamada küçük molekül ağırlıklı maddeler olan kreatinin ve üre kullanılır. CCr ve $Kt/V_{\text{üre}}$ hesaplanır. $Kt/V_{\text{üre}}$, diyaliz sonrası üreden arınan vücut suyunun miktarını ölçer [46]. (K: üre klirensi, t: zaman, V: ürenin litre cinsinden dağılım hacmidir).

Periton Eşitleme Testi:

Periton zarının iki işlevi ölçülür: Düşük molekül ağırlıklı çözünen madde taşınımı ve UF [44]. PD'ye başladıktan yaklaşık 4-8 hafta sonra yapılır ve 6 ayda bir tekrarlanır. Klinik olarak bir problem gelişmesi durumunda, ölçülen Kt/V değerinin suboptimal olması durumunda tekrarlanır. PET, 1100 ml/m² %2.27 glukoz içeren diyaliz sıvısından dört saatlik dolum ile yapılır. 0, 2 ve 4. saatlerde diyalizat sıvı örneği ve 2. saatte hastadan kan örneği alınır. Örneklerden kreatinin ve glukoz bakılır. Bakılan değerlerden zamana göre dengelenme oranına göre periton zarının geçirgenlik durumu belirlenir (Şekil-5); sınıflandırması yüksek (H), yüksek-orta (HA), düşük-orta (LA), düşük (L) şeklindedir (Şekil 4) [45]. Bu testte temel olarak 3 parametre değerlendirilir. 1) 4 saatlik diyalizat/plazma kreatinin oranı (D/P kreatinin) 2) 4. saat diyalizat glukozu/0. saat diyalizat glukozu oranı (D/D0) 3) 4 saatlik ultrafiltrat hacmi [47]. Diyaliz işlemi sonrası üreden temizlenen vücut suyu miktarı Kt/V ile belirlenir. Diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametrelerden birisidir [46].



Şekil 5. Periton eşitleme testine göre geçirgenlik sınıflaması.

Geçirgenliği yüksek saptanan H tipi hastalarda kreatinin ve üre eşitlenmesi çok hızlı gerçekleşir. UF'yi sağlayan osmotik gradient diyaliz için kullanılan sıvıdaki glukozun emilmesi sebebiyle hızla düşer. Bu sebeple UF'nin fazla olmasını istediğimiz H tipi hastalarda sık ve kısa aralıklı diyaliz gerekir. Yüksek glukozlu diyaliz sıvılarına ihtiyaç duyulabilir. L tipi düşük geçirgenliği olan hastalar ise en yavaş şekilde üre ve kreatinin klirensine sahiptir. Bu tip çözünen maddelerin yeterli düzeyde uzaklaştırılabilmesi için uzun süre beklenen ve yüksek dolum hacimli PD yapılmalıdır. PET sonuçlarına göre HA ve LA çıkan hastalar klinik olarak bu iki grubun arasında yer alır. Solüt ve sıvı uzaklaştırılması bu iki grupta orta derecededir [44]. PET'in çocuklarda güvenilirliği daha düşüktür fakat klinik pratikte PD'nin düzenlenmesinde yol gösterici işlevi açısından kullanımı devam etmektedir.

Çocuklarda sıklıkla görülen, kronik PD'nin en önemli komplikasyonlarından birisi peritonittir. Erişkinlere oranla daha sık görülür. Peritonit, diyalizi tedavisinin en yaygın değişim sebeplerinden birisidir. Diğer komplikasyonlar; kanama, abdominal duvar hernileri, diyalizat kaçakları, tünel enfeksiyonu, mekanik akım disfonksiyonu (tüpte kıvrılma/tıkanma, kapağın pozisyon değiştirilmesi) şeklindedir, nadiren de olsa bağırsak perforasyonu ve karın içi yapılarda hasar izlenebilir [48].

2.4. Hipervolemi ve Kronik Böbrek Hastalığı İlişkisi

İnsan vücudunun ortalama %50-60'ı sıvıdır. Bu sıvının da üçte ikisi hücre içi (intraselüler), kalan üçte biri ise hücre dışı (ekstraselüler) sıvıdır [49]. Hipervolemi bir diğer yaygın kullanılan haliyle, sıvı yükü kavramı, ekstraselüler sıvının (ESS) vücuttaki miktarının artması anlamına gelir. Temelde vücuttaki toplam sodyum ve suyun artışı sebebiyle hipervolemi gerçekleşir [50]. Tipik olarak böbrekler tarafından sodyum ve suyun tutulmasından kaynaklanır. Fakat vücuttaki sodyumun büyük kısmı hücre dışında bulunduğu için gerçek volüm artışı burada gözlenir [51]. Böbrekler tarafından birincil ve ikincil olmak üzere iki şekilde su-tuz tutulumu gelişir. Bunlar birincil olarak böbreğin sodyum atma kapasitesinin azalması sonucunda ya da sekonder olarak efektif arteriyel kan hacminin azalması sonucunda olabilmektedir. Efektif arteriyel kan hacminin azalması siroz ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda gözlenir [50]. Bu koşullarda, algılanan hacimdeki azalma böbrek sempatik sinir aktivitesinin, RAAS aktivitesinin ve ADH sekresyonunun artmasına neden olur. Böbrekten sodyum ve su geri emilimi meydana gelir.

KBH'li hastalarda kan basıncı kontrolü genellikle yeterli değildir, bunun sebebi bu hasta grubunda HT'nin fizyopatolojisinin multifaktoriyel, kompleks ve yeterince anlaşılamamış olmasından kaynaklanmaktadır. KBH'li hastalardaki HT'nin patogenezi multifaktoriyel olduğu halde, bu duruma etki eden önemli faktörlerden ikisi, sodyum retansiyonu ve artmış ekstraselüler hacimdir yani hipervolemidir [52]. Ekstrasellüler sıvı miktarının kontrol altında tutulması kan basıncının normal hale gelmesini sağlar [53]. Sodyum retansiyonu ekstrasellüler volüm artışına sebep olarak kan basıncında artışa yol açar, kardiyak outputta geçici olarak artışa sebep olur ve total periferik dirençte artışa yol açar. Sodyum hipervolemiden bağımsız mekanizmalarla da hipertansif olan KBH hastalarında kan basıncı yüksekliğine katkıda bulunabilir. Ekstrasellüler volümün ve diyetdeki tuz alımının agresif bir şekilde kontrol edilmesi KBH hastalarında kan basıncını normalize edebilir ve HT ile ilişkili kardiyovasküler hastalıkların sebep olduğu morbiditeyi azaltabilir [52].

Normal şartlarda diyetle alınan sodyumun tamamına yakını gastrointestinal yoldan emilir. Diyetle sodyum alımı arttığında susama ve ADH feedback sistemleri aktif hale gelir böylelikle plazma osmolalitesi ve sodyum konsantrasyonu dengede tutulmaya çalışılır. KBY hastalarında sodyum artışının, Na/K-ATP’az pompasını inhibe edip, böylelikle hücre içi sodyum ve kalsiyum miktarının artışı ile su retansiyonuna ve HT’ye neden olduğu bildirilmiştir [54].

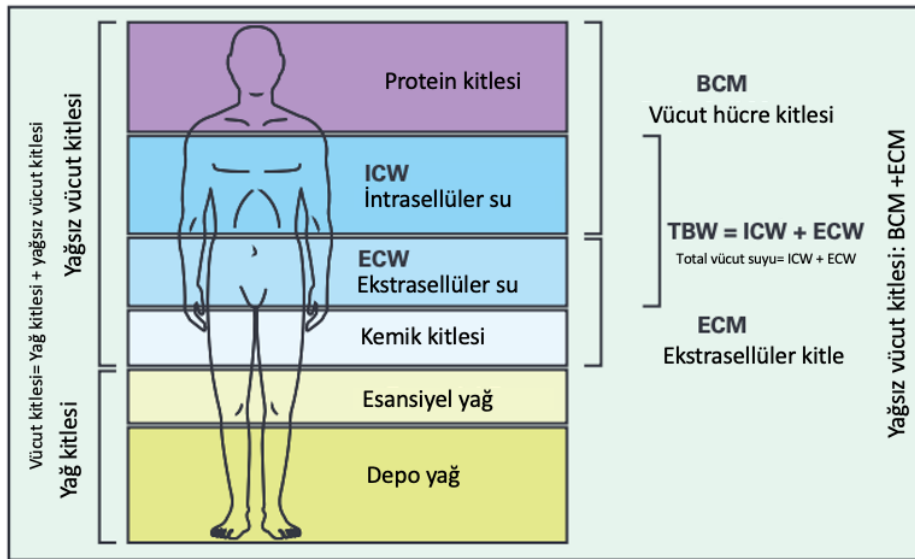
Sodyum ve damar içi volüm dengesi genellikle tGFH 15 mL/dak /1.73 m²'nin altına inene kadar homeostatik mekanizmalar aracılığıyla korunur. Sodyum ve su tutulumuna bağlı gelişen hipervoleminin sonucu olarak HT, konjestif kalp yetersizliği, periferik ödem ve akciğer ödemi gibi klinik tablolar görülür. Hacim yükü olan bu hastalar genellikle sodyum kısıtlaması ile diüretik tedavisinin kombinasyonuna yanıt verirler. Bazı araştırmacılar, sodyum alımının sınırlandırılmasının, intraglomerüler basıncı düşürerek KBH progresyonunun ilerlemesini azaltmaya yardımcı olabileceğini iddia etmişlerdir [55]. KDIGO kontraendikasyon olmadıkça sodyum alımının <2 g/gün ile sınırlandırılması gerektiğini belirtmektedir [1].

Hiçbir klinik bulgu ve anamnez hastanın volüm yükü hakkında %100 doğrulukla bilgi veremez. Bu nedenle hastanın volüm yükünü ölçmek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir [50, 56]. Volüm yükünün belirlenmesinde invaziv ve invaziv olmayan yöntemler vardır. İnvaziv yöntemler radyoaktif madde dilüsyon yöntemi, pulmoner arter kama basıncı, santral venöz basınç (CVP) ölçümleri ve laboratuvarında BUN, serum kreatinin, serum sodyum, proBNP gibi değerlerin ölçümüdür. İnvaziv olmayan yöntemler ise idrar volümü değerlendirilmesi, arteriyel kan basıncı ölçümü, fizik muayene bulguları (deri turgoru, müköz membranların hidrasyonu, periferik nabızın palpasyonu, dinlenme durumu kalp hızı ve kan basıncı ile bu parametrelerin ortostatik değişimleri, idrar miktarı, pretibial ödem), ultrason ile plevral efüzyon takibi, diyaliz esnasında kan volümü ölçümü, inferior vena kava kollaps derecesinin ölçümü, kardiyak diyastol sonu volümün ölçümü ve biyoelektrik impedans analizidir (BİA) [56, 57].

Böbrek hastalıklarında artmış volüm yükü yüksek mortalite ile ilişkilidir. Özellikle ek hastalıkları da bulunan ve yoğun bakımda yatan KBH'li hastalarda volüm yükünün değerlendirilmesi güçleşmektedir. Bu sebeple hastalarda güvenilir, basit tekrar tekrar kullanılabilir bir yöntemle hipervoleminin ölçülmesi büyük önem arz etmektedir [58, 59]. Bu sebeple son zamanlarda hızlı uygulanması, pratik olması ve hasta açısından ek morbidite getirmemesi sebepleriyle invaziv olmayan yöntemler daha fazla tercih edilmektedir. Bu yöntemlerden birisi olan BİA; güvenli, hızlı, düşük maliyetli ve uygulanması kolay bir tekniktir [60].

2.4.1. Diyaliz hastalarında biyoelektriksel empedans analizi (BİA)

Vücudumuz dört temel moleküler bileşenden oluşur: Yağ, su, mineraller ve protein. Yağsız vücut kütlelerini protein, total vücut suyu, kemik kitlesi oluşturur. Total vücut suyu hücre içi (ICW) ve dışı (ECW) su miktarının toplamıdır. Hücre dışı su ve kemik kitlesi hücre dışı kütleyi (ECM) oluştururken, hücre içi su ve protein kitlesi, vücut hücre kütlelerini (BCM) oluşturur (Şekil 6).



Şekil 6. Şemalaştırılmış vücut bileşenleri [61].

Biyoelektriksel empedans analizi, vücudun yağ ve yağsız kütlesini ölçmek için bir elektrik akımı kullanımına dayanır [62, 63]. Vücudun yağsız dokuları, çözünmüş elektrolitleri nedeniyle, elektrik akımının ana iletkenleridir, oysa vücut yağı ve kemik nispeten zayıf iletkenlerdir. Bu nedenle, BİA öncelikle yağsız kütle tahmininin elde edildiği toplam vücut suyunu ölçer. Elektrik akımı geçirilen dokunun iyon içeriği azaldıkça direnci artmaktadır. Bu akım suyun ve dolayısıyla elektrolitlerin fazlaca olduğu kas, idrar, kan gibi dokulardan daha kolay iletilir [64].

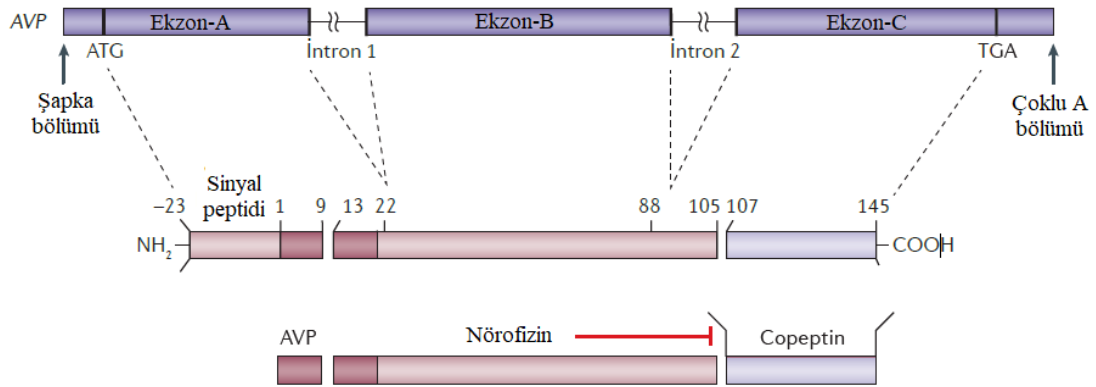
Biyoelektriksel empedans, invaziv olmaması, taşınabilir ve ucuz olması nedeniyle klinik pratikte sıklıkla kullanılır. Diyaliz alan hastaların sıvı fazlasını ve yüklenmesini anlamak için kullanılır. Bununla birlikte, vücut suyundaki küçük değişiklikler, yağsız kütle tahmininde büyük farklılıklara neden olur. Elektrotların yerleştirilme düzenleri vücut yağ yüzdesini tahmin etme kapasitesini etkileyebilir. Ek olarak, BİA; cinsiyet, yaş, hastalık durumu ve şişmanlık seviyesinden etkilenir (çünkü toplam vücut suyu ve göreceli hücre dışı su, obez bireylerde daha fazladır) [65].

2.5. Copeptin ve Kronik Böbrek Hastalığı İlişkisi

Arjinin vazopressin, peptit yapıda bir hormon olup insan vücudunda ozmoregülatuar, hemodinamik, homeostatik, endokronolojik, santral sinir sistemi gibi birden fazla fizyolojik yolda önemli rol oynar [2]. Bunların başında AVP'nin vazokonstriktör özelliği ile vasküler tonusu ayarlayarak kan basıncının düzenlenmesi bulunur [3]. AVP sıvı homeostazının sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeğinin magnusellüler nöronlarından salgılanır ve aksonal transport yoluyla hipofizde depolanır. Plazma osmolalitesindeki artış ile nörohipofiz üzerinde oluşan primer osmotik uyarıya cevap olarak salgılanır. Fakat AVP'nin hesaplanması; plazmadaki instabilitesi (in-vivo yarılanma zamanı 2-3 dakika, ex-vivo olarak olarak dolaşan AVP'nin %99'u trombositlere bağlanır, -

20°C’de saklanması da yüksek derecede kararsızdır, değişkendir) [66] ve preanalitik değişkenlik gibi nedenlerle zordur [67].

Copeptin, pre-pro-vazopressinin C-terminalinde bulunan, 39 aminoasitten oluşan bir glikopeptit moleküldür; ilk kez 1972 yılında tanımlanmıştır [4]. AVP’nin hipofizden salınımı sırasında nörofizin olarak adlandırılan peptit bir molekülle birlikte (Şekil-7) eşit molar miktarlarda salınırlar [5]. Copeptinin fizyolojik rolünün varlığı ya da AVP’den ayrılma sonrası rezidü olarak bulunan işlevi olmayan bir protein olup olmadığı henüz net olarak açığa kavuşmamıştır. Yüksek copeptin seviyeleri, sepsis, şok, pnömoni, inme, akut koroner sendrom ve diyabette olumsuz gidişat için prognostik bir belirteç görevi görmektedir [68-70]. AVP ile kıyaslandığında eşit molar miktarlarda salgılandığı bilinen copeptinin klinik pratikte ölçümü çok daha kolaydır [71]. Bu da AVP ilişkili durumlarda copeptin ölçümünü ön plana çıkarmaktadır.



Şekil 7. AVP molekülü ve salınımı sırasında ortaya çıkan protein ürünleri [71].

Copeptin ile ilişkili sağlıklı erişkin popülasyonlarda yapılan çalışmalar incelendiğinde, copeptin konsantrasyonları 4.7 (2,9-7,6) pmol/L saptanmış olup erkeklerde kadınlardan daha yüksek seviyede bulunmuştur [72, 73]. Bir başka çalışmada copeptin aralığı 1-12 pmol/L arasında bulunmuştur [74]. Sağlıklı gruplarla yapılan çalışmalarda copeptin düzeyinin osmolalite [5], susama ve sıvı alımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [75]. Van Gastel ve arkadaşlarının yaptığı erişkinlerin

dahil edildiği kesitsel bir çalışmada (n= 6801), yüksek copeptin düzeyinin düşük 24 saatlik idrar hacmi ($p < 0.001$), yüksek sodyum atılımı ($p < 0.001$), yüksek sistolik kan basıncı ($p < 0.001$), sigara içme ($p < 0.001$), fazla alkol kullanımı ($p < 0.001$), daha fazla üre atılımı ($p = 0.003$), düşük potasyum atılımı ($p = 0.002$), yüksek vücut kütle indeksi ($p < 0.001$) ve daha yüksek plazma glikoz seviyesi ($p < 0.001$) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [72]. Copeptin düzeyleri yaşla korelasyon göstermemektedir [73, 75].

KBH olan hastalarda yapılan çalışmalarda, plazma copeptin artışı ile orta-ağır renal disfonksiyonun ilişkili olduğu gösterilmiştir [73]. AVP gibi copeptinin de KBH’de arttığı gösterilmiştir [68, 76, 77]. Copeptin düzeylerinin HD yapılan hastalarda da yüksek olduğu gösterilmiştir. Copeptin düzeyinin diyalizle birlikte değişkenlik gösterdiği diyaliz öncesi yüksek, HD seansı sonrası ise düşük olduğu gösterilmiştir [6]. RRT almakta olan hastalarda, almayanlara göre yine copeptin seviyeleri daha yüksek saptanmıştır [78]. Normal şartlarda hipervolemi düzeldiğinde ve kısmen hipovolemik bir durum oluştuğunda plazma copeptin düzeylerinin artmış olması beklenirdi. Bu bulgular copeptinin HD ile temizlendiği ve SDBY’de hipervolemi ile direkt ilişkili olmayabileceği sonucunu düşündürmektedir. Fijalkowsksi ve arkadaşlarının PD yapılan erişkin hastalar üzerinde yaptığı çalışmada da benzer şekilde copeptin düzeyleri yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada diyalizat ve serum copeptin düzeylerinin renal Kt/V ile negatif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir, bu bulgular da copeptinin vücuttan temizlenmesinde en büyük görevin böbreklerde olduğunu göstermektedir [79]. Benzer şekilde çalışmalarda rezidü idrar miktarı ile copeptin seviyelerinin ters orantılı olarak bulunması da bu görüşü desteklemektedir [76, 79]. Sonuç olarak copeptin esas olarak böbreklerden temizlenmektedir. KBH olan kişilerde kan seviyesinin arttığı bilinmektedir. PD ve HD yapılan kişilerde de kan seviyeleri yüksek saptanmıştır. HD ile temizlendiği gösterilmiştir [6].

3. HASTA ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada, KBH olan ve PD yapılan çocuk hastalarda serum copeptin düzeyleri ile peritoneal transport parametreleri ve biyoempedans belirteçleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışma 3 bölümden oluştu:

- 1) Çalışma ve kontrol gruplarının seçilmesi
- 2) Araştırma protokolü
 - Hasta grubunun PET ve BİA parametrelerinin değerlendirilmesi
 - Serum ve periton sıvısı örneklerinden copeptin ölçümü
 - Kontrol grubunun serum copeptin seviyesi ölçümü
- 3) Sonuçların değerlendirilmesi
 - Hasta grubunun serum ve periton copeptin değerleri ile kontrol grubunun serum copeptin değerlerinin karşılaştırılması;
 - Hasta grubunun serum copeptin değerleri ile PET ve BİA parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmamız için bir hasta grubu (çalışma grubu) ve bir kontrol grubu oluşturulması planlandı. Katılımcıların yaş aralığı 0-18 yaş idi. Ekim 2020 - Ekim 2021 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefrolojisi polikliniğinde takip edilen, KBH tanısı olan ve PD yapılmakta olan 37 çocuk hasta çalışma grubuna dahil edildi. Çalışma grubundakilerle aynı yaş ve cinsiyette, ayaktan çeşitli nedenlerle (sağlam çocuk muayenesi, okul için veya spor etkinliği için rapor alma vs.) polikliniklere başvuran 37 sağlıklı çocuk ise kontrol grubuna alındı.

Olguların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

Çalışma grubu için:

- 1) Hasta yakınlarının çalışmaya katılmayı kabul etmemesi,
 - 2) Hastanın akut inflamatuvar, enfeksiyöz hastalığının olması,
 - 3) Malignitesi olması,
- hariç tutma kriterleri olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubu için:

- 1) Kronik, inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalığının olması,
 - 2) Malignitesinin olması,
- hariç tutma kriterleri olarak belirlenmiştir.

3.1.1. İzinler ve onamlar

Çalışmanın etik kurul onayı, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul Başkanlığından alındı (09.2020.878) (Ek-1) ve çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAPKO) tarafından desteklendi (TTU-2021-10188). Tüm katılımcıların yasal velilerine ve kendilerine çalışmayla ilgili bilgilendirme yapıldıktan sonra yazılı onamları alındı (Ek-2). Onam vermeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. Hastaların Değerlendirilmesi ve Ölçümler

Hastaların demografik bilgilerine polikliniklerdeki takip dosyalarından ulaşıldı. Çalışmadaki her türlü ölçüm ve örneklem, her hastanın 6 ayda bir rutin olarak planlanan PET ve biyoempedans ölçümlerinin yapıldığı günde yapıldı. Hastalar bu başvuru günlerinde değerlendirilerek boy, kilo ölçümleri yapıldı. Kan basınçları yaşlarına uygun manşonlarla değerlendirilerek not edildi. Kontrol grubundan ise polikliniğe başvuru günlerinde boy ve kiloları değerlendirilerek VKİ'leri not edildi.

3.2.1. Kan ve diyalizat sıvısı örneklerinin alınması

Serum kreatinin, albümin ve diğer biyokimyasal parametreler SDBY olan hastalarda her ay rutin bakılmaktadır. Benzer şekilde altı ayda bir peritoneal eşitleme (PET) testi ve biyoempedans ölçümleri rutin olarak yapılmaktadır. Çalışmamızda serum ve diyalizat copeptin örneklemeleri rutin biyokimyasal tetkiklerin, PET testinin ve biyoempedans analizinin yapıldığı gün yapıldı. Serum copeptin ölçümü için mor kapaklı EDTA'lı tüpe 2 mL kan örneği, başvuru sırasında alınan rutin tetkikleri ile birlikte, PET'in 0. saatinde alındı. PD sıvı örnekleri sırasıyla PET'in 0-2-4. saatlerinde diyaliz sıvısından 5 ml olacak şekilde kuru tüpe alındı. Copeptin düzeyi için alınan serum ve periton sıvısı diyalizat örnekleri, 3000 RPM'de 10 dakika süresince santrifüj edildikten sonra serumları/supernatanları ayrılarak analiz zamanına kadar -80 C'de saklandı. Yeterli sayıya ulaşıldığında, uygun koşullarda

serum ve periton sıvısı copeptin düzeyleri ticari kit alınarak (MyBiosource, Human Copeptin ELISA kit) ELISA yöntemiyle çalışıldı.

3.2.2. Peritoneal eşitleme testi

Periton diyalizi hastalarının takibinde rutin olarak yapılan PET sonuçları periton zarının glukoz geçirgenliği açısından değerlendirildi. Bu testte %2.27 ya da %2.5 glukoz konsantrasyonundaki diyaliz sıvısı hastanın kendi dolum hacmi kadar periton boşluğuna dolduruldu. İkinci ve dördüncü saatlerde diyalizat (D) ve plazmada (P) üre, kreatinin ölçüldü ve D/P oranları hesaplandı. Diyalizattaki glukoz konsantrasyonları ikinci ve dördüncü saatlerde ölçüldü ve başlangıçtaki (D0) glukoz konsantrasyonuna oranlandı. Hesaplanan oranlar standart eğriler üzerinde değerlendirilerek periton zarının geçirgenlik özellikleri düşük, düşük-orta, yüksek-orta ve yüksek transport olarak sınıflandırıldı (Şekil-5).

3.2.3. Biyoempedans spektroskopisi

Biyoempedans ölçümleri Body Composition Monitor (Fresenius Medical Care, Germany) cihazı ile yapıldı (Şekil-8). Hastalar hareketsiz bir şekilde düz bir zeminde yatarken elektrotlar üst ve alt ekstremitelere yapıştırıldı. Ölçüm sonucunda sıvı fazlası, total vücut suyu, vücut yağ kitlesi, yağsız vücut kitlesi gibi veriler kaydedildi.



Şekil 8. Vücut kompozisyon monitörü.

3.3. İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler ve verilerin kaydedilmesi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanıldı. Çalışmada tanımlayıcı veriler için ortalama, standart sapma, medyan (ortanca), çeyrekler arası açıklık (IQR) değerleri ile sayı (n) ve yüzdeler (%) kullanıldı. Sınıflandırılmış verinin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. İki bağımsız grubun bağımlı değişkenler ile ilişkisi normal dağılıma uygunluk durumunda Student-t testi, uymayan durumda ise Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi. En az biri normal dağılmayan iki sürekli değişken arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları otuz yedişer çocuktan oluştu. Hasta grubumuzun yaş ortalaması 107.6 ± 59.14 ay (6-215 ay arası) idi. Hastalarımızın %62.2'si (n= 23) kız ve %37.8'i (n= 14) erkekti. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş ortalamaları arasında fark yoktu (Tablo-7).

Hasta ve kontrol grubunda serum copeptin düzeyleri karşılaştırıldı. Serum copeptin düzeyleri, KBH grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.001$) (Tablo-7).

Tablo 7. Hasta grubu ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve serum copeptin düzeylerinin karşılaştırması.

	Hasta Grubu (n=37)	Kontrol Grubu (n=37)	P değeri
Yaş (ay), ortalama $\pm$ SS	107.6 $\pm$ 59.14	108.7 $\pm$ 58.29	0.937
Cinsiyet (n) (%)			
Kız	23 (62.2)	23 (62.2)	1.00
Erkek	14 (37.8)	14 (37.8)	
Toplam	37 (100)	37 (100)	
Serum copeptin (ng/ml), medyan (IQR)	7.31 (9.32)	2.55 (3.05)	<0.001

Sağlıklı kontrol grubunun serum copeptin düzeyleri ile yaş dağılımı arasındaki korelasyon incelendiğinde orta şiddette negatif ilişki izlenmiş olup bu

değişim anlamlı bulundu ($r = -0.596$, $p < 0.001$) (Tablo-8). Serum copeptin düzeyleri ile cinsiyet arasında ise anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo-8).

Tablo 8. Kontrol grubunun serum copeptin düzeylerinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisi.

	Serum copeptin (ng/ml)	P değeri
Yaş (ay) (n=37)	$r = -0.596^*$	<0.001
Cinsiyet		
Kız (n= 23)	2.61 (3.58)**	0.695
Erkek (n= 14)	2.54 (2.18)	
Toplam (n= 37)	2.55 (3.05)	

* *r* Spearman korelasyon katsayısı, ** medyan (IQR)

Hasta grubunda serum copeptin düzeyi ile yaş, cinsiyet, antihipertansif ilaç kullanımı, 2 ve 4. saat periton sıvısı copeptin düzeyleri ve idrar çıkışı olan hastaların idrar outputları arasındaki ilişki incelendi. Tüm incelenen parametreler ile serum copeptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo-9).

Tablo 9. Hasta grubunda serum copeptin düzeyi ile ilişkili faktörler.

	Serum copeptin (ng/ml)	P değeri
Cinsiyet		
Kız (n=23)	8.38 (10.11)*	0.287
Erkek (n=14)	5.84 (6.25)	
Toplam	7.31 (9.32)	
Antihipertansif kullanımı		
Evet (n=23)	4.57 (8.78)*	0.416
Hayır (n=14)	8.49 (9.03)	
Yaş (ay)	$r = -0.277^{**}$	0.097

2.saat periton copeptin (ng/ml)	r= 0.137 **	0.426
4.saat periton copeptin (ng/ml)	r= 0.158 **	0.349
İdrar output (ml/kg/sa)	r= 0.133**	0.432

*Medyan (IQR), ** r Spearman korelasyon katsayısı

Biyoempedans parametreleri (relatif hidrasyon durumu, TBW/BW, ECW/BW, ICW/BW, OH/BW, overhidrasyon) ile serum copeptin düzeyleri arasındaki ilişki incelendi, ancak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-10).

Tablo 10. Serum copeptin düzeyleri ile biyoempedans analizi (BİA) verileri arasındaki ilişki.

	Serum copeptin (ng/ml)	P değeri
Relatif hidrasyon durumu (%) (OH ¹ /ECW ²)	r= -0.247*	0.188
TBW³/BW⁴ (L/kg)	r= 0.148*	0.434
ECW/BW (L/kg)	r= -0.122*	0.521
ICW/BW (L/kg)	r= 0.092*	0.630
OH/BW (L/kg)	r= -0.177*	0.351
OH (L)	r= -0.259*	0.166

* r Spearman korelasyon katsayısı, 1. OH: Overhidrasyon, 2. ECW: Ekstraselüler su hacmi, 3. TBW: Toplam vücut su hacmi, 4. BW: Vücut ağırlığı

Serum copeptin düzeyleri ile PET parametreleri arasındaki korelasyon incelendi (Tablo-11). Sırasıyla KpT/V, KrT/V, KprT/V, Kprtw/V ve 0-2-4. saat üre, kreatinin, glukoz D/D0 değerleri ile serum copeptin düzeyleri arasında pozitif veya negatif anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Tablo-11).

Tablo 11. Serum copeptin düzeyleri ile peritoneal eşitleme testi (PET) verileri arasındaki ilişki.

	Serum copeptin (ng/ml)	P değeri
KpT/V¹	r= -0.166	0.325
KrT/V²	r= 0.001	0.996
KprT/V³	r= -0.143	0.397
Kprtw/V⁴	r= -0.147	0.387
Üre d/d0⁵ (0.saat)	r= -0.095	0.575
Üre d/d0 (2.saat)	r= -0.088	0.603
Üre d/d0 (4.saat)	r= 0.076	0.656
Kreatinin d/d0 (0.saat)	r= -0.098	0.565
Kreatinin d/d0 (2.saat)	r= 0.052	0.759
Kreatinin d/d0 (4.saat)	r= 0.207	0.219
Glukoz d/d0 (2.saat)	r= 0.119	0.482
Glukoz d/d0 (4.saat)	r= -0.065	0.703

*r Spearman korelasyon katsayısı, 1. KpT/V: Peritoneal Kt/V, 2. KrT/V: Renal Kt/V, 3. KprT/V: Peritoneal ve renal (total) Kt/V, 4. Kprtw/V: Haftalık peritoneal ve renal (total) Kt/V, 5. d/d0: Diyalizattaki belirli zamandaki / başlangıçtaki ilgili madde oranı

Hasta grubunun PET ve BİA için planlanmış başvuruları sırasında alınan hemogram, kan gazı, biyokimyasal parametreler ile serum copeptin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. AST değeri ile arasında orta derecede pozitif korelasyon ($r= 0.450$, $p= 0.005$), ALT değeri ile arasında zayıf pozitif korelasyon ($r= 0.330$, $p= 0.046$) ve serum kalsiyum değeri ile arasında zayıf negatif korelasyon ($r= -0.372$, $p= 0.023$) saptandı (Tablo-12). Serum copeptin düzeyinin tablodaki diğer parametreler ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo-12).

Tablo 12. Serum copeptin düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.

	Serum copeptin (ng/ml)	P değeri
Ferritin (ug/L)	$r= 0.250$	0.135
B12 (ng/L)	$r= 0.087$	0.625
Folik asit (ug/L)	$r= 0.029$	0.867
D vitamini (ug/L)	$r= -0.058$	0.738
Parathormon (ng/L)	$r= 0.092$	0.586
Kan gazı PH değeri	$r= -0.301$	0.070
Kan gazı HCO₃ değeri (mmol/L)	$r= -0.157$	0.354
WBC (x10³/uL)	$r= 0.128$	0.449
Nötrofil (x10³/uL)	$r= -0.074$	0.664
Lenfosit (x10³/uL)	$r= 0.222$	0.186
RBC (x10⁶/uL)	$r= -0.049$	0.772
Hgb (g/dL)	$r= -0.102$	0.548
Hct (%)	$r= -0.119$	0.488
MCV (fL)	$r= -0.039$	0.818
Platelet (x10³/uL)	$r= 0.061$	0.720
Retikülosit (%)	$r= 0.179$	0.290

Glukoz (mg/dl)	r= 0.097	0.567
BUN	r= -0.143	0.397
Kreatinin (mg/dl)	r= -0.126	0.457
Total protein (g/L)	r= -0.125	0.461
Albumin (g/L)	r= -0.009	0.957
AST (U/L)	r= 0.450	0.005

Tablo 12 (devam). Serum copeptin düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.

ALT (U/L)	r= 0.330	0.046
ALP (U/L)	r= 0.135	0.426
LDH (U/L)	r= 0.235	0.161
Trigliserit (mg/dL)	r= 0.134	0.428
Kolesterol (mg/dL)	r= 0.215	0.201
HDL (mg/dL)	r= 0.136	0.423
LDL	r= 0.267	0.121
Sodyum (meq/L)	r= 0.192	0.254
Potasyum (meq/L)	r= -0.215	0.201
Klor (meq/L)	r= 0.293	0.079
Kalsiyum (mg/dL)	r= -0.372	0.023
Fosfor (mg/dL)	r= 0.112	0.511
Magnezyum (mg/dL)	r= 0.114	0.501
Ürik asit (mg/dL)	r= -0.020	0.905
Demir (ug/dL)	r= -0.265	0.113
Demir bağlama (mg/dL)	r= -0.019	0.912
Total demir bağlama kapasitesi	r= -0.023	0.829

Üre	r= -0.139	0.411
CRP	r= -0.144	0.394

* r Spearman korelasyon katsayısı

Tablo 13. Biyoempedans analizi (BİA) ve peritoneal eşitleme testi (PET) değerleri arasındaki ilişki.

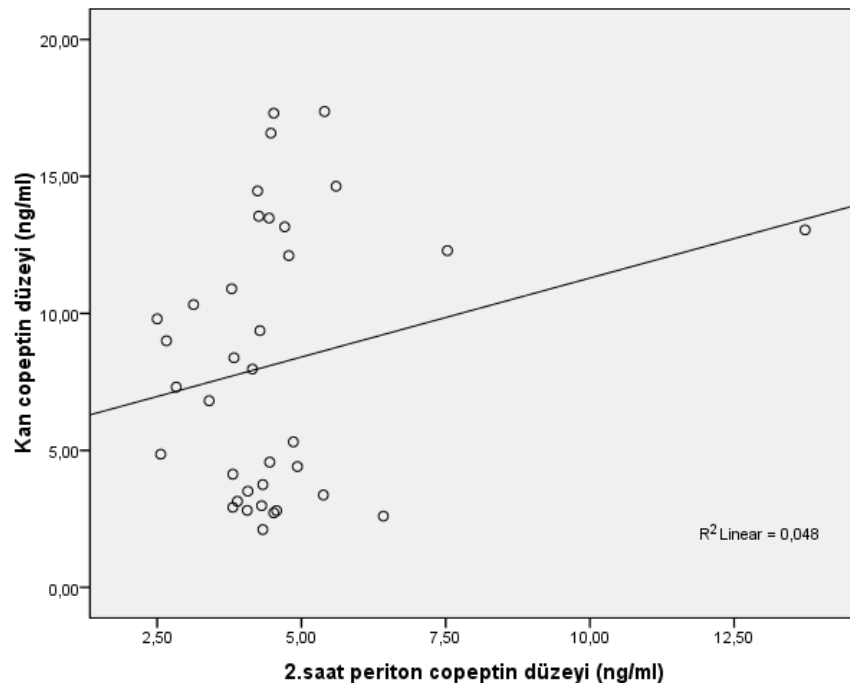
	OH ¹ /ECW ² (%)	TBW ³ /BW ⁴ (L/kg)	ECW/BW (L/kg)	ICW/BW (L/kg)	OH/ BW (L/kg)	OH (L)
KpT/V⁵						
r*=	-0.169	-0.625	-0.624	-0.481	-0.206	-0.055
p=	0.372	<0.001	<0.001	0.007	0.275	0.774
KrT/V⁶						
r=	0.358	-0.059	0.147	-0.253	0.364	0.417
p=	0.052	0.758	0.439	0.178	0.048	0.022
KprT/V⁷						
r=	0.148	-0.492	-0.324	-0.543	0.103	0.254
p=	0.436	0.006	0.081	0.002	0.588	0.176
Kprtw/V⁸						
r=	0.165	-0.486	-0.317	-0.546	0.121	0.277
p=	0.383	0.006	0.088	0.002	0.524	0.138
Üre d/d0⁹ (0.saat)						
r=	0.078	-0.311	-0.270	-0.398	0.076	0.131
p=	0.682	0.094	0.150	0.029	0.690	0.489
Üre d/d0 (2.saat)						
r=	0.281	-0.019	0.255	0.015	0.230	0.288
p=	0.132	0.921	0.175	0.938	0.221	0.123
Üre d/d0 (4.saat)						
r=	0.053	0.150	0.205	0.235	0.043	0.089
p=	0.782	0.430	0.277	0.211	0.822	0.641
Kreatinin d/d0 (0.saat)						
r=	0.039	0.015	-0.014	-0.103	0.080	-0.008
p=	0.838	0.936	0.943	0.590	0.673	0.968
Kreatinin d/d0 (2.saat)						
r=	-0.081	0.158	0.062	0.106	-0.111	-0.176
p=	0.672	0.404	0.746	0.578	0.560	0.354
Kreatinin d/d0 (4.saat)						
r=	-0.135	0.143	0.066	0.149	-0.143	-0.196
p=	0.436	0.451	0.731	0.432	0.450	0.298

Glukoz d/d0 (2.saat)						
r=	-0.299	0.147	-0.258	0.234	-0.302	-0.233
p=	0.109	0.439	0.169	0.213	0.104	0.215
Glukoz d/d0 (4.saat)						
r=	-0.072	-0.088	-0.260	-0.075	0.061	-0.020
p=	0.704	0.642	0.166	0.694	0.748	0.915

*r Spearman korelasyon katsayısı 1. OH: Overhidrasyon, 2. ECW: Ekstraselüler su hacmi, 3. TBW: Toplam vücut su hacmi, 4. BW: Vücut ağırlığı 5. KpT/V: Peritoneal Kt/V, 6. KrT/V: Renal Kt/V, 7. KprT/V: Peritoneal ve renal (total) Kt/V, 8. Kprtw/V: Haftalık peritoneal ve renal (total) Kt/V, 9. d/d0: Diyalizattaki belirli zamandaki / başlangıçtaki ilgili madde oranı

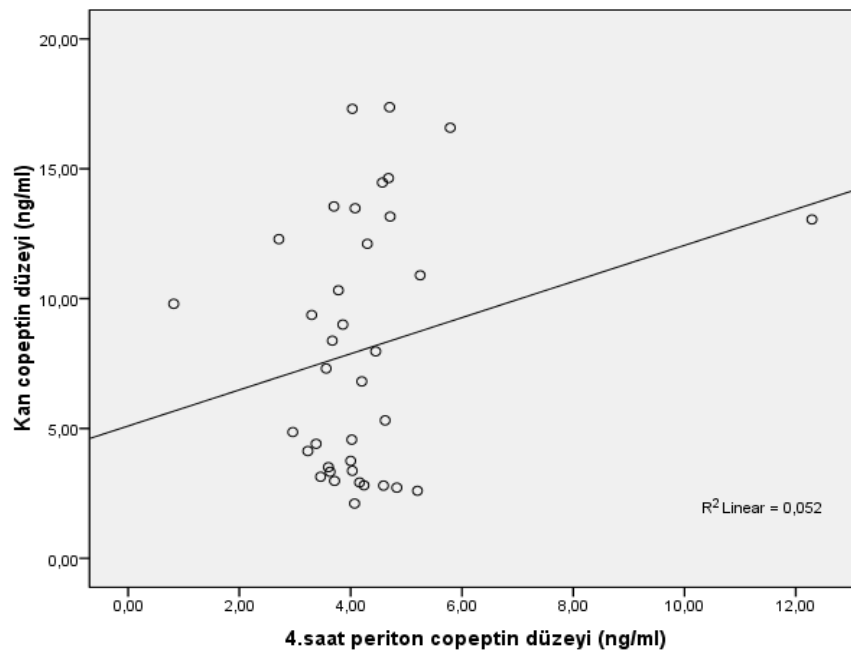
Hasta grubunda BİA ve PET değerleri karşılaştırıldı. KpT/V ile sırasıyla TBW/BW ($r = -0.625$, $p < 0.001$), ECW/BW ($r = -0.624$, $p < 0.001$), ICW/BW ($r = -0.481$, $p = 0.007$) arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı. KrT/V ile OH/BW ($r = 0.364$, $p = 0.048$) ve OH ($r = 0.417$, $p = 0.022$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. KprT/V ile TBW/BW ($r = -0.492$, $p = 0.006$) ve ICW/BW ($r = -0.543$, $p = 0.002$) arasında negatif ilişki saptandı. Aynı şekilde KprT/V'nin haftalık değeri olan Kprtw/V ile TBW/BW ($r = -0.486$, $p = 0.006$) ve ICW/BW ($r = -0.546$, $p = 0.002$) arasında da negatif bir ilişki saptandı (Tablo-13).

Serum copeptin düzeyi ile PET sırasında örnekleme yapılan sırasıyla 2. ve 4. saat periton sıvıları copeptin düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Yapılan değerlendirmede pozitif ilişki gözlenmesine rağmen bu ilişki anlamlı bulunmadı (Şekil 9,10).



Spearman $r=0.137$, $p=0.426$

Şekil 9. Serum copeptin düzeyi ile 2. saat periton sıvısı copeptin düzeyi ilişkisi.



Spearman $r=0.158$, $p=0.349$

Şekil 10. Serum copeptin düzeyi ile 4. saat periton sıvısı copeptin düzeyi ilişkisi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda PD yapılan SDBY’li çocuk hastaların serum copeptin düzeyleri değerlendirildi ve bunların, PET ve BİA parametreleri ile ayrıca kontrol grubunun copeptin düzeyleri ile ilişkisi incelendi. Serum copeptin düzeyleri, hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek saptandı. Hasta grubunun serum copeptin düzeyleri ile PET ve BİA parametreleri değerlendirildiğinde ise anlamlı bir sonuca ulaşılamadı.

Kronik böbrek hastalığı; ilerleyici ve kalıcı şekilde, bir veya daha fazla nedene bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının bozulması olarak tanımlanmaktadır [1]. İlerleyici olması ve mortalite riskinin de yüksek olması, çocukluk döneminde de gelişebilen KBH’nin bir halk sağlığı problemi olduğunu göstermektedir. SDBY’ye ilerleyen KBH hastaları böbrek nakline hazırlanırken, RRT ile de yaşamsal fonksiyonlarının korunması ve devamının sağlanması amaçlanmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinden birisi olan PD, çocuk hastalarda HD’ye göre öncelikle tercih edilmektedir; uygulama yapmak için kalıcı bir damar yoluna ihtiyaç gerekmemesi, diyet kısıtlamalarının daha az olması, günlük aktivitelerini daha az engellemesi, hastanın ve ebeveynlerin diyaliz işlemi için harcadığı zamanın daha az olması tercih sebepleridir. Ancak katetere bağlı komplikasyonlar ve peritonit gibi nedenler de yaygın kullanımını kısıtlamaktadır [80].

Hipervolemi de diğer komplikasyonlar gibi SDBY'li hastalarda büyük sorunlara yol açmaktadır. Bunlardan başlıcaları HT, akciğer ödemi, konjestif kalp yetmezliği ve periferik ödemdir. Bu nedenle hipervoleminin erken tanı ve tedavisi önemlidir ve diyaliz hastalarında sağ kalımı arttırmaktadır [81]. Hastalarda gelişen hipervolemi, invaziv ve invaziv olmayan yöntemler ile saptanabilmektedir. İnvaziv olmayan yöntemlerden birisi olan BİA ile hastanın pozitif veya negatif sıvı yükü hakkında bilgi edinilmekte, bu sayede aldığı çıkardığı sıvı miktarı ve tedavileri düzenlenerek hastalarda gelişebilecek hipervolemi ve hipervolemiye bağlı sorunların olabildiğince önüne geçilmesi amaçlanmaktadır. PD hastalarında periton zarının geçirgenlik özelliğinin değerlendirildiği PET testi de bu hastalarda gelişebilecek hipervolemiyi önceden öngörebilmek ve önlem alabilmek adına sıklıkla kullanılan bir tanı ve tedaviye yön verme yöntemidir. Bu test ile hastaların periton zarı geçirgenliği değerlendirilir ve en ideal diyaliz için uygun diyalizat sıvısı, uygun bekleme süresi ve diyaliz tipinin (sürekli ayaktan PD / aletli PD) seçimine karar verilir. Bu şekilde hastaların üremi ve hipervolemi ilişkili komplikasyonlarını en az indirmek amaçlanır.

Copeptin, pre-pro-vazopressinin C-terminalinde bulunur. Copeptin güvenilir bir belirteçtir ve kan düzeylerinin ölçümü vazopressine göre daha kolaydır [75, 82]. Lukaszko ve Małyszko copeptinin fizyolojik etkilerini araştırmışlar ve teknik problem ve zorluklar nedeniyle AVP konsantrasyon ölçümlerinin klinik uygulamada kullanılamadığını ve copeptinin serum vazopressin konsantrasyonunu yansıttığını göstermişlerdir. Bu bulgular ile copeptinin, AVP sisteminin yeni bir biyolojik göstergesi olabileceğini öngörmüşlerdir [83]. Bu testin kullanılabilirliği, kronik hastalıklarda vazopressin ve copeptinin rolü üzerine bilimsel ilgiyi artırmıştır. Roussel ve ark. yaptıkları çalışmada KBH'de copeptin ve vazopressin seviyelerinin GFH'deki düşüşle birlikte arttığını; fakat copeptin düzeyinin vazopressinden daha hızlı yükseldiğini saptamışlardır. Sağlıklı bir popülasyonda yapılan bu çalışma, copeptin ve vazopressin konsantrasyonlarının ilişkili olduğunu göstermiştir [82]. KBH'de, renal fonksiyon ile copeptinin ilişkili olduğunu savunan ve copeptin konsantrasyonlarını değerlendiren farklı çalışmalar bulunmaktadır [73, 84, 85]. AVP'nin böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olması, böbrek fonksiyonu

bozulmuş kişilerin AVP'nin etkilerine karşı duyarlılığının azalması ve copeptinin bozulmuş GFH ile birlikte böbrek klirensinde azalma olması bu olası ilişkinin nedenleri olarak sıralanmıştır [82].

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Bölümünde Ekim 2020 – Ekim 2021 tarihleri arasında takip edilen 23'ü kız ve 14'ü erkek olmak üzere, SDBY olan PD yapılan 37 hasta ve bu hastalar ile benzer yaş ve cinsiyette (istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmayan) sağlıklı 37 kişilik kontrol grubu üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda birincil olarak hasta ve kontrol gruplarında copeptin düzeylerinin belirlenmesi, sonrasında copeptin seviyeleri ile BİA parametreleri ve PET testinden elde edeceğimiz peritoneal transport parametreleri arasındaki olası ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Tüm bu incelemeler ile copeptinin dolayısı ile AVP'nin SDBY olan KBH hastalarındaki rolü aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda serum copeptin düzeyi ile yaş arasında negatif ilişki saptandı. Çalışmamızın aksine, diğer çalışmalarda, sağlıklı kişilerde yaş ile copeptin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır [73, 75]. Çalışmamızda olduğu gibi, SDBY'li hastalarda yaş ile serum copeptin düzeyi korelasyonunun olmadığını gösteren benzer çalışmalar da mevcuttur [79, 86]. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda, serum copeptin düzeyi ile cinsiyet arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bulgu da yapılmış diğer çalışmalardaki bulgular ile örtüşmemektedir. Bhandari ve ark. 706 sağlıklı erişkin kişi üzerinde yaptıkları kalp yetmezliği taramasında, çalışmamızdan farklı olarak, serum copeptin düzeylerinin erkeklerde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [erkeklerde 4.3 pmol/L (0.4–44.3), kadınlarda 3.2 pmol/L (1.0–14.8) ($p < 0.001$)]. Ancak bu çalışma birçok yönü ile çalışmamızdan farklıdır. Bu çalışmanın yaş grubu ortalaması erkeklerde 59.7 (45.5–80.4), kadınlarda ise 64.0 (55.2–79.4) olup çalışmamızın kontrol grubu yaş ortalamasından oldukça fazladır. Bulgular arasındaki farklılıkların bu nedenle ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle sonuçlarımızın dikkatli yorumlanması gerekmekte olup, serum copeptin düzeyleri ile yaş ve cinsiyet

arasındaki ilişkinin daha net belirlenebilmesi için her yaş grubundan daha fazla kişinin katıldığı sağlıklı gruplar ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

SDBY'li evre-5 KBH olan hastalarımızın serum copeptin düzeyleri (7.31 ng/ml), sağlıklı kontrol grubuna göre (2.55 ng/ml) daha yüksek saptanmış olup bu fark anlamlı idi ($p < 0.001$). Literatürde yapılmış çalışmalarda da benzer şekilde KBH'li hastaların sağlıklı gruplara göre daha yüksek copeptin düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir [6, 68, 76, 77, 79]. Böbrekten atıldığı bilinen copeptinin renal fonksiyonlarda bozulma ve GFH'daki düşüş ile birlikte atılımı bozulmaktadır ve sonuç olarak serum seviyesi artmaktadır [68, 73, 87].

Çalışmamızda, serum copeptin düzeyleri ile özellikle overhidrasyon başta olmak üzere BİA parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde, copeptin ile BİA parametreleri ilişkisi üzerine yeterli çalışma yoktur. Kim ve ark. yapmış oldukları çalışmada, HD hastalarında copeptin düzeylerinin yüksek olduğunu, sol ventrikül disfonksiyonu bulunan HD hastalarında disfonksiyonu bulunmayan HD hastalarına göre diyaliz öncesi sıvı miktarlarının anlamlı derecede yüksek olduğunu ve copeptin düzeyleri ile sıvı yükü (overhidrasyon) arasında çalışmamızın aksine pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir [6]. Park ve ark. ise yaptıkları çalışmada, eşit sayıdaki diyaliz uygulamayan KBH, HD, PD hastaları ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıklarında bu gruplar arasında copeptin düzeyi ile overhidrasyon arasında bir ilişki saptanmamıştır [81]. Kim ve arkadaşlarının çalışması HD hastaları üzerinde yapılmıştır. Bilindiği gibi HD yapılan hastalarda, çeşitli kompartmanlardaki sıvı hacimlerinde ve overhidrasyon durumunda, PD hastalarına göre, ciddi ve hızlı değişiklikler olmaktadır. Bu değişimlerin AVP ve copeptin düzeylerinde de ani değişiklikler yapması olasıdır. Bu değişim özellikle HD öncesi ve hemen sonrası dönemlerde en belirgin durumdadır. HD öncesi dönemde hipervolemi ve serum copeptin düzeyleri en tepe noktada iken HD sonrası dönemde her iki parametrede de anlamlı düşüşler olmaktadır. Hastalarda da örneklem genellikle bu zaman dilimlerinde yapılmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı serum copeptin düzeyleri ve hidrasyon durumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için HD

hastalarından çok, çalışmamızda olduğu gibi, daha stabil sıvı dengesi bulunan PD hastalarını tercih etmek daha mantıklı bir yaklaşım olacaktır.

Çalışmamızda serum copeptin düzeyleri ile PET parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Fijalkowski ve ark. erişkin PD hastaları (n=37) üzerinde yaptıkları çalışmada ilk defa diyalizat copeptin seviyelerini ölçmüşler, serum copeptin düzeyleri ile birlikte PET 4. saat diyalizat sıvısı copeptin düzeylerini de değerlendirilmişlerdir. Bulgularımızın aksine, bu çalışmada plazma ve diyalizat copeptin düzeylerinin ilişkili olduğu saptanmıştır ($R_s = 0.52$, $p = 0.001$). Bizim çalışmamızda ise 2. ve 4. saat periton diyaliz sıvısı copeptin düzeyleri ile serum copeptin düzeyleri arasında, pozitif yönde bir ilişki olmasına karşın, anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada renal ve total Kt/V ile plazma copeptin düzeylerinin negatif ilişkili olduğu ($R_s = -0.38$, $p = 0.021$ ve $R_s = -0.36$, $p < 0.05$) görülmüştür. Çalışmamıza benzer şekilde, serum copeptin düzeyleri ile peritoneal Kt/V, D/D0 glukoz, serum albümin, kreatinin ve üre değerleri arasında ilişki saptanmamıştır [79].

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı yanları bulunmaktadır. PD yapılan çocuk hasta sayısının azlığı en önemli kısıtlayıcı faktörümüzdür. Hastaların serum copeptin düzeyini etkileyebilecek aldığı-çıkarıldığı sıvı izlemleri yeterince yapılamamıştır. İdrar çıkışı olan hastaların idrar miktarları sadece PET incelemesinin yapıldığı gün ile sınırlı kalmıştır. Ayrıca diyaliz tipi ve süresi ile serum copeptin seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir. BİA hipervolemi değerlendirmesinde sıklıkla kullandığımız invaziv olmayan bir yöntemdir ve klinikte kullanımı hastaların sıvı durumunun takibinde önemli faydalar sağlamaktadır. Ancak ölçümler her zaman güvenilir değildir. Birçok faktör ölçümleri etkileyebilmektedir. Bu nedenle bazen mükerrer ölçümler yapılmaktadır. Bu da sonuçların değerlendirilmesinde sorun yaşanmasına sebep olmaktadır. Ayrıca çalışmamız kesitsel bir çalışmadır. Hastalara bir kez PET ve BİA yapılmış olup serum copeptin düzeyleri de eş zamanlı olacak şekilde bir kez çalışılmıştır. Çalışmanın prospektif olarak devam etmesi, en azından 6 ay sonrasında tekrar PET, BİA ve serum copeptin düzeyleri ile hastaların değerlendirilmesi çalışmanın güvenilirliğini arttırabilirdi. Değişen parametrelerin

serum copeptin üzerindeki değişimlerinin incelenmesi sonuçları çok daha iyi yorumlamamızı sağlayabilirdi. Tüm bu kısıtlayıcı faktörlerin yanında çalışmamızın güçlü yönleri de bulunmaktadır. Her PD hastası polikliniğimizde düzenli bir şekilde takip edilmektedir. PD hemşiresi ve diyetisyen her ay bu hastaları değerlendirmekte ve sıvı takiplerinin düzenli yapılması sağlanmaktadır. Hastalarda kan örnekleme, PET ve BİA eş zamanlı yapılmış olup çalışmanın güvenilirliğini arttırmaktadır. SDBY'si olan ve PD yapılan çocuk hastalarda benzer bir çalışmanın yapılmamış olması da çalışmamızın önemini arttırmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda serum copeptin düzeyi, literatür ile benzer şekilde, SDBY'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Ancak serum copeptin düzeyleri ile PET ve BİA parametreleri arasında ilişki saptanmadı. Copeptin, tam olarak fonksiyonu anlaşılamamış, klirensi ve katabolizması tam olarak araştırılmamış, birçok akut ve kronik hastalıkla ilişkisi incelenen ve incelenmeye devam eden, özellikle son dönemde sıklıkla çalışılan bir moleküldür. SDBY olan ve PD yapılan çocuk hastalardaki rolünü, BİA ve PET parametreleri ile olası ilişkisini gösterebilmek için her yaş grubundan daha fazla hastanın katıldığı, prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. SDBY hastalarında serum copeptin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu.
2. SDBY hastalarında serum copeptin düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki gözlenmedi. Kontrol grubunda da serum copeptin düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişki gözlenmedi fakat yaş ile aralarında negatif ilişki saptandı.
3. PD hastalarında serum copeptin düzeyleri ile 2 ve 4. saat periton sıvısı copeptin düzeyleri arasında ve idrar çıkışı olan hastaların idrar miktarı arasında ilişki saptanmadı.
4. PD hastalarında serum copeptin düzeyleri ile BİA parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
5. PD hastalarında serum copeptin düzeyleri ile PET parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group., “KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease,” *Kidney Int Suppl.*, vol. 3, pp. 1–150, 2013.
- [2] M. W. Dunser, V. Wenzel, A. J. Mayr, and W. R. Hasibeder, “Management of Vasodilatory Shock,” *Drugs*, vol. 63, no. 3, pp. 237–256, 2003, doi: 10.2165/00003495-200363030-00001.
- [3] K. Yamada, M. Nakayama, Y. Miura, H. Nakano, and N. Mimura, “Role of AVP in the regulation of vascular tonus and blood pressure in patients with chronic renal failure,” *Regul. Pept.*, vol. 45, no. 1–2, pp. 91–95, 1993.
- [4] D. A. Holwerda, “A Glycopeptide from the Posterior Lobe of Pig Pituitaries: 1. Isolation and Characterization,” *Eur. J. Biochem.*, vol. 28, no. 3, pp. 334–339, 1972, doi: 10.1111/j.1432-1033.1972.tb01918.x.
- [5] S. Balanescu, P. Kopp, M. B. Gaskill, N. G. Morgenthaler, C. Schindler, and J. Rutishauser, “Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar states,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 4, pp. 1046–1052, 2011, doi: 10.1210/jc.2010-2499.
- [6] J. S. Kim *et al.*, “Copeptin in hemodialysis patients with left ventricular

- dysfunction,” *Yonsei Med. J.*, vol. 56, no. 4, pp. 976–980, 2015, doi: 10.3349/ymj.2015.56.4.976.
- [7] A. Guyton and J. Hall, “The Urinary System: Functional Anatomy and Urine Formation by the Kidneys,” in *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 14th Edition*, 14th ed., Elsevier Inc., 2020, pp. 321–330.
- [8] N. Madden and H. Trachtman, “Physiology of the Developing Kidney: Sodium and Water Homeostasis and Its Disorders,” in *Pediatric Nephrology 7th ed*, E. D. Avner, W. E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, and S. L. Goldstein, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016, pp. 181–219. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0.
- [9] R. M. Soriano, D. Penfold, and S. W. Leslie, *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Kidneys*. 2022. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29494007>
- [10] A. Yaylalı, “Böbreğin Konjenital Anomalileri ve Cerrahi Tedavisi (1-6),” in *Böbrek Embriyolojisi*, B. Altınoluk, Ed. Derman Tıbbi Yayıncılık, 2015. doi: 10.4328/Derman.3811.
- [11] M. Zweyer, “Embryology of the Kidney,” 2010, pp. 3–15. doi: 10.1007/978-3-540-87597-0_1.
- [12] J. C. Seely, “A brief review of kidney development, maturation, developmental abnormalities, and drug toxicity: juvenile animal relevancy,” *J. Toxicol. Pathol.*, vol. 30, no. 2, pp. 125–133, 2017, doi: 10.1293/tox.2017-0006.
- [13] K. L. Moore and T. V. N. Persaud, “Ürogenital Sistem,” in *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*, H. Dalçık and M. Yıldırım, Eds. Nobel Tıp Kitabevi, 2009, pp. 243–256.
- [14] H. W. Schnaper, “Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease,” *Pediatr. Nephrol.*, vol. 29, no. 2, pp. 193–202, 2014, doi: 10.1007/s00467-013-2494-8.
- [15] J. E. S. Scott, E. W. Hunter, R. E. J. Lee, and J. N. S. Matthews, “Ultrasound

- measurement of renal size in newborn infants,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 65, no. 4 SPEC NO, pp. 361–364, 1990, doi: 10.1136/adc.65.4_Spec_No.361.
- [16] J. R. Pantoja Zuzuárregui, R. Mallios, and J. Murphy, “The effect of obesity on kidney length in a healthy pediatric population,” *Pediatr. Nephrol.*, vol. 24, no. 10, pp. 2023–2027, 2009, doi: 10.1007/s00467-009-1202-1.
- [17] A. Kadioglu, “Renal measurements, including length, parenchymal thickness, and medullary pyramid thickness, in healthy children: What are the normative ultrasound values?,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 194, no. 2, pp. 509–515, 2010, doi: 10.2214/AJR.09.2986.
- [18] K. Johnson, “Anatomy and embryology of the urinary tract,” in *Clinical Pediatric Nephrology*, K. Kher, H. W. Schnaper, and L. A. Greenbaum, Eds. CRC Press, 2016, pp. 1–14. doi: 10.1201/9781315382319.
- [19] F. Baştuğ and R. Düşünsel, “Çocuk Nefroloji El Kitabı,” pp. 10–11, 2018.
- [20] F. Netter and S. Colacino, *Atlas of Human Anatomy*. Ciba-Geigy Corporation, 1989.
- [21] M. H. Rosner and W. K. Bolton, “Renal function testing,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 47, no. 1, pp. 174–183, 2006, doi: 10.1053/j.ajkd.2005.08.038.
- [22] F. Gaspari *et al.*, “Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 6, no. 2, pp. 257–263, Aug. 1995, doi: 10.1681/ASN.V62257.
- [23] P. Nilsson-Ehle and A. Grubb, “New markers for the determination of GFR: iohexol clearance and cystatin C serum concentration,” *Kidney Int. Suppl.*, vol. 47, pp. S17-9, Nov. 1994, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7869664>
- [24] J. Loewen and L. A. Greenbaum, “Diagnostic Imaging of the Child with Suspected Renal Disease,” in *Pediatric Nephrology*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014, pp. 1–45. doi: 10.1007/978-3-642-27843-3_21-1.

- [25] A. S. Levey, "A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation," *Ann. Intern. Med.*, vol. 130, no. 6, p. 461, Mar. 1999, doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
- [26] A. S. Levey *et al.*, "A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate," *Ann. Intern. Med.*, vol. 150, no. 9, p. 604, May 2009, doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- [27] N. Richards *et al.*, "The impact of population-based identification of chronic kidney disease using estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 23, no. 2, pp. 556–561, Oct. 2007, doi: 10.1093/ndt/gfm839.
- [28] L. C. Plantinga, D. S. Tuot, V. Grubbs, C. Hsu, and N. R. Powe, "Chronic Kidney Disease Identification in a High-Risk Urban Population: Does Automated eGFR Reporting Make a Difference?," *J. Urban Heal.*, vol. 89, no. 6, pp. 965–976, Dec. 2012, doi: 10.1007/s11524-012-9726-2.
- [29] G. J. Schwartz *et al.*, "New Equations to Estimate GFR in Children with CKD," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 20, no. 3, pp. 629–637, Mar. 2009, doi: 10.1681/ASN.2008030287.
- [30] A. N. Mian and G. J. Schwartz, "Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children," *Adv. Chronic Kidney Dis.*, vol. 24, no. 6, pp. 348–356, Nov. 2017, doi: 10.1053/j.ackd.2017.09.011.
- [31] D. Evaluation, "Correction: National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease," *Ann. Intern. Med.*, vol. 139, no. 7, p. 605, 2003, doi: 10.7326/0003-4819-139-7-200310070-00029.
- [32] C. Wanner and M. Tonelli, "KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in CKD: Summary of recommendation statements and clinical approach to the patient," *Kidney Int.*, vol. 85, no. 6, pp. 1303–1309, 2014, doi: 10.1038/ki.2014.31.
- [33] J. Harambat, K. J. van Stralen, J. J. Kim, and E. J. Tizard, "Epidemiology of

- chronic kidney disease in children,” *Pediatr. Nephrol.*, vol. 27, no. 3, pp. 363–373, Mar. 2012, doi: 10.1007/s00467-011-1939-1.
- [34] K. Bek *et al.*, “Chronic kidney disease in children in Turkey,” *Pediatr. Nephrol.*, vol. 24, no. 4, pp. 797–806, Apr. 2009, doi: 10.1007/s00467-008-0998-4.
- [35] K. Mistry, *Clinical Pediatric Nephrology*, 3rd ed. CRC Press, 2016. doi: 10.1201/9781315382319.
- [36] A. C. Webster, E. V. Nagler, R. L. Morton, and P. Masson, “Chronic Kidney Disease,” *Lancet*, vol. 389, no. 10075, pp. 1238–1252, 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
- [37] H. Wong, K. Mylrea, J. Feber, A. Drukker, and G. Filler, “Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI,” *Kidney Int.*, vol. 70, no. 3, pp. 585–590, Aug. 2006, doi: 10.1038/sj.ki.5001608.
- [38] S. L. Furth *et al.*, “Metabolic Abnormalities, Cardiovascular Disease Risk Factors, and GFR Decline in Children with Chronic Kidney Disease,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 6, no. 9, pp. 2132–2140, Sep. 2011, doi: 10.2215/CJN.07100810.
- [39] M. K. Robert and W. S. G. I. Joseph, “Chronic Kidney Disease,” in *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21th ed., 2019, pp. 3946–3952.
- [40] D. Claes and S. Goldstein, “End-Stage Renal Disease,” in *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21th ed., 2019, p. 3952.
- [41] R. Saran *et al.*, “US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 69, no. 3, pp. A7–A8, Mar. 2017, doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.004.
- [42] P. Romagnani *et al.*, “Chronic kidney disease,” *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 3, no. 1, p. 17088, Dec. 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.88.
- [43] D. Yılmaz, “Periton diyalizinde kullanılan sıvılar ve periton zarına etkileri,”

Türkiye Klin., pp. 39–43, 2020.

- [44] N. Fraser, F. Hussain, R. Connell, and M. Shenoy, “Chronic peritoneal dialysis in children,” *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.*, p. 125, Oct. 2015, doi: 10.2147/IJNRD.S82419.
- [45] R. Goldberg, R. Yalavarthy, and I. Teitelbaum, “Adequacy of Peritoneal Dialysis: Beyond Small Solute Clearance,” in *Peritoneal Dialysis - From Basic Concepts to Clinical Excellence*, Basel: KARGER, 2009, pp. 147–154. doi: 10.1159/000223793.
- [46] M. Dilek and T. Akpolat, “Peritoneal Dialysis Adequacy,” *Turk J Nephrol.*, vol. 16, pp. 34–39, 2007.
- [47] R. Mehrotra *et al.*, “Peritoneal Equilibration Test and Patient Outcomes,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 10, no. 11, pp. 1990–2001, Nov. 2015, doi: 10.2215/CJN.03470315.
- [48] Z. J. Twardowski, “PET--a simpler approach for determining prescriptions for adequate dialysis therapy.,” *Adv. Perit. Dial.*, vol. 6, pp. 186–91, 1990, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1982805>
- [49] J. Hall and M. Hall, “Regulation of Body Fluid Compartments: Extracellular and Intracellular Fluids; Edema,” in *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 14th Edition*, 14th ed., Elsevier Inc., 2020, pp. 305–321.
- [50] N. Reisinger and M. Berkoben, “Volume disorders and assessment,” in *Nephrology Secrets*, Elsevier, 2019, pp. 487–500. doi: 10.1016/B978-0-323-47871-7.00080-0.
- [51] J. G. Verbalis, “Fluid and Electrolyte Homeostasis: Clinical Disease,” in *Encyclopedia of Neuroscience*, Elsevier, 2009, pp. 243–251. doi: 10.1016/B978-008045046-9.00469-1.
- [52] S. M. Hamrahian and B. Falkner, “Hypertension in Chronic Kidney Disease,” 2016, pp. 307–325. doi: 10.1007/5584_2016_84.
- [53] J. Wilson, T. Shah, and A. R. Nissenson, “HYPERTENSION IN

- HEMODIALYSIS PATIENTS: Role of Sodium and Volume in the Pathogenesis of Hypertension in Hemodialysis,” *Semin. Dial.*, vol. 17, no. 4, pp. 260–264, Jul. 2004, doi: 10.1111/j.0894-0959.2004.17323.x.
- [54] J. M. Hamlyn, B. P. Hamilton, and P. Manunta, “Endogenous ouabain, sodium balance and blood pressure: a review and a hypothesis,” *J. Hypertens.*, vol. 14, no. 2, pp. 151–167, Feb. 1996, doi: 10.1097/00004872-199602000-00002.
- [55] M. R. Weir and J. C. Fink, “Salt intake and progression of chronic kidney disease: An overlooked modifiable exposure? A commentary,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 45, no. 1, pp. 176–188, Jan. 2005, doi: 10.1053/j.ajkd.2004.08.041.
- [56] K. Skorecki and D. Ausiello, “Disorders of Sodium and Water Homeostasis,” in *Goldman’s Cecil Medicine*, Elsevier, 2012, pp. 720–734. doi: 10.1016/B978-1-4377-1604-7.00118-4.
- [57] A. Davenport, “Can non-invasive measurements aid clinical assessment of volume in patients with cirrhosis?,” *World J. Hepatol.*, vol. 5, no. 8, p. 433, 2013, doi: 10.4254/wjh.v5.i8.433.
- [58] R. Agarwal, “Hypervolemia Is Associated With Increased Mortality Among Hemodialysis Patients,” *Hypertension*, vol. 56, no. 3, pp. 512–517, Sep. 2010, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.154815.
- [59] M. R. Weir, “Hypervolemia and Blood Pressure,” *Hypertension*, vol. 56, no. 3, pp. 341–343, Sep. 2010, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156588.
- [60] N. Bansal, L. R. Zelnick, J. Himmelfarb, and G. M. Chertow, “Bioelectrical Impedance Analysis Measures and Clinical Outcomes in CKD,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 72, no. 5, pp. 662–672, Nov. 2018, doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.030.
- [61] C. Carriero, “Bioelectrical Impedance Analysis in Monitoring of the Clinical Status and Diagnosis of Diseases.” <https://www.analog.com/en/technicalarticles/>
- [62] K. J. Ellis, “Measuring body fatness in children and young adults: comparison of bioelectric impedance analysis, total body electrical conductivity, and dual-energy X-ray absorptiometry,” *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, vol. 20,

- no. 9, pp. 866–73, Sep. 1996, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8880356>
- [63] H. C. Lukaski, P. E. Johnson, W. W. Bolonchuk, and G. I. Lykken, “Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 41, no. 4, pp. 810–817, Apr. 1985, doi: 10.1093/ajcn/41.4.810.
 - [64] U. Mulasi, A. J. Kuchnia, A. J. Cole, and C. P. Earthman, “Bioimpedance at the Bedside,” *Nutr. Clin. Pract.*, vol. 30, no. 2, pp. 180–193, Apr. 2015, doi: 10.1177/0884533614568155.
 - [65] S. Y. Lee and D. Gallagher, “Assessment methods in human body composition,” *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, vol. 11, no. 5, pp. 566–572, Sep. 2008, doi: 10.1097/MCO.0b013e32830b5f23.
 - [66] L. Balling and F. Gustafsson, *Copeptin in Heart Failure*, 1st ed., vol. 73. Elsevier Inc., 2016. doi: 10.1016/bs.acc.2015.10.006.
 - [67] N. G. Morgenthaler, J. Struck, S. Jochberger, and M. W. Dünser, “Copeptin: clinical use of a new biomarker,” *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 19, no. 2, pp. 43–49, 2008, doi: 10.1016/j.tem.2007.11.001.
 - [68] C. Engelbertz, E. Brand, M. Fobker, D. Fischer, H. Pavenstädt, and H. Reinecke, “Elevated copeptin is a prognostic factor for mortality even in patients with renal dysfunction,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 221, pp. 327–332, 2016, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.058.
 - [69] S. Enhörning *et al.*, “Copeptin, a marker of vasopressin, in abdominal obesity, diabetes and microalbuminuria: the prospective Malmö Diet and Cancer Study cardiovascular cohort,” *Int. J. Obes.*, vol. 37, no. 4, pp. 598–603, Apr. 2013, doi: 10.1038/ijo.2012.88.
 - [70] S. G. Wannamethee, P. Welsh, O. Papacosta, L. Lennon, P. H. Whincup, and N. Sattar, “Copeptin, Insulin Resistance, and Risk of Incident Diabetes in Older Men,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, no. 9, pp. 3332–3339, Sep. 2015, doi: 10.1210/JC.2015-2362.

- [71] M. Christ-Crain and W. Fenske, “Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 12, no. 3, pp. 168–176, Mar. 2016, doi: 10.1038/nrendo.2015.224.
- [72] M. D. A. Van Gastel, E. Meijer, L. E. Scheven, J. Struck, S. J. L. Bakker, and R. T. Gansevoort, “Modifiable Factors Associated with Copeptin Concentration: A General Population Cohort,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 65, no. 5, pp. 719–727, 2015, doi: 10.1053/j.ajkd.2014.10.009.
- [73] S. S. Bhandari, I. Loke, J. E. Davies, I. B. Squire, J. Struck, and L. L. Ng, “Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals,” *Clin. Sci.*, vol. 116, no. 3, pp. 257–263, 2009, doi: 10.1042/CS20080140.
- [74] N. G. Morgenthaler, “Copeptin: A biomarker of cardiovascular and renal function,” *Congest. Hear. Fail.*, vol. 16, no. SUPPL. 1, pp. 37–44, 2010, doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00177.x.
- [75] N. G. Morgenthaler, J. Struck, C. Alonso, and A. Bergmann, “Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin,” *Clin. Chem.*, vol. 52, no. 1, pp. 112–119, 2006, doi: 10.1373/clinchem.2005.060038.
- [76] F. Artunc *et al.*, “Plasma concentrations of the vasoactive peptide fragments mid-regional pro-adrenomedullin, C-terminal pro-endothelin 1 and copeptin in hemodialysis patients: Associated factors and prediction of mortality,” *PLoS One*, vol. 9, no. 1, pp. 1–8, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0086148.
- [77] W. Fenske *et al.*, “Copeptin levels associate with cardiovascular events in patients with ESRD and type 2 diabetes mellitus,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 22, no. 4, pp. 782–790, 2011, doi: 10.1681/ASN.2010070691.
- [78] E. Meijer *et al.*, “Copeptin, a Surrogate Marker of Vasopressin, Is Associated With Accelerated Renal Function Decline in Renal Transplant Recipients,” *Transplantation*, vol. 88, no. 4, pp. 561–567, Aug. 2009, doi: 10.1097/TP.0b013e3181b11ae4.

- [79] M. Fijałkowski *et al.*, “Dialysate copeptin and peritoneal transport in incident peritoneal dialysis patients,” *Int. Urol. Nephrol.*, vol. 51, no. 9, pp. 1667–1673, 2019, doi: 10.1007/s11255-019-02191-5.
- [80] S. Emre *et al.*, “Çocuklarda Kronik Periton Diyalizi: On Sekiz Yıllık Tek Merkez Deneyimi,” *Çocuk Derg.*, vol. 17, no. 3, pp. 103–106, 2017, doi: 10.5222/j.child.2017.103.
- [81] W. Y. Park, S. Park, Y.-W. Kim, and K. Jin, “Clinical efficacy of biomarkers for evaluation of volume status in dialysis patients,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 99, no. 31, p. e21460, Jul. 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000021460.
- [82] R. Roussel *et al.*, “Comparison Between Copeptin and Vasopressin in a Population From the Community and in People With Chronic Kidney Disease,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 12, pp. 4656–4663, Dec. 2014, doi: 10.1210/jc.2014-2295.
- [83] E. Łukaszyk and J. Małyszko, “Copeptin: Pathophysiology and potential clinical impact,” *Adv. Med. Sci.*, vol. 60, no. 2, pp. 335–341, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.advms.2015.07.002.
- [84] G. Velho *et al.*, “Plasma Copeptin and Renal Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria,” *Diabetes Care*, vol. 36, no. 11, pp. 3639–3645, Nov. 2013, doi: 10.2337/dc13-0683.
- [85] S. Enhörning, A. Christensson, and O. Melander, “Plasma copeptin as a predictor of kidney disease,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 34, no. 1, pp. 74–82, Jan. 2019, doi: 10.1093/ndt/gfy017.
- [86] F. M. Rasche *et al.*, “Modern peptide biomarkers and echocardiography in cardiac healthy haemodialysis patients,” *BMC Nephrol.*, vol. 18, no. 1, p. 175, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12882-017-0589-3.
- [87] S. Niemczyk *et al.*, “Copeptin blood content as a diagnostic marker of chronic kidney disease,” *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 1096, pp. 83–91, 2018, doi: 10.1007/5584_2018_189.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

PROTOKOL KODU	09.2020.878
PROJE ADI	Periton diyalizi yapılan çocuk hastalarda serum copeptin düzeyleri ile peritonel transport parametreleri ve biyoimpedans belirteçleri arasındaki ilişki
SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. İbrahim GÖKÇE

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 02.10.2020 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.
-----------------	--

ÜYELER					
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliliği	Onaylanan Proje ile ilişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ EVET ☐ HAYIR	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr.. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Pinar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	

Ek 2. Bilgilendirme ve Onam Formu

Bilgilendirme ve Onam Formu

Sayın

Sizi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından yürütülen “Periton diyalizi yapılan çocuk hastalarda serum copeptin düzeyleri ile peritoneal transport parametreleri ve biyoempedans belirteçleri arasındaki ilişki” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz.

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararınızı vermeden önce, araştırmanın neden yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıda verilen bilgileri dikkatlice okuyunuz. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız bir durum varsa ve daha fazla bilgi isterseniz sormaktan çekinmeyiniz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formda gerekli yerler siz, doktorunuz ve kurumda çalışan bir görevli tanık tarafından doldurulacak ve bir kopyası saklamanız için size verilecektir. Bu araştırmada, siz değerli hastalarımızda amacımız periton diyalizi alan çocuklarda PET, biyoempedans gibi parametrelerle copeptin molekül düzeyinin ilişkisini araştırmaktadır. Kimlik bilgileriniz belirtilmeden sadece klinik ve laboratuvar bulgularınız bilgisayar ortamında kaydedilecektir. Bu çalışma için hastanızdan rutin takipleri sırasında alınan kanlar, PET testi ve biyoempedans ölçümüne ek olarak bir tüp kan alınacaktır. Çalışma için herhangi bir masraf söz konusu değildir, sizden herhangi bir ödeme talep edilmeyecektir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Alınan bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir zamanda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bu durumda tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Yine benzer şekilde bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı söz konusu olmayacaktır. Hasta açısından kan alımı sırasında kolunuzda morluk oluşabilir. Bu çalışma kapsamında 40 hasta toplanması planlanmaktadır. Bu çalışma kapsamında, analiz edilen sonuçlarla periton diyalizine giden kronik böbrek yetmezliği hastalığında copeptin molekül düzeyinin hastalığın seyriyle ilişkisinin belirlenmesinde önemli bir parametre olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada vereceğiniz bilgiler izniniz olmadan başka herhangi bir üçüncü kurum ya da kişi ile paylaşılmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu
Prof. Dr. İbrahim Gökçe

Araştırma Yürütücüsü
Dr. Burak Ütük

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Sayın Dr. Burak Ütük tarafından Marmara Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Burak Ütük'ü 0537 450 98 36 nolu; Marmara Üniversitesi Çocuk Nefroloji Ana Bilim Dalı'nı 0216 625 45 45 9080/9081 nolu telefonlardan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllü Adı-Soyadı, İmza, Adres, Telefon No

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Sayın Dr. Burak Ütük tarafından Marmara Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Burak Ütük'ü 0537 450 98 36 nolu; Marmara Üniversitesi Çocuk Nefroloji Ana Bilim Dalı'nı 02166254545 9080/9081 nolu telefonlardan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no, faks no)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi