



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

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN
ÇOCUKLARDA KEMİK MİNERAL
PARAMETRELERİNİN DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ
İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mehmet Muhsin KEFÇİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mayıs 2024

İSTANBUL



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

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN
ÇOCUKLARDA KEMİK MİNERAL
PARAMETRELERİNİN DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ
İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mehmet Muhsin KEFÇİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Cengiz CANDAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mayıs 2024
İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Mehmet Muhsin KEFÇİ'nin hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda Kemik Mineral Parametrelerinin Demir Eksikliği Anemisi ile İlişkisi” başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ İMZA

Tez Danışmanı:

İmza:

Prof. Dr. Cengiz CANDAN
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı,
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Neonataloji Bilim Dalı,
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi)

.....

Prof. Dr. Çağatay NUHOĞLU
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi)

.....

Tez Savunma Tarihi: 21/ 05 /2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA KEMİK MİNERAL PARAMETRELERİNİN DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Mehmet Muhsin KEFÇİ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mayıs, 2024

Dr. Mehmet Muhsin KEFÇİ

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Cengiz CANDAN katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Mehmet Muhsin KEFÇİ

TEŞEKKÜR

Çocuk hekimi olarak yetişmemde büyük emek gösteren başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hüsnü Fahri Ovalı olmak üzere Prof. Dr. Fırat Erdoğan ve tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimi hazırlarken büyük katkısını ve desteğini gördüğüm tez danışmanım ve Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Cengiz Candan'a,

İyi, ahlaklı, sabırlı bir insan ve başarılı bir doktor olmamda büyük emeği geçen Doç. Dr. Selçuk Uzuner hocama,

Bu zorlu asistanlık eğitim sürecini keyifli hale getiren asistan arkadaşlarıma ve dostlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emeği ve desteği olan aileme,

Asistanlığımın yoğun dönemlerinde ve Bezmialem Üniversitesi'nden Medeniyet Üniversitesi'ne geçiş sürecimde, oğullarım İbrahim ve Ömer'e anneliğinin yanında bana da verdiği destek ve gösterdiği anlayıştan dolayı kıymetli eşime, yol arkadaşıma teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Muhsin KEFÇİ

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PEDİATRİK KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI.....	2
2.2. PEDİATRİK KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	5
2.3. PEDİATRİK KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ ETİYOLOJİSİ.....	5
2.4. PEDİATRİK KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KLİNİK BULGULAR, KOMPLİKASYONLAR ve TEDAVİ	6
2.5. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI ve DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	8
2.6. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI ve KEMİK MİNERAL BOZUKLUKLARI (KBH-KMB)	9
2.6.1. Klinik Bulgular	9
2.6.2 Fosfat Tutulumu ve Sekonder Hiperparatiroidizm	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	11
3.2. DEMOGRAFİK VERİLERİN KAYDI ve BİYOKİMYASAL PARAMETRELER.....	12
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ	14
4. BULGULAR.....	15
5. TARTIŞMA.....	23
6. SONUÇLAR	28
KAYNAKLAR	29

EKLER	33
EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU	33
EK-2: TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK FORMU	36

KISALTMALAR

1,25(OH) ₂ D	1,25-dihidroksi vitamin D
25(OH)D	25-hidroksivitamin D
ALP	Alkalen Fosfataz
BUN	Kan Üre Azotu
Ca	Kalsiyum
CAKUT	Böbrek ve İdrar Yolundaki Konjenital Anomaliler
DDBK	Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi
EPO	Eritropoetin
ESA	Eritropoez Uyarıcı Ajanların
Fe	Demir
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
Hb	Hemoglobin
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
IL-6	İnterlökin-6
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi
KDOQI	Kronik Böbrek Hastalığı için Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi
KMB	Kemik Mineral Bozuklukları
Mg	Magnezyum
NAPRTCS	Kuzey Amerika Pediatrik Böbrek Nakli İş Birliği Çalışması
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
P	Fosfor
PTH	Parathormon
PUV	Posterior Üretral Valv
TDBK	Toplam Demir Bağlama Kapasitesi
TSAT	Transferrin Saturasyonu

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Kronik Böbrek Hastalığı için Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI) tanı kriterleri	2
Tablo 2.2.	Böbrek Hasarı Belirteçleri	3
Tablo 2.3.	Kronik Böbrek Hastalığının GFR'ye Göre Evrelendirilmesi	4
Tablo 3.1.	Hasta Grubu için Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	11
Tablo 3.2.	Kronik Böbrek Hastalığının GFR'ye Göre Evrelendirmesi	12
Tablo 3.3.	Yaşa göre hemoglobin normal aralıkları.	13
Tablo 4.1.	Çalışmaya katılan hastaların KBH evrelerine göre dağılımı	15
Tablo 4.2.	KBH Hastalarının Etiyolojik Nedenleri	16
Tablo 4.3.	Hastaların tam kan sayımı değerlerinin en küçük, en büyük, medyan ve ortalama değerleri	16
Tablo 4.4.	Hastaların demir indeks parametrelerinin en küçük, en büyük, medyan ve ortalama değerleri	17
Tablo 4.5.	Hastaların kemik mineral parametrelerinin en küçük, en büyük, medyan ve ortalama değerleri	17
Tablo 4.6.	Hastaların KBH gruplarına göre demografik açıdan karşılaştırması.....	18
Tablo 4.7.	Erken ve ileri evre KBH'lı grupların tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması.....	18
Tablo 4.8.	Erken ve ileri evre KBH'lı grupların demir indeks değerlerinin karşılaştırılması.....	19
Tablo 4.9.	TSAT ve Ferritin durumuna göre erken ve ileri evre KBH hastalarının sınıflandırılması.....	19
Tablo 4.10.	Erken ve ileri evre KBH'lı gruplar arasında kemik metabolizması parametreleri ve 25(OH)D değerlerinin karşılaştırılması.....	20
Tablo 4.11.	Erken ve ileri evre KBH'lı gruplar arasında demir, 25(OH)D ₃ , kalsitriol, fosfat bağlayıcı tedavi alanların karşılaştırılması	20
Tablo 4.12.	Erken ve ileri evre KBH'lı gruplarda kemik mineral parametreleri ile demir indeksi parametreleri arasında Pearson korelasyon analizi.....	21
Tablo 4.13.	Normal (>%20) ve düşük (<%20) TSAT değerlerine göre gruplandırılan hastaların kemik mineral parametreleri ve 25(OH)D düzeylerinin istatistiksel analizi	21

Tablo 4.14. Normal Hb ve düşük Hb (Hb-z skoru<-2 SDS) değerine göre gruplandırılan hastaların kemik mineral parametreleri ve 25(OH)D düzeylerinin karşılaştırılması.....	22
--	----

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Kronik böbrek hasarında kemik mineral bozukluğu	10
--	----

ÖZET

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA KEMİK MİNERAL PARAMETRELERİNİN DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE İLİŞKİSİ

Anemi, kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilişkili önemli bir komplikasyon olup morbidite ve mortalite oranlarını artırır. Bu durumun başlıca nedenleri eritropoetin eksikliğinin yanı sıra demir eksikliğidir. Son dönemlerde, yüksek parathormon (PTH) ve fosfor seviyeleri ile vitamin D eksikliğinin de anemiye yol açtığı düşünülmektedir. Çalışmamız, pediatrik KBH hastalarında anemi ile vitamin D ve kemik mineral metabolizması parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır.

Temmuz 2022- Ocak 2024 tarihlerinde 1-18 yaş arasındaki KBH tanısı ile izlenen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, KBH etiyolojileri dahil olmak üzere demografik verileri kaydedildi. Hastalar evrelerine göre erken evre (evre I, II, IIIA) ve ileri evre (evre IIIB, IV, V) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Demir, doğal ve aktif D vitamini takviyeleri, fosfat bağlayıcılar ve eritropoetin (EPO) tedavisi dahil olmak üzere hastaların aldığı ilaçlar not edildi. Hastaların takiplerinde bakılmış olan serum düzeltilmiş kalsiyum (Ca), iyonize Ca, fosfor (P), magnezyum (Mg), CaxP, 25-hidroksivitamin D (25(OH)D), PTH, alkalen fosfataz (ALP) dahil olmak üzere kemik mineral parametreleri not edildi. Bakılan tam kan sayımı ve demir indeks değerleri not edildi, transferrin saturasyon (TSAT) değeri hesaplandı. Hastalar TSAT normal (>%20) ve düşük (<%20) olarak ve hemoglobin düzeyleri normal ve düşük (Hb-z skoru<-2 SDS) olarak sınıflandırıldı ve kemik mineral parametreleri karşılaştırıldı.

İleri evre KBH'lı grupta erken evreye göre **hemoglobin (Hb)**, **Htc**, **demir (Fe)**, **toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK)**, **doymamış demir bağlama kapasitesi (DDBK)** düzeyleri anlamlı olarak daha düşük ($p<0,05$) iken **ferritin**, **fosfor (P)**, **Mg**, **Ca x P**, **PTH** düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Düşük TSAT değerlerine sahip hasta grubunda normal TSAT değerine sahip gruba göre **fosfor (P) düzeyi** anlamlı yüksek ($p<0,05$)

saptanmıştır Normal ve düşük Hb değerine göre gruplandırılan hastalarda düşük Hb düzeylerine sahip olanların **P, Mg, PTH düzeyleri** anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p<0,01$). **25 hidroksi D vitamini** değeri ise düşük Hb değerine sahip hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0,05$).

Çalışmamız KBH'lı çocuk hastalarda kemik mineral bozukluğu ile demir eksikliği anemisi arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdi. Ayrıca kronik böbrek hastalığı olan hastalarda artmış serum fosfat düzeyi ve paratiroid aktivitesinin ve ciddi D vitamini eksikliğinin yüksek anemi insidansı ile ilişkili olduğunu gösterdi. Kemik mineral parametrelerinin hedef değerlerde tutulması ve D vitamini tedavileri, aneminin önlenmesi ve tedavisinde yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Çocukluklarda kronik böbrek hastalığı, anemi, demir eksikliği, kemik mineral bozukluğu, D vitamini

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN BONE MINERAL PARAMETERS AND IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Anemia is an important complication of advanced chronic kidney disease (CKD) and increases morbidity and mortality rates. One of the causes of this condition, besides erythropoietin deficiency, is iron deficiency. Recently, high parathormone (PTH) and phosphorus levels and vitamin D deficiency have led to anemia. Our study investigates the variability between anemia and vitamin D and bone mineral metabolism alteration in pediatric CKD patients.

The data of patients diagnosed with CKD aged 1-18 years between July 2022 and January 2024 were examined retrospectively. Demographic data, including patients' age, gender, and CKD etiologies, were recorded. Patients were divided into two groups according to their stages: early stage (stage I, II, IIIA) and advanced stage (stage IIIB, IV, V). Iron utilized documentation that patients received, including natural and active vitamin D supplements, phosphate preservatives, and erythropoietin (EPO) therapy. Serum improved calcium (Ca), ionized Ca, phosphorus (P), manganese (Mg), CaxP, 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), PTH, bone mineral including alkaline phosphatase (ALP), which were examined during the follow-up of the patients. not copied. Complete blood count and iron index values were not adjusted, transferrin saturation (TSAT) value was calculated. Patients were classified as TSAT normal ($>20\%$) and low ($<20\%$) and hemoglobin level normal and low (Hb-z score <-2 SDS), and bone mineral compatibility was confirmed.

Hemoglobin (Hb), Htc, iron (Fe), total iron binding capacity (TIBC), unsaturated iron capacity (UIBC) values are significantly lower in advanced stage CKD compared to early stage ($p<0.05$). Ferritin, P, Mg, Ca x P, PTH values were significantly higher ($p<0.05$). The phosphorus (P) value of patient groups with low TSAT values was significantly higher ($p<0.05$) than the groups with normal TSAT groups. P, Mg, PTH values of patients with free low Hb levels, grouped according to normal and low Hb data, were significantly higher

($p<0.01$). 25 hydroxy vitamin D values in patients with low Hb values are significantly lower ($p<0.05$).

Our study showed a significant relationship between bone mineral disorder and iron deficiency anemia in children with CKD. Additionally, altered serum phosphate level and parathyroid damage with chronic kidney disease and severe vitamin D deficiency have been shown to increase with a high incidence of anemia. Keeping bone mineral values at target values and vitamin D treatments may help prevent and maintain anemia.

Key words: Chronic kidney disease in children, anemia, iron deficiency, bone mineral disorder, vitamin D

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Anemi, kronik böbrek hastalığı (KBH) içinde ciddi bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmakta ve hem morbidite hem de mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir. KBH ile ilişkili aneminin temel nedeni eritropoetin (Epo) üretiminin azalmasıdır. Bu hastalarda rekombinant Epo tedavisi sıkça tercih edilmesine rağmen, birçok hasta için istenen hemoglobin seviyelerine ulaşmak zordur. Bu durumun en yaygın nedeni demir eksikliği olup kronik inflamasyonun demir emilimini ve kullanımını engellemesi ve yüksek hepsidin seviyeleri önemli nedenler arasındadır. Eritrositlerin ömrünü kısaltan hemoliz, kanama ve artan oksidatif stres de aneminin gelişimine katkı sağlar (1).

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda, kemik ve mineral metabolizmasındaki bozukluklar uzun vadede büyüme ve gelişme geriliği, iskelet deformiteleri ve kardiyovasküler sorunlar gibi ciddi sağlık problemlerine yol açmaktadır. Bu hastalıkta, 1- α hidroksilaz enzimi aktivitesindeki azalma sonucu 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25(OH)₂D) seviyeleri düşer. Bu durum, bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltır ve serum parathormon (PTH) düzeylerini yükseltir. Ayrıca, kronik böbrek hastalığında gözlenen yükselen serum fosfor seviyeleri, sekonder hiperparatiroidizmi tetikleyerek renal osteodistrofi ve kardiyovasküler riskte artışa neden olur (2).

Yüksek parathormon (PTH) ve fosforun, inflamasyon ve IL-6 artışına sebep olduğu, 1,25(OH)₂D'nin de antienflamatuvar etkisi ile eritropoez üzerinde negatif etkisi olduğu düşünülmektedir (3). Bu bilgiler doğrultusunda KBH'lı çocuklarda kemik mineral parametrelerinin ve D vitamini düzeylerinin iyileştirilmesi, dirençli demir eksikliği anemisini düzeltmede rol alabileceğini düşündürdü. Kronik böbrek hastalığında tedaviye dirençli anemi ve kemik mineral bozuklukları arasındaki ilişkiyi inceleyen erişkin çalışmaları olmasına rağmen az sayıda çocuk çalışması bulunmaktadır. Biz çalışmamızda tüm evrelerdeki KBH'lı çocuk hastalarda; kemik mineral parametreleri, D vitamini ve demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkiyi inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PEDIATRİK KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

Kronik böbrek hastalığı, sürekli ilerleyen böbrek fonksiyon kaybı ve geri dönüşümsüz böbrek hasarını tanımlar. Bu durum, yapısal ya da fonksiyonel böbrek hasarının en az üç ay süreyle varlığını kapsar. Bu kapsamlı tanım, 2012 yılında Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) klinik uygulama kılavuzlarında, pediatrik KBH'nın tanı kriterlerini ve sınıflandırmasını belirlemek amacıyla kullanılmıştır (4).

Pediatrik KBH tanısı, aşağıdaki kriterlerden birinin karşılanması ile konur: 1) Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 60 mL/dk/1,73m²'nin altında olup üç aydan uzun sürdüğü durumlar. 2) GFR 60 mL/dk/1,73m²'den yüksek olmasına rağmen proteinüri, albüminüri, renal tübüler bozukluklar veya histolojik ya da görüntüleme yöntemleri ile belirlenen patolojik anormallikler gibi yapısal hasar veya böbrek fonksiyonu anormalliklerinin eşlik ettiği durumlar. Bu tanım, işleyen böbrek nakli yapılmış hastaları da içermektedir (Tablo 2.1) (4).

Tablo 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı için Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI) tanı kriterleri (4)

Aşağıdaki kriterlerden herhangi birisi varsa hastada KBH vardır:
1. GFR de düşüklük olsun ya da olmasın böbreğin yapısal ve fonksiyonel anormalliği olarak tanımlanan, 3 ay ve daha uzun süre devam eden böbrek hasarına aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının eşlik etmesi; a) Patolojik anormallikler (böbrek biyopsisinde anormallikler), b) Kan veya idrar içeriğinde anormallikler, c) Görüntüleme testlerinde saptanan anormallikler
2. Böbrek hasarı olsun ya da olmasın, glomerüler filtrasyon hızının 3 ay veya daha uzun süreyle 60 ml/dk/1.73 m ² 'den düşük olması

Çocuk yaş grubu için bu tanımlamanın iki istisnası vardır:

Birincisi; 3 ay ve daha uzun süre kriteri küçük bebekler için geçerli değildir.

İkincisi; 60 mL/dk/1.73m²'den düşük GFR kriterleri iki yaşın altındaki çocuklarda kullanılamaz; çünkü GFR'nin normal seviyeleri yaşa, cinsiyete ve vücut büyüklüğüne göre değişir. GFR bebeklikten itibaren olgunlaşmayla birlikte artar ve iki yaşına gelindiğinde yetişkin ortalama değerine yaklaşır (5,6). Bu nedenle, bu iki grupta azalmış GFR için tanı kriterleri, yaşa uygun normal değerlerle karşılaştırılmalıdır.

Çocuklarda GFR genellikle serum kreatinin bazlı formüller kullanılarak tahmin edilir. Schwartz formülü bunlardan en sık kullanılanıdır ve tipik olarak çocuğun boyu, serum kreatinin ve kreatinin testini temel alan sabit bir "k" kullanılarak hesaplanır (7):

$$GFR = "k" \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatinin (mg/dL)}$$

Pediyatrik denklemde kullanılan "k" sabiti, serum kreatininini ölçen laboratuvar testine bağlıdır: Kreatinin için "k" değeri vücudun kas bileşeniyle doğru orantılıdır ve yaşa ve ergenlerde hastanın cinsiyetine göre değişir (8):

- Bir yaşına kadar erken doğmuş bebekler için "k" değeri 0,33'tür.
- Bir yaşına kadar term bebekler için "k" değeri 0,45'tir.
- Her iki cinsiyetten çocuklar ve ergen kızlar için "k" değeri 0,55'tir. Ergen erkekler için "k" değeri 0,7'dir.

Kronik böbrek hastalığı, başlangıçta GFR düşüklüğü olmadan da tanımlanabilir. Böbrek hasarını öngören kan, idrar, görüntüleme testleri ve böbrek biyopsisindeki anormalliklerle de tanı konulabilir. Tablo 2.2'de bu patolojiler özetlenmiştir (9).

Tablo 2.2. Böbrek Hasarı Belirteçleri

Kan Biyokimyası	Serum kreatinin seviyesinin yaşa göre yüksek olması, kan üre azotunun (BUN) artması, hipoalbüminemi, hiperürisemi, hipo/hipernatremi, hipo/hiperkalemi, hipo/hiperfosfatemi, metabolik asidoz
İdrar Biyokimyası	Mikroalbüminüri, proteinüri, hematüri, eritrosit silindirleri, piyüri, lökosit silindirleri, tübüler hücreler, granüler silindirler, lipid damlacıkları
Görüntüleme	Ekojenite artışı, küçük hiperekoik böbrek, bir böbreğin yokluğu, akut piyelonefrit, böbrekte skar, böbrek boyutlarının yaşa göre büyük olması ve/veya boyut farklılıkları, hidronefroz, idrar yollarında tıkanma, renal arter stenozu, nefrokalsinozis, taş hastalığı, kistik böbrek hastalıkları, medüller sünger böbrek

Glomerüler filtrasyon hızı, çalışan tüm nefronların filtrasyon hızlarının toplamını temsil eder. İki yaş ve üzeri hastalar için KBH'nın şiddeti, KDIGO klinik uygulama kılavuzlarına göre tahmini GFR'ye dayalı olarak aşamalara ayrılmıştır (4). (Tablo 2.3)

Tablo 2.3. Kronik Böbrek Hastalığının GFR'ye Göre Evrelendirilmesi

KBH Evresi		GFR (ml/dk/1.73m ²)
I	Böbrek hasarı var, filtrasyon normal	>90
II	Hafif azalmış GFR ve böbrek hasarı	60-90
IIIA	Orta derecede azalmış GFR	45-60
IIIB	Orta derecede azalmış GFR	30-45
IV	İleri derecede azalmış GFR	15-30
V	Böbrek yetmezliği	<15

Tablo 2.3'te GFR ölçümüne dayalı renal disfonksiyon evreleri şu şekildedir;

Evre I- Normal ya da artmış GFR ile böbrek hasarı: GFR>90 olduğu halde böbrek hasarı mevcuttur. Bu hastalarda tedavinin esası, ilerlemenin yavaşlatılması ve KBH gelişim riskinin azaltılmasıdır.

Evre II- Hafif böbrek hastalığı: GFR 60-90 arasındadır. Bu evrede progresyonun öngörülmesi ve yavaşlatılması önemlidir. İlk 2 evrede hastalar genellikle asemptomatiktir, hastalar yaşa göre yüksek serum kreatinin seviyesi, idrar tahlilindeki anormallikler ile (proteinüri, hematüri veya konsantrasyon bozukluğu) veya doğum öncesi ultrasonografiyi de içeren görüntüleme yöntemleri ile mevcut böbrek hastalığı tanısını alabilir. Hastalarda anemi ve D vitamini eksikliğine dair bulgulara rastlanabilir (10).

Evre III – Orta derece böbrek hastalığı: Bu aşamada GFR 30-60 arasındadır ve hastalarda artık komplikasyonlar gelişmeye başlamıştır. Bu evre ikiye ayrılmaktadır. Evre IIIA'da GFR 45-60 arası, IIIB' de 30-45 arasındadır. Hastalarda yalnızca KBH'nın erken evrelerinde görülen semptomlar olmakla kalmaz, aynı zamanda zayıf büyüme, asidoz, yüksek kan basıncı ve kemik mineral bozukluğu (KMB) gibi komplikasyonlar da görülebilir. Komplikasyonların tespiti ve tedavisi bu aşamanın yönetiminde önemlidir.

Evre IV– Ağır böbrek hastalığı: GFR'nin 15-30 arasında olduğu bu dönemde artık renal replasman tedavileri gündeme gelmeli ve hazırlık yapılmalıdır.

Evre V – Son Dönem Böbrek Hastalığı: GFR artık 15'in altına düşmüştür veya diyaliz almaktadır.

Böbrek hastalıkları, gelişim süreleri ve sebeplerine göre akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut böbrek hasarı genellikle hızlı bir şekilde ortaya çıkan bir nedenle meydana gelir ve bu neden ortadan kaldırıldığında veya tedavi edildiğinde böbrek fonksiyonları hızla normale dönebilir. Öte yandan, kronik böbrek hastalığına yol açan etkenler genellikle uzun vadeli ve sistemik hastalıklardır, bu nedenle kronik böbrek hastalığına yol açan nedenlerin %90'ı son dönem böbrek hastalığına ilerler (7,9).

2.2. PEDIATRİK KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

İnsidans: Raporlanan KBH'lı çocukların sayısının mevcut hastalardan çok daha az olduğu tahmin edilmektedir; çünkü KBH'nın erken evreleri genellikle asemptomatiktir ve eksik tanıya yol açmaktadır; bu sebeple dünya genelinde çocukluk çağı KBH oranlarını karşılaştırmak zordur (11).

Cinsiyet: Pediatrik KBH'da insidans ve prevalans erkeklerde kadınlardan daha fazladır (12). Erkeklerde KBH riskinin artması, obstrüktif üropati, böbrek displazisi, böbrek hipoplazisi ve Prune-Belly Sendromu dahil olmak üzere böbrek ve idrar yolundaki konjenital anomalilerin (CAKUT) görülme sıklığının daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Yaş: Hastalar çocukluk çağının birçok evresinde KBH ile başvurabilirler. 7000'den fazla KBH hastasını içeren Kuzey Amerika Pediatrik Böbrek Nakli İş Birliği Çalışması (NAPRTCS) kronik böbrek yetmezliği (KBY) veri tabanında, KBH'nın ortaya çıkışındaki yaş dağılımı aşağıdaki gibidir (13):

- | | |
|-----------------------|------------------------|
| • 12 aydan küçük- %15 | • 6 ile 13 yaş- %32,1 |
| • 12 ile 23 ay- %5,2 | • 13 ile 18 yaş- %28,3 |
| • 2 ile 6 yaş- %15,7 | • 18 ile 21 yaş- %3,7 |

2.3. PEDIATRİK KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ ETİYOLOJİSİ

Pediatrik KBH'nın nedenlerinin dağılımı yaşa göre değişir (13). Böbrek hastalığının konjenital nedenleri mevcuttur ve genellikle bebeklik veya çocukluk döneminde teşhis edilir, ancak doğum öncesi tespit edilen teşhis giderek artan bir yüzdeye sahiptir (14). Edinilmiş böbrek hastalığına bağlı KBH tanısı, daha sonraki çocukluk ve ergenlik döneminde görülme eğilimindedir.

Genitoüriner sistemin konjenital anomalileri pediatrik KBH vakalarının yüzde 60'ını oluşturur ve genç hastalarda daha sık görülür. Bu bozukluklar arasında böbrek

aplazisi/hipoplazisi/displazisi, reflü nefropatisi, obstrüktif üropati (örn. posterior üretral kapaklar) ve polikistik böbrek hastalığı yer alır.

Glomerüler nedenler KBH'lı çocukların yüzde 10 ile 20'sinden sorumludur (13,15). Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS) başta olmak üzere çocuklarda KBH'nın diğer glomerüler nedenleri arasında hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve sekonder glomerüler hastalık (örn. sistemik lupus nefriti) yer alır. Sistinoz, oksaloz ve kalıtsal nefrit (Alport sendromu olarak da bilinir) gibi genetik bozukluklar ile interstisyel nefrit gibi diğer bozukluklar pediatrik KBH vakalarının yüzde 20 ile 30'unu oluşturur ve şunları içerir:

2.4. PEDIATRİK KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KLİNİK BULGULAR, KOMPLİKASYONLAR ve TEDAVİ

Kronik böbrek hastalığının nedenleri arasında, doğumsal yapısal anormallikler önemli bir yer tutar. Bu tür anormallikler, yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde idrar yolu enfeksiyonlarının sık tekrarlamasına veya kronik piyelonefrite bağlı olarak ateş, kusma, kilo alamama, gelişme geriliği, dehidratasyon ve solunum sıkıntısı gibi çeşitli belirtilere neden olabilir. Öte yandan, kistik böbrek hastalığı olan çocuklarda poliüri, polidipsi, iştahsızlık, kusma ve gelişme geriliği gibi belirtiler daha ağır seyredebilir. Glomerülofrit kaynaklı kronik böbrek hastalığında ise ödem, hipertansiyon, oligüri, hematüri, proteinüri ve nefritik veya nefrotik sendrom belirtileri gözlemlenebilir. Bu belirtilerle birlikte halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma ve baş ağrısı gibi daha genel, non-spesifik bulgular da ortaya çıkabilir (19). Kronik böbrek hastalığının seyrinde ortaya çıkan başlıca komplikasyonlar şu şekildedir:

Sıvı-Elektrolit Bozuklukları: İlk üç evrede genellikle sıvı dengesi bozukluklarına rastlanmaz ve böbrekler hala yeterli düzeyde işlev görmektedir. Ancak, böbrek fonksiyonu %30'dan fazla azaldığında, yani daha ileri evrelerde, idrarın konsantrasyon ve dilüsyon yeteneği bozulur. Bu da poliüri ve sekonder enürezis gibi sorunlara yol açabilir. Aynı zamanda, böbrekler sıvı kayıplarını yeterince kompanse edemediğinde dehidratasyon riski artar. Dördüncü ve beşinci evrelerde ise, eğer aşırı sıvı alımı yoksa, böbrek yetmezliğinin bir sonucu olarak sıvı retansiyonu ve buna bağlı ödem beklenmez (20).

Asit-Baz Dengesi Bozuklukları: Kronik böbrek hastalığında özellikle araya enfeksiyonlar girdiğinde metabolik asidoz gelişebilir. Metabolik asidoz, ilerlemiş böbrek hastalığında GFR'nin 40 ile 50 mL/dk/1.73m² altına düşmesiyle ortaya çıkan toplam amonyum atılımındaki düşüşle ilişkilidir. Plazma bikarbonat konsantrasyonu azalır ve anyon açığı artar, bu da asit-baz dengesinin bozulmasına neden olur (20).

Anemi: Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda anemi; KDOQI tarafından, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III verilerine göre yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş olan normal hemoglobin (Hb) değerinin 5.persentilinin altında olması şeklinde tanımlanmıştır (25). Kronik böbrek hastalığının evresi ilerledikçe anemi sıklığı artar. Anemi sıklığını NAPRTCS; KBH evre III'te %73, evre IV'te %87 ve evre V'te %93'ün üzeri olarak bildirmiştir (26).

Anemi gelişimi, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda çeşitli faktörlerle tetiklenebilir. Bu faktörler arasında, eritrositlerin ömrünün kısalması ve demir eksikliğine yol açan iştahsızlık ile beslenme bozuklukları önemli yer tutar. Ayrıca, diyaliz işlemleri sırasında meydana gelen kan kaybı ve hemoliz de anemiye katkıda bulunabilir Kronik böbrek hastalığındaki aneminin önemli bir nedeni de kronik inflamasyondur. İnflamasyonun sonucu olarak artan hepsidin seviyeleri, enterositler ve makrofajlar tarafından plazmaya demir salınımını engeller ve böylece fonksiyonel demir eksikliği oluşur. Yükselen hepsidin seviyeleri, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda demir eksikliğinin ve rekombinant eritropoetin tedavisine karşı dirençli aneminin ana nedenlerindendir. Bu durum, tedavinin etkinliğini azaltabilir ve anemi yönetimini zorlaştırabilir (28).

Kemik Mineral Metabolizması Anormallikleri: Kronik böbrek hastalığının ileri evrelerinde kemik mineral metabolizması anormallikleri görülür. Glomerüler filtrasyon hızı 30-40 ml/dk/1.73m²'nin altına düştüğünde fosfor (P) retansiyonu başlar ve hiperfosfatemi ve hipokalsemi meydana gelir. Bu durum, paratiroid bezlerden parathormon salınımının artmasına neden olur ve renal osteodistrofi gelişebilir (20).

Üremi: Üremi, böbreğin metabolik atıkları yeterince uzaklaştıramadığı durumda vücutta biriken üre, kreatinin, guanidinler, metilaminler, fenoller ve poliaminler gibi toksik metabolitlerin birikmesi sonucu ortaya çıkan bir tablodur. KBH'nın ilerlemesiyle birlikte üremi olarak adlandırılan bir dizi belirti ve semptom gelişir. Hafif ile orta dereceli KBH'lı çocuklarda bile görülebilen ve böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla prevalansı artan belirtiler arasında; yorgunluk, anoreksiya, mide bulantısı, kusma, büyüme geriliği, kaşıntı, periferik nöropati, konsantrasyon kaybı ve uyuşukluktan nöbet, koma ve ölüme kadar uzanan merkezi sinir sistemi anormallikleri yer almaktadır. Üreminin diğer komplikasyonları arasında trombosit fonksiyon bozukluğu ve perikardiyal hastalıklar yer alır. Üremik hastalarda anormal trombosit yapışması ve agregasyon özelliklerine bağlı olarak kanama eğilimi de artar. Üremik perikardiyal hastalıklar (perikardit ve perikardiyal efüzyon) KBH'nın yalnızca geç evrelerinde görülür ve diyalize başlama endikasyonudur (32).

Kardiyovasküler Sistem Etkileri: Kronik böbrek hastalığı olan çocuklar kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından risk altındadır. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklar ve genç erişkinlerde KVH önde gelen ölüm nedenidir. Kardiyovasküler hastalık insidansını artıran faktörler arasında; hipertansiyon, sol ventriküler hipertrofi (SVH), obezite, dislipidemi, anormal glikoz metabolizması ve metabolik kemik hastalığı prevalansında artış yer almaktadır (34).

2.5. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI ve DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Bozulmuş demir homeostazisi, demir deposunun tükenmesini ve/veya vücut depolarından demir salınımının bozulmasını içerebilir; ikincisi fonksiyonel demir eksikliği olarak tanımlanır. Fonksiyonel demir eksikliği, çoğunlukla retiküloendotelyal sistemde demir tutulumunu indükleyen ve diyetteki demir emilimini inhibe eden ve dolaşımdaki demirin azalmasına neden olan hepsidin ekspresyonunun artmasına bağlanmaktadır (39). Anemi, pediatrik hastalarda kardiyovasküler hastalık, KBH ilerlemesi ve artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir (26). Bu nedenle demir eksikliği ve aneminin patofizyolojisinin anlaşılması, KBH ile ilişkili komorbiditelerin erken tanınması ve tedavisi açısından çok önemlidir.

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda demir eksikliğinin mutlak, fonksiyonel veya her ikisinin birleşimi olduğu düşünülmektedir. Mutlak demir eksikliği, yetersiz vücut demir depolarını ifade eder. Fonksiyonel eksiklik, toplam vücut demir depolarının normal veya artmış olmasına rağmen retikülositlere dahil edilecek demirin biyoyararlanımının azalması durumunu ifade eder. KBH'da mutlak demir eksikliği, diyetle yetersiz demir alımından veya duodenal demir emiliminden veya örneğin ekstrakorporeal hemodiyaliz devreleri veya gastrointestinal yol ile aşırı demir kaybından kaynaklanabilir.

Fonksiyonel demir eksikliği, hücre dışı demir homeostazisinin bozulmasından kaynaklanır. Son yıllarda hepsidin düzensizliğinin KBH'daki fonksiyonel demir eksikliğinde anahtar rol oynadığı bulunmuştur. Hepsidin, böbrekler tarafından filtrelenen 2.7 kDa'lık bir proteindir. Bu nedenle KBH'da hepsidin klirensi azalır ve regülasyonu bozulur. Hepsidin düzeyindeki uygunsuz yükselmenin bir başka nedeni de KBH'nın iyi bilinen bir komplikasyonu olan kronik inflamasyondur. Böbrek klirensinin azalmasının ve inflamatuvar artışın net etkisi hepsidin konsantrasyonunun kronik uygunsuz artışıdır, bu da hem demirin duodenal emiliminin hem de makrofajlar ve hepatositlerden salınmasının baskılanmasıyla sonuçlanır (40).

2.6. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI ve KEMİK MİNERAL BOZUKLUKLARI (KBH-KMB)

Kemik ve mineral metabolizmasındaki anormallikler, ilerleyici kronik böbrek hastalığının evrensel bir bulgusudur. Çocuklarda KBH-KMB tanımı, KBH'lı yetişkin hastalarda kullanılanlara benzer olan aşağıdaki üç bileşenin biri veya kombinasyonu ile gösterilmektedir (2):

1. Kalsiyum, P, PTH veya D vitamini metabolizması bozuklukları
2. Kemik histolojisinde ve boy uzamasındaki sorunlar
3. Damarlar ya da diğer yumuşak dokularda kalsifikasyonlar

Daha önce kullanılan "renal osteodistrofi" terimi, yalnızca kemik biyopsisine dayanan KBH ile ilişkili kemik morfolojisindeki değişiklikleri tanımlar (41).

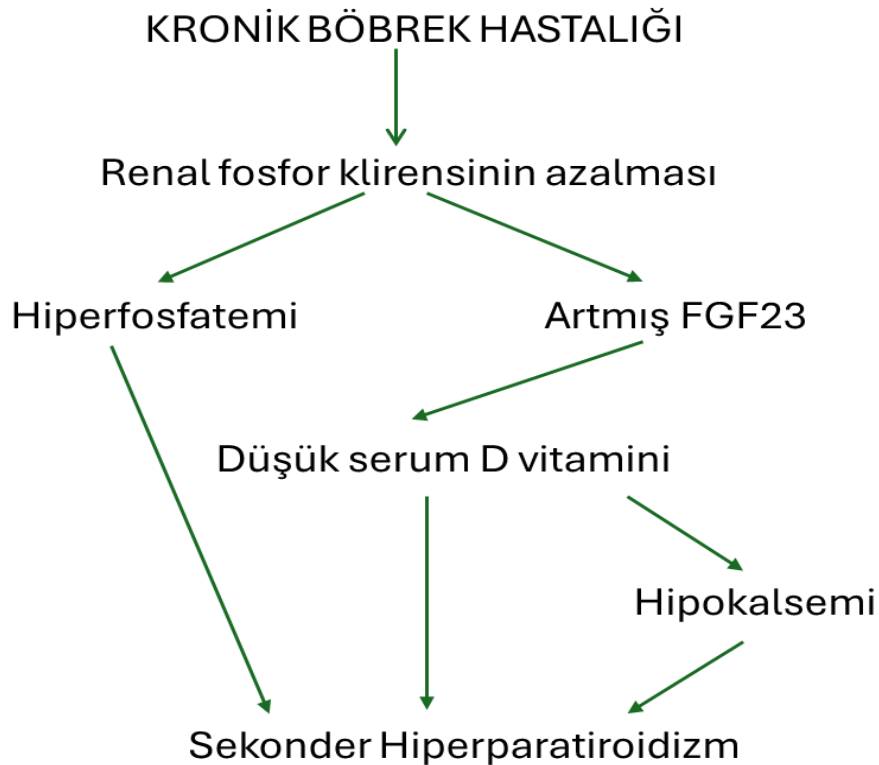
2.6.1. Klinik Bulgular

Kronik böbrek hastalığında kemik mineral bozukluklarının klinik belirtileri, KBH'nın ciddiyetine ve KMB'yi önlemeye yönelik müdahalelerin zamanında ve etkili yapılmasına bağlı olarak değişir. Kronik böbrek hastalığında kemik mineral bozuklukları tedavi edilmediğinde ilk olarak evre II KBH'lı çocuklarda tespit edilebilir. Bu hastalarda tipik olarak kemik hastalığına bağlı hiçbir belirti veya semptom olmamasına rağmen, serum Ca, P, PTH ve 1,25(OH)₂D düzeyleri sıklıkla anormaldir. Daha ileri evre tedavi edilmemiş KBH'lı hastalar (evre III'ten V'e kadar); kemik ağrısı, kırıklar, yürüme güçlüğü ve uzun kemiklerde varus ve valgus deformiteleri gibi iskelet deformiteleri görülebilir. Ayrıca raşitizm ve iskelet dışı yumuşak doku kalsifikasyonu (kalsinozis) de komplikasyonlar arasındadır. Kalsinozis; vasküler, oküler, periartiküler ve visseral kalsifikasyonları içerir. Çocuklarda koroner arterlerde yumuşak doku kalsifikasyonu da bildirilmiştir (42).

Tedavi edilmeyen veya yetersiz tedavi edilen hastalarda laboratuvar değerlerinde hiperfosfatemi, serum 1,25(OH)₂D düzeylerinde azalma, serum Ca anormallikleri (sıklıkla hipokalsemi), yüksek PTH seviyeleri, yüksek alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri karşımıza çıkabilir.

2.6.2 Fosfat Tutulumu ve Sekonder Hiperparatiroidizm

Pediyatrik KBH'da ileri evre böbrek hastalığı; fosfat tutulumu, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ eksikliği, hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm ile sonuçlanır. Fosfat tutulumu ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ eksikliği, serum kalsiyumunu azaltır ve doğrudan sekonder hiperparatiroidizme sebep olur. Sekonder hiperparatiroidizm, kemik döngüsünün artmasına ve kemik morfolojisinde anormalliklere (yani renal osteodistrofi) neden olur. Hiperparatiroidizm, KBH'nın erken evrelerinde başlangıçta idrarla fosfat atılımını artırır, ancak KBH ilerledikçe bu adaptasyon yetersiz hale gelir ve tedavi edilmezse hiperfosfatemiyeye neden olur. Glomerüler filtrasyon hızındaki düşüş, filtrelenen fosfat miktarını azalttığından böbreklerden fosfat atılımında azalmaya ve fibroblast growth factor 23 (FGF23) seviyesinin artmasına neden olur. Fibroblast growth factor 23, böbrekteki 1α -hidroksilaz aktivitesini inhibe ederek 25-hidroksivitamin D ($25(\text{OH})\text{D}$)'nin 1α -hidroksilasyonunu engelleyerek $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeylerinde azalmaya neden olur. Patofizyolojik değişikliklerin sonucunda, evre II ve III KBH'lı bir çocukta yüksek serum PTH seviyesi ile normal serum kalsiyum ve fosfor düzeyinde görülebilirken evre IV ve ilerisinde uygun tedavi verilmediği sürece genellikle hiperfosfatemiyeye ve hipokalsemi ortaya çıkar (43).



Şekil 2.1. Kronik böbrek hasarında kemik mineral bozukluğu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda Temmuz 2022 ile Ocak 2024 tarihleri arasında takip edilen ve Kronik Böbrek Hastalığı olan 76 çocuk hasta dahil edilerek gerçekleştirildi.

T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nda 11.01.2024 tarihli ve B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/28 sayılı izin alınmıştır. Çalışma Helsinki deklarasyonu kararlarına, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (EK-1 Karar No: 12/ 11.01.2024) Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak düzenlenmiştir.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Hasta Grubu için Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	Çalışmadan dışlama kriterleri
• 1 yaşından büyük hastalar • 18 yaşından küçük hastalar • Kronik böbrek yetmezliği tanı kriterlerini karşılayan hastalar (KDIGO 2012)	• 18 yaşından büyük hastalar • Çalışmanın sonunda verileri eksik olanlar • Daha önce böbrek nakli olanlar • Büyüme hormonu tedavisi alan hastalar

3.2. DEMOGRAFİK VERİLERİN KAYDI ve BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Çocuk Nefroloji Bilimdalı'nda KBH tanısı ile izlenen 1-18 yaş arasındaki hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamızda hastaların KBH evrelerini saptamak için eGFR, revize edilmiş Schwartz formülüne (8) göre hesaplandı:

$$eGFR = "k" \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatinin (mg/dL)}$$

Kreatinin için "k" değeri vücudun kas bileşeniyle doğru orantılıdır ve yaşa ve ergenlerde hastanın cinsiyetine göre aşağıdaki sabit değerler kullanılmıştır.

- Bir yaşına kadar erken doğmuş bebekler için "k" değeri 0,33'tür.
- Bir yaşına kadar term bebekler için "k" değeri 0,45'tir.
- Her iki cinsiyetten çocuklar ve ergen kızlar için "k" değeri 0,55'tir.
- Ergen erkekler için "k" değeri 0,7'dir.

KBH evrelemesi KDIGO 2012 sınıflandırmasına (4) göre yapıldı. Buna göre;

Tablo 3.2. Kronik Böbrek Hastalığının GFR'ye Göre Evrelendirmesi

KBH Evresi		GFR (ml/dk/1.73m ²)
I	Böbrek hasarı var, filtrasyon normal	>90
II	Hafif azalmış GFR ve böbrek hasarı	60-90
IIIA	Orta derecede azalmış GFR	45-60
IIIB	Orta derecede azalmış GFR	30-45
IV	İleri derecede azalmış GFR	15-30
V	Böbrek yetmezliği	<15

Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, tartısı, vücut kitle indeksi ve bunların SDS değerleri, yıllık boy uzama hızı, KBH tanı yaşı, KBH etiyolojisi dahil olmak üzere demografik verileri kaydedildi.

Demir, doğal ve aktif D vitamini preparatları ile fosfat bağlayıcılar ve Epo tedavisi dahil olmak üzere hastaların aldığı ilaçlar not edildi. Hastaların takiplerinde bakılmış olan serum düzeltilmiş kalsiyum, iyonize kalsiyum, P, magnezyum (Mg), Ca×P, 25(OH)D, PTH, ALP dahil olmak üzere kemik mineral parametreleri ve demir (Fe), ferritin, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve doymamış demir bağlama kapasitesi (DDBK) not edildi

(COBAS 8000® 2077-01). Kan gazları not edilerek asidoz durumu değerlendirildi (SIEMENS RAPIDPoint 500e® 9556). Hb, Hct, MCV, MCH, RDW aynı laboratuvarda aynı gün ölçülmüş sonuçları not edildi (MINDRAY BC-6800Plus® UC-04000979). Hastaların transfüze olup olmadığı not edildi.

Demir eksikliği anemisinin tanımlanması için Hb, transferrin satürasyonu (TSAT) ve ferritin değerleri incelenirken sınır değerler belirlendi. Buna göre anemi tanımlaması için Hb değerleri yaşa göre Hb-z skorunun -2 SDS'nin altında olması belirlendi (Tablo 3.3) (38).

Tablo 3.3. Yaşa göre hemoglobin normal aralıkları.

Yaş	Hemoglobin (g/dL)	
	Alt sınır (-2 SDS)	Üst sınır (+2 SDS)
6 ay-2 Yıl	11	13.7
2-6 Yıl	11	13.7
6-12 Yıl	11.2	14.5
12-18 Yıl		
Kız	11.4	14.7
Erkek	12.4	16.4

Hastaların demir düzeyleri ve depolarının tanımlanması için TSAT ve Ferritin değerlerine göre de sınıflandırıldı. Her hastada TSAT değeri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$\text{TSAT: } [\text{Fe} / (\text{Fe} + \text{DDBK})] \times 100$$

Buna göre;

- TSAT<%20 ve Ferritin<100 ng/mL mutlak demir eksikliği,
- TSAT<%20 ve Ferritin>100 ng/mL fonksiyonel demir eksikliği
- TSAT > %20 ve Ferritin<100 ng/mL azalmış depo demiri,
- TSAT > %20 ve Ferritin>100 ng/mL ise sınıflandırılmamış olarak tanımlandı.

Hastaların enfeksiyon durumu; anamnez, fizik muayene ve eş zamanlı akut faz reaktanları incelenerek değerlendirildi ve enfeksiyon saptananlar çalışma dışı bırakıldı. Aneminin demir eksikliği dışındaki en sık sebeplerinden olan folik asit ve B12 eksikliğini ekarte etmek için bakılan vitamin düzeyleri değerlendirildi. Bu vitaminlerin eksikliğine bağlı geliştiği düşünülen aneminin eşlik ettiği tetkikler çalışmaya alınmadı.

Hastalar KBH evrelerine göre erken evre (evre I, II, IIIA) ve ileri evre (evre IIIB, IV, V) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Çalışmada tüm evrelerdeki KBH'lı çocuk hastalarda kemik mineral parametreleri ile tam kan sayımı ve demir indeks parametreleri aralarındaki ilişki incelendi.

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada verilerin tanımlayıcı istatistiksel özellikleri olarak ortalama, standart sapma, medyan, en küçük ve en yüksek değerler ile frekans ve oranlar kullanılmıştır. Verilerin dağılımı, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Nicel veriler için bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanılırken, nitel verilerin analizinde Ki-kare testi tercih edilmiştir. Sürekli değişkenler, normal dağılım gösterdiklerinde Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Çalışmada $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak belirlenmiştir. Veri analizlerinde SPSS sürüm 28.0 yazılımı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada toplam 108 hasta incelenmiş olup 8'i 18 yaş üstü ve 2'si 1 yaş altı olduğundan ve 2'si takipleri sırasında exitus olduğundan çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca 17 hastanın verileri eksikti, 1 hasta büyüme hormonu kullanmaktaydı ve 2 hasta renal transplantasyon tedavisi almaktaydı. Bu hastalar da çalışmadan çıkarıldıktan sonra kalan 76 hastayı incelediğimizde yaş ortalaması $10,6 \pm 4,6$ (1,2-17,5 yıl; medyan 11,5 yıl) yıldır. Hastaların 40'ı (%52) kız ve 36'sı (%48) erkektir. Kronik böbrek hastalığı evresi açısından 21 hasta evre I, 21 hasta evre II, 18 hasta evre III, 7 hasta evre IV ve 9 hasta evre V olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların KBH evrelerine göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evre	I	21
	II	21
	IIIA	7
	IIIB	11
	IV	7
	V	9

Çalışmaya katılan hastaları KBH etiyolojilerine göre değerlendirildiğinde; 36'sı (%50) renal agenezi, reflü nefropatisi, hipodisplazi gibi konjenital böbrek anomalilerinden oluşmaktadır. Posterior üretral valv (PUV) 7 hastada (%9,1), spina bifidaya sekonder nörojen mesane 7 hastada (%9,1), kistik böbrek hastalıkları 6 (%7,8), hemolitik üremik sendrom (HÜS) 5 (%6,5) ve Hinnman Sendromu 3 (%3,9) hastada görülmektedir. Vaskülit, glomerülonefrit gibi sistemik hastalıklara bağlı KBH 11 (%14,4) hastada görülürken 3 hastada altta yatan sebep bilinmemektedir. Tablo 4.2'de çalışmaya katılan hastaların KBH etiyolojileri gösterilmiştir.

Tablo 4.2. KBH Hastalarının Etiyolojik Nedenleri

Tanımlar (n=76)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Konjenital Böbrek Anomalileri	38	50
-Renal agenezi, karşı böbrek hipodisplazi	26	34,2
-Reflü Nefropatisi	12	15,7
Posterior Üretral Valv	7	9,1
Spina Bifida Sekonder Nörojen Mesane	7	9,1
Kistik Böbrek Hastalıkları	6	7,8
-Polikistik Böbrek Hastalığı OD, OR	5	6,5
-Nefrofitizis	1	1,3
Hemolitik Üremik Sendrom	5	6,5
Hinnman Sendromu (Non-nörojen Nörojen Mesane)	3	3,9
Diğer (Kronik Tübülointerstisyel Nefrit (3), FSGS, Asfiksi, HUPRA, Sistinozis, Hiperoksalüri)	11	14,3
Bilinmeyen	3	3,9

Hastaların tam kan sayımı değerlendirmesinde Hb değeri yaşa göre -2 SDS'nin altında olanlar anemi olarak kabul edildi. Buna göre hastalarımızın 55'i (%78) normal hemoglobin değerlerine sahipken 21 hasta (%28) anemik olarak değerlendirildi. Hastaların tam kan sayımı parametreleri değerleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların tam kan sayımı değerlerinin en küçük, en büyük, medyan ve ortalama değerleri

	En küçük-en büyük	Medyan	Ort.±SS
Hb	7,2-18,4	12,6	12.6±2,2
Htc	22,0-53,0	38,0	37.4±6,3
MCV	60,7-97,4	82,6	82.4±6,4
MCH	18,7-33,0	28,0	27,7±2,4
RDW	12,2-19,7	13,6	13,9±1,5

Çalışmamızdaki hastaların demir indeks parametreleri olarak adlandırdığımız demir (Fe), TDBK, DDBK, TSAT ve ferritin değerlerine bakıldığında ortalama değerleri sırasıyla şu şekildedir; (74,3±29,2), (323,0±65,8), (248,7±61,0), (22,6±9,1), (91,9±186,2). Hastaların demir indeks parametrelerinin en küçük, en büyük, medyan ve ortalama değerleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların demir indeks parametrelerinin en küçük, en büyük, medyan ve ortalama değerleri

	En küçük-en büyük	Medyan	Ort.±SS
Fe	15,0-151,0	73,0	74,3±29,2
TDBK	171,0-471,0	328,0	323,0±65,8
DDBK	71,0-375,0	256,0	248,7±61,0
TSAT	5,4-59,8	22,2	22,6±9,1
Ferritin	7,5-1383,5	42,7	91,9±186,2

Çalışmamızdaki hastaların kemik mineral parametreleri olarak belirttiğimiz Ca, P, ALP, PTH, Ca×P, Mg, 25(OH)D düzeylerine bakılmıştır. Buna göre bu değerlerin ortalama değerleri sırasıyla şu şekildedir; (9,5±0,6), (4,7±0,9), (213,1±141,9), (145,4±211,2), (44,9±9,5), (2,1±0,4), (26,0±12,4). Hastaların kemik mineral parametrelerinin en küçük, en büyük, medyan ve ortalama değerlerine Tablo 4.5’te yer verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların kemik mineral parametrelerinin en küçük, en büyük, medyan ve ortalama değerleri

	En küçük-en büyük	Medyan	Ort.±SS
Ca	7,6-11,0	9,5	9,5±0,6
P	3,0-8,1	4,6	4,7±0,9
ALP	51,0-1183,0	202,5	213,1±141,9
PTH	12,1-1324,5	69,0	145,4±211,2
Ca×P	23,4-77,8	44,6	44,9±9,5
Mg	1,1-3,7	2,0	2,1±0,4
25(OH)D	3,0-60,0	24,9	26,0±12,4

Hastaların kullandığı ilaçlar incelendiğinde demir tedavisi alan 32 (%42), kolekalsiferol (25(OH)D₃) tedavisi alan 37 (%49), kalsitriol tedavisi alan 17 (%22) ve fosfat bağlayıcı tedavi alan 18 (%24) hasta mevcuttu.

Hastalar KBH evrelerine göre erken ve ileri evre olarak 2 gruba ayrıldığında (Evre I-II-IIIa ve evre IIIB-IV-V) gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Hastaların KBH gruplarına göre demografik açıdan karşılaştırması

Yaş (Ort ± SS; medyan)		Erken evre	İleri evre	p
		10,6 ±4,2; 9	10,6 ±5,3; 12	0,923 ^{X²}
Cinsiyet	Kadın n (%)	26 (53)	14 (51)	0,811 ^{X²}
	Erkek n (%)	23 (47)	13 (49)	

^{X²} Ki-kare test

Erken ve ileri evre KBH grupları tam kan sayımı değerleri açısından karşılaştırıldığında ileri evre KBH'lı grupta **Hb** ve **Htc** değerleri erken evre KBH'lı gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü. Erken evre KBH'lı grupta sadece 1 (%2) hasta anemik iken ileri evre KBH'lı grupta 20 (%74) hasta anemik idi. İleri evre KBH'lı grupta **anemi** oranı erken evre KBH'lı gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Erken evre ve ileri evre KBH'lı gruplar arasında **MCV**, **MCH** ve **RDW** değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Erken ve ileri evre KBH'lı grupların tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması

	Erken evre		İleri evre		p
	Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
Hb	13,8±1,5	14,0	10,4±1,7	10,4	0,000^t
Htc	40,6±4,3	41,0	31,5±5,0	31,3	0,000^t
MCV	82,0±5,1	81,6	83,1±8,3	84,3	0,089 ^m
MCH	27,7±2,0	27,7	27,6±3,1	28,4	0,403 ^m
RDW	13,8±1,4	13,6	14,1±1,8	13,5	0,978 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

Erken ve ileri evre KBH gruplar demir indeksleri açısından karşılaştırıldığında ileri evre KBH'lı grupta **ferritin** değeri erken evre KBH'lı gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). İleri evre KBH'lı grupta **Fe**, **TDBK** ve **DDBK** değerleri erken evre KBH'lı gruptan anlamlı olarak daha düşük ($p<0,05$) iken **TSAT** değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Erken ve ileri evre KBH'lı grupların demir indeks değerlerinin karşılaştırılmasına Tablo 4.8'de yer verilmiştir.

Tablo 4.8. Erken ve ileri evre KBH'lı grupların demir indeks değerlerinin karşılaştırılması

	Erken Evre		İleri Evre		p
	Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
Fe	79,9±26,0	77,0	64,1±32,3	62,0	0,023 ^t
TDBK	343,9±54,6	343,0	285,2±68,5	277,0	0,000 ^t
DDBK	264,0±55,0	266,0	221,1±62,4	212,0	0,003 ^t
TSAT	23,2±7,5	23,0	21,4±11,6	20,4	0,134 ^m
Ferritin	63,6±118,0	39,0	143,2±264,6	75,0	0,008 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

Hastalar TSAT ve ferritin düzeylerine göre sınıflandırıldığında 22 hasta mutlak demir eksikliği, 5 hasta fonksiyonel demir eksikliği, 42 hasta azalmış depo demiri ve 7 hasta sınıflandırılmayan grupta yer aldı. Erken ve ileri evre KBH'lı hastaların TSAT ve ferritin değerlerine göre demir durumlarının sınıflandırılması Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. TSAT ve Ferritin durumuna göre erken ve ileri evre KBH hastalarının sınıflandırılması

Ferritin	TSAT <%20		TSAT>%20	
	<100 (Mutlak Demir Eksikliği)	> 100 (Fonksiyonel Demir Eksikliği)	<100 (Azalmış Depo Demir)	> 100 (Sınıflandırılmamış)
Toplam (n)	22	5	42	7
Erken evre (n, (%))	14 (63)	0	31 (74)	4 (57)
➤ Anemik olan (n, (%))	0	0	0	1 (14)
İleri evre (n, (%))	8 (36)	5 (100)	11 (26)	3 (42)
➤ Anemik olan (n, (%))	6 (27)	5 (100)	6 (14)	3 (42)

Erken ve ileri evre KBH'lı gruplar kemik metabolizması parametreleri açısından karşılaştırıldığında ileri evre KBH'lı grupta **Ca x P, PTH, P ve Mg** değeri erken evre KBH'lı olan gruptan anlamlı (p<0,05) olarak daha yüksekti. Erken ve ileri evre KBH'lı gruplar arasında **Ca, ALP, 25(OH)D** değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Erken ve ileri evre KBH'lı gruplar arasında kemik metabolizması parametreleri ve 25(OH)D değerlerinin karşılaştırılması

	Erken Evre		İleri Evre		p
	Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
Ca	9,5±0,6	9,5	9,4±0,6	9,4	0,480 ^t
P	4,5±0,7	4,4	5,2±0,9	5,0	0,000 ^m
ALP	203,4±90,0	196,0	230,8±206,4	203,0	0,858 ^m
PTH	51,7±36,1	39,2	315,5±282,3	211,0	0,000 ^m
Ca x P	42,5±8,4	42,1	49,2±9,9	48,1	0,003 ^t
Mg	1,9±0,3	1,9	2,4±0,5	2,5	0,000 ^m
25 (OH) D	27,2±11,9	27,1	23,8±13,3	21,0	0,249 ^t

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

İleri evre KBH'lı grupta **demir tedavisi, kalsitriol ve fosfat bağlayıcı kullanım oranı** erken evre KBH'lı gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). İki grup arasında **25(OH)D₃ tedavisi** anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Erken ve ileri evre KBH'lı gruplar arasında demir, 25(OH)D₃, kalsitriol, fosfat bağlayıcı tedavi alanların karşılaştırılması

	Erken Evre (49 Hasta)	İleri Evre (27 Hasta)	p
	n (%)	n (%)	
Demir tedavisi	14(29)	18 (67)	0,001 ^{X²}
25(OH)D ₃	23(47)	14(52)	0,682 ^{X²}
Kalsitriol	5(10)	12(44)	0,001 ^{X²}
Fosfat bağlayıcı	4(8)	13(52)	0,000 ^{X²}

Erken ve ileri evre KBH'lı hasta gruplarında kemik mineral parametreleri ile demir indeksi parametreleri arasında Pearson korelasyon analizi Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Buna göre erken evrede kemik mineral parametreleri ile demir indeksi parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05). İleri evre hasta grubunda ise **PTH ile ferritin** arasında yüksek anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (p<0,01). **25(OH)D vitamini** düzeyi ile demir indeksi parametreleri arasında erken veya ileri evrede hiçbir anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.12. Erken ve ileri evre KBH'lı gruplarda kemik mineral parametreleri ile demir indeksi parametreleri arasında Pearson korelasyon analizi

		Erken Evre			İleri Evre		
		Fe	TSAT	Ferritin	Fe	TSAT	Ferritin
Ca	rs:	-0,023	-0,096	0,075	-0,025	-0,204	-0,272
	p:	0,874	0,513	0,610	0,900	0,307	0,171
P	rs:	-0,238	-0,103	0,123	0,005	-0,244	-0,327
	p:	0,100	0,481	0,400	0,979	0,221	0,096
PTH	rs:	-0,113	0,021	-0,014	-0,298	0,047	,721**
	p:	0,439	0,887	0,922	0,131	0,817	0,000**
Mg	rs:	0,090	0,122	,124	0,000	0,125	0,065
	p:	0,538	0,405	0,423	0,999	0,534	0,749
25(OH)D	rs:	-0,050	-0,092	0,038	0,027	-0,005	0,289
	p:	0,733	0,528	0,796	0,892	0,982	0,143

** . Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlıdır.

* . Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlıdır.

Normal (>%20) ve düşük (<%20) TSAT değerlerine göre gruplandırılan hastaların kemik mineral parametreleri ve 25(OH)D düzeylerinin istatistiksel analizine Tablo 4.13'te yer verilmiştir. Bu analize göre düşük TSAT değerlerine sahip hasta grubunda **P değeri** anlamlı yüksek (p<0,05) saptanmıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Normal (>%20) ve düşük (<%20) TSAT değerlerine göre gruplandırılan hastaların kemik mineral parametreleri ve 25(OH)D düzeylerinin istatistiksel analizi

	Normal TSAT		Düşük TSAT		p
	Ort±SS	Medyan	Ort±SS	Medyan	
Ca	9,4±0,6	9,4	9,6±0,6	9,5	0,244 ^m
P	4,5±0,7	4,5	5,1±1,0	5,0	0,013 ^{t*}
PTH	120,0±199,3	59,7	191,5±228,0	99,0	0,06 ^t
Mg	2,1±0,4	1,9	2,2±0,4	2,1	0,198 ^t
25 (OH) D	25,7±11,9	24,8	26,6±13,5	27,5	0,765 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

Normal Hb ve düşük Hb (Hb-z skoru < -2 SDS) değerine göre gruplandırılan hastaların kemik mineral parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.14'te gösterilmiştir. Bu analize göre düşük Hb düzeylerine sahip hastalarda **P, Mg ve PTH değerleri** normal Hb düzeylerine sahip hasta grubuna oranla anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (p<0,01). **25(OH)D** değeri ise düşük Hb değerine sahip hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p<0,05).

Tablo 4.14. Normal Hb ve düşük Hb (Hb-z skoru<-2 SDS) değerine göre gruplandırılan hastaların kemik mineral parametreleri ve 25(OH)D düzeylerinin karşılaştırılması

	Normal Hb		Düşük Hb		p
	Ort±SS	Medyan	Ort±SS	Medyan	
Ca	9,5±0,6	9,4	9,5±0,6	9,5	0,972 ^m
P	4,5±0,7	4,4	5,4±1,0	5,2	<0,001 ^{t**}
PTH	64,4±63,6	43,0	357,7±301,7	234,0	<0,001 ^{t**}
Mg	1,9±0,3	1,9	2,5±0,4	2,5	<0,001 ^{t**}
25 (OH) D	27,8±12,4	27,1	21,5±11,6	18,6	0,046 ^{m*}

^t.Bağımsız örneklem t testi kullanılarak hesaplanmıştır.

^m.Mann-Whitney U kullanılarak hesaplanmıştır.

*. Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlıdır.

**. Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlıdır.

5. TARTIŞMA

Kemik ve mineral metabolizmasındaki anormallikler, ilerleyici kronik böbrek hastalığının evrensel bir bulgusudur. Kemik mineral bozukluklarının klinik belirtileri, KBH'nın ciddiyetine ve kemik mineral bozukluğunu önlemeye yönelik müdahalelerin zamanında ve etkin uygulanmasına bağlı olarak değişir. Glomerüler filtrasyon hızındaki düşüş fosfatürik bir hormon olan FGF23 seviyesinin artmasına neden olur ve böylece sağlam nefron sayısındaki azalmaya bağlı fosfat itrahındaki düşüş başlangıçta kompanse edilmeye çalışılır. FGF23 ayrıca böbrekteki 1 α -hidroksilaz aktivitesini inhibe ederek 1,25(OH)₂D düzeylerinde azalmaya neden olur, böylece fosfor emilimini de azaltmaya çalışır (44).

Serum fosforunun; enerji üretimi, hücrel çoğalma ve kemik mineral metabolizması üzerinde önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda kemik mineral bozukluğunda ortaya çıkan hiperfosfateminin KBH hastalarında anemiye derinleştirdiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. “National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III” serisinde serum fosfor düzeyinin 4,4 mg/dL'nin üzerine çıkmasıyla GFR>60 ml/dk/1.73m² olan bireylerde dahi aneminin daha sık gözlemlendiği saptanmıştır. Bu çalışmada serum fosfor düzeyindeki her 0,5 mg/dL artışın anemi olasılığında %16 oranında artış ile sonuçlanabileceği hesaplanmıştır (45). Kronik böbrek hastalığının bir komplikasyonu olan hiperfosfateminin sıkça görüldüğü hastalarda bu işlevlerdeki bozukluk daha belirgin hale gelebilir. Kronik böbrek hastalığı olan yetişkinlerde yüksek serum fosforunun anemi ile olası bağımsız bir ilişkisi gösterilmesine rağmen benzer ilişkileri gösteren pediatrik çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Hiperfosfatemiyle birlikte KBH'lı hastalarda artan FGF23 düzeylerinin eritropoetin üretimini azaltarak eritropoezi baskıladığını gösterilmiştir. Bunun yanısıra inflamasyon ve oksidatif stres ve ileri KBH'lı hastalarda artan üremik poliaminlerin de KBH'lı hastalarda anemi gelişimi üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (46).

Karava ve arkadaşları (39) çocuklarda, hemoglobin ve demir indeksi parametreleri ile FGF23 arasında negatif; 25(OH)D vitamini arasında ise pozitif bir korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda FGF23 düzeylerine bakılamamakla birlikte hem TSAT düşük hem de Hb değeri düşük hastalarda fosfor değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Çalışmamızın sonucuyla benzer şekilde Amnuay ve arkadaşları (47)

hemodiyaliz hastalarında yüksek serum fosfor düzeylerinin düşük hemoglobin düzeyleriyle ilişkili olduğunu gösterdi.

Hiperfosfateminin yanı sıra anemik hastalarda PTH düzeylerinin daha yüksek, 25(OH)D değerlerinin ise daha düşük olduğunu saptadık. Kronik böbrek hastalarında gelişen aneminin iyi bilinen nedenlerine ek olarak hiperparatiroidinin de muhtemelen kemik iliği fibrozisine yol açarak anemiye sebep olabileceği düşünülmektedir. Paratiroidektomi yapılan hastalarda hemoglobin düzeylerinde artış görülmesi ve sentetik eritropoetin gereksiniminde azalma olması bu görüşü desteklemektedir (48). Diğer yandan sekonder hiperparatiroidizmin; D vitamini reseptör aktivatörleri, kalsimimetikler veya paratiroidektomi ile tedavisinin aneminin iyileşmesine yol açtığı, son klinik çalışmalarla desteklenmiştir (49). PTH, hematopoezi azaltan üremik bir toksin olarak kabul edilmiş ve diyaliz hastalarında hiperparatiroidizme bağlı olarak eritrositlerin ozmotik fragilitatesini artırarak anemiye yol açtığını destekleyen çalışmalar ortaya konmuştur (50). Bizim hasta grubumuzda KBH evresinden bağımsız olarak TSAT değeri düşük olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte PTH düzeyleri daha yüksekti ($p=0,06$). Bununla birlikte Hb değeri normal olan hastalarda PTH düzeyi $64,4\pm 63,6$ iken Hb değeri düşük olan hastalarda $357,7\pm 301,7$ idi. Karava ve arkadaşlarının (39) çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastalar TSAT değerlerine göre sınıflandırıldığında PTH değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptamazken anemik hastalarda PTH değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık.

Erişkin çalışmalarına bakıldığında Chutia ve Ruram (51), 63 kronik böbrek hastasından oluşan kesitsel bir çalışmada PTH düzeyi ile Hb arasında ters bir ilişki olduğunu gösterdi. Baradran ve Nasri (52), çalışmalarında yüksek PTH düzeylerinin anemi derecesi ile doğru, hemoglobin düzeyleri ile ters orantılı olabileceğini gösterdiler. Trovato ve arkadaşları (53) da aynı bulguları ortaya koymuş ve ayrıca PTH düzeyleri yüksek hastalarda anemi tedavisinde rekombinant eritropoetin ihtiyacında artış olduğunu öne sürmüştür. Kronik böbrek hastalığının bir komplikasyonu olarak anemi gelişmesinde demir eksikliğinin temel nedenlerden birisi olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte bizim ve Karava'nın (39) çalışmasında olduğu gibi demir indeksi parametrelerine göre sınıflandırıldığında düşük TSAT değerine sahip hasta grubunda PTH düzeylerinde anlamlı yükseklik çıkmamasına rağmen hemoglobin değerlerinde düşüklük olan hastalarda PTH düzeylerinde anlamlı yüksek olması anemi üzerinde hiperparatiroidinin de katkısı olduğunu vurgulamaktadır.

Pediyatrik KBH hastalarında yapılan çalışmalar, D vitamini düzeylerinin anemi prevalansı ve ESA direnci ile ters orantılı ve kandaki hemoglobin düzeyleriyle doğrudan

ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca anemisi olan hemodiyaliz hastalarında D vitamini takviyesinin daha düşük ESA gereksinimleriyle ilişkili olduğu da gösterilmiştir (54). D vitamininin kemik mineral metabolizması üzerindeki iyi bilinen etkilerine ek olarak, çeşitli dokularda da birçok etkiye sahiptir. Bizim çalışmamızda eritropoez üzerinde bir etkisi olup olmadığını belirlemek için kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda anemi prevalansı ve şiddeti ile ilişkisini araştırdık. NHANES III, KBH popülasyonunda düşük 25(OH)D seviyelerinin daha düşük hemoglobin konsantrasyonları ile bağımsız olarak ilişkisini gösterdi (3). Bizim çalışmamızda **25(OH)D** değerleri düşük Hb değerine sahip hasta grubunda normal Hb değerlerine sahip hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Altemose ve arkadaşları (55), 25(OH)D düzeyleri yetersiz/eksik olan KBH'lı çocuklarda, yeterli D vitamini seviyesine sahip KBH'lı çocuklara göre anemi gelişme ihtimalinin diğer nedenlerden bağımsız olarak iki kat daha fazla olduğunu saptamıştır. Bu bulgular çalışmamızın sonuçlarını destekler nitelikteydi. Kalsitriol, endojen eritropoetin ile sinerjistik olan ve aynı zamanda eritroid progenitör hücreler üzerindeki eritropoetin reseptörünün ekspresyonunu artıran eritroid öncüller üzerinde doğrudan proliferatif bir etkiye sahiptir. Kalsitriol, ayrıca çeşitli bağışıklık hücreleri tarafından proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ederek bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli bir role sahip olabilir. Böylece aşırı inflamasyonu önlemek için kalsitriol negatif geri bildirim sağlar. D vitamininin immünomodülatör etkileri, sistemik sitokin üretiminin modülasyonu yoluyla aneminin önlenmesindeki rolü açısından önemli olabilir; bu da özellikle KBH bağlamında aneminin gelişimine sebep olan spesifik inflamatuvar yolları baskılayabilir. Ek olarak, demir düzenleyici protein olarak bilinen hepsidin, inflamasyon durumunda artar; hepsidin, D vitamininin immünomodülatör etkileri nedeniyle baskılanır ve böylece demir biyoyararlanımında bir artış meydana gelir (54,55). Karava ve arkadaşlarının (39) çalışmasında ise 25(OH)D, düşük TSAT ile anlamlı düzeyde ilişkiliyken, 25(OH)D ile düşük Hb arasındaki ilişki anlamlı düzeye ulaşmadı. Bizim ve Karava'nın çalışmasındaki (39) bu farklılık; 25(OH)D vitaminin doğrudan hormonal etkilerinin yanı sıra immünomodülatör özelliğinin demir indekslerine olası etkileri, çalışma gruplarının farklı evrelerde olması ve kullanmakta oldukları ilaçlar (demir preparatları ve sentetik eritropoetin) ile açıklanabilir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda Arabi ve arkadaşlarının (56) yaptığı bir meta-analizde vitamin D eksikliği olan hastalarda anemi gelişme riskinin %64 daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada kalsitriolün, çoğalması ve olgunlaşması için eritroid progenitör hücreleri uyatarak eritropoezi destekleyebileceği ve böylece kalsitriol eksikliğinin eritropoezi olumsuz etkileyebileceği düşünülmüştür. Bachetta ve arkadaşları (54) ise bu

ilişkiyi açıklarken kalsitriolün hepsidin ekspresyonunu azaltarak demirin kullanılabilirliğini iyileştirdiğini gösterdi. Kendrick ve arkadaşları (57) düşük 25(OH)D düzeylerinin, diyaliz almayan böbrek hastalarındaki düşük hemoglobin konsantrasyonlarıyla bağımsız olarak ilişkili olduğunu belirtti. Patel ve arkadaşları (3) 1661 erişkin KBH'lı hastadan oluşan kesitsel bir çalışmada 25(OH)D, 1,25(OH)D ve Hb konsantrasyonlarını ölçtüler. Çalışmamıza benzer şekilde, ortalama hemoglobin konsantrasyonları 25(OH)D azalmasıyla önemli ölçüde azaldı. Tüm bu klinik gözlemler, eritropoezde D vitamininin olası bir rolünü düşündürmektedir. Kronik böbrek hastalarında, besinsel veya aktif D vitamininin tedavisinin, anemide iyileşme ve ESA gereksinimlerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Arabi ve arkadaşları (56) vitamin D tedavisinin genel olarak yetişkinlerin serum hemoglobin seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığını ancak havuzlanmış analizde, vitamin D takviyelerinin transferrin doygunluğu ve demir seviyeleri üzerinde önemli bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur. D vitamini takviyelerinin TSAT'ı artırdığını ancak Hb düzeylerini artırmadığını belirtmiştir.

Smith ve arkadaşları (58) tarafından yürütülen bir incelemeye göre; 25(OH)D takviyesi, pro ve antiinflamatuvar sitokinleri modüle ederek anemik durumu iyileştirdiğini, bunun da hepsidin düzeylerinde azalmaya ve aneminin iyileştirilmesine katkı sağladığını ortaya koydu. Mevcut çalışmalar KBH ve benzeri inflamatuvar hastalıklarda vitamin D takviyesinin anemi durumunu etkili bir şekilde iyileştirebileceğini düşündürmektedir. Ancak, vitamin D demir indeksleri ve hemoglobin konsantrasyonları arasındaki kesin etkileşim mekanizmasını destekleyecek ve açıklayacak yeterli kanıt hala sınırlıdır.

Bacchetta ve arkadaşları (54) tarafından 2014 yılında yapılan bir pilot çalışmada tek doz D vitamini (100.000 IU D vitamini) takviyesinin serum 25(OH)D düzeylerini artırdığını ve 24 saat içinde dolaşımdaki hepsidin düzeylerinde %34'lük bir azalma ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Yukarıda öne sürülen mekanizmaları desteklemek üzere, KBH'lı yetişkinlerde yapılan gözlemsel çalışmalar, 25(OH)D eksikliğinin tedavi edilmesinin anemi yönetimini iyileştirdiğini ve ESA direncini azalttığını göstermiştir. Ancak bugüne kadar KBH'lı çocuklarda anemi için yardımcı tedavi olarak D vitamini takviyesinin kullanıldığı geniş çaplı bir çalışma yapılmamıştır. D vitamini alımının artırılmasının pediatrik KBH hastalarında demir kullanılabilirliğini artırıp artırmayacağını araştırmak için uzun vadeli araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, 25(OH)D eksikliğinin/yetersizliğinin KBH'lı çocuklarda anemi olasılığının anlamlı derecede yüksek olmasıyla ilişkili olduğunu bulduk. Bildiğimiz kadarıyla, sonuçlarımızda vurgulanan düşük D vitamini düzeylerinin demir eksikliği anemisi

ile ilişkisi pediatrik popülasyonda sınırlı sayıda çalışmada mevcuttur. Bu ilişkinin mekanizmasını açıklığa kavuşturmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır, böylece D vitamini takviyesi potansiyel olarak yardımcı bir anemi tedavisi olarak kullanılabilecektir. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda D vitamini eksikliği nispeten güvenli, etkili ve ucuz bir şekilde düzeltilebilir olduğundan erken D vitamini tedavisinin potansiyel faydaları öne çıkmaktadır. Bu açıdan sonuçlarımız halk sağlığı uygulamalarında da etkili çalışmalar ve sonuçlar ortaya konmasına öncülük edecektir.

Hiperfosfatemi, hipermagnezemi ve hiperparatiroidizm gibi kemik mineral parametrelerindeki bozuklukların düşük Hb seviyeleri ile güçlü ilişkisinin olması, anemi ve kemik mineral bozuklukları arasında ciddi anlamlı ilişki olduğunu düşündürmektedir. Buna göre kemik mineral parametrelerindeki bozulmaları erken fark etmek, etkili tedavi uygulamak ve hedef değerlerde tutmak KBH’da görülen dirençli aneminin de önlenmesine katkı sağlayacaktır. Bu konuda kısıtlı çalışmalar mevcuttur ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Araştırmamızı destekler nitelikteki çalışmaların tamamına yakını erişkin yaş grubuna ait çalışmalar olup yaptığımız çalışma pediatrik yaş grubundaki nadir çalışmalar arasında yer almaktadır. Bu açıdan pediatrik yaş grubunda da yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız KBH’lı çocuk hastalarda kemik mineral bozukluğu ile demir eksikliği anemisi arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdi. Ayrıca kronik böbrek hastalığı olan hastalarda artmış serum fosfat düzeyi, paratiroid aktivitesi ve ciddi D vitamini eksikliğinin yüksek anemi insidansı ile ilişkili olduğunu gösterdi. Kemik mineral parametrelerinin hedef değerlerde tutulması, erken teşhisi ve tedavi edilmesi ile erken D vitamini tedavilerinin uygulanması dirençli demir eksikliği anemisini düzeltmede önemli yer tutmaktadır.

Bizim çalışmamıza ait bazı sınırlamalar da mevcuttu. Çalışmamızın kesitsel tasarımı nedeniyle D vitamini eksikliği ile anemi arasında nedensel bir ilişki belirlemek mümkün değildir. Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle, D vitamini, inflamasyon, demir kullanımı ve eritropoez arasındaki potansiyel ilişkileri incelemek için daha fazla sayıda hastanın katıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca 1,25(OH)₂D düzeylerinin bakılmamış olması, hastanın D vitamini durumunun sonuçlarımıza etkisi konusunda kesin çıkarımlar yapmamıza izin vermemektedir. FGF23 düzeylerine bakılmamış olması ve retrospektif bir çalışma olması KMB ile demir eksikliği anemisi arasındaki olası mekanizmaları detaylı şekilde ortaya çıkarmamıza olanak sağlamamıştır. Kemik mineral bozukluğu ve anemi arasındaki nedensel ilişkileri destekleyen daha büyük seriler ile yapılmış çalışmaların KBH’lı çocuklarda kemik mineral bozukluğu ve aneminin izlem ve tedavisine önemli katkılarda bulunacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamız KBH'lı çocuk hastalarda kemik mineral bozukluğu ile demir eksikliği anemisi arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdi. Ayrıca kronik böbrek hastalığı olan hastalarda artmış serum fosfat düzeyi ve paratiroid aktivitesinin ve ciddi D vitamini eksikliğinin yüksek anemi insidansı ile ilişkili olduğunu gösterdi. Kemik mineral parametrelerinin hedef değerlerde tutulması, erken teşhisi ve tedavi edilmesi ile erken D vitamini tedavilerinin uygulanması dirençli demir eksikliği anemisinin düzeltilmesinde önemli yer tutması öngörülmektedir.
2. Çalışmamız KBH'lı çocuk hastalarda dirençli demir eksikliği anemisini gidermek amacıyla kemik mineral parametreleri ve D vitamini düzeylerini iyileştirmenin anlamlı olabileceğini gösteren ve çocuklar üzerinde yapılmış az sayıdaki çalışmalardan biridir.
3. İlerleyen KBH evrelerinde demir eksikliğine bağlı anemi sıklığı artmıştır. Evre ilerledikçe hiperfosfatem, hipermagnezemi, hiperparatiroidi gibi kemik mineral bozukluklarının sıklığı artmaktadır.
4. Hiperfosfatem, hipermagnezemi ve hiperparatiroidizm gibi kemik mineral parametrelerindeki bozuklukların düşük Hb seviyeleri ile güçlü ilişkisinin olması, anemi ve kemik mineral bozuklukları arasında ciddi anlamlı ilişki olduğunu düşündürmektedir. Buna göre kemik mineral parametrelerindeki bozulmaları erken fark etmek, etkili tedavi uygulamak ve hedef değerlerde tutmak KBH'da görülen dirençli aneminin de önlenmesine katkı sağlayacaktır.
5. **25 hidroksi D vitamini** eksikliğinin/yetersizliğinin KBH'lı çocuklarda anemi olasılığının anlamlı derecede yüksek olmasıyla ilişkilidir.
6. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda D vitamini eksikliği nispeten güvenli, etkili ve ucuz bir şekilde düzeltilebilir olduğundan erken D vitamini tedavisinin potansiyel faydalarını öne çıkarmaktadır. Bu açıdan halk sağlığı uygulamalarında da etkili çalışmalar ve sonuçlar ortaya konmasına öncülük edecektir. D vitamini takviyesi potansiyel olarak yardımcı bir anemi tedavisi olarak kullanılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Capossela L, Ferretti S, D'Alonzo S, Di Sarno L, Pansini V, Curatola A, et al. Bone Disorders in Pediatric Chronic Kidney Disease: A Literature Review. *Biology (Basel)* [Internet]. 2023 Nov 2 [cited 2024 Mar 20];12(11):1395. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37997994/>
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Vol. 7. *Kidney Int Suppl.* ; 2017.
3. Patel NM, Gutiérrez OM, Andress DL, Coyne DW, Levin A, Wolf M. Vitamin D deficiency and anemia in early chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2010 Apr [cited 2024 Apr 7];77(8):715–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20130525/>
4. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 SUPPL. 1).
5. Coulthard MG. Maturation of glomerular filtration in preterm and mature babies. *Early Hum Dev*. 1985;11(3–4):281–92.
6. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571–90.
7. Kliegman M R SFBGIWSJSFN and BER. *Nelson Textbook of Pediatrics* 2016. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2016. p. 1778–826.
8. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child*. 1976;51(11):875–8.
9. *Clinical Pediatric Nephrology* (Taylor & Francis Group). Unit 7. 2017. 19 p.
10. Wong H, Mylrea K, Feber J, Drukker A, Filler G. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int* [Internet]. 2006 Aug 21 [cited 2024 Mar 16];70(3):585–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16788689/>
11. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrology*. 2012;27(3):363–73.
12. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, Furth SL. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012 [cited 2024 Mar 16];60(6):1002–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23022429/>
13. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. 2008 Annual Report. [Internet]. [cited 2017 Nov 7]. Available from: <https://web.emmes.com/study/ped/announce.htm>
14. Costigan CS, Rosenblum ND. Antenatally Diagnosed Kidney Anomalies. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Mar 16];69(6):1131–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36880926/>
15. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* [Internet]. 2003 [cited 2024 Mar 16];111(4 Pt 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12671156/>
16. United States Renal Data System. 2023 Annual Data Report.
17. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, Wong CS, Muñoz A, Betoko A, et al. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Mar 16];65(6):878–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25799137/>
18. Querfeld U, Anarat A, Bayazit AK, Bakkaloglu AS, Bilginer Y, Caliskan S, et al. The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease (4C) study: objectives, design, and methodology. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2024 Mar 16];5(9):1642–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20576824/>
19. Anarat A. *Kronik Böbrek Hastalığı ve Takibi*. 132nd ed. Vol. 4. Türkiye Klinikleri; 2008. 43 p.
20. Vogt B; A, E. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Renal Failure. Ed: Berhman RE, Kliegman RM JH, editor. Vol. 3. 2011. 1771 p.

21. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2009 [cited 2024 Mar 17];53(3 Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19231749/>
22. Panel of Dietary Intakes for Electrolytes and Water, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. National Academic Press, Washington, DC 2004. [Internet]. [cited 2006 Jan 16]. Available from: www.nap.edu/books/0309091691/
23. Desloovere A, Renken-Terhaerd J, Tuokkola J, Shaw V, Greenbaum LA, Haffner D, et al. The dietary management of potassium in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Mar 17];36(6):1331–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730284/>
24. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure: 2008 Update. S1 ed. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:S1., editor. Vol. 53. 2009.
25. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2006 [cited 2024 Mar 20];47(5 Suppl 3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16678659/>
26. Atkinson MA, Martz K, Warady BA, Neu AM. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2024 Mar 20];25(9):1699–706. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20464428/>
27. KDOQI National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. S11. *Am J Kidney Dis.*, editor. Vol. 47(5 Suppl 3). 2006.
28. Malyszko J, Mysliwiec M. Hepcidin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2007 Feb [cited 2024 Mar 20];30(1):15–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215586/>
29. Ratcliffe LEK, Thomas W, Glen J, Padhi S, Pordes BAJ, Wonderling D, et al. Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Mar 17];67(4):548–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763385/>
30. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* [Internet]. 2006 Jun [cited 2024 Mar 20];69(11):1945–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16641930/>
31. Rees L, Jones H. Nutritional management and growth in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2024 May 15];28(4):527–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22825360/>
32. Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, Schwartz GJ, Benfield M, Kaskel F, et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 [cited 2024 Mar 18];6(9):2132–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21841064/>
33. Chen K, Didsbury M, van Zwieten A, Howell M, Kim S, Tong A, et al. Neurocognitive and Educational Outcomes in Children and Adolescents with CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2018 Mar 7 [cited 2024 Mar 18];13(3):387–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29472306/>
34. Wilson AC, Schneider MF, Cox C, Greenbaum LA, Saland J, White CT, et al. Prevalence and correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2024 Mar 18];6(12):2759–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21980183/>
35. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Mar 18];140(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28827377/>
36. ESCAPE Trial Group, Elke W, Antonella T, Stefano P, Mieczyslaw L, Amira PA, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Oct 22 [cited 2024 May 15];361(17):1639–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846849/>

37. Baker-Smith CM, Flinn SK, Flynn JT, Kaelber DC, Blowey D, Carroll AE, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Mar 20];142(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30126937/>
38. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2024 Mar 18];23(4):578–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22383696/>
39. Baek HS, Kim SH, Kang HG, Choi HJ, Cheong H Il, Ha IS, et al. Dyslipidemia in pediatric CKD patients: results from KNOW-PedCKD (KoreaN cohort study for Outcomes in patients With Pediatric CKD). *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Mar 18];35(8):1455–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232640/>
40. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 Sep 9 [cited 2024 Mar 20];23(10):1631. Available from: [/pmc/articles/PMC3458456/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/233458456/)
41. Hsu CY. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2002 [cited 2024 Mar 18];11(3):337–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11981265/>
42. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf. 2016.
43. Overview of causes of anemia in children due to decreased red blood cell production - UpToDate [Internet]. [cited 2024 Mar 23]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-causes-of-anemia-in-children-due-to-decreased-red-blood-cell-production?search=kby%20anemi&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2
44. Karava V, Dotis J, Kondou A, Christoforidis A, Taparkou A, Farmaki E, et al. Fibroblast growth-factor 23 and vitamin D are associated with iron deficiency and anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Mar 20];38(8):2771–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-023-05903-3>
45. Hayes W. Measurement of iron status in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Mar 20];34(4):605. Available from: [/pmc/articles/PMC6394676/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31667620/)
46. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* [Internet]. 2006 Jun [cited 2024 Mar 19];69(11):1945–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16641930/>
47. Paoli S, Mitsnefes MM. Coronary artery calcification and cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2014 [cited 2024 Mar 19];26(2):193–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24632542/>
48. McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, Haffner D, Rees L, Anderson C, et al. The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Mar 19];35(3):501–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31667620/>
49. Kuro-O M. A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011) [Internet]. 2013 Dec 2 [cited 2024 May 14];3(5):420–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25019024/>
50. Wojcicki JM. Hyperphosphatemia is associated with anemia in adults without chronic kidney disease: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2005-2010. *BMC Nephrol* [Internet]. 2013 Aug 21 [cited 2024 May 14];14(1):1–12. Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2369-14-178>
51. Kovesdy CP, Mucsi I, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, et al. Association of serum phosphorus level with anemia in kidney transplant recipients. *Transplantation* [Internet]. 2011 Apr 27 [cited 2024 Apr 9];91(8):875–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21358369/>
52. Amnuay K, Srisawat N, Wudhikarn K, Assanasen T, Polprasert C. Factors associated with erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness anemia in chronic kidney disease patients. *Hematol Rep* [Internet]. 2019 Sep 9 [cited 2024 Apr 9];11(3):61–4. Available from: [/pmc/articles/PMC6761458/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232640/)
53. Azeem SM, Haroon A, Alam I, Azeem S, Sultana M, Mansoor K. Frequency of anemia in patients with increased level of parathyroid hormone among patients on maintenance hemodialysis. *The*

- Professional Medical Journal [Internet]. 2020 Jun 10 [cited 2024 Apr 9];27(06):1255–8. Available from: <https://www.theprofesional.com/index.php/tpmj/article/view/4272>
54. Tanaka M, Komaba H, Fukagawa M. Emerging Association Between Parathyroid Hormone and Anemia in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 May 6];22(3):242–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29767854/>
 55. Wu SG, Jeng FR, Wei SY, Su CZ, Chung TC, Chang WJ, et al. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. *Nephron* [Internet]. 1998 [cited 2024 May 6];78(1):28–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9453400/>
 56. Chutia H, Ruram AA, Bhattacharyya H, Boruah P, Nath C. Association of secondary hyperparathyroidism with hemoglobin level in patients with chronic kidney disease. *J Lab Physicians* [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 Apr 9];5(1):51–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24014970/>
 57. Baradaran A, Nasri H. Intensification of Anemia by Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences* [Internet]. 2001;14(4):161–6. Available from: <https://dx.doi.org/>
 58. Trovato GM, Carpinteri G, Spina S, Squatrito G, Catalano D, Iannetti E. Hyperparathyroidism, anaemia and erythropoietin: Effects on systolic function of dialysis patients. In: 31st Congress of European Renal Association/European dialysis ND Transplantation Association. 1999.
 59. Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, Chun RF, Lisse TS, Zavala K, et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2014 Mar [cited 2024 Apr 9];25(3):564–72. Available from: [/pmc/articles/PMC3935584/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25335584/)
 60. Altemose KE, Kumar J, Portale AA, Warady BA, Furth SL, Fadrowski JJ, et al. Vitamin D Insufficiency, Hemoglobin and Anemia in Children with Chronic Kidney Disease. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Apr 7];33(11):2131. Available from: [/pmc/articles/PMC6528819/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30528819/)
 61. Arabi SM, Ranjbar G, Bahrami LS, Norouzy A. Correction to: The effect of vitamin D supplementation on hemoglobin concentration: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Apr 7];20(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7934529/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/357934529/)
 62. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2024 Apr 8];22(10):1913–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21903574/>
 63. Smith EM, Tangpricha V. Vitamin D and anemia: insights into an emerging association. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Apr 9];22(6):432–8. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC4659411>

EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU

	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İSTANBUL SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu	ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ETİK KURULU ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ETİK KURULU ONAY FORMU 01-11-2018/18/11-64/2018/000125  234000125
Sayı : B.10.1.TKH.4.34.HGP.0.01/ 28 Konu : Onay Yazısı		
HASTANE BAŞHEKİMLİĞİNE (Prof. Dr. Cengiz CANDAN'a ileilmek üzere)		
11/01/2024 tarihinde yapılan Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul toplantısında " Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda; Kemik Mineral Parametrelerinin, Demir Eksikliği Anemisi ile ilişkisi " isimli çalışmanızın gerçekleştirilmesinde etik açıdan bir sakınca olmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.		
Gereğini bilgilerinize arz ederim.		
Ek1:Form(2 sayfa)		
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Adres: Elmaliçent Mahallesi, Adem Yavuz Caddesi, No:1 PK. 34760 Ümraniye/ İSTANBUL. Tel: (0216) 632 18 18/11 64 Faks: (0216) 632 71 21-24		
Etik Kurul		
ASLI GİBİDİR		

ÖMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	" Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda; Kemik Mineral Parametrelerinin, Demir Eksikliği Anemisi ile ilişkisi "
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ÖMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	Elmalıkent mah. Ademyavuz cd. No:1 Ömraniye/ İSTANBUL
	TELEFON	0 216 632 18 18 /11 64
	FAKS	0 216 632 71 11
	E-POSTA	

BAŞVU RU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Cengiz CANDAN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İST MEDENİYET ÜNİ. GÖZTEPE PROF. DR.SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☒	
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı
İmzası

ASLI GİBİDİR

Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	" Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda; Kemik Mineral Parametrelerinin, Demir Eksikliği Anemisi İle İlişkisi "
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERİ İNDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	04/01/24		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİ İNDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜLÜK FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERİ İNDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMİ FİRİ	☐		
	DİĞER	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 12	Tarih: 11/01/2024		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerektire, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış kanlı etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Bilimsel Araştırmaların Etik Kurulunda Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	[Redacted]

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
PROF. DR. ZEMER BASAT	DAHİLİYE	ÖMRANİYE EAH	F ☐ K ☒	E ☐ H ☒	F ☒ H ☐	[Redacted]
PROF. DR. NURTEYİN BAĞCAN	ANESTEZİ VE REANİMASYON	SANCAKTEPE EAH	F ☐ K ☒	E ☐ H ☒	F ☒ H ☐	[Redacted]
PROF. DR. ŞULF. ARIKOĞLU	FARMAKOLOJİ	MARMARA ÜNİVERSİTESİ	F ☐ K ☒	E ☐ H ☒	F ☒ H ☐	[Redacted]
DOÇ. DR. PINAR EKER	BİYOKİMYA	MAİTEPE ÜNİVERSİTESİ	F ☐ K ☒	E ☐ H ☒	F ☒ H ☐	[Redacted]
AVUKAT ZEKERİYYA AYBAŞI	AVUKAT	AYBAŞI HUKUK BÜROSU	F ☒ K ☐	E ☐ H ☒	F ☒ H ☐	[Redacted]
BUSEYİN SARILHAN	VATANİDAŞ	İST	F ☒ K ☐	E ☐ H ☒	F ☒ H ☐	[Redacted]
PROF. DR. A. NİLİFER ÖZAYDIN	HALEK SAĞLIĞI	MARMARA ÜNİVERSİTESİ	F ☐ K ☒	E ☐ H ☒	F ☒ H ☐	[Redacted]
DR. ÖĞMEN UYSAL UNERAKYUZ	BİYOFİZİK	ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ	F ☒ K ☐	E ☐ H ☒	F ☐ H ☒	[Redacted]
PROF. DR. BETÜL SÖZERİ	ÇOCUK HASTALIKLARI	ÖMRANİYE EAH	F ☐ K ☒	E ☐ H ☒	F ☒ H ☐	[Redacted]

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı
İmza

ASLI GİBİDİR

Etik kurul başkanına imzasının yanı sıra her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2: TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK FORMU

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA; KEMİK MİNERAL PARAMETRELERİNİN, DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ İLE İLİŞKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 12	% 11	% 8	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr	%3
2	docplayer.biz.tr	%2
3	acikerisim.uludag.edu.tr	%1
4	www.openaccess.ogu.edu.tr:8080	%1
5	turkpediatri.org.tr	%1
6	www.guncelpediatri.com	%1
7	acikerisim.erbakan.edu.tr	<%1
8	acikerisim.medipol.edu.tr	<%1
9	doczz.biz.tr	<%1