



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ali MURATOĞLU
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ**

GAZİANTEP – 2020

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK BÖBREK HASTALARINDA
ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ali MURATOĞLU
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ**

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi BAP tarafından 2019/ 208 proje
numarası ile desteklenmiştir**

TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİN ADI

Haziran 2019-Aralık 2019 Tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'na Başvuran Kronik Böbrek Hastalarında Eser Element Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Dr. Ali Muratoğlu

TARİH

03.06.2020

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza)

Prof.Dr.Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)

Prof.Dr.Metin KILINÇ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)

Dr. Öğr. Üyesi Beltinge Demircioğlu Kılıç
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Dr. Öğr. Üyesi Beltinge Demircioğlu Kılıç (İmza)
2. Prof. Dr. Mithat Büyükçelik (İmza)
3. Doç. Dr. Ünal Sarıkabadayı (İmza)

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübe kazanmamda büyük emeği olan, tez çalışmamın her aşamasında yanımda olup büyük katkı sağlayan, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Beltinge Demircioğlu Kılıç'a,

Eğitim ve çalışma süremizde bize desteğini esirgemeyen Ana Bilimdalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Metin Kılınç'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum tüm Çocuk Sağlığı Ana Bilim Dalı hocalarıma,

İstatistik konusunda destek olan Sayın Prof. Dr. Seval Kul'a,

Başta Kalender Kılıç olmak üzere tüm laboratuvar personel ve hemşirelerine,

Bu uzmanlık yolunda bana destek olan tüm Arş. Gör. Dr. arkadaşlarıma, tüm pediatri hemşirelerine ve pediatri personellerine,

Hayatımın her aşamasında bana destek olup, üzerimde büyük emekleri olan sevgili annem Sena Muratoğlu, babam Adnan Muratoğlu ve ablam Melis Muratoğlu'na,

Bu zorlu süreçte desteğini her an yanımda hissettiğim sevgili Ezgi Karadeniz'e,

Sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Ali MURATOĞLU

Gaziantep - 2020

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET.....	IV
IV. ABSTRACT.....	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ.....	VIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KBH Tanım.....	2
2.2. Fizyopatoloji.....	3
2.3. İnsidans ve Prevalans.....	3
2.4. Etiyoloji.....	4
2.5. Komplikasyonlar.....	6
2.5.1. Anemi.....	6
2.5.2. Büyüme Geriliği.....	7
2.5.3. Metabolik Asidoz ve Elektrolit Dengesizliği.....	7
2.5.4. Renal Osteodistrofi.....	7
2.5.5. Beslenme.....	8
2.5.6. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları.....	8
2.6. Tedavi.....	10
2.6.1. Periton Diyalizi.....	10
2.6.2. Hemodiyaliz.....	11
2.6.3. Böbrek Nakli.....	11
2.7. Eser Elementler.....	11
2.7.1. Eser Elementler Nedir.....	11
2.7.2. Biyolojik Fonksiyonu Olmayan Toksik Eser Elementler.....	13
2.7.3. Temel Eser Elementler.....	13
2.7.4. Eser Elementlerin Kaynakları Nelerdir.....	14

2.7.5.Eser Elementler Nasıl Emilir, Depolanır ve Atılır.....	15
2.7.6.Renal Replasman Tedavisinin Eser Elementler Üzerindeki Etkisi.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
7. KAYNAKLAR	63



III. ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK BÖBREK HASTALARINDA ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ali MURATOĞLU

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ
Mayıs - 2020, 88 Sayfa

Amaç: Eser elementler biyolojik sıvılarda veya dokularda çok düşük konsantrasyonlarda bulunan, kronik böbrek hastalarında bazen eksikliğe bazen de toksisiteye neden olabilen maddelerdir. Kronik böbrek hastalarının rutin izlemlerinde, eser elementlerin serum düzeyine bakılmamaktadır. Çalışmamızda çocukluk çağı kronik böbrek hastalarında eser element düzeylerini ve eser elementlerin antropometrik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji polikliniğine başvuran GFR 60 ml/dk/1,73 m²'nin altında olan kronik böbrek hastalığı (KBH) olan (n:64) çocuklar ile sağlıklı gönüllü (n:25) çocuklar çalışmaya alındı. KBH çocuklar evre 3-4 KBH (n:27), hemodiyaliz (HD) yapan (n:12) ve periton diyalizi (PD) yapan (n:25) grubu olarak ayrıldı. Tüm hastalarda ve kontrol grubunda, tam otomatik biyokimya otoanalizörü ile serumda çinko (Zn) ve bakır (Cu) ölçümü yapıldı. İndüktif olarak eşleşmiş plazma optik emisyon spektrometresi (ICP-OES) yöntemi ile de serumda selenyum (Se), mangan (Mn), kurşun (Pb), kadmiyum (Cd), krom (Cr) ve nikel (Ni) ölçümü yapıldı. Hasta ve gönüllü gruplarının eş zamanlı antropometrik ölçümleri, biyokimyasal ve hematolojik tetkikleri yapıldı.

Bulgular: Serum bakır medyan değeri; kontrol grubunda, 178 µg/dl (135.2 -270.3); evre 3-4 KBH'lerde, 129.4 µg/dl (108.6 -139.1); HD hastalarında, 106.35 µg/dl (96.25 - 130.5); PD hastalarında, 135.4 µg/dl (122.5 -144.4) olarak saptandı. Bakır düzeyi, kontrol grubunda hasta gruplarına kıyasla yüksek saptandı ve bu fark anlamlıydı (p=0.001). Serum Zn, Cr, Ni, Se ve Pb düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Antropometrik değerler ile eser element düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde; Evre 3-4 KBH grubunda Zn ile Boy SDS ve Cr ile VKİ SDS arasında, HD grubunda Cu ile Boy SDS ve Ni ile VKİ SDS ve kilo SDS arasında, kontrol grubunda da Zn ile VKİ SDS ve kilo SDS değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0.05). Eser element düzeylerinin laboratuvar değerleri ile ilişkisi incelendiğinde; Evre 3-4 KBH grubunda Se ile hemoglobin arasında ve Cr ile demir arasında; HD grubunda, Cu ile fosfor (P), kalsiyum x fosfor (Ca x P) ve total kolesterol düzeyleri arasında; PD grubunda Ni ile P ve Ca x P arasında, Cu, Pb ve Ni ile parathormon arasında, kontrol grubunda da Ni ile glomeruler filtrasyon hızı ve Se ile albumin arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0.05).

Sonuç: KBH'lı çocuklarda bakılan Zn, Cu, Se, Cr, Ni ve Pb değerlendirilmesinde sadece temel eser elementlerden olan Cu düzeyinin düşük olduğu saptandı. Toksik eser elementlerden Cr düzeyi, hemodiyaliz hastalarında diğer gruplara kıyasla yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı bir düzey tespit edilemedi.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, Serum Eser Element Düzeyleri

IV. ABSTRACT

EVALUATION OF TRACE ELEMENT LEVELS IN CHRONIC KIDNEY PATIENTS IN CHILDHOOD

Dr. Ali MURATOĞLU

Recidency Thesis, Pediatric

Thesis Advisor: Assist. Prof. Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ

May - 2020, 88 Pages

Aim and Background: Trace elements are substances found in very low concentrations in biological fluids or tissues, which can sometimes cause deficiency and toxicity in chronic kidney disease patients. In the routine follow-up of chronic kidney patients, serum levels of trace elements are not evaluated. In our study, we aimed to evaluate trace element levels and the relationship of trace elements with anthropometric and biochemical parameters in chronic kidney disease patients.

Method: Children who were diagnosed as chronic kidney disease (CKD) (n: 64) with GFR below 60 ml/ min/1.73 m² in Gaziantep University Hospital Department of Pediatric Nephrology and healthy voluntary children (n: 25) were included in the study. Patients with CKD were divided into stage 3-4 CKD (n: 27), haemodialysis (HD) (n: 12) and peritoneal dialysis (PD) (n: 25) groups. In all patients and in the control group, zinc (Zn) and copper (Cu) were measured in serum with a fully automatic biochemistry autoanalyzer. Serum selenium (Se), manganese (Mn), lead (Pb), cadmium (Cd), chromium (Cr) and nickel (Ni) were measured by inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) method. Simultaneous anthropometric measurements, biochemical and haematological examinations of patient and volunteer groups were performed.

Results: Serum copper median value; in the control group, 178 µg / dl (135.2 -270.3); In stage 3-4 CKD patients, 129.4 µg / dl (108.6 -139.1); In HD patients, 106.35 µg / dl (96.25 - 130.5); In PD patients, 135.4 µg / dl (122.5 -144.4) was detected. Copper level was found higher in the control group compared to the patient groups, and this difference was significant (p=0.001). There was no significant difference between the groups in serum zinc, Cr, Ni, Se and Pb levels (p>0.05). When the relationship between anthropometric values and trace element levels is examined; There was a significant relationship between Zn and height SDS, Cr and BMI SDS in stage 3-4 CKD group, between Cu and height SDS, Ni and BMI SDS and weight SDS in HD group, and between Zn and BMI SDS and weight SDS in the control group (p<0.05). When the relationship between trace element levels and laboratory values is examined; There was a significant relationship; between Se and hemoglobin and between Cr and iron in stage 3-4 CKD group; between Cu and phosphorus (P), calcium x phosphorus (Ca x P) and total cholesterol in HD group; between Ni and P, Ca x P and between Cu, Pb, Ni and parathormone in PD group; and also between Ni and glomerular filtration rate and Se and albumin in the control group (p<0.05).

Conclusion: In the evaluation of Zn, Cu, Se, Cr, Ni and Pb in children with chronic renal disease, it was determined that only the level of Cu is low. Although Cr level, which is one of the toxic trace elements, is higher in haemodialysis patients compared to other groups, a statistically significant level could not be determined.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Serum Trace Element Levels
V. KISALTMALAR

ACR	: Albümin/Kreatin Oranı
AER	: Albümin Atılım Hızı
ALS	: Absolut Lenfosit Sayısı
ANS	: Absolut Nötrofil Sayısı
APD	: Aletli Periton Diyalizi
Ca	: Kalsiyum
Cd	: Kadmiyum
Cr	: Krom
Cu	: Bakır
ESA	: Eritrosit Stimüle Eden Ajan
Fe	: Demir
Fe+2	: Ferröz Demir
Fe+3	: Ferrik Demir
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GH	: Büyüme Hormonu
Hb	: Hemoglobin
HClO4	: Perklorik asit
HD	: Hemodiyaliz
HNO3	: Nitrik Oksit
ICP-MS	: İndüktif Olarak Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometresi
ICP-OES	: İndüktif Olarak Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
Mn	: Manganez
Ni	: Nikel
NLO	: Nötrofil/ Lenfosit Oranı
P	: Fosfor
Pb	: Kurşun

PD	: Periton Diyalizi
PIXE	: Proton Kaynaklı X-Ray Emisyonu
PLT	: Trombosit Sayısı
PTH	: Parathormon
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SAPD	: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SDBK	: Serum Demir Bağlama Kapasitesi
Se	: Selenyum
TND	: Türk Nefroloji Derneği
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VUR	: Vesico Üreteral Reflü
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri
Zn	: Çinko

VI. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. KBH Tanı Kriterleri (KDIGO 2012)	2
Tablo 2. GFR'na Göre KBH Evreleme (KDIGO 2012).....	3
Tablo 3. Albuminüri Seviyesine Göre KBH Evreleme (KDIGO 2012).....	3
Tablo 4. 2017 Yılı Sonu İtibarıyla Prevalan HD Hastalarının Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı.....	5
Tablo 5. 2017 Yılı Sonu İtibarıyla Prevalan PD Hastalarının Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı.....	5
Tablo 6. 2017 Yılı Sonu İtibarıyla Prevalan Böbrek Transplantasyonu Yapılan Hastalarının Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı.....	6
Tablo 7. Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığında Tahmini Enerji İhtiyacı.....	8
Tablo 8. Geleneksel ve KBH ile İlişkili Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	9
Tablo 9. Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Prevalansı.....	10
Tablo 10. Yetişkinlerde ve Varsa Çocuklarda Kadmiyum, Krom, Nikel, Bakır, Kurşun, Manganez, Selenyum ve Çinko için Referans Aralıkları.....	12
Tablo 11. Çeşitli Su Kaynaklarındaki Eser Element Konsantrasyonları.....	15
Tablo 12. Grupların Cinsiyete Göre ve Diyaliz Tipine Göre Dağılımı.....	21
Tablo 13. Kronik Böbrek Hastalıklarının Primer Etiyolojik Nedenleri.....	22
Tablo 14. Gruplara Göre Etiyolojik Nedenlerin Değerlendirilmesi.....	23
Tablo 15. Tüm Hastaların Laboratuvar Tetkikleri.....	23
Tablo 16. Kontrol Grubu ve Hasta Gruplarında Eser Element Düzeyleri.....	25
Tablo 17. Bakır Düzeyleri Açısından Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları.....	25
Tablo 18. Hasta ve Kontrol Gruplarının Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	26
Tablo 19. Kilo SDS Değerlerinin Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı.....	27
Tablo 20. Boy SDS Değerlerinin Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı.....	27
Tablo 21. Evre 3-4 KBH Grubunda Boy-Kilo-VKİ SDS ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	28

Tablo 22. Hemodiyaliz Grubunda Boy-Kilo-VKİ SDS ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	29
Tablo 23. Periton Diyaliz Grubunda Boy-Kilo-VKİ SDS ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	30
Tablo 24. Kontrol Grubunda Boy-Kilo-VKİ SDS ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	31
Tablo 25. Çalışma Gruplarında Yaş ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 26. Tüm Hastalarda Yaş ve Antropometrik Değerler ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	33
Tablo 27. Evre 3-4 KBH Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 1.....	34
Tablo 28. Evre 3-4 KBH Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 2.....	35
Tablo 29. Evre 3-4 KBH Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 3.....	36
Tablo 30. Hemodiyaliz Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 1.....	37
Tablo 31. Hemodiyaliz Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 2.....	38
Tablo 32. Hemodiyaliz Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 3.....	39
Tablo 33. Periton Diyalizi Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 1.....	40
Tablo 34. Periton Diyalizi Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 2.....	41
Tablo 35. Periton Diyalizi Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 3.....	42
Tablo 36. Kontrol Grubunda GFH, Kreatinin, Albumin ve Hemoglobin ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	43
Tablo 37. Tüm Katılımcılarda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 1.....	44

Tablo 38. Tüm Katılımcılarda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 2.....	45
Tablo 39. Tüm Katılımcılarda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 3.....	46
Tablo 40. Diyaliz Süreleri İle Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	47



VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Türkiye’de RRT Gerektiren SDBH İnsidansı ve Prevalansı.....	4
---	---



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), en az üç ay ve daha uzun süredir devam eden böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızında azalma ($<60\text{mL/dk/1.73m}$) olarak tanımlanır (1).

Metabolizmada ve enzimatik yollarda çok önemli bir role sahip olan eser elementler, KBH olan pediatrik hastaların takibinde rutin olarak izlenememektedir. Kronik böbrek hastalığı ve diyaliz alan hastalar, anoreksi, zayıf diyet alımı, değişen metabolizma ve diyalizat kaybının neden olduğu eser element eksikliğine eğilimlidir. Hemodiyaliz hastaları çok yüksek miktarda diyalizata (300 L / hafta) maruz kalır ve bu nedenle kaynak suda bulunan toksik maddeleri biriktirebilir. Periton diyalizi hastaları daha düşük hacimlerde diyalizata maruz kalırlar. Bununla birlikte, periton diyalizat sıvısındaki artan protein kaybı nedeniyle, protein bağlı eser elementlerinde eksiklik riski vardır (1).

Çinko (Zn), bakır (Cu), selenyum (Se) ve manganez (Mn) eksiklikleri, başta metabolik, endokrinolojik, hematolojik olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (1,2,3). Bununla birlikte kurşun (Pb), kadmiyum (Cd), krom (Cr), nikel (Ni), gibi bazı eser elementlerin toksik seviyeleri, diyalizattaki yetersiz eliminasyon nedeniyle vücutta birikebilir (2).

Kronik böbrek hastalarının rutin izlemlerinde, eser elementlerin serum düzeyine bakılmamaktadır. Ayrıca çocukluk çağı kronik böbrek hastalığında eser element düzeylerini araştıran kısıtlı sayıda çalışma vardır. Çalışmamızda çocukluk çağı kronik böbrek hastalarında eser element düzeylerini ve eser elementlerin antropometrik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanım

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı sonucu glomerüler filtrasyon hızında (GFH) kalıcı azalma ile karakterize ve biriken üremik toksinlere bağlı olarak tüm vücut sistemlerinin etkilendiği klinik bir durumdur (4). Kronik böbrek hastalığı, GFH'nin 3 ay ve üzeri süresince $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ 'nin altında olması olarak tanımlanmıştır. Türk Nefroloji Derneğinin (TND) verilerine göre diyaliz hastalarının en sık ölüm nedeni kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları olmakla birlikte, oranlar hemodiyaliz (HD) hastaları için % 50, periton diyalizi (PD) hastaları için % 43.4 olarak belirtilmiştir (5).

National Kidney Foundation/Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF-KDIGO)'nun 2012 yılında yayınlanan kılavuzunda, KBH tanı kriterleri güncelleştirilmiştir. Bu sınıflamaya göre böbrek nakli yapılmış hastalar da KBH sınıflamasına eklenmiştir. Tablo 1'de KBH'nın KDIGO kriterleri belirtilmiştir (6).

Tablo 1. KBH Tanı Kriterleri (KDIGO 2012)

KBH tanı kriterleri (herhangi birinin >3 ay varlığı)	
Böbrek hasarı belirteçleri (bir ya da daha fazla)	-Albuminüri ($\text{AER} \geq 30 \text{ mg/24 saat}$; $\text{ACR} \geq 30 \text{ mg/g}$ ($\geq 3 \text{ mg/mmol}$) -İdrar sediment patolojileri -Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer bozukluklar -Histolojik patolojiler -Görüntüleme ile saptanan yapısal bozukluklar -Böbrek nakli hikayesi
Azalmış GFR	- $\text{GFR} < 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$

AER: albümin atılım hızı, ACR: albümin/kreatin oranı

Albuminürinin seviyesi ile GFH değeri arasında güçlü bir ilişki vardır. KDIGO 2012’de GFH’ye göre evreleme ve albuminüri seviyesine göre evreleme tanımları Tablo 2 ve Tablo 3’te verilmektedir (6).

Tablo 2. Glomeruler Filtrasyon Hızına Göre KBH Evreleme (KDIGO 2012)

GFR Evreleri	GFR (ml/dk/1.73m ²)	Tanımlar
G1	≥ 90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-89	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta şiddetli derecede azalmış
G4	15-29	Şiddetli azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Tablo 3. Albuminüri Seviyesine Göre KBH Evreleme (KDIGO 2012)

Albuminüri Evreleri	Albumin Atılım Hızı (mg/gün)	Tanımlar
A1	<30	Normal/ yüksek normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok Yüksek

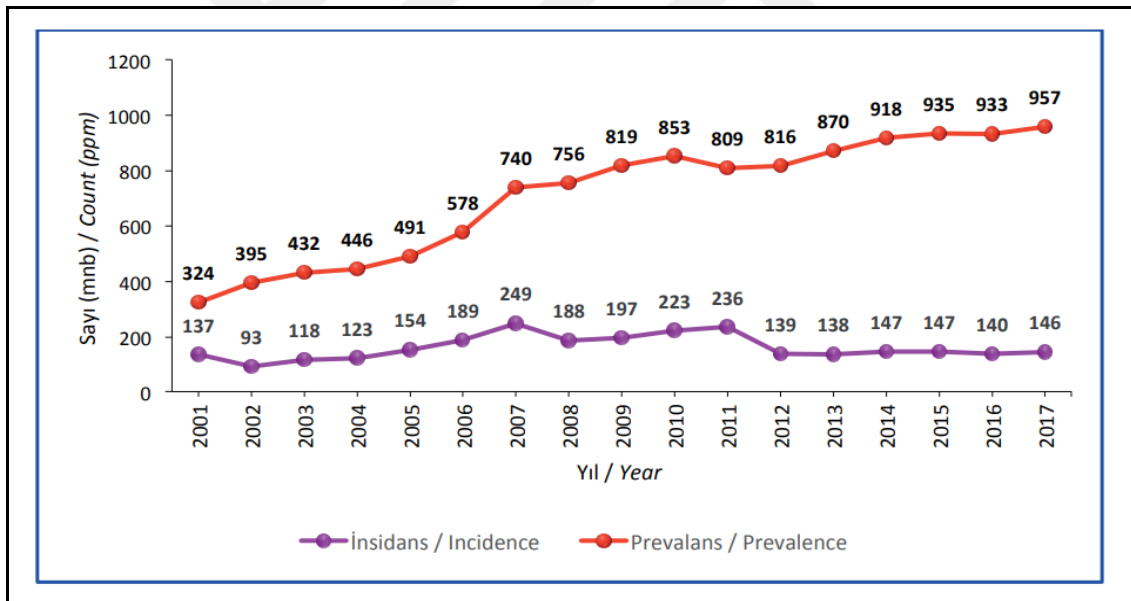
2.2. Fiziopatoloji

Kronik böbrek hastalığı olanlarda düşük seviyede de olsa kronik bir enflamasyonun var olduğu ve bu durumun damarsal kalsifikasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyon ile ilişkili olduğu görüşü de vardır. Altta yatan nedenlerden bağımsız olarak KBH'nın ilerlemesinden sorumlu başlıca etkenlerden birisi de interstisyel fibrozis ve tubuler atrofiyle gelişen kronik tübülo interstisyel hasarlanmadır (7). Fibrozisi tetikleyen olay kısa süreli ise herhangi bir belirti bırakmadan düzelebilirken ciddi ve/veya tekrarlayan olaylarda iyileşme böbrekte hasar bırakarak olur.

2.3. İnsidans ve Prevalans

Çocukluk çağında KBH sıklığı 18/1.000.000 olarak bildirilmiştir (8). SDBH'nın sıklığı ve prevalansı, sosyoekonomik ve bölgesel açıdan farklılıklar gösterir. Merkez

bazlı verilere göre Türkiye’de 2017 yılı sonu itibariyle yetişkin ve çocuk hasta toplam 77.311 hastanın renal replasman tedavisi (RRT) aldığı belirlenmiştir. RRT alan hastaların sayısında artma devam etmektedir. En sık uygulanan RRT tipi hemodiyaliz (% 75.8) olmakla birlikte, bunu transplantasyon (% 19.8) takip etmektedir, periton diyalizi (% 4.3) ise üçüncü sırada yer almaktadır. Çocuklarda ise periton diyalizi oranı hemodiyalizden daha fazladır. Türk nefroloji derneğinin (TND) verilerine göre 2017 yılında ilk RRT’ne başlanan KBH’lı çocuk hastaların % 41’inde HD, %59’unda ise PD uygulanmıştır. 2017 yılında Türkiye’de RRT gerektiren son dönem böbrek hastalığı nokta prevalansı milyon nüfus başına 956.7 olarak bulunmuştur (bu sayıya çocuk hastalar dahil edilmiştir). 2017 yılında Türkiye’de RRT insidansı, çocuk hastalar dahil milyon nüfus başına 146.5 olarak bulunmuştur (yeni transplantasyon yapılan hastalardan yalnızca pre-emptif olanları hesaba dahil etmişlerdir). Türkiye’de RRT gerektiren SDBH prevalansı ve insidansı Şekil 1’de verilmiştir (5).



Şekil 1. Türkiye’de RRT Gerektiren SDBH Prevalansı ve İnsidansı

2.4. Etiyoloji

Yetişkinlerde KBH’nin en sık nedeni hipertansiyon ve diabetes mellitus iken; çocuklarda, ürolojik anormallikler ve glomerüler hastalıklar nedenler arasında ilk sıralardadır. HD hastalarında Tablo 4’te, PD hastalarında Tablo 5’te ve böbrek

transplantasyonu yapılan hastalarda Tablo 6'da etiyolojik nedenlerin dağılımı verilmiştir (5).

Tablo 4. 2017 Yılı Sonu İtibarıyla Prevalan Hemodiyaliz Hastalarının Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı

HD hastalarının etiyolojik nedenleri	n	%
VUR ve tekrarlayan İYE	15	34.88
Primer glomerülonefrit	10	23.25
Doğumsal ürolojik anomaliler (VUR dışı)	4	9.3
Nörojenik / non-nörojenik mesane	3	6.97
Sekonder glomerülonefrit	1	2.33
Renal hipoplazi-displazi	1	2.33
Taş hastalığı	1	2.33
Diğer	7	16.28
Etiyolojisi bilinmeyen	1	2.33
Toplam	43	100

Tablo 5. 2017 Yılı Sonu İtibarıyla Prevalan Periton Diyalizi Hastalarının Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı

PD hastalarının etiyolojik nedenleri	n	%
Primer glomerülonefrit	9	14.52
Sekonder glomerülonefrit	8	12.9
VUR ve tekrarlayan İYE	8	12.9
Kistik böbrek hastalığı	7	11.29
Nörojenik/ nonnörojenik mesane	4	6.45
Renal hipoplazi-displazi	4	6.45
Doğumsal ürolojik anomaliler (VUR dışı)	2	3.23
Taş hastalığı	1	1.61
Diğer	13	20.97
Etiyolojisi bilinmeyen	6	9.68
Toplam	62	100

Tablo 6. 2017 Yılı Sonu İtibarıyla Prevalan Böbrek Transplantasyonu Yapılan Hastalarının Etiyolojik Nedenlere Göre Dağılımı

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarının etiyolojik nedenleri	n	%
Primer glomerülonefrit	14	19.72
VUR ve tekrarlayan İYE	13	18.31
Kistik böbrek hastalığı	7	9.86
Renal hipoplazi-displazi	6	8.45
Doğumsal ürolojik anomaliler (VUR dışı)	6	8.45
Nörojenik/nonnörojenik mesane	5	7.04
Taş hastalığı	5	7.04
Sekonder glomerülonefrit	2	2.82
Diğer	10	14.08
Etiyolojisi bilinmeyen	3	4.23
Toplam	71	100

2.5. Komplikasyonlar

2.5.1. Anemi

Anemi, eritrosit sayısı veya hemoglobin düzeylerinin yaş ve cinsiyete göre normal değerlerin -2 standart sapma altında olmasıdır (9). Eritrosit yapımında azalma ve eritrosit yaşam süresindeki hafif kısalma kronik hastalık anemisinin gelişmesinde sorumlu görülmüştür (10). KBH olan hastalarda aneminin ana nedeni eritropoetin düzeyinin düşüklüğüdür (11). Ayrıca, alım eksikliğine bağlı Vitamin B12, folat ve demir eksikliği, fosfat bağlayıcı ilaçların demir emilimini azaltması, ağır hiperparatiroidizm de KBH'de anemiye neden olarak görülmektedir. 2012 KDIGO kılavuzuna göre KBH'da yaşa ve cinsiyete göre Hb eşik değeri; 6 ay-5 yaş arası < 11g/dl, 5-12 yaş arası < 11.5 g/dl, 12-15 yaş arası <12 g/dl, >15 yaş erkeklerde <13 g/dl ve kızlarda <12 g/dl olarak belirlenmiştir. Eritropoez stimule eden ajan (ESA) kullananlarda hedef Hb 11-12 g/dl olarak belirlenmiştir (6).

2.5.2. Büyüme Geriliği

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliği birçok faktöre bağlı olabilmektedir. Altta yatan böbrek hastalığının tipi, eşlik eden anemi, renal

osteodistrofi, metabolik asidoz gibi komplikasyonlar büyüme aksının bozulmasına sebep vermektedir (12).

Türk Nefroloji derneğinin 2017 verilerine göre PD ve HD hastalarında sırasıyla % 73 ve % 75.7 oranında büyüme geriliği bulunmuştur (5). Tedavide KBH'nın bu komplikasyonlarını kontrol altına alma, RRT'ye zamanında başlama, mümkünse renal transplantasyona yönlendirme, glukokortikoid tedavisinden mümkün olduğunca kaçma ve rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH) tedavisine başlama önerilmiştir (13).

2.5.3. Metabolik Asidoz ve Elektrolit Dengesizliği

Glomerüler filtrasyon hızının düşmesiyle elektrolit dengesizliği ve solüt yüklenme bulguları ortaya çıkar. Hastalar hastalığın derecesine ve evresine göre hipovolemi ve hipervolemi riski altındadırlar. Hipertansif hastalarda günlük sodyum alımı 25-70 mg/kg (1-3 mmol/kg/gün) olmalıdır (13). Hiperkalemi GFR azaldıkça ortaya çıkar. Potasyumdan kısıtlı diyet ve anti potasyum kullanımı bu hastalarda önerilir. Metabolik asidoz, kalan nefronların asit salgılamasının artması ve bikarbonat emiliminin azalması nedeniyledir. Bikarbonat değeri <22 mmol/L altında olan hastalara oral bikarbonat takviyesi önerilir (13).

2.5.4. Renal Osteodistrofi

Kronik böbrek hastalığında görülen metabolik kemik hastalığıdır. GFH normalin % 50'sine düştüğünde 1-alfa hidroksilaz aktivitesi azalma gösterir. Bunun sonucunda da aktif D vitaminin yapımı azalma gösterir. Aktif D vitaminin eksikliği sonucunda bağırsaktan kalsiyum emilimi azalır ve hipokalsemi gelişir. Buna bağlı olarak parathormon (PTH) düzeyleri artar ve hipokalsemiyi düzeltmek için kemik yıkımını artırır. En önemli klinik bulgular, kemik ağrısı, kas zayıflığı ve kolay oluşabilen kırıklardır. Kalsitriol gibi aktif vitamin D analogları Evre 2-4 KBH'de hastalara çeşitli koşullarda verilebilir. KDIGO'ya göre evre 5 KBH'de tedavi kararı PTH düzeyi 200-300 ng/L arasında tutulacak şekilde olmalıdır. PTH düzeyi 100 ng/L'nin altına düştüğünde tedavi sonlandırılmalıdır (6).

2.5.5. Beslenme

Glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça hastaların sodyum, potasyum ve fosfor içeren besinleri alması sıvı ve elektrolit dengesi durumuna göre kısıtlanabilir. Ancak hastaların kendi yaşıtı olan sağlıklı çocuklara önerilen günlük kalori miktarı kadar günlük kalori alması önerilmektedir. Protein kısıtlaması önerilmemiştir. Tablo 7’de çocuklarda KBH’da alması gereken tahmini günlük kalori miktarı verilmiştir (13). KBH hastalarında suda eriyen vitaminlerin eksikliği diyalizle kayıp ve alım azlığı nedeniyle görülebilir. Bu vitaminlerin de desteklenmesi gerekmektedir.

Tablo 7. Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığında Tahmini Enerji İhtiyacı

Yaş	Enerji ihtiyacı
0-3 ay	$[89 \times \text{ağırlık (kg)} - 100] + 175$
4-6 ay	$[89 \times \text{ağırlık (kg)} - 100] + 56$
7-12 ay	$[89 \times \text{ağırlık (kg)} - 100] + 22$
13-35 ay	$[89 \times \text{ağırlık (kg)} - 100] + 20$
3-8 yaş Erkek	$88.5 - 61.9 \times \text{yaş (yıl)} + \text{PA} \times [26.7 \times \text{ağırlık (kg)} + 903 \times \text{boy (m)}] + 20$
3-8 yaş Kız	$135.3 - 30.8 \times \text{yaş (yıl)} + \text{PA} \times [10 \times \text{ağırlık (kg)} + 934 \times \text{boy (m)}] + 20$
9-18 yaş Erkek	$88.5 - 61.9 \times \text{yaş (yıl)} + \text{PA} \times [26.7 \times \text{ağırlık (kg)} + 903 \times \text{boy (m)}] + 25$
9-18 yaş Kız	$135.3 - 30.8 \times \text{yaş (yıl)} + \text{PA} \times [10 \times \text{ağırlık (kg)} + 934 \times \text{boy (m)}] + 25$

PA: Physical activity coefficient (Fiziksel aktivite katsayısı)

2.5.6. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları

KBH’ye bağlı en önemli morbidite ve mortalite nedeni KVS hastalıklarıdır (14). KVS hastalıklarının, son zamanlarda yapılan çalışmalarda, SDBH olan çocuklarda mortalite için major risk faktörü olduğu bildirilmiştir (15). Aritmi, kardiyomiyopati ve kardiyak arrest SDBH’lı genç erişkin ve çocuklarda kardiyak ölümlerin en sık sebepleri arasında yer almaktadır. Koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği ise erişkinlerde en sık sebeptir (16).

KBH olan çocuklarda geleneksel ve KBH ilişkili risk faktörleri Tablo 8’da gösterilmiştir.

Tablo 8. Geleneksel ve KBH ile ilişkili Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Geleneksel	KBH ile ilişkili
Yaş	Düşük GFH düzeyi
Cins	Proteinüri
İrk	Hiperparatiroidizm
Hipertansiyon	Anemi
Yüksek LDL-K kolesterol	Hipertrigliseridemi
Düşük HDL-K kolesterol	Artmış lipoprotein-a düzeyi
Sol ventrikül hipertrofisi	Hiperhomosisteinemi
Obezite	Bozulmuş glukoz metabolizması
Diabetes mellitus	Trombotik değişiklikler
Aile öyküsü	Kronik inflamasyon
Sigara kullanımı	Endotel hasarı

KBH: Kronik böbrek hastalığı, GFH: Glomeruler filtrasyon hızı

HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein- Kolesterol, LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein- Kolesterol

SDBH'lı çocuk ve genç ergenlerde, erişkinlere göre daha az geleneksel risk faktörleri görülmesine rağmen kardiyovasküler hastalık riski bu grupta da yüksektir. KBH'lı çocuklarda hipertansiyon, dislipidemi, anemi, hiperparatiroidizm, hiperhomosisteinemi, CRP yüksekliği, hipoalbuminemi KVS hastalıklarının patogenezinde risk faktörüdür. KBH olan çocuklarda KVS risk faktörlerinin prevalansı Tablo 9'da gösterilmiştir (14).

Tablo 9. Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Prevalansı

	KBH (prediyaliz)	Diyaliz	Transplantasyon
Hipertansiyon	%48	% 52-75	% 63-81
Dislipidemi	% 25-53	%33- 87	% 55-84
Anemi	%48	% 40-67	% 32-64
Hiperparatiroidizm	% 32.6- 43.7	% 58	-

Hiperhomosisteinemi	-	% 87-92	%25-100
CRP yüksekliği	-	%76	%16
Hipoalbuminemi	-	% 40-60	-

CRP: C- Reaktif Protein, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

2.6. Tedavi

Çocuklarda KBH'nın tedavisi multidisipliner olmalıdır. Pediatrik nefrolog, hemşire, çocuk cerrahisi ve ürolojisi, sosyal hizmetler uzmanı, psikolog ve psikiyatristler ile diyetisyenin ortak yaklaşımı ile tedavisi düzenlenmelidir. Sıvı-elektrolit ve asit baz dengesinin düzenlenmesi, renal osteodistrofi, anemi ve hipertansiyonun tedavisi ile diyetin ayarlanması tedavide gerekmektedir. Ancak SDBH evresine geldiğinde tercih edilecek RRT hastanın kliniği, yaşı, sosyokültürel durum gibi birçok değişkene bağlı olarak değişmektedir. Renal replasman tedavileri; PD, HD ve böbrek naklidir (13).

2.6.1. Periton Diyalizi

Periton diyalizi, periton boşluğu ve zarı aracılığıyla gerçekleştirilen bir diyaliz yöntemidir. Amaç, peritoneal kapiller kan ile periton boşluğuna doldurulan diyaliz solüsyonu arasında yarı geçirgen bir membran olan periton aracılığıyla solüt ve sıvı değişimi sağlanmasıdır.

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve aletli (otomatik) periton diyalizi (APD) olmak üzere iki tipi vardır.

Çocuklarda ilk tercih edilecek yöntem PD olmalıdır. Hastanın daha bağımsız olması, daha az diyet ve sıvı kısıtlaması, damar giriş yoluna ihtiyaç göstermemesi, periton solüt atımının dengeli - devamlı olması, aneminin daha kolay kontrol altına alınması, orta ve büyük moleküllü üremik toksin klirenslerinin daha yüksek olması çocuklarda periton diyalizinin tercih edilmesine neden olmaktadır. Özellikle < 2 yaş ve < 10 kg olan hastalarda PD tercih edilir (13).

2.6.2. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz işlemi, hastadan alınan kanın vücut dışında böbreğe benzer şekilde yarı geçirgen bir membran aracılığıyla sıvı ve solüt içeriğinin temizlenerek kanın hastaya geri verilmesi işlemidir. PD'nin mekanik olarak mümkün olmadığı durumlarda (abdominal duvar defektleri, batin cerrahisi ve solunum yetersizliği) hemodiyaliz uygulanabilir. Ancak küçük çocuklarda etkili HD yapılabilmesi için iyi çalışan damar yolu sağlanması halen sorun olabilmektedir. Genellikle haftada 3 kez, 4 saat şeklinde yapılmaktadır. Son yıllarda daha fizyolojik olan ve evde hergün yapılan ev hemodiyalizleri de uygulanmaya başlamıştır (13).

2.6.3. Böbrek Nakli

Kadavradan veya canlı vericiden sağlam ve fonksiyon gören böbreğin nakledilmesidir. Genellikle pre-emptive böbrek nakli tercih edilir. Ancak bunu sağlamak her zaman mümkün olamayacağı için hastaların bir süre diyalizde vakit geçirmesi gerekmektedir. 20-30 yıl daha uzun yaşam süresi, diyalize göre daha iyi büyüme, normal okul performansı, diyaliz bağımlılığından kurtulma-konfor, kognitif fonksiyonlarda anlamlı düzelme ve diyetle serbestlik sağlanabilmesi başlıca avantajlarındandır (13).

2.7. Eser Elementler

2.7.1. Eser Elementler Nedir?

Eser elementler biyolojik sıvılarda veya dokularda çok düşük konsantrasyonlarda bulunan maddelerdir. Bunlar, kadmiyum (Cd), krom (Cr), nikel (Ni), bakır (Cu), kurşun (Pb), manganez (Mn), selenyum (Se) ve çinko (Zn) gibi ağır metalleri içerir. Yetişkinlerde, Cd, Cr ve Ni muhtemelen hemodiyaliz hastalarında birikir, ancak otoriteler hala bakır ve kurşunun birikip birikmeyeceği konusunda kararsızdır. Mn, Se ve Zn bu hastalarda muhtemelen eksiktir (1). Bu sekiz eser elementin çocuklar ve yetişkinler için normal plazma konsantrasyonları Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Yetişkinlerde ve Varsa Çocuklarda Kadmiyum, Krom, Nikel, Bakır, Kurşun, Manganez, Selenyum ve Çinko için Atomik Absorpsiyon Spektrometresi Referans Aralıkları (normal aralık) (3,17-19).

Eser Element	Yetişkin (en çok kullanılan analiz ile)	İdrar (g / gün)	Çocuk serumu	Yaş bağımlılığı	SI birimleri için dönüşüm faktörü
Bakır (Cu, # 29)	70-140 µg / dl	4,3-12,1	8,0-29,5 µmol/l	Evet	1 µg / dl = 0.157 µmol/l
Kurşun (Pb, # 82)	<10 ug / dl	0,01-2,14	10-111 µg/l	Evet	1 µg / dl = 0.048 µmol/l
Manganez (Mn, # 25)	10-12 µg / l	0,11-1,32	5.9-20.9 µg/l (18)	Evet	1 µg / l = 18.202 nmol/l
Selenyum (Se, # 34)	58-234 µg / l	10,5-45,5			1 µg / l = 0.0127µmol/l
Çinko (Zn, # 30)	75-120 µg / dl	44-499	25,9-108,8 µmol/l	Evet	1 µg / dl = 0.153 µmol/l
Kadmiyum (Cd, # 48)	0,3-12 µg / l	0,06-0,79	0,5-3,7 µg/l	Evet	1 µg / l = 8.929 µmol/l
Krom (Cr, # 24) (19)	0.7 - 28 µg / l	0,2-2			1 µg / l = 19.231 µmol/l
Nikel (Ni, # 28)	1.0 - 28 µg / l	0,59-4,06			1 µg / l = 17.033 nmol/l

Genel olarak, çoğu eser element yaş bağımlılığı gösterir. Referans aralıkları olan makalelerin birçoğunun aslında oldukça eski olduğu ve kütle spektrometresi ile daha modern yöntemlerin çok daha düşük ve muhtemelen daha doğru seviyeler sağlayacağı belirtilmelidir (19). İdrar atılımının eliminasyon için önemli bir araç olduğu ve idrar konsantrasyonlarının KBH'li çocuklarda daha düşük olduğu dikkat çekicidir ([19](#)).

2.7.2. Biyolojik Fonksiyonu Olmayan Toksik Eser Elementler

Kadmiyumun yüksek organizmalarda bilinen hiçbir biyolojik rolü yoktur (20).

Bununla birlikte, düşük seviyeli kadmiyuma maruz kalmak, KBH, albuminüri ve proteinüri riskini artırabilir ve bu nedenle toksik olabilir (21). Krom, üç değerlikli ve altı değerli bir form olarak bulunur. Üç değerlikli form iyi huylu gibi görünmektedir (22), ancak altı değerli form kanserojendir ve alerjik kontakt dermatite neden olabilir (23). Nikel, alerjik kontakt dermatite yol açmasıyla bilinir (24), ayrıca duman ve toz aracılı karsinogeneze neden olduğu bilinmektedir (25). Kurşun çeşitli fizyolojik olaylara müdahale eder ve kardiyovasküler, iskelet, gastrointestinal, üreme ve sinir sistemleri dahil olmak üzere birçok organ için toksiktir. Kurşun, özellikle çocuklarda uygun nörogelişimi engeller ve kalıcı öğrenme ve davranış bozukluklarına neden olabilir. Akut kurşun toksisitesi karın ağrısı, konfüzyon, baş ağrısı, anemi, sinirlilik ve ağır vakalarda nöbet, koma ve ölüme neden olur (26). Manganez, çinko, bakır ve selenyum temel eser elementlerdir, ancak birikimine bağlı toksisite olasılığı da vardır.

2.7.3. Temel Eser Elementler

Bakır, bitkilerde ve hayvanlarda önemli bir eser elementtir. Yapısında bakır bulunduran proteinler biyolojik elektron taşınmasında ve oksijen taşınmasında çeşitli rollere sahiptir. Bakır eksikliği anemi ve nötropeniye neden olabilir (27). Proteine bağlı olmayan bakır iyonları, biyolojik makromoleküllere zarar veren reaktif oksijen türleri yaratarak toksiktir (28).

Manganez, tüm yaşam formları için önemli bir eser elementtir. Manganez kofaktörleri gerektiren enzim sınıfları geniştir. En iyi bilinen manganez içeren polipeptitler, arginaz ve manganez içeren süperoksit dismutazdır (29). Manganez diğer ağır metallere çok daha az toksik olsa da toza ve dumanlara maruz kalmak toksisiteye neden olabilir ve bozulmuş motor becerileri ve bilişsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (30). Selenyum temel bir mikro besindir. Glutasyon peroksidaz gibi oksidasyon ve redüksiyon enzimleri için kofaktör olarak görev yapar (31). Çinko en önemli mikro besinlerden biridir ve eksikliği dünya genelinde yaygındır. Gelişememe, dermatit ve enflamatuar hastalık çinko eksikliğinin en sık görülen pediatrik şikayetleridir (32). Çinko, anjiyotensin dönüştüren enzim, alkalen fosfataz, karbonik anhidraz, DNA ve RNA polimerazları, bakır-çinko süperoksit dismutaz ve metalotiyonin dahil olmak üzere 70'ten fazla enzim sistemi için bir iç metal ve

kofaktördür. Çinko, aynı zamanda, gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde kilit rol oynayan çinko parmak proteinlerinin temel bileşenidir (33). KBH hastaları çinko eksikliği açısından daha yüksek risk altındadır ve hemodiyaliz hastalarının %78 kadarında eksiklik vardır (34).

2.7.4. Eser Elementlerin Kaynakları Nelerdir?

Tablo 11, DSÖ kurallarının yanı sıra çeşitli su kaynaklarındaki eser element konsantrasyonunu listelemektedir (35). Tek tek metallere gelince, çeşitli çevresel katmanlarda atmosfer, toprak ve su dahil olmak üzere kadmiyum için önemli kaynaklardır. Çelik endüstrisi, atık yakma ve volkanik etki, hava kirliliği için en büyük emisyon kaynaklarıdır. Atık bertarafı, arazideki en büyük kadmiyum birikimine yol açmaktadır. Kadmiyum içeren ürünlerin imalatçıları muhtemelen en önemli su kirliliği kaynağını oluşturmaya yol açmaktadır (36). Çevresel bir kirletici madde olarak krom, çeşitli ev ve endüstriyel malzemelerin ticari uygulamaları tarafından benzer şekilde üretilir (23). Nikel, çeşitli çevre katmanlarında doğal dağılımı ve çeşitli endüstriyel ve ticari uygulamalarda kullanımı dahil çeşitli kaynaklara sahiptir. Su ve diyet alımı, nikelin en önemli alım yolunu oluştururken, tesadüfi toprak ve toz alımının karşılaştırılması çok düşüktür (37). En iyi diyet bakır kaynakları arasında deniz mahsulleri, organ etleri, kepekli tahıllar, baklagiller ve çikolata bulunur (38). Metalik kurşun nadiren doğada görülür ve kirlenme insan yapımıdır. Kurşun boyalar ve kurşun kalemler büyük bir kirlilik kaynağıdır. Günümüzde kurşun, taş eşyalarda, yalıtım malzemelerinde ve önemli kurşun boya içeren eski evlerde zararlı miktarlarda bulunabilir (39). Kamu içme suyu birçok alanda hala önemli bir maruz kalma kaynağı olabilir (40). Su kaynaklı manganez, diyet manganezinden daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir (41). Selenyumun diyet kaynakları fındık, mısır gevreği, et, mantar, balık ve yumurtaları içerir (42). Çinko alımı büyük ölçüde gıdada çinkonun miktarına ve biyoyararlanımına dayanır. Kırmızı etler, baklagiller, hububat ürünleri ve süt ürünleri, Kuzey Amerika'daki en önemli diyet çinko kaynaklarıdır, ancak biyoyararlanım bazı lifler, kalsiyum, demir sülfat ve folik asit tarafından azalır (43). Bu inhibitörlerin tümü, diyaliz hastalarında rutin olarak desteklenir.

Tablo 11. Çeşitli Su Kaynaklarındaki Eser Element Konsantrasyonları (36).

Eser Element	Yüksek saflıkta su ($\mu\text{g} / \text{l}$)	Şişelenmiş su ($\mu\text{g} / \text{l}$)			
		Min.	Max.	Medyan	DSÖ Kuralları
Kadmiyum	$0,1 \pm 0,0$	0.0006	0.265	0.008	3
Krom	$0,6 \pm 0,1$	0.006	1,72	0.082	50
Nikel	<1	<2	69		
Bakır	$0,7 \pm 0,4$	0.025	19	0.17	2000
Kurşun	$1,8 \pm 0,9$	<0.001	0.76	0.009	10
Manganez	$0,7 \pm 0,3$	0.025	310	0.15	400
Selenyum*				0.5	10
Çinko	0.01 ± 0.01	0.043	442	0.64	

* Selenyum ile ilgili veriler farklı kaynaktan alınmıştır (44)

2.7.5. Eser Elementler Nasıl Emilir, Depolanır ve Atılır?

Homeostaz, vücudun değişen alımlara rağmen eser element gibi belirli bir maddenin içeriğini belirli bir aralıkta tutabilmesidir. Homeostaz, absorpsiyon, depolama ve atılım süreçlerini içerir. Bu üç işlemin göreceli önemi, eser elementler arasında değişmektedir. Pozitif yüklü iyonlar (örneğin katyonlar, örneğin bakır ve çinko) olarak bulunan eser elementlerin homeostatik düzenlenmesi, öncelikle gastrointestinal sistemden emilim sırasında meydana gelir. Eser elementler negatif yüklü iyonlar olarak (anyonlar, örneğin selenyum (45)) genellikle gastrointestinal sistemden serbest ve tamamen emilir. Böylece, homeostazları öncelikle idrar yoluyla değil aynı zamanda safra, ter ve hatta nefes yoluyla atılır. KBH'de, idrar atılımı azalır, en azından kadmiyum, kurşun ve çinko için bu durum gösterilmiştir (46). Önemli olarak, iyonların ve iyonik değerler derecesinin ilave bir etkisi olduğu görülüyor. Kimyada, değerlik numarası olarak da bilinen değerlik, bir atomun, bir veya daha fazla başka atomla oluşturabileceği bağların sayısıdır. Çoğu element için, bağ sayısı değişebilir. Çinko genellikle iki değerlidir ve alüminyum üç değerliklidir. 2001 yılında yapılan bir çalışmada metal elementlerin havuçta iyon alımında etkileşime girmesi incelenerek, artan iyonik değer sırasında artan bir etkileşim derecesi gösterilmiştir (47). Bu

muhtemelen hücre zarı parçalanmasına neden olan büyük elektrik değerinin bir sonucudur. İnsanlarda bu etkiler büyük ölçüde anlaşılmıştır.

Eser elementlerin aktif olmayan bölgelerde veya formlarda depolanması, uygun olmayan miktarda reaktif eser elementlerin bulunmasını önleyen başka bir mekanizmadır. Bir eser elementinin bir depodan salınması da eksikliği önlemede önemli olabilir. Saç zamanla depolamayı temsil eder; ancak, diyaliz hastalarında yapılan çalışmalar yetersiz kalmaktadır. Bakır, bağırsakta emilir ve serum bakırının çoğunu bağlayan seruloplazmin tarafından kan dolaşımında taşınır. Safra, atılımın ana yoludur. Bakır enterohepatik resirkülasyona uğrar ve fazlalık gastrointestinal sistem yoluyla atılabilir (48). Bu elementlerin çoğunun hücre içi proteinlere bağlı olduğu göz önüne alındığında, serum veya plazma seviyelerinin ölçümünün mutlaka bedensel içeriği temsil etmediği belirtilmelidir (49). Eser elementlerin dağılımı da organa göre değişir (50). Ayrıca, eser elementler karaciğer ve kemik gibi başka dokularda birikebilir.

2.7.6. Renal Replasman Tedavisinin Eser Elementler Üzerindeki Etkisi

Eser elementlerin serum proteinlerine bağlanma afinitesi, geleneksel hemodiyaliz ve periton diyalizi ile uzaklaştırılması açısından çok önemlidir (51). Eser elementlerin protein bağlanması ve diyaliz sırasındaki düzeyleri üzerine yapılan çalışmalar azdır. Bu düzeyleri, eser elementlerin radyoaktif izotopları ile “in vitro” ve “in vivo” (51) ya da gama ışını spektrometrisi (52) yoluyla çalışmak mümkündür. Eser elementlerin her birinin hangi proteine çoğunlukla bağlı olduğu oldukça değişkendir. Kadmiyum, albümin ve transferrine oldukça bağlıdır (53). Çinko, α_2 -makroglobulin ve transferine bağlıdır ve albümin bağlanması gevşektir (54).

Hiçbir su kaynağı eser element içermez. Diyalizde kullanılan su, özellikle hemodiyaliz sırasında büyük maruziyetten dolayı birikebilecek önemli bir toksik eser element kaynağıdır. Kan bölmesindeki elementlerin serbest fraksiyonunun konsantrasyonu, diyaliz sıvısı ile değişimin ne dereceye kadar gerçekleştiğini belirler. Bakır, yetişkinlerde hemodiyaliz seansları sırasında hemodiyalizin ardından, çinko ve kurşun seviyelerinde olduğu gibi artmış, oysa kadmiyum değişmeden kalmıştır ve diğer eser elementler ölçülmemiştir (50).

Teorik olarak, proteinüri hastaları, yüksek plazma protein bağlanması sergileyen eser elementler için düşük eser element seviyelerine sahip olabilir. Kadmiyum böyle bir eser elementtir, ancak proteinüri olan ve olmayan hastalarda bu seviyeleri karşılaştıran bir çalışma yoktur. Bununla birlikte, kronik kadmiyum zehirlenmesi olan hastalarda böbrek taşı riskinde büyük oranda artış olduğuna dair kanıtlar vardır ve bu, albumin bağlı kadmiyumun atılımı ile ilgili olabilir (55). İdrardaki düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin değişkenliğinin, zaman içinde kurşuna maruz kalma ile yüksek derecede korele olduğunu ortaya koyan çalışmalar vardır (56); Birlikte ele alındığında, proteinüri bu nedenle hasta-içi değişkenliğin bir kısmını açıklayabilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Çocuk Nefrolojisi Polikliniğinden takipli, evre 3-5 KBH tanısı almış hastaların katılımıyla yapıldı. Çalışmaya SDBH tanısı almış ve periton diyalizi yapılan 25 hasta ile hemodiyaliz yapılan 12 hasta, GFR değeri 15-60 ml/dk/1.73 m² arasında olan ve evre 3-4 KBH tanısı ile takipli 27 hasta olmak üzere toplam 64 çocuk hasta dahil edildi. Kontrol grubunda ise bilinen ciddi veya kronik bir hastalığı bulunmayan, çalışmanın yapıldığı dönemde ilaç kullanımı olmayan, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran 25 sağlam çocuk yer aldı.

Hasta grubunda ve kontrol grubunda yer alan çocuklardan kan örnekleri alınmadan önce hasta bilgilendirme formu ailelere okutularak onay alındı. Bu araştırmanın yapılabilmesi için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Tarih: 28.08.2019, karar no: 2019/280). Çalışma bütçesi Gaziantep Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje (BAP) birimi tarafından desteklendi.

Hastaların glomerüler filtrasyon hızı hesaplanıp, KBH evrelemesi yapıldı. GFR değeri 30-59 ml/dk/1.73 m² olan hastalar evre 3 KBH, GFR değeri 15-29 ml/dk/1.73 m² olan hastalar evre 4 KBH, GFR değeri < 15 ml/dk/1.73 m² olan hastalar evre 5 son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak tanımlandı. SDBY olan hastalar yaptıkları diyaliz yöntemine göre HD ve PD yapan hastalar olarak kategorize edildi.

Hastaların GFR değeri Schwartz formülüne [$GFR = k \times \text{Boy (cm)} / \text{Serum Kreatinin (mg/dl)}$] göre hesaplandı. k sabit sayısı; <1 yaş hastalar için 0.35 (prematüre doğan bebekler) ve 0.45 (term doğan bebekler), ≥1 yaş tüm hastalar ile 13 yaşından büyük kızlar için 0.55 ve 13 yaşından büyük erkekler için 0.77 olarak kabul edildi.

Hasta dosyalarından; hastaların doğum tarihleri ve KBH tanısı ile ilgili bilgiler alındı. Eser elementler ile eş zamanlı bakılan üre, kreatinin, Ca, P, PTH, ferritin, lökosit sayısı, Hb, absolü nötrofil sayısı (ANS), absolü lenfosit sayısı (ALS), trombosit sayısı, total kolesterol, trigliserid ve albümin tetkikleri bilgisi kullanıldı.

Çalışmaya alınan hastalara ayrıntılı fizik muayene yapıldıktan sonra boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapıldı. Kilogram cinsinden ölçülen ağırlığın metre cinsinden ölçülen boy uzunluğunun karesine bölünerek (kg/m^2) vücut kitle indeksi (VKI) hesaplandı. Boy ve vücut ağırlığı SDS'leri Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin Türk çocuklarının büyüme ve persentil eğrileri referans alınarak hesaplandı. Boy ve kilo SDS'lerine göre katılımcılar -2 ile +2 SDS arası normal, -2 ile -2.5 SDS arası düşük, -2,5 SDS altı çok düşük, +2 ile +2.5 SDS arası yüksek ve +2,5 SDS üstü çok yüksek olacak şekilde 5 gruba ayrıldı.

Herhangi bir eser element takviyesi alan, metabolik bozukluğu olan ve belirgin malnutrisyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Vakalardan alınan kan örneklerinde hemoglobin, üre, kreatinin, total protein, albümin, trigliserid, total kolesterol, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP) ve PTH hemen çalışıldı. Hastalardan EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinde otomatik kan sayım cihazı (BeckmanCoulter LH780, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak tam kan sayımı yapıldı. Tam kan sayımında; WBC, Hb, Plt, ANS, ALS parametreleri değerlendirildi. Antikoagülsüz tüplerdeki kan örneklerinde; ferritin, PTH (Unicel DxI 800 Otoanalizör, Amerika Birleşik Devletleri), total kolesterol, TG düzeyi, demir, DBK ve TDBK, Ca, P, albümin, glukoz, üre, kreatinin (Beckman Chemistry Coulter AU5800) ölçüldü.

Serum eser element düzeylerini değerlendirmek için, BD Vacutainer™ Plastic Blood Collection Tubes for Trace Element Testing: K₂EDTA, 10.8 mg tüplerde alınan numuneler 10 dakika 4000 devirde santrifüj edildikten sonra (Santrifüj cihazı; UNİVERSAL 320, HETTİCH, BİODAL, seri no:00006017-03-00) -80 C ° de analiz süresine kadar saklandı. Numuneler tamamlandıktan sonra;

Çinko (Zn) ve bakır (Cu) serum düzeyleri, tam otomatik biyokimya analizörü Selectra (Hollanda menşeli) cihaz ve Rel Assay Diagnostics (Türkiye menşeli) marka kitlerle, spektrofotometre yöntemiyle çalışıldı. Örnekte bulunan Zn bazik ortamda 5-Br-PAPS'ın kırmızı-turuncu rengini açık pembeye dönüştürür; Cu ise asidik ortamda kırmızı-turuncu renkli DiBr-PAESA maddesini mor renge dönüştürür. Zn ve Cu düzeyleri sırasıyla 548 nm ve 572 nm dalga boyunda gerçekleşen absorbands değişimi prensibiyle ölçüldü. Deiyonize su ile hazırlanmış çinko sülfat ve bakır sülfat çözeltileriyle kalibrasyon yapıldı.

Krom (Cr), nikel (Ni), selenyum (Se), kurşun (Pb), kadmiyum (Cd) ve manganez (Mn) serum düzeyleri ise 1 ml serum, 1 ml %35'lik perklorik asit (HClO₄) ve 5 ml nitrik oksit (HNO₃) karıştırılarak Spectroblue (Almanya menşeli) cihazla, indüktif olarak eşleşmiş plazma optik emisyon spektrometresi (ICP-OES) yöntemiyle çalışıldı. Cd ve Mn düzeyleri bu yöntemle serumda ölçülemedi. Bu yüzden Cd ve Mn sonuçları değerlendirmeye alınamadı.

Farklı cihaz ve çalışma yöntemleriyle eser element referans değerleri farklılık gösterebilmektedir (17). Farklı yöntemlerle eser element düzeylerinin, % 90 güven aralığıyla merkezi % 95 referans aralıklarını belirlemek için en az 120 kişi gerekmektedir (57). Çalışmamızda bulunan kontrol grubu bu sayı şartını sağlayamadığı için ve kullanılan yöntemlerle daha önceden belirlenen referans değerleri bulunmadığı için, spektrometre yöntemiyle çalışılan Zu ve Cu düzeyi ile ve ICP-OES yöntemiyle çalışılan Cr, Ni, Se, Pb düzeylerini referans değerleriyle ilişkilendirmeden sadece gruplar arasında kıyaslandı.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın başlangıcında power analizi yapıldı. Eser element değerleri bakımından 4 grup arasında küçük bir etki büyüklüğünün istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunması için gerekli minimum toplam katılımcı sayısı 84 olarak belirlendi ($\alpha=0,05$, $1-\beta=0,80$). Güç analizi Gpower 3.9.1 yazılımında yapıldı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro wilk testi ile test edilmiş, normal dağılmayan özelliklerin 2 den fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin test edilmesinde Spearman korelasyon katsayısı, kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin test edilmesinde ki-kare testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, medyan, %25-%75 değerleri, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 24.0 paket programı kullanılmış ve $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalına başvuran GFR değeri <60 ml/dk/1.73 m² olan kronik böbrek hastalığı (KBH) olan 64 hasta ve 25 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grupları evre 3-4 KBH (GFR 15-60 ml/dk/1.73 m²) olan 27 hasta (17 erkek, 10 kız), hemodiyaliz olan 12 hasta (5 erkek, 7 kız) ve periton diyalizi olan 25 hastadan (10 erkek, 15 kız) oluşmaktaydı. Kontrol grubu ise 11 erkek ve 14 kız çocuk olmak üzere toplam 25 sağlıklı çocuktan oluşmaktaydı. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.333$) (Tablo 12).

Evre 3-4 KBH, hemodiyaliz, periton diyalizi ve kontrol grubu yaş ortalamaları sırasıyla 12.33 ± 4.59 , 11.67 ± 4.29 , 10.54 ± 5.43 , 9.52 ± 3.68 olarak bulundu. Yaş ortalaması açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.153$) (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların Cinsiyete, Yaşa ve Diyaliz Tipine Göre Dağılımı

	Evre 3-4 KBH (n=27)	Hemodiyaliz (n=12)	Periton diyalizi (n=25)	Sağlıklı (n=25)	p
Cinsiyet					0.333
Erkek	17 (%63)	5 (%41.7)	10 (%40)	11 (%44)	
Kız	10 (%37)	7 (%58.3)	15 (%60)	14 (%56)	
Yaş (yıl)	12.33 ± 4.59	11.67 ± 4.29	10.54 ± 5.43	9.52 ± 3.68	0.153

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

Çalışmaya katılan hasta gruplarının KBH etiyolojisi değerlendirildiğinde, 26 hastayla (% 40.6) en sık görülen neden ürolojik anormalliklerdi. Ürolojik anormallikler içinde de en sık nörojen mesane (19 hasta) saptandı. Bunun dışında 7 hastada da vesiko üreteral reflü (VUR) vardı. Etiyolojide ikinci sıklıkta 10 hastayla (% 15.6) glomerüler hastalıklar saptandı. Glomerüler hastalıklar içinde 4 hastada fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), 3 hastada atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS), 1'er

hastada ise membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), Alport Sendromu ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) yer aldı. 9 hastada (% 14.1) kistik böbrek hastalıkları yer alıyordu. Kistik böbrek hastalıkları içinde de en sık neden Nefronofitizis (5 hasta) olup, 2 hastada otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (OR PKBH) ve 2 hastada da Bardet Biedl Sendromu saptandı. 7 hastada (% 10.9) hipoplazik ve/veya displazik böbrek hastalığı, 4 hastada (% 6.3) herediter hastalıklar (2 hastada Sistinozis, 2 hastada primer hiperoksalüri) ve 1 hastada (%1.6) medüller nefrokalsinozis etiyolojik nedenler içinde yer aldı. 7 hastada (%10.9) ise etiyolojik neden bilinmiyordu. Tablo 13'te tüm hastalarda, tablo 14'te ise gruplara göre etiyolojik nedenler ve görülme sıklıkları gösterilmektedir.

Tablo 13. Kronik Böbrek Hastalıklarının Primer Etiyolojik Nedenleri

KBH Etiyolojisi	n	%
Ürolojik Anormallikler	26	
VUR	7	
Nörojen Mesane	19	
-PUV	8	
-Opere meningomiyelosel	6	
-Hinman	3	
-Opere ekstrofizika	1	
-Opere tetred cord	1	
Glomerüler hastalıklar	10	
FSGS		
-Genetik pozitif FSGS*	3	
-Genetik negatif FSGS	1	
aHÜS	1	
TTP	3	
MPGN	1	
Alport	1	
Kistik böbrek hastalıkları	9	
Nefronofitizis	5	
ORPKBH	2	
Bardet-Biedl sendromu	2	
Hipoplazik/displazik böbrek	7	10.9
Herediter/Ailesel hastalıklar	4	
Primer hiperoksalüri	2	
Sistinozis	2	
Diğer	1	
Medüller Nefrokalsinozis	1	1.6
Etiyoloji bilinmeyen	7	10.9

VUR: Vesiko üreteral reflü, PUV: Posterior üretral valv, FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz,

aHÜS: Atipik Hemolitik Üremik Sendrom, MPGN: Membrano proliferatif glomerulonefrit,

ORPKBH: Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

*2 hastada NPHS2 (podosin) gen mutasyonu, 1 hastada SMARCAL(Schimke gen mutasyonu)

Tablo 14. Gruplara Göre Etiyolojik Nedenlerin Değerlendirilmesi

	Evre 3-4 KBH (n=27)	Hemodiyaliz (n=12)	Periton diyalizi (n=25)
Ürolojik Anormallikler	14 (%51.85)	5 (%41.67)	7 (%28)
Kistik böbrek hastalıkları	5 (%18.52)	0	4 (%16)
Glomeruler hastalıklar	2 (%7.41)	3 (%25)	5 (%20)
Hereditör/Ailesel hastalıklar	0	1 (%8.33)	3 (%12)
Hipoplazik/displazik böbrek	3 (%11.11)	0	4 (%16)
Diğer*	1 (%3.70)	0	0
Etiyoloji bilinmeyen	2 (%7.41)	3 (%25)	2 (%8)

n: Kişi sayısı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı *Meduller nefrokalsinozis

Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar tetkikleri değerlendirilip, daha sonra bu değerlerin GFR ve kan eser element düzeyi ile ilişkisine bakıldı. Hastaların laboratuvar tetkiklerinin ortalama değerleri Tablo 15’te gösterildi.

Tablo 15. Tüm Hastaların Laboratuvar Tetkikleri

	Ortalama ± SD		Ortalama ± SD
Kreatinin (mg/dl)	4.79 ± 2.85	SDBK	276.1 ± 59.4
Üre (mg/dl)	102.64 ± 50.70	Fe (mg/dL)	75.87 ± 42.06
GFH(ml/dk/1.73m²)	23.41 ± 16.68	Beyaz küre(/µL)	7761.72 ± 2738.53
Albümin(g/L)	37.13±6.46	Hemoglobin(/µL)	10.26 ± 2.31
PTH(ng/L)	350.11 ± 541.63	ANS(/µL)	4204.69 ± 1994.15
Ca (mg/dL)	9.72 ± 0.8	ALS(/µL)	2632.50 ± 1395.05
P (mg/dL)	4.72 ± 1.35	Trombosit(/µL)	262906.20 ± 93539.52
Ca x P (mg²/dL²)	45.8 ± 13.64	TK(mg/dL)	172.7 ± 51.83
Ferritin(/µL)	351.7 ± 500.53	TG(mg/dL)	172.02 ± 87.62

GFH: Glomeruler Filtrasyon Hızı, PTH: Parathormon, Ca:Kalsiyum, P: Fosfor, SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, Fe: Demir, CRP: c Reaktif Protein, ANS: Absolü Nötrofil Sayısı, ALS: Absolü Lenfosit Sayısı, TK: Total Kolesterol, TG: Trigliserid

Serum Zn medyan değeri; kontrol grubunda, 72.7 µg/dl (64.1 -86.5); evre 3-4 KBH’lerde, 70.8 µg/dl (62.9 -88); hemodiyaliz hastalarında, 82.95 µg/dl (60.45 -

107.05); periton diyalizi hastalarında, 77.4 µg/dl (68.1 -89.1) olarak saptandı. Zn düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.881) (Tablo 16).

Serum Cu medyan değeri; kontrol grubunda, 178 µg/dl (135.2 -270.3); evre 3-4 KBH'lerde, 129.4 µg/dl (108.6 -139.1); hemodiyaliz hastalarında, 106.35 µg/dl (96.25 - 130.5); periton diyalizi hastalarında, 135.4 µg/dl (122.5 -144.4) olarak saptandı. Cu düzeyi, kontrol grubunda hasta gruplarına kıyasla yüksek saptandı ve bu fark anlamlıydı (p=0.001) (Tablo 16). Gruplar arasında Cu düzeyleri arasında Dunn testi ile yapılan kıyaslamada kontrol grubu ile hasta grupları arasında anlamlı farklar bulundu (HD – kontrol, p=0.001, Evre 3-4 KBH – kontrol, p=0.001; PD – kontrol, p=0.002). Hasta grupları kendi içinde karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmadı (HD – Evre 3-4 KBH, p=0.235; HD – PD, p=0.092; Evre 3-4 KBH – PD, p=0.518;) (Tablo 17).

Serum Cr medyan değeri; kontrol grubunda, 101.7 µg/L (91.3 -170.2); evre 3-4 KBH'lerde, 102.1 µg/L (82.3 -140.2); hemodiyaliz hastalarında, 147.2 µg/L (101.95 - 191.65); periton diyalizi hastalarında, 112.1 µg/L (92.3 -132.1) olarak saptandı. Cr düzeyi, hemodiyaliz hastalarında diğer gruplara kıyasla yüksek olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.458) (Tablo 16).

Serum Ni medyan değeri; kontrol grubunda, 46.3 µg/L (36.2 -71.4); evre 3-4 KBH'lerde, 41.3 µg/L (28.1 -75.9); hemodiyaliz hastalarında, 50 µg/L (31.1 -72.1); periton diyalizi hastalarında, 41.2 µg/L (36.4 -71.4) olarak saptandı. Ni düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.949) (Tablo 16).

Serum Se medyan değeri; kontrol grubunda, 87.8 µg/L (81.2 -93.2); evre 3-4 KBH'lerde, 82.2 µg/L (76.2 -102.2); hemodiyaliz hastalarında, 77.25 µg/L (72.9 - 105.05) ve periton diyalizi hastalarında, 88.2 µg/L (75.3 -92.1) olarak saptandı. Se düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.708) (Tablo 16).

Serum Pb medyan değeri; kontrol grubunda, 48.9 µg/L (29.8 -61.2); evre 3-4 KBH'lerde, 47.2 µg/L (38.1 -63.2); hemodiyaliz hastalarında, 40.8 µg/L (20.65 -71.65); periton diyalizi hastalarında, 47.3 µg/L (37.2 -61.2) olarak saptandı. Pb düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.691) (Tablo 16).

Tablo 16. Kontrol Grubu ve Hasta Gruplarında Eser Element Düzeyleri

	Evre 3-4 KBH (n:27)	Hemodiyaliz (n:12)	Periton Diyalizi (n:25)	Kontrol (n:25)	P
	Medyan (%25-%75)	Medyan (%25-%75)	Medyan (%25-%75)	Medyan (%25-%75)	
Zn (µg/ dl)	70.8 (62.9 -88)	82.95 (60.45 -107.05)	77.4 (68.1 -89.1)	72.7 (64.1 -86.5)	0.881
Cu (µg/ dl)	129.4 (108.6 -139.1)	106.35 (96.25 -130.5)	135.4 (122.5 -144.4)	178 (135.2 -270.3)	0.001*
Cr (µg/ L)	102.1 (82.3 -140.2)	147.2 (101.95 -191.65)	112.1 (92.3 -132.1)	101.7 (91.3 -170.2)	0.458
Ni (µg/L)	41.3 (28.1 - 75.9)	50 (31.1 -72.1)	41.2 (36.4 -71.4)	46.3 (36.2 -71.4)	0.949
Se (µg/L)	82.2 (76.2 -102.2)	77.25 (72.9 -105.05)	88.2 (75.3 -92.1)	87.8 (81.2 -93.2)	0.708
Pb (µg/L)	47.2 (38.1 -63.2)	40.8 (20.65 -71.65)	47.3 (37.2 -61.2)	48.9 (29.8 -61.2)	0.691

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

Zn: Çinko, Cu: Bakır, Cr: Krom, Ni: Nikel, Se: Selenyum, Pb: Kurşun

* 0,05 düzeyinde anlamlı

Tablo 17. Bakır Düzeyleri Açısından Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları

Gruplar	p
Hemodiyaliz – Evre 3-4 KBH	0.235
Hemodiyaliz - Periton diyalizi	0.092
Hemodiyaliz - Kontrol	0.001*
Evre 3-4 KBH - Periton diyalizi	0.518
Evre 3-4 KBH - Kontrol	0.001*
Periton diyalizi - Kontrol	0.002*

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

* 0,05 düzeyinde anlamlı

Hasta ve kontrol grupların yapılan antropometrik ölçümlerinin ortalama değerleri Tablo 18'de gösterilmiştir. Kilo SDS değerlerine göre gruplara ayırdığımızda; Kontrol grubunun tamamının kilo SDS değerleri normal sınırlar arasında bulundu (normal değerler aralığındaki katılımcı sayısının %48.1'i). 37 hastanın kilo SDS değeri normal

aralıktaydı, 14'ü (%26.9) evre 3-4 KBH'ydi. Düşük SDS aralığında 6 hasta vardı, 3'ü (%50) evre 3-4 KBH grubundaydı. Çok düşük SDS değeri olan 29 hastanın 15'i (%51.7) periton diyalizi yapan gruptaydı. Kilo SDS değeri yüksek ve çok yüksek olan 2 hasta mevcut olup, ikisi de etyolojisinde Bardet Biedl Sendromu olan, sırasıyla hemodiyaliz yapan ve evre 3-4 KBH grubundaki hastalardı. Kilo SDS açısından karşılaştırma yapıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı saptandı ($p=0.001$) (Tablo 19). Boy SDS değerlerine göre gruplara ayırdığımızda; Boy SDS değeri +2 SDS üstünde olan katılımcı yoktu. Kontrol grubunun tamamının boy SDS değeri normal sınırlar arasındaydı (normal değerler aralığındaki katılımcı sayısının %28.1). 21 hastanın boy SDS değeri normal aralıktaydı, bu 21 hastanın 14'ü (%51.8) evre 3-4 KBH'ydi. Düşük SDS aralığında 11 hasta vardı, 6'sı (%54.5) evre 3-4 KBH grubundaydı. Çok düşük SDS değeri olan 32 hastanın 16'sı (%50) periton diyalizi yapan gruptaydı. Boy SDS açısından karşılaştırma yapıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı saptandı ($p=0.001$) (Tablo 20).

Tablo 18. Hasta ve Kontrol Gruplarının Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

	Evre 3-4 KBH (n:27)	Hemodiyaliz (n:12)	Periton Diyalizi (n:25)	Kontrol (n:25)
Antropometri k değerler	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS
Boy (cm)	134.32 ± 27.10	129.07 ± 21.88	119.88 ± 29.59	133.10 ± 18.73
Boy SDS	-2.24 ± 1.63	-3.05 ± 2.65	-3.05 ± 1.33	-0.07 ± 0.85
VKİ SDS	-0.42 ± 1.91	-0.28 ± 2.28	-0.69 ± 1.27	-0.08 ± 0.75
Kilo (kg)	37.18 ± 21,27	33.96 ± 20.21	27.02 ± 14.50	32.15 ± 11.86
Kilo SDS	-1.68 ± 2.05	-2.05 ± 2.81	-2.50 ± 1.32	-0.14 ± 0.76

SDS: Standart Deviasyon Skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 19. Kilo SDS Değerlerinin Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı

Kilo SDS- Grup Karşılaştırma	Evre 3-4 KBH (n:27)	Hemodiyaliz (n:12)	Periton Diyalizi (n:25)	Kontrol (n:25)	P
Normal SDS (-2 ve +2 arası) n (%)	14 (%26.9)	5 (%9.6)	8 (%15.4)	25 (%48.1)	0.001
Düşük SDS (-2 ve -2.5) n (%)	3 (%50)	1 (%16.7)	2 (%33.3)	-	
Çok düşük SDS (< 2.5) n (%)	9 (%31)	5 (%17.2)	15 (%51.7)	-	
Yüksek SDS (+2 ve +2.5 arası) n (%)	-	1 (%100)	-	-	
Çok yüksek SDS (> +2,5) n (%)	1 (%100)	-	-	-	

SDS: Standart Deviasyon Skoru, n: Kişi sayısı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

Tablo 20. Boy SDS Değerlerinin Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Dağılımı

Boy SDS- Grup Karşılaştırma	Evre 3-4 KBH (n:27)	Hemodiyaliz (n:12)	Periton Diyalizi (n:25)	Kontrol (n:25)	P
Normal SDS (-2 ve +2 arası) n(%)	12 (%26.1)	4 (%8.7)	5 (%10.9)	25 (%28.1)	0.001
Düşük SDS (-2 ve -2.5 arası) n(%)	6 (%54.5)	1 (%9.1)	4 (%36.4)	-	
Çok düşük SDS (< 2.5) n(%)	9 (%28.1)	7 (%21.9)	16 (%50)	-	

SDS: Standart Deviasyon Skoru, n: Kişi sayısı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

Hasta ve kontrol gruplarında, Boy, VKİ ve kilo SDS değerleri ile serum eser element düzeylerinin ilişkisi değerlendirildiğinde;

Evre 3-4 KBH grubunda boy SDS değerleri ile Zn düzeyi arasında orta şiddette negatif yönde ($p=0.025$), VKİ SDS değerleri ile Cr düzeyi arasında zayıf pozitif yönde ($p=0.049$) anlamlı bir ilişki saptandı. Ancak, boy SDS değerleri ile Cu, Cr, Ni, Se, Pb düzeyleri arasında, VKİ SDS değerleri ile Zn, Cu, Ni, Se, Pb düzeyleri arasında ve kilo

SDS değerleri ile Zn, Cu, Cr, Ni, Se, Pb düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Evre 3-4 KBH Grubunda Boy-Kilo-VKİ SDS ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

Evre 3-4 KBH(n:27)	Boy SDS		VKİ SDS		Kilo SDS	
	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	-0.432	0.025*	-0.067	0.740	-0.261	0.188
Bakır (Cu)	0.287	0.146	0.296	0.134	0.332	0.091
Krom (Cr)	0.133	0.507	0.383	0.049*	0.376	0.053
Nikel (Ni)	0.169	0.399	0.035	0.863	0.097	0.629
Selenyum (Se)	0.189	0.346	0.236	0.237	0.125	0.534
Kurşun (Pb)	0.288	0.145	0.279	0.159	0.374	0.055

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart Deviasyon Skoru,
n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Hemodiyaliz grubunda boy SDS değerleri ile Cu düzeyi arasında pozitif yönde g  l  (p=0.015), VKİ ve kilo SDS değerleri ile Ni düzeyi arasında negatif yönde sırasıyla orta ve g  l  bir ilişki saptandı (Sırasıyla; p=0.040, p=0.024). Ancak, boy SDS

değerleri ile Zn, Cr, Ni, Se, Pb düzeyleri arasında, VKİ ve kilo SDS değerleri ile Zn, Cu, Cr, Ni, Se, Pb düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 22).

Tablo 22. Hemodiyaliz Grubunda Boy-Kilo-VKİ SDS ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

HD (n:12)	Boy SDS		VKİ SDS		Kilo SDS	
	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	0.000	1.000	-0.252	0.430	-0.168	0.602
Bakır (Cu)	0.678	0.015*	-0.266	0.404	0.140	0.665
Krom (Cr)	-0.196	0.542	-0.350	0.265	-0.301	0.342
Nikel (Ni)	-0.340	0.280	-0.599	0.040*	-0.644	0.024*
Selenyum (Se)	-0.056	0.863	-0.531	0.075	-0.259	0.417
Kurşun (Pb)	-0.035	0.914	0.357	0.255	0.252	0.430

HD: Hemodiyaliz, VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart Deviasyon Skoru,
n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Periton diyalizi grubunda boy, VKİ ve kilo SDS değerleri ile Zn, Cu, Cr, Ni, Se, Pb düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. Periton Diyaliz Grubunda Boy-Kilo-VKİ SDS ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

PD (n:25)	Boy SDS		VKİ SDS		Kilo SDS	
	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	0.159	0.447	-0.301	0.144	0.162	0.440
Bakır (Cu)	-0.247	0.234	0.333	0.104	0.220	0.290
Krom (Cr)	0.131	0.533	0.015	0.942	-0.102	0.626
Nikel (Ni)	0.177	0.398	-0.040	0.849	-0.159	0.449
Selenyum (Se)	0.113	0.591	-0.195	0.350	0.192	0.357
Kurşun (Pb)	-0.267	0.197	0.103	0.624	0.034	0.870

PD: Periton diyalizi, VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart Deviasyon Skoru,
n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Kontrol grubunda VKİ ve kilo SDS değerleri ile Zn düzeyi arasında pozitif yönde sırasıyla güçlü ve orta anlamlı bir ilişki saptandı (Sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.007$) (Tablo 24). Ancak VKİ ve kilo SDS değerleri ile Cu, Cr, Ni, Se, Pb düzeyleri arasında ve boy SDS değerleri ile Zn, Cu, Cr, Ni, Se, Pb düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24. Kontrol Grubunda Boy-Kilo-VKİ SDS ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

Kontrol (n: 25)	Boy SDS		VKİ SDS		Kilo SDS	
	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	0.163	0.435	0.729	0.001*	0.528	0.007*
Bakır (Cu)	0.216	0.300	0.132	0.531	0.127	0.545
Krom (Cr)	0.223	0.283	-0.016	0.940	-0.059	0.781
Nikel (Ni)	-0.023	0.914	0.061	0.772	-0.062	0.767
Selenyum (Se)	-0.001	0.996	0.227	0.276	0.100	0.635
Kurşun (Pb)	0.112	0.594	0.216	0.300	0.169	0.418

VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart Deviasyon Skoru

n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Hasta ve kontrol gruplarında yaş ile serum eser element düzeylerinin ilişkisi değerlendirildiğinde;

Evre 3-4 KBH, PD ve kontrol grubunda yaş ile Zn, Cu, Cr, Ni, Se, Pb düzeyleri arasında, HD grubunda yaş ile Zn, Cu, Cr, Se, Pb düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Sadece HD grubunda yaş ile Ni düzeyi arasında pozitif yönde güçlü anlamlı ilişki saptandı (p=0.007) (Tablo 25).

Tablo 25. Çalışma Gruplarında Yaş ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

Yaş-Eser Element	Evre 3-4 KBH (n: 27)		HD (n:12)		PD (n:25)		Kontrol (n:25)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	0.116	0.565	-0.074	0.818	-0.030	0.885	-0.129	0.538
Bakır (Cu)	-0.048	0.813	-0.219	0.493	-0.151	0.472	-0.153	0.466
Krom (Cr)	0.104	0.605	0.492	0.104	-0.005	0.980	0.005	0.981
Nikel (Ni)	0.166	0.409	0.727	0.007*	-0.121	0.564	0.231	0.266
Selenyum (Se)	0.248	0.213	0.283	0.372	-0.065	0.759	0.085	0.687
Kurşun (Pb)	0.046	0.820	-0.241	0.451	-0.021	0.920	-0.125	0.551

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, HD: Hemodiyaliz, PD: Periton diyalizi,
n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Tüm hasta ve kontrol gruplarında yaş ve antropometrik değerler ile eser element düzeylerinin ilişkisi genel eğilimi belirlemek için grup ayırımı yapmadan da karşılaştırıldı;

Cu ile yaş arasında negatif yönde zayıf anlamlı ilişki saptandı ($p=0.035$). Cu ile Boy SDS ve kilo SDS düzeyi arasında sırasıyla pozitif yönde orta ve zayıf ilişki saptandı ($p=0.0001$). Cu ile VKİ SDS arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Pb ile VKİ SDS arasında pozitif yönde zayıf ilişki saptandı ($p=0.032$); Pb ile yaş, boy SDS ve kilo SDS arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yaş ve antropometrik değerler ile Zn, Cr, Ni, Se arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 26. Tüm Hastalarda Yaş ve Antropometrik Değerler ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

	Yaş (n:89)		Boy SDS (n:89)		Kilo SDS (n:89)		VKİ SDS (n:89)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	-0.031	0.773	-0.096	0.373	-0.053	0.621	-0.068	0.525

Bakır (Cu)	-0.223	0.035*	0.432	0.0001*	0.369	0.0001*	0.205	0.054
Krom (Cr)	0.068	0.526	0.056	0.603	0.049	0.648	0.049	0.646
Nikel (Ni)	0.129	0.227	0.062	0.565	-0.085	0.428	-0.063	0.557
Selenyum (Se)	0.080	0.454	0.110	0.303	0.111	0.302	0.055	0.609
Kurşun (Pb)	-0.059	0.586	-0.029	0.785	0.178	0.095	0.228	0.032*

VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart Deviasyon Skoru

n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Hasta gruplarında laboratuvar değerleri ile eser element düzeyleri arasında ilişki karşılaştırıldı;

Tüm hasta gruplarında GFR, kreatinin, albumin, Ferritin, ANS, ALS ve TG ile Zn, Cu, Cr, Ni, Se, Pb düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 27,28,29).

Evre 3-4 KBH grubunda Hb ile Se arasında pozitif yönde orta şiddetli ($p=0.023$) ve Fe ile Cr arasında pozitif yönde orta şiddetli ($p=0.012$) bir ilişki saptandı. Ancak Ca, P, CaxP, TK, PTH ile Zn, Cu, Cr, Ni, Se, Pb düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 27-28-29).

Hemodiyaliz grubunda P, CaxP ve TK düzeyleri ile Cu arasında negatif yönde güçlü anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.031$, $p=0.017$). Ancak Ca, Hb, Fe, Ferritin ve PTH ile Zn, Cu, Cr, Ni, Se, Pb düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 30-31-32).

Periton diyalizi grubunda P ve Ca x P ile Ni düzeyleri arasında pozitif yönde sırasıyla güçlü ve orta şiddetli anlamlı ilişki (Sırasıyla, $p=0.001$, $p=0.003$), PTH ile Cu, ve Pb arasında negatif yönde, Ni arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı ilişki (Sırasıyla; $p=0.030$, $p=0.005$, $p=0.039$) saptandı. Ancak, Ca, TK, Hb, Fe ile Zn, Cu, Cr, Ni, Se, Pb düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 33-34-35).

Tablo 27. Evre 3-4 KBH Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 1

Evre 3-4 KBH (n: 27)	GFH		Kreatinin		Albümin		Kalsiyum (Ca)		Fosfor (P)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p

Çinko (Zn)	-0.117	0.560	-0.009	0.964	-0.340	0.082	-0.374	0.054	-0.083	0.681
Bakır (Cu)	0.236	0.236	-0.067	0.740	0.069	0.732	-0.078	0.700	-0.244	0.220
Krom (Cr)	0.037	0.855	0.199	0.319	0.018	0.929	0.192	0.338	-0.152	0.450
Nikel (Ni)	0.042	0.835	0.241	0.227	0.149	0.460	0.089	0.657	-0.244	0.262
Selenyum (Se)	0.125	0.502	0.129	0.52	-0.021	0.918	-0.076	0.706	-0.229	0.250
Kurşun (Pb)	0.255	0.200	-0.079	0.696	0.110	0.583	0.127	0.527	0.057	0.777

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, GFH: Glomeruler filtrasyon hızı,
n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı

Tablo 28. Evre 3-4 KBH Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 2

Evre 3-4 KBH (n: 27)	Ca x P		Total Kolesterol		Trigliserid		Hemogloblin (Hb)		Demir (Fe)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	-0.149	0.457	0.189	0.377	0.048	0.824	-0.247	0.215	-0.289	0.144
Bakır (Cu)	-0.071	0.727	-0.061	0.776	0.091	0.673	0.105	0.603	0.173	0.389
Krom (Cr)	-0.006	0.976	0.334	0.111	0.356	0.087	0.339	0.929	0.478	0.012 *

Nikel (Ni)	-0.105	0.603	-0.033	0.877	0.357	0.087	0.206	0.301	0.349	0.075
Selenyum (Se)	-0.189	0.344	-0.206	0.355	0.29	0.169	0.436	0.023*	0.312	0.113
Kurşun (Pb)	0.213	0.287	-0.038	0.859	0.218	0.306	0.008	0.969	0.324	0.099

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı,

n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Tablo 29. Evre 3-4 KBH Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 3

Evre 3-4 KBH (n: 27)	ANS		ALS		Ferritin		PTH	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	0.053	0.792	0.151	0.451	-0.193	0.335	-0.051	0.802
Bakır (Cu)	-0.158	0.431	-0.087	0.667	-0.103	0.609	-0.227	0.254
Krom (Cr)	-0.135	0.502	-0.185	0.354	0.126	0.533	0.068	0.735
Nikel (Ni)	0.306	0.120	-0.012	0.954	-0.082	0.685	-0.085	0.674

Selenyum (Se)	0.296	0.134	-0.038	0.851	-0.274	0.166	-0.057	0.776
Kurşun (Pb)	0.053	0.792	0.151	0.451	-0.128	0.524	-0.270	0.173

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ANS: Mutlak nötrofil sayısı, ALS: Mutlak lenfosit sayısı,
PTH: Parathormon, n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı



Tablo 30. Hemodiyaliz Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 1

HD (n:12)	GFH		Kreatinin		Albümin		Kalsiyum (Ca)		Fosfor (P)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	-0.109	0.736	0.028	0.931	-0.014	0.965	-0.168	0.601	0.025	0.939
Bakır (Cu)	0.046	0.888	-0.203	0.527	0.132	0.683	-0.035	0.914	-0.766	0.004*
Krom (Cr)	0.323	0.306	0.063	0.846	0.388	0.213	0.385	0.216	0.246	0.441
Nikel (Ni)	0.387	0.214	-0.007	0.983	0.210	0.512	-0.102	0.753	0.118	0.715
Selenyum (Se)	0.488	0.108	-0.130	0.688	-0.246	0.442	-0.403	0.194	0.042	0.896
Kurşun (Pb)	-0.053	0.871	0.123	0.704	-0.509	0.091	0.028	0.931	0.165	0.608

HD: Hemodiyaliz, GFH: Glomeruler filtrasyon hızı,

n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Tablo 31. Hemodiyaliz Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 2

HD (n: 12)	Ca x P		Total Kolesterol		Trigliserid		Hemoglobin (Hb)		Demir (Fe)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	-0.049	0.880	0.000	1.000	-0.028	0.931	-0.364	0.245	0.282	0.401
Bakır (Cu)	-0.622	0.031 *	-0.671	0.017 *	-0.343	0.276	0.168	0.602	0.227	0.502
Krom (Cr)	0.448	0.145	0.203	0.527	0.112	0.729	-0.140	0.665	-0.245	0.467
Nikel (Ni)	0.140	0.664	0.263	0.409	0.112	0.729	-0.221	0.491	-0.264	0.432
Selenyum (Se)	0.042	0.897	-0.294	0.354	-0.203	0.527	-0.168	0.602	0.109	0.750
Kurşun (Pb)	0.266	0.404	0.147	0.649	0.294	0.354	-0.538	0.071	0.355	0.285

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı,

n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Tablo 32. Hemodiyaliz Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 3

HD (n:12)	ANS		ALS		Ferritin		PTH	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	-0.368	0.240	0.070	0.829	0.266	0.404	0.309	0.355
Bakır (Cu)	0.364	0.244	0.042	0.897	0.063	0.846	0.582	0.060
Krom (Cr)	0.046	0.888	0.217	0.499	0.063	0.846	-0.427	0.190
Nikel (Ni)	-0.198	0.537	0.056	0.863	0.175	0.586	-0.296	0.377
Selenyum (Se)	-0.396	0.203	-0.203	0.527	0.357	0.255	-0.127	0.709
Kurşun (Pb)	-0.368	0.240	0.070	0.829	0.301	0.342	0.018	0.958

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ANS: Mutlak nötrofil sayısı, ALS: Mutlak lenfosit sayısı, PTH: Parathormon, n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı

Tablo 33. Periton Diyalizi Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 1

PD (n:25)	GFH		Kreatinin		Albümin		Kalsiyum (Ca)		Fosfor (P)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	0.159	0.447	-0.123	0.558	-0.316	0.124	-0.280	0.175	0.137	0.515
Bakır (Cu)	-0.227	0.275	-0.058	0.781	0.134	0.523	0.122	0.563	0.171	0.415
Krom (Cr)	-0.059	0.778	0.103	0.623	0.044	0.835	-0.161	0.443	0.331	0.106
Nikel (Ni)	0.232	0.265	-0.122	0.562	-0.292	0.157	-0.282	0.173	0.633	0.001*
Selenyum (Se)	0.103	0.624	-0.306	0.137	0.161	0.443	0.195	0.350	-0.102	0.628
Kurşun (Pb)	-0.084	0.691	-0.052	0.805	0.219	0.292	0.276	0.182	0.020	0.924

PD: Periton diyalizi,GFH: Glomeruler filtrasyon hızı,

n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Tablo 34. Periton Diyalizi Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 2

PD (n:25)	Ca x P		Total Kolesterol		Trigliserid		Hemoglobin (Hb)		Demir (Fe)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	0.019	0.927	0.349	0.485	0.349	0.095	-0.233	0.263	-0.298	0.148
Bakır (Cu)	0.358	0.358	0.281	0.183	-0.171	0.426	0.153	0.465	0.176	0.401
Krom (Cr)	0.299	0.146	-0.028	0.897	-0.342	0.102	0.089	0.673	0.112	0.593
Nikel (Ni)	0.592	0.003 *	-0.260	0.221	-0.358	0.086	-0.190	0.362	0.091	0.667
Selenyum (Se)	-0.010	0.962	-0.062	0.773	-0.066	0.759	0.018	0.932	-0.014	0.946
Kurşun (Pb)	0.090	0.668	0.128	0.553	-0.235	0.269	0.047	0.822	0.037	0.859

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı,

n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Tablo 35. Periton Diyalizi Grubunda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 3

PD (n:25)	ANS		ALS		Ferritin		PTH	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	-0.145	0.490	0.182	0.385	0.037	0.861	0.277	0.18
Bakır (Cu)	0.189	0.367	0.081	0.700	0.123	0.558	-0.434	0.030*
Krom (Cr)	-0.050	0.811	0.243	0.242	-0.231	0.267	0.303	0.141
Nikel (Ni)	-0.210	0.313	0.074	0.727	0.058	0.784	0.545	0.005*
Selenyum (Se)	0.181	0.386	0.141	0.500	0.154	0.463	-0.174	0.406
Kurşun (Pb)	-0.145	0.490	0.182	0.385	0.226	0.278	-0.415	0.039*

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ANS: Mutlak nötrofil sayısı, ALS: Mutlak lenfosit sayısı, PTH: Parathormon, n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Kontrol grubunda bakılan laboratuvar değerlerinin eser element ile ilişkisi değerlendirildi;

Kontrol grubunda serum kreatinin ve Hb ile Zn, Cu, Cr, Ni, Se, Pb düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sadece GFH değeri ile Ni düzeyi arasında negatif yönde ($p=0.016$) ve albümin ile Se düzeyi arasında pozitif yönde orta şiddette anlamlı ilişki saptandı ($p=0.007$). Ancak, GFR değeri ile Zn, Cu, Cr, Se, Pb düzeyleri arasında ve albumin ile Zn, Cu, Cr, Ni, Pb arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 36).

Tablo 36. Kontrol Grubunda GFH, Kreatinin, Albumin ve Hemogloblin ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

Kontrol (n:25)	GFH		Kreatinin		Albümin		Hemogloblin (Hb)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	-0.110	0.601	-0.025	0.904	0.028	0.895	-0.073	0.727
Bakır (Cu)	0.072	0.734	-0.186	0.373	-0.012	0.953	-0.158	0.451
Krom (Cr)	-0.324	0.115	0.193	0.356	0.032	0.879	-0.015	0.944
Nikel (Ni)	-0.476	0.016 *	0.356	0.080	0.230	0.270	0.266	0.199
Selenyum (Se)	0.246	0.237	-0.069	0.742	0.526	0.007 *	0.285	0.167
Kurşun (Pb)	0.075	0.720	-0.193	0.355	0.226	0.278	0.146	0.487

GFH: Glomeruler filtrasyon hızı

n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Tüm hasta ve kontrol gruplarında laboratuvar değerleri ile eser element düzeyleri arasında ilişki gruplar ayrılmadan da karşılaştırıldı;

Zn ile albümin, kalsiyum ve Hb düzeyleri arasında negatif yönde zayıf anlamlı ilişki saptandı (Sırasıyla; $p=0.032$, $p=0.013$, $p=0.048$). Diğer laboratuvar değerleri ile Zn arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Cu ile GFH, albümin, Hb ve ALS düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf ilişki saptandı (Sırasıyla; $p=0.0001$, $p=0.027$, $p=0.001$, $p=0.031$), kreatinin ile negatif yönde orta şiddette anlamlı ilişki saptandı ($p=0.0001$). Diğer laboratuvar değerleri ile Cu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Se ile Hb düzeyi arasında pozitif yönde zayıf ilişki saptandı ($p=0.025$); Diğer laboratuvar değerleri ile Se arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Pb ile Fe arasında pozitif, PTH arasında negatif yönde zayıf ilişki saptandı (Sırasıyla; $p=0.049$, $p=0.015$). Diğer laboratuvar değerleri ile Pb arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Cr ve Ni ile laboratuvar değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 37-38-39).

Tablo 37. Tüm Katılımcılarda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 1

	GFH (n:89)		Kreatinin (n:89)		Albümin (n:89)		Kalsiyum(Ca) (n:64)		Fosfor (P) (n:64)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	-0.062	0.562	0.036	0.737	-0.228	0.032 *	-0.311	0.013 *	0.048	0.704
Bakır (Cu)	0.375	0.001 *	-0.412	0.001 *	0.234	0.027 *	0.116	0.360	-0.116	0.363
Krom (Cr)	-0.070	0.512	0.121	0.257	0.104	0.332	0.057	0.657	0.131	0.301
Nikel (Ni)	0.047	0.663	0.011	0.919	0.084	0.431	-0.105	0.408	0.204	0.106
Selenyum (Se)	0.151	0.158	-0.130	0.224	0.165	0.122	0.003	0.980	-0.119	0.350
Kurşun (Pb)	-0.052	0.629	0.033	0.757	-0.038	0.721	0.165	0.194	0.035	0.786

GFH: Glomeruler filtrasyon hızı, Hb: Hemoglobin,

n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Tablo 38. Tüm Katılımcılarda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 2

	Ca x P (n:64)		Total Kolesterol (n:64)		Trigliserid (n:64)		Hemoglobin (Hb) (n:89)		Demir (Fe) (n:64)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	-0.028	0.828	0.126	0.337	0.147	0.262	-0.210	0.048*	-0.194	0.128
Bakır (Cu)	-0.008	0.950	0,000	0.998	-0.027	0.835	0.360	0.001*	0.162	0.203
Krom (Cr)	0.159	0.210	0.103	0.434	0.127	0.333	0.026	0.811	0.194	0.127
Nikel (Ni)	0.188	0.137	-0.058	0.662	0.084	0.521	0.059	0.582	0.153	0.233
Selenyum (Se)	-0.067	0.599	-0.147	0.262	0.027	0.836	0.237	0.025*	0.137	0.284
Kurşun (Pb)	0.123	0.335	0.025	0.852	0.042	0.748	-0.070	0.517	0.249	0.049*

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı,

n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Tablo 39. Tüm Katılımcılarda Laboratuvar Değerleri ile Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi - 3

PD (n:25)	ANS (n:89)		ALS (n:89)		Ferritin (n:64)		PTH (n:64)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Çinko (Zn)	-0.018	0.867	0.154	0.149	0.085	0.503	0.211	0.097
Bakır (Cu)	-0.015	0.886	0.228	0.031*	-0.046	0.715	-0.169	0.185
Krom (Cr)	-0.018	0.870	0.025	0.816	0.010	0.936	0.126	0.325
Nikel (Ni)	0.033	0.760	0.016	0.882	0.043	0.735	0.171	0.181
Selenyum (Se)	0.115	0.282	0.142	0.186	-0.091	0.473	-0.130	0.311
Kurşun (Pb)	0.034	0.749	-0.081	0.448	0.032	0.805	-0.304	0.015*

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ANS: Mutlak nötrofil sayısı, ALS: Mutlak lenfosit sayısı, PTH: Parathormon, n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı, * 0,05 düzeyinde anlamlı

Diyaliz yapan hastaların diyaliz süresi ve eser element düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi; Ortalama 13.16±12.35 gün HD ve 31.14±25.79 gün PD yapan hastaların

diyaliz süresi ile eser element düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 40).

Tablo 40. Diyaliz Süreleri İle Eser Element Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

	HD (n:12)		PD (n:25)	
	r	p	r	p
Çinko (Zn)	0.193	0.547	-0.206	0.323
Bakır (Cu)	0.148	0.647	0.164	0.434
Krom (Cr)	-0.344	0.273	0.206	0.324
Nikel (Ni)	0.164	0.611	0.355	0.082
Selenyum (Se)	0.039	0.905	-0.192	0.357
Kurşun (Pb)	-0.232	0.468	-0.047	0.822

HD: Hemodiyaliz, PD: Periton diyalizi

n: Kişi sayısı, r: Spearman rank korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Hemodiyaliz ve periton diyalizi yapan KBH hastalarında eser elementlerin düzeyleri ile ilgili yayınlanmış makalelerin çoğu yetişkin yaş grubunu içermektedir (58-63). Kronik böbrek hastalığı olan pediatrik hastalarla ilgili literatür azdır ve bu nedenle KBH'li çocuklarda eser elementlerin gereksinimleri ve takviye ihtiyaçları hakkında çok az şey bilinmektedir (64-68). Ek olarak, çalışmaların çoğu güncel değildir ve kitle spektrometresi kullanan yöntemlerde kaydedilen ilerlemeler, KBH'lı hastalarda eser elementler hakkında daha doğru sonuçlar sağlayabilir. Hemodiyaliz veya PD ile tedavi edilen SDBH hastaları dışında klinik uygulamada anormal eser element seviyeleri nadiren görülür (69,73). Bu hastalarda, eser element seviyelerindeki anormalliklere; ilaçlar, üremik durum, diyaliz süreci ve diyaliz için kullanılan suyun kalitesi neden olabilir. Ayrıca azalmış eritropoietin ve altta yatan hastalık süreçleri ile ilişkili anemi ve böbrek yetmezliğiyle ilişkili metabolik değişiklikler de neden olabilir (69-72). Diyaliz sırasında, plazma suyunun ve diyalizatın yarı geçirgen bir zar boyunca dengelenmesi, diyaliz sıvısındaki kirlilikler nedeniyle vücutta bazı eser elementlerin birikmesine yol açabilir (64). Eser elementler kandan uzaklaştırıldığı ve diyalizata aktarıldığı için diyalizden kaynaklanan eksiklikler de olabilir (64). Hemodiyaliz hastaları çok yüksek miktarda diyalizata (300 L / hafta) maruz kalır ve bu nedenle kaynak suda bulunan toksik maddeleri biriktirebilir. Periton diyalizi hastaları daha düşük hacimlerde diyalizata maruz kalmaktadır. Bununla birlikte, periton diyalizat sıvısında artan protein kaybı nedeniyle, proteine bağlı eser elementlerde eksiklik riski vardır (74). Ancak, kronik böbrek hastalarının rutin izlemlerinde eser element düzeylerinin takibi yapılmamaktadır.

Çalışmamızda çocukluk çağı kronik böbrek hastalarında temel eser elementlerden Zn, Cu, Se, Mn ile toksik olabilecek Cd, Ni, Cr, Pb düzeylerini ve bu eser elementlerin antropometrik ölçümler ile biyokimyasal ve hematolojik parametrelerle ilişkisini inceledik.

Çinko en önemli mikro besinlerden biridir ve eksikliği dünya genelinde yaygındır. Gelişememe, dermatit ve enflamatuvar hastalık çinko eksikliğinin en sık görülen pediatrik şikayetleridir (32). Kronik böbrek hastaları çinko eksikliği açısından daha yüksek risk altındadır ve hemodiyaliz hastalarının %78 kadarında eksiklik vardır (34).

Esfahani ve ark. 2006 yılında çocukluk çağı kronik böbrek hastalığında bakır ve çinko düzeyini araştırdığı çalışmada, katılımcıları kontrol grubu (n=30), hemodiyaliz hastaları (n=40) ve destek tedavisi (n=31) olarak 3 gruba ayırmış. Serum eser element düzeyleri proton kaynaklı X-Ray emisyonu (PIXE) yöntemi ile analiz edilmiş. Serum Zn düzeyi hemodiyaliz hastalarında diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmış ($p<0.001$). Kontrol grubu ve destek tedavisi alanlar arasında fark bulunmamış ($p=1.000$) (2). Esmaili ve ark. (1) 2019 yılında çocukluk çağı kronik böbrek hastalığında bakır, çinko, selenyum ve kurşun düzeyini araştırmışlar. Çalışmada katılımcıları hemodiyaliz hastaları (n=63), periton diyalizi (n=45) yapan grup, destek tedavisi alan grup (n=14) ve kontrol grubu (n=78) olarak 4 gruba ayırmış. Serum eser element düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometresi yöntemi ile analiz edilmiş. Zn düzeyi hemodiyaliz hastalarında kontrol grubuna ve destek tedavisi alan KBH'lere kıyasla anlamlı olarak düşük saptanmış ($p<0.001$). Periton diyalizi yapan grupta da, destek tedavisi ve kontrol gruplarına kıyasla Zn düzeylerinde anlamlı olarak düşüklük saptanmış (Sırasıyla; $p<0.05$, $p<0.001$). Çalışmamızda serum Zn medyan değeri; kontrol grubunda, 72.7 $\mu\text{g/dl}$ (64.1- 86.5); evre 3-4 KBH'lerde, 70.8 $\mu\text{g/dl}$ (62.9- 88); hemodiyaliz hastalarında, 82.95 $\mu\text{g/dl}$ (60.45- 107.05); periton diyalizi hastalarında, 77.4 $\mu\text{g/dl}$ (68.1- 89.1) olarak saptandı. Zn düzeyi, hemodiyaliz hastalarında diğer gruplara kıyasla yüksek olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.881$).

Çinko eksikliği kısa boy, düşük ağırlık ve iştahsızlığa yol açabilir (75). Arvanitidou ve ark. (76) 2006 yılında yaptığı çalışmada serum Zn ile boy arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuş ($p=0.001$). Bununla birlikte VKİ ile Zn arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmış ($p=0.011$). Latinen ve ark. (77) tarafından 1989'da çocuk ve adolesanların büyümesinde Zn ve Cu'nun etkisini araştırdıkları çalışmalarında 9-15 yaş arasında Zn ve vücut ağırlığı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmış ($p<0.05$). Zn ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkileri inceleyen farklı çalışmalarda da

benzer sonuçlar elde edilmiş (78-80). Çalışmamızda sadece evre 3-4 KBH grubunda boy SDS ile Zn arasında negatif yönde orta dereceli bir ilişki ($r=-0.432$, $p=0.025$) ve kontrol grubunda ise Zn ile VKİ SDS ve kilo SDS arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki saptandı (Sırasıyla, $r=0.729$, $p=0.0001$; $r=0.528$, $p=0.007$). Yani sadece sağlam çocuklarda VKİ ve kilo SDS değeri arttıkça Zn değerinin de arttığı görüldü; Diğer gruplarda anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Sağlıklı çocuklarda yaş ve Zn düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler bulan çalışmalar olduğu gibi (81-83), bu ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (84). Çalışmamızda ise hasta ve kontrol gruplarında yaş ile Zn arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Kronik böbrek hastalığında fonksiyonel nefron sayısında azalmaya bağlı olarak hiperfosfatemi meydana gelir. Hiperfosfatemiye bağlı olarak 1-alfa hidroksilaz aktivitesi azalır ve hipokalsemi gelişir (6). KBH’de gelişen hipokalsemiyi düzeltmek için PTH düzeyi artar (6). Chen ve ark. (85) 2005 yılında kronik böbrek hasarı olan fareler üzerinde yaptığı çalışmada, artmış PTH düzeyinin ekstrarenal atılımı ve karaciğer uptake’ini arttırarak serum Zn düzeyinde azalmaya neden olduğunu tespit etmişler. El Tayeb ve ark. (86) tarafından yapılan çalışmada çocuklarda hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki PTH ve Zn ilişkisi araştırılmış. Hemodiyaliz yapan grupta Zn düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu ($p<0.05$) ve PTH düzeyi ile Zn arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğu saptanmış ($r=-0.041$, $p<0.05$). Çalışmamızda hasta gruplarında Zn ile Ca, P ve $Ca \times P$, PTH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Literatürde kronik böbrek hastalarında Zn ile Ca, P ve $Ca \times P$ çarpımı ($Ca \times P$) arasındaki korelasyonu inceleyen çalışmalara rastlanmadı.

Diyetle alınan çinkonun günlük 2.5-5.5 mg’ı gastrointestinal sistemden atılır. Böbrekten kayıp ise tubuler sekresyon ile sabit miktarda olup, 300-700 mcg/gün’dür (87). Esmaeilli ve ark. (1) 2019 yılında yaptıkları çalışmada kreatinin ile Zn arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulunmuş ($r=-0.245$, $p<0.001$). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında Zn ile GFH ve kreatinin arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p<0.05$).

Normal insan kanındaki çinkonun %75-88’i eritrositlerde, %12-22’si plazmada, %3’ü ise lökositlerde bulunur. Plazmadaki çinkonun %80’i albümine ve %15’i makroglobüline bağlı olarak bulunur (88). Bates ve ark. (89) 1981 yılında çocuk ve

erişkinlerde yaptığı çalışmada Zn eksikliği ile albümin düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptamış ($p<0.001$). Ancak bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında albümin ile Zn düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisine çinko eksikliğinin eşlik ettiği gösterilmiş (88-90). Arcagök ve ark. (91) tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada çocukluk çağında demir eksikliği anemisinin kan çinko düzeyi ile ilişkisi incelenmiş; Fe ile Zn arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmış ($r=0.244$, $p=0.015$); Ancak ferritin ve Hb ile Zn arasında anlamlı ilişki saptanmamış ($p>0.05$). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında Hb, Fe ve ferritin ile Zn arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

HD hastalarında morbidite ve mortaliteyi araştıran bazı çalışmalar yetersiz beslenen HD hastalarında çinko ve serum kolesterol konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösterirken (92), bu ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalara da rastlanmıştır (92,93). Çalışmamızda da hasta gruplarında Zn düzeyi ile TK ve TG arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Bakır, bitkilerde ve hayvanlarda önemli bir eser elementtir. Yapısında bakır bulunduran proteinler biyolojik elektron taşınmasında ve oksijen taşınmasında çeşitli rollere sahiptir. Bakır eksikliği anemi ve nötropeniye neden olabilir (27). Proteine bağlı olmayan bakır iyonları, biyolojik makromoleküllere zarar veren reaktif oksijen türleri yaratarak toksiktir (28).

Çalışmamızda, serum Cu medyan değeri; kontrol grubunda, 178 $\mu\text{g/dl}$ (135.2 -270.3); evre 3-4 KBH'lerde, 129.4 $\mu\text{g/dl}$ (108.6 -139.1); hemodiyaliz hastalarında, 106.35 $\mu\text{g/dl}$ (96.25 -130.5); periton diyalizi hastalarında, 135.4 $\mu\text{g/dl}$ (122.5 -144.4) olarak saptandı. Cu düzeyi, kontrol grubunda hasta gruplarına kıyasla yüksek saptandı ve bu fark anlamlıydı ($p=0.001$). Gruplar arasında Cu düzeyleri arasında Dunn testi ile yapılan kıyaslamada kontrol grubu ile hasta grupları arasında anlamlı farklar bulundu (HD – Kontrol, $p=0.001$; Evre 3-4 KBH – Kontrol, $p=0.001$; PD – Kontrol, $p=0.002$). Hasta gruplarının kendi içinde ise anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Esfahani ve ark.nın (2) 2006 yılındaki destek tedavisi alan KBH, HD olan ve kontrol grupları arasında yaptığı çalışmasında serum Cu düzeyleri ile gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiş. Ayrıca HD hastalarında Cu serum seviyeleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Kronik diyaliz hastalarında düşük (94) normal (95) veya yüksek (96) Cu

seviyeleri rapor edilmiştir. Farklı çalışmalardaki farklı sonuçlar, ortalama diyet bakır alımları, diyaliz prosedürleri, ilaç alımları ve diğer sağlık sorunlarının yaygınlığı ile açıklanabilir. Çalışmamızda Cu ölçme yöntemi olarak kullandığımız ICP-OES ile belirlenmiş referans değerleri olmadığı için Cu seviyesinin KBH gruplarında düşük olduğunu söyleyemesek de, kontrol grubuna göre düşük saptanması istatistiki olarak anlamlıydı. En iyi diyet bakır kaynakları arasında deniz ürünleri, organ etleri, bütün tahıllar, baklagiller ve çikolata yer alır (3). Çocuklara KBH döneminde uygulanan diyet nedeniyle, belki de bu hasta grubunun genel olarak bu besinlere ulaşmasındaki güçlük nedeniyle alım eksikliğinin olabileceğini düşündük. Ayrıca KBH etiolojisinde yer alan glomeruler hastalıklar ve ürolojik anormallikler sonucunda skarlı böbreklerde meydana gelen proteinüri nedeniyle de serum Cu konsantrasyonunda azalma olabileceğini, ayrıca HD hastalarında diyaliz için bakır bazlı membranların kullanılmamasının da bu sonuca katkı sağlayabileceğini düşündük. Son yıllarda, kronik böbrek yetmezliğinde ve kronik HD hastalarında oksidatif stres teorisini destekleyen bazı kanıtlar vardır. Bakır, çinko ve selenyum gibi reaktif oksijenin azaltılmasında önemli rol oynayan biyolojik enzimlerin bileşenlerinden biridir. Bu eser elementlerin düzeyleri KBH hastalarında azalır (97).

Arvanitidou ve ark. (76) 2006 yılında yaptığı çalışmada serum Cu ile boy arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuş ($p<0.001$). Cu ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamış ($p=0.075$). Latinen ve ark. (77) tarafından 1989 yılında yapılan çalışmada 9-15 yaş arası erkek ve kızlarda Cu ve vücut ağırlığı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmış ($p<0.010$). Çalışmamızda genel olarak korelasyon yaptığımızda Cu ile Boy SDS ve kilo SDS arasında pozitif ilişki saptandı (Sırasıyla; $r=0.432$, $p=0.0001$; $r=0.369$, $p=0.0001$). Grupları ayrı olarak değerlendirdiğimizde ise sadece hemodiyaliz grubunda boy SDS değerleri ile Cu düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0.678$, $p=0.015$). Diğer gruplarda boy SDS ile Cu arasında ve tüm gruplarda VKİ SDS ve kilo SDS arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Bakır seviyesinin yaşla ters orantılı olduğu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (98,99,100,101). Çalışmamızda genel olarak korelasyon yaptığımızda bu ters ilişki saptandı ($r=-0.223$, $p=0.035$). Ancak gruplar ayırarak baktığımızda Cu ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Bir insanın günlük diyetle 2-5 mg bakır aldığı gösterilmiştir. Bunun 0.6-1.6 mg (%32)'si absorbe edilir. 0.5-1.3 mg safra ile atılır, 0.1-0.3 mg direkt olarak barsaklara

geçer ve 0,01-0,1 mg/gün idrada atılır (102). Bakır serumda 2 fraksiyonda bulunur; %95 seruloplazmine, %5 ise albümine bağlı olarak bulunur (103). Demirin emilmesinde Cu'nun rolü vardır. Ferröz (+2) demirin ferrik (+3) duruma oksidasyonunda Cu iyonu içeren seruloplazmin rol oynar. Cu düzeyinin düşük olması bu nedenle demir emilimini bozabilir (104). Hegazy ve ark. (58) 2010 yılında çocuklarda eser element düzeyleri ile anemi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada ferritin ve Cu arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmış ($r=-0.257$, $p<0.05$); Ancak, Cu ile Hb ve Fe arasında ilişki saptanmamış. Ece ve arkadaşlarının (88) 1998 yılında yaptıkları çalışmada demir eksikliği olan çocuklarda Hb ile Cu düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmış ($r=-0.35$, $p<0.01$). Bizim çalışmamızda gruplara ayırmadan hematolojik değerler ile Cu arasındaki korelasyona baktığımızda sadece Hb ile pozitif ilişki saptandı ($r=0.360$, $p=0.001$). Ancak gruplara ayırarak baktığımızda serum Cu ile ANS, Hb, Fe ve Ferritin arasında ilişkiye rastlanmadı. Ayrıca serum Cu seviyesi ile laboratuvar değerlerini gruplar arasında karşılaştırdığımızda ANS, Hb, Fe ve Ferritin dışında serum kreatinin, albumin, Ca, TG arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Yapılan korelasyon testlerinde anlamlılık sadece HD grubunda Cu ile P ve Ca x P arasında (Sırasıyla; $r=-0.766$, $p=0.004$; $r=-0.622$, $p=0.031$), ayrıca TK arasında ($r=-0.671$, $p=0.017$) negatif yönde ilişki bulunurken, PD grubunda Cu ile PTH arasında negatif yönde ($p=-0.434$, $p=0.030$) ilişki saptandı.

Krom, üç değerlikli ve altı değerli bir form olarak bulunur. Üç değerlikli form iyi huylu gibi görünmektedir (22), ancak altı değerli form kanserojendir ve alerjik kontakt dermatite neden olabilir (23). Genel olarak toksik eser element olarak bilinir. Uzun süreli hemodiyalizdeki kronik böbrek yetmezliği hastalarında serum krom konsantrasyonunun önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (41). Çalışmamızda Serum Cr medyan değeri; kontrol grubunda, 101.7 $\mu\text{g/L}$ (91.3 -170.2); evre 3-4 KBH'lerde, 102.1 $\mu\text{g/L}$ (82.3 -140.2); hemodiyaliz hastalarında, 147.2 $\mu\text{g/L}$ (101.95 -191.65); periton diyalizi hastalarında, 101.7 $\mu\text{g/L}$ (91.3 -170.2) olarak saptandı. Krom düzeyi, hemodiyaliz hastalarında diğer gruplara kıyasla yüksek olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.458$). Bununla birlikte erişkin yaş grubunda Diyabalanage ve ark. (66) tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada, nedeni bilinmeyen KBH'lerde eser element düzeyleri araştırılmış. Saç ve tırnaktaki eser element düzeyleri, indüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS) yöntemiyle analiz

edilmiş. KBH ve kontrol grubunda saçta ve tırnakta bakılan Cr düzeylerinde anlamlı fark saptanmamış (Sırasıyla $p=0.976$, $p=0.320$). Krom düzeyi diyalizle kayıp nedeniyle düşük miktarda da olabilir. Pasko ve ark. sürekli böbrek replasman tedavisi alan beş pediatrik hasta vakasını incelediklerinde bakır, manganez, selenyum ve çinko kayıpları dışında krom kaybını da göstermiştir (105).

Kromun ana kaynağı, bu metalin diyaliz membranından geçtiği, kan dolaşımına girdiği ve serum proteinlerine, özellikle serum transferrine bağlanabileceği diyalizat sıvısıdır. Krom ve Fe metal iyonları arasındaki kimyasal benzerlikler nedeniyle, krom apo-transferine bağlanmak için demir ile rekabet edebilir. Bu nedenle, hem üretimi gibi ana demir metabolik yollarına müdahale edebilir (62-64). Ani ve ark. (61) 1992 yılında diyaliz hastalarında kromun demir metabolizması üzerine etkisi incelenmiş ve Cr ile Fe, ferritin ve hemoglobin arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmış (Sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.01$, $p < 0.01$). D'Haese ve ark. (60) tarafından 1999 yılında yapılan çalışmada son dönem böbrek yetmezliği hastalarında Cr ile Fe arasında anlamlı ilişki saptanmamış ($p > 0.05$). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında Cr ile Hb, Ferritin ve Fe arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Ayrıca serum Cr seviyesi ile laboratuvar değerlerini gruplar arasında karşılaştırdığımızda, serum Cr ile kreatinin, albumin, Ca, P, CaxP, PTH, TK ve TG arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Nikel diğer bir toksik olarak bilinen eser elementtir. Genel olarak, alerjik kontakt dermatite yol açmasıyla bilinir (24), ayrıca duman ve toz aracılı karsinogeneze neden olduğu bilinmektedir. Nikel, çeşitli çevre katmanlarında doğal dağılımı ve çeşitli endüstriyel ve ticari uygulamalarda kullanımı dahil çeşitli kaynaklara sahiptir. Su ve diyet alımı, nikelin en önemli alım yolunu oluştururken, tesadüfi toprak ve toz alımının karşılaştırılması çok düşüktür (37). Miyokard enfarktüsü, akut enfarkt, yanıklar ve hepatik siroz gibi nikelin metabolizmasını etkileyebilecek çeşitli hastalıklar vardır. Deriden maruz kalma, emilerek başka bir nikel kaynağı sunar ve nikel aşırı duyarlılığına neden olur. Nikel seviyelerinin yükselmesini açıklayan diğer nedenler arasında diyaliz, ilaçlar, implant ve protezler vardır (70). Yetişkinlerde HD hastalarında Ni birikimi gösterilmiştir (3).

Dranziowski ve ark. (74) 1984 yılında erişkin yaş grubunda yaptıkları çalışmaya 31 KBH, 71 sağlıklı gönüllü katılmış. Ni düzeyleri Perkin Elmer 603 atomik absorpsiyon spektrofometre yöntemiyle çalışılmış. Serum Ni düzeyi periton diyalizi yapan grupta,

destek tedavisi alan KBH'lere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ($p<0.001$). Wills ve ark. (69) 1985 yılında erişkin yaş grubunda yaptıkları çalışmada, 50 sağlıklı gönüllü ve 28 diyaliz hastası çalışmaya dahil edilmiş; Serum Ni düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış ($p<0.005$). Çalışmamızda serum Ni medyan değeri; kontrol grubunda, 46.3 $\mu\text{g/L}$ (36.2 -71.4); evre 3-4 KBH'lerde, 41.3 $\mu\text{g/L}$ (28.1 -75.9); hemodiyaliz hastalarında, 50 $\mu\text{g/L}$ (31.1 -72.1); periton diyalizi hastalarında, 41.2 $\mu\text{g/L}$ (36.4 -71.4) olarak saptandı. Ni düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.949$).

Literatürde çocuklarda Ni ile antropometrik değerleri karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Ancak yapılan bir yetişkin çalışmasında Jasim ve ark. (71) tarafından 2016 yılında 47 obez ve 24 sağlıklı erişkini içeren çalışmada, obez hastaların serumlarında nikel düzeyinin sağlıklılara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmış ($p<0.05$). Çalışmamızda kontrol ve hasta gruplarında Ni ile boy SDS, VKİ SDS, kilo SDS arasındaki korelasyon incelendiğinde, hemodiyaliz grubunda Ni ile VKİ SDS ve kilo SDS arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptandı (Sırasıyla; $r=-0.599$, $p=0.040$; $r=-0.644$, $p=0.024$). Yani HD grubunda kilo değerleri azaldıkça Ni düzeyinin arttığı saptandı. Ancak bu grupta Ni ile boy SDS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.280$). Ancak HD grup sayısı az olduğu için genel olarak bakıldığında ise bu korelasyon görülmemiştir ($p>0.05$). Diğer gruplarda Ni ile boy SDS, VKİ SDS, kilo SDS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde yaş ile serum Ni düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda kontrol ve hasta gruplarında Ni düzeyi ile yaş arasındaki korelasyon incelendiğinde sadece hemodiyaliz grubunda pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmış ($r=0.727$, $p=0.007$). Yani yaş arttıkça Ni düzeyi de artıyordu. Ancak HD grup sayısı az olduğu için genel olarak tüm grupları dahil edilerek bakıldığında ise bu korelasyon görülmemiştir ($p>0.05$).

Akciğer ve gastrointestinal sistemden absorbe olan olan nikelin atılması en fazla idrarla olur. Bunun yanı sıra salya ve ter ile de atılım meydana gelmektedir. Emilmeyen nikel, gastrointestinal sistemden gaita ile atılır (72). Dranziowski ve ark. (74) 1984 yılında erişkin yaş grubunda yaptıkları çalışmalarında, KBH ve sağlıklı gönüllülerde kreatinin ile Ni düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamış ($p>0.05$). Bizim çalışmada da gruplar arasında Ni ile GFR ve kreatinin arasında anlamlı ilişki

saptanmadı. Ayrıca diğ er laboratuvar değerleriyle birlikte değerlendirildiğinde sadece periton diyalizi grubunda Ni ile P, Ca x P (Sırasıyla; $r=0.633$, $p=0.001$; $r=0.592$, $p=0.003$) ve PTH değerleri ($r=0.545$, $p=0.005$) arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Yani PD grubunda P, Ca x P ve PTH düzeyi arttıķa Ni düzeyi de artıyordu. Ancak bu ilişki genel olarak tüm KBH gruplarında değerlendirildiğinde saptanamadı ($p>0.05$).

Nikelin serumdaki belirli protein ve amino asitlere ve plasenta dokusuna bağlı olduğu bilinmektedir, bu ligandlar vücuttaki nikelin transferinde ve dağılımında aktif bir role sahiptir. Serumdaki nikelin ana taşıyıcı proteini albümindir, ancak nikel $\alpha 2$ makroglobulin ve histidin ile ilişkilidir (73). Dranziowski ve ark. (74) 1984 yılında erişkin yaş grubunda yaptıkları çalışmalarında, KBH ve sağlıklı gönüllülerde albümin ile Ni düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamış ($p>0.05$). Çalışmamızda da sağlam ve hasta gruplarında albumin ile Ni arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Aynı şekilde Ni ile TK, TG arasındaki korelasyon incelendiğinde de anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Nikel, hematopoez süreçleri üzerinde önemli etkisi olan temel eser elementtir, eritropoetin üretimini ve hemoglobin sentezini stimüle eder (106). Anemik  ocukların kanında sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük nikel konsantrasyonları gözlenmiştir (107). Nikelin aynı zamanda demirin intestinal sistemden emilmesinde de sinerjik etkisi vardır (108,109). Angelova ve ark. (110) tarafından 2014 yılında yapılan ve 3 yaş altındaki çocuklarda demir eksikliği ile eser element düzeyleri arasındaki ilişki inceledikleri çalışmada, demir eksikliği olan  ocuklarda Ni düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu saptanmış ($p<0.05$). Resha Jasim tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada obez kadınlarda Fe ile Ni düzeyleri arasında anlamlı yönde pozitif ilişki saptanmış ($r:0.402$, $p=0.008$); Ancak sağlıklı gönüllülerden oluşan grupta Fe ile Ni düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamış ($p=0.234$) (71). Bizim  alışmamızda da kontrol ve hasta gruplarında Ni ile Hb, Fe ve Ferritin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Selenyum temel bir mikro besindir. Glutasyon peroksidaz gibi oksidasyon ve redüksiyon enzimleri için kofaktör olarak görev yapar (31). Se eksikliği, kardiyovasküler hastalık, kardiyomiyopati, Keshan hastalığı, immün fonksiyonun bozulması, anemi ve kanser riskinde artışa neden olur (111).

Diyaliz sıvısından kayıp ile Se eksikliği görülebilir (3). Tonelli ve ark. (112) 128 uygun araştırmanın meta-analizlerinde, hemodiyaliz hastalarında, çinko ve manganez ile birlikte selenyum seviyelerinin de kontrollere kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir. Son yıllarda, kronik böbrek yetmezliğinde ve kronik HD hastalarında oksidatif stres teorisini destekleyen bazı kanıtlar vardır. Selenyum, çinko ve bakır gibi reaktif oksijenin azaltılmasında önemli rol oynayan biyolojik enzimlerin bileşenlerinden biridir. Bu eser elementlerin düzeyleri KBH hastalarında azalır (97). Esmali ve ark. (1) 2019 yılında yaptıkları çalışmada, serum Se düzeyi hemodiyaliz grubunda, evre 3-4 KBH ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmış (Sırasıyla; $p<0.05$, $p<0.001$). Periton diyalizi yapan grupta da evre 3-4 KBH ve kontrol grubuna göre Se düzeyi anlamlı derecede düşük saptanmış (Sırasıyla; $p<0.05$, $p<0.001$). Evre 3-4 KBH grubu ile kontrol grubu arasında Se düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamış. Aynı şekilde periton diyalizi ve hemodiyaliz yapan gruplarda Se düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamış. Çalışmamızda Se medyan değeri; kontrol grubunda, 87.8 $\mu\text{g/L}$ (81.2 -93.2); evre 3-4 KBH'lerde, 82.2 $\mu\text{g/L}$ (76.2 -102.2); hemodiyaliz hastalarında, 77.25 $\mu\text{g/L}$ (72.9 - 105.05) ve periton diyalizi hastalarında, 88.2 $\mu\text{g/L}$ (75.3 -92.1) olarak saptandı. Her ne kadar HD grubunda ortanca değer diğer gruplara göre biraz düşük saptansa da, Se düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.708$).

Selenyum ile antropometrik ölçümlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlara rastlandı. Spina ve ark. (113) 2013 yılında erişkin yaş grubunda yaptıkları çalışmada kilo ile Se arasındaki korelasyon incelenmiş ve aralarında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmış ($p=0.007$). Letsiu ve ark. (115) 2008 yılında erişkinlerde serum Se düzeyi ve yaş ile ilişkisini inceledikleri çalışmada ise VKİ ile Se arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmış ($r=-0.39$, $p=0.470$). Azab ve ark. (114) 2014 yılında obez çocuklarda yaptıkları çalışmada obez hastalar ile sağlıklı çocuklar arasında serum Se düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamış ($p>0.05$). Çalışmamızda kontrol ve hasta gruplarında Se düzeyi ile boy SDS, VKİ SDS ve kilo SDS arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Literatürde yaş ile birlikte Se miktarı değişkenliğini araştıran yetişkin çalışmalarında; yaş ile Se düzeyi arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptayan çalışmalar olduğu gibi (115), bu ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalara da

rastlanmıştır (116). Çocuklarda 2002 yılında yapılan benzer bir çalışmada da bu ilişki gösterilememiştir (117). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak yaş ile Se düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Laboratuvar değerleri ile Se arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda; sadece kontrol grubunda serum Se ile albümin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu ($r=0.526$, $p=0.007$). Selenyum, kanda selenoprotein P (SEPP) ile taşınır (118) ve kandaki albumin değerinden etkilenebilir. Nitekim Ghashut ve ark. (119) 2016 yılında yaptıkları çalışmada Se ile albümin arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmış ($r=0.600$, $p<0.001$). Bunun dışında tüm gruplarda Se ile kreatinin, albumin, Ca, P, CaxP, TK, TG ve PTH düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.005$). Bazı laboratuvar değerleri ile Se ilişkisi literatürde değerlendirdiğinde bizim çalışmadan farklı bazı sonuçlara ulaşıldığı görüldü. Esmaeili ve ark. (1) 2019 yılında yaptıkları çalışmada serum Se ve kreatinin arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptamış ($r=-0.273$, $p<0.001$) ve KBH'larında Se eksikliğini göstermişlerdir. Moreno-Reyes ve ark. (120) fareler üzerinde yaptıkları deneyde, serum Se eksikliği olanlarda, Ca düzeyi anlamlı olarak düşük bulmuş ($p<0.001$), PTH düzeyi ise anlamlı olarak yüksek bulmuş ($p<0.002$). Bunun nedeni olarak da Se eksikliğinin gastrointestinal sistemde Ca emilimini azaltmış, PTH seviyesindeki yüksekliğin de hipokalsemiye sekonder olarak gelişmiş olabileceği düşünülmüş. Serum Se düzeyi ile P düzeyleri arasında ise anlamlı ilişki saptamamış ($p=0.140$). Greger ve ark. (121) 1982 yılında erişkin erkeklerde yaptıkları çalışmada, diyetle yüksek miktarda Ca ve P alanlarda idrarla atılan Se miktarında artışı göstermişler. Yang K. ve ark. (122) 2010 yılında serum Se konsantrasyonunun yaşlılarda metabolik faktörlerle ilişkisini incelemişler ve Se ile TK ve TG arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptamışlar (Sırasıyla, $p<0.001$ ve $p<0.01$). Bu sonucun kırsaldaki yaşlı Çinlilerde Se seviyeleri ile lipid metabolizması arasındaki ilişkide rol oynadığı bilinen ApoE epsilon4 geniyle ilişkili olabileceği düşünülmüş (122,123).

Bir dizi çalışmadan elde edilen bulgular Se'nin Hb sentezini uyardığını ve eritropoez süreçleri için gerekli olduğunu göstermektedir. Eritropoez için Se'nin önemi, plazma ve eritrositlerde bulunan yüksek gulutasyon peroksidaz seviyeleri ile açıklanmaktadır. Aynı zamanda Se'un hem'in biyosentezini ve metabolizmasını düzenlediği de gösterilmiş (124). Bu yüzden eksikliğinde anemi bildirilmiştir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda Se düşüklüğü anemi ile ilişkili bulunmuş (125). Nhien ve ark. tarafından 2008 yılında Vietnamlı çocuklarda yapılan çalışmada anemi ile Se düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanmış ($p<0.05$) (117). Gürgöze ve ark. tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada 1-4 yaş arası demir eksikliği olan çocuklarda kan ve saç Se düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ($p<0.001$) (126). Çalışmamızda kontrol ve hasta gruplarında Se ile Hb arasındaki ilişki incelendiğinde, evre 3-4 KBH grubunda Hb ile Se düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu ($r=0.436$, $p=0.023$). Hasta grupları ayrılmadan genel korelasyona bakıldığında da literatürle uyumlu olarak Se-Hb arasında pozitif yönde ilişki saptandı ($r=0.237$, $p=0.025$). Diğer gruplarda ise Hb ve Se düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (HD, $p=0.602$; PD, $p=0.932$; kontrol, $p=0.167$). Hasta gruplarında Se ile ferritin ve Fe arasındaki korelasyon incelendiğinde ise anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Kurşun çeşitli fizyolojik olaylara müdahale eder ve kardiyovasküler, iskelet, gastrointestinal, üreme ve sinir sistemleri dahil olmak üzere birçok organ için toksiktir. Kurşun, özellikle çocuklarda uygun nöro gelişimi engeller ve kalıcı öğrenme ve davranış bozukluklarına neden olabilir. Akut kurşun toksisitesi karın ağrısı, konfüzyon, baş ağrısı, anemi, sinirlilik ve ağır vakalarda nöbet, koma ve ölüme neden olur (26).

Yetişkinlerde hemodiyaliz seansları sırasında kurşun düzeylerinde hemodiyalizin ardından artış gözlenmiş (51). Esmaili ve ark. (1) 2019 yılında yaptığı çalışmada Pb düzeyi kanda bakılmış ve diğer eser elementlerle birlikte atomik absorpsiyon spektrofotometresi yöntemi ile analiz edilmiş. Hemodiyaliz hastalarında kan Pb düzeyi, destek tedavisi alan KBH ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ($p<0.001$). Periton diyalizi yapan grupta destek tedavisi ve kontrol gruplarına kıyasla kan Pb düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmış ($p<0.001$). Çalışmamızda serum Pb medyan değeri; kontrol grubunda, $87.8 \mu\text{g/L}$ ($81.2 - 93.2$); evre 3-4 KBH'lerde, $82.2 \mu\text{g/L}$ ($76.2 - 102.2$); hemodiyaliz hastalarında, $77.25 \mu\text{g/L}$ ($72.9 - 105.05$); periton diyalizi hastalarında, $88.2 \mu\text{g/L}$ ($75.3 - 92.1$) olarak saptandı. Pb düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.691$).

Ballew ve ark. (122) 1999 yılında çocuklarda kan Pb düzeyleri ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkileri incelemişler. Pb ile boy arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanırken ($r=-0.157$, $p<0.001$), Pb ile VKİ ve kilo arasında anlamlı ilişki

saptanmamış ($p>0.05$). Çalışmamızda kontrol ve hasta gruplarında serum Pb değeri ile boy SDS, VKİ SDS, kilo SDS arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.005$). Ancak hasta grupları genel olarak gruplara ayrılmadan değerlendirildiğinde Pb düzeyi ile VKİ SDS değeri arasında pozitif bir ilişki saptandı ($r=0.228$, $p=0.032$)

Kurşun, toksik bir metaldir ve çocukluk çağında kurşun zehirlenmeleri, çocuğun yürümeye başlaması, elini ağzına götürme alışkanlığıyla ilişkili görülmüş (127). Jiang ve ark. (128) 2010 yılında yaptıkları çalışmada, çocuklarda 18-30 aylar arasında kanda bakılan Pb düzeylerinin pik yaptığı görülmüş. Wang ve ark. (129) 2012 yılında yaptıkları çalışmada ise yaş arttıkça kan Pb düzeyinde de artış görülmüş. Çalışmamızda kontrol ve hasta gruplarında serum Pb düzeyi ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$).

Kurşun, gastrointestinal sistemden emilimde Ca ve Fe ile rekabete girer (130). Lacasana M. ve ark. (131) 2000 yılında 5 yaşından küçük çocuklarda Ca alımı ile Pb arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, günlük diyetle düşük Ca alan çocuklarda, kan Pb seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuş ($p=0.026$). Estela ve ark. (132) 1998 yılında erişkinlerde yaptıkları çalışmada Pb maruziyeti olan işlerde çalışanlarda, olmayanlara göre Ca ve P düzeylerinde anlamlı fark saptanmazken (Sırasıyla, $p=0.108$, $p=0.898$); PTH ve kalsitriol seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmış (Sırasıyla, $p=0.042$, $p=0.001$). Bu hormonların hipokalsemiye yanıt olarak yüksek olabileceği düşünülmüş. Çalışmamızda hasta gruplarında serum Pb ile Ca, P ve Ca x P düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.005$). Ancak PTH düzeyi ile serum Pb arasında periton diyalizi yapan grupta negatif yönde anlamlı ilişki saptandı ($r=-0.415$, $p=0.039$). Yani PD grubunda PTH değeri arttıkça Pb değeri azalıyordu. Diğer hasta gruplarında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.173$, $p=0.958$). Ancak hasta grupları genel olarak gruplara ayrılmadan değerlendirildiğinde Pb düzeyi ile PTH arasında pozitif bir ilişki saptandı ($r=0.304$, $p=0.015$).

Pb atılımı primer olarak gastrointestinal sistem ve idrar yoluyla yapılır. Esmaili ve ark. 2019 yılında yaptıkları çalışmada kan Pb ile serum kreatinin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmış ($r=0.472$, $p<0.001$) (1). Çalışmamızda kontrol ve hasta gruplarında serum Pb ile GFR ve kreatinin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.005$). –

Pb, hem sentezini bozarak ve kırmızı kan hücresi yıkım oranını artırarak anemiye neden olur (133). Öte yandan, aneminin kanıtlanmış bir nedeni olan demir eksikliğinin vücuttaki kurşun emiliminde artışa ve yüksek kan kurşun seviyesiyle sonuçlanması da mümkündür (134). Hegazy ve ark. (135) 2010 yılında yaptıkları çalışmada kan Pb düzeyi ile Hb, ferritin ve Fe arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmış (Sırasıyla, $r=-0.461$, $r=-0.552$, $r=-0.420$) ($p<0.001$). Çalışmamızda hasta gruplarında, serum Pb ile Hb, ferritin ve Fe düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.005$).

Kurşuna maruz kalan işlerde çalışanlarda kardiyovasküler morbiditede artış saptanmış (136). Kristal-Boneh ve ark. (137) tarafından 1999 yılında morbiditedeki bu artışın sebebini araştırmak için yaptıkları çalışmada, Pb maruziyeti ile lipid profili arasındaki korelasyon incelenmiş ve kurşun maruziyeti olan işlerde çalışanlarda TK düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p=0.016$), TG ile anlamlı ilişki saptanmamış ($p=0.740$). Çalışmamızda hasta gruplarında serum Pb ile TK ve TG düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak; KBH'lı çocuklarda bakılan Zn, Cu, Se, Cr, Ni ve Pb değerlendirilmesinde sadece temel eser elementlerden olan Cu düzeyinin düşük olduğu saptandı. Toksik eser elementlerden Cr düzeyi, hemodiyaliz hastalarında diğer gruplara kıyasla yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı bir düzey tespit edilememiştir. Bu konuda daha fazla hasta ve kontrol grubu içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Daha önce yapılan çocukluk çağı kronik böbrek hastalarında eser element düzeyleri ile ilgili çalışmalarda, diyaliz hastalarında çinko ve selenyum eksikliği görülürken, krom, nikel ve kurşun birikimi saptanmış. Bakır düzeyleri ise farklı çalışmalarda değişkenlik göstermiş.

Çalışmamızda bakır düzeyi, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında evre 3-4 KBH ve kontrol gruplarına kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Toksik eser elementlerden krom düzeyi, hemodiyaliz hastalarında diğer gruplara kıyasla yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı bir düzey tespit edilememiştir. Çalıştığımız diğer eser element düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda eser element düzeyleri ile ilgili olarak daha anlamlı sonuçlara ulaşabilmek için çalışmanın daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubu ile prospektif olarak yapılması önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Esmaili M, & Rakhshanizadeh F. Serum Trace Elements in Children with End-Stage Renal Disease. *Journal of Renal Nutrition* 2019; 29(1):48-54.
2. Esfahani ST, Hamidan MR. et al. Serum Zinc and Copper Levels in Children With Chronic Renal Failure. *Pediatric Nephrology* 2006; 21(8):1153-6.
3. Filler G, Felder S. Trace elements in dialysis. *Pediatr Nephrology* 2014; 29:1329–1335.
4. Süleymanlar G. Kronik Böbrek Hastalığı ve Yetmezliği: Tanımı, Evreleri ve Epidemiyolojisi. *Dahili Tıp Bilimleri Nefroloji Dergisi* 2007; 3: 38.
5. Türk Nefroloji Derneği 2017 kayıt raporları.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013; 1: 18.
7. Ricardo SD, van Goor H, Eddy AA. Macrophage diversity in renal injury and repair. *J Clin Invest* 2008; 118:3522-3530.
8. Söylemezoğlu O. Milli pediatri kitabı, 2000; 939-949.
9. Türkiye milli pediatri derneği çocuk sağlığı ve hastalıklarında klavuzları, Ç. Nefroloji Kılavuzu 2014; sayfa:11.
10. Türk hematoloji derneği kronik hastalık anemisi tanı ve tedavi klavuzu 2014; sayfa: 11-21.
11. Chavers BM, Herzog CA. The spectrum of cardiovascular disease in children with predialysis chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11:319-27.
12. Gülleroğlu K, Baskın E. *Yurdakök Pediatri* 2018; 3796-3801.

13. Nalçacıoğlu H, Baştuğ F, Yel S. Böbrek yerine koyma tedavileri. Çocuk nefroloji derneği, çocuk nefroloji el kitabı 2018; 248-279.
14. Elmacı AM. Çocukluk çağı kronik böbrek hastalığında kardiyovasküler risk faktörleri. Dicle medical journal 2013; 40 (1): 169-176.
15. Chavers BM, Solid CA, Sinaiko A. et al. Diagnosis of cardiac disease in pediatric end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2011; 26:1640-5.
16. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. J Pediatr 2002; 141:191-7.
17. Liu J, Yuan E, Zhang Z, Jia L, Yin Z, Meng X, Du H. Age- and sex-specific reference intervals for blood copper, zinc, calcium, magnesium, iron, lead, and cadmium in infants and children. Clin Biochem 2012; 45:416–419.
18. Smith EA, Newland P, Bestwick KG, Ahmed N. Increased whole blood manganese concentrations observed in children with iron deficiency anaemia. J Trace Elem Med Biol 2013; 27:65–69.
19. Filler G, Roach E, Yasin A, Sharma AP, Blake PG, Yang L. High prevalence of elevated lead levels in pediatric dialysis patients. Pediatr Nephrol 2012; 27:1551–1556.
20. Lane TW, Saito MA, George GN, Pickering IJ, Prince RC, Morel FM. Biochemistry: a cadmium enzyme from a marine diatom. Nature 2005; 435:442.
21. Ferraro PM, Costanzi S, Naticchia A, Sturniolo A, Gambaro G. Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999–2006. BMC Publ Health 2010; 10:304.
22. Mertz W. Chromium in human nutrition: a review. J Nutr 1993; 123:626–633.
23. Barceloux DG. Chromium. J Toxicol Clin Toxicol 1999; 37:173–194.
24. Mason J, English JC. Nickel dermatitis. J Pediatr Adolesc Gynecol 2012; 25:410–411.

26. Staudinger KC, Roth VS. Occupational lead poisoning. *Am Fam Physician* 1998; 57(719–726):731–712.
27. Bonham M, O'Connor JM, Hannigan BM, Strain JJ. The immune system as a physiological indicator of marginal copper status. *Br J Nutr* 2002; 87:393–403.
28. Brewer GJ. Copper toxicity in the general population. *Clin Neurophysiol* 2010; 121:459–460.
29. Culotta VC, Yang M, O'Halloran TV. Activation of superoxide dismutases: putting the metal to the pedal. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763:747–758.
30. Young RJ, Critchley JA, Young KK, Freebairn RC, Reynolds AP, Lolin YI. Fatal acute hepatorenal failure following potassium permanganate ingestion. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15:259–261.
31. Bodnar M, Konieczka P, Namiesnik J. The properties, functions, and use of selenium compounds in living organisms. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2012; 30:225–252.
32. Bock DE, Prabhakaran V, Filler G. Picture of the month: severe zinc deficiency in infancy (acrodermatitis enteropathica-like picture). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163:765–766.
33. King JC. Assessment of techniques for determining human zinc requirements. *J Am Diet Assoc* 1986; 1523–1528.
34. Roozbeh J, Sharifian M, Sagheb MM, Shabani S, Hamidian Jahromi A, Afshariani R, Pakfetrat M, Salehi O. Comment on: does zinc supplementation affect inflammatory markers in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2011; 33:466–467.
35. Krachler M, Shotyk W. Trace and ultratrace metals in bottled waters: survey of sources worldwide and comparison with refillable metal bottles. *Sci Total Environ* 2009; 407:1089–1096.

36. Hutton M. Sources of cadmium in the environment. *Ecotoxicol Environ Saf* 1983; 7:9–24.
37. De Brouwere K, Buekers J, Cornelis C, Schlekat CE, Oller AR. Assessment of indirect human exposure to environmental sources of nickel: oral exposure and risk characterization for systemic effects. *Sci Total Environ* 2012; 419:25–36.
38. Sadhra SS, Wheatley AD, Cross HJ. Dietary exposure to copper in the European Union and its assessment for EU regulatory risk assessment. *Sci Total Environ* 2007; 374:223–234.
39. Grandjean P. Widening perspectives of lead toxicity. A review of health effects of lead exposure in adults. *Environ Res* 1978; 17:303–321.
40. Levin R, Brown MJ, Kashtock ME, Jacobs DE, Whelan EA, Rodman J, Schock MR, Padilla A, Sinks T. Lead exposures *Pediatr Nephrol* in U.S. Children, 2008: implications for prevention. *Environ Health Perspect* 2008; 116:1285–1293.
41. Bouchard MF, Sauve S, Barbeau B, Legrand M, Brodeur ME, Bouffard T, Limoges E, Bellinger DC, Mergler D. Intellectual impairment in school-age children exposed to manganese from drinking water. *Environ Health Perspect* 2011; 119:138–143.
42. Schroeder HA, Frost DV, Balassa JJ. Essential trace metals in man: selenium. *J Chronic Dis* 1970; 23:227–243.
43. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol* 2006; 20:3–18
44. Allen HE, Halley-Henderson MA, Hass CN. Chemical composition of bottled mineral water. *Arch Environ Health* 1989; 44:102–116.
45. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012; 379:1256–1268.
46. Wihelm M, Hanewinkel B, Blaker F. Influence of haemodialysis and renal transplantation on trace element concentrations in children with chronic renal failure. *Eur J Pediatr* 1986; 145:372–376.

47. Ozaki T, Ambe S, Minai Y, Enomoto S, Yatagai F, Abe T, Yoshida S, Makide Y. Effects of ionic valency of interacting metal elements in ion uptake by carrot (*Daucus carota* cv. U.S. harumakigosun). *Biol Trace Elem Res* 2001; 84:197–211.
48. Linder MC, Wooten L, Cerveza P, Cotton S, Shulze R, Lomeli N. Copper transport. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:965S–971S.
49. Hambidge M. Biomarkers of trace mineral intake and status. *J Nutr* 2003; 133(Suppl 3):948S–955S.
50. Sandstead HH. Trace elements in uremia and hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:1501–1508.
51. Borguet F, Cornelis R, Delanghe J, Lambert MC, Lameire N. Study of the chromium binding in plasma of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Chim Acta* 1995; 238:71–84.
52. Sotogaku N, Endo K, Hirunuma R, Enomoto S, Ambe S, Ambe F. Binding properties of various metals to blood components and serum proteins: a multitracer study. *J Trace Elem Med Biol* 1999; 13:1–6.
53. De Smet H, Blust R, Moens L. Cadmium-binding to transferrin in the plasma of the common carp *Cyprinus carpio*. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2001; 128:45–53.
54. Fisher GL. Function and homeostasis of copper and zinc in mammals. *Sci Total Environ* 1975; 4:373–412.
55. Scott R, Cunningham C, McLelland A, Fell GS, Fitzgerald-Finch OP, McKellar N. The importance of cadmium as a factor in calcified upper urinary tract stone disease—a prospective 7-year study. *Br J Urol* 1982; 54:584–589.
56. Chia KS, Jeyaratnam J, Lee J, Tan C, Ong HY, Ong CN, Lee E. Lead-induced nephropathy: relationship between various biological exposure indices and early markers of nephrotoxicity. *Am J Ind Med* 1995; 27:883–895.
57. Reed AH, Henry RJ, Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clin Chem* 1971; 17:275–84.

58. Hegazy AA, Zaher MM, Abd el hafez MA, Morsy AA, Saleh RA. Relation between anemia and blood levels of lead, copper, zinc and iron among children. *BMC Research Notes* 2010; 3(1), 133.
59. Gürson CT, Saner G. Urinary chromium excretion, diurnal changes, and relationship to creatinine excretion in healthy and sick individuals of different ages. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1978; 31(7), 1162–1166.
60. D’Haese PC, Couttenye MM, Lamberts LV, Elseviers MM, Goodman WG, Schrooten I, De Broe ME. Aluminum, Iron, Lead, Cadmium, Copper, Zinc, Chromium, Magnesium, Strontium, and Calcium Content in Bone of End-Stage Renal Failure Patients. *Clinical Chemistry* 1999; 45(9), 1548–1556.
61. Ani M, Moshtaghie AA. The effect of chromium on parameters related to iron metabolism. *Biological Trace Element Research* 1992; 32(1-3), 57–64.
62. Parkinson IS, Ward MK, Kerr DNS. Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia: the aluminum intoxication syndrome during regular haemodialysis. *Clin. Path.* 1981; 34, 1285-1294.
63. Leung ACT, Henderson IS, Kennedy AC, Halls DJ, and Fell GS. Ahunimun and Other Trace Elements in Renal Disease. A. Taylor, ed, Bailliere Tindall, London, 1986; pp. 332-336.
64. Thomson NM, Stevens BJ, Humphery TJ, Atkins RC. *Kidney Int* 1983; 23(1), 9-14.
65. Volpe SL, Huang HW, Larpadisorn K, Lesser II. Effect of Chromium Supplementation and Exercise on Body Composition, Resting Metabolic Rate and Selected Biochemical Parameters in Moderately Obese Women Following an Exercise Program. *Journal of the American College of Nutrition* 2001; 20(4), 293–306.
66. Diyabalanage S, Fonseka S, Dasanayake DMSNB, Chandrajith R. Environmental exposures of trace elements assessed using keratinized matrices from patients with chronic kidney diseases of uncertain etiology (CKDu) in Sri Lanka. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2017; 39, 62–70.
67. Harshita V, Kobla and Stella L. Chromium, exercise and body composition. *Critical reviews in food science and nutrition*, 2000; 40: 291-308.

68. Riales R, Albrink MJ. Effect of chromium chloride supplementation on glucose tolerance and serum lipids including high-density lipoprotein of adult men. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1981; 34(12), 2670–2678.
69. Wills MR, Brown CS, Bertholf RL, Ross R, Savory, J. Serum and lymphocyte, aluminum and nickel in chronic renal failure. *Clinica Chimica Acta* 1985; 145(2), 193–196.
70. WHO, Regional Office for Europe: Air quality guidelines. Second edition 2000; Copenhagen, Denmark.
71. Jasim R. Evaluation of Iron, Copper, Manganese, Nickel and Zinc Levels in Serum of Patients Underwent to Different Surgical and Non Surgical Strategies to Reduce Weight. *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences* 2016; 10:432-439.
72. Doğan M. Sağlıklı Yaşamın Kimyası. *Popüler Bilim Dergisi* 2002; s: 32-34.
73. Sunderman FW. Biological monitoring of nickel in humans. *Scandinavian journal of work, environment & health*. Vol. 1993; 19, p:34–38.
74. Drazniowsky M, Parkinson IS, Ward MK, Channon SM, Kerr DN. Raised serum nickel concentrations in chronic renal failure. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. Congress*. 1985; 21:241-246.
75. Prasad AS. Discovery and importance of Zn in human nutrition. *Fed. Proc.* 1984; 43, 2829–2834.
76. Arvanitidou V, Voskaki I, Tripsianis G, Athanasopoulou H, Tsalkidis A, Filippidis S, Androulakis I. Serum Copper and Zinc Concentrations in Healthy Children Aged 3-14 Years in Greece. *Biological Trace Element Research* 2007; 115(1), 1–12.
77. Laitinen R, Vuori E, Dahlström S. et al. Zinc, Copper, and Growth Status in Children and Adolescents. *Pediatr Res* 1989; 25, 323–326.
78. Vanderkooy PDS, Gibson RS. Food consumption patterns of Canadian preschool children in relation to zinc and growth status. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:609-6 16.

79. Greger JL, Higgins MM, Abernathy RP, Kirksey A, DeCorso MB, Ballgar P. Nutritional status of adolescent girls in regard to zinc, copper, and iron. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:269-275
80. Michaelsson G, Vahlquist A, Juhlin L, Mellbin T, Bratt L. Zinc and vitamin A: serum concentrations of zinc and retinol-binding protein (RBP) in healthy adolescents. *Scand J Clin Lab Invest* 1976; 36:827-832.
81. Butrimowitz GP, Purdy WC. Resolutions of age-dependent reference intervals: polynomial regression methodology with applicability to plasma zinc levels in a childhood population. *Clin. Biochem.* 1979; 12, 33–36.
82. Buxaderas SC, Farre-Rovira R. Whole blood and serum zinc levels in relation to sex and age. *Rev. Esp. Fisiol* 1985; 41, 463–470.
83. Alarcon OM, Fuller JR, Silva TM, Angarita C, Teran E, Navas M. et al. Serum level of Zn, Cu and Fe in healthy schoolchildren residing in Merida, Venezuela, *Arch. Latinoamericanas Nutr.* 1979; 47, 118–122.
84. Karr M, Mira M, Causer J, Earl J, Alperstein G, Wood F, Coakley J. Plasma and serum micronutrient concentrations in preschool children. *Acta Paediatrica* 1997; 86(7), 677–682.
85. Chen SM, Deng C, Iaio JF, HO LT. Effects of parathyroid hormone on plasma zinc concentration in rat with chronic renal failure. *Chin J Physiol* 2005; 48(2):121–128.
86. El Tayeb AA, Abd El-Mottaleb NA, Abd El-Aziz EA. Relationship Between Serum Parathyroid Hormone and Trace Elements (Serum Zinc and Magnesium) in Hemodialyzed Chronic Renal Failure Children. *Biol Trace Elem Res* 2009; 128, 128.
87. Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 399-411.
88. Ece A, Uyanik BS, Işcan A, Ertan P, Yiğitoğlu MR. Increased serum copper and decreased serum zinc levels in children with iron deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res* 1997; 59: 31-39.

89. Bates J, McClain CJ. The effect of severe zinc deficiency on serum levels of albumin, transferrin, and prealbumin in man. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 34, Issue 9, September 1981; Pages 1655–1660.
90. Şahin Y, Şahin DA. Demir eksikliği anemisinde serum çinko düzeylerinin değerlendirilmesi. *Göztepe Tıp Dergisi* 2007; 21: 53-57.
91. Arcagök B, Özdemir N, Yıldız İ, Celkan T. (Department of Pediatrics, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey). The association between iron deficiency and serum zinc levels. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013; 56: 63-70.
92. Roozbeh J, Pakfetrat M, Jahromi AH, Shabani S, Sagheb MM, Afshariani R, Sharifian M, Salehi O. [Comment on: Does Zinc Supplementation Affect Inflammatory Markers in Hemodialysis Patients?](#). *Renal Failure* 2011; 33:4, pages 466-467.
93. He JA, Tell GS, Tang YG, Mo PS, He GQ. [Relation of serum zinc and copper to lipids and lipoproteins: the Yi People Study](#). *Journal of the American College of Nutrition* 1992; 11:1, pages 74-78.
94. Locsey L, Papp L. Study of trace elements in patients on hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 1983; 15:289–295.
95. Lee SH, Huang JW, Hung KY, Leu LJ, Kan YT, Yang CS, Chung Wu D, Huang CL, Chen PY, Chen JS, Chen WY. Trace metal's abnormalities in hemodialysis patients; relationship with medications. *Artif Organs* 2000; 24:841–844
96. Sondheimer JH, Mahajan SK, Rye DL, Abu-Hamadan DK, Migdal SD, Prasad AS, McDonald FD. Elevated plasma copper in chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1988; 47:896
97. 2014- Rakhshanizadeh F, Esmaeeli M. Serum zinc, copper, selenium, and lead levels in children with chronic renal failure *Rev Clin Med*. 2014; 1(1):21-24.
98. Öktem F, Yavrucuoğlu H, Türedi A, Tunç B. Çocuklarda Beslenme Alışkanlıklarının Hematolojik Parametreler ve Eser Elementler Üzerine Etkisi. *S.D.Ü Tıp Fak. Derg.* 2005; 12(1)/6-10.

99. Tessmer CF, Krohn W, Johnston D, Forrest TB, Hrgovcic M, Brown B. Serum copper in children (6–12 years old). An age-correction factor. *Am. J. Clin. Pathol.* 1973; 60, 870–878.
100. Hrgovcic M, Tessmer CF, Mickler TM, Mosier B, Taylor GH. Serum copper levels in leukaemia. Special reference to Hodgkin's disease, *Cancer* 1968; 21, 743–755.
101. Rukgauer M, Klein J, Kruse-Jarres JD. Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium and zinc in the serum/plasma of children, adolescents, and adults. *Trace Elements Med. Biol.* 1997; 11, 92–98.
102. John GR. Trace Elements. *Clin Chem.* 1975; 21: (4): 476-500.
103. Sheikh G, Masood Q, Majeed S, Hassan I. Comparison of levels of serum copper, zinc, albumin, globulin and alkaline phosphatase in psoriatic patients and controls: A hospital based casecontrol study. *Indian Dermatol Online J.* 2015; Mar-Apr; 6(2): 81–83.
104. Newhouse IJ, Clement DB, Lai C. Effects of iron supplementation and discontinuation on serum copper, zinc, calcium and magnesium levels in women. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25: 562-71.
105. Pasko DA, Churchwell MD, Btaiche IF, Jain JC, Mueller BA. Continuous venovenous hemodiafiltration trace element clearance in pediatric patients: a case series. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:807–813.
106. Maxwell P, Salnikow K. HIF-1: an Oxygen and metal responsive transcription factor. *Cancer Biology and Therapy* 2004; vol. 3, no. 1, pp. 29–35.
107. Shah F, Kazi TG, Afridi HI. et al. Evaluation of status of trace and toxic metals in biological samples (scalp hair, blood, and urine) of normal and anemic children of two age groups. *Biological Trace Element Research* 2011; vol. 141, no. 1–3, pp. 131–149.
108. Watts DL. The nutritional relationships of Iron. *Journal of Orthomolecular Medicine* 1988; vol. 3, no. 3, pp. 110–116.

109. Taylor A, Redworth EW, Morgan JB. Influence of diet on Iron, Copper, and Zinc status in children under 24 months of age. *Biological Trace Element Research* 2004; vol. 97, no. 3, pp. 197–214.
110. Angelova MG, Petkova-Marinova TV, Pogorielov MV, Loboda AN, Nedkova-Kolarova VN, Bozhinova AN. Trace Element Status (Iron, Zinc, Copper, Chromium, Cobalt, and Nickel) in Iron-Deficiency Anaemia of Children under 3 Years. *Anemia*, 2014; 1–8.
111. Chen A, Yang F, Chen J, Chen X, Wen Z, Ge K. Studies on the relation of selenium and Keshan disease. *Biol. Trace Elem. Res.* 1980; 2, 91-107.
112. Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Field C, Manns B, Thadhani R, Gill J. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2009; 7:25.
113. Spina A, Guallar E, Rayman MP, Tigbe W, Kandala NB, Stranges S. Anthropometric indices and selenium status in British adults: The U.K. National Diet and Nutrition Survey. *Free Radical Biology and Medicine* 2013; 65, 1315–1321.
114. Azab SF, Saleh SH, Elsaeed WF. et al. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case–control study. *Ital J Pediatr* 2014; 40, 20.
115. Letsiou S, Nomikos T, Panagiotakos D, Pergantis SA, Fragopoulou E, Antonopoulou S, Stefanadis C. Serum Total Selenium Status in Greek Adults and Its Relation to Age. The ATTICA Study Cohort. *Biological Trace Element Research* 2008; 128(1), 8–17.
116. Nhien NV, Khan NC, Yabutani T, Ninh NX, Chung LTK, Montaka J, Nakaya Y. Relationship of Low Serum Selenium to Anemia among Primary School Children Living in Rural Vietnam. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 2008; 54(6), 454–459.
117. Muntau AC, Streiter M, Kappler M, Röschinger W, Schmid I, Rehnert A, Schramel P, Roscher AA. Age-related Reference Values for Serum Selenium Concentrations in Infants and Children, *Clinical Chemistry* 2002; Volume 48, Issue 3, 1 March, Pages 555–560.

118. Duntas LH, Benvenega S. Selenium: an element for life. *Endocrine* 2014; 48(3), 756–775.
119. Ghashut RA, McMillan DC, Kinsella J, Vasilaki AT, Talwar D, Duncan A. The effect of the systemic inflammatory response on plasma zinc and selenium adjusted for albumin. *Clinical Nutrition* 2016; 35(2), 381–387.
120. Moreno-Reyes R, Egrise D, Nève J, Pasteels JL, Schoutens A. Selenium Deficiency-Induced Growth Retardation Is Associated with an Impaired Bone Metabolism and Osteopenia. *Journal of Bone and Mineral Research* 2001; 16(8), 1556–1563.
121. Greger JL, Smith SA, Snedeker SM. Effect of dietary calcium and phosphorus levels on the utilization of calcium, phosphorus, magnesium, manganese, and selenium by adult males. *Nutrition Research* 1981; 1(4), 315–325.
122. Yang K, Lee L, Lee Y. et al. Serum selenium concentration is associated with metabolic factors in the elderly: a cross-sectional study. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7, 38.
123. Gao S, Jin Y, Hall KS, Liang C, Unverzagt FW, Ma F, Cheng Y, Shen J, Cao J, Matesan J. et al. Selenium level is associated with apoE epsilon4 in rural elderly Chinese. *Public Health Nutr* 2009; 12:2371-2376.
124. Petkova Marinova Tv, Ruseva Bk, Atanasova Bd. Selenium Deficiency As A Risk Factor For Development Of Anemia. *J Biomed Clin Res* 2017; 10(1);9-17.
125. Semba R, Ricks M, Ferrucci L. et al. Low serum selenium is associated with anemia among older adults in the United States. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63, 93–99.
126. Gürgöze MK, Ölçücü A, Aygün AD, Taskin E, Kiliç M. Serum and Hair Levels of Zinc, Selenium, Iron, and Copper in Children with Iron-Deficiency Anemia. *Biological Trace Element Research* 2006; 111(1-3), 23–30.
127. Woolf AD, Goldman R, Bellinger DC. Update on the clinical management of childhood lead poisoning. *Pediatr Clin N Am* 2007; 54:271–294.
128. Jiang YM, Shi H, Li JY, Shen C, Liu JH, Yang H. Environmental lead exposure among children in Chengdu, China: blood lead levels and major sources. *Bull Environ Contam Toxicol* 2010; 84:1–4.

129. Wang H, Shi H, Chang L, Zhang XLJ, Yang Y, Jiang Y. Association of Blood Lead with Calcium, Iron, Zinc and Hemoglobin in Children Aged 0–7 Years: A Large Population-Based Study. *Biological Trace Element Research* 2012; 149(2), 143–147.
130. Mahaffey KR. Nutritional factors in lead poisoning. *Nutrition Rev* 1981; 39, 353–362.
131. Lacasaña M, Romieu I, Sanin LH, Palazuelos E, Hernandez-Avila M. Blood lead levels and calcium intake in Mexico City children under five years of age. *International Journal of Environmental Health Research* 2000; 10(4), 331–340.
132. Estela KB, Paul F, Noga Y, Gil H, Joseph R. Calcitropic Hormones and Occupational Lead Exposure. *American Journal of Epidemiology* 1998; Volume 147, Issue 5, 1 March, Pages 458–463.
133. Goyer RA, Rhyne BC: Pathological effects of lead. *Int Rev Exp Pathol.* 1973; 12: 1-77.
134. Bradman A, Eskenazi B, Sutton P, Goldman LR. Iron deficiency associated with higher blood lead level in children living in contaminated environments. *Environ Health Perspect.* 2001; 109: 1079-84.
135. Hegazy AA, Zaher MM, Abd el-hafez MA. et al. Relation between anemia and blood levels of lead, copper, zinc and iron among children. *BMC Res Notes* 2010; 3, 133.
136. Kopp SJ, Barron JT, Tow JP. Cardiovascular action of lead and relationship to hypertension: a review. *Environ Health Perspect.* 1988; 78: 91-99.
137. Kristal-Boneh E, Collier D, Froom P, Harari G, Ribak J. Health and Rehabilitation Institute, Raanana, Israel. The association between occupational lead exposure and serum cholesterol and lipoprotein levels. *American Journal of Public Health* 89, no. 7 1999; July 1, pp. 1083-1087.