

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PEDİATRİ ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANISIYLA TAKİP EDİLEN
ÇOCUKLARIN HEPATİT B AŞISI İLE AŞILANMA
BAŞARILARI VE BUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Aslıhan UZUN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR

KASIM 2021

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PEDİATRİ ANABİLİM DALI

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANISIYLA TAKİP EDİLEN
ÇOCUKLARIN HEPATİT B AŞISI İLE AŞILANMA
BAŞARILARI VE BUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslıhan UZUN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Osman Tolga İNCE

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLolar	v
ŞEKİLLER	viii
TEŞEKKÜR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hepatit B Virüsü	4
2.1.1. Hepatit B Virüsü Genomu.....	5
2.1.2. Hepatit B Viral Proteinleri	5
2.1.2.1 Hepatit B Yüzey Proteini (HBsAg)	5
2.1.2.2 Hepatit B Core Proteinleri (HBcAg ve HBeAg).....	5
2.1.2.3 Hepatit B X Proteini (HBxAg).....	6
2.1.2.4 Hepatit B Pol Proteini (P proteini, DNA polimeraz)	6
2.1.3. Hepatit B Virüsünün Replikasyonu	7
2.1.4. Hepatit B Virüsü Genotipleri	7
2.1.5. Hepatit B Virüsü Epidemiyolojisi.....	8
2.1.6. Hepatit B Enfeksiyonu	9
2.1.6.1 Hepatit B Enfeksiyonu Klinik Bulguları.....	9
2.1.6.2 Hepatit B Enfeksiyonu Tanısı	10
2.1.6.3 Hepatit B Enfeksiyonu Tedavisi	15
2.1.6.4 Hepatit B Enfeksiyonundan Korunma ve Aşılama	15
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı	18
2.2.1 Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Evrelemesi.....	18
2.2.2 Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi	20
2.2.3 Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi	21

2.2.4 Kronik Böbrek Hastalığının Patogenezi	22
2.2.5 Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Bulguları.....	22
2.2.6 Kronik Böbrek Hastalığının Yönetimi ve Tedavisi	26
2.2.6.1 Koruyucu Tedavi	26
2.2.6.2 Renal Replasman Tedavileri	27
2.2.6.2.1 Periton Diyalizi	27
2.2.6.2.2 Hemodiyaliz.....	30
2.2.6.2.3 Renal Transplantasyon.....	30
2.2.6.3 Komplikasyonların Yönetimi.....	32
2.2.6.3.1 Sıvı-Elektrolit Dengesi.....	32
2.2.6.3.2. Kemik-Mineral Bozukluğu	33
2.2.6.3.3 Beslenme Bozuklukları ve Büyüme Geriliği	34
2.2.6.3.4 Anemi.....	34
2.2.6.3.5 Kardiyovasküler Hastalık.....	35
2.2.6.3.6 Enfeksiyonlar	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	44
3.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	44
3.3 İstatistiksel Analiz Yöntemi	44
4. BULGULAR	45
4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	45
4.2. Hastaların Evrelere ve Etiyolojiye Göre Dağılımı	46
4.3 Hastaların Aşılama ve Birinci Anti-HBs Düzeyleri.....	48
4.4 Hastaların İkinci Anti-HBs Düzeyi Sonuçları.....	58
5. TARTIŞMA	62
6. KAYNAKÇA	67
7. EKLER.....	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP: American Academy of Pediatrics

ABPM: Ambulatuvar kan basıncı ölçümü

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ALT: Alanin aminotransferaz

Anti-GBM: Anti- glomerüler bazal membranı

ARB: Anjiyotensin-2 reseptör blokeri

AST: Aspartat aminotransferaz

ATGAM: Anti-timosit globülin

A-V fistül: Arteriyovenöz fistül

BKİ: Beden kitle indeksi

CAKUT: Böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri

cccDNA: Kovalent bağlı kapalı sirküler DNA

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CREDIT-C: Chronic Renal Disease In Turkey – Children

CRP: C-reaktif protein

EASL: Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assays

ERA-EDTA: Avrupa Böbrek Derneği – Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Derneği

FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

HBcAg: Hepatit B core antijeni

HBeAg: Hepatit B E antijeni

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HBV: Hepatit B virüs

HBxAg: Hepatit B X antijeni

IFN: İnterferon

IL-2: İnterlökin-2

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KVH: Kardiyovasküler hastalık

mIU: mili-uluslararası ünite

MKB: Mineral - kemik bozuklukları

NAPRTCS: North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies

ORF: Açık okuma alanı

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PCV7: 7 valanlı konjuge pnömokok aşısı

PCV13: 13 valanlı konjuge pnömokok aşısı

pgRNA: Pregenomik RNA

PPSV23: Polisakkarid 23 valanlı pnömokok aşısı

PTH: Parathormon

rcDNA: Gevşek - çembersel DNA

RIA: Radioimmunoassay

SD: Standart sapma

SDBH: Son dönem böbrek hastalığı

TLR: Toll-Like Reseptör

TMA: Transkripsiyon Temelli Amplifikasyon

UF: Ultrafiltrasyon

TABLULAR

Tablo 1. Hepatit B enfeksiyonunun çeşitli evreleri ve serolojik göstergelerin dağılımı	13
Tablo 2. Yaşa göre ortalama glomerüler filtrasyon hızı değeri ve standart sapması.....	18
Tablo 3. Schwartz formülü ve K sabitinin yaş ve cinsiyete göre değişimi	19
Tablo 4. Kronik böbrek hastalığında evreleme.....	20
Tablo 5. Böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri sınıflandırma.....	21
Tablo 6. Kronik böbrek hastalığında sekonder hiperparatiroidizmin patofizyolojisi	24
Tablo 7. Periton diyalizinin avantajları ve dezavantajları.....	29
Tablo 8. Kronik böbrek hastalığında hedef kan basınçları	36
Tablo 9. Üremide immun disregülasyon.....	38
Tablo 10. T.C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi, 2020	39
Tablo 11. Çalışmadaki olguların sosyodemografik tanımlayıcı bulguları	45
Tablo 12. Hastaların başvuru anı evrelerine göre dağılımı	46
Tablo 13. Hastaların KBH etiyojisine göre dağılımı	47
Tablo 14. Olguların KBH'na eşlik eden hastalıklara göre dağılımı	48
Tablo 15. Hastaların başvuru anına göre birinci Anti-HBs düzeyi bakılma zamanları.....	49
Tablo 16. Hastaların anti-HBs bakılan tarihlerdeki yaşları (ay)	49
Tablo 17. Hastaların anti-HBs bakılan tarihlerdeki evrelere göre dağılımı	49
Tablo 18. Hastaların 1. Anti-HBs düzeyi bakılan tarihe dek aldığı tedavilere göre dağılımı	51
Tablo 19. Hastaların birinci Anti-HBs seropozitiflik oranı.....	51
Tablo 20. Hastaların minimum, maksimum ve ortalama Anti-HBs değerleri.....	52

Tablo 21. Birinci Anti-HBs düzeyinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması	52
Tablo 22. Birinci Anti-HBs düzeyinin beden kitle indeksine (BKİ) göre karşılaştırılması	53
Tablo 23. Birinci Anti-HBs düzeyinin yaş grubuna göre karşılaştırılması	53
Tablo 24. Birinci Anti-HBs düzeyinin evrelere göre karşılaştırılması	54
Tablo 25. Birinci Anti-HBs düzeyinin ek hastalık varlığına göre karşılaştırılması	54
Tablo 26. İmmünespresif tedavi alan hastalar ile almayanların birinci anti-HBs düzeyleri	55
Tablo 27. Hemodiyaliz yapılmış hastalar ile yapılmayanların birinci anti-HBs düzeyleri	55
Tablo 28. Periton diyalizi yapılmış hastalar ile yapılmayanların birinci anti-HBs düzeyleri	56
Tablo 29. Renal transplantasyon yapılmış hastalar ile yapılmayanların birinci anti-HBs düzeyleri	56
Tablo 30. İmmünespresif tedavi, hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon tedavilerinden herhangi birisi yapılmış hastalar ile yapılmayanların birinci anti-HBs düzeylerinin karşılaştırılması	57
Tablo 31. Birinci Anti-HBs düzeyleri negatif gelen hastalara tekrar yapılan aşılama yöntemleri	57
Tablo 32. Hastaların birinci Anti-HBs düzeyi ile ikinci Anti-HBs düzeyi zamanı arasında aldığı tedaviler	58
Tablo 33. Hastaların ikinci Anti-HBs seropozitiflik oranı	59
Tablo 34. İmmünespresif tedavi alan hastalar ile almayanların ikinci anti-HBs düzeyleri	59
Tablo 35. Hemodiyaliz yapılan hastalar ile yapılmayanların ikinci anti-HBs düzeyleri	60
Tablo 36. Periton diyalizi yapılan hastalar ile yapılmayanların ikinci anti-HBs düzeyleri	60

Tablo 37. Renal transplantasyon yapılmış hastalar ile yapılmayanların ikinci anti-HBs düzeyleri..... 61

Tablo 38. İmmünesupresif tedavi, hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon tedavilerinden herhangi birisi yapılmış hastalar ile yapılmayanların ikinci anti-HBs düzeylerinin karşılaştırılması..... 61



ŞEKİLLER

Şekil 1. Dane partikülü	4
Şekil 2. Dünyada HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı.....	8
Şekil 3. Hepatit B enfeksiyonunun doğal klinik gidişatı.	11
Şekil 4. Hepatit B enfeksiyonu seyrinde serolojik göstergelerin ortaya çıkış zamanları	13



TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca, araştırmamın her aşamasında bana yol gösteren ve destek olan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Osman Tolga İnce'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, hekimlik adına çok şey öğrendiğim değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat Duman'a,

Yanlarında çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine ve uzmanlarına,

Pediyatri ihtisası gibi zorlu bir süreçte, beraber çalışmaktan keyif aldığım, aralarında olmaktan mutluluk duyduğum başta sevgili eşkıdemlerim Dr. Özge Yıldırım Şalbaş, Dr. Sena Kalkan Bulut, Dr. Batuhan Özdoğar, Dr. Tunç Aydın'a ve tüm Dokuz Eylül Üniversitesi Pediyatri asistanlarına,

Tüm eğitim hayatımda bana emeği geçmiş değerli öğretmenlerime,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, benden desteklerini hiç esirgemeyen, bu günlere gelmemde en büyük emeğe sahip canım aileme,

Teşekkür ederim.

Dr. Aslıhan UZUN

Kasım 2021, İzmir

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANISIYLA TAKİP EDİLEN ÇOCUKLARIN HEPATİT B AŞISI İLE AŞILANMA BAŞARILARI VE BUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Aslıhan UZUN, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İnciraltı, İzmir, TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Hepatit B enfeksiyonu, kronik böbrek hastalığında morbidite ve mortaliteyi artıran önemli etkenlerden birisidir ve etkin aşılanma ile önlenmektedir. Bu çalışmanın amacı kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda hepatit B aşılanmasının başarısını değerlendirmek, aşı yanıtını etkileyen faktörleri belirlemek ve alternatif aşılanma uygulamalarına yön verecek sonuçlar elde etmektir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif çalışmamıza, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalında kronik böbrek hastalığı tanısı ile takip edilen, aşı kartına ve Anti-HBs düzeyi kayıtlarına ulaşılabilen 66 hasta dahil edildi. Hastaların aşı kartına poliklinik takipleri sırasında veya telefon görüşmesiyle iletişime geçilerek ulaşıldı. Hasta dosyalarından ve PROBEL sisteminden yaş, cinsiyet gibi demografik veriler, antropometrik ölçümler (beden kitle indeksi), kronik böbrek hastalığı nedeni, evresi, ek hastalık varlığı, uygulanan tedaviler ve hastaların anti-HBs düzeyine ulaşarak Veri Kayıt Formuna kaydedildi. Veriler bilgisayar ortamında frekans, yüzde dağılımı, ortalama, karşılaştırmalı analiz ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların %54,5'i erkek, %45,5'i kız cinsiyetteydi. Kronik böbrek hastalığı etiyojisinde en sık etken böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri olarak bulundu (%30,3). Kronik böbrek hastalarının pediatrik nefroloji polikliniğine en sık evre 3'te başvuru yaptığı görüldü (%24,2). Hastaların hepsi T.C. Sağlık Bakanlığının aşılanma takvimine uygun olarak primer Hepatit B aşılanmalarını almıştı. 66 hastanın tamamına en az bir kez anti-HBs düzeyi bakılmıştı (Birinci anti-

HBs). 66 hastanın 39'una ikinci anti HBs düzeyi bakılmıştı. Birinci anti-HBs düzeyi seropozitiflik oranı %62,1, ikinci anti-HBs düzeyi seropozitiflik oranı %82,1 bulundu. Hastaları yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, evre ve ek hastalıklara göre grupeledirdiğımızda birinci anti-HBs düzeylerindeki seropozitiflik oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Hastalar verilen tedavilere göre tedavisiz/medikal destek tedavi ile takip edilenler, immunsupresif tedavi verilenler, hemodiyaliz yapılanlar, periton diyalizi yapılanlar ve renal transplantasyon yapılanlar olarak beş grupta incelendi. Birinci-anti-HBs düzeylerinde ve ikinci anti-HBs düzeylerinde tedavisiz/medikal destek tedavi ile takip edilen hasta grubunun seropozitiflik oranı diğer tedavileri alan hasta grubuna göre daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Kronik böbrek hastalığında Hepatit B aşısı ile aşılama başarısı sağlıklı popülasyona göre düşüktür. Bu nedenle hastalara kronik böbrek hastalığı tanısı konulur konulmaz Hepatit B serolojisi bakılması, anti-HBs negatifse koruyucu antikor titrelerine ulaşıncaya dek Hepatit B aşısı ile aşılama yapılması ve yıllık anti-HBs düzeyi bakılarak hastaların yakın takibi oldukça önem arz etmektedir.

SUCCESS OF HEPATITIS B VACCINATION IN CHILDREN WHO FOLLOWED UP WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND THE FACTORS AFFECTING IT

Ashhan UZUN, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, İnciraltı, İzmir, TURKEY

ABSTRACT

Objective: Hepatitis B infection is one of the most important causes of morbidity and mortality in chronic kidney disease and can be prevented by effective vaccination. The aim of this study is to determine the response to hepatitis B virus (HBV) vaccination, to identify the factors that affect response to hepatitis B vaccine and to achieve results that will guide alternative vaccination schedules.

Methods: In this retrospective study, 66 patients who were followed up with the diagnosis of chronic kidney disease in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology and whose vaccination card and Anti-HBs level records could be accessed were included. Vaccination cards of the patients were obtained during their outpatient follow-ups or by contacting them by phone call. Demographic data such as age, gender, anthropometric measurements (body mass index), cause and stage of chronic kidney disease, presence of comorbidity, treatments, and anti-HBs levels of the patients were recorded in the Data Registration Form from the patient files and PROBEL system. Data were evaluated in a computer environment by frequency, percentage distribution, mean, median, and comparative analysis.

Results: 54.5% of the patients included in the study were male and 45.5% were female. The most common cause of chronic kidney disease was found to be congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (%30,3). It was observed that patients with chronic kidney disease presented to the pediatric nephrology outpatient clinic most frequently in stage 3 (24.2%). All the patients had previously completed primary hepatitis B vaccination series according to Turkish Ministry of Health childhood vaccination schedule. All sixty-six patients had at least one anti-HBs test (first anti-HBs level). Second anti-HBs level was measured in 39 of 66 patients. The first anti-HBs level seropositivity rate was 62.1%, the second anti-HBs level seropositivity rate was 82.1%. When we grouped the patients according to age, gender, body mass index, stage and additional diseases, no statistically significant difference was found in the seropositivity rates in the first anti-HBs levels. According to the treatments administered, the patients were examined in five groups as those who were followed up with medical supportive treatment or without treatment, those who were given immunosuppressive treatment, those who

underwent hemodialysis, those who underwent peritoneal dialysis, and those who underwent renal transplantation. In the first anti-HBs levels and in the second anti-HBs levels, the seropositivity rate of the patient group follow up with medical supportive treatment or without treatment was found to be higher than the patient group who received other treatments, but there was no statistically significant difference.

Conclusions: The success of vaccination with hepatitis B vaccine in chronic kidney disease is lower than in the healthy population. Thus, it is extremely important to evaluate HBV serological tests of the patients before the diagnosis of chronic kidney disease, if they have negative results of anti-HBs then vaccinate against HBV until the protective antibody titers are reached and to follow up the patients closely by checking the annual anti-HBs level.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), üç aydan daha uzun süre boyunca böbreklerde proteinüri, albüminüri, renal tübüler bozukluklar, histolojik anormallikler ya da görüntüleme ile saptanan patolojik anormallikler dahil olmak üzere fonksiyonel böbrek hasarı varlığı ya da fonksiyonel böbrek hasarı varlığına bakılmaksızın üç aydan daha uzun süre glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 mL/dakika/1,73m²'den daha az olması olarak tanımlanır(1).

Çocukluk yaş grubunda (doğum-18 yaş) kronik böbrek hastalığı tanımı, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)'nun 2012 yılında yayınladığı kılavuza göre erişkin KBH tanımı kriterlerine ek olarak birtakım farklılıklar göstermektedir. Erişkin KBH tanımındaki 3 aydan uzun süre boyunca devam eden süre kriteri, çocukluk KBH tanımında yenidoğanları ve ≤ 3 ay infantları kapsamamaktadır. 2 yaş altındaki hastalarda KBH tanımı için GFH'nin sınır değeri 60 mL/dakika/1,73 m² değil, yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Ayrıca total protein ekskresyon hızı yaşa göre normal sınırın üstündeyse ya da 24 saatlik idrarda albümin atılımı 30 mg'ı geçiyorsa pediatrik KBH tanısı konulur(1).

Hastalığın etiolojisinde böbreklerin ve üriner sistem yolunun konjenital anomalileri ön sırada yer alırken, glomerüler hastalıklar ve sistemik hastalıklar (genetik, romatolojik, endokrin ve metabolik hastalıklar) da etiolojide önemli role sahiptir(2). Hastalığın yönetiminde temel amaçlar hastaların rutin sağlık bakımını sağlamak, hastalığın ilerlemesini durdurmak ya da yavaşlatmak, komplikasyonları önlemek, böbrek yetmezliğine yaklaşırken renal replasman tedavisi için gerekli hazırlıkları yapmaktır. Rutin sağlık bakımında hastaların büyüme durumu, beslenme durumu, kan basıncı, nöromotor gelişimi takip edilirken, enfeksiyonlara karşı aşılımlar yapılmalıdır(1).

Kronik böbrek hastalığında enfeksiyonlar, önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Enfeksiyonlar, KBH tanılı hastalarda genel popülasyona göre 3-4 kat daha sık görülür ve yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkları takiben ikinci sıklıktaki mortalite nedeni olarak bulunmuştur(1). Enfeksiyona yatkınlık sağlayan bazı faktörler arasında konak savunmasının bozulması, üremi, yetersiz beslenme ve eser

element eksiklikleri, bozulmuş glikoz metabolizması ve tedavi yöntemleri (immunsupresif tedaviler, artmış kan ürünü ihtiyacı, diyaliz gibi girişimsel işlemler) sayılabilir. Bu hastalarda sık görülen enfeksiyonlar arasında idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni ve sepsis yer alır. Bu hastalıkların önemli bir kısmı aşılar ile önlenmektedir(3).

Kronik böbrek hastalığı tanısıyla izlenen hastaların yatkınlık gösterdiği enfeksiyonlardan birisi de hepatit B enfeksiyonudur. Hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülen, ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanan ancak aşı ile önlenebilir bir hastalıktır. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), kronik böbrek hastalığı tanısıyla izlenen tüm hastalara hepatit B aşısının yapılmasını önermektedir. Son dönem böbrek hastalığı olan hastalara, diyaliz bağımlı hale gelmeden yapılan hepatit B aşısı sonrasındaki antikor titrelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle üremik hastaların diyaliz dönemi öncesi hepatit B aşısı ile aşılanmaları önerilir(4).

Daha önceden hepatit B aşısı yapılmamış ya da aşılama takvimine uygun 3 doz aşılandığı halde (primer seri) koruyucu antikor düzeylerine (>10 mili-uluslararası ünite(mIU)/mL) ulaşamamış KBH tanılı çocuklarda 3 doz aşılama önerilir (sekonder seri). 3. doz aşından 1-2 ay sonra antikor yanıtı görülmesi önerilir. Sekonder seri sonrası koruyucu antikor düzeyine ulaşamayan hastalarda ve yıllık takip edilen antikor titreleri koruyucu değer altına düştüğünde güçlendirici doz (booster doz) yapılmalıdır(4).

Hepatit B aşısının etkinliğine rağmen kronik böbrek hastalığı tanılı hastalarda hepatit B aşısı ile aşılanma başarıları %50-70 arasında olup, aşılama sonrası 3 yıl boyunca uygun titreyi koruyanların oranı %40'lara düşmektedir(5). Sağlıklı çocuklara göre aşının koruyuculuğu bu hastalarda daha düşük olup bu durum birçok etkenle ilişkilendirilmiş ancak kesin bir neden ortaya konulamamıştır.

Hepatit B aşılanma başarısını etkileyen faktörler değerlendirilerek bu hastalarda Hepatit B aşısı uygulamasının alternatif yolları belirlenebilir. Bu çalışmanın amacı, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hastanesi Pediatrik Nefroloji bilim dalında takip edilen kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda hepatit B aşılanmasının başarısını

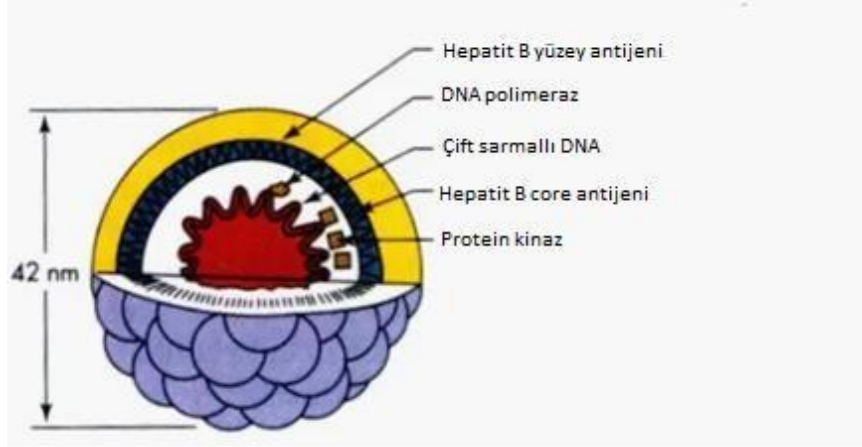
değerlendirmek, aşı yanıtını etkileyen faktörleri belirlemek ve alternatif aşılama uygulamalarına yön verecek sonuçlar elde etmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsü

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae ailesinin prototipidir ve hepatotrofik bir DNA virüsüdür. Zarflıdır ve kısmen çift (%70) kısmen tek (%30) sarmallı çembersel DNA'sı vardır. Zarflı olmasına rağmen etil alkol, dondurma işlemi ve düşük pH'a dirençlidir, bu da dezenfekte olmasını zorlaştırır. DNA virüsü olmasına rağmen reverse – transkriptaz enzimi kodlar ve bir ara RNA parçası ile replike olur. Birden fazla viral partikül içerir. Bunların arasında 42 nm çapındaki Dane partikülü adı verilen partikül, viral genomu ve DNA polimerazın bir kopyasını çevreleyen bir nükleokapsid olan Hepatit B core antijeni (HBcAg) ve hepsini çevreleyen Hepatit B yüzey antijeninden (HBsAg) yapılmış bir dış zarftan oluşur, enfektif tablodan sorumludur (Şekil 1)(6). Hepatit B E antijeni (HBeAg), Hepatit B core antijenine (HBcAg) yapısal olarak benzer. Protein dizilimleri birbirine benzerdir, ancak HBeAg enfekte hücre tarafınca modifiye edilerek hücre dışına salınır. Bu nedenle HBeAg, viral replikasyonun ve enfektivitenin göstergesi kabul edilir. Dane partikülü dışındaki diğer partiküller sferik (küresel) ya da filamentöz (tübüler) yapıda olup, immunojenik özelliklerinden dolayı Hepatit B aşısı yapımında kullanılmışlardır (7).



Şekil 1. Dane partikülü

2.1.1. Hepatit B Virüsü Genomu

Hepatit B virüsü genomu biri uzun (L ya da negatif zincir) biri kısa (S ya da pozitif zincir) iki zincirden oluşur. Uzunluk farkı nedeniyle L ya da negatif zincir tam bir çember oluştururken S ya da pozitif zincir çemberi tamamlayamaz, bu nedenle viral DNA'nın bir kısmı (yaklaşık %30'u) tek sarmalıdır. Bu nedenle bu özel DNA, gevşek-çembersel DNA (rcDNA, relaxed-circular) ve kısmi çift sarmallı DNA (partially double-stranded DNA) olarak da adlandırılır. Negatif zincir asıl genetik bilgiyi içeren zincir olup, 4 adet açık okuma alanı (Open Reading Frames - ORF) alanı içerir. Bu açık okuma alanları Pre S/S (Surface), C (Core), X ve P (Polymerase) genleridir. Birbiri içine geçmiş bu 4 gen bölgesinde sırasıyla yüzey proteini, kor proteini, X proteini ve DNA polimeraz kodlanır(6).

2.1.2. Hepatit B Viral Proteinleri

2.1.2.1 Hepatit B Yüzey Proteini (HBsAg)

İlk kez 1963 yılında Blumberg ve arkadaşlarının rekürren kan transfüzyonu yapılan hastaları araştırdığı çalışmasında keşfedilen ve Avusturya antijeni olarak tanımlanan HBsAg, 1970 yılında Dane ve arkadaşları tarafınca immun elektron mikroskopi yöntemiyle gösterilerek Hepatit B virüsünün bir parçası ilan edilmiştir(8,9). Viral genomun Pre S/S açık okuma alanı (ORF) 3 zarf glikoproteini kodlayarak HBsAg'yi oluşturur. Bunlar büyük (L), orta (M) ve küçük (S) HBsAg'ler olarak bilinir. HBsAg'nin ana bileşeni S glikoproteinidir(6,7). M glikoprotein Hepatit B virüsünün hepatositlere tutunmasında rol oynadığı düşünülmektedir ancak enfektivite için gerekli değildir. M glikoprotein aksine L glikoproteini Hepatit B virüsünün enfektivitesi için gereklidir(10,11). Üç glikoprotein de aşı yapımında kullanılmaktadır(11).

2.1.2.2 Hepatit B Core Proteinleri (HBcAg ve HBeAg)

HBcAg, enfekte hücrelerin dışında zarfsız biçimde bulunan viral nükleokapsidi belirtir. Genomun C geni bölgesinden sentezlenir. C geninde translasyonun başladığı

yer sonunda sentezlenecek maddeyi değiştirir. Translasyon işlemi Core bölgesinden başlarsa HBcAg, PreCore bölgesinden başlarsa HBeAg sentezlenir(12). HBcAg, viral DNA'yı sıkıca sarmak dışında HBV yaşam döngüsünün hemen hemen her aşamasında örneğin hücreiçi moleköl trafiğinde, kapsid oluşumunda, HBV genomunun salınımında ve reverse transkripsiyonda, virüsün ve konakçı genomlarının epigenetik düzenlenmesinde görev yapar. HBcAg sentezlendikten sonra hücre içinde kalarak dolaşıma salınmaz. Bu nedenle aktif enfeksiyon için tanı amaçlı kullanılan bir parametre değildir. Ancak bütün bu görevleri nedeniyle antiviral tedavilerin iyi bir hedefidir(13).

HBeAg, diğer core proteini olan HBcAg'nin aksine viral replikasyonda, kapsid ya da enfeksiyon oluşumunda gerekli değildir. Konak hücrenin immun yanıtını çoklu yollarla uyararak kronik hepatit B enfeksiyonu oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynar. Bunu inflamatuvar T helper-1 hücrelerini yok edip, inflamatuvar olmayan T helper-2 hücrelerini uyararak sağlar(14). Çoğunlukla hücre dışına salınmasına rağmen bir kısmı hücre içine geri dönerek TLR ve IFN/JAK/STAT yolaklarını bastırır, böylece virüs replikasyonunu kolaylaştırır(15,16).

2.1.2.3 Hepatit B X Proteini (HBxAg)

Viral genomun X açık okuma alanından sentezlenen bu protein, sadece memeli hayvanları enfekte eden Hepatit B virüsü cinsinde (orthohepadnavirus) bulunur, kanatlı hayvanları enfekte eden (avihepadnavirus) Hepatit B virüslerinde yoktur. Asıl görevinin viral replikasyon sırasında hücresel sinyal iletimini başlatmak ya da devam ettirmek olduğu çeşitli çalışmalarla açıklanmıştır(17,18). Hepatit B virüsü, insan tümör virüsü olarak tanımlanmasa da X proteininin zayıf onkojenik aktivitesi, kronik hepatit B enfeksiyonu hastalarındaki hepatoselüler karsinom gelişme riskini artıran bir faktördür(18,19).

2.1.2.4 Hepatit B Pol Proteini (P proteini, DNA polimeraz)

Viral genomun en geniş bölgesi olan P açık okuma alanından (ORF) sentezlenir. Dört bölgeden oluşur ve üç enzim aktivitesi vardır. N-terminal bölgesi

primaz enzim aktivitesine sahiptir. Primaz negatif DNA zincirinin hazırlanmasında ve pgRNA'nın (pregenomik RNA) paketlenmesinde görev alan bir enzimdir. Spacer (ara boşluk birleştirici) bölgesinin henüz işlevi bilinmemektedir. Polimeraz bölgesi, genom replikasyonu için çok önemli olan ,ters transkriptaz özelliği de olan, RNA ve DNA'ya bağlı polimeraz aktivitesine sahiptir. Dördüncü bölge olan ribonükleaz bölgesi, RNase H aktivitesine sahip olup genom replikasyonunda görev alır(20).

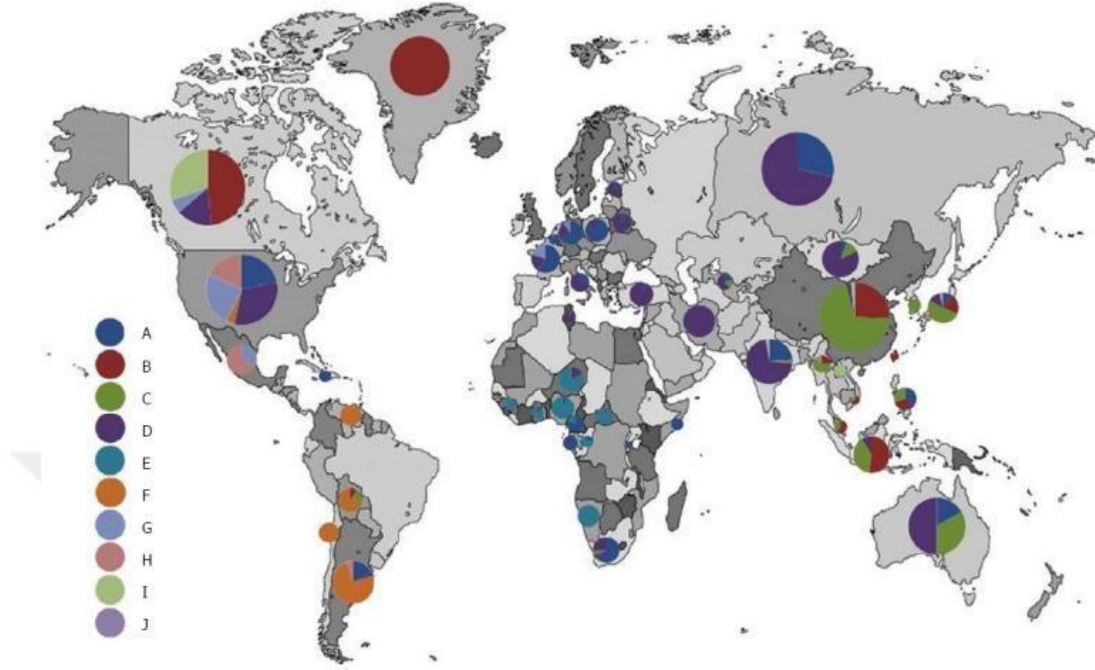
2.1.3. Hepatit B Virüsünün Replikasyonu

Hepatit B virüsü HBsAg glikoproteini aracılığı ile hedef hücresi olan hepatositlere bağlanır. Bağlanmadan sonra konak hücre ile virüs zarfı arasında bir membran füzyonu olayı gerçekleşir. Endositoz ile virüs hücreye giriş yapar(20). Hücreye girdiği an rcDNA'sının kısa zinciri DNA polimeraz sayesinde tamamlanır ve tam çift iplikli, süpersarmal yapısında kovalent bağlı kapalı sirküler DNA (cccDNA) oluşur. Oluşan cccDNA'nın negatif zinciri, konak hücre RNA polimerazı için bir kalıp olarak kullanılarak 4 adet mRNA sentezlenir. 2,4 kb, 2,1 kb, 0,7 kb boyutundaki mRNA'lar preS1, preS2, HBsAg ve X proteininin sentezi için görev yapar. En büyük mRNA ise 3,5 kb boyutunda olup Core proteinlerini (HBcAg ve HBeAg) ve polimeraz proteinini sentezler. Ayrıca, sentezlediği core proteinlerinin oluşturduğu nükleokapsidin içine girip, sentezlediği polimeraz enziminin ters transkripsiyon özelliğini kullanarak viral DNA'nın (rc-DNA) negatif sarmalını oluşturur. Bu nedenle bu mRNA özel adıyla pregenomik RNA (pgRNA) olarak bilinir. pgRNA, görevini tamamlayınca ribonükleaz H enzimi ile yıkılır. Viral DNA'nın negatif sarmalının bir kısmı polimeraz enzimiyle pozitif sarmalı oluşturur ve yeni bir rcDNA oluşur(7,20). Oluşan yeni virüs, konak hücreyi öldürmeden ekzositoz yolu ile salınır.

2.1.4. Hepatit B Virüsü Genotipleri

HBV nükleotid dizisinde %8 veya daha fazla farklılığa bağlı olarak A'dan J'ye kadar tanımlanmış on HBV genotipi bulunur(21,22). Farklı genotiplerin yaygın olduğu farklı coğrafi bölgeler bulunmaktadır (Şekil 2). Bu da bulaş yolu ile ilgili ipucu verebilir, örneğin genotip B ve C'nin yaygın olduğu bölgelerde perinatal bulaş daha sıktır. Ülkemizde genotip D daha sık görülmektedir. Viral genotipler, Hepatit B

enfeksiyonunun kronikleşmesi, tedavisi ve prognozu (hepatoselüler karsinom ve siroza yatkınlık) ile ilişkili faktörlerden birisidir(23).



Şekil 2. Dünyada HBV genotiplerinin coğrafi dağılımı(24)

2.1.5. Hepatit B Virüsü Epidemiyolojisi

Hepatit B enfeksiyonu dünya çapında yaygın morbidite ve mortaliteye sebep olan bir halk sağlığı problemidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılında yayınladığı rapora göre 2015 yılında HBV enfeksiyonu prevalansı dünya genelinde %3,5 iken kronik HBV enfeksiyonuna sahip yaklaşık 257 milyon birey bulunmaktadır. Aynı yıl HBV ilişkili karaciğer hastalığından (siroz veya hepatoselüler karsinom) yaklaşık 887.00 ölüm gerçekleşmiştir(25,26). Kronik Hepatit B enfeksiyonu prevalansına göre bölgeler düşük, orta, yüksek olarak üçe ayrılmıştır. Düşük endemik bölgelerin prevalansı <%2, orta endemik bölgelerin prevalansı %2-8, yüksek endemik bölgelerin prevalansı >%8 kabul edilir. Afrika, Batı Pasifik gibi bölgeler yüksek endemik sayılırken, Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey ve Batı Avrupa düşük endemik bölgeler arasında yer alır(27).

Dünya Sağlık Örgütü tarafınca 5 yaş altında HBsAg pozitifliği kronik Hepatit B enfeksiyonunun bir göstergesi olarak takip edilmiştir. Aşılamalar öncesi (1980-2000

yılları arası) dünya çapında 5 yaş altında HBsAg pozitifliği yaklaşık %4,7 iken 2015 yılında aynı yaş grubunda bu oran yaklaşık %1,3'e gerilemiştir. Ancak Afrika'da halen bu yaş grubu için prevalans %3'tür(25).

Ülkemizde genel popülasyonda HBsAg pozitifliği oranı %8 olup, Türkiye orta-yüksek endemik bölge olarak kabul edilmektedir(28). Türkiye Sağlık Bakanlığı, hepatit B enfeksiyonu insidansını 2002 yılında 100.000 kişi başına 8,26 olarak, 2010 yılında ise 100.000 kişi başına 4,2 olarak açıklamıştır(29). Seropozitiflik bölgeler arasında değişiklik göstermektedir. 1999-2009 yılları arasında yapılan çalışmalardan derlenen bir meta-analizde HBsAg pozitifliği yaklaşık olarak Türkiye'nin batı bölgelerinde %3,5, orta bölgelerinde %4,9, doğu bölgelerinde %6,8 olarak bulunmuştur(30). Aynı çalışmada 15 yaş altı seropozitiflik %2,8 iken en yüksek seropozitiflik 25-34 yaş grubunda bulunmuştur. Diyarbakır'da 2005-2008 yılları arasında 0-14 yaşları arasında 10.391 çocuğun tarandığı çalışmada HBsAg prevalansı %8,1 olarak bulunmuştur(31).

2.1.6. Hepatit B Enfeksiyonu

2.1.6.1 Hepatit B Enfeksiyonu Klinik Bulguları

Hepatit B virüsü enfekte bireylerden bağışık olmayan kişilere çeşitli yollarla bulaşabilir. Horizontal geçiş, enfekte bireylerin salgılarının cinsel yolla ya da perkütan yollarla bulaş anlamına gelir. Vertikal (perinatal) geçiş ise virüsün enfekte anneden yenidoğana geçişidir. Yüksek endemik bölgelerde başlıca bulaş yoludur. Mevcut bulaş yolları ile HBV enfeksiyonu için yüksek risk grupları yüksek endemik bölgelerde yaşayanlar, uyuşturucu kullananlar, çoklu cinsel partneri olanlar, düzenli kan transfüzyonu alan veya hemodiyalize giren hastalar ve sağlık personelleri sayılabilir(7).

Hepatit B enfeksiyonunun klinik belirtileri akut ve kronik hastalıkta oldukça değişkenlik gösterir. İnkübasyon süresi yaklaşık 30-180 gündür. Akut Hepatit B enfeksiyonu başlangıçta ve enfekte durum boyunca asemptomatik olabilir. Çocuk hastalarda enfeksiyon sıklıkla asemptomatiktir ya da yetişkinlere göre daha az ciddi

seyreder. Semptomlar genellikle ateş, deri döküntüsü, karın ağrısı, bulantı, iştahsızlık, kilo kaybı, artralji gibi konstitüsyoneldir. Prodromal evreden yaklaşık 1-3 ay sonrasında, hastaların yaklaşık %30'unda ikterik evre gözlenir. İkterik evreye gidişte sarılık öncesinde koyu renkli idrar ve akolik dışkı hasta tarafından fark edilebilir. İkterik evrede karaciğer büyür ve hassaslaşır. Hastalar sağ üst kadranda ağrı şikayeti ile başvurabilir. Post-ikterik evrede ise konstitüsyonel semptomlar kaybolur ancak fizik muayene ve laboratuvar testlerinde bozukluk devam edebilir. Ayrıca, akut hepatit B enfeksiyonunun antijen ve antikollarına karşı konakta oluşan aşırı duyarlılık yanıtı sonrası döküntü, poliartrit, akut nekrotizan vaskülit ve glomerülo nefrite yol açtığı da bildirilmiştir(7).

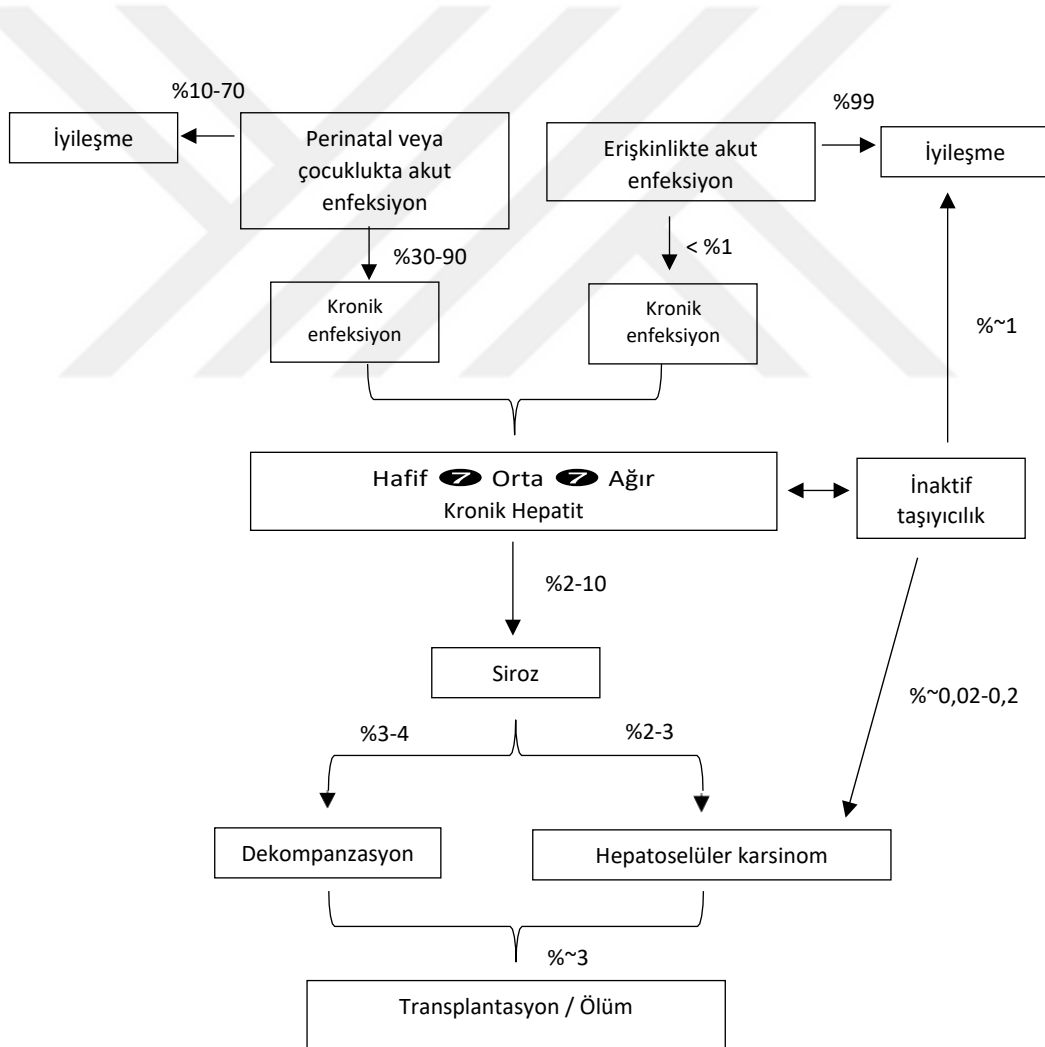
Akut Hepatit B enfeksiyonuna sahip, bağışıklığı yeterli erişkin hastaların %95-99'unda, sarılığın başlamasından 3-4 ay sonra klinik ve biyokimyasal olarak tam iyileşme gözlenir(32). Tam iyileşme sonrası yaklaşık %5 hastada kronik hepatit B enfeksiyonuna dönüş olur. Diğer hastalar Hepatit B taşıyıcısı olarak hayatlarına devam ederler (Şekil 3). Özellikle transplasental bulaş olan yenidoğanlarda kronikleşme sıklığı %80-90 oranla daha yüksektir. Perinatal enfeksiyon dışında 6 yaşa kadar hepatit B enfeksiyonu geçirmiş çocuklarda kronikleşme oranı %30 bulunmuştur(33). Hastaların %0,1-0,5'inde akut enfeksiyon fulminan karaciğer yetmezliğine ilerler, nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Viral genomda oluşan mutasyonların ve konakçının genetik ve immünolojik alt yapısının fulminan viral hepatit ile ilişkili olduğu bazı yayınlarda belirtilmiştir(34,35).

2.1.6.2 Hepatit B Enfeksiyonu Tanısı

Akut Hepatit B enfeksiyonunun klinik bulguları ile hasta başvurduğunda laboratuvar testlerinden alanin ve aspartat aminotransferaz seviyelerinde (ALT ve AST) oluşan yükseklik klinisyeni şüphelendirir. Akut faz esnasında ilk biyokimyasal kanıt ALT değerinin yükselmesidir. Virüsün konakçı hücreye girmesinden 6-7 hafta sonra; halsizlik, iştahsızlık gibi konstitüsyonel semptomlardan hemen önce yükselmeye başlar. AST değerine göre daha yüksek seyreder. AST ve ALT değerlerinin 1000-2000 birim/L'ye kadar olan yükseldiği görülebilir. Akut evreyi iyileşerek tamamlayan hastalarda serum aminotransferazlarının normalleşmesi

genellikle 1-4 ay içinde gerçekleşir. Ancak 6 aydan daha uzun süre serum ALT'nin yüksek kalması, kronik hepatite ilerlemeyi gösterir. Biyokimyasal olarak diğer markırlar ayırıcı tanı ve prognozda kullanılabilir. Sarılıkla başvuran hastanın ayırıcı tanısında serum bilirubin düzeyleri, gamma-glutamil transferaz ve alkalen fosfataz yardımcı olabilir. Protrombin zamanı, serum bilirubin, albümin, kreatinin, alfa fetoprotein düzeylerinin akut enfeksiyonun fulminan hepatite ilerlemesinde prognostik öneme sahip olduğu belirtilmiştir(36).

Biyokimyasal markırlar tanıya yardımcı olsa da, tanı için serolojik yöntemler ve virüsü gösteren direkt tanı yöntemleri (kültür, dokuda viral antijenlerin saptanması, moleküler tanı yöntemleri ile viral nükleik asitlerin gösterilmesi) kullanılır.



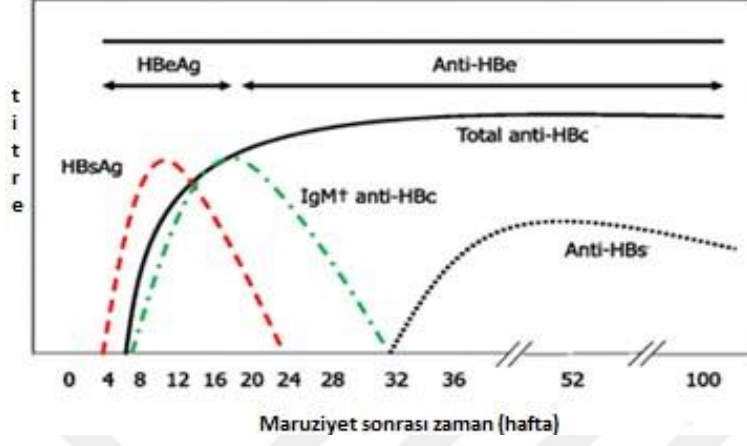
Şekil 3. Hepatit B enfeksiyonunun doğal klinik gidişatı(37)

Serolojik tanı, Hepatit B virüsüne ait antijenler (HBsAg ve HBeAg) ve bu antijenlere karşı konakçının hücrelerinde oluşturulan antikorların (anti-HBc IgM, total anti-HBc veya anti-HBc IgG, anti-HBs ve anti-HBe IgG) tespiti ile konulur. Ticari olarak bulunan birçok RIA (Radioimmunoassay) ve ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assays) kiti aracılığıyla bu antijen ve antikorlar serumda saptanabilir(38).

Hepatit B maruziyetinden 1-10 hafta içerisinde, henüz semptomlar çıkmadan Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) serumda tespit edilebilir. HBsAg varlığı bireyin hepatit B virüsü ile karşılaştığını gösterir. Akut enfeksiyon, kronik enfeksiyon veya inaktif taşıyıcılıkta serumda saptanabilir. Akut enfeksiyonda HBsAg'nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra, serumda geçici olarak HBV-DNA saptanabilir. Mililitre başına 10^3 - 10^{10} virion gösterilebilir, kronik enfeksiyona göre oldukça yüksek bir değerdir. Eş zamanlı olarak HBV-DNA replikasyonunun göstergesi olan HBeAg serumda saptanır. HBV-DNA ve HBeAg'nin tespitini HBV core antijenine karşı oluşturulan Anti-HBc- IgM'nin saptanması izler. Transaminaz seviyeleri yükselmeye başlayıp ve klinik semptomlar ortaya çıktığında HBV-DNA kopyası ve HBeAg seviyeleri giderek azalmaya başlar. HBeAg'ye karşı Anti-HBe oluşabilir. Anti- HBc IgM seviyesi giderek azalarak Anti- HBc IgG pozitifleşir (Şekil 4). HBsAg seviyesi, hasta semptomatik olduğunda pik yapmış ve düşmeye başlamış olabilir; bu nedenle hepatit teşhisi klinik olarak şüphelenildiğinde HBsAg varlığının test edilmesi önemlidir. İyileşen hastaların serumunda HBsAg 4-6 ay içerisinde kaybolur, enzimler normale döner ve bilirubin düşer. HBsAg kaybolduğunda, ona karşı oluşan antikor Anti-HBs serumda saptanır. Çoğu hastada yaşam boyu devam eder ve hastalığa karşı koruyucudur(37,39). Anti-HBs aynı zamanda başarılı bir Hepatit B aşılmasının göstergesidir.

6 aydan sonra HBsAg'nin halen serumda gösterilmesi durumunda inaktif HBsAg taşıyıcılığı veya kronik HBV enfeksiyonu düşünülmelidir (Tablo 1). İnaktif HBsAg taşıyıcılığı, 6 aydan uzun süre boyunca serumda HBsAg pozitifliğinin yanı sıra HBeAg negatifliği ve Anti-HBe pozitifliği, ALT değerinin normal olması ve HBV-DNA düzeyinin saptanamayacak kadar düşük ya da 2000 IU/ml (10^4 kopya/ml)'den az olması kriterlerini içerir. Karaciğer doku biyopsisinde nekroinflamasyon ya da fibrozis yoktur. Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneğinin

(EASL) 2017’de yayınladığı Hepatit B yönetimi kılavuzunda inaktif HBsAg taşıyıcılığı için tedavi önerilmemiş olup 6-12 ayda bir mevcut kriterlerin takibi önerilir(40).



Şekil 4. Hepatit B enfeksiyonu seyrinde serolojik göstergelerin ortaya çıkış zamanları(41)

Tablo 1. Hepatit B enfeksiyonunun çeşitli evreleri ve serolojik göstergelerin dağılımı(42)

Gösterge	İnkübasyon periyodu	Akut enfeksiyon	Geçirilmiş enfeksiyon	Kronik enfeksiyon	Aşılama
HBsAg	±	+	-	+	-
Anti-HBs	-	-	+	-	+
Anti-HBc total	-	±	+	+	-
Anti-HBc IgM	-	+	-	±	-
HBeAg	+	+	-	±	-
Anti-HBe	-	-	±	±	-
HBV-DNA	±	+	±	+	-

Kronik HBV enfeksiyonu ise, 6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliğinin yanı sıra, HBeAg pozitifliği ya da negatifliğinden bağımsız, ALT değerinin sürekli ya da aralıklı yüksek olması, HBV-DNA düzeyinin 10^4 - 10^5 kopya/ml’den yüksek olması, karaciğer doku biyopsisinde orta ya da ciddi nekroinflamasyon ve fibrozis saptanması kriterlerini içerir. Kronik HBV enfeksiyonunun siroza ya da hepatoselüler karsinoma ilerleme riski vardır. Tedavi edilmemiş kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda 5 yıllık

siroza ilerleme insidansı %8-20 arasında değişmektedir(40). Sirozlu hastaların hepatoselüler karsinom geliştirme riski yıllık %2-5 olarak belirtilmiştir(43).

Serumda antijen ve antikor düzeylerinin yükselme-düşme dönemleri her hasta için farklı zamanlara denk gelebilir. Bu nedenle her hasta için serolojik test sonuçları net olmayabilir. Gerekirse testler dönem dönem tekrarlanmalı, duruma göre direkt tanı yöntemleri de yardım alınmalıdır.

Direkt tanı yöntemleri kültür, dokuda viral antijenlerin saptanması, moleküler tanı yöntemleri ile viral nükleik asitlerin gösterilmesi gibi yöntemleri içerir. Viral kültür sıklıkla hepatositlerde in-vitro olarak HBV'nin üretimine dayanır. Uzun süreli inkübasyon nedeniyle tanısal amaçlı kullanılmamaktadır. Viral yaşam döngüsü, patogenezi ve terapötik ilaç çalışmaları için bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır(44). Doku biyopsi örneklerinde HBsAg ve HBcAg'nin gösterilmesi de rutinde kullanılmayıp bilimsel araştırmalar için kullanılan yöntemlerdir. HBV'nin direkt tanı yöntemi denilince rutinde en sık kullanılan moleküler tanı testleridir. Akut enfeksiyonda serolojik testlerle kesin tanı konulamadığında, kronik enfeksiyonda tanı, evreleme, tedavi kararı ve tedavi yanıtında HBV-DNA'nın kanda saptanması ve düzeyi önemlidir. Moleküler tanı testleri, sinyal amplifikasyonu ve hedef (nükleik asit) amplifikasyonu olarak 2 gruba ayrılabilir. Sinyal amplifikasyonunda viral DNA veya RNA doğrudan kopyalanmazken bu moleküllerden problemler aracılığıyla elde edilen sinyaller yükseltilir ve ölçülür(45). Nükleik asit amplifikasyonuna göre sensitivitesi düşüktür. Bu nedenle yerini nükleik asit amplifikasyon testlerine bırakmıştır(46). Nükleik asit amplifikasyon testleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve transkripsiyon temelli amplifikasyon (TMA) testlerini içerir. İki yöntemle de viral DNA'nın hedef bölgesi in-vitro olarak çoğaltıldıktan sonra çoğaltılan kopyalar çeşitli yöntemlerle tespit edilip klinik örnekteki viral DNA sayısı belirlenir. En sık kullanılan real-time PCR tekniğidir. Bu teknikte polimeraz zincir reaksiyonuyla viral DNA çoğaltılırken aynı anda klinik numunedeki viral genomların miktarı belirlenir(45). Böylelikle HBV-DNA saptamadaki duyarlılık oldukça artmış ve daha hızlı sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır.

2.1.6.3 Hepatit B Enfeksiyonu Tedavisi

Akut Hepatit B enfeksiyonunun asıl tedavisi destek tedavisidir. Antiviral tedavi, HBV'ye sekonder akut karaciğer yetmezliği tablosu durumunda ya da uzamış, ciddi enfeksiyon durumunda (total bilirubin >3 mg/dL ya da direkt bilirubin > 1.5 mg/dL, INR > 1.5 , ensefalopati, asit) verilebilir. Kronik Hepatit B enfeksiyonunun tedavi kararında hastanın yaşı, eşlik eden hastalık, gebelik ya da immunsupresyon durumu, ailede hepatoselüler karsinom öyküsü, karaciğer fonksiyon testlerinin düzeyleri, serolojik göstergeler (HBeAg pozitifliği), viral yük ve karaciğer biyopsisinde nekroinflamasyon, siroz veya hepatoselüler karsinom saptanması etkilidir. Nükleosid-nükleotid analogları (entekavir, lamivudin, tenofovir, adefovir) ve peg-interferon tedavide seçenekler arasındadır(22).

2.1.6.4 Hepatit B Enfeksiyonundan Korunma ve Aşılama

Viral hepatitler son 30 yıldır global bir sağlık sorunu olarak kabul edilmiş, bunun için dünya çapında stratejiler yayınlanmıştır. 1991 yılında, Dünya Sağlık Örgütü önce hepatit B taşıyıcılığının yüksek olduğu ülkelerde, daha sonra 1997 yılında Hepatit B endemisitesine bakılmaksızın rutin yenidoğan aşılama programlarına hepatit B aşısının dahil edilmesini önermiştir(25). Kronik Hepatit B enfeksiyonuna sahip hastaların büyük çoğunluğunun perinatal bulaş nedeniyle enfekte olması, Hepatit B enfeksiyonuna sahip annelerin tedavisinin önemini de ortaya koymuştur. Gebelik döneminde HBsAg taraması, pozitiflik durumunda uygun antiviral tedavi olarak viral yükün azaltılması anneden bebeğe geçiş olasılığını azaltmaktadır. Ayrıca Hepatit B enfeksiyonuna sahip annelerin yenidoğan bebeklerine ilk 24 saatte Hepatit B aşısının yanı sıra Hepatit B immunglobulin de uygulanmaktadır(47).

Hepatit B virüsünün tüm dünyada eradike edilebilmesi ancak düşük maliyetli aşının kullanımı sayesinde gerçekleşecektir. Doğumdan kısa bir süre sonra yapılan Hepatit B aşısı, perinatal bulaşı, buna bağlı olarak çocuklukta ortaya çıkan HBV enfeksiyonunu önler. Çocukluk çağında edinilen HBV enfeksiyonu, yaşamın ilerleyen dönemlerinde siroz ve hepatoselüler karsinom nedeniyle daha büyük bir ölüm riski taşır. Böylelikle Hepatit B aşısı ile siroz ve hepatoselüler karsinom oluşma ve ölüm riski azalmıştır(48). Birçok ülke, rutin yenidoğan HBV aşılama programını

uygulamaya koymuştur. Dünya Sağlık Örgütünün çalışmasında aşı öncesi dönem (1980'lerden 2000'lerin başına kadar olan dönem) ile 2015 yılı kıyaslandığında, kronik enfeksiyona sahip 5 yaşın altındaki çocukların oranının %4,7'den %1,3'e düştüğü görülmüştür(25). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan başka bir çalışmada ise Hepatit B aşısının rutin bebek aşılama programına eklendiği 1990'ların başı ile 2004 yılı karşılaştırıldığında 19 yaşından küçük çocuk ve ergenlerde akut HBV enfeksiyonu oranı yüzde 94 azalmıştır(49).

Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı 04.06.1998 tarih ve 6856 sayılı genelge ile hepatit B aşısını rutin çocukluk ağı aşılama programına dahil etmiştir. Bu aşılama programına göre,

- Hepatit B aşısı doğumda (ilk 72 saat içinde), 1. ayı doldurunca ve 6. ayı doldurunca olmak üzere 3 doz halinde uygulanır.
- 1-6 yaş arasında daha önce hiç aşılanmamış çocuklara ilk karşılaşmada ilk doz, ilk karşılaşmadan 1 ay sonra ikinci doz ve ilk karşılaşmadan 8 ay sonra üçüncü doz olmak üzere 3 kez hepatit B aşısı uygulanır.
- 6 yaş üzeri olan daha önce hiç aşılanmamış çocuklara ilk karşılaşmada ilk doz, ilk karşılaşmadan 2 ay sonra ikinci doz ve ilk karşılaşmadan 8 ay sonra üçüncü doz olmak üzere 3 kez hepatit B aşısı uygulanır.
- Hepatit B taşıyıcısı anneden doğan bebeklere doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde hepatit B aşısı uygulanmalı ve doğumda aşı ile birlikte hepatit B immunglobulini de yapılmalıdır. Hepatit B immunglobulini eş zamanlı uygulanamazsa, mümkün olan en kısa zamanda, aşıyı takip eden 7 günden daha geç olmamak üzere yapılmalıdır.
- Bebeğin doğum ağırlığı 2.000 gramın üzerindeyse hepatit B aşılama şeması aynı şekilde uygulanmalıdır. 2.000 gramın altında doğum ağırlığı olan bebeklerde, anne hepatit B taşıyıcısıysa veya taşıyıcılık durumu bilinmiyorsa doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde ilk doz yapılır, daha sonra 1., 2. ve 12. aylarda aşı tekrarlanır. Anne hepatit B taşıyıcısı değilse, bebek 2.000 grama ulaştığında ya da bebek 1. ayı doldurduğunda ilk doz yapılır, ilk dozdan 1 ay ve 6 ay sonra aşı tekrarlanır(50).

Annesi Hepatit B taşıyıcısı olan veya annesinin Hepatit B serolojisi bilinmeyen yenidoğanlarda, aşılama programına uygun son Hepatit B aşısının 1 ile 2 ay sonrasında anti-HBs ve HBsAg bakılması önerilir(51). HBsAg pozitifse karaciğer hastalığı açısından uygun merkeze yönlendirilmelidir. HBsAg negatif olup anti-HBs yeterli düzeyde olan (≥ 10 mili-uluslararası ünite/mL) bebekler hastalığa karşı bağışıktır ve ek doz gerektirmez. HBsAg negatif ve anti-HBS yeterli düzeyde değilse iki seçenek uygulanabilir. Bir doz rapel aşı yapıp 1-2 ay sonra bebeğin anti-HBs düzeyi görülür. Eğer yeterli düzeydeyse Hepatit B'ye bağışık kabul edilir. Yetersiz düzeyde ise 8 hafta arayla 2 doz daha verilerek sekonder aşılama tamamlanır, bu süreçte HBsAg durumu da kontrol edilir. Diğer seçenek de ikinci bir 3 dozluk seri (sekonder aşılama) yapılması ve son aşının 1 ile 2 ay sonrasında anti-HBs bakılmasıdır(52).

İmmün yetmezliği olmayan, önceden hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu kanıtı olmayan Hepatit B enfeksiyonuna karşı bağışıklama isteyen hiç aşılanmamış yetişkin bireylerde de 0,1,6 şeması uygulanır. Çocuklara yapılan dozun 2 katı şeklinde yapılır. Bu kişilerin aşılama sonrası anti-HBs düzeyi rutin olarak bakılmaz(51).

Hepatit B enfeksiyonuna yakalanma riski yüksek olan kişilere (örneğin HBsAg pozitif bireylerle ev içinde ya da cinsel teması olan, yüksek riskli cinsel davranışı olan, uyuşturucu kullanımı olan, sağlık çalışanları, hapishane çalışanları, HIV pozitif olan, Hepatit C enfeksiyonu olan, kronik karaciğer hastalığı olan, immüsupresif ilaç kullanımı olan, kronik hemodiyalize giren ya da düzenli kan transfüzyonu olması gereken) Hepatit B aşısı önerilir. Risk grubundaki hastaların birincil aşılamaları bittikten 1 ile 2 ay sonra anti-HBs bakılması önerilir. Bu hastaların anti-HBs düzeyi yeterli ise ve bağışıklık sistemi normale takip edilmesine gerek yoktur. Bağışıklığı baskılı ve maruziyeti devam eden kişilerin yıllık anti-HBs izlemi yapılır. Anti-HBs düzeyi yeterli değilse sağlık çalışanlarına sekonder seri, hemodiyaliz hastaları ve maruziyeti devam eden bağışıklığı baskılanmış kişilere bir doz rapel aşı uygulaması yapılması önerilir(51).

En sık kullanılan Hepatit B aşısı, monovalan (tek antijen içeren) ve rekombinant DNA aşısıdır. Başka aşılarla kombine preparatlar da mevcuttur. Mümkünse 3 doz seride aynı preparat kullanılmalıdır. Aynı preparat bulunamazsa

aşılama zamanı geciktirilmemelidir(51). Aşının tek kontrendikasyonu önceki dozda ya da aşının bileşenine karşı (maya) anafilaksi öyküsü olmasıdır(52).

2.2. Kronik Böbrek Hastalığı

2.2.1 Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Evrelemesi

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çocuklarda üç aydan daha uzun süre boyunca böbreklerde proteinüri, albüminüri, renal tübüler bozukluklar, histolojik anormallikler ya da görüntüleme ile saptanan patolojik anormallikler dahil olmak üzere fonksiyonel böbrek hasarı varlığı ya da fonksiyonel böbrek hasarı varlığına bakılmaksızın üç aydan daha uzun süre glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 mL/dakika/1,73m²'den daha az olması olarak tanımlanır(1). Bu tanımlama iki yaş altı çocuklarda değişiklik göstermektedir, çünkü 2 yaş altında GFH değeri, fizyolojik olarak normal kabul edilen değerlerin altındadır(Tablo 2). Ayrıca yenidoğanlar ve 3 ay altı infantların mevcut tanımında belirtilen süre nedeniyle kronik böbrek hastalığı tanımı farklıdır. 2 yaş altında, yaşa göre GFH değerinin 1-2 standart sapma (SD) altında olması, hastanın kronik böbrek hastalığı açısından değerlendirilmesini gerektirir(1).

Tablo 2. Yaşa göre ortalama glomerüler filtrasyon hızı değeri ve standart sapması(SD)(53)

Yaş grubu	Ortalama GFH ± standart sapma (mL/dk/1,73 m ²)
1 hafta (kız-erkek)	40.6 ± 14.8
2-8 hafta (kız-erkek)	65.8 ± 24.8
>8 hafta (kız-erkek)	95.7 ± 21.7
2-12 yaş (kız-erkek)	133.0 ± 27.0
13-21 yaş (erkek)	140.0 ± 30.0
13-21 yaş (kız)	126.0 ± 22.0

Glomerüler filtrasyon hızı, böbreklerde fonksiyon gösteren bütün nefronların filtrasyon oranlarının toplamıdır. 1 dakikada, 1,73 metrekare başına filtre edilen mililitre cinsinden kan miktarıdır. Serum kreatinin düzeyi, böbrek fonksiyonunun endojen bir belirteçidir. Ancak kas kütlesi, yaş, cinsiyet gibi faktörlerden etkilenebilmesi sebebiyle klinikte GFH'nin tahmini olarak ölçümü için başka yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Çocuk hastalarda en sık kullanılan formül Schwartz formülüdür. Bu formüle göre tahmini GFH, Jaffe metodu belirlenmiş plazma kreatinini ile hastanın santimetre cinsinden boyu ile hastanın yaşına, cinsiyetine göre hesaplanmış bir K sabiti kullanarak hesaplanmaktadır (54) (Tablo 3). Ayrıca doğru ve kaçak olmadan toplanmış 24 saatlik idrarda bakılan kreatinin klirensi GFH'yi hesaplamada sık kullanılan diğer yöntemdir. Kreatinin klirensine göre tahmini GFH, 24 saatlik idrarda kreatinin düzeyi (mg/dl) ve 24 saatlik idrar hacminin (ml) çarpımının, serum kreatinini düzeyinin (mg/dl) 1440 ile çarpımına bölünmesi ile elde edilir(54).

Kronik böbrek hastalığında, hastalığın ilerleme hızını, komplikasyonlarını ve bunlara göre hastaların yönetimini belirleyebilmek için evreleme yapmak önemlidir. 2012 yılında Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) tarafınca hazırlanan kılavuzda evreleme yeniden düzenlenmiştir(1) (Tablo 4). Evreleme glomerüler filtrasyon hızına göre yapılır. Evre 1'de GFH normal ya da yüksek olmasına rağmen böbrek hasarının diğer bulguları (albuminüri, mikroalbuminüri gibi) görülür. GFH azaldıkça evre artar. Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) diyaliz veya böbrek transplantasyonu ile tedavi edilen tüm hastaları tanımlamak için kullanılır. SDBH'lı hastalar, evre 5 KBH'li hastaların alt kümesidir.

Tablo 3. Schwartz formülü ve K sabitinin yaş ve cinsiyete göre değişimi

Schwartz Formülü: Tahmini GFH (mL/dk/1,73 m ²) = k x Boy (cm) x Serum Kreatinin (mg/dl)	
k sabitinin yaşa ve cinsiyete göre değişimi	
1 yaş altı prematüre bebekler	0.33
1 yaş altı bebekler	0.45
Kız ve erkek çocuklar	0.55
Adölesan kızlar	0.55
Adölesan erkekler	0.77

Tablo 4. Kronik böbrek hastalığında evreleme

GFH kategorisi	GFH (mL/dakika/1,73 m ²)	Tanım
Evre 1	≥ 90	Normal ya da yüksek
Evre 2	60 - 89	Hafif azalmış
Evre 3a	45 - 59	Hafif – orta azalmış
Evre 3b	30 - 44	Orta – şiddetli azalmış
Evre 4	15 - 29	Şiddetli azalmış
Evre 5	< 15	Böbrek yetmezliği

2.2.2 Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

Pediyatrik kronik böbrek hastalığının erken safhalarında asemptomatik ilerlemesi, dünya çapında hastalığın daha az kayıt altına alınmasına ve hastaların daha az tanı almasına sebep olmaktadır. Bu nedenle rapor edilenden daha fazla pediyatrik KBH tanılı hasta olduğu tahmin edilmektedir. Pediyatrik popülasyonda KBH prevalansı yaklaşık olarak milyonda 18'dir(55). Çeşitli çalışmalarda orta-şiddetli KBH için yıllık insidans, belirli yaş grubundaki popülasyonun milyon başına Avrupa'da 11,9 vaka, Latin Amerika'da 2,8-15,8 vaka, Afrika'da ise 1-3 vaka, Asya'da 38 vaka olarak belirtilmiştir. Renal replasman tedavisi gerektirecek son dönem böbrek hastalığının yıllık insidansı ise, belirli yaş grubundaki popülasyonun milyon başına Amerika Birleşik Devletlerinde 15,5 vaka, batı Avrupa ülkelerinde ve Avustralya'da 9,5 vaka olarak bulunmuştur(56). Ülkemizde yapılan CREDIT-C çalışmasına göre 5-18 yaş grubunda evre 3-5 kronik böbrek hastalığı prevalansı %0.13 bulunmuştur(57).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) kayıtları, 1994'ten itibaren pediyatrik nefroloji merkezlerinden pediyatrik KBH'nin erken evreleri hakkında veri toplamıştır. Bu kayıtlar 7000'den fazla çocuğu içerir ve çocuklukta KBH'nin demografik özellikleri, etiyolojisi hakkında geniş bir bilgi kaynağı sağlar. NAPRTCS'ın sunduğu 2008 yılındaki raporda, pediyatrik KBH insidansı ve prevalansı erkek cinsiyette kızlara göre biraz daha fazla bulunmuştur. Bunun sebebi böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalilerinin erkeklerde daha sık görülmesidir. Afrika kökenli Amerikalılar gibi

etnik azınlıklarda hastalığın görülme sıklığında artış saptanmıştır. Hastalığın en sık görüldüğü yaş grubu 6-18 yaş olarak belirtilmiştir(58).

2.2.3 Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi

Pediyatrik KBH'nin nedenleri yaş gruplarına göre değişiklik göstermektedir. NAPRTCS kayıtları ve İtalya genelinde 1990 yılından beri pediyatrik KBH epidemiyolojisini değerlendiren ItalKid Projesinin verilerine göre hastalığın etiyolojisinde en sık böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri saptanmıştır(2,58). Böbreğin glomerüler ve tübüler hastalıkları, interstisyel nefritler, herediter nefritler (Alport Sendromu), sistinozis gibi metabolik hastalıklar pediyatrik KBH etiolojisinde sayılabilecek diğer nedenlerdir.

Böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri (CAKUT), pediyatrik KBH vakalarının yaklaşık %50-60'ını oluşturur (Tablo 5). Böbrek ve üriner sistemin hatalı gelişiminden kaynaklıdır. Daha sık küçük yaş grubundaki çocuklarda görülür. İzole olabileceği gibi sendromik hastalıklara eşlik edebilir(53).

Tablo 5. Böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri sınıflandırma(59)

Renal parankimal malformasyonlar	Renal agenezi
	Renal hipoplazi
	Renal displazi
	Multistik displazi
	Renal tübüler disgenezi
	Genetik kistik böbrek hastalıkları
Renal embriyonik migrasyon anomalileri	Renal ektopi
	At nalı böbrek
Toplayıcı sistem anomalileri	Vezikoüreteral reflü
	Üreteropelvik darlık
	Üreter duplikasyonu
	Ektopik üreter, mega üreter, üreterosel
	Ekstrofi vezika
	Üreterovezikal darlık
	Posterior üretral valf

Glomerüler hastalık nedeniyle KBH gelişme sıklığı büyük yaş grubundaki çocuklarda artmıştır. Glomerüler hastalıklar içinde en sık fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) pediatrik KBH nedeni olarak gösterilir. Sistemik lupus eritematozisin böbrek tutulumu ve hemolitik üremik sendrom gibi sekonder glomerulonefritler de çocuklukta KBH etkenlerindedir. Glomerüler hastalıkların son dönem böbrek hastalığına ilerleme hızı daha yüksektir. Bu nedenle genel KBH etiolojisinin en sık etkeni olmasa da, son dönem böbrek hastalığının en sık etkeni glomerüler hastalıklardır(2,58).

2.2.4 Kronik Böbrek Hastalığının Patogenezi

Kronik böbrek hastalığının etiolojisi ne olursa olsun, patogeneğinde belirli mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir. Glomerüler yıkım başladığında, sağlam kalan nefronlardaki glomerüler kan akış hızında artış olur. Kompanzatuvar hiperfiltrasyon ile böbrek fonksiyonları geçici olarak korunmaktadır ancak artan hidrostatik basınç ve süzülen toksik maddelerdeki artış, sağlam kalmış nefronlarda hasar oluşturur. Ayrıca hastalığın seyrinde görülen proteinüri, glomerüler ve tübüler toksik etkisi ile glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozisi artırır. Proteinüriye sekonder gelişebilen hipertansiyon kontrol edilemezse hiperfiltrasyon mekanizması ile nefronlarda hasara yol açar. Hastalık seyrindeki metabolik durumlar da hasarı tetikler. Hiperfosfatemi, interstisyel bölge ve endotelde kalsiyum fosfat birikimine sebep olur. Hiperlipidemi, endotellerde oksidan aracılı hasara sebep olarak glomerüler hızda düşüş yaratır. Bütün bu kısır döngü içerisinde, kronik böbrek hastalığı glomerüler filtrasyon hızının giderek azalmasıyla kaçınılmaz olarak ilerleyicidir ve sonunda SDBH'na yol açar(55). Çocuklarda SDBH'na ilerleme riskini etkileyen faktörler arasında GFH düzeyi (evre), albuminüri düzeyi ve KBH etiolojisi bulunur. Düşük GFH, yüksek albuminüri düzeyi ve etiolojide glomerüler hastalıkların bulunması progresyonun daha hızlı olacağını göstermektedir(60).

2.2.5 Kronik Böbrek Hastalığının Klinik Bulguları

Klinik bulgular, kronik böbrek hastalığının primer nedenine göre değişkenlik gösterebilir. Kronik glomerulonefrite sekonder KBH oluşmuş hastalarda ödem,

hematüri, hipertansiyon, proteinüri saptanabilir. Konjenital böbrek anomalisine sekonder KBH tanılı hastalarda, özellikle infantil dönemde ortaya çıkan sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, poliüri, dehidratasyon, büyüme geriliği görülebilir. Familial juvenil nefronofitizis gibi herediter böbrek hastalıklarında baş ağrısı, yorgunluk, iştahsızlık, büyüme geriliği gibi non-spesifik semptomlarla hastalar başvuruabilir(55).

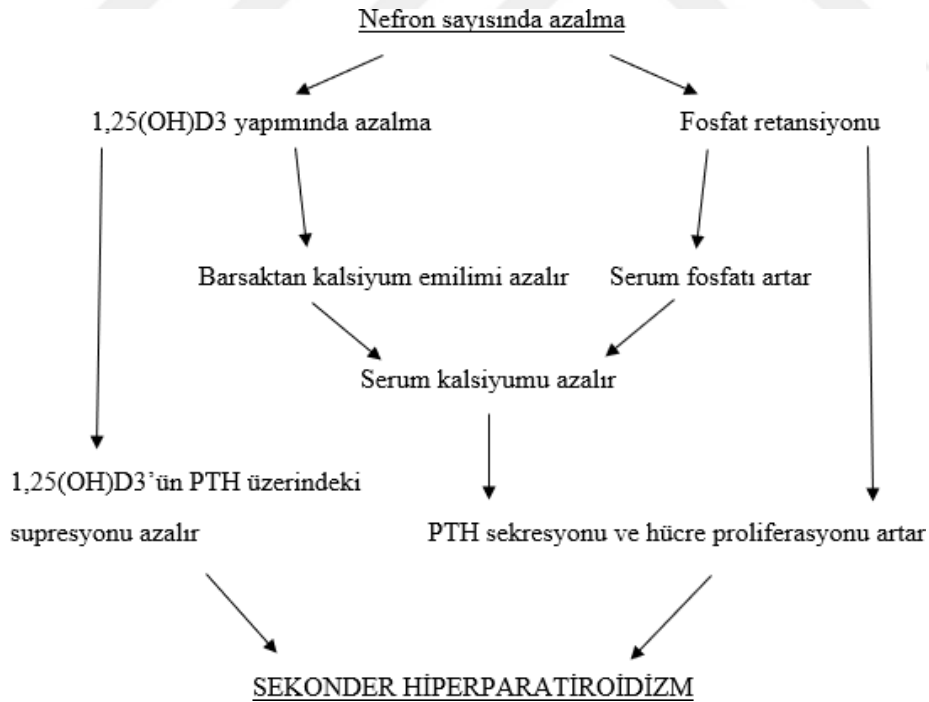
KBH ilerledikçe, hastalığın komplikasyonlarına bağlı klinik bulgular ortaya çıkar. GFH'nin azalmasıyla kanda üre azotu artar. Üremi nedeniyle hastalarda kirli, soluk renkli cilt görünümü oluşur. Belirli düzeyi aşan üremide yorgunluk, hafıza ve konsantrasyon kaybı, baş ağrısı, sersemlik, periferik nöropati, letarji gibi nörolojik semptomlar oluşabilir. İştahsızlık, bulantı-kusma gibi gastrointestinal semptomlar üremiden kaynaklanabilir. Trombosit disfonksiyonuna sebep olarak kanama bozukluğu yapabilir. Ayrıca üremiye bağlı serözit (perikardit, plörit) KBH'nın geç evrelerinde görülür ve bunlardan üremik perikardit diyalize başlama endikasyonudur(61).

Hastalığın primer nedenine ve böbreklerin konsantrasyon defektine bağlı olarak poliüri ve oligüri görülebilir. Obstrüktif üropatisi olan çocuklarda veya KBH'nın erken evrelerinde böbreklerde konsantrasyon fonksiyonu bozulmuştur. Bu nedenle klinikte poliüri, dehidratasyon ve su kaybıyla birlikte sodyum atılımının sonucu olarak hiponatremi görülür. KBH evresi arttıkça böbrekler, su ve solitlerin atılımını sağlayamaz. Oligüri, hipervolemiye bağlı hipertansiyon, hipernatremi, hiperkalemi, hiperfosfatemi oluşur(55).

Büyüme geriliği KBH tanılı çocuklarda sık görülen bir bulgudur. NAPRTCS kayıtlarına göre hastaların boyları, kendi cinsiyet ve yaş gruplarındaki sağlıklı çocukların boyuna kıyasla ortalama 1.44 standart sapma daha az; hastaların kiloları kendi cinsiyet ve yaş gruplarındaki sağlıklı çocukların kilosuna kıyasla ortalama 0.88 standart sapma daha az bulunmuştur. Büyüme geriliğine yol açan sebepler, yetersiz kalori alımı, büyüme hormonuna karşı doku direnci ve gonadal disfonksiyon gibi endokrin bozukluklar, sıvı-elektrolit bozuklukları ve metabolik asidoz, anemi, KBH'a bağlı mineral kemik bozukluklarıdır(55).

Sıklıkla evre 3'ten sonra hastalarda eskiden renal osteodistrofi olarak tanımlanan ancak KDIGO'nun 2012'de Kronik Böbrek Hastalığı - Mineral ve Kemik Bozuklukları (KBH-MKB) olarak tanımlamayı önerdiği bir grup kemik hastalığı görülür. GFH azaldıkça hiperfosfatemi oluşması, fosfatürik etkisi olan FGF23 seviyesinin artışına yol açar. FGF23, 1-alfa hidroksilaz enzimini baskılayan bir faktördür. FGF23 seviyesinde artış, böbreklerde D vitamininin aktif formu olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol [1,25(OH)D₃] yapımının azalmasına yol açar. Hiperfosfatemi ve 1,25(OH)D₃ düzeyinin azalmasıyla hipokalsemi oluşur. Bütün bu mekanizmanın sonucu olarak paratiroid bezi uyarılarak parathormon (PTH) üretiminde artış olur (Sekonder hiperparatiroidizm)(Tablo 6)(61,62). PTH düzeyinin sürekli yüksek olması sonucu, kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı ve patolojik kırıklar gibi semptom ve bulgular oluşabilir.

Tablo 6. Kronik böbrek hastalığında sekonder hiperparatiroidizmin patofizyolojisi



Amonyak sentezinde azalma, bikarbonat geri emiliminde bozulma ve asit ekskresyonunda azalma sonucu hastalarda metabolik asidoz görülür. Kronik metabolik

asidoza bağlı büyüme geriliği gözlenebilir. Ayrıca metabolik asidoz, KBH seyrinde oluşan hiperkaleminin sebeplerinden birisidir(55).

Kronik böbrek hastalığında en sık görülen hematolojik komplikasyon anemidir. GFH düştükçe aneminin görülme sıklığı artar. 2012 KDIGO kılavuzunda KBH'da yaşa göre anemi tanımı, hemogloblin değerinin;

- 6 ay-5 yaş arası <11 g/dL,
- 5-12 yaş arası <11.5 g/dL,
- 12-15 yaş arası <12 g/dL,
- >15 yaş erkeklerde <13 g/dL, kızlarda <12 g/dL olması olarak belirtilmiştir(1).

Eritropoetin üretiminin azalması etiyolojide önemli bir yer alır. Enfeksiyon, kronik enflamasyon (kronik hastalık anemisi) ve sekonder hiperparatiroidizm eritropoetine yanıtı azaltarak, proinflatuar sitokinlerin ve üremik toksinlerin artışı eritropoezi baskılayarak anemi oluşmasına katkıda bulunur. Hastalardan laboratuvar tetkikleri için kan örneğinin sık alınması ve diyaliz sırasında oluşan kan kaybı demir eksikliği anemisi oluşturur. Folat ve B12 vitamini eksikliği anemisi, yetersiz alıma bağlı ve tedavide kullanılan ilaçların (folat antagonistleri) yan etkisi olarak görülebilir. Anemi, morbidite ve mortalitede önemli bir etkidir. NAPRTCS çalışmasında aneminin KBH tanılı hastalarda uzamış yatış süresi ve mortalitede artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(58). Anemi dışında KBH tanılı hastalarda üremiye sekonder trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğu, granülositopeni ve nötrofil fonksiyon bozukluğu görülmektedir. T, B ve NK hücrelerinin apoptozisinde artış olması hücrel immüniteyi bozarak hastaları enfeksiyona yatkın hale getirmektedir(63).

KBH tanılı çocuklarda kardiyovasküler hastalık (KVH) görülme sıklığında artış görülür. Mortalitenin bu yaş grubunda en sık sebebidir. Hipertansiyon KBH tanılı çocukların %54-68'inde görülmektedir(64,65). Hipertansiyon KBH'nın erken evrelerinde de görülebilir. Volüm yükü, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu, KBH tedavisinde kullanılan bazı ilaçlara (kortikosteroid, kalsinörin inhibitörleri) bağlı olarak oluşabilir. Hipertansiyon ve anemiye bağlı olarak bu hastalarda sol ventrikül hipertrofisi görülür. Ayrıca plazma lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması

hiperlipidemiye yol açarak; dokularda insülin rezistansının artması bozulmuş glukoz intoleransına yol açarak bu hastalarda KVH gelişimine katkıda bulunur(55).

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklar, protein enerji malnütrisyonu ve mikro besin eksikliği açısından önemli risk altındadır. Patogenezinde üremiye bağlı gastrointestinal semptomlar nedeniyle yetersiz kalori alımı, hormonal düzensizlikler, metabolik dengesizlikler, inflamasyon, artan katabolizma ve diyaliz sebepli mikro besin kayıpları dahil olmak üzere birçok faktör suçlanmaktadır(66). Buna bağlı olarak çocuklarda düşük vücut ağırlığı, azalmış kas kütlesi, nörokognitif gelişim bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite görülebilir(67).

Kronik böbrek hastalığının laboratuvar bulgularında kan üre nitrojeni ve serum kreatinin artışı, hiperkalemi, hiponatremi, hipernatremi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hiperürisemi, hipoalbuminemi, hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi görülebilir. Tam kan sayımında normokrom normositer anemi, trombositopeni, granülositopeni görülebilir. Glomerülonefrite bağlı KBH'ta tam idrar tetkikinde proteinüri ve hematüri saptanabilir(55).

2.2.6 Kronik Böbrek Hastalığının Yönetimi ve Tedavisi

Çocuklarda KBH yönetiminde temel hedefler, son dönem böbrek hastalığına ilerleyişi yavaşlatmak, azalmış renal fonksiyonları yerine koymak ve bu süreçte oluşan komplikasyonları yönetmek şeklinde sıralanabilir. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ve National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), yaptıkları çalışmalarla 2000 yılından beri pediatrik KBH yönetimi üzerine uygulama kılavuzları yayınlamaktadır. Güncel kılavuzlar eşliğinde hastaların klinik ve laboratuvar durumunun yakından takip edilmesi, çocuk, aile ve multidisipliner bir bakım ekibinin uyumu ile kronik böbrek hastalığında olumlu sonuçlar elde edilmektedir(1).

2.2.6.1 Koruyucu Tedavi

Erken evrelerde (evre 1 ve 2), GFH azalmasına sebep olan primer nedeni bulup tedavi etmek, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve ilerlemesine sebep olacak risk

faktörlerinden kaçınmak önemlidir. Obstrüktif üropati gibi hastalıklar erken dönemde cerrahi girişimlerle düzeltilerek hastalığın son dönem böbrek hastalığına ilerlemesi engellenebilir. Primer nefrotik sendromda ve primer - sekonder glomerülonefritlerde immunsupresif tedavilerle hastalık kontrol altına alınabilir. Hipertansiyon, proteinüri gibi glomerüler hasara yol açabilecek etkenler tedaviyle regüle edilerek GFH azalmasının progresyonu yavaşlatılabilir. Bu süreçte hastanın evresini ilerletebilecek durumlardan (örneğin nefrotoksik ilaçlar, dehidratasyon, enfeksiyonlar) kaçınması gerektiği konusunda hasta ve ailesi bilgilendirilir(68).

2.2.6.2 Renal Replasman Tedavileri

Kronik böbrek hastalığında son dönem böbrek hastalığına ilerleyiş kaçınılmazdır. İlerleyiş hızı yaşa, altta yatan hastalığa ve komplikasyonlara göre değişiklik gösterir. Renal replasman tedavileri çocuklarda genellikle GFH 15 mL/dk/1,73 m² altına düştüğünde gerekli hale gelir. Son dönem böbrek hastalığına yaklaşıldığında (evre 4 KBH'da), çocuğu ve aileyi renal replasman tedavileri için hazırlamak gerekir. Periton diyalizi, hemodiyaliz ve renal transplantasyon olmak üzere üç seçenek mevcuttur. Seçim yaşa, ailenin kararına, sosyal duruma, sağlık merkezlerine olan uzaklığa göre değişir. Diyaliz yöntemleri her yaşta uygulanabilir ve etkili yöntemler olsa da uzun vadede temel amaç renal transplantasyon tedavisini uygulamaktır(1). Renal transplantasyon, uygun donör bulunmuşsa hastaya diyaliz uygulanmadan ilk tercih olarak yapılabilir (pre-emptif renal transplantasyon). Pre-emptif renal transplantasyon imkanı yoksa, uygun donör bulunana kadar hastalara hemodiyaliz ya da periton diyalizi ile renal replasman tedavisi uygulanır(69).

2.2.6.2.1 Periton Diyalizi

Karın boşluğunu içten saran tabaka olan periton histolojik olarak mezotelyal hücreler, bazal membran, kollajenöz dokular içeren submezotelyal boşluk ve bunları çevreleyen kan ve lenfatik damarlardan oluşur. Periton diyalizi, peritoneal kılcıl damarlar, bu damarları çevreleyen doku ve diyaliz sıvısı arasında periton zarı boyunca su ve çözünebilir solütlerin yer değişimi ile yapılır. Temel mekanizma, 3 başlıkla özetlenebilir(70).

- Solütlerin osmotik gradiyente göre kan ve diyaliz sıvısı arasında diffüz transportu,
- Ultrafiltrasyon (UF) ile plazma sıvısının uzaklaştırılması
- Konvektif kütle transferi (UF ile sürüklenen diğer maddeler)

Periton endotel hücreleri periton diyalizi fizyolojisinde en önemli yapıdır. Üstünde solüt ve sıvının geçişini sağlayan üç farklı boyutta por bulunur: ultra küçük, küçük ve büyük porlar. Büyük porlardan protein, immunglobulin gibi büyük moleküller, küçük porlardan üre, kreatinin gibi küçük solütler ve sıvı geçişi olur. Ultra küçük porlar, aquaporin olarak bilinen transmembranöz kanallardır. Bu porlar, ultrafiltrasyonun %50sinden sorumludur. Bu nedenle endotel hücrelerinin sayı ve boyutun artması, diyaliz membranının artmasına, solüt transportunun artmasına ve daha hızlı ultrafiltrasyona yol açar. Endotel hücrelerinin yanı sıra, lenf damarları da makromoleküllerin ve glikozun transportuna katkıda bulunur(70–72).

Otomatik periton diyalizi ve sürekli ayaktan periton diyalizi olmak üzere iki tip periton diyalizi tekniği vardır. Otomatik periton diyalizinde hastalar gece yatak odalarındaki bir makineye bağlanır ve bu makine belirli aralıklarla diyalizat değişimi yapar. Gündüz çocukların rutin aktivitesini bozmadığından pediatri kliniklerinde sıklıkla tercih edilen tekniktir. Sürekli ayaktan periton diyalizinde, diyalizat karın içinde sürekli bulunur ve hasta veya yardımcısı elle günde birkaç kez (genellikle 4 seans) diyalizat değişimi yapar. İki teknik arasında etkinlik farkı gösterilememiştir(72).

Hastaların periton zarı yüzey alanının, peritoneal vasküler perfüzyonunun ve endotellerdeki por yoğunluğunun farklı olması, her hasta için diyaliz dolum hacmi ve süresinin farklı hesaplanmasını gerektirir(71).

Diyaliz sıvısı su, osmotik ajanlar, elektrolitler, mineraller ile laktat, asetat, bikarbonat gibi tampon oluşturacak maddeleri içerir. Bir periton kateteri yardımıyla periton boşluğuna verilir. Diyaliz sıvısının temel işlevleri, ultrafiltrasyonda osmotik gradiyent oluşturmak, atık ürünlerin atılımı için rezervuar oluşturmak ve metabolik asidoz gibi durumlarda vücuda bikarbonat sağlayarak tampon oluşturmaktır(71).

Periton diyalizi, özellikle 5 yaş altındaki SDBH olan çocuklarda en yaygın kullanılan renal replasman tedavisidir(73). Hemodiyalize kıyasla dezavantajları ve avantajları Tablo 7’de belirtilmiştir.

Periton diyalizinin en sık görülen komplikasyonu enfeksiyonlardır. Enfeksiyöz komplikasyonlarının başında peritonit ve kateter yeri enfeksiyonları gelmektedir. Enfeksiyon dışı komplikasyonları; mekanik komplikasyonlar (karın duvarı hernileri, diyalizat sızıntıları, hidrotoraks), teknikle ilişkili komplikasyonlar (ultrafiltrasyon başarısızlığı), kateter ilişkili komplikasyonlar (kateterin tıkanması, diyalizat sızıntısı ve ağrı, kanama, enkapsüle edici peritoneal skleroz gibi diğer komplikasyonlardır(72).

Tablo 7. Periton diyalizinin avantajları ve dezavantajları(55)

Avantajları	Dezavantajları
<ul style="list-style-type: none">• Uygulamasının kolay olması, ailenin evde yapabilmesi• Sağlık merkezlerine uzak yaşayan çocuklarda tercih edilebilirliği• Küçük çocuklarda, hemodinamik olarak anstabil çocuklarda uygulanabilirliği• Okul ve okul dışı aktiviteleri kısıtlamaması• Diyet kısıtlamasının daha az yapılması• Hemodiyalize göre daha ucuz olması	<ul style="list-style-type: none">• Kateter ilişkili enfeksiyonlar (peritonit, çıkış yeri enfeksiyonları)• Kateterin mekanik nedenlerle doğru çalışmaması• İştahsızlık oluşturması• Kateterin çocuklarda beden imajını olumsuz etkilemesi• İşlemi yapan ve bakım sağlayan ebeveynlerde tükenmişlik

Periton diyalizi tedavisinin hastaya renal transplantasyon yapılana kadar başarılı bir şekilde işleyişi ve komplikasyonlarının önlenmesi için her çocuğa ve aileye özel hazırlık ve destek, multidisipliner bir ekip tarafından sağlanmalıdır.

2.2.6.2.2 Hemodiyaliz

Hemodiyaliz renal replasman tedavilerinin ekstrakorporal ve intermittant bir formudur. Hastadan alınan kan, arteriyovenöz fistül (A-V fistül) ya da kateter yardımıyla diyaliz makinesine verilir. Diyaliz makinesindeki yarı-geçirgen membranla ayrılmış kompartmanlarda, kan ile diyalizat arasında su ve solüt transportu sağlanır. Su ve solüt dengesi sağlanmış kan hastaya geri verilir. İşlem sırasında antikoagülan kullanılır. Çocuklarda teknik olarak her yaş grubunda uygulanabilir(70,74).

Hemodiyalizde solütlerin klirensi diffüzyon ve konveksiyon yoluyla sağlanır. Diffüzyon, solütlerin yarı-geçirgen bir diyaliz membranı boyunca konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak yer değiştirmesidir. Üre, potasyum gibi küçük moleküller diffüzyon ile uzaklaştırılır. Konveksiyon, solütlerin yarı-geçirgen diyaliz membranının her iki tarafındaki basınç farkı nedeniyle, su molekülleri ile birlikte sürüklenip geçiş yapmasıdır. Orta- büyük moleküller konveksiyon yoluyla vücuttan uzaklaştırılabilir. Suyun transportu ise ultrafiltrasyon ile sağlanır. Ultrafiltrasyonda amaç hastadan fazla sıvıyı çekerek, hastayı hedef ağırlığına (kuru ağırlık) ulaştırmaktır(70,75).

Diyaliz esnasında fazla ya da hızlı sıvı çekilmesine bağlı hipotansiyon hemodiyalizin en sık komplikasyonudur. Sıvının yetersiz çekilmesi sıvı yükünün devamına, hipertansiyon, konjestif kalp hastalığı ve pulmoner ödeme sebep olur. Bulantı, kusma, disequilibrium sendromu (ani metabolik dengesizlik), hava embolisi, hemoliz, kanama, konvülsiyon görülebilir. Vasküler giriş yerleriyle ilişkili komplikasyonlar arasında tromboz, stenoza, kateter enfeksiyonları, A-V fistül anevrizmaları yer alır. Kronik hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda uzun vadede anemi, büyüme geriliği, nöropsikolojik gelişimde bozukluk, metabolik ve endokrin bozukluklar, kardiyovasküler hastalık görülme sıklığı artmıştır(70,76).

2.2.6.2.3 Renal Transplantasyon

Hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavilerindeki ilerlemelere rağmen, son dönem böbrek hastalığına sahip çocukların en iyi tedavisi renal transplantasyondur. 1960'lı yıllarda renal transplantasyonu cerrahisi ilk uygulanmaya başlanıldığında çocuklarda erişkinlere göre hasta ve greft sağkalımı oldukça düşüktü. Transplantasyon cerrahisi ve transplantasyon sonrası hasta yönetiminde ilerlemelerin olması, yeni

immunsupresif ilaçların kullanımı, post-transplant hayatta kalım ve greft sağkalımı süresini zamanla artırmıştır. Erişkinlere kıyasla diyabet ve ilerlemiş kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditelerinin olmaması nedeniyle çocuklar renal transplantasyon için uygun adaylardır(77).

Yapılan birçok çalışmada diğer renal replasman tedavilerine kıyasla renal transplantasyonda mortalite riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir(78–81). Renal transplantasyonun diğer renal replasman tedavilerine göre daha olumlu etkileri nedeniyle son dönem böbrek hastalarına diyaliz tedavisi almadan ilk tedavi olarak renal transplantasyon yapılabilir. Pre-emptif (önleyici) transplantasyon olarak adlandırılan bu tedavi, çocuklarda ebeveynlerin donör adayı olabilmeleri ve ailenin diyalizden kaçınma isteği nedeniyle erişkinlere göre daha sık görülür(82). Pre-emptif transplantasyonun hasta ve greft sağkalımı başarısı, hemodiyaliz ya da periton diyalizi tedavisinden sonra renal transplantasyon yapılmış hastalara göre daha yüksek bulunmuştur(79,83,84).

Transplant, canlı akraba vericiden, canlı akraba-dışı vericiden ya da kadavradan yapılabilir. Canlı vericiden yapılan renal transplantasyon, kadavradan yapılabildiği kadar başarılıdır(85,86).

Renal transplantasyonun kontrendike olduğu durumlar arasında alıcıda sistemik sepsis, kontrol edilemeyen böbrek dışı malignite, transplantasyon sonrası düzeltilemeyecek çoklu organ yetmezliği, ağır kardiyak veya pulmoner hastalık (eş zamanlı çoklu organ transplantasyonu yapılamayacaksa), hayatı tehdit eden böbrek dışı hastalık, anti- glomerüler bazal membran (anti-GBM) seviyelerinin yüksek olması sayılabilir(87).

Renal transplantasyon yapılmış çocuklarda immunsupresif tedavi, indüksiyon ve idame tedavi olarak iki gruba ayrılır. İndüksiyon tedavisinde amaç, perioperatif dönemde akut rejeksiyonu önlemektir. Bunun için T hücre proliferasyonunu baskılayıcı yoğun tedaviler verilir. Anti-timosit globülin (ATGAM) ve timoglobulin gibi T hücre antikorları, basiliximab and daklizumab gibi interlökin-2 (IL-2) inhibitörleri indüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır. CD52 monoklonal antikorları olan alemtuzumab ise pediatrik renal transplantasyonda indüksiyon tedavisinde çalışmaları sürmekte olan bir ilaçtır. İdame tedavide amaç operasyon sonrası dönemde

akut rejeksiyonu ve renal greft kaybını önlemektir. Bunun için kalsinörin inhibitörleri (takrolimus, siklosporin), kortikosteroidler ve antiproliferatif ilaçlar (mikofenolat mofetil, sirolimus, azatiyopürin) kombinasyonu verilir. Transplant sonrası yüksek dozlarda verilen bu ilaçlar 6-12 ay sonra kademeli olarak azaltılır(55).

Renal transplantasyon yapılmış çocuk hastaların sağkalımı yetişkinlere göre daha iyidir ve son yıllarda mortalite azalmıştır. Avrupa Böbrek Derneği – Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Derneği (ERA-EDTA) tarafınca 12 ülkeden toplanan kayıtlarda 1980-1984 yıllarıyla 1995-2000 yılları arasında pediatrik böbrek transplantasyonu alıcılarında ölüm riskinin %42 azalmış olduğu gösterilmiştir(80,88). Mortalitede azalmanın yanı sıra, hayat kalitesinde artış, daha normal bir büyüme, okul başarısında artış görülmüştür(70). Hastaların uzun dönem komplikasyonları arasında kardiyovasküler hastalıklar, tekrarlayan enfeksiyonlar, maligniteler, tip 2 diyabet, metabolik hastalıklar ve primer hastalığın rekürrensi bulunur. En sık mortalite sebebi enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalıklar olarak bulunmuştur(58).

2.2.6.3 Komplikasyonların Yönetimi

Evre 2 KBH'dan itibaren komplikasyonlar görülmeye başlar. Başlıca görülen komplikasyonlar arasında sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesi bozuklukları, kemik-mineral bozuklukları, beslenme bozuklukları ve büyüme geriliği, anemi, kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyonlardır. Tedavi, bu komplikasyonların uygun şekilde yönetimini içerir(68).

2.2.6.3.1 Sıvı-Elektrolit Dengesi

KBH'nın pediatrik hastalarda yaygın görülen komplikasyonlarından birisi sıvı elektrolit dengesizlikleridir. KBH'lı çocukların çoğu, uygun bir diyetten alınan sodyum ile normal sodyum ve su dengesini son evrelere dek korur. Etiyolojide renal displazi gibi ön planda su ve sodyum kaybı görülen KBH'lı çocuklarda sodyum takviyesi gerekebilir. Oligüriye bağlı volüm yükü sebebiyle hipertansiyonu ve ödemi olan hastalarda su ve sodyum kısıtlaması yapılması, gerekirse tedavide diüretiklerin kullanılması önerilir(89).

Hiperkalemi diğerk yaygın görülen elektrolit bozukluklarından ve ilk basamak tedavisinde diyetten potasyum kısıtlaması yapılabilir. Diyet kısıtlamasıyla yeterli düşüş sağlanamıyorsa potasyum bağlayıcı ilaçlar (örn. sodyum polistiren sülfonat) tedaviye eklenir. Hiperkalemi yönetiminde diğerk tedaviler, tuz kısıtlaması yapılması, diüretik tedavisi, metabolik asidozun tedavisi (oral sodyum bikarbonat) ve yaşamı tehdit eden hiperkalemi durumunda (örn. kardiyak aritmi) acil diyaliz tedavisini içerir(90).

Hiperfosfateminin tedavisinde diyetle fosfor alımının kısıtlanması ve fosfor bağlayıcı ilaçlar yer alır. Fosfor bağlayıcı ilaçlarda ilk tercih kalsiyum bazlı preparatlardır (kalsiyum asetat, kalsiyum karbonat, kalsiyum glukonat). Yan etkisinin diğerk preparatlara göre daha az olması, hiperfosfatemiye eşlik eden hipokalseminin tedavisinde de kullanılmaları nedeniyle ilk tercih olarak önerilir. Hiperkalsemi eşlik eden hiperfosfatemide sevelamer tercih edilir. Alüminyum toksisitesi nedeniyle alüminyum bazlı fosfat bağlayıcılar kullanılmamaktadır(89).

KBH tanılı hastalarda hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizm tablosunda daha yaygın görülmektedir. Semptomatikse intravenöz kalsiyum ile tedavi edilir. Asemptomatik hipokalsemi, diyetle yeterli alım, hiperfosfatemi ve D vitamini eksikliğinin uygun yönetimi ile kontrol edilebilir(89). Hiperkalsemi durumunda, fosfat bağlayıcı ilaçlardan sevelamer tercih edilmeli ve kalsiyum seviyesi normal aralığa ulaşana dek D vitamini tedavisine ara verilmelidir(91).

2.2.6.3.2. Kemik-Mineral Bozukluğu

Sekonder hiperparatiroidizm ve buna bağlı kemik hastalıkları evre 2 KBH'da oluşmaya başlar. Tedavinin asıl amacı, serum parathormon düzeyini her evre için normal aralıkta tutarak, diyet ve farmakolojik müdahalelerle kemik deformitesini önlemek ve büyüme hızını normalleştirmektir(89). Bunun için, diyetle fosfat kısıtlaması ve fosfat bağlayıcı ilaçlarla serum fosfor düzeyinin normal aralıkta tutulması, 25-hidroksi D vitamini düşük olan hastalarda oral ergokalsiferol veya kolekalsiferol tedavisi verilmesi, 25-hidroksi D vitamini normal olan hastalarda aktif D vitamini analogu (oral kalsitriol) verilmesi önerilir.

2.2.6.3.3 Beslenme Bozuklukları ve Büyüme Geriliği

KBH tanılı hastaların nutrisyonel yönetiminde, evre 2 ile 5 arası KBH olan her hasta için bireysel değerlendirmeye dayalı danışmanlık verilmesi önerilmektedir. Hastalar, beden kitle indeksi (BKİ), fiziksel aktivite durumu, kilo alma ya da verme yanıtına göre ayarlanan yaşa göre tahmini enerji gereksinimini almalıdır. Kalori dengesi karbonhidrat, doymamış yağ ve protein arasında fizyolojik aralıklarda sağlanmalıdır. Protein alımı, evre 3 KBH'da diyet referans alımının %100-140'ı, evre 4-5 KBH'da diyet referans alımının %100-120'sini oluşturmalıdır. Protein kısıtlaması hiçbir evrede önerilmemektedir. Evre 2 ile 5 arası KBH'da vitamin ve mineral alımının diyet referans alımının %100'ü olması önerilir(89).

KBH tanılı çocuklarda boy kısalığı, yaşa göre normal boy uzunluğunun 2 standart sapma altında kalmışsa müdahale önerilir. Yeterli kalori alımı sağlanır, anemi metabolik asidoz ve kemik-mineral bozuklukları varsa düzeltilir. Optimal medikal desteğe rağmen halen boyu normalin 2 standart sapmanın altında olan çocuklarda rekombinant büyüme hormonu tedavisi önerilir. Büyüme hormonu tedavisi, hastanın hedef boyunu yakalaması durumunda veya renal transplantasyon yapılması durumunda kesilir(55).

2.2.6.3.4 Anemi

KBH tanılı hastalarda görülen aneminin tedavisi, başlıca demir takviyesi ve eritropoezi uyaran ilaçlardan oluşur. Demir tedavisi, demir eksikliği durumunda ve eritropoezi uyaran ilaçların yanında demir eksikliğinin gelişmesini önlemek için önerilir. Hemodiyaliz uygulanmayan hastalarda oral demir tedavisi, hemodiyaliz uygulanan hastalarda intravenöz demir tedavisi verilir. Eritropoezi uyaran ilaçlardan klinikte en sık tercih edilen rekombinant insan eritropoetini (epoetin alfa) ve darbepoetin alfa'dır. İki preparat da parenteral kullanılır, hemodiyaliz uygulananlarda intravenöz, diğer hastalarda deri altı uygulanır. Demir tedavisi ve eritropoezi uyaran ilaçlara rağmen devam eden anemi için enfeksiyon, inflamasyon, kronik kan kaybı, folat veya B12 vitamini eksikliği, hemoglobinopatiler, alüminyum toksisitesi, hemoliz, karnitin ve bakır eksiklikleri dahil olmak üzere nadir nedenler düşünülmelidir(92).

2.2.6.3.5 Kardiyovasküler Hastalık

KBH tanılı çocuklarda hipertansiyonun kontrolü, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için önemli bir basamaktır. Hedef kan basınçlarına ulaşmak için farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler kullanılır (Tablo 8). Farmakolojik olmayan tedaviler, düzenli aerobik egzersiz, diyet önlemleri (örneğin sebze ve meyve ağırlıklı diyetle geçilmesi, yağ ve tuzun azaltılması, paketli yiyecekler, sigara, kafein, enerji içeceklerinden kaçınma) ve stresi azaltma gibi yaşam tarzı değişikliklerini içerir. Kronik böbrek hastalığı olan tüm hastalara önerilir. Farmakolojik tedavilerde kullanılan antihipertansif ilaçlar kullanılır. Antihipertansif ilacın seçimi, kronik böbrek hastalığının primer nedenine, proteinüri düzeyine göre ve kan basıncının seviyesine göre değişiklik gösterir. Proteinüriyi azalttığı için renin-anjiyotensin sistemini bloke eden ilaçlar ilk tercihtir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin-II reseptör blokerleri (ARB) bu grup ilaçlara girer. Hipertansiyonun yanı sıra ödem olan hastalarda diüretik tedavisi (hidroklorotiyazid, furosemid) verilebilir. Diüretik tedavisine rağmen gerilemeyen veya diüretik tedavisinin kontrendike olduğu ödem ve hipertansiyonda hastalar diyaliz tedavisine alınmalıdır(93). Sol ventrikül hipertrofisi riskini azaltmak için kan basıncının mutlak kontrolü, anemiden ve volüm yüklenmesinden kaçınmak gerekir(61).

Dislipidemi, KBH seyrinde görülen kardiyovasküler hastalıklardan birisidir. Lipid anormalliği tespit edilen KBH tanılı çocukta genel yaklaşım, diyet önerileri ile yaşam tarzı değişikliklerini ve medikal tedaviyi içerir. Diyet değişiklikleri ile düzeltilemeyen şiddetli hiperkolesterolemide büyük çocuklara statin tedavisi önerilir. Hipertrigliseridemi olan KBH tanılı çocuklara fibrik asit türevleri tedavisi, güvenlik ve etkinlik konusundaki kanıt yetersizliği nedeniyle önerilmemektedir(94).

Tablo 8. Kronik böbrek hastalığında hedef kan basınçları

Yaş	Hedef Kan Basıncı
Hastane ölçümü	
<ul style="list-style-type: none"><13 yaş	<ul style="list-style-type: none">Sistolik ve diyastolik kan basıncının yaş, cinsiyet ve boya göre belirlenmiş 90 persentilin altında olması
<ul style="list-style-type: none">≥13 yaş	<ul style="list-style-type: none">≤120/80 mmHg
Ayaktan kan basıncı monitörizasyonu (ABPM)	
<ul style="list-style-type: none">Tüm yaşlar	<ul style="list-style-type: none">24 saatlik ortalama kan basıncının yaş, cinsiyet ve boya göre belirlenmiş 50 persentilin altında olması

2.2.6.3.6 Enfeksiyonlar

Kronik böbrek hastalığında ciddi enfeksiyon görülme riski, genel popülasyona göre 3-4 kat artmıştır. Enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklardan sonra KBH tanılı hastaların mortalite nedenlerinde ikinci sırada yer almaktadır(1). Kronik böbrek hastalığının her evresinde enfeksiyon riskinde artış görülür. Erişkinlerde son dönem böbrek hastalığı olmayan KBH hastalarının enfeksiyon ilişkili mortalite riskini araştıran çalışmada düşük GFH'nin ve albuminürinin enfeksiyon ilişkili mortalite riskini artırdığı görülmüştür(94). Diyaliz tedavisi alan ve renal transplantasyon yapılmış erişkin hastaların bir yıl içerisinde enfeksiyona bağlı mortalite yüzdelerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, diyaliz tedavisi alan grubun genel popülasyona göre enfeksiyona bağlı mortalite riskinde 50 kat artış olduğu, renal transplantasyon yapılmış grubun genel popülasyona göre enfeksiyona bağlı mortalite riskinde 30 kat artış olduğu gösterilmiştir(95). Bu hastalarda enfeksiyona yatkınlığın sebepleri arasında, hipoalbuminemi, nefrotik sendrom, tedaviler (immunsupresif tedavi, diyaliz gibi vücut bütünlüğünü bozan tedaviler, kan transfüzyonları), üremi, anemi, malnutrisyon, eşlik eden hastalık (bozulmuş glukoz metabolizması) sayılabilir(1).

Kronik böbrek hastalığında, genel popülasyona göre immün disregülasyonda artış bulunmuştur(96,97). İmmün disregülasyon, immün sistemdeki uygunsuz artmış ve/veya azalmış yanıt olarak tanımlanır. İmmün disregülasyon hastalığının primer nedeninden bağımsızdır ve hastalığın erken evrelerinde başlamaktadır. Hem doğal hem de kazanılmış immün yanıtta bozukluk görülür. Etiyolojide başlıca suçlanan etken üremik toksinlerdir. Malnutrisyon, kronik inflamasyon, D vitamini – parathormon aksının bozulması, diyaliz ve kullanılan immunsupresif ilaçlar immün disregülasyona sebep olduğu düşünülen diğer etkenlerdir. İmmün disregülasyon sonucu enfeksiyon riskinde artış ve aşı yanıtlarında azalma oluşur(96).

Üremi, hem kronik immün aktiviteyi uyarıp sistemik inflamasyonun artmasına hem de hem doğal hem kazanılmış immün yanıt elemanlarının fonksiyonlarını bozarak immunsupresyona yol açar (Tablo 9)(96,98,99).

Kronik diyaliz de üremi gibi immün sistemde defektler yaparak ve inflamatuvar yanıtı artırarak immün disregülasyona sebep olur. Diyaliz tedavisi alan hastalarda monositlerin T hücrelerine antijen sunmasında ve T hücre aktivasyonunda bozulmalar olduğu, IL-2 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir(99). Monosit disfonksiyonu ve IL-2 düzeylerinde azalma Hepatit B aşısına yanıtızlıkta önemli rol oynayan etkenlerdir(99,100). Diyaliz tedavisinde artmış kronik inflamasyonun sonucu olarak hastalarda malnutrisyon, kaşeksi, vaskülopatiler görülür. Bu hastalarda anti-inflamatuvar bir interlökin olan IL-10 düzeyleri diyalize bağlı olarak azalmış bulunmuş, sonuç olarak C-reaktif protein (CRP) yanıtlarında artış görülmüştür. Aynı çalışmada IL-10 düzeyi düşük olan hastalarda Hepatit B aşılama başarısında da azalma saptanmıştır(98). Diyaliz makinesinin, solüsyonlarının ve kateterinin bakteriyel kontaminasyonu nedeniyle de inflamasyon yanıtında artış görülmektedir(101).

Kronik böbrek hastalığında hastanın immün sisteminde bozulma olması ve mikroorganizmaların vücuda giriş olasılıklarında artış, enfeksiyonun bu hastalarda sık görülmesinin temel sebepleridir. En sık görülen enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni ve sepsistir. Hemodiyaliz hastalarında santral venöz katetere bağlı enfeksiyonlar, bakteriyemi, enfektif endokardit, Hepatit B ve C enfeksiyonları periton diyalizi hastalarına göre daha sık görülür. Periton diyalizi tedavisi alan hastalarda ise periton kateterinin enfeksiyonları ve peritonit sık görülmektedir(3).

Tablo 9. Üremide immün disregülasyon(96)

Hücre Tipi	Üremi İlişkili Değişiklikler	Klinik Yanıt
<ul style="list-style-type: none">• Nötrofiller	<ul style="list-style-type: none">• Apoptozu ve Toll Like Receptor (TLR) 2 ve 4 ekspresyonunu artırır.	<ul style="list-style-type: none">• Bakterisidal etkisi azalır.
<ul style="list-style-type: none">• Monosit/ Makrofajlar	<ul style="list-style-type: none">• Fagositozu azaltır. <p>Antijen sunan dendritik hücrelere dönüşümü azalır.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Antimikrobiyal etkisi azalır.
<ul style="list-style-type: none">• Dendritik hücre	<ul style="list-style-type: none">• Antijen sunumunu azaltır	<ul style="list-style-type: none">• T hücre bağımlı immün yanıtta azalma olur (örn. Hepatit B aşı yanıtı)
Hücre Tipi	Üremi İlişkili Değişiklikler	Klinik Yanıt
<ul style="list-style-type: none">• Efektör T hücreleri	<ul style="list-style-type: none">• İşlevleri azalır. <p>IL-2 üretimi azalır.</p> <p>Diferansiyon yeteneği azalır.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Aşı yanıtında azalma olur. <p>Ciddi enfeksiyon riskinde artış olur.</p> <p>Kardiyovasküler hastalık riski artar.</p>
<ul style="list-style-type: none">• Düzenleyici T hücreleri	<ul style="list-style-type: none">• Supresyon fonksiyonu azalır.	<ul style="list-style-type: none">• Klinik etkisi bilinmiyor.
<ul style="list-style-type: none">• B hücreleri	<ul style="list-style-type: none">• Apoptozu artırır. <p>B hücre aktive edici faktörü azaltır.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Serolojik yanıtta azalma olur.

Enfeksiyonlardan korunma ve enfeksiyona bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kronik böbrek hastalığı tanımlı hastalarda aşılama büyük bir önem arz etmektedir. Standart aşılama çocuklarda, Centers for Disease Control and Prevention

(CDC) ve American Academy of Pediatrics (AAP) derneklerinin tüm sağlıklı çocuklara önerdiği aşı takviminin uygulanmasıyla başlar. Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığının en güncel çocukluk çağı aşı takvimi Tablo 10'de gösterilmiştir. Çocukluk çağı aşılama takvimindeki canlı aşılar, immunsupresif tedavi alan KBH tanılı hastalara yapılmamalıdır(1).

Tablo 10. T.C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi, 2020 (102)

Aşılar	Doğumda	1. ayın sonu	2. ayın sonu	4. ayın sonu	6. ayın sonu	9. ayın sonu	12. ayın sonu	18. ayın sonu	24. ayın sonu	48. ayın sonu***	13 yaş
Hepatit B	I	II			III						
BCG (Verem)			I								
DaBT-İPA-Hib			I	II	III			R			
KPA*			I	II			R				
KKK						İD**	I			II	
DaBT-İPA										R	
OPA					I			II			
Td											R
Hepatit A								I	II		
Suçiçeği							I				

*01.01.2019 tarihinden itibaren doğan bebeklere 2., 4. ve 12. aylarda uygulanacaktır.
**25.09.2019 tarihli BDK kararıyla salgın riski olan bölgelerde 9. - 11. ayda ilave bir doz Kızamık içeren aşı (K veya KKK) uygulanacaktır.
***11 Temmuz 2016 tarihinde doğanlardan başlamak üzere, 48. ayına girmiş olan tüm çocuklara uygulanacaktır. 1 Temmuz 2016 tarihinden önce doğmuş ve halen ilköğretime başlamamış olan çocukların KKK ikinci dozu ve DaBT-İPA aşısı ise 2020-2021, 2021-2022 ve 2022-2023 eğitim ve öğretim dönemlerinde, ilköğretim 1. sınıfta, okul aşılamaları şeklinde uygulanacaktır.

DaBT-İPA-Hib: Difteri, Aseülüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus Influenza Tip b Aşısı (Beşli Karma Aşı)
KPA: Konjüğe Pnömonok Aşısı
KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı
DaBT-İPA: Difteri, Aseülüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı (Dörtlü Karma Aşı)
OPA: Oral Polio Aşısı (Çocuk Felci Aşısı)
Td: Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz Aşısı
R: Rapel (Pekiştirme) İD: İlave Doz

İnvaziv pnömokok enfeksiyonunun bu hastalarda sık görülmesi nedeniyle, 1989 yılından itibaren tüm nefrotik sendromlu çocuklara, 1997 yılından itibaren tüm kronik böbrek hastalığı tanılı çocuklara 23 valanlı polisakkarit pnömokok (PPSV23) aşısı ile Streptococcus pneumoniae'ye karşı bağışıklama önerilmektedir(103,104). Ancak polisakkarit pnömokok aşısının 2 yaş altındaki çocuklarda immünite oluşturmadığı bilinmektedir. Bu nedenle bu yaş grubuna 2000 yılından itibaren 7 valanlı konjüğe pnömokok (PCV7) aşısı, 2010 yılından itibaren de 13 valanlı konjüğe pnömokok (PCV13) aşısı yapılmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığının çocukluk dönemi aşılama takvimine 2011 yılında eklenen PCV13 aşısı, 2. ve 4. aylarda birer doz, 12.

ayda rapel doz şeklinde başarıyla uygulanmaktadır (Tablo 10). 2 yaşından büyük KBH veya nefrotik sendromlu çocukların PPSV23 aşısı ile ek bağışıklama almaları önerilmektedir. Daha önce PPSV23 aşısı ile aşılanmamış KBH veya nefrotik sendrom tanılı çocuklara son PCV13 aşısından en az 8 hafta sonra PPSV23 aşısı yapılmalı ve 5 yıl sonra tekrar PPSV23 dozu uygulanmalıdır(105).

İnfluenza aşısı, İnfluenza A ve B virüsünün yarattığı mevsimsel grip hastalığına karşı koruyucu, morbidite ve mortaliteyi önleyici bir aşıdır. CDC, İnfluenza aşısının 6 aydan büyük sağlıklı çocuklara yıllık olarak yapılmasını önermektedir. Aşının her sene influenza sezonu başlamadan (Ekim ayının sonlarına doğru) yapılması gerekir. 6 ay- 8 yaş arasında en az 4 hafta arayla 2 doz influenza aşısı yapılır. 9 yaş ve üzerindeki çocuklara tek doz yapılmaktadır(106). Aşının inaktif ve canlı atenüe aşı olarak iki tipi bulunmaktadır. İnaktif influenza aşısını immunsupresif çocuklar da yaptırabilir. Diyaliz tedavisi alan hastalarla yapılan çalışmada, influenza aşısının bu grupta hastaneye yatış oranını ve mortalite riskini azalttığı saptanmıştır(107). KBH tanısı olan tüm çocuklara her yıl inaktif influenza aşısı yapılması önerilir(1).

Hepatit B enfeksiyonundan korunmak için Hepatit B aşısı, tüm sağlıklı çocuklara doğum sonrası 0., 1. ve 6. aylarda olmak üzere üç doz primer aşılama şeklinde önerilmektedir. Diyaliz tedavisi alan (özellikle hemodiyaliz) hastaların Hepatit B bulaş riski oldukça yüksektir. Ayrıca bu hastalarda Hepatit B aşı yanıtı, immun disregülasyon nedeniyle azalmıştır(98–100). KBH tanılı hastaların diyaliz öncesinde yapılan Hepatit B aşılama başarıları diyaliz sonrasına göre daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle hastaların SDBH tanısı almadan ve diyaliz bağımlı olmadan önce aşılanmaları önerilir. 20 yaş ve üzerindeki KBH tanılı hastalarda yüksek doz miktarı ve artmış doz sayısı ile (Recombivax HB/ Merck, 3 doz, doz başı 40 µg/mL, Engerix-B/ GlaxoSmithKline, 4 doz, doz başı 40 µg/mL) aşılama yapılır(4).

KBH tanılı çocuk hastalarda erişkin hastalarda olduğu gibi standart bir Hepatit B aşılama programı yoktur. Yapılan çalışmalarda üç doz hepatit B aşısı sonrası anti-HBs düzeyleri, KBH olan ve diyalize giren çocuklarda düşük bulunmuştur(108,109). Düşük serokonversiyon oranlarının yanı sıra, antikörlerin koruyucu seviyede kalma süresi de kısalmıştır(109,110). Advisory Committee on Immunization Practices

(ACIP), 20 yaşından küçük diyaliz hastalarının standart aşılama programına göre Hepatit B aşısı almalarını önermektedir. Primer aşılamadan 1-2 ay sonra bakılan antikor seviyelerinde, koruyucu seviyeye ulaşamadığında (<10 mIU/ml), ek doz yapılması önerilir. Daha sonra antikor seviyeleri yıllık olarak izlenmeli ve koruyucu seviyenin altında olan değerlerde rapel doz aşılama yapılmalıdır(4,111).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08.03.21 tarihinde yayımlanan 2021/08-17 kararname ile etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalında kronik böbrek hastalığı tanısı ile takip edilmiş veya tedavisi süren (medikal tedavi, renal replasman tedavisi, renal transplantasyon) 189 hasta geriye dönük incelendi. Dışlama kriterleri; aşı kartına ulaşılamaması, anti-HBs düzeyi görülmemesi, kronik böbrek hastalığı dışında immunsupresif tedavi alması olarak belirlendi. Buna göre kronik böbrek hastalığı tanısı almış 189 hastadan 102 hastanın aşı kartına PROBEL sisteminden telefon numarasıyla ya da poliklinik takipleri sırasında aileleri ile iletişime geçilerek ulaşıldı. 102 hastanın 70'inde anti-HBs düzeyi mevcuttu. 70 hastanın anti-HBS düzeyi PROBEL sistemi üzerinden ya da hasta dosyalarından bakılarak not edildi. 4 hasta kronik böbrek hastalığı dışında immunsupresif tedavi aldığından çalışmadan çıkarıldı. Bu 4 hastanın birinde biliyer atreziye sekonder karaciğer transplantasyonu öyküsü mevcuttu. Aynı hasta karaciğer transplantasyonu sonrasında post-transplantasyonel lenfoproliferatif hastalık tanısı alarak kemoterapi almıştı. Kemoterapiye sekonder fokal segmental glomeruloskleroza bağlı kronik böbrek hastalığı mevcuttu. Lenfoma tanısıyla bir hasta, paravertebral primitif nöroektodermal tümör tanısıyla bir hasta kemoterapi sonrası kronik böbrek hastalığı tanısı almıştı. Bir hastaya da primer hiperoksalüri nedeniyle hem karaciğer hem böbrek transplantasyonu yapılmıştı. Bu hastalar kronik böbrek hastalığı dışında başka nedenlerle immunsupresif tedavi aldıklarından ve bu aldıkları tedavilere ulaşamadığından çalışmaya alınmadı.

Toplam 66 hasta çalışmaya alındı. Hasta dosyalarından ve PROBEL sisteminden yaş, cinsiyet gibi demografik veriler, antropometrik ölçümler (beden kitle indeksi), kronik böbrek hastalığı nedeni, evresi, ek hastalık varlığı, uygulanan tedaviler ve hastaların anti-HBS düzeyine ulaşılarak kaydedildi. Tüm hastaların yaşları ay cinsinden hesaplandı. Beden kitle indeksi (BKİ), kilo'yu (kg) boy'un (metre)

karesine bölerek hesaplandı. Hesaplanan beden kitle indeksi değerinin hastanın yaşına göre percentil aralığı O. Neyzi ve arkadaşlarının percentil çizelgelerine göre belirlenerek, zayıf, normal, fazla kilolu ve obez olacak şekilde 4 kategoriye ayrıldı(112,113). Zayıf hastaların beden kitle indeksi <5 percentil, normal kilolu hastaların beden kitle indeksi ≥ 5 ve <85 percentil, fazla kilolu hastaların beden kitle indeksi ≥ 85 ve <95 percentil, obez hastaların beden kitle indeksi ≥ 95 percentil olarak kabul edildi. Kronik böbrek hastalığının evresi için hastanın glomerüler filtrasyon hızı, 24 saatlik idrarda kreatinin bakılmışsa kreatinin klirensi ile, bakılmamışsa Schwartz formülü ile hesaplandı. Kreatinin klirensi için idrar kreatinini (mg/dl) x idrar hacmi (ml) / serum kreatinini (mg/dl) x 1440 formülü kullanıldı. Schwartz formülü ile glomerüler filtrasyon hızı, yaşa ve cinsiyete göre değişen k sabiti (1 yaş altı prematüre bebek için 0.33, 1 yaş altı bebek için 0.45, çocuk ve adölesan kız için 0.55, adölesan erkek için 0.7) x boy (cm) / serum kreatinin (mg/dl) olarak hesaplandı. İki yaş altındaki hastaların kronik böbrek hastalığı evresi glomerüler filtrasyon hızının fizyolojik olarak düşük olması sebebiyle standardize edilemediğinden bu yaş grubundaki hastaların evreleri veri formuna işlenmedi(1). Hastaların kronik böbrek yetmezliği etiyolojisi 5 gruba ayrıldı. Birinci grupta böbreğin glomerüler hastalıkları, ikinci grupta böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri, üçüncü grupta böbreğin tübüler hastalıkları, dördüncü grupta nedeni belirlenememiş veya idiyopatik kronik böbrek hastalığı, beşinci grupta ise bu dört gruba uymayan diğer kronik böbrek hastalığı nedenleri (sendromun komponenti olarak KBH, travma, hipoksi vs) incelendi. Aşı kartına bakılarak hastaların Hepatit B aşılması; Sağlık Bakanlığına uygun olan (0., 1. ve 6. aydaki aşılama) ve ek dozlar olarak iki grupta incelendi. Anti-HBs düzeyi PROBEL sistemi üzerinden bakıldı, anti-HBs bakılan tarihte hastaların evresi tekrar hesaplandı. Anti-HBs düzeyi cut-off değeri olan 10 mIU/ml ve üzerindeyse pozitif, altındaysa negatif kabul edildi. Hastaların almış oldukları tedavileri, immunsupresif tedavi, periton diyalizi uygulaması, hemodiyaliz uygulaması ve renal transplantasyon olarak dört kategoride incelendi.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalında kronik böbrek hastalığı tanısı ile takip edilmiş veya edilmekte olan,
2. Aşı kartına erişilebilen,
3. Anti-HBs düzeyi bakılmış, PROBEL sisteminden ya da hasta dosyasından sonuca ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Aşı kartına erişilemeyen
2. Anti-HBs düzeyi bakılmamış olan, PROBEL sisteminden ya da hasta dosyasından Anti-HBs düzeyine ulaşamayan
3. Kronik böbrek hastalığı tanısına eşlik eden başka bir hastalık nedeniyle immünespresif tedavi alan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

3.3 İstatistiksel Analiz Yöntemi

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 18.0 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve istatistiksel analizleri aynı program ile yapıldı. Kategorik bağımsız değişkenler çapraz tablolar ile frekans ve yüzdeler halinde sunuldu, dağılımları "Chi-Square" test yöntemleri ve "Fisher's Exact Test" ile karşılaştırıldı. Tüm testlerde birinci tip hata payı $\alpha=0,05$ olarak belirlendi ve çift yönlü test edildi. $p < 0.05$ halinde gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya merkezimizdeki KBH tanılı 66 hasta dahil oldu. Hastaların 30'u kız (%45,5), 36'sı erkekti (%54,5). Başvuru anındaki ortalama yaş 97,1 ay olarak hesaplandı. Hastaların en küçüğü başvuruda 4 günlük, en büyüğü 212,5 aylıktı. 0-12 ay arası 9, 13-72 ay arası 15, 73-120 ay arası 13 hasta vardı. Beden kitle indeksine göre hastaların 11'i zayıf (%16,7), 40'ı normal (%60,6), 9'u fazla kilolu (%13,6) ve 6'sı obez (%9,1) saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışmadaki olguların sosyodemografik tanımlayıcı bulguları

<u>Yaş</u>		N	%		
0-12 ay		9	13,6		
13-72 ay		15	22,7		
73-120 ay		13	19,7		
121 ay ve üstü		29	43,9		
Toplam		66	100		
<u>Yaş</u>					
	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş (ay)	66	0,13	212,56	97,15	66,39
<u>Cinsiyet</u>					
	N	%			
Kız	30	45,5			
Erkek	36	54,5			
Toplam	66	100			
<u>Beden Kitle İndeksi</u>					
	N	%			
Zayıf	11	16,7			
Normal	40	60,6			
Fazla Kilolu	9	13,6			
Obez	6	9,1			
Toplam	66	100			

4.2. Hastaların Evrelere ve Etiyolojiye Göre Dağılımı

Hastalar kronik böbrek hastalığının evrelere göre incelendiğinde, başvuru anında evre 1 KBH olan 9 hasta, evre 2 KBH olan 4 hasta, evre 3 KBH olan 16 hasta, evre 4 KBH olan 11 hasta, evre 5 KBH olan 12 hasta olduğu saptandı. 14 hastanın yaşı 24 aylıktan küçük olduğu için bu hastaların evrelemeleri yapılamadı (Tablo 12). En sık evre 3'te başvuru olduğu görüldü (N=16, %24,2).

Kronik böbrek hastalığı etiyojisine göre hastalar 5 kategoride incelendi. Hastaların en sık böbreğin ve üriner sistemin konjenital anomalilerine bağlı KBH tanısı ile izlendikleri görüldü. Glomerüler hastalıklar nedeniyle KBH olan hastalar ikinci sırada yer aldı. Kategorilerden bağımsız olarak incelendiğinde, fokal segmental glomerüloskleroz 66 hastanın 10'unda (%15,2) mevcuttu ve en sık KBH etkeni olarak saptandı (Tablo 13).

Çalışmamızda 66 hastanın 18'inin (%27,3) kronik böbrek hastalığına eşlik eden başka hastalıkları mevcuttu. En sık eşlik eden hastalık hipotiroidi ve gergin omurilik (tethered cord) sendromu olarak saptandı (Tablo 14). Bazı hastalarda kronik böbrek hastalığı, hastanın primer hastalığının bir komponenti olarak görüldü (Bardet-Biedl Sendromu, Lowe Sendromu, sistemik lupus eritematozus gibi). Bazı hastalarda ise kronik böbrek hastalığı, hastanın başka bir hastalığına eşlik ediyordu (hipotiroidi, kalp yetmezliği gibi).

Tablo 12. Hastaların başvuru anı evrelere göre dağılımı

	N	%
Evre 1	9	13,6
Evre 2	4	6,1
Evre 3	16	24,2
Evre 4	11	16,7
Evre 5	12	18,2
Evreleme yapılmayanlar (<24 ay)	14	21,2
Toplam	66	100

Tablo 13. Hastaların KBH etiyojisine göre dağılımı

<i>Kategoriye göre ayrılmış</i>		
	N	%
Böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri	20	30,3
Glomerüler hastalıklar	19	28,8
Diğer	10	15,2
Tübüler hastalıklar	9	13,6
İdiyopatik	8	12,1
Toplam	66	100
<i>Kategoriye göre ayrılmamış</i>		
Fokal segmental glomerüloskleroz	10	15,2
İdiyopatik	8	12,1
Vezikoüreteral reflü*	5	7,6
Nefronofitizi	4	6,1
Posterior üretral valf*	4	6,1
Multikistik displastik böbrek*	4	6,1
Konjenital nefrotik sendrom	4	6,1
Tübülointerstisyel nefrit	2	3
Membranoproliferatif glomerülonefrit	2	3
Polikistik böbrek hastalığı	2	3
Atipik hemolitik üremik sendrom	2	3
Atrofik böbrek**	2	3
Üreteropelvik darlık	1	1,5
Sistemik lupus eritematozus	1	1,5
Nörojen mesane	1	1,5
Metil Malonik asidemi	1	1,5
Medüller sünger böbrek	1	1,5
Lowe sendromu	1	1,5
Kresentik glomerülonefrit	1	1,5
Hipoksi	1	1,5
C3 nefriti	1	1,5
Bartter sendromu	1	1,5
Bardet-Biedl sendromu	1	1,5
Hereditör nefrit	1	1,5
Denys Drash sendromu	1	1,5
Sistinozis	1	1,5
Nefrektomi	1	1,5
Atrofik böbrek+ Posterior üretral valf	1	1,5
Vezikoüreteral reflü + Posterior üretral valf+ Multikistik displastik böbrek	1	1,5
Toplam	66	100

* Bir hastada Vezikoüreteral reflü, Posterior üretral valf, Multikistik displastik böbrek tanıları aynı anda bulunduğundan bu hasta ayrı olarak sayılmıştır. ** Bir hastada Atrofik böbrek ve Posterior üretral valf tanıları aynı anda bulunduğundan bu hasta ayrı olarak sayılmıştır.

Tablo 14. Olguların KBH'na eşlik eden hastalıklara göre dağılımı

	N	%
Yok	48	72,7
Hipotiroidi	2	3
Tethered Cord Sendromu	2	3
Anal Atrezi	1	1,5
Atipik HÜS	1	1,5
Bardet-Biedl Sendromu	1	1,5
Denys Drash Sendromu	1	1,5
Hidrosefali	1	1,5
Kalp Yetmezliği	1	1,5
Lowe Sendromu	1	1,5
Metil Malonik Asidemi	1	1,5
Mitokondriyel Hastalık	1	1,5
Obezite	1	1,5
Sakroiliit	1	1,5
Sistinozis	1	1,5
Sistemik lupus eritematozus	1	1,5
VACTERL Sendromu	1	1,5
Toplam	66	100

4.3 Hastaların Aşılama ve Birinci Anti-HBs Düzeyleri

Hastaların tamamı T.C. Sağlık Bakanlığının rutin çocukluk aşılamalarına uygun olarak primer Hepatit B aşılama yaptırılmıştı. KBH tanısı aldıktan sonra rutin aşılamalara ek doz Hepatit B aşısı yaptıran 26 hasta (%39,4) vardı. Bu 26 hastanın 5'i birinci anti-HBs düzeyi görülmeden önce ek doz aşısını almıştı.

Hastaların anti-HBs düzeylerinin bakıldığı ilk zaman ile başvuru zamanlarının karşılaştırılması Tablo 15'te gösterilmiştir. Hastaların 3'üne Anti-HBs düzeyi, Pediatrik Nefroloji polikliniğine ilk başvurusundan önce bakılmıştı. 15 hastanın Anti-HBs düzeyi, başvuru anı ve ilk bir ay içerisinde bakılmıştı. Başvuru sonrası ilk 1 yıl içinde (başvuru anı hariç) ilk Anti-HBs düzeyi bakılan hasta sayısı 24, 1 yıldan sonra ilk Anti-HBs düzeyi bakılmış hasta sayısı 24 olarak saptandı (Tablo 15).

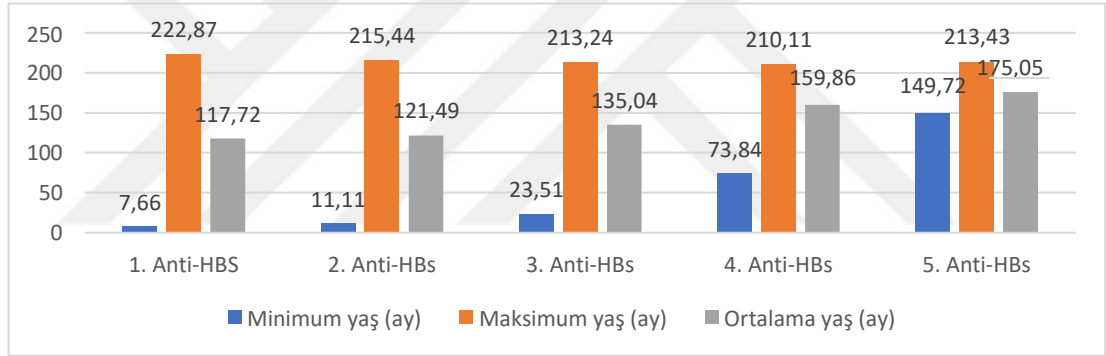
Hastalara ilk kez Anti-HBs düzeyi bakılma yaşının ortalama 117 ay olduğu görüldü. İlk Anti-HBS düzeyi bakılan en küçük hastanın yaşı 7 ay, en büyük hastanın yaşı ise 222 aydı (Tablo 16). Hastaların primer aşılamalarından ortalama 112 ay sonra ilk Anti-HBs düzeylerine bakılmıştı. En erken anti-HBs düzeyi kontrolü, primer

aşılama sonrası 3. ayda, en geç kontrol ise 217. ayda bakılmıştı. Birinci Anti-HBs bakıldığında hastaların buldukları evre tablo 17’de gösterilmiştir.

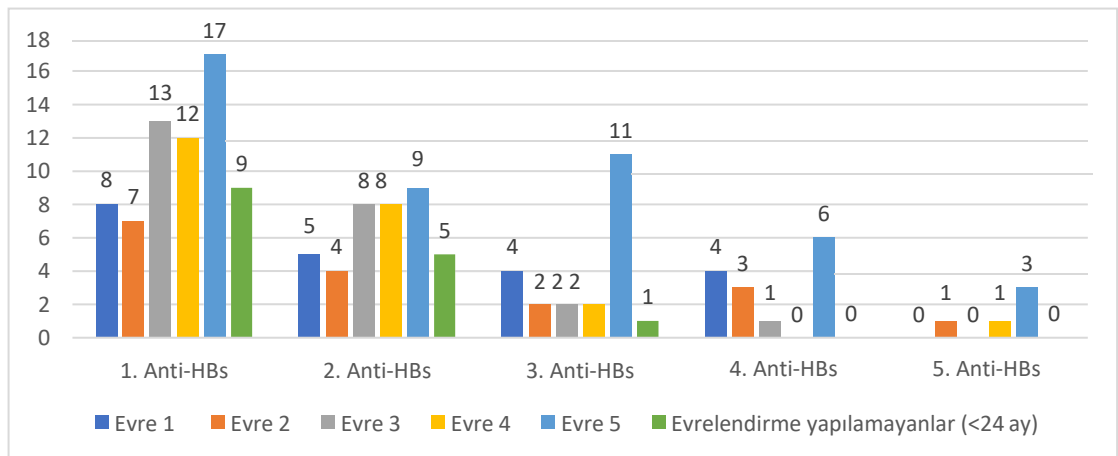
Tablo 15. Hastaların başvuru anına göre birinci Anti-HBs düzeyi bakılma zamanları

	N	%
Başvuru öncesi	3	4,5
Başvuru anı (ilk 1 ay)	15	22,7
Başvuru sonrası (ilk 1 yıl içinde)	24	36,4
Başvuru sonrası (1 yıldan sonra)	24	36,4
Toplam	66	100

Tablo 16. Hastaların anti-HBs bakılan tarihlerdeki yaşları (ay)



Tablo 17. Hastaların anti-HBs bakılan tarihlerdeki evrelere göre dağılımı



66 hastanın 31'i birinci anti-HBs ölçümü bakılana dek immunsupresif tedavi ve renal replasman tedavilerinden en az birisini almıştı. 35 hasta sadece destek tedavisi ile takip edilmekteydi (anti-potasyum, anti-asidoz, eritropoetin tedavisi gibi).

66 hastadan 20'si (%30,3) birinci Anti-HBs düzeyi bakılana dek immunsupresif tedavi almıştı. 20 hastanın 13'ü sadece immunsupresif tedavi almışken, 1 hastaya immunsupresif tedavi ile birlikte hemodiyaliz, 1'i immunsupresif tedavi ile birlikte periton diyalizi yapılmış, 2 hasta immunsupresif tedavi ile birlikte renal transplantasyon olmuştu. 3 hastaya ise bu süreçte hem immunsupresif tedavi verilmiş hem periton diyalizi yapılmış hem de renal transplantasyon yapılmıştı (Tablo 18).

66 hastanın 9'u birinci Anti-HBs düzeyine bakılma tarihine dek hemodiyaliz tedavisi almıştı. Bu süreçte 9 hastanın 5'i sadece hemodiyaliz almışken, 1'ine hemodiyaliz ile birlikte immunsupresif tedavi verilmiş, 3'üne hemodiyaliz ile birlikte periton diyalizi uygulanmıştı (Tablo 18).

66 hastanın 10'una birinci Anti-HBs düzeyine bakılma tarihine dek periton diyalizi uygulanmıştı. 10 hastanın 3'üne bu süre zarfında sadece periton diyalizi yapılmışken, 1'ine periton diyalizi yanında immunsupresif tedavi verilmiş, 3'üne periton diyalizi yanı sıra hemodiyaliz yapılmış, 3 hastaya ise bu süreçte hem periton diyalizi yapılmış hem immunsupresif tedavi verilmiş hem de renal transplantasyon yapılmıştı (Tablo 18).

66 hastanın 5'ine birinci Anti-HBs düzeyi bakılana dek renal transplantasyon yapılmıştı. Renal transplantasyon yapılmış her hasta immunsupresif tedavi almış veya almaktaydı. 2 hastaya periton diyalizi ve hemodiyaliz tedavileri verilmeden direkt renal transplantasyon yapılmıştı (pre-emptif transplantasyon). 3 hasta periton diyalizi sonrasında renal transplantasyon ve immunsupresif tedavi almıştı (Tablo 18).

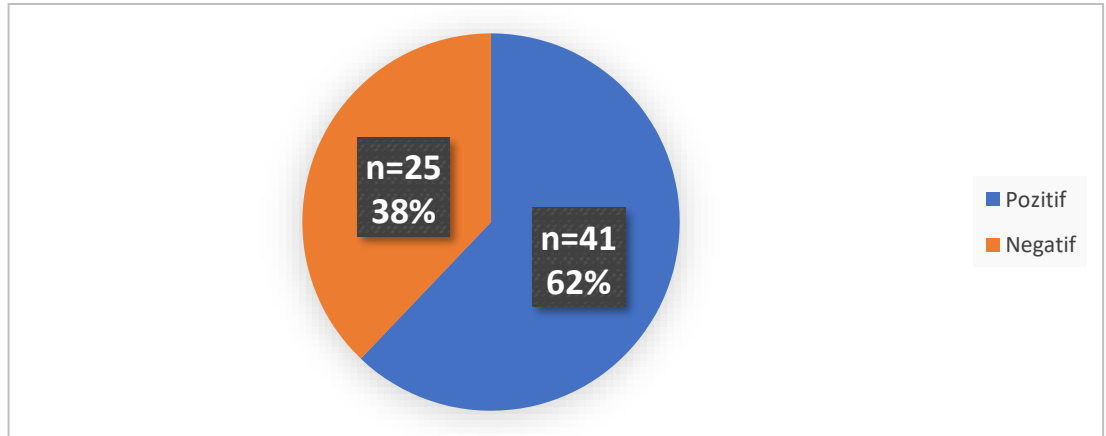
Tablo 18. Hastaların 1. Anti-HBs düzeyi bakılan tarihe dek aldığı tedavilere göre dağılımı

	N	%
Sadece İS	13	19,8
Sadece HD	5	7,5
Sadece PD	3	4,5
HD+PD	3	4,5
İS+PD+RT	3	4,5
RT + İS	2	3
İS+PD	1	1,5
İS+HD	1	1,5
Tedavi almayan veya destek tedavi alan hastalar	35	53,2
Toplam	66	100

İS: immunsupresif tedavi, HD: hemodiyaliz, PD: periton diyalizi, RT: renal transplantasyon

Birinci anti-HBs düzeyine bakılan 66 hastanın 41'inin (%62,1) anti-HBs düzeyi, cut-off değeri olan 10 mIU/mL'nin üzerinde pozitif saptandı (Tablo 19). Birinci anti-HBs değerlerinin saptanan en düşük değeri, laboratuvar sonucunun net bir değer vermemesi (<10 mIU/ml) nedeniyle belirlenemedi. En yüksek değer ise 1000 mIU/ml saptandı. Birinci anti-HBs düzeylerinin ortalama değeri 111,1 mIU/ml bulundu (Tablo 20).

Tablo 19. Hastaların birinci Anti-HBs seropozitiflik oranı



Tablo 20. Hastaların minimum, maksimum ve ortalama Anti-HBs değerleri



Hastaların anti-HBs düzeylerinin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında, 30 kız hastanın 19'unun (%63,3) anti-HBS pozitif saptandığı, 36 erkek hastanın 22'sinin (%61,1) anti-HBs pozitif saptandığı görüldü. $p=1,000$ bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Birinci Anti-HBs düzeyinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması

	Anti-HBs pozitif N(%)	Anti-HBs negatif N(%)	Toplam N(%)	p
Kız	19 (63,3)	11 (36,7)	30 (100)	1,000
Erkek	22 (67,4)	14 (38,9)	36 (100)	
Toplam	41	25	66	

Hastaların anti-HBs düzeylerinin beden kitle indeksine göre karşılaştırılması tablo 22'de gösterilmiştir. Normal veya zayıf olan hastalarda ilk anti-HBs pozitiflik

oranı fazla kilolu veya obez olanlara göre düşüktü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 22. Birinci Anti-HBs düzeyinin beden kitle indeksine (BKİ) göre karşılaştırılması

	Anti-HBs pozitif N(%)	Anti-HBs negatif N(%)	Toplam N(%)	p
Fazla kilolu ve obez hastalar (BKİ \geq 85 persentil)	10 (66,7)	5 (33,3)	15 (100)	0,912
Normal kilolu ve zayıf hastalar (BKİ $<$ 85 persentil)	31 (60,8)	20 (39,2)	51 (100)	
Toplam	41	25	66	

Hastaların yaşı ve anti-HBs düzeyleri karşılaştırıldığında, 10 yaş ve üstündeki hasta grubunun 10 yaş altındaki hasta grubuna göre anti-HBS pozitiflik oranı daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,072$) (Tablo 23).

Tablo 23. Birinci Anti-HBs düzeyinin yaş grubuna göre karşılaştırılması

	Anti-HBs pozitif N(%)	Anti-HBs negatif N(%)	Toplam N(%)	p
10 yaş altı	14 (48,3)	15 (51,7)	29 (100)	0,072
10 yaş ve üstü	27 (73,0)	10 (27,0)	37 (100)	
Toplam	41	25	66	

Hastaların Anti-HBs düzeyi bakıldığı zamandaki evreleri ile anti-HBs düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 24'te gösterilmiştir. Buna göre evreleme yapılan

57 hasta vardı. Evre 1, 2 ve 3 KBH tanılı hastaların birinci anti-HBs seropozitiflik oranı (%60,7), evre 4-5 KBH tanılı hastaların birinci anti-HBs seropozitiflik oranından daha yüksek saptandı. Ancak $p=0,877$ bulundu, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

Tablo 24. Birinci Anti-HBs düzeyinin evrelere göre karşılaştırılması

	Anti-HBs pozitif N(%)	Anti-HBs negatif N(%)	Toplam N(%)	p
Evre 1-2-3	17 (60,7)	11 (39,3)	28 (100)	0,877
Evre 4-5	16 (55,2)	13 (44,8)	29 (100)	
Toplam	33	24	57	

Toplam 66 hastanın 18'inde KBH dışında ek hastalık mevcuttu. Ek hastalığı olmayanlarda, ek hastalığı olanlara göre anti-HBs pozitiflik oranı daha yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 25).

Tablo 25. Birinci Anti-HBs düzeyinin ek hastalık varlığına göre karşılaştırılması

	Anti-HBs pozitif N(%)	Anti-HBs negatif N(%)	Toplam N(%)	p
Ek hastalık var	10 (55,6)	8 (44,4)	18 (100)	0,698
Ek hastalık yok	31 (64,6)	7 (35,4)	38 (100)	
Toplam	41	25	66	

İmmünespresif tedavi alan hasta grubuyla immünespresif tedavi almayan hasta grubunu karşılaştırdığımızda, immünespresif tedavi almayanların birinci anti-HBs pozitiflik oranının daha yüksek olduğu görüldü. $p=0,288$ bulundu, istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmedi (Tablo 26). Hemodiyaliz yapılmayan hasta grubunun hemodiyaliz yapılan hasta grubuna göre birinci anti-HBs düzeyi pozitiflik oranı daha

yüksek bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p= 0,721$) (Tablo 27). Periton diyalizi yapılmayan hasta grubunda birinci anti-HBs düzeyi pozitiflik oranının periton diyalizi yapılan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. $p=1,000$ bulundu, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (Tablo 28). Renal transplantasyon yapılmayan hasta grubunun renal transplantasyonlu hasta grubuna göre birinci anti-HBs pozitiflik oranı daha yüksekti. Ancak $p=1,000$ bulundu, istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmedi (Tablo 29).

Tablo 26. İmmünespresif tedavi alan hastalar ile almayanların birinci anti-HBs düzeyleri

	Anti-HBs pozitif N(%)	Anti-HBs negatif N(%)	Toplam N(%)	p
İS tedavi almış	10 (50)	10 (50)	20 (100)	0,288
İS tedavi almamış	31 (67,4)	15 (32,6)	46 (100)	
Toplam	41	25	66	

Tablo 27. Hemodiyaliz yapılmış hastalar ile yapılmayanların birinci anti-HBs düzeyleri

	Anti-HBs pozitif N(%)	Anti-HBs negatif N(%)	Toplam N(%)	p
HD yapılmış	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (100)	0,721
HD yapılmamış	36 (63,2)	21 (36,8)	57 (100)	
Toplam	41	25	66	

Tablo 28. Periton diyalizi yapılmış hastalar ile yapılmayanların birinci anti-HBs düzeyleri

	Anti-HBs pozitif N(%)	Anti-HBs negatif N(%)	Toplam N(%)	p
PD yapılmış	6 (60,0)	4 (40,0)	10 (100)	1,000
PD yapılmamış	35 (62,5)	21 (37,5)	56 (100)	
Toplam	41	25	66	

Tablo 29. Renal transplantasyon yapılmış hastalar ile yapılmayanların birinci anti-HBs düzeyleri

	Anti-HBs pozitif N(%)	Anti-HBs negatif N(%)	Toplam N(%)	p
RT yapılmış	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (100)	1,000
RT yapılmamış	38 (62,3)	23 (37,7)	61 (100)	
Toplam	41	25	66	

Toplam hasta popülasyonu içinde (n=66) karşılaştırılan tedavi seçeneklerinden (immünyüpresif tedavi, hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon) herhangi birisini almış olan hastalar ile tedavisiz ya da medikal destek tedavileri (sıvı-elektrolit tedavileri, eritropoetin tedavisi gibi) ile takip edilen hastaların anti-HBs düzeyinin değerlendirilmesi tablo 30'da yapılmıştır. Tedavisiz ya da medikal destek tedavileri ile izlenen hasta grubunda birinci anti-HBs düzeyi pozitiflik oranı, immünyüpresif tedavi, hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon tedavilerinden herhangi birisi yapılmış hasta grubuna göre daha yüksek saptandı. Ancak p= 0,372 bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 30. İmmünespresif tedavi, hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon tedavilerinden herhangi birisi yapılmış hastalar ile yapılmayanların birinci anti-HBs düzeylerinin karşılaştırılması

	Anti-HBs pozitif N(%)	Anti-HBs negatif N(%)	Toplam N(%)	p
İS,HD,PD veya RT yapılmış	17 (54,8)	14 (45,2)	31 (100)	0,372
İS,HD,PD veya RT yapılmamış	24 (68,6)	11 (31,4)	35 (100)	
Toplam	41	25	66	

Birinci Anti-HBs düzeyi negatif saptanan 25 hastanın 11'ine tekrar aşı yapıldığı görüldü. 11 hastanın 3'üne bir kez yüksek doz aşılama, 3'üne 0.,1. ve 6. aylarda olmak üzere 3 standart doz sekonder aşılama, 2'sine de bir kez standart doz aşılama, 2'sine birer ay arayla iki kez standart doz ile aşılama, 1'sine birer ay arayla iki kez yüksek doz ile aşılama yapılmıştı. Aşılama yapılan 11 hastadan 9'unun Anti-HBS kontrol değeri pozitif (>10 mIU/ml) bulundu. 1 hastanın anti-HBs düzeyi, bir kez yüksek doz aşılama sonrası negatif saptandı. 1 hastaya aşı sonrası kontrol anti-HBs bakılmamıştı (Tablo 31).

Tablo 31. Birinci Anti-HBs düzeyleri negatif gelen hastalara tekrar yapılan aşılama yöntemleri

	N	%
3 standart doz (0.,1.,6. aylarda)	3	12,0
Tek yüksek doz	3	12,0
Tek standart doz	2	8,0
Diğer (2 kez standart veya yüksek doz)	3	12,0
Aşılama yapılmayanlar	14	56,0
Toplam	25	100

4.4 Hastaların İkinci Anti-HBs Düzeyi Sonuçları

Birinci anti HBs düzeyi bakıldıktan ortalama 17 ay sonra ikinci anti-HBs düzeyi kontrolü bakılmıştı. İkinci anti-HBs düzeyine bakılma tarihiyle birinci anti-HBs düzeyine bakılma tarihi arasında en az 14 gün, en çok 91 ay olduğu saptandı. İkinci anti-HBs düzeyine bakılan 39 hastanın 5'i (%12,8) evre 1, 4'ü (%10,3) evre 2, 8'i (%20,5) evre 3, 8'i (%20,5) evre 4 ve 9'u (%23,1) evre 5 KBH tanılıydı. 5 hastanın yaşı 24 aylıktan küçük olduğu için bu hastalara evreleme yapılmadı (Tablo 17).

Birinci anti-HBs düzeyi bakılma zamanı ile ikinci anti-HBs düzeyine bakılma zamanı arasında 39 hastanın aldığı tedaviler Tablo 32'de gösterilmiştir. Hastaların %56,4'üne bu süreçte tedavi seçeneklerinden (immunsupresif tedavi, hemodiyaliz, periton diyalizi, renal transplantasyon) en az birinin uygulandığı görüldü.

Tablo 32. Hastaların birinci Anti-HBs düzeyi ile ikinci Anti-HBs düzeyi zamanı arasında aldığı tedaviler

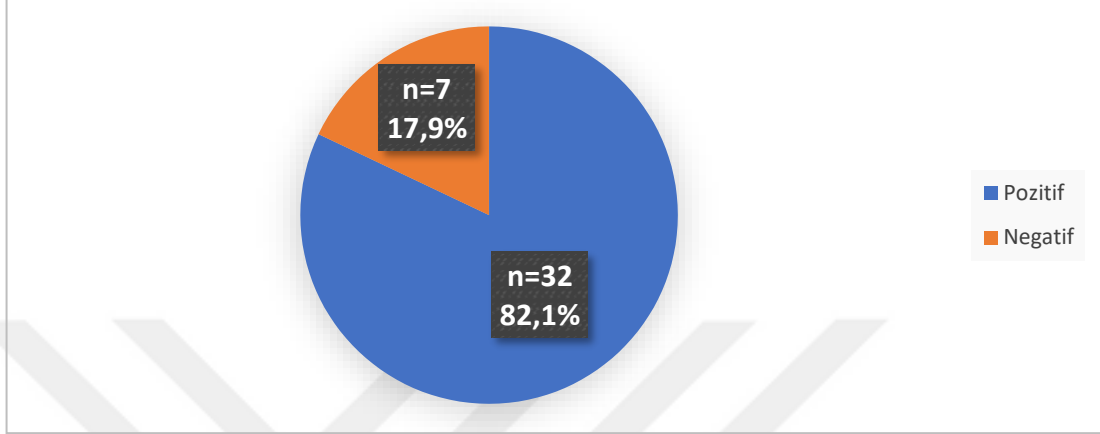
	N	%
Sadece İS	6	15,3
Sadece HD	5	12,9
RT + İS	4	10,2
Sadece PD	2	5,1
İS+HD	2	5,1
İS+HD+RT	1	2,6
İS+PD+RT	1	2,6
İS+PD+HD+RT	1	2,6
Tedavi almayan veya destek tedavi alan hastalar	17	43,6
Toplam	39	100

İS: immunsupresif tedavi, HD: hemodiyaliz, PD: periton diyalizi, RT: renal transplantasyon

İkinci anti-HBs düzeyine bakılan 39 hastanın 32'sinin (%82,1) anti-HBs düzeyi, cut-off değeri olan 10 mIU/mL'nin üzerinde pozitif saptandı (Tablo 33). En

yüksek anti-HBs değeri 1000 mIU/ ml saptandı. İkinci anti-HBs düzeylerinin ortalama değeri 186,4 mIU/ml bulundu (Tablo 20).

Tablo 33. Hastaların ikinci Anti-HBs seropozitiflik oranı



İkinci anti-HBs düzeylerine bakıldığında immunsupresif tedavi almayan hasta grubunun immunsupresif tedavi alanlara göre anti-HBs pozitiflik oranı daha yüksek saptandı. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=1,000$) (Tablo 34).

Tablo 34. İmmunsupresif tedavi alan hastalar ile almayanların ikinci anti-HBs düzeyleri

	Anti-HBs pozitif N(%)	Anti-HBs negatif N(%)	Toplam N(%)	p
İS tedavi almış (N)	12 (80,0)	3 (20,0)	15 (100)	1,000
İS tedavi almamış (N)	20 (83,3)	4 (16,7)	24 (100)	
Toplam (N)	32	7	39	

Hemodiyaliz yapılan hasta grubu ile hemodiyaliz yapılmayan hasta grubunun ikinci anti-HBs düzeyi karşılaştırıldığında, hemodiyaliz yapılmayanlarda anti-HBs pozitiflik oranının daha yüksek olduğu görüldü. $p=0,319$ bulundu, istatistiksel olarak

anlamli kabul edilmedi (Tablo 35).

Tablo 35. Hemodiyaliz yapilan hastalar ile yapilmayanlarnn ikinci anti-HBs duzeyleri

	Anti-HBs pozitif N(%)	Anti-HBs negatif N(%)	Toplam N(%)	p
HD almış (N)	6 (66,7)	3 (33,3)	9 (100)	0,319
HD almamış (N)	26 (86,7)	4 (13,3)	30 (100)	
Toplam (N)	32	7	39	

Periton diyalizi alan 4 hastanın 4'ünün de anti-HBs duzeyleri pozitif. Periton diyalizi almayan 35 hastanın 28'inin anti-HBs duzeyleri pozitif saptandı. Periton diyalizi yapilan hastalarda ikinci anti-HBs duzeyindeki pozitiflik oranı daha yüksek saptandı ancak bu karşılaştırmada periton diyalizi alan hastaların sayıca çok az olması nedeniyle p değeri hesaplanamadı (Tablo 36).

Tablo 36. Periton diyalizi yapilan hastalar ile yapilmayanlarnn ikinci anti-HBs duzeyleri

	Anti-HBs pozitif N(%)	Anti-HBs negatif N(%)	Toplam N(%)	p
PD almış (N)	4 (100,0)	0 (0,0)	4 (100)	-
PD almamış (N)	28 (80,0)	7 (20,0)	35 (100)	
Toplam (N)	32	7	39	

Renal transplantasyon yapilan 7 hastanın 7'sinin anti-HBs duzeyi pozitif saptandı. Renal transplantasyon yapilan hastalarda ikinci anti-HBs duzeylerindeki pozitiflik oranı renal transplantasyon yapilmayan hastalara göre daha yüksek saptandı. Ancak p=0,313 bulundu ve istatistiksel açıdan anlamli kabul edilmedi (Tablo 37).

Tablo 37. Renal transplantasyon yapılmış hastalar ile yapılmayanların ikinci anti-HBs düzeyleri

	Anti-HBs pozitif N(%)	Anti-HBs negatif N(%)	Toplam N(%)	p
RT yapılmış (N)	7 (100,0)	0 (0,0)	7 (100)	0,313
RT yapılmamış (N)	25 (78,1)	7 (21,9)	32 (100)	
Toplam (N)	32	7	39	

İkinci anti-HBs düzeylerine bakılan toplam hasta popülasyonu içinde (n=39) karşılaştırılan tedavi seçeneklerinden (immüsupresif tedavi, hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon) herhangi birisini almış olan hastalar ile tedavisiz ya da medikal destek tedavileri (sıvı-elektrolit tedavileri, eritropoetin tedavisi gibi) ile takip edilen hastaların anti-HBs düzeyinin değerlendirilmesi tablo 38'de yapılmıştır. Tedavisiz ya da medikal destek tedavileri ile izlenen hasta grubunda ikinci anti-HBs düzeyi pozitiflik oranı, immüsupresif tedavi, hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon tedavilerinden herhangi birisi yapılmış hasta grubuna göre daha yüksek saptandı. Ancak $p=0,438$ bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 38. İmmüsupresif tedavi, hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon tedavilerinden herhangi birisi yapılmış hastalar ile yapılmayanların ikinci anti-HBs düzeylerinin karşılaştırılması

	Anti-HBs pozitif N(%)	Anti-HBs negatif N(%)	Toplam N(%)	p
İS,HD,PD veya RT yapılmış (N)	17 (77,3)	5 (22,7)	22 (100)	0,438
İS,HD,PD veya RT yapılmamış (N)	15 (88,2)	2 (11,8)	17 (100)	
Toplam (N)	32	7	39	

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı tanımlı çocuklar sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında enfeksiyon riskinde artış gözlenmektedir. Enfeksiyonlar kronik böbrek hastalığında morbidite ve mortaliteyi artıran etkenler arasında önemli bir yere sahiptir(1). Kronik böbrek hastalığı tanısıyla izlenen hastaların yatkınlık gösterdiği enfeksiyonlardan birisi de hepatit B enfeksiyonudur. Özellikle diyaliz yapılan hastalarda Hepatit B enfeksiyonu bulaş riski artmıştır. Hepatit B aşılması ve immünizasyonun takibi bu hasta grubunda oldukça önem arz etmektedir(51).

Hepatit B aşısının etkinliğine rağmen kronik böbrek hastalığı tanımlı çocuklarda hepatit B aşısı ile aşılama başarıları, sağlıklı çocuklara göre daha düşük olup bu durum birçok etkenle ilişkilendirilmiş ancak kesin bir neden ortaya konulamamıştır(5). Çalışmamızın amacı pediatrik nefroloji kliniğinde takip edilen kronik böbrek hastalığı tanımlı çocuklarda aşı yanıtını etkileyen faktörleri ortaya koymaktır.

Çalışmamızda 66 hastanın 36'sı (%54,5) erkekti. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki pediatrik nefroloji kliniklerinden KBH tanımlı yaklaşık 7000 çocuk hastanın incelendiği North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) 2008 raporunda benzer olarak erkek hastaların çoğunlukta olduğu (%64,0) görüldü. İtalya'da KBH tanımlı çocukların incelendiği ItalKid Projesi kayıtlarında 1197 hastanın 803'ü erkekti (%67). Ülkemizde Söylemezoğlu ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladıkları, 5-18 yaşları arasında kronik böbrek hastalığı tanımlı çocukları inceledikleri CREDIT-C çalışmasında erkek hastalar toplam hasta sayısının %50,4'ünü oluşturmaktaydı(57). Kuveyt'te Al-Eisa ve arkadaşlarının son dönem böbrek hastası 48 çocukla yaptıkları çalışmada hastaların %52'si erkekti(114). Çalışmamızda da literatüre uygun olarak kronik böbrek hastalığı tanımlı çocuklarda erkek hasta oranı daha yüksek bulundu. Pediatrik kronik böbrek hastalığında erkek hasta oranının daha yüksek bulunmasının sebebini, erkeklerde böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalilerinin daha sık görülmesi olarak düşünmekteyiz.

NAPRTCS kayıtlarında 10 yaş altındaki kronik böbrek hastası oranının (%52,4), 10-18 yaş aralığına göre daha yüksek olduğu görülmüştür(58). ItalKid

Projesinde ortalama yaş $6,9 \pm 5,4$ olarak bulunmuştur(2). Çalışmamızda KBH tanılı çocukların yaş dağılımına bakıldığında, 10 yaş altındaki hasta oranının (%56), 10 yaş ve üstüne göre daha yüksek olduğu görüldü. Ortalama yaş $8,1 \pm 5,5$ bulundu. Bulgularımız literatür ile uyumluydu.

Çalışmamızda hastalarımız beden kitle indeksine göre sınıflandırıldığında en sık normal BKİ'de oldukları görüldü (%60,6). Zayıf olarak değerlendirilen çocuklar ikinci sırada yer almaktaydı(%16,7). Söylemezoğlu ve arkadaşlarının CREDIT-C çalışmasında da benzer olarak beden kitle indeksi normal olan hastalar toplam hastaların %75'i olarak bulunmuştur. CREDIT-C çalışmasında fazla kilolu hastalar, normal BKİ'deki hastalardan sonra ikinci sırada gelmektedir. Beden kitle indeksi bu hasta grubunda normalin dışına çıktığında kronik böbrek hastalığı prognozu olumsuz etkilenmektedir. Hastalara yaşa, beden kitle indekslerine ve evrelerine uygun nutrisyonel destek ve danışmanlık verilmesi önemlidir(66,67,115).

NAPRTCS kayıtlarında, ItalKid projesinin verilerinde, Söylemezoğlu ve arkadaşlarının CREDIT-C çalışmasında, Al-Eisa ve arkadaşlarının çalışmasında pediatrik kronik böbrek hastalığı etiolojisinde en sık etken böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri bulunmuştur(2,57,58,114). Çalışmamızda da etiolojide en sık etken %30,3 oran ile böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileriydi. Yaklaşık her 3 kronik böbrek hastası çocuktan birinin etkeni olarak böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalilerinin saptanması, bu hastaların intrauterin tanınması ve kronik böbrek hastalığına ilerlememesi için multidisipliner bir ekiple yakın takibinin önemini göstermektedir.

Çalışmamızda hastalarımızın pediatrik nefroloji polikliniğine ilk başvurusunun en sık evre 3'te yapıldığı görüldü (%24,2). NAPRTSC kayıtlarında hastaların bazal glomerüler filtrasyon hızları incelendiğinde hastaların en sık evre 3'te buldukları görülmüştür(58). ItalKid Projesinde hastalar ilk kayıt anındaki glomerüler filtrasyon hızlarına göre kategorilere ayrıldığında en çok hastanın GFH 51-75 mL/dakika/1,73m² olan grupta olduğu saptanmıştır(2). Kronik böbrek hastalığının klinik gidişinde, erken evrelerin genellikle asemptomatik olması, üremiye ve KBH komplikasyonlarına ait semptomların ortaya çıkma zamanının genellikle evre 2-3'ten sonra olması, başvuru anında hastaların en sık evre 3'te bulunmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda hastaların tamamı T.C. Sağlık Bakanlığının aşılama takvimine uygun olarak primer (0.,1. ve 6. ayda, 3 doz) Hepatit B aşılarını yaptırmıştı. Son dönemlerde ebeveynlerde artan aşı kararsızlığı ve reddine rağmen hastalarımızda primer aşılama tam olması toplum sağlığı açısından sevindiricidir.

Hastalarımıza anti-HBs düzeyi bakılan ortalama yaş 117 ay olarak bulundu. Hastaların polikliniğimize başvuru yaşı ortalama 97 aydı. Aradaki fark, hastaların Hepatit B immünizasyonun açısından değerlendirilmesinin genellikle son dönem böbrek hastalığı evresine yaklaşıldıkça yapılmasının bir sonucu olabilir. Anti-HBs düzeylerinin bakıldığı tarihlerde hastaların bulunduğu evreler incelendiğinde, en sık evre 5'te anti-HBs düzeyi bakılması bu düşüncemizi desteklemektedir.

Hastalarımızın birinci anti-HBs düzeylerinde seropozitiflik oranı %62, ikinci anti-HBs seropozitiflik oranı %82,1 bulundu. Genç ve arkadaşlarının benzer bir çalışmada renal transplantasyon düşünülen hastaların Hepatit B dahil aşı durumları değerlendirilmiş ve Hepatit B seropozitifliği %84,3 bulunmuştur(116). Amerika Birleşik Devletlerinde Miller-Handley ve arkadaşlarının renal transplantasyon öncesi çocukların anti-HBs titrelerini değerlendirdiği çalışmada seropozitiflik oranı %85 bulunmuştur(117). Sheth ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, Teksas Çocuk Hastanesinde diyaliz alan hastaların Anti-HBs düzeyleri 10 yıl boyunca retrospektif olarak incelenmiş ve hastaların aşılama öncesi bakılan anti-HBs düzeylerinin pozitiflik oranı ortalama %73,1 bulunmuştur(118). Hindistan'da Neupane ve arkadaşlarının nefrotik sendromlu çocuklarda Hepatit B seropozitiflik oranını, sağlıklı çocuklarla karşılaştırdığı çalışmada nefrotik sendromlu çocukların seropozitiflik oranı %37 bulunmuştur(119). Primer aşılama sonrası hastalarımızda seropozitiflik oranının yüksek olmasının sebebinin, ülkemizde başarılı bir şekilde uygulanmakta olan genişletilmiş bağışıklama programı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamıza alınan hastaların tamamının çocukluk aşılarının tam olması bu düşüncemizi desteklemektedir.

Hastalarımızın yaş, cinsiyet, BKİ ve evrelere göre gruplara ayırdığımızda, Hepatit B seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Drachman ve arkadaşlarının diyaliz yapılan 21 çocuk ve adölesan hastanın Hepatit B seropozitifliğini karşılaştırdığı çalışmada yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark

bulunmamıştır(120). Ghadiani ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalığı tanılı erişkin hastalarda yaptığı çalışmada, Hepatit B aşısı sonrası bakılan seropozitiflik oranında cinsiyete göre anlamlı fark bulunmamış, ancak yaş düştükçe seropozitiflik oranı anlamlı olarak artmıştır(121). Aynı çalışmada seropozitiflik oranı, evre 3-4'te, evre 5'e göre daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda istatistiksel açıdan anlamlı fark olmasa da evre 1-2-3'te seropozitiflik oranı %60,7 iken evre 5'te %55,2 olarak bulundu.

Çalışmamızda hastaların bakılan ilk anti-HBS düzeylerinde, immunsupresif tedavi almış hastaların %50'si pozitif bulunmuşken, immunsupresif tedavi almayan hastaların %67,4'ü pozitif bulundu. İkinci anti-HBs düzeylerinde immunsupresif tedavi almış hastaların %80'i pozitif saptanmışken, immunsupresif tedavi almayan hastaların %83,3'ü pozitif saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da immunsupresif tedavi alan hastaların pozitiflik oranı, almayanlara göre düşük bulundu. Mantan ve arkadaşlarının immunsupresif tedavi alan nefrotik sendromlu hastaların Hepatit B aşısı ile immünizasyon başarısını araştırdığı çalışmasında, 3 doz Hepatit B aşısı sonrası immunsupresif tedavi alan hastalarda anti-HBs pozitiflik oranı %48 bulunmuştur(122).

Hemodiyaliz yapılan hastalarımızın birinci Anti-HBs düzeylerinde pozitiflik oranı %55,6 iken, hemodiyaliz yapılmayan hastalarımızın birinci Anti-HBs düzeylerinde pozitiflik oranı %63,2 bulundu. İkinci Anti-HBs düzeylerine bakıldığında hemodiyaliz yapılan hastalarımızın pozitiflik oranı %66,7 iken hemodiyaliz yapılmayan hastalarımızın pozitiflik oranı %86,7 bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da hemodiyaliz yapılan hastaların yapılmayanlara göre pozitiflik oranı düşüktü. Periton diyalizi yapılan hastalarımızın yapılmayanlara göre birinci anti-HBs pozitiflik oranları daha düşük bulundu. Watkins ve arkadaşlarının pre-diyaliz, diyaliz ve transplantasyon hastalarında Hepatit B aşı yanıtını inceledikleri çalışmasında, bazal Anti-HBs düzeyi negatif olan hastalara 3 doz sekonder aşılama yapılmış ve her doz aşıda anti-HBs düzeyi bakılmıştır. Aşılama sonrası diyaliz hastalarının (hemodiyaliz ve periton diyalizi) pre-diyaliz hastalarına göre Anti-HBs pozitifliğine ulaşması için daha fazla dozda aşı yapılması gerekmiş ve pozitifliğe ulaştıklarında anti-HBS titreleri pre-diyaliz grubuna göre daha düşük bulunmuştur(110). Başka bir çalışmada Vazquez ve arkadaşları, diyaliz yapılan ve

yapılmayan hastalarda aşılama sonrası seropozitiflik durumunu ve antikor titrelerini değerlendirmiş, diyaliz yapılan grupta aynı dozda seropozitiflik oranını ve antikor titrelerini daha düşük bulmuştur(123).

Çalışmamızda renal transplantasyon yapılan hastaların birinci anti-HBs düzeylerinde pozitiflik oranı (%60), renal transplantasyon yapılmamış hastaların pozitiflik oranından (%62,3) düşük bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Watkins ve arkadaşlarının çalışmasında renal transplant yapılmış hastaların Hepatit B aşısı yanıtı, transplantasyon yapılmamış hastalara göre düşük bulunmuş, son dönem böbrek hastalarına transplantasyon öncesi Hepatit B aşısı yapılması ve koruyucu anti-HBs titrelerinin yüksek tutulması gerektiği belirtilmiştir(110). Höcker ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında, renal transplantasyon yapılmış çocukların transplantasyon öncesi ve sonrası anti-HBs titreleri karşılaştırılmış, hastaların %38'inde anti-HBs titrelerinin düştüğü gözlenmiştir(124).

Çalışmamızın kısıtlılıklarından en önemlisi örneklem sayımızın az olmasıydı. Pediatrik nefroloji kliniğimizde takip edilen kronik böbrek hastası sayıca yeterli olsa da aşısı kartına ve anti-HBs düzeylerine ulaşamaması nedeniyle çok sayıda hasta çalışmaya alınmadı. İstatistiksel sonuçlar alındığında hasta sayısı azlığı nedeniyle bazı karşılaştırmalarda p değeri elde edilemedi. Diğer kısıtlamamız, hastalarımıza yapılan en son doz Hepatit B aşısı ile Anti-HBs düzeyi bakılma tarihi arasındaki sürenin standart olmamasıydı. Bununla birlikte çalışmamızın sonuçlarının sonraki çalışmalara ışık olabileceğini düşünmekteyiz. Literatür ile uyumlu olarak, hastalara kronik böbrek hastalığı tanısı konulmaz Hepatit B serolojisi bakılmasının, anti-HBs negatifse koruyucu antikor titrelerine ulaşınca dek Hepatit B aşısı ile aşılama yapılmasının ve yıllık anti-HBs düzeyi bakılarak hastaların yakın takibinin önemi çalışmamızla bir kez daha ortaya çıkarılmıştır.

6. KAYNAKÇA

1. Official Journal Of the international Society Of nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. [cited 2021 Jan 30]. Available from: www.publicationethics.org
2. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics* [Internet]. 2003 [cited 2021 Jan 30];111(4 Pt 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12671156/>
3. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious Complications in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2006 Jul [cited 2021 Jan 30];13(3):199–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16815225/>
4. CDC, Ncird. Guideline for Vaccinating Dialysis and Chronic Kidney Disease Patients (updated Dec 2012) [Internet]. [cited 2021 Jan 30]. Available from: www.cdc.gov/vaccines/
5. Eleftheriadis T. Factors affecting effectiveness of vaccination against hepatitis B virus in hemodialysis patients. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Sep 14 [cited 2021 Jan 30];20(34):12018. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i34/12018.htm>
6. Karayiannis P. Hepatitis B virus: virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread. *Hepatol Int* 2017 116 [Internet]. 2017 Nov 2 [cited 2021 Jul 11];11(6):500–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-017-9829-7>
7. Murray PR, Rosenthal KS PM. *Medical Microbiology*. 6th edition. 2009. Chapter 65.
8. BS B, HJ A, S V. A “NEW” ANTIGEN IN LEUKEMIA SERA. *JAMA* [Internet]. 1965 Feb 15 [cited 2021 Jul 18];191(7):541–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14239025/>
9. DS D, CH C, M B. Virus-like particles in serum of patients with Australia-

- antigen-associated hepatitis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1970 Apr 4 [cited 2021 Jul 18];1(7649):695–8. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4190997/>
10. P G, J LS, S R, C G-G. Myristylation of the hepatitis B virus large surface protein is essential for viral infectivity. *Virology* [Internet]. 1995 [cited 2021 Jul 18];213(2):292–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7491754/>
 11. Kha J, Ho T, Jeevan-Raj B, Netter H-J, Ho@mh JO, Au JK, et al. Hepatitis B Virus (HBV) Subviral Particles as Protective Vaccines and Vaccine Platforms. [cited 2021 Jul 20]; Available from: www.mdpi.com/journal/viruses
 12. Eren E, Watts NR, Dearborn AD, Palmer IW, Kaufman JD, Steven AC, et al. Structures of Hepatitis B Virus core- and e-antigen Immune-complexes Suggest Multi-Point Inhibition. *Structure* [Internet]. 2018 Oct 2 [cited 2021 Jul 21];26(10):1314. Available from: [/pmc/articles/PMC6170708/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111114/)
 13. Diab A, Foca A, Zoulim F, Durantel D, Andrisani O. The diverse functions of the hepatitis B core/capsid protein (HBc) in the viral life cycle: Implications for the development of HBc-targeting antivirals. *Antiviral Res.* 2018 Jan 1;149:211–20.
 14. Milich DR, Schödel F, Hughes JL, Jones JE, Peterson DL. The hepatitis B virus core and e antigens elicit different Th cell subsets: antigen structure can affect Th cell phenotype. *J Virol* [Internet]. 1997 Mar [cited 2021 Jul 22];71(3):2192. Available from: [/pmc/articles/PMC191326/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9041111/)
 15. T L, C L, N S, S L, K V, A M. The hepatitis B e antigen (HBeAg) targets and suppresses activation of the toll-like receptor signaling pathway. *J Hepatol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2021 Jul 22];55(4):762–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334391/>
 16. Y Y, P W, Y C, W Z, J C, L T, et al. Hepatitis B Virus e Antigen Activates the Suppressor of Cytokine Signaling 2 to Repress Interferon Action. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Jul 22];7(1). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28496097/>

17. MJ B, RJ S. The enigmatic X gene of hepatitis B virus. *J Virol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2021 Jul 22];78(23):12725–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15542625/>
18. Y W, C N, P T, MA B. Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene. *Pathol Biol (Paris)* [Internet]. 2010 Aug [cited 2021 Jul 22];58(4):267–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20483545/>
19. C N, Y W, MA B. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 Jul 22];52(4):594–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20185200/>
20. Datta S, Chatterjee S, Veer V, Chakravarty R. Molecular Biology of the Hepatitis B Virus for Clinicians [Internet]. Vol. 2, *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2012 [cited 2021 Jul 22]. p. 353–65. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0973688312000801?token=463E925281223951BAA97E8885E84C70B27792CA1A6895C2037B5DE2D37CBD6C9B83419C903A80336D62127A458DB408&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210722133936>
21. Ghany MG, Perrillo R, Li R, Belle SH, A Janssen HL, Terrault NA, et al. Characteristics of Adults in the Hepatitis B Research Network in North America Reflect Their Country of Origin and Hepatitis B Virus Genotype. *YJCGH* [Internet]. 2015 [cited 2021 Sep 10];13:183–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.028>
22. Terrault N, Lok A, McMahon B, Chang K, Hwang J, Jonas M, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Sep 10];67(4):1560. Available from: </pmc/articles/PMC5975958/>
23. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 May 14 [cited 2021 Sep 13];20(18):5427. Available from: </pmc/articles/PMC4017058/>

24. W S, Z Z, C L, W Z, C Z, MJ C, et al. Hepatitis B virus subgenotyping: history, effects of recombination, misclassifications, and corrections. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Sep 13];16:355–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23538336/>
25. Organization WH. Global hepatitis report, 2017. Global Hepatitis Programme. Who [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 23];68. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/%0Ahttp://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455eng.pdf%0Ajsessionid=0E2DBD1D09BF6267C7FE5D44FCBE00A0?sequence=1%0Ahttps://www.who.int/hepatitis/news-events/g>
26. Von H, Heintges T, Haussinger D. Hepatitis B [Hepatitis B] [Internet]. Vol. 15, *Medicus*. 2006 [cited 2021 Jul 23]. p. 121–30. Available from: [https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-33751566358%7B%7B%7D%7B%7D%7DpartnerID=40%7T,HaussingerD.HepatitisB\[HepatitisB\]\[Internet\].Vol.15,Medicus.2006\[cited2021Jul23\].p.121-30.Availablefrom:https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-33751566358%7B%7B%7D%7B%7D%7DpartnerID=40%7B%7B%7D%7B%7D%7Dmd5=1ff058a1b01b32cff95d6392104ffac0](https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-33751566358%7B%7B%7D%7B%7D%7DpartnerID=40%7T,HaussingerD.HepatitisB[HepatitisB][Internet].Vol.15,Medicus.2006[cited2021Jul23].p.121-30.Availablefrom:https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-33751566358%7B%7B%7D%7B%7D%7DpartnerID=40%7B%7B%7D%7B%7D%7Dmd5=1ff058a1b01b32cff95d6392104ffac0)
27. HS M, MJ A, SC H. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis* [Internet]. 1991 [cited 2021 Jul 28];11(2):84–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1832236/>
28. Rantala M, Laar MJ van de. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. *Eurosurveillance* [Internet]. 2008 May 22 [cited 2021 Jul 28];13(21):18880. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.13.21.18880-en>
29. T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2014. 2014. 23 p.
30. Toy M, Oguz Önder F, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age-and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. 2011 [cited 2021

- Jul 28]; Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/337>
31. Kangin M, Turhanoglu M, Gulsun S, Cakabay B. Seroprevalence of Hepatitis B and C among Children in Endemic Areas of Turkey. *Hepat Mon* [Internet]. 2010 [cited 2021 Jul 28];10(1):36. Available from: [/pmc/articles/PMC3270343/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2010/1/36/)
 32. Anthony Fauci , Eugene Braunwald, Dennis Kasper, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition*. Harrison's Princ Intern Med 17th Ed.
 33. Hyams KC. Risks of Chronicity Following Acute Hepatitis B Virus Infection: A Review. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1995 Apr 1 [cited 2021 Aug 31];20(4):992–1000. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/20/4/992/399033>
 34. T U, T S, H S. Mutations of the X region of hepatitis B virus and their clinical implications. *Pathol Int* [Internet]. 1997 [cited 2021 Aug 31];47(4):183–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9103208/>
 35. E J. Human genetic basis of fulminant viral hepatitis. *Hum Genet* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Aug 31];139(6–7):877–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285199/>
 36. HUO T-I, WU J-C, SHENG W-Y, CHAN C-Y, HWANG S-J, CHEN T-Z, et al. Prognostic factor analysis of fulminant and subfulminant hepatic failure in an area endemic for hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1996 Jun 1 [cited 2021 Aug 31];11(6):560–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1746.1996.tb01703.x>
 37. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2021 Sep 9];39(SUPPL. 1):50–8. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827803001399/fulltext>
 38. Crovari P, De Flora S. Radioimmunoassay for the simultaneous detection and quantitation of hepatitis B surface antigen and of the homologous antibody. *Boll Ist Sieroter Milan*. 1975;54(2):149–60.
 39. Holland P V., Alter HJ. The Clinical Significance of Hepatitis B Virus

- Antigens and Antibodies. *Med Clin North Am.* 1975 Jul 1;59(4):849–55.
40. Idilman R. The summarized of EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Turkish J Gastroenterol.* 2017;28(5):412–6.
 41. Christenson JC, Manaloor JJ. Hepatitis A, B, and C. *Pediatr Rev [Internet].* 2016 Oct 1 [cited 2021 Sep 9];37(10):426–38. Available from: <https://pedsinreview.aappublications.org/content/37/10/426>
 42. Anna SF Lok. Hepatitis B virus: Screening and diagnosis - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2021 Oct 20]. p. 1–22. Available from: https://www-uptodate-com.ez.urosario.edu.co/contents/hepatitis-b-virus-screening-and-diagnosis?search=hepatitis-B&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
 43. E R, G F, F D. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int [Internet].* 2016 Sep 1 [cited 2021 Sep 9];36(9):1239–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062182/>
 44. Akahori Y, Kato H, Fujita T, Moriishi K, Tanaka Y, Watashi K, et al. Establishment of a novel hepatitis B virus culture system using immortalized human hepatocytes. *Sci Reports 2020 101 [Internet].* 2020 Dec 10 [cited 2021 Sep 9];10(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-78655-x>
 45. Pawlotsky J-M. *Molecular Diagnosis of Viral Hepatitis.* 2002;
 46. S A, AD S, I P, MJ M. Detection and quantitation of hepatitis B virus DNA: comparison of two commercial hybridization assays with polymerase chain reaction. *J Viral Hepat [Internet].* 1995 [cited 2021 Sep 10];2(2):107–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7493298/>
 47. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B virus: Advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clin Microbiol Rev [Internet].* 2020 Apr 1 [cited 2021 Aug 31];33(2). Available from:

<https://journals.asm.org/journal/cmrr>

48. JH K. Hepatitis B vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2015 [cited 2021 Sep 11];29(6):907–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26651252/>
49. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2006 [cited 2021 Jan 30];55(RR-16). Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/6787>
50. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi. 2009;
51. Schillie S. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Reports* [Internet]. 2019 Jan 12 [cited 2021 Sep 12];67(1):1–31. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/rr/rr6701a1.htm>
52. Hepatitis B virus immunization in infants, children, and adolescents - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Sep 12]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-immunization-in-infants-children-and-adolescents?search=hepatitis b vaccine&source=search_result&selectedTitle=3~123&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-immunization-in-infants-children-and-adolescents?search=hepatitis%20b%20vaccine&source=search_result&selectedTitle=3~123&usage_type=default&display_rank=2)
53. Chronic kidney disease in children: Definition, epidemiology, etiology, and course - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Sep 13]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-in-children-definition-epidemiology-etiology-and-course?search=chronic kidney disease&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H3914567900](https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-in-children-definition-epidemiology-etiology-and-course?search=chronic%20kidney%20disease&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H3914567900)

54. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Sep 22];24(6):348. Available from: [/pmc/articles/PMC6198668/](#)
55. Robert M. Kliegman MD, Bonita M.D. Stanton MD, Joseph W. St. Geme III MD NFSMP. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th Edition. 2016.
56. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children [Internet]. Vol. 27, *Pediatric Nephrology*. Springer Verlag; 2012 [cited 2021 Jan 30]. p. 363–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21713524/>
57. Soylemezoglu O, Duzova A, Yalçınkaya F, Arınsoy T, Süleymanlar G. Chronic renal disease in children aged 5–18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2021 Sep 16];27(suppl_3):iii146–51. Available from: https://academic.oup.com/ndt/article/27/suppl_3/iii146/1824446
58. NAPRTCS: 2008 Annual Report, Rockville, MD, EMMES, 2008. 2008;
59. Overview of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Sep 14]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-congenital-anomalies-of-the-kidney-and-urinary-tract-cakut?search=cakut&source=search_result&selectedTitle=1~104&usage_type=default&display_rank=1#H10
60. Furth SL, Pierce C, Hui WF, White CA, Wong CS, Schaefer F, et al. Estimating Time to ESRD in Children With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018 Jun 1;71(6):783–92.
61. Bradley A Warady M, Darcy K Weidemann, MD, MHSTarak Srivastava M. Chronic kidney disease in children: Complications - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Sep 22]. Available from: https://www-uptodate-com.kuleuven.e-bronnen.be/contents/chronic-kidney-disease-in-children-complications?sectionName=ANEMIA&search=transient erythroblastopenie &topicRef=5931&anchor=H1686093607&source=see_link#H1686093607

62. Kemik Hastalıkları M, Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Editör Tümay SÖZEN Yardımcı Editör Dilek GOGAS YAVUZ Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınıdır T. Metabolik Kemik Hastalıkları Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.
63. Ören H, Celkan T, Özbek N. TÜRK PEDIATRİK HEMATOLOJİ DERNEĞİ TPHD EĞİTİM SERİSİ-II KONSÜLTASYON HEMATOLOJİSİ. 2016. 482 p.
64. Wilson AC, Flynn JT. Blood pressure in children with chronic kidney disease: lessons learned from the Chronic Kidney Disease in Children Cohort Study. *Pediatr Nephrol* 2019 357 [Internet]. 2019 Aug 8 [cited 2021 Sep 23];35(7):1203–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-019-04288-6>
65. SM H, K M, T M, J F. Predictors of blood pressure and its control in pediatric patients receiving dialysis. *J Pediatr* [Internet]. 2012 [cited 2021 Sep 23];160(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056352/>
66. Iorember FM. Malnutrition in Chronic Kidney Disease. *Front Pediatr*. 2018;0:161.
67. Mak RH, Cheung WW, Zhan J-Y, Shen Q, Foster BJ. Cachexia and protein-energy wasting in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011 272 [Internet]. 2011 Feb 6 [cited 2021 Sep 23];27(2):173–81. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-011-1765-5>
68. Chronic kidney disease in children: Overview of management - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Oct 8]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-in-children-overview-of-management?search=chronic kidney disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
69. Cransberg K, Smits JMA, Offner G, Nauta J, Persijn GG. Kidney Transplantation Without Prior Dialysis in Children: The Eurotransplant Experience. *Am J Transplant* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2021 Sep

- 28];6(8):1858–64. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2006.01405.x>
70. Phadke K, Goodyer P, Bitzan M. *Manual of Pediatric Nephrology*. 2014. 630 p.
 71. Alscher DM. PRINCIPLES OF PERITONEAL DIALYSIS. EDTNA-ERCA J [Internet]. 2005 Jul 9 [cited 2021 Sep 29];31(3):124–9. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1755-6686.2005.tb00410.x>
 72. Fraser N, Hussain FK, Connell R, Shenoy MU. Chronic peritoneal dialysis in children. *Int J Nephrol Renovasc Dis* [Internet]. 2015 Oct 7 [cited 2021 Sep 29];8:125. Available from: [/pmc/articles/PMC4603717/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2603717/)
 73. JJ F, D F, S A, T B, GH G, B W, et al. Children on long-term dialysis in the United States: findings from the 2005 ESRD clinical performance measures project. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2007 Dec [cited 2021 Sep 29];50(6):958–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18037097/>
 74. Mauer SM, Lynch RE. Hemodialysis Techniques for Infants and Children. *Pediatr Clin North Am*. 1976 Nov 1;23(4):843–56.
 75. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0902710> [Internet]. 2010 Nov 3 [cited 2021 Sep 30];363(19):1833–45. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra0902710>
 76. Rees L. Hemodialysis for children with chronic kidney disease [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2021 Sep 30]. p. Accessed on January 16, 2021. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/hemodialysis-for-children-with-chronic-kidney-disease?search=children hemodialysis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H6760115](https://www.uptodate.com/contents/hemodialysis-for-children-with-chronic-kidney-disease?search=children%20hemodialysis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H6760115)
 77. Verghese PS. Pediatric kidney transplantation: a historical review. *Pediatr Res* 2017 811 [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2021 Oct 2];81(1):259–64. Available from: <https://www.nature.com/articles/pr2016207>
 78. SP M, JC C. Long-term survival of children with end-stage renal disease. N

- Engl J Med [Internet]. 2004 Jun 24 [cited 2021 Sep 30];350(26):2654–62.
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15215481/>
79. Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2016 Nov 1;90(5):1100–8.
 80. Kramer A, Stel VS, Tizard J, Verrina E, Rönnholm K, Pálsson R, et al. Characteristics and survival of young adults who started renal replacement therapy during childhood. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2021 Sep 30];24(3):926–33. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/24/3/926/1812267>
 81. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van de Kar NJ, et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: A Dutch cohort study. *Kidney Int*. 2002 Feb 1;61(2):621–9.
 82. AM N. Special issues in pediatric kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2006 [cited 2021 Sep 30];13(1):62–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16412972/>
 83. AN V, L D, RN F, BM C. Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in North American children: a NAPRTCS Study. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* [Internet]. 2000 Apr 15 [cited 2021 Oct 1];69(7):1414–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10798764/>
 84. BL K, JJ S, AJ M, MD E, JS G, AT K. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2002 [cited 2021 Oct 1];13(5):1358–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11961024/>
 85. AJ M, JM S, MA S, B T, SK G, DE S, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant* [Internet]. 2015 [cited 2021 Sep 30];15 Suppl 2:1–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25626344/>
 86. Dale-Shall AW, Smith JM, McBride MA, Hingorani SR, McDonald RA. The relationship of donor source and age on short- and long-term allograft survival

- in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2021 Sep 30];13(6):711–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1399-3046.2008.01054.x>
87. McDonald RA, Niaudet P, Kim MS. General principles of kidney transplantation in children [Internet]. *UptoDate*. 2011 [cited 2021 Oct 1]. p. 1–12. Available from: http://www.uptodate.com.proxy.library.uu.nl/contents/general-principles-of-kidney-transplantation-in-children?source=search_result&search=General+principles+of+kidney+transplantation+in+children&selectedTitle=1~150
 88. BJ van der H, PC van D, K V-J, KJ J, JD B. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2004 Feb [cited 2021 Sep 30];19(2):213–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14685843/>
 89. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update. 2008.
 90. A D, J R-T, J T, V S, LA G, D H, et al. The dietary management of potassium in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Sep 25];36(6):1331–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730284/>
 91. L M, P P, L G, D H, L R, C A, et al. The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Sep 25];35(3):501–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31667620/>
 92. OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. [cited 2021 Sep 27]; Available from: <http://www.kidney-international.org>

93. Nkf k/doqi guidelines [Internet]. *Metabolism Clinical And Experimental*. 2008 [cited 2021 Sep 27]. p. 1–6. Available from: https://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p4_class_g1.htm
94. Wang HE, Gamboa C, Warnock DG, Muntner P. Chronic Kidney Disease and Risk of Death from Infection. *Am J Nephrol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2021 Oct 2];34(4):330–6. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/330673>
95. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int*. 2000;58:1758–64.
96. Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019 Jan 1;26(1):8–15.
97. Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokine Dysregulation in Chronic Kidney Disease: How Can We Treat It? *Blood Purif* [Internet]. 2008 May [cited 2021 Oct 12];26(3):291–9. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/126926>
98. Höhler T, Reuss E, Freitag CM, Schneider PM. A functional polymorphism in the IL-10 promoter influences the response after vaccination with HBsAg and hepatitis A. *Hepatology* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2021 Oct 2];42(1):72–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.20740>
99. Meuer SC, Hauer M, Kurz P, Meyer zum Buschenfelde KH, Kohler H. Selective blockade of the antigen-receptor-mediated pathway of T cell activation in patients with impaired primary immune responses. *J Clin Invest*. 1987;80(3):743–9.
100. Jungers P, Devillier P, Salomon H, Cerisier JE, Courouce AM. Randomised placebo-controlled trial of recombinant interleukin-2 in chronic uraemic patients who are non-responders to hepatitis B vaccine. *Lancet*. 1994 Sep 24;344(8926):856–7.
101. Amore A, Coppo R. Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrol*

- Dial Transplant [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2021 Oct 2];17(suppl_8):16–24. Available from: https://academic.oup.com/ndt/article/17/suppl_8/16/1839169
102. Aşı Takvimi [Internet]. [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi2>
103. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Am Med Assoc.* 1989;261(9):1265–7.
104. Prevention C for DC and. Preventing pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 1997 [cited 2021 Oct 5];46(8):1–24. Available from: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10029736145>
105. Diseases C on I. Recommendations for the Prevention of Streptococcus pneumoniae Infections in Infants and Children: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). *Pediatrics* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2021 Oct 5];126(1):186–90. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/126/1/186>
106. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2021 [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/summary/summary-recommendations.htm>
107. Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, Kausz AT, Snyder JJ, Collins AJ. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003 Feb 1;63(2):738–43.
108. Kamath N, Vasudevan A, Iyengar A. Seroconversion following hepatitis B vaccination in children with chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Oct 6];30(2):334–8. Available from: <https://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319->

- 2442;year=2019;volume=30;issue=2;spage=334;epage=338;aulast=Kamath
109. Sheth RD, Peskin MF, Du XL. The duration of hepatitis B vaccine immunity in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2014 2910 [Internet]. 2014 May 17 [cited 2021 Oct 6];29(10):2029–37. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-014-2822-7>
 110. Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, Hesley TM, West DJ, Chan ISF, et al. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2002 Aug 1;40(2):365–72.
 111. Neu AM. Immunizations in children with chronic kidney disease [Internet]. Vol. 27, *Pediatric Nephrology*. Springer; 2012 [cited 2021 Jan 30]. p. 1257–63. Available from: [/pmc/articles/PMC3382633/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22845763/)
 112. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg*. 2008;51:1–14.
 113. Centers for Disease Control and Prevention. Defining Childhood Weight Status | Overweight & Obesity | CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. 2021 [cited 2021 Sep 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>
 114. Al-Eisa AA, Samhan M, Naseef M. End-stage renal disease in Kuwaiti children: An 8-year experience. *Transplant Proc*. 2004 Jul 1;36(6):1788–91.
 115. Gunta SS, Mak RH. Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in children? *Pediatr Nephrol* 2012 2810 [Internet]. 2012 Nov 14 [cited 2021 Oct 23];28(10):1949–56. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-012-2353-z>
 116. G G, O O, C A, YK Y, H N. Vaccination status of children considered for renal transplants: missed opportunities for vaccine preventable diseases. *Exp Clin Transplant* [Internet]. 2012 [cited 2021 Oct 25];10(4):314–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22845763/>
 117. Miller-Handley H, Paulsen G, Hooper DK, Lake M, Lazear D, Danziger-

- Isakov L. Durability of the hepatitis B vaccination in pediatric renal transplant recipients. *Clin Transplant* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Nov 2];32(5):e13247. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ctr.13247>
118. Sheth RD, Peskin MF, Du XL. The duration of hepatitis B vaccine immunity in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2014 2910 [Internet]. 2014 May 17 [cited 2021 Oct 25];29(10):2029–37. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-014-2822-7>
119. Neupane N, Krishnamurthy S, Jagadisan B, Dhodapkar R. Hepatitis B Seroprotection in Pediatric Nephrotic Syndrome. *Indian Pediatr* 2019 568 [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2021 Nov 2];56(8):659–62. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13312-019-1589-0>
120. Drachman R, Isacsohn M, Rudensky B, Drukker A. Vaccination Against Hepatitis B in Children and Adolescent Patients on Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1989 Jan 1 [cited 2021 Oct 25];4(5):372–4. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/4/5/372/1875552>
121. Ghadiani MH, Besharati S, Mousavinasab N, Jalalzadeh M. Response rates to HB vaccine in CKD stages 3-4 and hemodialysis patients. *J Res Med Sci* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Oct 25];17(6):527. Available from: </pmc/articles/PMC3634289/>
122. Mantan M, Pandharikar N, Yadav S, Chakravarti A, Sethi GR. Seroprotection for hepatitis B in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013 2811 [Internet]. 2013 Jun 26 [cited 2021 Oct 25];28(11):2125–30. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-013-2538-0>
123. Vazquez G, Mendoza-Guevara L, Alvarez T, Aguilar A, Morales A, Rodriguez F, et al. Comparison of the response to the recombinant vaccine against hepatitis B virus in dialyzed and nondialyzed children with CRF using different doses and routes of administration. *Adv Perit Dial*. 1997;13:291-6.
124. Höcker B, Aguilar M, Schnitzler P, Pape L, Bald M, König J, et al. Vaccination titres pre- and post-transplant in paediatric renal transplant

recipients and the impact of immunosuppressive therapy. *Pediatr Nephrol*
2018 335 [Internet]. 2018 Jan 10 [cited 2021 Oct 25];33(5):897–910.
Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-017-3868-0>



7. EKLER

Ek 1. Veri Kayıt Formu

1. Hasta numarası:
2. Merkezimize başvuru tarihi:
3. Yaşı:
4. Cinsiyeti:
 - Kız
 - Erkek
5. Beden kitle indeksi:
6. Başvuru tarihindeki evresi:
7. Kronik Böbrek Hastalığının nedeni:
 - Glomeruler Hastalıklar
 - Minimal Lezyon Hastalığı
 - Fokal Segmental Glomeruloskleroz
 - Membranöz Nefropati
 - Akut Post Streptokoksik Glomerulonefrit
 - İga Nefropatisi
 - Mezangioproliferatif Glomerulonefrit
 - Hızlı İlerleyen Glomerulonefrit (Kresentik)
 - Herediter Nefrit
 - Sekonder Glomerulonefritler
 - Diğer Glomeruler Hastalıklar
 - Böbrek ve Üriner Sistem Konjenital Anomalileri
 - Vezikoüreteral Reflü
 - Renal agenezi/hipoplazi/atrofi
 - Antenatal hidronefroz
 - Renal displazi
 - Multikistik Displastik Böbrek
 - Medüller sünger böbrek
 - Böbrek ve üriner sistemin diğer konjenital anomalileri
 - Tübüler Hastalıklar
 - İdiyopatik/nedeni belirlenmemiş
 - Diğer
8. Kronik Böbrek Hastalığının evresi/ glomerüler filtrasyon hızı (mL/dk/1.73 m²)
 - Evre 1 (GFR>90)
 - Evre 2 (GFR 60-89 arası)
 - Evre 3 (GFR 30-59 arası)

- Evre 4 (GFR 29-15 arası)
- Evre 5 (GFR <15)

9. Almakta olduğu tedavi

- İmmünespresif tedavi olmaksızın destek tedavileri
 - Antibiyotik profilaksisi
 - ACE inhibitörleri
 - Anti asidoz tedavisi
 - Elektrolit desteği
 - Diğer
- İmmünespresif tedavi
 - Prednizon
 - Siklosporin
 - Rituksimab
 - Mikofenolat mofetil
 - Takrolimus
 - Siklofosfamid
 - Diğer
- Renal Replasman tedavisi – Hemodiyaliz
- Renal Replasman tedavisi – Periton diyalizi
- Renal Transplantasyon
- Diğer

10. Ek hastalık varlığı:

11. Hepatit B aşısı ile aşılama durumu:

- Hiç aşılammamış.
- Sağlık Bakanlığının aşılama şemasına uygun (0., 1. Ve 6. Ayda Hepatit B aşısı yapılmış) aşılammış.
- Sağlık Bakanlığının aşılama şemasına uygun (0., 1. Ve 6. Ayda Hepatit B aşısı yapılmış) ve hastalık sonrası ek doz aşısı olmuş.

13. Hepatit B aşısı ile aşılama tarihleri:

- İlk doz (0.ay) :
- İkinci doz (1.ay):
- Üçüncü doz (6.ay):
- Ek dozlar (varsa):
 - 1. Ek doz tarihi:
 - 2. Ek doz tarihi:
 - 3. Ek doz tarihi:
 - 4. Ek doz tarihi:

14. Anti-Hbs görülen tarihler ve düzeyleri:

Ek 2. Etik Kurul Onay Belgesi

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/08-17	Tarih:08.03.2021				
	Doç. Dr. Osman Tolga İNCE'nin sorumlusu olduğu "Kronik Böbrek Hastalığı Tanısıyla Takip Edilen Çocukların Hepatit B ile Aşılama Başarıları ve Bunu Etkileyen Faktörler" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
				E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Scher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu						