



**KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE İLERLEMESİNDE
KOMPLEMAN RESEPTÖRLERİNİN GEN POLİMORFİZMLERİNE
BAĞLI İŞLEVSEL FARKLILIKLARIN ROLÜ**

Kaan Savaş GÜLLEROĞLU

**DOKTORA TEZİ
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2023

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Kaan Savaş GÜLLEROĞLU

14.06.2023

KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ GELİŞİMİ VE İLERLEMESİNDE KOMPLEMAN
RESEPTÖRLERİNİN GEN POLİMORFİZMLERİNE BAĞLI İŞLEVSEL
FARKLILIKLARININ ROLÜ

(Doktora Tezi)

Kaan Savaş GÜLLEROĞLU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2023

ÖZET

Kronik böbrek hastalığı küresel bir sağlık sorunudur. Altta yatan nedenden bağımsız olarak bu enflamatuvar süreçte, renal fibrozis gelişimiyle ilerler. Kronik böbrek hastalığında ortaya çıkan bu enflamatuvar süreçte kompleman sistemi de önemli bir rol oynamaktadır. Kompleman 5a ve reseptörünün kronik enflamasyonda ve renal fibrozis gelişimde etkin oldukları gösterilmiştir. Bu çalışma ile C5aR1 450 C/T tek gen polimorfizminin sonucu ortaya çıkabilecek işlevsel farklılıkların kronik böbrek hastalığının gelişimi ve ilerlemesi üzerine etkileri incelenmiştir. 76 kronik böbrek hastalıklı ve 24 sağlıklı çocuğun enflamasyon belirteçleri, serum kompleman 3, 4, 5a ve kompleman 5a reseptörü düzeyleri, C5aR1 450 C/T tek gen polimorfizmi sonuçları ile karşılaştırıldı. Çalışma grubumuzda C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin doğrudan kronik böbrek hastalığı gelişimi için tek başına risk faktörü olabileceği gösterilemedi. Bununla birlikte C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda gelişen kronik enflamasyonla ilişkili olabileceği saptandı. Bu tek gen polimorfizminin enflamasyon belirteçleri ve serum kompleman C3, C4, C5a ve C5aR1 düzeyleriyle ilişkisi ortaya konuldu. Bu alanda yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar hastalığın mekanizmasının anlaşılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için yararlı olacaktır.

Bilim Kodu : 1067
Anahtar kelimeler : Kronik böbrek hastalığı, C5a, C5a reseptörü, Gen polimorfizmi
Sayfa Adedi : 72
Danışman : Prof. Dr. Ayşegül ATAĞ YÜCEL
İkinci Danışman : Prof. Dr. Sıdıka Esra BASKIN

THE ROLE OF FUNCTIONAL DIFFERENCES RELATED TO COMPLEMENT
RECEPTORS' GENE POLYMORPHISMS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE
DEVELOPMENT AND PROGRESSION

(Ph. D. Thesis)

Kaan Savaş GÜLLEROĞLU

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
June 2023

ABSTRACT

Chronic kidney disease is a global health problem. Regardless of the underlying cause, it progresses to renal fibrosis in this inflammatory course. Complement system plays an important role in this inflammatory course during the development of chronic kidney disease. It was demonstrated that complement 5a and its receptor are effective in the development of chronic inflammation and renal fibrosis. We examined effects of functional differences related to C5aR1 450 C>T single gene polymorphism on the development and progression of chronic kidney disease. Seventy-six children with chronic kidney disease and 24 healthy children were compared for inflammatory markers, serum complement 3, 4, 5a and complement 5a receptors levels with C5aR1 450 C>T single gene polymorphism results. In our study group, it cannot be demonstrated the direct effect of C5aR1 450 C>T single gene polymorphism on the development of chronic kidney disease as a single risk factor. Although this finding, the relation between C5aR1 450 C>T single gene polymorphism and chronic inflammation in children with chronic kidney disease was detected. Relation between this single gene polymorphism and inflammatory markers, serum complement 3, 4, 5a and complement 5a receptor levels was demonstrated. More comprehensive studies in this area will be helpful for increasing the knowledge about the mechanism of the disease and the development of the new treatments methods.

Science Code : 1067
Key Words : Chronic kidney disease, C5a, C5a receptor, Gene polymorphism
Page Number : 72
Supervisor : Prof. Dr. Ayşegül ATAĞ YÜCEL
Co-Supervisor : Prof. Dr. Sıdıka Esra BASKIN

TEŞEKKÜR

Mesleki bilgi birikimimi arttırmak, yeni bir bakış açısı kazanmak için aldığım eğitimim boyunca yol gösteren, tecrübelerini aktaran danışmanlarım Prof. Dr. Ayşegül Atak Yücel'e ve Prof. Dr. Esra Baskın'a, yine eğitimime yaptıkları katkılarından dolayı Gazi Üniversitesi İmmünoloji Anabilim Dalı'ndan hocalarım Prof. Dr. Emin Ümit Bağrıaçık'a ve Prof. Dr. Resul Karakuş'a, eğitimim ve tez çalışmam sırasında desteklerini hissettiğim Dr. Öğretim Üyesi Melek Yaman'a ve Öğretim Görevlisi Doktor Nihan Örüklü'ye, tez çalışmama destek olan Başkent Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Feride Şahin'e ve Araştırma Görevlisi Selin Akad Dinçer'e, tez çalışmamı finansal açıdan destekleyen Gazi Üniversitesi BAP birimine, birlikte eğitim aldığım tüm doktora öğrencisi arkadaşlarıma ve hep yanımda olan aileme teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	IX
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	XI
RESİMLERİN LİSTESİ.....	XII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.1.1. Kronik böbrek hastalığının epidemiyolojisi ve etiyolojisi.....	3
2.1.2. Kronik böbrek hastalığının evrenlenmesi.....	4
2.1.3. Kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen komplikasyonlar.....	5
2.2. İlerleyici Kronik Böbrek Hastalığının Gelişimi.....	6
2.2.1. İlerleyici kronik böbrek hastalığının patofizyolojisi.....	6
2.2.2. Renal fibrozis gelişiminde epitelyal-mezenkimal dönüşüm.....	6
2.2.3. Renal fibrozis gelişiminde bağışıklık sistemi.....	8
2.3. Kompleman Sistemi.....	9
2.3.1. Kompleman sistemi ve böbrek hastalıkları.....	11
2.3.2. İlerleyici kronik böbrek hastalığında kompleman sisteminin aktivasyonu..	12
2.3.3. Kompleman 5a ve kompleman 5a reseptörü ve kronik böbrek hastalığının gelişiminde rolleri.....	13

2.3.4. Kompleman 5a reseptörü-1 tek nükleotid gen polimorfizmi.....	14
3. YÖNTEMLER.....	17
3.1. Demografik Bilgiler ve Laboratuvar Verileri.....	17
3.2. Kompleman 5a Serum Düzeyinin ELISA Testi ile Belirlenmesi.....	19
3.2.1. Kullanılan cihazlar ve sarf malzemeleri.....	19
3.2.2. Çalışma prosedürü.....	20
3.3. Kompleman 5a Reseptörü-1'in Serum Düzeyinin ELISA Testi ile Belirlenmesi..	21
3.3.1. Kullanılan cihazlar ve sarf malzemeleri.....	21
3.3.2. Çalışma prosedürü.....	22
3.4. Kompleman 5a Reseptörü-1 450 C>T Gen Polimorfizminin Analizi.....	23
3.4.1. Kullanılan cihazlar ve sarf malzemeleri.....	23
3.4.2. Periferik kandan DNA izolasyonu.....	24
3.4.3. DNA konsantrasyonun ölçümü.....	25
3.4.4. Polimeraz zincir reaksiyonu.....	25
3.5. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
KAYNAKLAR.....	57
EKLER.....	67
EK-1. Etik kurul onamı.....	68
ÖZGEÇMİŞ.....	70

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Kronik böbrek hastalığının GFR'ye göre evrenmesi.....	4
Çizelge 2.2. Kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen komplikasyonlar.....	5
Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik veriler.....	28
Çizelge 4.2. Hasta grubundaki çocuklarda kronik böbrek hastalığı nedenleri.....	28
Çizelge 4.3. Hastaların çalışmaya alındıkları dönemdeki kronik böbrek hastalığı evreleri.....	29
Çizelge 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının böbrek işlevlerine ait laboratuvar değerleri.....	29
Çizelge 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının tam kan sayımından elde edilen değerler.....	30
Çizelge 4.6. Altta yatan nedenlere göre kronik böbrek hastalıklı ve sağlıklı çocuklarda sistemik immün-enflamasyon endeksi değerleri.....	31
Çizelge 4.7 Evrelerine göre kronik böbrek hastalıklı çocuklarda ve sağlıklı çocuklarda sistemik immün-enflamasyon endeksi değerleri.....	31
Çizelge 4.8. Altta yatan nedenlere göre kronik böbrek hastalıklı ve sağlıklı çocuklarda eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri.....	32
Çizelge 4.9. Evrelerine göre kronik böbrek hastalıklı çocuklarda ve sağlıklı çocuklarda eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri.....	32
Çizelge 4.10. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların serum C3 ve C4 değerleri.....	33
Çizelge 4.11. Altta yatan nedenlere göre kronik böbrek hastalıklı ve sağlıklı çocuklarda serum C3 ve C4 değerleri.....	33
Çizelge 4.12. Evrelerine göre kronik böbrek hastalıklı çocuklarda ve sağlıklı çocuklarda serum C3 ve C4 değerleri.....	34
Çizelge 4.13. Altta yatan nedenlere göre kronik böbrek hastalıklı ve sağlıklı çocuklarda serum C5a ve C5aR1 değerleri.....	35
Çizelge 4.14. Evrelerine göre kronik böbrek hastalıklı çocuklarda ve sağlıklı çocuklarda serum C5a ve C5aR1 değerleri.....	35

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.15. Hasta ve kontrol gruplarına ait C5aR1 450 C>T tek gen polimorfizmi sonuçları.....	36
Çizelge 4.16. Altta yatan nedenlere göre kronik böbrek hastalıklı ve sağlıklı çocuklara ait C5aR1 450 C>T tek gen polimorfizmi sonuçları.....	38
Çizelge 4.17. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından hem çalışma grubunun tamamında hem de hasta ve kontrol gruplarında sistemik immün-enflamasyon endeksi değerleri.....	39
Çizelge 4.18. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından altta yatan kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre sistemik immün-enflamasyon endeksi değerleri.....	40
Çizelge 4.19. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından hem çalışma grubunun tamamında hem de hasta ve kontrol gruplarında eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri.....	40
Çizelge 4.20. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından altta yatan kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri.....	41
Çizelge 4.21. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından hem çalışma grubunun tamamında hem de hasta ve kontrol gruplarında serum C3 ve C4 değerleri.....	41
Çizelge 4.22. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından altta yatan kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre serum C3 ve C4 değerleri.....	42
Çizelge 4.23. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından hem çalışma grubunun tamamında hem de hasta ve kontrol gruplarında serum C5a ve C5aR1 düzeyleri.....	42
Çizelge 4.24. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından altta yatan kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre serum C5a ve C5aR1 düzeyleri.....	44

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil. 2.1. Epiteliyal-mezenkimal dönüşümle tübüler epitel hücresinin myofibroblasta dönüşümünde 4 ana basamak.....	8
Şekil 2.2. Kompleman ilişkili böbrek hasarı gelişimi.....	14

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. C5aR1 450 C>T tek gen polimorfizmine ait hasta ve kontrol gruplarına ait enzim kesimi görüntüleri.....	36

SİMGELER ve KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıdadır.

Simgeler	Açıklama
bç	Baz çifti
°C	Derece selsiyus
cm	Santimetre
dl	Desilitre
e	Erkek
fl	Femtolitre
k	Kız
kg	Kilogram
l	Litre
m²	Metrekare
mg	Miligram
ml	Mililitre
mmHg	Milimetre civa
mmol	Milimol
n	Sayı
ng	Nanogram
nm	Nanometre
k	K sabiti
p	P değeri
pg	Pikogram
X²	Ki-kare testi
µl	Mikrolitre

Kısaltmalar	Açıklama
AngII	Anjiotensin II

αSMA/ACTA2	α Düz Kas Aktin
C1	Kompleman 1
C1q	Kompleman 1q
C1r	Kompleman 1r
C1s	Kompleman 1s
C2	Kompleman 2
C2a	Kompleman 2a
C3	Kompleman 3
C3a	Kompleman 3a
C4	Kompleman 4
C4	Kompleman 4b
C5a	Kompleman 5a
C5aR1	Kompleman 5a Reseptörü-1
C5aR2	Kompleman 5a Reseptörü-2
C6	Kompleman 6
C7	Kompleman 7
C8	Kompleman 8
C	Kompleman 9
CAKUT	Böbrek ve Üriner Sistemin Konjenital Anomalileri
CDH1	E-Cadherin
CI	Güven Aralığı
CR1	Kompleman Reseptörü-1
CTGF	Connective Tissue Growth Factor
EMD	Epitelial-Mezenkimal Dönüşüm
ESM	Ekstraselüller Matriks
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ET-1	Endotelin-1
FSP1/ATL1	Fibroblast Spesifik Protein 1
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HRP	Horseradish Peroxidase
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
IL-1	İnterlökin 1
IL-10	İnterlökin 10
IgA	İmmünglobülin A

IgG	İmmünglobülin G
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MASP	Mannoz Bağlayan Lektin İlişkili Serin Proteaz
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MMP	Metalloproteinaz
OD	Optik Yoğunluk
OR	Olasılık Oranı
PDGF	Platalet Derived Growth Factor
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RANTES	Regulated Upon Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted
TGF-β	Tranforming Growth Factor Beta
TNF-α	Tumor necrosis factor alpha
VIM	Vimentin
ZO1/TJP1	Zonula Occludens Proteini

1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) küresel bir sağlık sorunu olarak önemli bir problemdir [1]. Yangısal bir süreç olan kronik böbrek hastalığının altta yatan nedeninden bağımsız olarak tübülointerstisyel hasarla sonuçlanan tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis hastalığının ilerlemesinden sorumlu öncelikli nedenlerdir. Hastalığa yol açan sebep ve kişisel etmenlere göre bu yangısal sürecin boyutu ve hızı, dolayısıyla hastalığın gidişatı belirlenmektedir [2].

Doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olan kompleman sistemi ayrıca doğal ve kazanılmış bağışıklık arasında da bağlantı kurulmasını sağlamaktadır [3]. Farklı nedenlere bağlı olsa da kronik böbrek hastalığının gelişimi ve ilerlemesinde de kompleman sistemi önemli bir rol oynamaktadır [4, 5]. Kompleman sisteminin pek çok bileşeni hasarlı böbrek dokusunda sentezlenebilmektedir [6]. Tübülointerstisyel hasar gelişimi ile sonuçlanan epiteliyal-mezenkimal dönüşümde özellikle kompleman sisteminin kilit parçalarından kompleman 3 (C3) ve kompleman 5 (C5) de görev almaktadırlar [7].

Kompleman sisteminin etkinlikleri ve aktivitesinin düzenlenmesi kompleman reseptörleri üzerinden gerçekleşir. Kompleman 5a reseptörü-1 (C5aR1/CD88), kompleman 5a (C5a)'nın proenflamatuvar cevaplarının ortaya çıkmasından sorumludur. Hasarlı böbrek tübül epitel hücrelerinden C5aR1 ekspresyonunun arttığı ve artmış C5aR1 ekspresyonunun böbrekte fibrozis gelişimini uyardığı in vitro çalışmalar ve hayvan deneyleri ile gösterilmiştir [8, 9]. Bu çalışma ile C5aR1 450 C/T tek gen polimorfizmi sonucu gelişebilecek işlevsel farklılıkların kronik böbrek hastalığının gelişimi ve gidişatı üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı altta yatan nedenden bağımsız olarak hayatı tehdit eden, ilerleyici ve tüketici karakterli, hastanın yaşamının hemen her alanını etkileyen bir durumdur. Hastalığın kendisi dışında hastalığa bağlı gelişen kardiyovasküler hastalıklar, büyüme-gelişme geriliği, mineral ve kemik bozuklukları, nörokognitif bozukluklar gibi komplikasyonlar ciddi sağlık problemlerini beraberinde getirmekte, hastaların yaşam kalitesinde de belirgin bir azalmaya neden olmaktadır.

2.1.1. Kronik böbrek hastalığının epidemiyolojisi ve etiyolojisi

Dünya genelinde yaygın olmakla birlikte pek çok bölgede çocuklarda kronik böbrek hastalığının insidans ve prevalansına ait net bilgiler bulunmamaktadır. Mevcut verilerin elde edilme yöntemlerindeki farklılıklardan dolayı farklı bölgelere ve farklı veri toplama zamanlarına ait bilgilerin de karşılaştırılması her zaman mümkün olamamaktadır [1, 10]. Diyaliz ve böbrek naklinin yaygınlaşması ve bu böbrek yerine koyma tedavilerine hastaların ulaşmasının kolaylaşması ile doğrudan kronik böbrek hastalığına bağlı ölümler azalmıştır. Bununla birlikte hasta sayısındaki artış sonucu ölüm nedenleri arasında kronik böbrek hastalığı 1990'daki 36. sırasından 2013'te 19. sıraya yükselmiştir [11]. Kronik böbrek hastalıklı çocukta ölüm olasılığı aynı yaştaki sağlıklı bir çocuğa göre 30 kat artmıştır [1]. Günümüzde kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda önde gelen kayıp nedenleri hastalığa bağlı gelişen kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyonlardır [12, 13]. Böbrek yerine koyma tedavileri ile sağ kalım oranlarının artması sonucu son dönem böbrek hastalığı ile yaşamlarına devam eden çocukların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Kronik böbrek hastalığının klinik belirtilerinin belli bir evreden sonra ortaya çıktığı düşünüldüğünde hastalığın henüz belirti vermediği erken evrelerdeki hastaların bu sayılara dahil olmadığı da göz önüne alınmalıdır [10, 12-14]. Böbrek yerine koyma tedavilerine ihtiyaç duyan son dönem böbrek hastaları göz önüne alındığında insidans her 1 milyon çocuk başına 5-10 çocuktur. Aynı hasta grubu için prevalans ise 1 milyon çocuk başına 40 – 60 çocuktur [1, 15].

Çocukluk çağında kronik böbrek hastalığı nedenleri erişkin yaş grubuna göre belirgin farklılıklar göstermektedir. Diyabetes mellitus ve hipertansiyon erişkin yaşlarda ortaya çıkan kronik böbrek hastalığının önde gelen iki nedenidirler. Bununla birlikte çocuklarda kronik böbrek hastalığına yol açan başlıca nedenler olarak böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri (CAKUT) sonucu gelişen ürolojik sorunlar, glomerüler hastalıklar ve böbreğin kistik ve kalıtsal hastalıkları sayılabilir [1, 10, 16]. Ülkemizden de aralıklı olarak yayınlanan veriler dünya genelindeki verilerle uyumlu bulunmuştur. Kronik böbrek yetmezliği ile takip edilmekte olan Türk çocuklarında da önde gelen 3 neden sırasıyla ürolojik sorunlar, glomerüler hastalıklar ve böbreğin kistik ve kalıtsal hastalıklarıdır. 1995'te 4. sırada sayılan renal amiloidozun yıllar içinde Ailevi Akdeniz Ateşi'nin daha çok tanınması ve tedavisi ile 2009'da gerilere düştüğü görülmektedir [17, 18].

2.1.2. Kronik böbrek hastalığının evrenlenmesi

Tüm dünyada kronik böbrek hastalığı, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)'ın 2013 rehberine göre evrenlenmektedir. Kronik böbrek hastalığı, 3 aydan uzun süren, sağlığı etkileyen böbreğin yapısındaki veya işlevindeki anormallikler olarak tanımlanır. Bu anormallikler glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma veya böbrek hasarının varlığının belirteçlerinin olmasıdır. Albuminüri varlığı, idrar sedimentinde saptanan anormallikler, tübüler bozukluklara bağlı gelişen elektrolit bozuklukları ve diğer anormallikler, biyopsi ile histolojide saptanan anormallikler, görüntüleme ile saptanan yapısal böbrek anormallikleri veya böbrek nakli öyküsünün varlığı böbrek hasarı varlığının belirteçleri olarak kabul edilirler. Bu rehberde göre kronik böbrek hastalığı aşağıdaki gibi evrenlenir [19, 20] (çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Kronik böbrek hastalığının GFR'ye göre evrenlenmesi [19]

Evre	GFR (ml/dakika/1,73m ²)	Açıklamalar
Evre 1	≥90	Normal veya yüksek
Evre 2	60-89	Hafif derecede azalmış
Evre 3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
Evre 3b	30-44	Orta-ciddi derecede azalmış
Evre 4	15-29	Ciddi derecede azalmış
Evre 5	<15	Böbrek yetmezliği

2.1.3. Kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen komplikasyonlar

Çocukluk çağında kronik böbrek hastalığı neden olduğu komplikasyonlar nedeniyle de önemli bir sağlık sorunudur. Büyüme-gelişme bozukluğundan, metabolik bozukluklara ve bilişsel sorunlara kadar pek çok komplikasyona yol açar [1] (çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. Kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen komplikasyonlar

Büyüme gelişme geriliği
Mineral ve kemik hastalığı
Anemi
Bilişsel ve davranışsal sorunlar
Metabolik bozukluklar
Hipertansiyon

Kronik hastalığı olan çocuklarda büyümenin etkilenmesi kaçınılmazdır. Boy kısalığı ve ergenliğin gecikmesi yaygın görülen komplikasyonlardır. Ayrıca bu komplikasyonlar psikososyal problemlere ve okul başarısında azalmaya da neden olurlar [10, 21]. Kronik böbrek hastalığına bağlı büyüme geriliğinin arkasında pek çok etken yatmaktadır. Bu hastalarda büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü 1 aksı bozulması bu etkenlerden birisidir [21, 22]. İştahı düzenleyen leptin ve ghrelin gibi hormonlardaki bozukluklar, bozulmuş tat duygusu, gastroözofageal reflü ve tekrarlayan kusmalar, mide boşalımının gecikmesi ve interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrozis faktörü gibi bazı sitokinlerin artışı sonucu gelişen anoreksi bir diğer etkindir [21, 23]. Bu çocuklarda normal büyümenin sağlanması en önemli hedeflerden birisi olmalıdır.

Kronik böbrek hastalığına ikincil gelişen bir başka problem olan mineral ve kemik hastalığı GFR'nin azalması ile ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır. Gelişen kemik patolojisi renal osteodistrofi olarak isimlendirilir. Çocukların lineer büyümesi de bu problem sonucunda etkilenir [10, 24].

Anemi kronik böbrek hastalığının komplikasyonlarından bir diğeridir. Özellikle eritropoietin eksikliğine ve demir eksikliğine bağlı olarak gelişir. Kronik enflamasyon,

kronik kan kaybı, üremik ve oksidatif stres, besinsel eksiklikler (B12, folik asid, vb.) kronik ilaç kullanımı ve enfeksiyonlar da aneminin gelişimine katkıda bulunurlar [25, 26].

Kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu üremik ortam beyin gelişimi bozmakta ve bilişsel ve davranışsal problemlere yol açmaktadır. Bu çocukların zeka ve hafıza gelişimi bu durumdan olumsuz yönde etkilenmektedir. Öğrenme güçlüğü ve okul başarısında azalma kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda yaygın olarak görülen bir sorundur [10, 27].

Kronik böbrek hastalığı ve neden olduğu komplikasyonlar, süregelen bir hastalığa sahip olma hali, hastanede ve diyalizde geçen süreler, sebep olduğu okul sorunları ve ekonomik sorunlar hem hastanın hem de ailesinin yaşam kalitesini de belirgin olarak azaltmaktadır [1, 28].

2.2. İlerleyici Kronik Böbrek Hastalığının Gelişimi

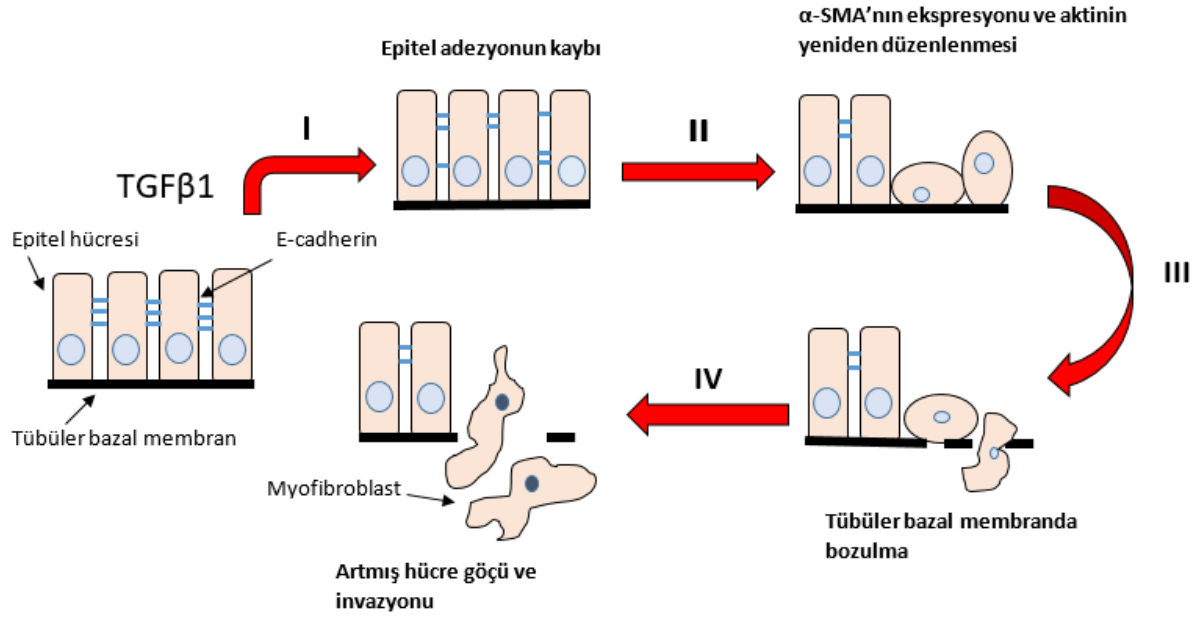
2.2.1. İlerleyici kronik böbrek hastalığının patofizyolojisi

Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi 3 aşamada gerçekleşir. İlk aşamada hasara yol açan uyarana doku cevabı gelişir. Bu cevabı takiben olay akut dönemden kronik döneme geçer ve 3. aşamada ilerleyici şekilde böbrek işlevlerinde azalma gözlemlenir. Nedenden bağımsız olacak şekilde hasara cevap tüm uyaranlara karşı ortak mekanizma ile verilir [2]. Kronik böbrek yetmezliğine giden süreçte bu cevap ilerleyici ve geri dönüşsüz şekilde nefron kaybı, böbreğin yenilenme kapasitesinin azalması, mikrovasküler hasar, metabolik değişiklikler, oksidatif stres, enflamasyon ve sonunda fibrozis ile sonuçlanır [29, 30]. Normal doku tamirinin bir parçası olan ve dokunun yapısal ve işlevsel bütünlüğünün korunmasını sağlayan fibrozis uyaran sonrası doku iyileşmesinin yeterli olmaması, aşırı veya uygunsuz cevap verilmesi durumunda hasara yol açar [2, 29, 30]. Bu süreçte podositlerin kaybedilerek parankimin yerini ekstraselüler matriksin (ESM) doldurması, tübüler hücre hasarı ve devamında gelişen tübülointerstisyel fibrozis ile nefron kaybı gerçekleşir [2, 29, 30].

2.2.2. Renal fibrozis gelişimde epiteliyal-mezenkimal dönüşüm

Epiteliyal-mezenkimal dönüşüm (EMD) renal fibrozisin ayırıcı özelliğidir. EMD 3 farklı alt tipe ayrılır. Tip 1 EMD embriyonik gelişim sırasında özelleşmiş doku ve organların gelişimi için gerekli olan ve döngülerle giden bir mekanizmadır. Tip 2 EMD doku tamiri ve

fibrozisten sorumludur. Tip 3 EMD ise kanserlerin ilerlemesi ve metastazları sırasında görülmektedir. Renal fibrozis gelişiminde enflamasyona cevaben ortaya çıkan tip 2 EMD sorumludur [31]. Embriyogenez sırasında mezenkimal-epitelial dönüşümle oluşan böbrek epitel hücreleri enflamatuvar uyarılarla EMD sürecinden geçip yeniden mezenkimal fenotipe dönüşebilmektedirler [32]. Böbrek tübüler epitel hücreleri doku hasarını başlatan uyarıyı takiben EMD süreci içinde epitelial özelliklerini kaybederek fibroblastlara dönüşürler. Böylelikle hücreler arası bağlantılar, epitelial adezyon ve bağlantı proteinleri olan E-cadherin (CDH1) ve zonula occludens (ZO-1/TJP1) proteinlerinin ekspresyonu azaldığı, fibroblast spesifik protein 1 (FSP1/ATL1) ve α düz kas aktin (α SMA/ACTA2) de novo eksprese olduğu ve aktinin tekrar organize olduğu ara faza girilir. Bu dönemde hücre iskeleti proteinleri de yeniden organize olurlar, epitelial hücrelerin mikrovillileri, stres liflerine dönüşürler. Eş zamanlı matriks metalloproteinazlarının (özellikle MMP2 MMP9) salınımı artarken, metalloproteinaz inhibitörlerinin de salınımı azalır. Böylece basement membrandan hücrelerin ayrılması kolaylaşır. EMD sürecinde mezenkimal fenotipe geçiş myofibroblastın mezenkimal belirteçler olan α SMA ve vimentin (VIM) ekspresyonunun artmasıyla tamamlanır. Bu dönüşüm sonucu oluşan myofibroblastlar hem artmış migrasyon ve invazyon yeteneğine hem de yüksek miktarlarda ESM üretme yeteneğine kavuşurlar [33, 34, 35]. Sonuçta gelişen fibrotik alan fibroblast ve myofibroblast proliferasyonu, enflamatuvar hücre infiltrasyonu, tübüler hücre atrofisi ve aşırı ESM birikimi ile karakterize bir bölgeye dönüşür [34] (şekil 2.1).



Şekil. 2.1. Epiteliyal-mezenkimal dönüşümle tübüler epitel hücresinin myofibroblasta dönüşümünde 4 ana basamak

2.2.3. Renal fibrozis gelişiminde bağışıklık sistemi

Altta yatan herhangi bir nedeni takiben renal fibrozis gelişiminin hemen her aşamasında bağışıklık sistemi hücrelerinin ve moleküllerinin birbirini destekleyen ve tamamlayan rolleri bulunmaktadır [30, 36].

Transforming growth factor beta (TGF-β) renal fibrozis gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. TGF-β'nın fibrotik etkileri 2 hücresel olay üzerinden gerçekleşir. Apoptozisi uyarak podositlerin sayısında azalmaya, glomerüloskleroz gelişimine, glomerüler ve peritübüller kapillerlerin kaybına ve tübüler atrofiye neden olur. Ayrıca EMD'yi uyarak interstisyel myofibroblastların oluşumunda ve tübüler atrofi gelişiminde rol oynar. Anjiotensin II (AngII), connective tissue growth factor (CTGF), platelet-derived growth factor (PDGF), endotelin-1 (ET-1), tumor necrosis factor alpha (TNF-α) ve interleukin-1 (IL-1) renal fibrozis gelişiminde rol alan diğer proenflamatuvar sitokinlerdir [29, 36-38]. Ayrıca hasar gören tübüler hücrelerden monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) ve C3a ve C5a gibi kemoatraktan sitokinler üretilirler [36, 39].

2.3. Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi hem doğal bağışıklık sisteminin hem de edinilmiş bağışıklık sisteminin önemli bir parçasıdır. Çoğu karaciğer tarafından üretilen 30'dan fazla farklı plazma proteininden oluşur. Patojen ile temas dışında otoantikorların, apoptotik, nekrotik veya iskemik hücrelerin varlığında da aktif hale gelir. Enflamatuvar cevap sırasında lökositler, trombositler ve dokular arası etkileşimlerin birleştirilmesini de sağlar [40, 41].

Kompleman sisteminin bileşenleri inaktif proenzimler olarak üretilirler. Genellikle başka bir kompleman bileşeninin enzimatik etkinliğiyle, proteolitik parçalanma sonucu aktif hale gelirler. Kompleman sisteminin aktif hale gelmesi her yolda farklı mekanizmalar üzerinden olmaktadır. Kompleman sistemi klasik, lektin veya alternatif yollar üzerinden C3 bileşeninin aktivasyonundan membran atak kompleksinin oluşumuna kadar ortaya çıkan reaksiyonlarla işlev görür [40, 41].

Klasik yolda komplemanın C1 bileşeni doğrudan mikrobiyal yüzeye bağlandığında veya önceden patojen ile birleşmiş antikorlara bağlandığında aktive olur. C1'in C1q parçası ile patojene veya antikora bağlanmasıyla ortaya çıkan yapısal değişiklikle C1r otokatalitik enzimatik aktivite ile aktif hale gelir ve C1s'in aktifleşmesini sağlar. Aktif C1s, komplemanın C4 ve C2 bileşenlerini parçalar. Ortaya çıkan C4b2a klasik C3 konvertaz olarak bilinir [40, 41].

Alternatif yolağın aktivasyonu iki şekilde olabilir. Klasik veya lektin yolları sırasında oluşan C3b eş zamanlı olarak mikrobiyal yüzeye ve faktör B'ye bağlanabilir. Bu durumda faktör D'nin faktör B'yi parçalaması ile ortaya çıkan C3bBb alternatif yolağın C3 konvertazı olarak işlev görür. Alternatif yolağın ikinci aktive olma şeklinde C3'ün spontan hidrolizi ile ortaya çıkan C3b'nin faktör B ile birleşmesi sonrası yine faktör D'nin faktör B'yi parçalaması ile ortaya çıkan C3bBb üzerindedir. Ortaya çıkan kısa ömürlü C3 konvertaz C3bBb nötrofillerce üretilip salınan properdin ile stabilize edilerek hızlıca ortadan kalkması engellenir. Böylece bu yolak üzerinden ortamdaki aktive olmuş nötrofillerin hem patojenleri hem de hasar görmüş hücreleri fagositoz ile uzaklaştırması kolaylaştırılır [40, 41].

Kompleman sisteminin lektin yolağı ise kanda ve hücre dışı sıvılarda dolaşımda olan 4 farklı reseptör tarafından harekete geçirilir. Bu reseptörlerden ilk saptananı kollektin ailesinden

mannoz bağlayan lektin olduğu için bu yolağa da ismi verilmiştir. Diğer reseptörler ise fikolin ailesindendirler. Bunlar L-fikolin (fikolin-2), M-fikolin (fikolin-1) ve H-fikolin (fikolin-3) olarak isimlendirilirler. Bu reseptörlerin hepsi dolaşımdaki patojenlere ait karbonhidratlarla bağlanarak aktive olurlar. Mannoz bağlayan lektin ilişkili serin proteazlardan (MASP) MASP-1 patojenle bağlanma sonrası yapısal değişime uğrayarak aktif hale gelir ve MASP-2'yi parçalayarak MASP-2'nin de aktive olmasını sağlar. Aktive MASP-2 tarafından parçalanmış kompleman sisteminin C4 ve C2 bileşenlerinden ortaya çıkan C4bC2a lektin yolağının C3 konvertazı olarak işlev görür [40, 41].

Çeşitli mekanizmalar ile kompleman sisteminin sadece patojenlere ve hasarlı doku hücrelerine karşı etkin olması ve sağlıklı hücrelere zarar vermemesi sağlanır. Kompleman düzenleyici proteinler burada görev almaktadırlar. Sağlıklı hücre membranının yüzeyinde bulunan DAF (CD55) C3b ile faktör B'yi bağlamak için yarışarak alternatif yolağın sağlıklı hücre yüzeyinde aktive olmasını önler. Ayrıca C3b MCP (CD46) varlığında faktör I tarafından inaktif formuna dönüştürülür. Bir başka düzenleyici protein olan faktör H ise hem faktör I'nın kofaktörü olarak işlev görürken hem de C3b'ye bağlanmak için faktör B ile yarışır. Kompleman reseptörü-1 (CR1) de özellikle klasik ve lektin yolakları üzerinden gelişen aktivasyonun kontrolünde etkin görev almaktadır. C1 inhibitör, C4 bağlayan protein, protein S ve protektin kompleman sisteminin diğer düzenleyici proteinleridirler [40, 41].

Ortaya çıkan C3 konvertazların C3'ü parçalaması sonucu ortaya çıkan C3b klasik ve lektin yolaklarında C4b2a ile birleşir ve C4b2a3b'den oluşan C5 konvertaz ortaya çıkar. Alternatif yolakta ise ortaya çıkan C3b C3bBb ile birleşir ve C3b₂Bb'den oluşan C5 konvertaz ortaya çıkar. C5 konvertaz komplekslerinin C5'i parçalaması sonucu ortaya çıkan C5b membran atak kompleksinin oluşumunu başlatır. Sırasıyla birbirine bağlanan C5b, C6, C7, C8 ve C9 nihai membran atak kompleksini oluştururlar. Membran atak kompleksi patojen membranında por oluşturarak patojenin ortadan kaldırılmasını sağlar. Tüm bu reaksiyonlar sırasında hem bağışıklık sistemi hücrelerini hem de diğer hücreleri hedefleyen C3a ve C5a anafilatoksinleri de oluşurlar [40, 41].

Kompleman sisteminin etkilerinin önemli bir kısmı da farklı hücreler üzerinde bulunan kompleman reseptörleri üzerinden ortaya çıkmaktadır. Bu reseptörler bağışıklık sisteminin hücreleri dışında eritrositler ve endotelial hücreler üzerinde de bulunmaktadır. CR1 ve C5a reseptörü benzeri reseptör 2 (C5L2 / GPR77 / C5aR2) gibi inhibitör reseptörlerin yanı

sıra farklı hücrelerde farklı işlevleri aktive eden kompleman reseptörü-2, kompleman reseptörü-3, kompleman reseptörü-4, kompleman 3a reseptörü, kompleman 5a reseptörü-1 reseptörleri sayılabilir [40, 41].

2.3.1. Kompleman sistemi ve böbrek hastalıkları

Kompleman sisteminin bileşenlerinin ana üretim yerinin karaciğer olduğu bilinse de diğer parankimal dokulardan da belli şartlar altında sentezlenmektedirler. Kompleman sisteminin klasik ve alternatif yollarında görev alan bileşenlerinin pek çoğu ihtiyaç halinde böbrek dokusuna salgılanabilir. Kompleman sisteminin bileşenlerinin yerel üretimi böbrek dokusunda gelişen enflamasyonun önemli bir belirtecidir [42, 43]. Kompleman sisteminin hemen her böbrek hastalığının patogeneğinde rolü bulunmaktadır [43].

Glomerüler hastalıklar kronik böbrek yetmezliğinin önemli nedenlerindendirler. Otoantikorların varlığında kompleman sisteminin klasik yolağının aktive olması ile sistemik lupus eritematozus, anti-glomerüler basement membran hastalığı, anti-nötrofil sitoplazmik otoantikor ilişkili vaskülit gibi glomerülonefritin de eşlik ettiği sistemik hastalıklar ortaya çıkarlar [43]. IgA nefropatisi'nde ise mukozal polimerik IgA kompleman sistemini alternatif veya lektin yollarından aktive eder. Lektin yolağının aktivitesi hastalığın ciddiyeti ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. IgA nefropatili hastaların serum C3 düzeyleri normal sınırlarda olsa da %85'inde glomerüler C3 birikimi saptanmaktadır [44]. Fokal segmental glomerüloskleroz ve membranoproliferatif glomerülonefrit gelişiminde kompleman sistemi alternatif yolak üzerinden aktive olarak etkilerini gösterir [45]. Postenfeksiyöz glomerülonefritte ise dolaşımdaki nefritojenik bakteriyel antijen ve IgG'den oluşan immünkompleks yapıların komplemanı aktivasyonu ve nötrofillerin enflamasyon bölgesine çekilmesi ile glomerüler hasar ortaya çıkar [44].

İskemi ve reperfüzyon hasarı ile giden tübülointerstisyel hastalıklarda iskemik doku üzerinde yeni eksprese edilen antijenlere cevaben kompleman sisteminin aktivasyonu gerçekleşir [46].

Komplemanın bileşenlerine ait genetik mutasyonlar sonucu kompleman sisteminin alternatif yolak üzerinden aşırı aktivasyonu sonucunda atipik hemolitik sendrom gelişimi de görülebilir [44, 45].

Kistik böbrek hastalığının fare modellerinde kist epitelinde, başta C3 olmak üzere kompleman genlerinin ekspresyonunda ve kompleman sisteminin aktivasyonunda artış olduğu gösterilmiştir [47, 48]. C3 eksikliğinde gelişen kist sayısının ve böbrek hacmindeki azalmanın daha az olduğu ve kompleman sisteminin baskılanmasının böbrek işlevlerinin korunmasında faydalı olduğu saptanmıştır [48, 49].

Kompleman sistemi böbrek naklinin farklı dönemlerinde ve olaylarında da etkin rol oynamaktadır. Nakil öncesi biyopsilerde kompleman gen ekspresyonunun arttığı ve iskemi ve reperfüzyon hasarını ve alloimmün cevabı arttırdığı bilinmektedir [50-52]. Antikörün nakil böbrek endoteline bağlanması ile klasik yoldan aktive olan kompleman sistemi ile tromboz gelişimi ve lökosit kemotaksisi uyarılır. Kompleman sistemi özellikle hem akut hem de kronik antikör aracılı rejeksiyon sırasında etkin hale gelmektedir [53].

2.3.2. İlerleyici kronik böbrek hastalığında kompleman sisteminin aktivasyonu

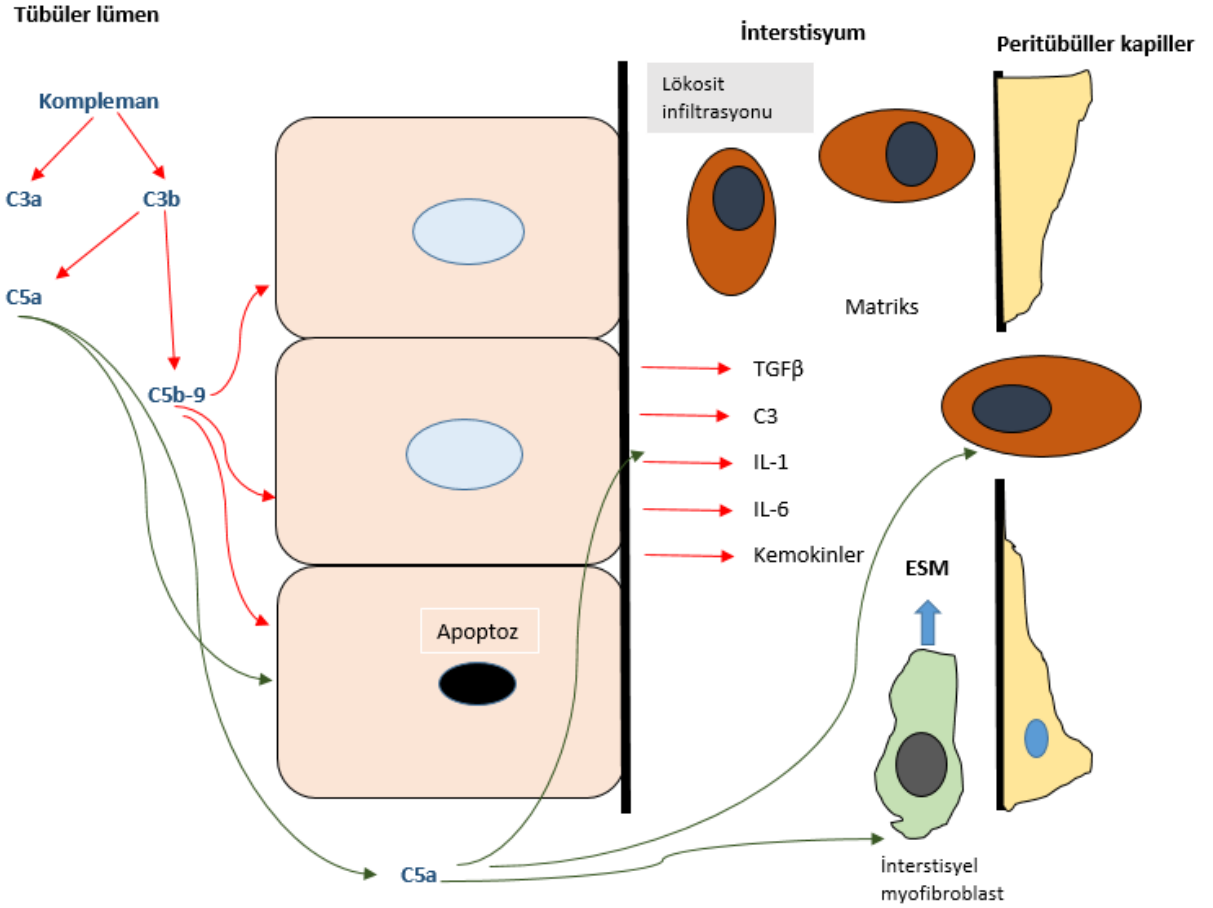
Kompleman sisteminin aktivasyonu yukarıda da bahsedildiği üzere hemen hemen tüm böbrek hastalıklarının patogenezinde rol almaktadır. Tüm bu hastalıklarda farklı mekanizmalar üzerinden etkin olan kompleman sistemi böbrek hücresinin işlevini de etkilemektedir. Komplemanın alternatif yoldan aktive olması ve membran atak kompleksinin tübül epitel hücrelerinde birikimi oksijen radikallerinin, tümör nekrozis faktör ve interlökin 6 dahil proenflamatuvar sitokinlerin ve matriks proteinlerinin sentezini uyarır [53-55]. Kompleman sisteminin aktivasyonu ayrıca otoimmünite ve/veya nakil böbreğe bağışıklık sisteminin cevabı ile sonuçlan T hücreleri uyararak sayılarının artmasına neden olan tübül epitel hücrelerinden majör histokompabilite antijenlerinin ekspresyonunda artışa neden olabilir [53, 56]. Kompleman sisteminin böbrek içinde yerel olarak aktive olması doku hasarının kronik böbrek hastalığına ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Tüm bu aktivasyonun merkezinde EMD'yi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini de uyararak C3 bulunmaktadır. Renal tübül hücreleri, yine kendileri tarafından yerel olarak üretilen C3a'ya C3a reseptörünü eksprese ederek cevap verirler. C3a'nın reseptörü üzerinden uyarısıyla da TGF- β ve diğer sitokinlerin salınımı üzerinden fibrozis gelişimine giden olaylar başlatılır [7, 45, 53, 57, 58]. C3a ve reseptörü gibi C5a ve reseptörü de bu olaylarda etkin rol oynarlar [45].

2.3.3. Kompleman 5a ve kompleman 5a reseptörü ve kronik böbrek hastalığının gelişiminde rolleri

Kompleman 5a, kompleman sistemi klasik, alternatif veya lektin yolları üzerinden aktivasyonunun nihai ürünlerinden birisidir. Kompleman 3a, kompleman 4a ve membran atak kompleksi ile birlikte konak savunmasında merkezi bir rolü vardır. 74 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. C5a etkinliğini G proteini kenetli, yedi transmembran parçalı yapıda bir reseptör olan C5a reseptörüne bağlanarak yapar [59]. Bu güçlü proenflamatuvar etkileri olan anafilatoksinin bağlandığı 2 reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörler birisi C5a reseptörü 1 (CD88 / C5aR1) ve diğeri C5a reseptörü benzeri reseptör 2 (C5L2 / GPR77 / C5aR2)'dir [60, 61]. Her iki reseptörde hem nötrofiller, monositler ve makrofajlar gibi bağışıklık sistemi hücrelerinden hem de böbrek tübül epitel hücreleri gibi doku hücrelerinden eksprese edilirler [9, 62]. C5a-C5aR1 sinyalinin sonucu proenflamatuvar etkiler ortaya çıkmaktadır [9]. C5aR2 de yedi transmembran parçalı bir reseptör olmasına rağmen C5a ile birleşmesi sonucunda G proteinleri aktive edilememektedir. Yapılan çalışmalarla C5aR2'nin, C5a'nın C5aR1'e bağlanmasının engelleyerek enflamasyona yol açan etkilerini azalttığı ve önlediği gösterilmiştir [63]. Serum karboksipeptidaz N tarafından arginini uzaklaştırılan C5a-desArg gibi C3a da C3a-desArg'a dönüştüğünde kendi reseptörüne bağlanamaz ve bu reseptör yerine C5aR2'ye bağlanarak etkinliği sonlanır [7, 61].

Geçtiğimiz yıllarda yapılan in vitro ve hayvanlarda yapılan in vivo çalışmalar ile C5a/C5aR1'in renal fibrozis gelişimi üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bir çalışmada diğer pek çok dokudan farklı olarak normal şartlar altında da böbrek tübül epitel hücreleri tarafından eksprese edilen C5aR1'in ilerleyici böbrek hasarı sırasında ekspresyonunun 53 kat arttığı gösterilmiştir. Bu artış ile birlikte gelişen enflamatuvar süreçte makrofajların, T hücrelerinin ve diğer bağışıklık sistemi hücrelerinin bölgeye toplanması için gerekli kemokin ve sitokinlerin ekspresyonu da artmaktadır. C5a reseptörünün yokluğunda ise böbrek tübül epitel hücre hasarı bu çalışmaya göre azalmaktadır [9]. Benzer çalışmalar daha önce C5aR yokluğunda veya C5aR antagonisti kullanılarak karaciğerde fibrozis gelişiminin azaltıldığı gösterilerek yapılmıştır [64, 65]. Tek taraflı üreteral tıkanıklık modelinde fibrozis gelişiminin değerlendirildiği bir çalışmada da C5a eksikliğinin veya C5aR1'in baskılanmasının ekstraselüler matriks birikimini ve ilişkili enflamasyonu belirgin şekilde azalttığı bulunmuştur. Aynı çalışmada C5a eksikliğinin veya C5aR1'in antagonist ile

baskılanmasının tıkanıklık olmayan sağlam böbrekte herhangi bir histolojik değişikliğe de yol açmadığı saptanmıştır [66]. C5a'nın EMD gelişimini üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada HK-2 hücrelerinin C5a ile 72 saat kültüre edilmesini takiben C5aR mRNA ekspresyonunun arttığı ve TGF- β 1/CTGF sinyalinin aktive olduğu gösterilmiştir. Bu aktivasyon sonrası renal fibrozis oluşumu için elzem olan EMD gelişiminin gerçekleştiği gösterilmiştir [67] (şekil 2.2).



Şekil 2.2. Kompleman ilişkili böbrek hasarı gelişimi

2.3.4. Kompleman 5a reseptörü-1 tek nükleotid gen polimorfizmi

Tek nükleotid gen polimorfizmi, bir DNA zincirinin bir segmentindeki adenin, timin, sitozin ve guanin yapı taşlarından birini etkileyen genetik sekanstaki varyasyon olarak tanımlanır. Bu varyasyonun gen polimorfizmi olarak kabul edilmesi için toplumun %1'inden fazlasında görülmesi gereklidir. Meydana gelen varyasyon kodlanan amino asidi değiştirebilir, kodlanan proteinin yapısında ve/veya işlevinde değişikliklere sebep olabilir [68].

C5aR1 350 amino asitten oluşan G proteini kenetli, yedi transmembran parçalı yapıda bir reseptördür [60]. Nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri, dendritik hücreler, aktive olmuş T ve B lenfositler, böbrek tübül epitel hücreleri ve mezengiyal hücrelerce eksprese edilir [69]. C5aR1 19. kromozomun uzun kolunda yerleşiktir. Bu gene ait 7 genetik varyant tanımlanmıştır. 450. nükleotid pozisyonunda C>T transizyonu ile GCC bölgesi GCT ile yer değiştirir. Genin 2. ekzonunda ortaya çıkan bu durum bir amino asit değişikliğine (Alanin>Alanin) yol açmaz [70]. Bununla birlikte geçmişte yapılan çalışmalar ile bu tek gen polimorfizminin C5aR1'in işlevinde farklılıklara neden olabileceğini göstermiştir. C5aR1 450 CT genotipinin rejeksiyon gelişen böbrek nakilli hastalarda daha yüksek oranda olduğu ve bu durumun polimorfizm sonucu C5aR1'in C5a'ya artmış bağlanma kapasitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [70]. Türkiye'den Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastalarda da C5aR1 450 C>T polimorfizminin etkisi değerlendirilmiş, ancak C5aR1 450 CT genotipi ve T alleli hasta grubuyla kontrol grubunda anlamlı derecede farklı bulunmamıştır. Bununla birlikte C5aR1 450 CT genotipine sahip Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastalarda bir küçük damar vaskülitisi olan Henoch-Schönlein Purpurası gelişimine yatkınlığın arttığı saptanmıştır [71].

Sonuç olarak geçmiş yıllarda yapılan in vitro ve hayvanlardaki in vivo çalışmalar ile C5a/C5aR1'in renal fibrozis gelişiminde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca C5aR1 tek gen polimorfizminin bazı hastalıklarda klinik gidişat üzerine etkisi incelenmiştir. Ancak kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda C5a ve C5aR1 serum düzeylerinin ölçüldüğü, bu düzeylerin C5aR1 tek gen polimorfizmi ile ilişkisinin incelendiği, hem C5a ve C5aR1 serum düzeylerinin hem de C5aR1 tek gen polimorfizminin kronik böbrek hastalığının altta yatan nedenleri ve gidişatı ile ilişkisinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile tüm bu durumlar değerlendirilmiştir.

3. YÖNTEMLER

3.1. Demografik Bilgiler ve Laboratuvar Verileri

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Polikliniği'nde takip edilen, farklı evrelerdeki kronik böbrek hastalıklı 0-18 yaş aralığındaki 76 çocuk hasta dahil edildi. Çalışmanın kontrol grubu olarak da Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinikleri'ne nefrolojik sorunlar dışındaki nedenlerle başvuran 24 sağlıklı çocuk alındı. Kompleman sistemindeki bozukluklara bağlı olarak ortaya çıktığı bilinen atipik hemolitik üremik sendrom, C3 glomerülopati, sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklara bağlı gelişen kronik böbrek hastalığı olan çocuklar çalışma grubuna alınmadılar.

Hastalardan ve kontrol grubundaki sağlıklı çocuklardan poliklinik başvuruları ile ilgili kan örnekleri alınırken, çalışma için gerekli örnekler de bu örneklerle beraber alındı, kan almak için ayrıca bir girişim yapılmadı. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların kan örnekleri alınırken elde edilecek sonuçların etkilenmemesi için yakın dönemde herhangi bir enfeksiyon geçirmemiş olmalarına da dikkat edildi.

Çalışmaya başlamadan önce Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun bilimsel ve etik açıdan onayı alındı (Karar No: 590 / Tarih: 28.06.2021). Çalışma Gazi Üniversitesi BAP birimi tarafından finansal açıdan desteklendi (TDK-2022/7599). Ailelerden, yaşı uygun olan çocuk hastalardan ve kontrol grubundaki sağlıklı çocuklardan çalışmaya dahil edilmeden önce yazılı onamları alındı.

Hasta ve kontrol gruplarındaki çocukların vücut ağırlığı, boy, vücut kitle endeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kaydedildi. Elde edilen vücut ağırlığı, boy, vücut kitle endeksi değerleri çocukların cinsiyetine ve yaşlarına uygun persantiller dikkate alınarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan çocukların cinsiyetine, yaşına ve boyuna göre 95. persantilin üzerindeki kan basıncı değerleri hipertansif değer olarak kabul edildi.

Dosya taraması ile hastalara ait gerekli geçmiş bilgilere ulaşıldı. Yapılan tarama ile kronik böbrek hastalığının saptanma yaşı ve saptandıktan sonra izlemde geçen süre, hastalığın tanısının konulduğu andaki kronik böbrek hastalığı evresi ile çalışmaya alınma anındaki

kronik böbrek hastalığının evresi, uygulanan medikal tedaviler, eğer uygulanıyorsa böbrek yerine koyma tedavileri ile ilgili bilgiler elde edildi.

Hasta ve kontrol gruplarına ait laboratuvar değerleri için çalışmaya katılan çocukların çalışmaya alındıkları anda yapılan tetkiklere ait sonuçlar kullanıldı. Her iki gruptaki çocuklara ait hemoglobin değerleri, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları, serumdaki BUN, kreatinin, albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, C3 ve C4 değerleri kaydedildi.

Her iki gruptaki çocukların idrarlarındaki protein atılımı spot idrarda protein / kreatinin oranı (mg/mg) hesaplanarak değerlendirildi. Spot idrarda protein/kreatinin oranının 0,2 mg/mg’ın altında olması normal, 0,2-2 mg/mg arasında olması nefritik düzeyde proteinüri ve 2 mg/mg’ın üzerinde olması nefrotik düzeyde proteinüri olarak değerlendirildi.

Çalışmada değerlendirilen kreatinin klirensleri aşağıda verilen Schwartz formülü ile hesaplandı.

Tahmini kreatinin klirensi (Schwartz formülü) (3.1)

$k(\text{sabit}) \times \text{boy}(\text{cm}) / \text{serum kreatinin değeri}$

Yaşa göre k sabiti değerleri: 0-12 ay düşük doğum ağırlıklı süt çocuğu	0,33
0-12 ay miad doğan süt çocuğu	0,45
çocuk ve ergen kız çocukları	0,55
ergen erkek çocukları	0,70

Elde edilen sonuçlara göre hastaların kronik böbrek hastalığı evrelemeleri KDIGO’nun 2013 rehberine [19] göre yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrol grubundaki çocuklara ait sistemik immün-enflamasyon endeksi aşağıda verilen formüle göre hesaplandı.

Sistemik immün-enflamasyon endeksi (3.2)

$\text{trombosit sayısı} \times (\text{nötrofil sayısı} / \text{lenfosit sayısı})$

3.2. Kompleman 5a Serum Düzeyinin ELISA Testi ile Belirlenmesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı Rutin Laboratuvarı'nda ELISA metodu kullanılarak hasta ve kontrol gruplarından elde edilen serum örneklerindeki kompleman C5a'nın Sandviç ELISA testi (ELK Biotechnology / Human C5a ELISA Kit / ELK1051) ile niceliksel ölçümleri yapıldı. Testin saptama aralığı 78,13–5000 pg/ml ve duyarlılığı 27 pg/ml idi.

3.2.1. Kullanılan cihazlar ve sarf malzemeleri

- 450±10 nm dalga boyu filtreli mikrolaka okuyucu
- 37±0,5 °C inkübatör
- Yüksek hızlı santrifüj cihazı
- Masa üstü vorteks cihazı
- Temiz tüpler
- Eppendorf tüpleri
- Mikropipetler ve tek kullanımlık mikropipet uçları
- Emici kağıt
- Distile su
- Önceden kaplanmış ELISA plaka 12x8 kuyu şeritleri
- Standart (liyofilize) çözeltisi
- Biotinile antikor (100x) çözeltisi
- Streptavidin-HRP (100x) çözeltisi
- Standart seyreltici çözeltisi
- Biotinile antikor seyreltici çözeltisi
- HRP seyreltici çözeltisi
- Yıkama çözeltisi (25x)
- TMB çözeltisi
- Durdurma çözeltisi
- Plaka kapayıcı

3.2.2. Çalışma prosedürü

- ❖ Kan örnekleri 1000 g devirde 20 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Çalışmanın yapılacağı zamana kadar -20 °C’de saklandılar. Çalışmadan hemen önce tüm örnekler ve kit bileşenleri oda sıcaklığına getirildiler.
- ❖ Standart çözeltisi (5000 pg/ml) 1:2 standart seyreltici ile seri olarak seyreltilerek 7 farklı yoğunlukta standart çözeltisi oluşturulması ile 5000 pg/ml, 2500 pg/ml, 1250 pg/ml, 625 pg/ml, 312.5 pg/ml, 156,25 pg/ml ve 78.13 pg/ml yoğunlukta standartlar elde edildi. Standart seyreltici çözeltisi (0 pg/ml) sıfır standart olarak hazırlandı.
- ❖ Standart çözeltileri ve örnekler numune kuyucuklarına 100 µl olacak şekilde konuldu. Plaka, plaka kapayıcı ile kapatılarak 80 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
- ❖ İnkübasyon sonrası plaka 3 kez 200 µl yıkama çözeltisi ile yıkandı. Son yıkama sonrası yıkama çözeltisi tamamen boşaltıldı.
- ❖ Tüm kuyucuklara 100 µl biyotinile antikor çözeltisi eklenip, plaka kapayıcı ile plaka kapatıldıktan sonra 50 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
- ❖ İnkübasyon sonrası plaka 3 kez 200 µl yıkama çözeltisi ile yıkandı. Son yıkama sonrası yıkama çözeltisi tamamen boşaltıldı.
- ❖ Tüm kuyucuklara 100 µl Streptavidin-HRP çözeltisi eklenip, plaka kapayıcı ile plaka kapatıldıktan sonra 50 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
- ❖ İnkübasyon sonrası plaka 5 kez 200 µl yıkama çözeltisi ile yıkandı. Son yıkama sonrası yıkama çözeltisi tamamen boşaltıldı.
- ❖ Tüm kuyucuklara 90 µl TMB çözeltisi eklenip, plaka kapayıcı ile plaka kapatıldıktan sonra 20 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
- ❖ Tüm kuyucuklara 50 µl durdurma çözeltisi eklenip sıvının maviden sarı rengine döndüğü gözlemlendi.
- ❖ Durdurma çözeltisi eklendikten sonra plaka 15 dakika önceden çalıştırılan 450 nm’ye ayarlanmış mikropilaka okuyucuya yerleştirilerek her bir kuyucuğun optik yoğunluğu (OD) belirlendi.
- ❖ Elde edilen verilerin hesaplanması için bilgisayar tabanlı yazılım kullanılarak dikey eksenindeki her standart için elde edilen optik yoğunluk yatay eksenine yerleştirilerek standart bir eğri oluşturuldu. Bu eğri kullanılarak örneklere ait hesaplamalar yapıldı.

3.3. Kompleman 5a Reseptörü-1'in Serum Düzeyinin ELISA Testi ile Belirlenmesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı Rutin Laboratuvarı'nda ELISA metodu kullanılarak hasta ve kontrol gruplarından elde edilen serum örneklerindeki kompleman C5aR1'in Sandviç ELISA testi (ELK Biotechnology / Human C5aR1 ELISA Kit / ELK9684) ile niceliksel ölçümleri yapıldı. Testin saptama aralığı 0,32-20 ng/ml ve duyarlılığı 0,119 ng/ml idi.

3.3.1. Kullanılan cihazlar ve sarf malzemeleri

- 450±10 nm dalga boyu filtreli mikrolaka okuyucu
- 37±0,5 °C inkübatör
- Yüksek hızlı santrifüj cihazı
- Masaüstü vorteks cihazı
- Temiz tüpler
- Eppendorf tüpleri
- Mikropipetler ve tek kullanımlık mikropipet uçları
- Emici kağıt
- Distile su
- Önceden kaplanmış ELISA plaka 12x8 kuyu şeritleri
- Standart (liyofilize) çözeltisi
- Biotinile antikor (100x) çözeltisi
- Streptavidin-HRP (100x) çözeltisi
- Standart seyreltici çözeltisi
- Biotinile antikor seyreltici çözeltisi
- HRP seyreltici çözeltisi
- Yıkama çözeltisi (25x)
- TMB çözeltisi
- Durdurma çözeltisi
- Plaka kapayıcı

3.3.2. Çalışma prosedürü

- ❖ Kan örnekleri 1000 g devirde 20 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Çalışmanın yapılacağı zamana kadar -20 °C’de saklandılar. Çalışmadan hemen önce tüm örnekler ve kit bileşenleri oda sıcaklığına getirildiler.
- ❖ Standart çözeltisi (20 ng/ml) 1:2 standart seyreltici ile seri olarak seyreltilerek 7 farklı yoğunlukta standart çözeltisi oluşturulması ile 20 ng/ml, 10 ng/ml, 5 ng/ml, 2,5 ng/ml, 1,25 ng/ml, 0,63 ng/ml ve 0,32 ng/ml yoğunlukta standartlar elde edildi. Standart seyreltici çözeltisi (0 ng/ml) sıfır standart olarak hazırlandı.
- ❖ Standart çözeltileri ve örnekler numune kuyucuklarına 100 µl olacak şekilde konuldu. Plaka, plaka kapayıcı ile kapatılarak 80 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
- ❖ İnkübasyon sonrası plaka 3 kez 200 µl yıkama çözeltisi ile yıkandı. Son yıkama sonrası yıkama çözeltisi tamamen boşaltıldı.
- ❖ Tüm kuyucuklara 100 µl biyotinile antikor çözeltisi eklenip, plaka kapayıcı ile plaka kapatıldıktan sonra 50 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
- ❖ İnkübasyon sonrası plaka 3 kez 200 µl yıkama çözeltisi ile yıkandı. Son yıkama sonrası yıkama çözeltisi tamamen boşaltıldı.
- ❖ Tüm kuyucuklara 100 µl Streptavidin-HRP çözeltisi eklenip, plaka kapayıcı ile plaka kapatıldıktan sonra 50 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
- ❖ İnkübasyon sonrası plaka 5 kez 200 µl yıkama çözeltisi ile yıkandı. Son yıkama sonrası yıkama çözeltisi tamamen boşaltıldı.
- ❖ Tüm kuyucuklara 90 µl TMB çözeltisi eklenip, plaka kapayıcı ile plaka kapatıldıktan sonra 20 dakika 37 °C’de inkübe edildi.
- ❖ Tüm kuyucuklara 50 µl durdurma çözeltisi eklenip sıvının maviden sarı rengine döndüğü gözlemlendi.
- ❖ Durdurma çözeltisi eklendikten sonra plaka 15 dakika önceden çalıştırılan 450 nm’ye ayarlanmış mikropilaka okuyucuya yerleştirilerek her bir kuyucuğun optik yoğunluğu (OD) belirlendi.
- ❖ Elde edilen verilerin hesaplanması için bilgisayar tabanlı yazılım kullanılarak dikey eksenindeki her standart için elde edilen optik yoğunluk yatay eksenine yerleştirilerek standart bir eğri oluşturuldu. Bu eğri kullanılarak örnekler için hesaplamalar yapıldı.

3.4. Kompleman 5a Reseptörü-1 450 C>T Gen Polimorfizminin Analizi

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda C5aR1 450 C>T tek gen polimorfizmi polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon parçacık uzunluk polimorfizmi yöntemi kullanılarak belirlendi.

3.4.1. Kullanılan cihazlar ve sarf malzemeleri

- Santrifüj cihazı
- Minisantrifüj
- Su banyosu
- Masaüstü vorteks cihazı
- Termal cyclers
- Yatay elektroforez cihazı
- UV transillüminatör
- Manyetik karıştırıcı
- Spektrofotometre
- Mikropipetler ve tek kullanımlık mikropipet uçları
- Eppendorf tüpleri
- Steril serolojik pipet
- Steril polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tüpleri
- Yatay jel elektroforez tankı
- Filtre 0,22 µm çapında
- DNA izolasyon kiti (Invitrogen Purelink Genomic DNA Kits)
- Primer sentezleri
- Taq DNA polimeraz (Thermo Scientific Taq DNA Polymerase (Recombinant))
- PZR tamponu
- Q tamponu
- MgCl₂
- dNTP (dCTP, dGTP, dTTP)
- Restriksiyon endonükleaz (New England Biolabs MspI)
- Agaroz
- Trizma baz
- Borik asit

- EDTA
- Bromfenol mavisi
- Sükroz
- Etidyum bromür
- Moleküler ağırlık belirteci
- Ksilen
- Etanol

3.4.2. Periferik kandan DNA izolasyonu

- ❖ 200 µl Genomic Lysis-Binding çözeltisi konuldu.
- ❖ 20 µl Proteinaz K konuldu.
- ❖ 20 µl RNase konuldu.
- ❖ 200 µl EDTA tüp ile örnek kanı konuldu.
- ❖ Bütün tüpler tek tek 15-20 saniye minisantrifüj ile çevrildi.
- ❖ Tüpler 56°C' de 10 dakika inkübasyona konuldu.
- ❖ Kullanılan izolasyon kitinin içerisinde bulunan kolonlara örnek numarası yazıldı.
- ❖ İnkübasyon bittikten sonra tüplerin içerisine 200µl etanol konuldu ve 2 dakika bekletildi.
- ❖ Bu tüpler minisantrifüj ile çevrildi.
- ❖ Tüpler ve kolonların örnek bilgileri kontrol edilerek 700µl olacak şekilde kolonlara aktarıldı.
- ❖ Kolonlara aktarıldıktan sonra 10000 g devirde 2 dakika çevrildi.
- ❖ Santrifüj bittikten sonra tüpler çıkartılıp alt kısımları atıldı, üst kısımları kitin içerisindeki koleksiyon tüplerine konuldu.
- ❖ Koleksiyon tüplerine 500µl Genomic yıkama çözeltisi 1 konulup ve 10000 g devirde 2 dakika çevrildi.
- ❖ Santrifüj bittikten sonra elde edilen üst kısımlar koleksiyon tüplerine yerleştirildi ve 500µl Genomic yıkama çözeltisi 2 eklenip 14000g devirde 4 dakika çevrildi.
- ❖ Santrifüj bittikten sonra kolonlar örnek numara ve isimlerinin yazıldığı eppendorf tüplerine konuldu.
- ❖ İçine 100µl elution çözeltisi eklenip 14000 g devirde 2 dakika çevrildi.
- ❖ Santrifüj bitiminde kolonlar eppendorf tüplerinin içerisinden çıkartılıp tüplerin kapağı kapatıldı.

3.4.3. DNA konsantrasyonunun ölçümü

- ❖ DNA konsantrasyonu ölçümleri NanoDrop spektrofotometre cihazında gerçekleştirildi.
- ❖ Cihazda öncelikle Elution çözeltisi ile 0 değeri ölçüldü.
- ❖ DNA konsantrasyonları 260/280 nm değerleri ölçüldü.
- ❖ Yapılan izolasyonlar sonucunda hastalara ait DNA konsantrasyonları 260/280 nm değerleri aralığında görüldü.

3.4.4. Polimeraz zincir reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu bileşenleri

10X (NH ₄) ₂ SO ₄ Buffer	:2,5µl
2mM dNTP mix	:2,5µl
25mM MgCl ₂	:1µl
20 pmol Primer Forward	:1µl
20 pmol Primer Reverse	:1µl
Taq DNA Polymerase	:0,5µl
Template DNA	:5µl
H ₂ O	:11,5µl
Toplam Hacim	:25µl

Isı döngüsü

95°C’de 3 dakika

95°C’de 30 saniye	} X 35 döngü
63°C’de 30 saniye	
72°C’de 40 saniye	

72°C ‘de 10 dakika ve 4° C’de süresiz olacak gerçekleştirildi.

PCR reaksiyonunda hedef diziyi çoğaltmak için aşağıdaki primer dizileri kullanılmıştır.

C5AR1 Forward: 5’CTGCCCTCCCTCATCCTGCTCAAC 3’

C5AR1 Reverse: 5’ CCCGGTACAGGAAGGAGGGTATGG 3’

RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) reaksiyonu bileşenleri

10X NEB Buffer	:1µl
MspI	:1µl
H ₂ O	:3µl

PCR Ürünü :5µl

Hazırlanan karışım 37⁰C’de 2 saat bekletildi. Süre sonunda elde edilen ürünlerin toplamı 10µl, 3µl yükleme tamponu ile karıştırılarak %2’lik agaroz jelde 100 voltta 1.5A’de 30 dakika yürütülmüştür.

Enzim kesimi sonucundaki genotip aşağıdaki şekildedir.

CC Genotipi (Wild tip): 116 bç ve 73 bç

CT Genotipi (Heterozigot tip): 189 bç, 116 bç ve 73 bç

TT Genotipi (Homozigot / Mutant tip): 189 bç

3.5. İstatistiksel Analiz

Hardy-Weinberg eşitliği hastalık varlığı ve gen polimorfizminin ilişkisini değerlendirmek için hesaplandı. Toplumda bir gen frekansının hesaplanmasında kullanılan Hardy-Weinberg eşitliğine göre bir özelliği belirleyen 2 allelli bir gen varsa bu allellerin toplamı bire eşittir. Bir allel (AA) p ve diğer allel (aa) q ile gösterilirse; $p+q=1$ ’dir. Bu durum genotip frekanslarına uygulandığında; AA, Aa ve aa olmak üzere 3 farklı genotip olacağından **Hardy-Weinberg eşitliği** aşağıda verilen formüle göre hesaplandı. (3.3)

$$(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Bu eşitliğin gen polimorfizmine bağlı bozulması farklı fenotiplere bağlı farklı genotiplerin baskın olduğu durumlarda ortaya çıkar.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 25.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows 25.0) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırma normal dağılım gösteren değişkenlerde t-testi kullanılarak yapıldı. Gen polimorfizminin son dönem böbrek hastalığı ve diğer evrelerdeki kronik böbrek hastalığı ile ilişkisi de Mann-Whitney testi kullanılarak değerlendirildi. Sistemik immün-enflamasyon endeksi, serum CRP, ESR, C3, C4, C5a ve C5aR1 değerlerinin gen polimorfizmiyle ilişkileri incelenirken Mann-Whitney ve Kruskal-Wallis testlerinden yararlanıldı. Gen polimorfizminin proteinüri varlığıyla ilişkisinin saptanmasında ki-kare testi kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya kronik böbrek hastalığı tanısıyla takip edilmekte olan 76 çocuk hasta alındı. Kontrol grubu olarak da 24 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Yaş grubu ortalamaları hasta grubu için $14,59 \pm 3,74$ yıl ve kontrol grubu için $13,13 \pm 3,43$ yıl ($p > 0,05$) olarak saptandı. Kronik böbrek hastalığı olan çocukların 42 (%55,26)'si erkek ve 34 (%44,74)'ü kız idi. Kontrol grubundaki çocukların ise 11 (%45,83)'i erkeklerden ve 13 (%54,17)'ü kızlardan oluşuyordu.

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklar, kontrol grubundaki sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında vücut ağırlığı ortalamaları ve boy uzunluğu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bununla birlikte boy ve kilo persantilleri kullanılarak yapılan değerlendirmelerde kontrol grubundaki çocukların vücut ağırlıkları, boy uzunlukları ve vücut kitle endeksi değerleri ağırlıklı olarak 25 ve 75. persantiller arasında dağılıyordu ve vücut ağırlıkları, boy uzunlukları ve vücut kitle endeksi değerleri 3. persantil altında veya 3. persantilde olan çocuk bu grupta yoktu. Hasta grubundaki çocukların ise 29 (%38,15)'ünün boy uzunluğu 3. persantilin altında, 6 (%7,89)'sının 3. persantilde ve 12 (%15,78)'sinin 10. persantilde saptandı. Hasta grubundaki çocukların yarısından fazlasında belirgin boy kısalığı mevcuttu. Benzer şekilde kronik böbrek hastalıklı çocukların 26 (%34,21)'sının vücut ağırlığı 3. persantilin altında, 4 (%5,26)'ünün 3. persantilde ve 14 (%18,42)'ünün 10. persantilde idi. Hasta grubunda çocuklardan 15 (%19,73) vücut kitle endeksi 3. persantilin altında, 2 (%2,63)'sinin 3. persantilde ve 13 (%17,10)'ünün 10. persantilde idi.

17 kronik böbrek hastalıklı çocuk kronik böbrek hastalığına eşlik eden hipertansiyon nedeniyle de tedavi alıyordu. Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik veriler çizelge 4.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik veriler

	Hasta grubu (n=76)	Kontrol grubu (n=24)	p
Cinsiyet (E/K)	42/34	11/13	>0,05
Yaş (yıl)	14,59±3,74	13,13±3,43	>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	46,76±19,69	48,01±14,11	>0,05
Boy uzunluğu (cm)	147,40±20,15	152,33±14,49	>0,05
Vücut kitle endeksi (kg/m²)	20,44±5,19	20,33±3,92	>0,05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	116,77±17,78	106,66±10,07	0,01
Diastolik kan basıncı (mmHg)	74,98±17,56	67,32±11,75	0,04

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklar altta yatan nedenler açısından incelendiğinde ürolojik sorunlar %43,43 ile en sık neden olarak saptandı. Bunu %31,58 ile glomerülonefritler ve %17,11 ile kistik böbrek hastalıkları izlemekteydi (çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Hasta grubundaki çocuklarda kronik böbrek hastalığı nedenleri

Altta yatan neden	Hasta sayısı (%)
Ürolojik sorunlar	33 (43,43)
Glomerülonefritler	24 (31,58)
Kistik böbrek hastalıkları	13 (17,11)
Sistinozis	3 (3,94)
Hiperoksalüri	2 (2,63)
Bartter sendromu	1 (1,31)
Toplam	76 (100)

Hasta grubundaki çocuklarda kronik böbrek hastalığının ortalama tanı konulma yaşı 10,29±5,63 (min-maks: 0,3-16,6) yıl idi. Tanı konulduktan sonra son dönem kronik böbrek hastalığı gelişme süresinin 3,2 (min-maks: 0-12,5) yıl olduğu görüldü. Hastaların çalışmaya alındıkları dönemdeki kronik böbrek hastalığı evreleri çizelge 4.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Hastaların çalışmaya alındıkları dönemdeki kronik böbrek hastalığı evreleri

Evre (GFR)	Hasta sayısı (%)
I (≥ 90 ml/dakika/1.73m ²)	0 (0,00)
II (60-89 ml/dakika/1.73m ²)	8 (10,52)
III (59-30 ml/dakika/1.73m ²)	32 (42,11)
IV (29-15 ml/dakika/1.73m ²)	12 (15,79)
V (<15 ml/dakika/1.73m ²)	24 (31,58)

Evre 2-4 arasında kronik böbrek hastalığı olan çocuklar hastalığın anemi, hiperpotasemi, asidoz, hiperparatiroidi, hipertansiyon gibi komplikasyonlarına yönelik medikal tedaviler almaktaydılar. Son dönem böbrek hastalığı olan çocuklar bu medikal tedavilerin yanı sıra böbrek yerine koyma tedavisi ile de izleniyorlardı. Bu çocuklardan 16'sı hemodiyaliz programında ve 8'i periton diyalizi programında idi.

Kronik böbrek hastalığı olan çocukların kreatinin klirensi (GFR) ortalaması beklendiği üzere kontrol grubundaki sağlıklı çocuklarıkiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak da anlamlı olacak şekil de düşüktü. Aynı şekilde BUN ve serum kreatinin değeri ortalamaları da sağlıklı çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksekti. Çizelge 4.4'te hasta ve kontrol gruplarına ait böbrek işlev testlerinin sonuçları özetlenmiştir.

Çizelge 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının böbrek işlevlerine ait laboratuvar değerleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	<i>p</i>
Kreatinin klirensi (ml/dakika/1.73m ²)	37,11±24,63	121,53±15,20	0,01
BUN (mg/dl)	44,72±25,26	10,29±2,78	0,01
Kreatinin (mg/dl)	4,12±2,65	0,59±0,12	0,01
Ürik asit (mg/dl)	6,89±3,54	3,52±1,12	0,02
Sodyum (mmol/L)	138,52±2,92	139,45±1,47	>0,05
Potasyum (mmol/L)	4,48±0,73	4,33±0,23	>0,05
Kalsiyum (mmol/L)	9,76±0,95	9,90±0,33	>0,05
Fosfor (mmol/L)	4,96±1,80	4,33±0,53	>0,05
Albümin (g/dl)	4,34±3,64	4,75±0,26	0,01

Hasta grubundaki çocukların hemoglobin değeri ortalamalarının da kontrol grubundaki çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı. Hasta ve kontrol gruplarına ait tam kan sayımına ait değerler çizelge 4.5'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının tam kan sayımından elde edilen değerler

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Hemoglobin (g/dl)	11,29±2,73	13,89±1,57	0,01
MCV (fl)	79,45±5,23	86,19±3,49	0,01
RDW (%)	14,56±2,00	15,32±1,19	>0,05
Beyaz küre (bin/μl)	8,03±2,71	7,65±1,74	>0,05
Nötrofil (bin/μl)	4,76±2,34	3,77±1,63	>0,05
Lenfosit (bin/μl)	2,52±1,12	2,50±1,02	>0,05
Trombosit (K/μl)	271,84±77,86	280,91±10,11	>0,05

Elde edilen tam kan sayımı değerleri kullanılarak hesaplanan sistemik immün-enflamasyon endeksi değerleri açısından kronik böbrek hastalıklı çocukların ortalama değeri (609,66±463,88) kontrol grubundaki çocuklarınkine (467,69±214,66) göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek idi ($p=0,04$). Kronik böbrek hastalığının nedenlerine göre sistemik immün-enflamasyon endeksi değerleri incelendiğinde bu ilişkinin ürolojik sorunlara ve glomerülonefritlere bağlı kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda olmadığı görüldü. Kistik böbrek hastalığı olan çocuklarda ise bu değer istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Buna karşıt olarak diğ er nedenlere bağlı kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda ise sistemik immün-enflamasyon endeksi ortalama değeri istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşük idi (çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Altta yatan nedenlere göre kronik böbrek hastalıklı ve sağlıklı çocuklarda sistemik immün-enflamasyon endeksi değerleri

	Sistemik immün-enflamasyon endeksi değeri
Ürolojik sorunlar	567,42±446,94
Glomerülonefritler	649,39±506,44
Kistik böbrek hastalıkları	774,97±490,85*
Diğer KBH nedenleri	324,88±59,27§
Kontrol grubu	467,69±214,66

* $p=0,01$; § $p=0,01$

Kronik böbrek hastalığı evrelerine göre hastalar gruplanarak sağlıklı çocuklar ile sistemik immün-enflamasyon endeksi değeri açısından karşılaştırıldığında evre 4 ve evre 5'teki hastalarda bu değer in istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Evrelerine göre kronik böbrek hastalıklı çocuklarda ve sağlıklı çocuklarda sistemik immün-enflamasyon endeksi değerleri

Evre (GFR)	Sistemik immün-enflamasyon endeksi değeri
II (60-89 ml/dakika/1.73m ²)	631,80±31,69
III (59-30 ml/dakika/1.73m ²)	504,11±402,57
IV (29-15 ml/dakika/1.73m ²)	645,00±374,45*
V (<15 ml/dakika/1.73m ²)	725,34±595,97§
Kontrol grubu	467,69±214,66

* $p=0,01$; § $p=0,01$

Enflamasyon parametrelerinden biri olan eritrosit sedimentasyon hızının ortalama değeri de hasta çocuklarda (12,47±1,52 mm/saat) sağlıklı çocuklara (7,62±1,22 mm/saat) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,01$). Bu istatistiksel açıdan anlamlı yükseklik ürolojik sorunlara ve kistik böbrek hastalıklarına bağlı kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda gösterilemedi.

CRP'nin kronik böbrek hastalıklı çocuklardaki ortalama değeri ($7,27 \pm 2,18$ mg/L) kontrol grubundaki çocuklarınkine ($3,15 \pm 2,06$ mg/L) göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan bu yükseklik anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre değerlendirildiğinde ise kistik böbrek hastalığı alt grubunda CRP değerinin istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu bulundu (çizelge 4.8).

Çizelge 4.8. Altta yatan nedenlere göre kronik böbrek hastalıklı ve sağlıklı çocuklarda eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri

	ESR (mm/saat)	CRP (mg/L)
Ürolojik sorunlar	$9,21 \pm 8,12$	$5,37 \pm 1,31$
Glomerülonefritler	$15,36 \pm 3,63^*$	$10,51 \pm 6,57$
Kistik böbrek hastalıkları	$13,11 \pm 12,61$	$8,02 \pm 2,47^{\$}$
Diğer kronik böbrek hastalığı nedenleri	$17,50 \pm 6,22^{\dagger}$	$3,13 \pm 1,33$
Kontrol grubu	$7,62 \pm 1,22$	$3,15 \pm 2,06$

* $p=0,04$; $^{\$}p=0,01$; $^{\dagger}p=0,01$

Kronik böbrek hastalığı evrelerine göre hastalar gruplanarak kendi içlerinde ve sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri açısından evre 4 ve evre 5'teki hastalarda hem eritrosit sedimentasyon hızı değerinin hem de CRP değerinin istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (çizelge 4.9).

Çizelge 4.9. Evrelerine göre kronik böbrek hastalıklı çocuklarda ve sağlıklı çocuklarda eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri

Evre (GFR)	ESR (mm/saat)	CRP (mg/L)
II ($60-89$ ml/dakika/ $1.73m^2$)	$7,12 \pm 3,01$	$2,95 \pm 1,61$
III ($59-30$ ml/dakika/ $1.73m^2$)	$10,33 \pm 1,90$	$4,51 \pm 1,17$
IV ($29-15$ ml/dakika/ $1.73m^2$)	$12,83 \pm 3,89^*$	$6,09 \pm 2,09^{**}$
V (<15 ml/dakika/ $1.73m^2$)	$16,93 \pm 3,35^{\$}$	$12,97 \pm 6,5^{\$}$
Kontrol grubu	$7,62 \pm 1,22$	$3,15 \pm 2,06$

* $p=0,01$; ** $p=0,01$; $^{\$}p=0,01$; $^{\$\$}p=0,02$

Hasta grubunda son dönem böbrek hastalığı evresinde olan ve böbrek yerine koyma tedavileri uygulanan 16 hastanın idrar çıkımı yoktu. Kronik böbrek hastalığı olan diğer çocuklardan 20'sinde nefritik düzeyde ve 11'inde nefrotik düzeyde proteinüri saptandı.

Hasta grubundaki diğer 29 çocuğun ve kontrol grubundaki sağlıklı çocukların proteinürisi yoktu.

Kronik böbrek hastalıklı ve sağlıklı çocuklar çalışmaya katılma anındaki serum kompleman 3 (C3) ve kompleman 4 (C4) değerleri açısından da karşılaştırıldılar. Elde edilen tüm değerler normal sınırlar içinde olmakla birlikte, C3 ortalama değeri açısından hasta grubundaki çocuklarda istatistiksel açıdan da anlamlı bir düşüklük mevcutken, C4 ortalama değeri her iki grupta da benzer bulundu (çizelge 4.10).

Çizelge 4.10. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların serum C3 ve C4 değerleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
C3 (g/L)	1,18±0,24	1,35±0,26	0,01
C4 (g/L)	0,29±0,08	0,25±0,08	>0,05

Serum C3 ve C4 değerleri altta yatan kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre ayrı ayrı sınıflandırılarak değerlendirildiğinde, sağlıklı çocuklara göre serum C3 değeri için istatistiksel açıdan anlamlı olacak derecede düşük değerlerin ürolojik sorunlara ve glomerülonefrite bağlı kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda olduğu gözlemlendi. Benzer bir düşüklük kistik böbrek hastalıkları ve diğer nedenlere bağlı kronik böbrek hastalığı gelişen çocuklarda saptanmadı. Serum C4 değeri kronik böbrek hastalığı alt nedenlerine göre değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık gösterilemedi ($p>0,05$) (çizelge 4.11).

Çizelge 4.11. Altta yatan nedenlere göre kronik böbrek hastalıklı ve sağlıklı çocuklarda serum C3 ve C4 değerleri

	C3 (g/L)	C4 (g/L)
Ürolojik sorunlar	1,15±0,26*	0,29±0,09
Glomerülonefritler	1,19±0,26§	0,27±0,09
Kistik böbrek hastalıkları	1,22±0,16	0,30±0,07
Diğer kronik böbrek hastalığı nedenleri	1,23±0,09	0,31±0,06
Kontrol grubu	1,35±0,26	0,25±0,08

* $p=0,01$; § $p=0,03$

Serum C3 ve C4 değerleri kronik böbrek hastalığı evrelerine göre hasta çocuklarla sağlıklı çocuklar arasında da değerlendirildi. Serum C3 değerlerinin evre 3'ten itibaren istatistiksel

olarak anlamlı şekilde düşük olduğu ve evre 4 ve evre 5'te bu düşüşün arttığı gözlemlendi. Serum C4 değerinin de evre 5 hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu bulundu (çizelge 4.12).

Çizelge 4.12. Evrelerine göre kronik böbrek hastalıklı çocuklarda ve sağlıklı çocuklarda serum C3 ve C4 değerleri

Evre (GFR)	C3 (g/L)	C4 (g/L)
II (60-89 ml/dakika/1.73m ²)	1,29±0,18	0,26±0,07
III (59-30 ml/dakika/1.73m ²)	1,21±0,21*	0,27±0,08
IV (29-15 ml/dakika/1.73m ²)	1,16±0,19§	0,30±0,10
V (<15 ml/dakika/1.73m ²)	1,12±0,29†	0,32±0,08 [#]
Kontrol grubu	1,35±0,26	0,25±0,08

*p=0,03; §p=0,04; †p=0,01; #p=0,01

Serum C5a değeri açısından hasta (1612,90±1271,73 pg/ml) ve kontrol (1329,50±1092,99 pg/ml) grupları değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre incelendiğinde ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında glomerülonefritlere ve kistik böbrek hastalıklarına bağlı hastalığı olan çocuklarda C5a değerinin belirgin düzeyde yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05) (çizelge 4.13).

Serum C5aR1 değerinin de kronik böbrek hastalığı olan çocuklarla (12,25±9,11 ng/ml), sağlıklı çocuklar (11,87±7,75 ng/ml) arasında karşılaştırılması sonucunda anlamlı bir fark gösterilemedi (p>0,05). Kronik böbrek hastalığına neden olan alt gruplara göre incelendiğinde de anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (çizelge 4.13). Hasta grubundaki 6 çocuğun serum C5aR1 değerleri testin saptama aralığının alt sınırı olan 0,32ng/ml'nin altında olacak şekilde düşüktü. Bu hastalar son dönem böbrek hastalığını evresindeydiler. Kronik böbrek hastalığı nedenleri dördünde ürolojik sorunlar, birinde glomerülonefrit ve diğerinde kistik böbrek hastalığı idi.

Çizelge 4.13. Altta yatan nedenlere göre kronik böbrek hastalıklı ve sağlıklı çocuklarda serum C5a ve C5aR1 değerleri

	C5a (pg/ml)	C5aR1 (ng/ml)
Ürolojik sorunlar	1289,10±1090,05	12,12±7,78
Glomerülonefritler	2025,22±1336,67	11,60±8,47
Kistik böbrek hastalıkları	2091,75±1635,55	15,24±14,80
Diğer kronik böbrek hastalığı nedenleri	1033,55±855,98	9,85±4,43
Kontrol grubu	1329,50±1092,99	11,87±7,75

Serum C5 ve C5aR1 değerleri kronik böbrek hastalığı evrelerine göre hasta çocuklarla sağlıklı çocuklar arasında da değerlendirildi. Hem serum C5a hem de C5aR1 değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (çizelge 4.14).

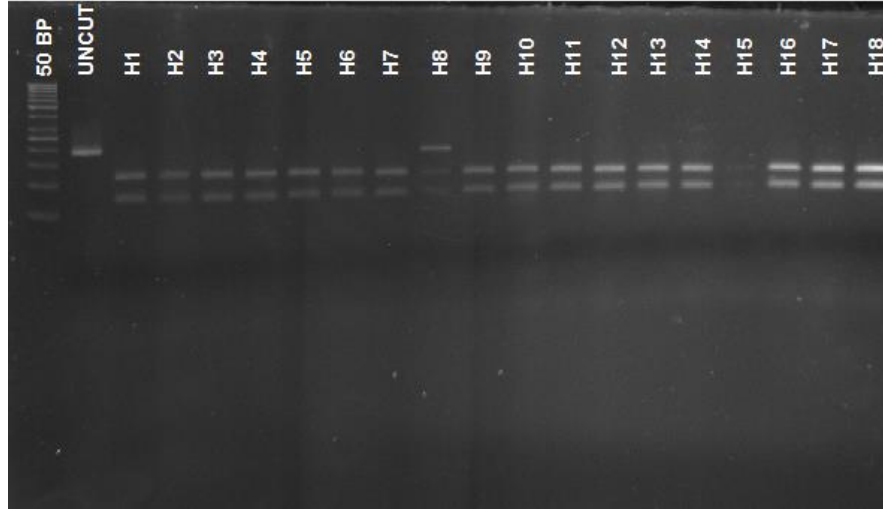
Çizelge 4.14. Evrelerine göre kronik böbrek hastalıklı çocuklarda ve sağlıklı çocuklarda serum C5a ve C5aR1 değerleri

Evre (GFR)	C5a (pg/ml)	C5aR1 (ng/ml)
II (60-89 ml/dakika/1.73m ²)	1172,53±1037,20	8,64±8,05
III (59-30 ml/dakika/1.73m ²)	1527,51±1387,25	15,41±7,29
IV (29-15 ml/dakika/1.73m ²)	1285,69±1177,68	8,95±8,56
V (<15 ml/dakika/1.73m ²)	2019,09±1980,92	11,33±11,05
Kontrol grubu	1329,50±1092,99	11,87±7,75

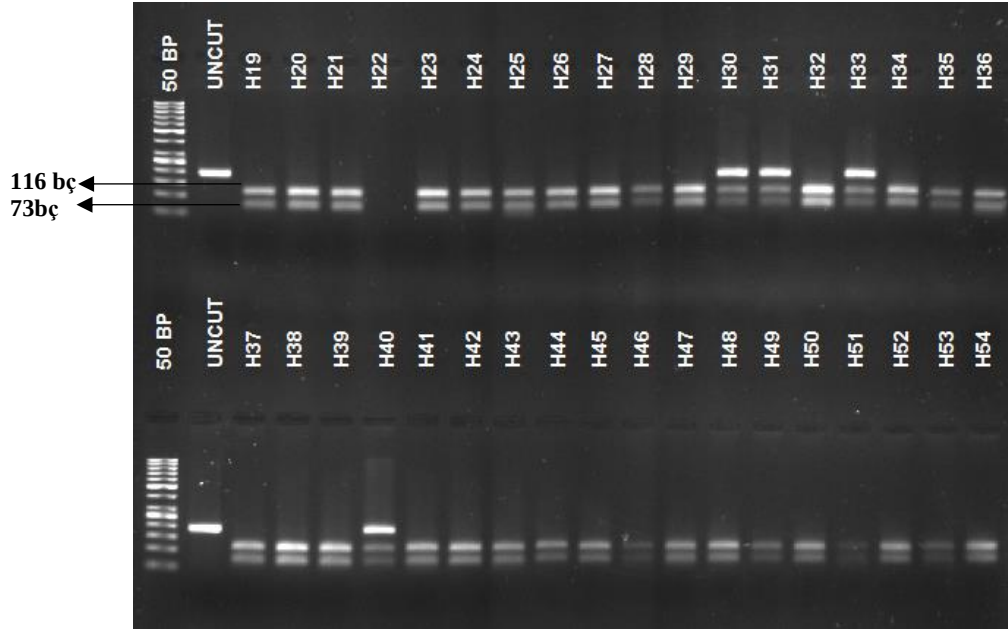
Hasta ve kontrol grupları C5aR1 450 C>T tek gen polimorfizmi açısından incelendiğinde her iki grupta da ağırlıklı olarak C5aR1 (450)CC homozigot genotipinin olduğu görüldü. Hasta grubunda hiç C5aR1 (450)TT homozigot genotipi yokken, kontrol grubunda sadece bir çocuk bu varyantı taşıyordu (çizelge 4.15) (resim 4.1).

Çizelge 4.15. Hasta ve kontrol gruplarına ait C5aR1 450 C>T tek gen polimorfizmi sonuçları

	C5aR1 450 C>T		
	CC (n) (%)	CT (n) (%)	TT (n) (%)
Hasta grubu	68 (%89,47)	8 (%10,53)	0 (%0,00)
Kontrol grubu	21 (%87,52)	2 (%8,32)	1 (%4,16)

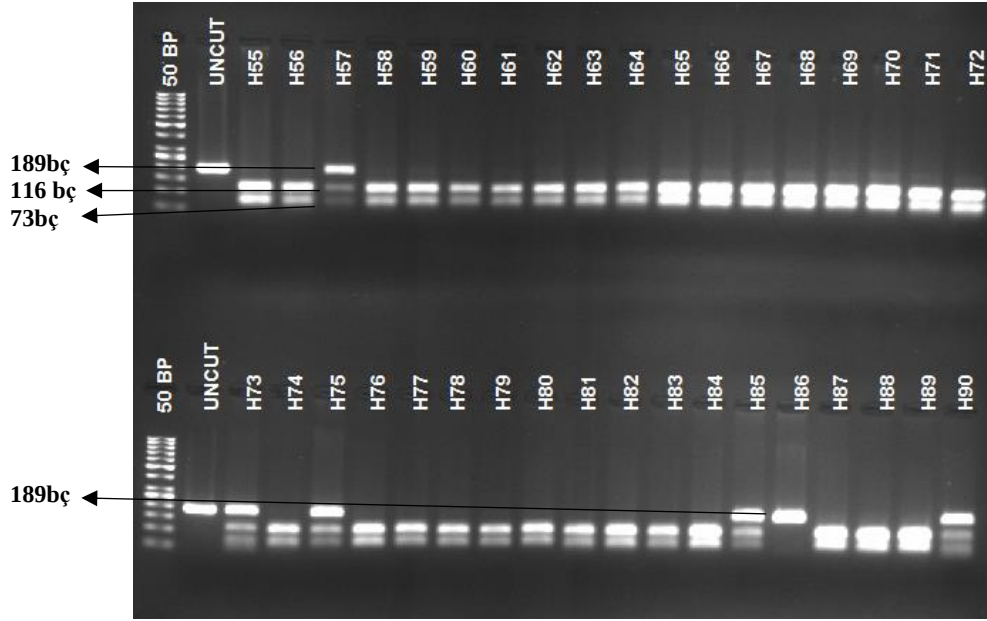


a

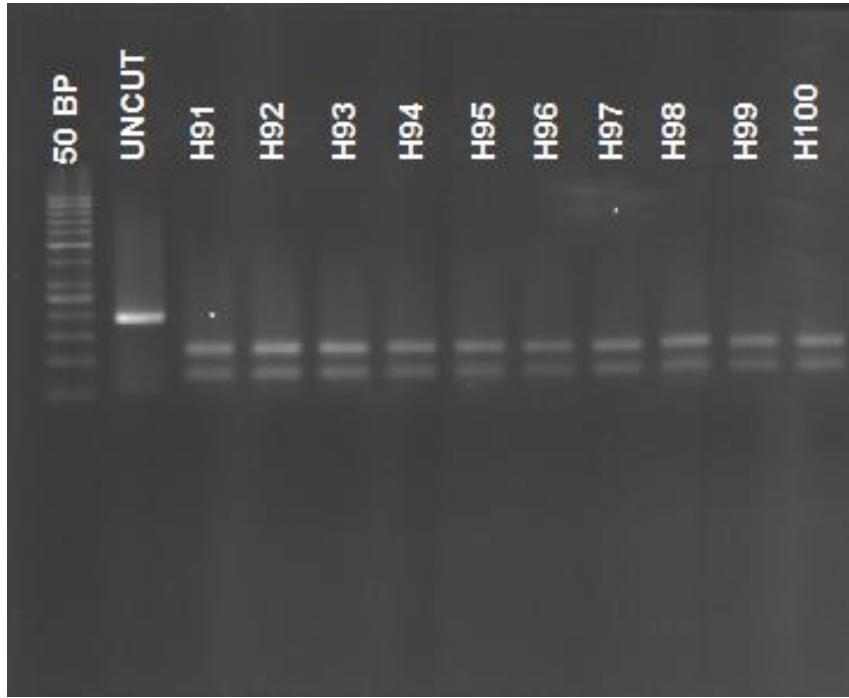


b

Resim. 4.1. C5aR1 450 C>T tek gen polimorfizmine ait hasta ve kontrol gruplarına ait enzim kesimi görüntüleri (a, b, c, d) H19: 116 bç +73 bç (CC: wild tip örnek). H57: 189 bç + 116 bç + 73 bç (CT: heterozigot tip örnek). H86: 189 bç (TT: homozigot / mutant tip örnek).



c



d

Resim. 4.1. (devam) C5aR1 450 C>T tek gen polimorfizmine ait hasta ve kontrol gruplarına ait enzim kesimi görüntüleri (a, b, c, d) H19: 116 bç +73 bç (CC: wild tip örnek). H57: 189 bç + 116 bç + 73 bç (CT: heterozigot tip örnek). H86: 189 bç (TT: homozigot / mutant tip örnek).

C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi için hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda Hardy-Weinberg eşitliği hesaplanarak toplum genelinden farklı olarak kronik böbrek hastalığı gelişimini kolaylaştırabilecek bir eşitlikten sapmanın olup olmadığı değerlendirildi.

Hem çalışma grubunun tamamı (X^2 : 1,2876; $p=0,52$) hem de hasta (X^2 :0,2345; $p=0,88$) ve sağlıklı (X^2 :4,9586; $p=0,08$) çocuklar ayrı ayrı değerlendirildiğinde Hardy-Weinberg eşitliğinden sapma yoktu.

Hasta ve sağlıklı çocuklarda C5aR1'e ait genotiplerin dağılımı benzer oranlarda idi (çizelge 4.15). C5aR1 (450)CC genotipi için hesaplanan olasılık oranı (OR): 3,18; %95 güven aralığı (CI): 0,06-165,44; $p=0,56$ bulundu. Bu değerler C5aR1 (450)CT genotipi için OR: 3,40; %95 CI: 0,05-219,13; $p=0,56$ ve C5aR1 (450)TT genotipi için OR:0,33; %95 CI: 0,002-52,56; $p=0,67$ saptandı. Her 3 genotip içinde elde edilen değerler istatistiksel açıdan anlamlı sınırlar içinde değildi. C5aR1 (450)CC ve C5aR1 (450)CT genotipleri için artmış olasılık oranları benzer bulundu. C5aR1 (450)TT genotipi için istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da olasılık oranı düşüktü ancak bu genotipi de sadece kontrol grubundaki bir çocuk taşıyordu. Hastaların altta yatan kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre C5aR1 (450) C>T için genotipleri ayrıca değerlendirildi (çizelge 4.16).

Çizelge 4.16. Altta yatan nedenlere göre kronik böbrek hastalıklı ve sağlıklı çocuklara ait C5aR1 450 C>T tek gen polimorfizmi sonuçları

	C5aR1 450 C>T		
	CC (n) (%)	CT (n) (%)	TT (n) (%)
Ürolojik sorunlar	28 (%84,84)	5 (%15,16)	0 (%0,00)
Glomerülonefritler	23 (%95,83)	1 (%4,17)	0 (%0,00)
Kistik böbrek hastalıkları	11 (%84,61)	2 (%15,39)	0 (%0,00)
Diğer kronik böbrek hastalığı nedenleri	6 (%100)	0 (%0,00)	0 (%0,00)
Kontrol grubu	21 (%87,52)	2 (%8,32)	1 (%4,16)

Ürolojik sorunlara ve kistik böbrek hastalıklarına bağlı kronik böbrek hastalığı gelişen çocukların C5aR1 genotiplerinin dağılımı sağlıklı çocuklardaki benzer oranlarda idi. Bununla birlikte glomerülonefritlere ve diğer nedenlere bağlı kronik böbrek hastalığı gelişen çocuklarda C5aR1 genotip dağılımı belirgin farklılık gösteriyordu (çizelge 4.16). Ürolojik sorunlara (X^2 : 0,2217; $p=0,89$) ve kistik böbrek hastalıklarına (X^2 : 0,0902; $p=0,95$) bağlı kronik böbrek hastalığı gelişen çocuklarda Hardy-Weinberg eşitliğinden sapma yoktu. Glomerülonefritlere (X^2 : 0,0108; $p=0,01$) bağlı kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda ise Hardy-Weinberg eşitliğinden sapma gösterildi. Diğer nedenlere bağlı kronik böbrek

hastalığı gelişen çocuklarda Hardy-Weinberg eşitliği bu grupta sadece C5aR1 (450)CC genotipinin bulunması nedeniyle değerlendirilemedi.

Ürolojik sorunlara bağlı kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda C5aR1 (450)CC genotipi için OR: 0,75; %95 CI: 0,01-39,56; $p=0,88$ ve C5aR1 (450)CT genotipi için OR: 2,2; %95 CI: 0,03-146,03; $p=0,71$ bulundu. Glomerülonefrit nedeni kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda C5aR1 (450)CC genotipi için OR: 1,09; %95 CI: 0,02-57,53; $p=0,96$ ve C5aR1 (450)CT genotipi için OR: 0,60; %95 CI: 0,01-49,45; $p=0,82$ idi. Kistik böbrek hastalığına bağlı kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda C5aR1 (450)CC genotipi için OR: 0,53; %95 CI: 0,01-28,76; $p=0,75$ ve C5aR1 (450)CT genotipi için OR: 1,00; %95 CI: 0,01-73,26; $p=1,00$ olarak saptandı. Diğer nedenlere bağlı kronik böbrek hastalığı olan çocuklar sadece C5aR1 (450)CC genotipini taşıyorlardı. Bu genotipi için OR: 0,30; %95 CI: 0,01-16,78; $p=0,55$ bulundu.

Sistemik immün-enflamasyon endeksi değerlerinin C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından hem çalışma grubunun tamamında hem de hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı değerlendirilmesi sonucunda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (çizelge 4.17).

Çizelge 4.17. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından hem çalışma grubunun tamamında hem de hasta ve kontrol gruplarında sistemik immün-enflamasyon endeksi değerleri

	C5aR1 450 C>T		
	CC	CT	TT
Tüm çalışma grubu	561,05±428,27	655,04±395,76	826,35±0,00
Hasta grubu	600,70±471,59	685,82±411,68	-
Kontrol grubu	444,49±190,56	531,92±430,52	826,35±0,00

Sistemik immün-enflamasyon endeksi değerlerinin C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından altta yatan kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre incelendiğinde de istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (çizelge 4.18).

Çizelge 4.18. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından altta yatan kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre sistemik immün-enflamasyon endeksi değerleri

	C5aR1 450 C>T		
	CC	CT	TT
Ürolojik sorunlar	553,07±469,23	647,77±319,83	-
Glomerülonefritler	668,66±508,75	206,22±0,00	-
Kistik böbrek hastalıkları	730,28±493,24	1020,76±561,78	-
Diğer KBH nedenleri	324,88±59,27	-	-
Kontrol grubu	444,49±190,56	531,92±430,52	826,35±0,00

C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP ile ilişkisi tüm çalışmaya katılanlar, hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı incelendi. Hem eritrosit sedimentasyon hızı hem de CRP değerleri açısından incelenen 3 grupta da kontrol grubunda C5aR1 (450)CC genotipi taşıyanların C5aR1 (450)CT genotipi taşıyanlara göre istatistiksel açıdan da anlamlı bulunan daha yüksek CRP değerleri dışında başka fark gösterilemedi ($p>0,05$) (çizelge 4.19).

Çizelge 4.19. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından hem çalışma grubunun tamamında hem de hasta ve kontrol gruplarında eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri

		C5aR1 450 C>T		
		CC	CT	TT
Tüm çalışma grubu	ESR (mm/saat)	11,54±1,32	10,30±2,99	2,00±0,00
	CRP (mg/L)	6,69±1,88	3,51±1,23	2,00±0,00
Hasta grubu	ESR (mm/saat)	12,51±11,66	12,12±9,80	-
	CRP (mg/L)	7,67±2,43	3,88±1,53	-
Kontrol grubu	ESR (mm/saat)	8,33±6,10	3,10±1,41	2,00±0,00
	CRP (mg/L)*	3,32±2,16	2,00±0,89	2,00±0,00

* $p=0,01$

C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP ile ilişkisi altta yatan kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre de incelendi. Bu gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (çizelge 4.20).

Çizelge 4.20. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından altta yatan kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri

		C5aR1 450 C>T		
		CC	CT	TT
Ürolojik sorunlar	ESR (mm/saat)	8,19±7,19	15,20±11,62	-
	CRP (mg/L)	5,53±1,49	4,50±2,50	-
Glomerülonefritler	ESR (mm/saat)	15,76±3,77	6,00±0,00	-
	CRP (mg/L)	10,85±6,86	2,60±0,00	-
Kistik böbrek hastalıkları	ESR (mm/saat)	14,13±13,52	7,50±2,12	-
	CRP (mg/L)	8,93±2,85	3,00±1,41	-
Diğer kronik böbrek hastalığı nedenleri	ESR (mm/saat)	17,50±15,24	-	-
	CRP (mg/L)	3,13±1,33	-	-
Kontrol grubu	ESR (mm/saat)	8,33±6,10	3,10±1,41	2,00±0,00
	CRP (mg/L)*	3,32±2,16	2,00±0,89	2,00±0,00

*p=0,01

Çalışmaya katılan tüm çocuklarda, hasta ve kontrol gruplarında C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin serum C3 ve C4 değerleri üzerine etkileri incelendi. Bu gruplarda C5aR1 (450)CC, C5aR1 (450)CT ve C5aR1 (450)TT genotipleri arasında serum C3 ve C4 değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (çizelge 4.21).

Çizelge 4.21. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından hem çalışma grubunun tamamında hem de hasta ve kontrol gruplarında serum C3 ve C4 değerleri

		C5aR1 450 C>T		
		CC	CT	TT
Hasta grubu	C3 (g/L)	1,19±0,24	1,12±0,23	-
	C4 (g/L)	0,28±0,08	0,34±0,11	-
Kontrol grubu	C3 (g/L)	1,40±0,22	1,07±0,33	0,83±0,00
	C4 (g/L)	0,26±0,08	0,22±0,08	0,17±0,00

C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin serum C3 ve C4 değerleri üzerine etkileri altta yatan kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre de değerlendirildi. Glomerülonefritlere bağlı kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda serum C4 değerinin istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde C5aR1 (450)CT genotipi taşıyanlarda C5aR1 (450)CC genotipi taşıyanlara

göre daha yüksek olduğu (* $p=0,02$) bulundu. Diğer gruplarda benzer bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (çizelge 4.22).

Çizelge 4.22. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından altta yatan kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre serum C3 ve C4 değerleri

		C5aR1 450 C>T		
		CC	CT	TT
Ürolojik sorunlar	C3 (g/L)	1,18±0,27	1,00±0,22	-
	C4 (g/L)	0,29±0,08	0,31±0,13	-
Glomerülonefritler	C3 (g/L)	1,18±0,26	1,30±0,00	-
	C4 (g/L)*	0,26±0,08	0,48±0,00	-
Kistik böbrek hastalıkları	C3 (g/L)	1,20±0,17	1,32±0,04	-
	C4 (g/L)	0,30±0,07	0,34±0,08	-
Diğer kronik böbrek hastalığı nedenleri	C3 (g/L)	1,23±0,09	-	-
	C4 (g/L)	0,31±0,06	-	-
Kontrol grubu	C3 (g/L)	1,40±0,22	1,07±0,33	0,83±0,00
	C4 (g/L)	0,26±0,08	0,22±0,08	0,17±0,00

Çalışmaya katılan tüm çocuklarda, hasta ve kontrol gruplarında C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin serum C5a ve C5aR1 düzeyleri ile ilişkisi incelendi. Bu gruplarda C5aR1 (450)CC, C5aR1 (450)CT ve C5aR1 (450)TT genotipleri arasında serum C5a ve C5aR1 değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (çizelge 4.23).

Çizelge 4.23. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından hem çalışma grubunun tamamında hem de hasta ve kontrol gruplarında serum C5a ve C5aR1 düzeyleri

		C5aR1 450 C>T		
		CC	CT	TT
Tüm çalışma grubu	C5a (pg/ml)	1602,02±1209,22	1173,96±1055,43	1448,00±0,00
	C5aR1 (ng/ml)	11,81±8,46	17,16±10,88	2,82±0,00
Hasta grubu	C5a (pg/ml)	1644,51±1341,82	1286,21±1051,79	-
	C5aR1 (ng/ml)	11,95±9,13	15,61±9,12	-
Kontrol grubu	C5a (pg/ml)	1380,45±1012,77	837,20±438,12	1448,00±0,00
	C5aR1 (ng/ml)	11,33±5,87	21,03±18,32	2,82±0,00

C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin serum C5a ve C5aR1 düzeylerine etkisi altta yatan kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre de incelendi. Bu gruplarda C5aR1 (450)CC, C5aR1 (450)CT ve C5aR1 (450)TT genotipleri arasında serum C5a ve C5aR1 değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (çizelge 4.24).

Hasta grubundaki serum C5aR1 değerleri testin saptama aralığının alt sınırı olan 0,32ng/ml'nin altında olan 6 çocuktan beşi C5aR1 (450)CC genotipini ve biri C5aR1 (450)CT genotipini taşıyordu. C5aR1 (450)CT genotipine sahip hastanın serum C5a düzeyi diğer 5 çocuğunkine göre nispeten yüksekti.

Çizelge 4.24. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi açısından altta yatan kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre serum C5a ve C5aR1 düzeyleri

		C5aR1 450 C>T		
		CC	CT	TT
Ürolojik sorunlar	C5a (pg/ml)	1242,92±1042,38	1600,80±1365,39	-
	C5aR1 (ng/ml)	11,46±7,30	15,94±10,49	-
Glomerülonefritler	C5a (pg/ml)	2096,02±1412,63	680,00±0,00	-
	C5aR1 (ng/ml)	11,45±8,69	14,29±0,00	-
Kistik böbrek hastalıkları	C5a (pg/ml)	2237,52±1730,97	-	-
	C5aR1 (ng/ml)	15,24±14,80	-	-
Diğer KBH nedenleri	C5a (pg/ml)	1033,55±855,99	-	-
	C5aR1 (ng/ml)	9,85±4,43	-	-
Kontrol grubu	C5a (pg/ml)	1380,45±1012,77	837,20±438,12	1448,00
	C5aR1 (ng/ml)	11,33±5,87	21,03±18,32	2,82

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı gün geçtikçe daha geniş kitleleri etkileyen, küresel bir sağlık problemidir. Neden olduğu komplikasyonlarla birlikte hastaların ve ailelerinin sosyo-ekonomik şartlarında ve yaşam kalitesinde belirgin bozulmalara neden olmaktadır. Sadece bireylerin ve çevrelerindeki hayatını etkilememekte dünya genelinde ülkelerin sağlık için harcadıkları kaynakların kullanımından da gün geçtikçe daha fazla pay almaktadır. Üstelik hastalık ilerledikçe, yeni komplikasyonlara yol açtıkça ve en sonunda böbrek yerine koyma tedavileri uygulandıkça sağlık bütçesinden harcanması gereken miktarlar da artmaktadır. Kronik böbrek hastalığından mustarip kişilerin sayısının da her geçen gün arttığı göz önüne alındığında bu kronik hastalık sağlık sisteminin etkin bir şekilde işletilebilmesi için de bir sorun teşkil etmektedir [72, 73]. Kronik böbrek hastalığının çocuklarda sebep olduğu komplikasyonlarının başında gelen büyüme gelişme geriliği çalışma grubumuzdaki hastalarda da belirgin şekilde mevcuttu. Hastalar ayrıca anemi, hiperpotasemi, asidoz, hiperparatiroidi, hipertansiyon gibi komplikasyonlar nedeniyle de tedavi alıyorlardı.

Ülkemizde kronik böbrek hastalığının insidansının yaklaşık olarak her bir milyon çocukta 10,8 çocuk olduğu bilinmektedir ve bu hastalık nedeniyle tedavisi devam eden hastaların sayısı ülkemizde de yıldan yıla artmaktadır. Bu alanda yapılan son ulusal çalışmada ürolojik sorunların çocukluk çağında gelişen kronik böbrek hastalıklarının yarısının nedeni olduğu bulunmuştur. Ürolojik sorunları sırasıyla glomerülonefritlerin ve kistik böbrek hastalıklarının izlediği saptanmıştır [18]. Çalışmamızda da benzer şekilde ürolojik sorunlar kronik böbrek hastalığı nedenleri arasında birinci sırada idi. Çalışma grubumuzda glomerülonefritler ve kistik böbrek hastalıkları, ürolojik sorunlardan sonra önde gelen kronik böbrek hastalığı nedenleri olarak saptandılar.

Kronik böbrek hastalığının gelişimi ve ilerlemesi pek çok etken ile ilişkilidir. Bu etkenlerden önlenabilir ve/veya tedavi edilebilir olanların belirlenmesi ve mümkünse bu etkenlerin ortadan kaldırılması veya etkilerinin azaltılması hastalığın gidişatının değiştirebilecektir. Kronik böbrek hastalığı altta yatan nedenden bağımsız enflamatuvar bir süreçtir. Kompleman sisteminin altta yatan nedenden ilişkisiz şekilde bu enflamatuvar sürecin farklı aşamalarında, farklı bileşenler ile etkin olduğu daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Birbirinden farklı hastalıklarda kompleman sisteminin etkinleşmesi, kompleman ilişkili

böbrek hasarı gelişimi ile sonuçlanabilir. Kompleman sisteminin düzenlenmesindeki sistemik sorunlar doğrudan böbrek hastalığı olarak yansıyabilir. Atipik hemolitik üremik sendrom, sistemik lupus eritematozus, C3 glomerülopati gibi böbreği tutan hastalıklar bu tip hastalıklar arasında sayılabilirler [4]. Atipik hemolitik üremik sendrom, komplemanın alternatif yolağının düzenlenmesindeki kusurlara bağlı olarak gelişmektedir. C3 glomerülopatide de komplemanın alternatif yolağının kontrolsüz şekilde aktive olması etkindir. Sistemik lupus eritematozus alevlenmeleri sırasında kompleman bileşenlerinden C1q ve C4'ün aşırı tüketimi ve eritrosit yüzeyindeki kompleman reseptörü 1'in salınımında azalma gelişmektedir. Kompleman reseptörü 1'in salınımının azalması nedeniyle dolaşımdaki immükompleksler temizlenememekte ve dokularda birikimleriyle hastalığın bulguları ortaya çıkmaktadır [4, 5]. Doğrudan komplemana bağlı olduğu bilinen böbrek hastalıklarında çalışmada değerlendirilen C5a ve C5aR1 düzeyleri de etkilenebileceğinden bu tip böbrek hastalıkları kökenli kronik böbrek hastalığı olan çocuklar çalışma grubuna dahil edilmemişlerdir.

Kompleman sistemini düzenleyen proteinlerin büyük bir kısmı bu görevi kompleman sisteminin C3 ve C5 proteinleri üzerinden yerine getirirler. Kompleman sisteminin bu iki parçası tüm sistemin düzenlenmesinin merkezinde yer alırlar. Kompleman sisteminin böbrek üzerine olan etkileri de özellikle kompleman sisteminin bu proteinleri ve bu proteinlerin reseptörlerinin üzerinden gerçekleşir [74]. Normal şartlarda C3aR ve C5aR1'in böbrek korteksinden salınımları düşük seviyede iken patolojik durumlarda bu salınım belirgin şekilde artar. Bu artış sonucu gelişen C3a ve C5a'nın uyardığı epitelyal mezenkimal dönüşüm renal fibrozis ile sonuçlanır. [67, 75, 76]. Yapılan bir hayvan deneyinde C5a'nın kaybı veya C5aR1 antagonisti kullanımının fibrozis derecesini azalttığı da gösterilmiştir [77]. C3a ve C5a uyarısıyla C3aR ve C5aR1'i salgılayan nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, makrofajlar ve mast hücreleri enflamasyonun olduğu bölgeye göç ederler [69, 78]. Enflamasyon uyarısı sırasında C5a'nın etkilerini baskılayan C5aR2'nin de nötrofillerden salınımının azaldığı gösterilmiştir [79]. Ayrıca C3aR ve C5aR1 uyarısının enflamasyonun geliştiği mikroçevrede CD8⁺T hücrelerde otokrin uyarı ile interlökin 10 salınımını baskılayarak IL10'un immün baskılayıcı etkilerinin de ortadan kalkmasına neden olduğu ortaya konulmuştur [78]. Tüm bu bilgiler ışığında bu 2 anafilatoksin ve reseptörleri hem böbrek hastalıklarının mekanizmalarının anlaşılması hem de tedavileri için son yıllarda çalışmaların odağına alınmışlardır. C5aR1'in etkinliğini değiştirebilen tek gen polimorfizmlerinin de enflamasyon düzeyinin değişmesinde etkin olabileceği düşünülerek

bu amaçla değerlendirilmişlerdir [69, 71, 80, 81]. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi özellikle böbrek ile ilişkili hastalıklarda bu açıdan önceki çalışmalarda incelenmiştir [69, 71, 82]. Çalışmamızda hem hasta hem de kontrol grubunda C5aR1 (450)CC genotipi baskın olarak bulundu. Artmış enflamasyonla ilişkili olduğu düşünülen C5aR1 (450)CT genotipi [69, 71] tüm çalışma grubunda %10 civarında saptandı. Kronik böbrek hastalığı gelişiminin kolaylaşması açısından risk faktörü olabilecek Hardy-Weinberg eşitliğinden sapma hem hasta hem de kontrol grubunda yoktu, her iki grupta da genotiplerin dağılımı dengeli idi. Benzer değerlendirme kronik böbrek hastalığına yol açan böbrek hastalıklarının alt grupları için de yapıldı. Ürolojik sorunlarla ve kistik böbrek hastalıkları ile ilişkili kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda dağılım genel gruba benzer olacak şekilde dengeli idi. Glomerülonefritlere bağlı kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda ise Hardy-Weinberg eşitliğinden C5aR1 (450)CC genotipi lehine sapma mevcuttu. Diğer kronik böbrek hastalıklarına bağlı kronik böbrek hastalığı gelişen çocuklarda ise C5aR1 (450)CC genotipi dışında genotip saptanmamıştı. Bu çocuklar çalışmanın en küçük grubunu oluşturuyorlardı, belki de bu nedenle gerekli dağılımı sağlayacak sayıya ulaşamadı. Bununla birlikte çalışma grubumuzda, hem glomerülonefritler hem de diğer kronik böbrek hastalığı nedenleri ile ilişkili böbrek hastalığı olan çocuklarda beklenenin aksine enflamasyon artışına yol açabilecek C5aR1 (450)CT genotipi varlığı daha az idi. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmine bağlı hem tüm hasta grubunda hem de kronik böbrek hastalığına yol açan alt gruplarda kronik böbrek hastalığı gelişimi olasılığı açısından artış saptanmadı. Çoklu etkenin ve farklı mekanizmaların etkisi altında, kişisel farklılıklara da bağlı olarak gelişen kronik böbrek hastalığının ortaya çıkmasında tek başına risk artışına yol açmasa da hem sistemik olarak hem de mikroçevrede meydana gelebilecek farklılıklarla bağışıklık sisteminin aktivasyonunun artmasına ve enflamasyon sürecini bu mikroçevrede tetikleyebileceği düşünülerek C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin sistemik enflamasyon belirteçleri ve C3, C4, C5a ve C5aR1 düzeyleri ile ilişkisi de incelendi.

Son dönemde enflamasyonla birlikte giden pek çok hastalıkta hastalığın aktivitesinin ve/veya gidişatının öngörülebilmesi için sistemik immün-enflamasyon endeksinin bir belirteç olarak başarılı şekilde kullanılabileceğine, hem yerel bağışıklık yanıtına hem de sistemik enflamasyona dair bilgi verebileceğine yönelik yayınlar yapılmıştır [83-86]. Çalışma grubumuzda da kronik böbrek yetmezliği olan çocukların sistemik immün-enflamasyon endeksi değerleri önceki çalışmaları doğrulayacak şekilde, kontrol grubundaki sağlıklı çocukların değerlerine göre anlamlı derecede artmış bulundu. Geçmiş çalışmalardan

birisinde sistemik immün-enflamasyon endeksinin böbrek kanserinin tedaviye yanıtının izleminde kullanılabileceği, bir diğerinde ise idrarda albümin atılımında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [87, 88]. Çalışma grubu, hastaların önemli bir kısmında altta yatan böbrek hastalıklarına bağlı proteinürinin olması ve hastaların bir kısmının da idrar çıkışının olmaması nedeniyle idrarda protein atılımı açısından benzer bir karşılaştırmanın yapılması açısından uygun değildi. Daha önce sistemik immün-enflamasyon endeksinin kronik böbrek hastalığı gelişimi ile ilişkisini gösteren bir çalışma olmasa da akut böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek yerine koyma tedavisi ihtiyacı açısından artmış sistemik immün-enflamasyon endeksinin bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir [89]. Çalışmamızda da sistemik immün-enflamasyon endeksinin özellikle böbrek yerine koyma tedavisine girmek üzere olan veya hali hazırda böbrek yerine koyma tedavileri ile izlemi yapılan, ileri evre (evre 4 ve evre 5) kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterildi. Sistemik immün-enflamasyon endeksi kullanılarak kontrast madde kullanımı sonrası oluşabilecek akut tübüler nekroza bağlı gelişebilecek akut böbrek yetmezliği gelişim riskinin öngörülebildiği bir çalışma da vardır [90]. Altta yatan nedenler de gelişim mekanizmalarına göre sistemik immün-enflamasyon endeksi etkileyebilirler. Çalışmamızdaki hastaların altta yatan nedenlere göre değerlendirilmesinde sistemik immün-enflamasyon endeksindeki artışın kistik böbrek hastalıkları ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu, ürolojik sorunlarla ve glomerülonefritlerle ilişkisinin ise olmadığı saptandı. Diğer böbrek hastalığı nedenlerine bağlı kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda ise kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterildi. Özellikle glomerülonefritlerin patogenezindeki enflamasyon düşünüldüğünde, bu hasta grubunda beklenen artış olmamıştı. Bu gruptaki ağırlıklı C5aR1 (450)CC genotipi varlığının da bu artışın olmamasında etkin olabileceği düşünüldü.

Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP çalışmada değerlendirilen diğer enflamasyon belirteçleri idi. Normal şartlarda negatif yüklü olan ve birbirini iten eritrositler sistemik enflamasyona bağlı ortaya çıkan fibrinojen, immünglobülin gibi akut faz proteinlerinin varlığında pozitif yüklenerek bir araya toplanır ve çökerler. Pentraksin ailesinden, kalıp tanıma proteini olan CRP ise enflamatuvar sitokinlere cevaben salgılanır ve komplemanın bağlanması ve fagositozda görev alır [91]. Çalışma grubunda da kronik böbrek hastalığı olan çocukların ESR ve CRP değerleri kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında daha yüksek saptandı. Tüm evrelerdeki kronik böbrek hastalığı olan çocukların ESR değerleri istatistiksel olarak da anlamlı olacak şekilde sağlıklı çocuklara göre yüksekti. Kronik böbrek

hastalığının altında yatan nedenlere göre kronik böbrek hastalığı olan çocuklar gruplanarak değerlendirildiğinde özellikle glomerülonefriti olan çocuklarda ESR değerleri istatistiksel açıdan da anlamlı olacak şekilde artmış bulundu. Bu durum hem eşlik eden kronik böbrek hastalığına bağlı enflamasyona hem de hipoalbuminemiye bağlı olarak glomerülonefritli çocuklarda gelişen aşırı ESR artışına [92] bağlanabilir. Kronik böbrek hastalığının evreleri ilerleyip, GFR düştükçe bu belirteçlerin düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir [91, 93]. Çalışma grubumuzda da hem önceki çalışmaları doğrulayan hem de sistemik immün-enflamasyon endeksi değerleriyle uyumlu olan, kronik böbrek hastalığının evresi ilerledikçe ESR ve CRP değerlerinin arttığı ve evre 4 ve evre 5'te istatistiksel açıdan da anlamlı olacak şekilde kontrol grubundaki sağlıklı çocuklara göre belirgin düzeyde yüksek olduğu görüldü. Sistemik immün-enflamasyon endeksi, ESR ve CRP değerlerindeki hem kontrol grubuna göre hasta grubundaki yüksekliklerin hem de hastalığın ilerleyen evrelerinde GFR azaldıkça artan değerlerinin çalışma grubundaki kronik böbrek hastalıklı çocuklarda süregiden ve evre ilerledikçe şiddeti artan sistemik enflamasyonu doğrulayan belirteçler oldukları düşünüldü. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi ile kronik böbrek hastalığı olan çocukların sistemik immün-enflamasyon endeksi değerleri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gösterilemese de hem hasta çocuklar hem de sağlıklı çocuklar grubunda gen polimorfizmi varlığında sistemik immün-enflamasyon endeksi değerlerinin arttığı gözlemlendi. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda C5aR1 (450)CT genotipi taşıyan çocuklarda C5aR1 (450)CC genotipi taşıyan çocuklara göre daha yüksek sistemik immün-enflamasyon endeksi ortalama değeri saptanmıştı. Hasta çocuklar kronik böbrek hastalığı nedenlerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde de benzer farklılıklar özellikle ürolojik sorunlara ve kistik böbrek hastalığına bağlı kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda saptandı. Sadece glomerülonefriti olan çocuklarda tam tersi değerlerle karşılaşıldı. Bu gruptaki C5aR1 (450)CC genotipi baskınlığının bu durumla ilişkili olabileceği düşünüldü. Özellikle sağlıklı çocuklarda sistemik immün-enflamasyon endeksi değeri ortalamalarının C5aR1 (450)CC genotipi taşıyan çocuklarda en düşük olduğu, C5aR1 (450)CT genotipi taşıyan çocuklarda hasta çocukların ortalamasına yaklaştığı, C5aR1 (450)TT genotipi varlığında ise ortada bir enflamasyon sebebi yokken de hasta çocukların ortalamasının çok üzerine çıktığı saptandı. Bu bulgular C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin sonucu gelişen C5aR1 (450)CT genotipinin sistemik enflamasyonda artışa yol açtığı teziyle uyumlu idi [69, 71]. Glomerülonefrite bağlı kronik böbrek hastalığı grubundaki uyumsuzluğun hem bu hasta grubunda altta yatan diğer enflamatuvar mekanizmalar nedeniyle olabileceği ve tek gen

polimorfizmi dışı mekanizmaların daha etkin olabileceği hem de bu gruptaki C5aR1 (450)CC genotipi baskınlığına bağlı olabileceğini düşünüldü.

C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi ile kronik böbrek hastalığı olan çocukların ESR ve CRP değerlerinin ilişkisi incelendiğinde C5aR1 (450)CC ve C5aR1 (450)CT genotipleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hem tüm çalışma grubunda hem de hasta ve kontrol gruplarında ESR ve CRP değerlerinin C5aR1 (450)CC genotipi taşıyanlarda C5aR1 (450)CT genotipi taşıyanlara göre hafifçe yüksek olduğu gözlemlendi. Bu yükseklik başkaca bir enflamasyon nedeninin olmadığı sağlıklı çocuklar grubunda CRP değerleri için istatistiksel açıdan da anlamlı bulundu. Mevcut değerler altta yatan kronik böbrek hastalığı sonuçlarına göre değerlendirildiğinde de benzer sonuçlara ulaşıldı. ESR ve CRP için elde edilen bu bulgular, C5aR1 (450)CT genotipinin geçmiş çalışmalarda artmış enflamasyondan sorumlu tutulduğu bulgularla [69, 71] çelişiyor gibi görünmekle birlikte bu değerleri etkileyebilecek tek gen polimorfizmi dışı diğer enflamasyon nedenlerinin bu farklılıkta etkin olabileceği düşünüldü.

Kompleman sisteminin kilit proteini ve pek çok glomerüler ve tübüler böbrek hastalığının gelişiminde rol oynayan C3'ün kronik böbrek hastalığının ortaya çıkışında ve gelişiminde de etkili olduğu bilinmektedir [94, 95]. Çalışma grubundaki tüm çocuklar serum C3 ve C4 düzeyleri açısından değerlendirildiler. Tüm çocukların serum C3 ve C4 düzeyleri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte hasta grubundaki çocukların serum C3 düzeyi ortalamaları sağlıklı çocuklarınkine göre anlamlı derecede düşük bulundu. Serum C4 değeri için benzer bir ilişki mevcut değildi. Serum C3 düzeyindeki anlamlı düşüklük ürolojik anomalilere ve glomerülofritlere bağlı kronik böbrek yetmezliği gelişen çocuklarda da gözlemlendi. Kronik böbrek hastalığının evrelerine göre incelendiğinde serum C3 düzeyindeki düşüşün evre 3'te başladığı ve evre ilerledikçe serum C3 düzeyinde düşüşün arttığı saptandı. Evre 5 kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda serum C4 düzeyinin de anlamlı şekilde arttığı bulundu. Diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda kompleman sisteminin aktivasyonunun da hastalığın böbrek tutulumu üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir [96]. Ayrıca bu hasta grubunda serum C3 düzeyindeki düşüşün daha ciddi böbrek yetmezliği gelişimi ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışma grubunda tam tersine artmış serum C4 düzeyinin de böbrek yetmezliğinin ilerlemesi ile ilişkisi olduğu saptanmıştır [97, 98]. Başka bir çalışmada da IgA nefropatili hastalarda serum C4 düzeyinin GFR ile negatif ilişkili olduğu ve yüksek serum C4 düzeylerinin tübülointerstisyel hasarda artış ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir [99]. Bizim bulgularımızda da, bu çalışmaların bulgularını doğrular nitelikte kronik böbrek hastalığının evresi ilerledikçe serum C3 düzeylerinde düşüşün arttığı ve son evrede serum C4 düzeyinin yükseldiği saptandı.

C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi ile serum C3 ve C4 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte hem tüm çalışma grubunda hem de hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı olacak şekilde C5aR1 (450)CT genotipi olan çocuklarda serum C3 düzeyinin C5aR1 (450)CC genotipi olan çocuklara göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda C5aR1 (450)TT genotipi taşıyan çocuğun serum C3 düzeyi kontrol grubundaki hem C5aR1 (450)CC genotipi hem de C5aR1 (450)CT genotipi taşıyan çocuklara göre daha düşüktü. Ayrıca kronik böbrek hastalıklı çocuklardan C5aR1 (450)CT genotipi taşıyanların serum C4 değerleri de C5aR1 (450)CC genotipi taşıyanlara göre daha yüksekti. Altta yatan kronik böbrek hastalıklarına göre değerlendirildiğinde ise glomerülonefritlere bağlı kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda C5aR1 (450)CT genotipi olan çocuklarda C5aR1 (450)CC genotipi olan çocuklara göre serum C4 değerinin istatistiksel açıdan da anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu bulundu. Bu bulgular da enflamasyona eğilimin arttığı C5aR1 (450)CT genotipi ile hastalığın ilerlemesinde etkin olan düşük serum C3 düzeyi ve yüksek serum C4 düzeyi birlikteliğini gösterdi.

Enfeksiyonlar ve enflamasyonla giden hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalarda serum C5a düzeylerinin de belirgin olarak arttığı gösterilmiştir [100, 101]. Ayrıca Covid-19 olgularında aralıklı değerlendirilen serum C5a düzeylerine göre daha yüksek değerlerde hastalığın akciğer bulgularının arttığı ve daha ciddi seyrettiği ortaya konulmuştur [102]. Çalışmamızda serum C5a düzeylerinin ortalaması hasta çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha yüksek olsa da bu yükseklikler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Kronik böbrek hastalığına yol açan altta yatan nedenlere göre değerlendirildiğinde yine istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da glomerülonefritlere ve kistik böbrek hastalıklarına bağlı kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda diğer hasta gruplarına ve kontrol grubuna göre serum C5a düzeyi ortalamaları 2 kat daha fazla idi. Evre 5 kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda da diğer evrelerdeki hasta çocuklara göre serum C5a düzeyi yaklaşık 2 kat yüksek bulundu. Bu bulgularla çalışmaya dahil edilen kronik böbrek hastalıklı çocukların serum C5a düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kronik enflamasyona işaret edecek şekilde yüksek olduğu düşünüldü. Evrelere göre değerlendirildiğinde sadece evre 5 kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda belirgin serum C5a düzeyi yükseklikleri mevcuttu. Bu alanda daha önce yapılmış bir

çalışmada da kronik böbrek hastalığı olanlarda serum C5a düzeyleri ile böbrek işlevleri ve GFR arasında bir ilişki gösterilememiştir [103]. Başka bir çalışmada da böbrek nakilli hastalarda C5a tek gen polimorfizmi ile serum C5a düzeyleri arasında ilişki saptanamamış ve bu durum C5a'nın daha çok yerel olarak, parakrin etki ile salınımına bağlanmıştır [81]. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi ile serum C5a düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tüm çalışma grubunda, hasta ve sağlıklı çocuklar gruplarında ayrı ayrı değerlendirildiğinde serum C5a düzeyi ortalamalarının beklenenin aksine C5aR1 (450)CC genotipi taşıyanlarda C5aR1 (450)CT genotipine sahip olanlara göre hafifçe daha yüksek olduğu gözlemlendi. Altta yatan kronik böbrek hastalığı nedeni glomerülonefritler olan çocuklarda ise C5aR1 (450)CC genotipi taşıyanlarda C5aR1 (450)CT genotipine sahip olanlara göre 3,5 kat yükseklik mevcuttu. Sadece ürolojik sorunu olanlarda serum C5a düzeyi C5aR1 (450)CT genotipi olanlarda C5aR1 (450)CC genotipi olanlara göre hafifçe artmıştı. Kronik böbrek hastalığı evreleri ve C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi ile serum C5a düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı olacak bir ilişkinin önceki çalışmalarda gibi saptanamamasının bu kompleman sistemi proteini ve reseptörünün böbrek üzerindeki etkilerinin daha çok mikroçevrede gelişen enflamasyona üzerinden ortaya çıkması ile ilgili olmasına bağlandı.

Serum C5aR1 düzeylerinin ortalaması hem kronik böbrek hastalığı olan hem de sağlıklı çocuklarda benzer bulundu. Altta yatan nedenlere ve kronik böbrek hastalığı evrelerine göre incelendiğinde de serum C5aR1 düzeyleri açısından bir fark bulunmadı. C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi ile serum C5aR1 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte serum C5aR1 düzeyi tüm çalışma grubunda ve kronik böbrek hastalıklı çocuklar grubunda C5aR1 (450)CT genotipi olanlarda C5aR1 (450)CC genotipi olanlara göre hafifçe artmıştı. Kontrol grubunda ise serum C5aR1 düzeyi C5aR1 (450)CT genotipi olanlarda C5aR1 (450)CC genotipi olanlara göre yaklaşık 2 kat kadar yüksekti. Ürolojik sorunlara ve glomerülonefritlere bağlı kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda da serum C5aR1 düzeyi C5aR1 (450)CT genotipi olanlarda C5aR1 (450)CC genotipi olanlara göre hafif artmış bulundu. Bu bulgular C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi sonucu ortaya çıkan C5aR1 (450)CT genotipinin C5aR1 salınımını arttırdığı öngörüsünü doğrular nitelikte bulundu.

Çalışmamızda serum C5a, C5aR1 düzeyleri ve C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi ile ilişkili istatistiki açıdan anlamlı olmasa da enflamasyona delil olabilecek bazı artmış değerler

saptandı. Beklenen artışların belirgin şekilde görülmemesinin kronik enflamasyonun yerel seviyede, mikroçevrede gelişmesi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu alandaki önceki çalışmalarda yerel kompleman üretiminin özellikle sistemik dolaşımdaki komplemanın kolayca ulaşamadığı bölgeler için çok önemli olduğu gösterilmiştir. Böbrek dokusunda glomerüllere kompleman sistemik dolaşımla rahatça ulaşabilirken fibrozisin geliştiği tübülointerstisyel alana sistemik kompleman ulaşımının kısıtlı olduğu bilinmektedir. Bu bölgede komplemanın yerel üretimi daha etkindir ve sistemik dolaşımdaki kompleman düzeyi ile tam olarak ilişkili değildir. Fizyolojik koşullarda komplemanın yerel üretimi ve aktivasyonu immünkomplekslerin ve apoptotik hücrelerin uzaklaştırılmasını sağlarken, kronik enflamasyon durumunda renal fibrozis ile sonuçlanabilir. Renal tübüler epitel hücreleri dışında bölgedeki bağışıklık sistemi hücrelerinde de C5a/C5aR1 uyarısı yerel olarak otokrin ve parakrin uyarılarla kronik enflamasyonu tetiklerler [81, 104-106].

Çalışmamızın bu mikroçevredeki olayları doğrudan gösterememesi ve serumdaki sistemik düzeyler üzerinden çalışma grubundaki hastaların değerlendirilmesi, bu çalışmanın en önemli sınırlamalarından birisidir. Ayrıca çalışmanın kesitsel niteliğinden dolayı her hastanın kronik böbrek hastalığının ilerleyen evrelerindeki sistemik enflamasyon belirteçleri, C3, C4, C5a ve C5aR1 düzeyleri ve C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin tüm bu değerler üzerindeki etkilerinin incelenememiş olması da çalışmanın bir diğer önemli sınırlamasıdır. C5aR1'e ait C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi dışında başka gen polimorfizmlerinin de varlığı bilinmektedir. Bu gen polimorfizmlerinin de çalışma grubundaki varlıklarının değerlendirilememiş ve birbirleriyle ilişkilerinin ve enflamasyon üzerine ayrı ayrı ve birlikte olan etkilerinin incelenememiş olması da çalışmanın bir başka sınırlamasıdır. Bu çalışmada dahil tek gen polimorfizmi için yapılan çalışmaların en önemli sınırlamalarından birisi de istatistiksel açıdan yeterli olsa da geniş toplum gruplarında bu değerlendirmelerin yapılamamasıdır. Bu çalışmanın hem daha geniş bir toplum grubunda yapılması hem de her evreden ve her kronik böbrek hastalığına yol açabilecek hastalık grubundan daha fazla katılımcının çalışmaya alınarak değerlendirilmesi çalışmanın bu açıdan sınırlılığını ortadan kaldıracaktır. Bu sınırlamalar nedeniyle bu çalışma bu alanda yapılacak çalışmaların bir ön çalışması olarak ele alınabilir.

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen bu çalışma C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda klinikte hastalık gelişimine etkilerinin incelendiği ve laboratuvarında enflamasyon belirteçleri, serum C3, C4, C5a, C5aR1 düzeyleri üzerine

etkilerinin değerlendirildiği taranan literatürde bilinen ilk çalışmadır. Sonuç olarak C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin doğrudan kronik böbrek hastalığı gelişimi için tek başına risk faktörü olabileceği gösterilememiş olsa da bu hastalarda gelişen kronik enflamasyonla ilişkili olabileceği, enflamasyon belirteçleri ve serum kompleman C3, C4, C5a ve C5aR1 düzeyleriyle ilişkisi olduğu ortaya konulmuştur. Bu alanda yapılacak daha geniş çalışmalar hem kronik böbrek hastalığı ile sonuçlanan renal fibrozis gelişiminin mekanizması ile ilgili daha fazla veri elde edilmesini hem de yeni tedavi stratejileri oluşturulmasını sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- ❖ Geçmiş yıllarda ülkemizde yapılmış çalışmalarla da uyumlu şekilde çalışma grubumuzda kronik böbrek hastalığının önde gelen nedenleri sırasıyla ürolojik sorunlar, glomerülonefritler ve kistik böbrek hastalıkları olarak saptandı.
- ❖ Kronik böbrek hastalığı olan çocukların sistemik immün-enflamasyon endeksi değerlerinde artış mevcuttu ve bu artış ileri evre kronik böbrek hastalığında daha belirgin olarak gözlemlendi.
- ❖ Serum C3 düzeyindeki evre 3 kronik böbrek hastalığından itibaren bir düşüşün başladığı ve evre ilerledikçe bu düşüşün arttığı saptandı.
- ❖ Evre 5 kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda serum C4 düzeyinin anlamlı şekilde arttığı gösterildi.
- ❖ Kronik böbrek hastalıklı çocukların serum C5a düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kronik enflamasyona işaret edecek şekilde yüksek olduğu saptandı. Özellikle evre 5 kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda belirgin serum C5a düzeyi yükseklikleri mevcuttu.
- ❖ Serum C5aR1 düzeylerinin açısından kronik böbrek hastalıklı ve sağlıklı çocuklar arasında fark yoktu.
- ❖ Hardy-Weinberg eşitliğinden sapma glomerülonefritler alt grubu dışında gösterilemedi.
- ❖ Çalışma grubumuzdaki çocuklar açısından C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin tek başına kronik böbrek hastalığı için risk faktörü olmadığı gösterildi.
- ❖ Daha önceki çalışmalarda kronik enflamasyonda artış ile ilişkilendirilen C5aR1 (450)CT genotipini taşıyan çocuklarda C5aR1 (450)CC genotipi taşıyan çocuklara göre daha yüksek sistemik immün-enflamasyon endeksi ortalama değerleri saptandı.
- ❖ Artmış enflamasyon ve böbrek hastalığı açısından kötü prognoz göstergesi olan serum C3 değerindeki düşüklüğün ve serum C4 değerindeki artışın artmış kronik enflamasyonla ilişkilendirilen C5aR1 (450)CT genotipini taşıyan çocuklarda daha belirgin olduğu gözlemlendi.
- ❖ Daha önceki çalışmaları doğrular nitelikte serum C5a düzeyi ile C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizmi arasında bir ilişki saptanmadı.
- ❖ Serum C5aR1 düzeyi C5aR1 (450)CT genotipi olanlarda C5aR1 (450)CC genotipi olanlara göre artmış bulundu.

- ❖ Çalışma grubunun boyutu, çalışmanın kesitsel olması, mikroçevrede gelişen olaylar hakkında bilgi vermemesi, sadece anlık ve sistemik düzeyle verilere ulaşılması, C5aR1'e ait diğer gen polimorfizmlerinin birlikte çalışılamaması bu çalışmanın sınırlamaları idi.
- ❖ Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin klinik gidişat ve laboratuvar değerleri üzerine olan etkilerinin incelendiği ilk çalışma olan çalışmamızda C5aR1 (450) C>T tek gen polimorfizminin kronik enflamasyon ile ilişkilendirilebileceği veriler elde edildi.
- ❖ Kompleman sisteminin, C5a ve reseptörünün ve bu reseptörde tek gen polimorfizmleri sonucu ortaya çıkabilecek işlevsel farklılıkların kronik böbrek hastalığının gelişiminde ve ilerlemesindeki etkilerinin incelenmesi ve bunlara dayanılarak yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ku E. and Harambat J. (2022). Epidemiology and management of chronic kidney disease in children. In F. Emma, S. L. Goldstein, A. Bagga, C. M. Bates, R. Shroff (Eds.), *Pediatric Nephrology*. Eighth Edition. Cham, Switzerland. Springer Nature, 1701-1716.
2. Wühl E. and Schnaper W. (2022). Progression of chronic kidney disease and nephroprotection in children. In F. Emma, S. L. Goldstein, A. Bagga, C. M. Bates, R. Shroff (Eds.), *Pediatric Nephrology*. Eighth Edition. Cham, Switzerland. Springer Nature, 1679-1700.
3. Murphy K. and Weaver C. (2017). The complement system and innate immunity. In *Janeway's Immunobiology* (Ninth edition). New York: Garland Science, 49-72.
4. Thurman J. M. (2020). Complement and the kidney: an overview. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 27(2): 86-94.
5. Kościelska-Kasprzak K., Bartoszek D., Myszkka M., Zabińska M., and Klinger M. (2014). The complement cascade and renal disease. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 62: 47-57.
6. Zhou W., Marsh J. E., and Sacks S. H. (2001). Intrarenal synthesis of complement. *Kidney International*, 59: 1227-1235.
7. Gao S., Cui Z. and Zhao M. (2020). The complement C3a and C3a receptor pathway in kidney disease. *Frontiers in Immunology*, 11: Article 1875.
8. Boor P., Konieczny A., Villa L., Schult A., Bücher E., Rong S., Kunter U., van Roeyen C. R. C., Polakowski T., Hawlisch H., Hillebrandt S., Lammert F., Eitner F., Floege J., and Ostendorf T. (2007). Complement C5 mediates experimental tubulointerstitial fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18: 1508-1515.
9. Martin I. V., Böhner A., Boor P., Shagdarsuren E., Raffetseder U., Lammert F., Floege J., Ostendorf T., and Weber S. N. (2018). Complement C5a receptors C5L2 and C5aR in renal fibrosis. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*, 314: F35-F46.
10. Furth S.L., Moxey-Mims M., and Ruebner R. (2015). Chronic kidney disease in children. In Kimmel P. and Rosenberg M. (Eds.) *Chronic Renal Disease*. Cambridge, Massachusetts, USA. Academic Press, Elsevier, 813-824.
11. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., Li Z., Naicker S., Plattner B., Saran R., Wang Y. M. A., and Yang C. W. (2013). Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*, 382: 260-272.

12. Chesnaye N.C., Schaefer F., Groothoff J.W., Bonthuis M., Reusz G., Heaf J.G., Lewis M., Maurer E., Paripovic D., Zagozdzon I., van Stralen K. J., and Jager K.J. (2016). Mortality risk in European children with end-stage renal disease on dialysis. *Kidney International*, 89: 1355-1362.
13. Mitsnefes M.M., Laskin B.L., Dahhou M., Zhang X., and Foster B.J. (2013). Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease, 1990-2010. *JAMA*, 8(309): 1921-1929.
14. Kaspar C.D.W., Bholah R., and Bunchman T.E. (2016). A review of pediatric chronic kidney disease. *Blood Purification*, 41: 211-217.
15. Chesnaye N. C., Schaefer F., Groothoff J.W., Caskey F. C., Heaf J. G., Kushnirenko S., Lewis M., Mauel R., Maurer E., Merenmies J., Shtiza D., Topaloglu R., Zaicova N., Zampetoglou A., Jager K. J., and van Stralen K. J. (2015). Disparities in treatment rates of paediatric end-stage renal disease across Europe: insights from ESPN/ERA-EDTA registry. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(8): 1377-1385.
16. Shahdadi H., Sheyback M., Rafiemanesh H., Balouchi A., Bouya S., and Mahmoudirad G. (2019). Causes of chronic kidney disease in Iranian children: a meta-analysis and systematic review. *Annals of Global Health*, 85(1): 34, 1-9.
17. Şirin A., Emre S., Alpay H., Nayır A., Bilge I., and Tanman F. (1995). Etiology of chronic renal failure in Turkish children. *Pediatric Nephrology*, 9: 549-552.
18. Bek K., Akman S., Bilge I., Topaloğlu R., Çalışkan S., Peru S., Cengiz N., and Söylemezoğlu O. (2009). Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatric Nephrology*, 24: 797-806.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group (2013). Definition and classification of CKD. In: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 3(1): 5-14.
20. Dyussenova S. B., Tukbekova B. T., Kizatova S. T., Korneyava E. A., Abisheva B. I., Kurilova V. V., Zhetpisbaewa R. E., Sarbankulova G. (2019). Early predictors and prognostication of children chronic kidney diseases in the conditions of environmental disability. *Revista Latinoamericana de Hipertension*, 14(3): 356-364.
21. Chadha V., Foster B. J., Mak R. H., and Warady B. A. (2022). Nutrition, growth, and development. In F. Emma, S. L. Goldstein, A. Bagga, C. M. Bates, R. Shroff (Eds.), *Pediatric Nephrology*. Eighth Edition. Cham, Switzerland. Springer Nature, 1717-1749.
22. Feneberg R., Schaefer F., and Veldhuis J. D. (2003). Neuroendocrine adaptations in renal disease. *Pediatric Nephrology*, 18(6): 492-497.

23. Mak R. H., Cheung W., Cone R. D., and Marks D. L. (2006). Mechanisms of disease: cytokine and adipokine signaling in uremic cachexia. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 2(9): 527-534.
24. Shroff R., Wesseling-Perry K., and Bacchetta J. (2022). Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). In F. Emma, S. L. Goldstein, A. Bagga, C. M. Bates, R. Shroff (Eds.), *Pediatric nephrology*. Eighth Edition. Cham, Switzerland. Springer Nature, 1751-1778.
25. Guzzo I. and Atkinson M. A. (2022). Anemia in chronic kidney disease. In F. Emma, S. L. Goldstein, A. Bagga, C. M. Bates, R. Shroff (Eds.), *Pediatric nephrology*. Eighth Edition. Cham, Switzerland. Springer Nature, 1779-1794.
26. Fishbane S. and Spinowitz B. (2018). Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: core curriculum 2018. *American Journal of Kidney Disease*, 71: 423-435.
27. Slickers J., Duquette P, Hooper S. R., and Gibson D. S. (2007). Clinical predictors of neurocognitive deficits in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 22: 565-572.
28. Buyan N., Türkmen M. A., Bilge I., Baskın E., Haberal M., Bilginer Y., Mir S., Emre S., Akman S., Ozkaya O., Fidan K., Alpay H., Kavukcu S., Sever L., Özçakar Z. B., and Dogrucan N. (2010). Quality of life in children with chronic kidney disease (with child and parent assessments). *Pediatric Nephrology*, 25: 1487-1496.
29. Ruiz-Ortega M., Rayego-Mateos S., Lamas S., Ortiz A., and Rodrigues-Diez R. R. (2020). Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 16: 269-288.
30. Humphreys B. D. (2018). Mechanisms of renal fibrosis. *Annual Review of Physiology*, 80: 309-326.
31. Singh B. M. K. and Mathew M. (2022). Epithelial-Mesenchymal Transition and its role in renal fibrogenesis. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 65: e22210260.
32. Seccia T., Caroccia B., Piazza M., and Rossi G. P. (2019). The key role of epithelial to mesenchymal transition (EMT) in hypertensive kidney disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20: 3567.
33. Burns W.C. and Thomas M. C. (2010). The molecular mediators of type 2 epithelial to mesenchymal transition (EMT) and their role in renal pathophysiology. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 12: e17, 1-18.

34. Sheng L. and Zhuang S. (2020). New insights into the role and mechanism of partial epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. *Frontiers in Physiology*, 11: article 569322, 1-11.
35. Menon M. C. and Ross M.J. (2016). Epithelial-to-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in renal fibrosis: a new twist on an old tale. *Kidney International*, 89: 263-266.
36. Cho M. H. (2010). Renal fibrosis. *Korean Journal of Pediatrics*, 53(7): 735-740.
37. Moeller M. J., Kramann R., Lammers T., Hoppe B., Latz E., Ludwig-Portugall I., Boor P., Floege J., Kurts C., Weiskirchen R., and Ostendorf T. (2022). New aspects of kidney fibrosis-from mechanisms of injury to modulation of disease. *Frontiers in Medicine*, 8: article 814497, 1-16.
38. Efstratiadis G., Divani M., Katsioulis E., and Vergoulas G. (2009). Renal fibrosis. *Hippokratia*, 13(4): 224-228.
39. Biancone L., David S., Della Pietra V., Montrucchio G., Cambi V., and Camussi G. (1994). Alternative pathway activation of complement by cultured human proximal tubular epithelial cells. *Kidney International*, 45: 451-460.
40. Murphy K. and Weaver C. (2017) The complement system and innate immunity. In: *Janeway's Immunobiology*. Ninth Edition. New York, United States of America, Garland Science, 49-73.
41. Abbas A. K., Lichtman A. H., and Pillai S. (2022). In: *Cellular and Molecular Immunology*. Tenth Edition. The complement system. Philadelphia, Pennsylvania, United States of America, Elsevier, 837-882.
42. Song D., Zhou W., Sheerin S. H., and Sacks S. H. (1998). Compartmental localization of complement component transcripts in the normal human kidney. *Nephron*: 78:15-22.
43. Koscielska-Kasprzak K., Bartoszek D., Myszkowski M., Zabinska M., and Klinger M. (2014) The complement cascade and renal disease. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 62: 47-57.
44. Andrighetto S., Leventhal J., Zaza G., and Cravedi P. (2019). Complement and complement targeting therapies in glomerular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20: 6336, 1-15.
45. Angeletti A., Reyes-BAhamonde J., Cravedi P., and Campbell K. N. (2017). Complement in non-antibody-mediated kidney diseases. *Frontiers in Medicine*, 4: article 99, 1-10.

46. Quigg R. J. (2003). Complement and the kidney. *Journal of Immunology*, 171: 3319-3324.
47. Mrug M., Zhou J., Woo Y., Cui X., Szalai A. J., Novak J., Churchill G. A., and Guay-Woodford L. M. (2008). Overexpression of innate immune response genes in a model of recessive polycystic renal disease. *Kidney International*, 73: 63-76.
48. Zhou J., Ouyang X., Schoeb T. R., Bolisetty S., Cui X., Mrug S., Yoder B. K., Johnson M. R., Szalai A. J., and Mrug M. (2012). Kidney injury accelerates cystogenesis via pathways modulated by heme oxygenase and complement. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23: 1161-1171.
49. Su Z., Wang X., Gao X., Liu Y., Pan C., Hu H., Beyer R. P., Shi M., Zhou J., Zhang J., Serra A. L., Wüthrich R. P., and Mei C. (2014). Excessive activation of the alternative complement pathway in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Journal of Internal Medicine*, 276: 470-485.
50. Naesens M., Li L., Ying L., Sansanwal P., Sigdel T. K., Hsieh S. C., Kambham N., Lerut E., Salvatierra O., Butte A. J., and Sarval M. M. (2009). Expression of complement components differs between kidney allografts from living and deceased donors. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20: 1839-1851.
51. Zhou W., Farrar C.A., Abe K., Pratt J. R., Marsh J. E., Wang Y., Stahl G. L., and Sacks S. H. (2000). Predominant role for C5b-9 in renal ischemia/reperfusion injury. *Journal of the Clinical Investigation*, 105: 1363-1371.
52. Pratt J. R., Basheer S. A., and Sacks S. H. (2002). Local synthesis of complement component C3 regulates acute renal transplant rejection. *Nature Medicine*, 8: 582-587.
53. Fearn A. and Sheerin N. S. (2015). Complement activation in progressive renal disease. *World Journal of Nephrology*, 4(1): 31-40.
54. David S., Biancone L., Caserta C., Bussolati B., Cambi V., and Camussi G. (1997). Alternative pathway complement activation induces proinflammatory activity in human proximal tubular epithelial cells. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 12: 51-56.
55. Zhou W., Marsh J. E., and Sacks S. H. (2001). Intrarenal synthesis of complement. *Kidney International*, 59: 1227-1235.
56. Li K., Patel H., Farrar C. A., Hargreaves R. E., Sacks S. H., and Zhou W. (2004). Complement activation regulates the capacity of proximal tubular epithelial cell to stimulate alloreactive T cell response. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15: 2414-2422.

57. Braun M. C., Reins R. Y., Li T., Hollmann T. J., Dutta R., Rick W. A., Teng B., and Ke B. (2004). Renal expression of the C3a receptor and functional responses of primary human proximal tubular epithelial cells. *Journal of Immunology*, 173: 4190-4196.
58. Tang Z., Lu B., Hatch E., Sacks S. H., and Sheerin N. S. (2009). C3a mediates epithelial-to-mesenchymal transition in proteinuric nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20: 593-603.
59. Huber-Lang M. S., Sarma J. V., McGuire S. R., Lu K. T., Padgaonkar V. A., Younkin E. M., Guo R. F., Weber C. H., Zuideweg E. R., Zetoune F. S., and Ward P. A. (2003). Structure-function relationships of human C5a and C5aR1. *Journal of Immunology*, 170: 6115-6124.
60. Gerard N. P. and Gerard C. (1991). The chemotactic receptor for human C5a anaphylatoxin. *Nature*, 349: 614-617.
61. Cain S. A. and Monk P. N. (2002). The orphan receptor C5L2 has high affinity binding sites for complement fragments C5a and C5a des-Arg. *Journal of Biological Chemistry*, 277: 7165-7169.
62. Fayyazi A., Scheel O., Werfel T., Schweyer S., Oppermann M., Götze O., Radzun H. J., and Zwirner J. (2000). The C5a receptor is expressed in normal renal proximal tubular but not in normal pulmonary or hepatic epithelial cells. *Immunology*, 99: 38-45.
63. Li R., Coulthard L. G., Wu M. C., Taylor S. M., and Woodruff T. M. (2013). C5L2: a controversial receptor of complement anaphylatoxin, C5a. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 27: 855-864.
64. Hillebrandt S., Wasmuth H. E., Weiskirchen R., Hellerbrand C. Keppeler H., Werth A., Schirin-Sokhan R., Wilkens G., Geier A., Lorenzen J., Köhl J., Gressner A. M., Matern S., and Lammert F. (2005). Complement factor 5 is a quantitative trait gene that modifies liver fibrogenesis in mice and humans. *Nature Genetics*, 37: 835-843.
65. Schmitt J., Roderfelt M. Sabrane K., Zhang P., Tian Y., Mertens J. C., Frei P., Stieger B., Weber A., Müllhaupt B., Roeb E., and Geier A. (2012). Complement factor C5 deficiency significantly delays the progression of biliary fibrosis in bile duct-ligated mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 418: 445-450.
66. Boor P., Konieczny A., Villa L., Schult A. L., Bücher E., Rong S., Kunter U., van Roeyen C. R., Polakowski T., Hawlisch H., Hillebrandt S., Lammert F., Eitner F., Floege J., and Ostendorf T. (2007). Complement C5 mediates experimental tubulointerstitial fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18: 1508-1515.
67. Liu F., Gou R., Huang J., Fu P., Chen F., Fan W. X., Huang Y. Q., Zang L., Wu M., Qiu H. Y. W., and Wei D. P. (2011). Effects of anaphylatoxin C3a, C5a on the tubular

- epithelial-myofibroblast transdifferentiation in vitro. *Chinese Medical Journal*, 124: 4039-4045.
68. Bozkaya Ö. G. (2009). Klinisyenler için mutasyon ve polimorfizm. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*, 18(2): 147-153.
 69. Günesacar R. Opelz G., Erken E., Döhler B., Ruhenstroth A., and Süsal C. (2015). Complement C5a receptor gene 450 C/T polymorphism in renal transplant recipients: association of the CT genotype with graft outcome. *Tissue Antigens*, 85: 104-107.
 70. Marceau F., Bachvarova M., Bergeron J., and Bachvarov D. R. (1999). Characterization of a polymorphism in the coding region of the human C5a anaphylatoxin receptor. *Immunogenetics*, 49: 618-619.
 71. Erken E., and Gunesacar R. (2010). Investigation of C5a receptor gene 450 C/T polymorphism in Turkish patients with familial Mediterranean fever. *Molecular Biology Reports*, 37: 273-276.
 72. Sundström J., Bodegard J., Bottmann A., Vervloet M. G., Mark P. B., Karasik A., Taveira-Gomes T., Botana M., Birkeland K. I., Thuresson M., Jager L., Sood M. M., VanPottelbergh G., and Tangri N. (2022). Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *The Lancet*, 20: 1-14.
 73. Betts K. A., Song J., Faust E., Yang K., Du Y., Kong S. X., and Singh R. (2012). Medical costs for managing chronic kidney disease and related complications in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *The American Journal of Managed Care*, 27: 369-374.
 74. Naik A. Sharma S., and Quigg R. J. (2013). Complement regulation in renal disease models. *Seminars in Nephrology*, 33(6): 575-585.
 75. Choudhry N., Li K., Zhang T., Wu K. Y., Song Y., Farrar C. A., Wang N., Liu C. F., Peng Q., Wu W., Sacks S. H., and Zhou W. (2016). The complement factor 5a receptor 1 has a pathogenic role in chronic inflammation and renal fibrosis in a murine model of chronic pyelonephritis. *Kidney International*, 90: 540-554.
 76. Welch T.R. Frenze M., Witte D., and Davis III A. E. (2002). C5a is important in the tubulointerstitial component of experimental immune complex glomerulonephritis. *Clinical and Experimental Immunology*, 130: 43-48.
 77. Sendler M., Beyer G., Mahajan U. M., Kauschke V., Maertin S., Schurmann C., Homuth G., Völker U., Völzke H., Halangk W., Wartmann T., Weiss F. U., Hegyi P., Lerch M. M., and Mayerle J. (2015). Complement component 5 mediates development of fibrosis,

- via activation of stellate cells, in 2 mouse models of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 149(3): 765-776.
78. Wang Y., Zhang H., and He Y.W. (2019). The complement receptors C3aR and C5aR are a new class of immune checkpoint receptor in cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 10, 1574.
 79. Apostolidou E., Kambas K., Chrysanthopoulou A., Kourtzelis I., Spetelas M., Ritis K., and Mitroulis I. (2012). Genetic analysis of C5a receptors in neutrophils from patients with familial Mediterranean fever. *Molecular Biology Reports*, 39: 5503-5510.
 80. Monk P. N., Scola A. M., Madala P., and Fairlie D. P. (2007). Function, structure and therapeutic potential of complement C5a receptors. *British Journal of Pharmacology*, 152: 429-448.
 81. Jeong J. C., Hwang Y. H., Kim H., Ro H., Park H. C., Kim Y. J., Kim M. G., Ha J. Park M. H., Chae D. W., Ahn C., and Yang J. (2011). Association of complement 5 genetic polymorphism with renal allograft outcomes in Korea. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26: 3378-3385.
 82. Michielsen L. A., van Zulien A. D., Muskens I. S., Verhaar M. C., and Otten H. G. (2017). Complement polymorphisms in kidney transplantation: critical in graft rejection? *American Journal of Transplantation*, 17: 2000-2007.
 83. Adanır H. ve Akıncıoğlu P. (2022). Sistemik immün-inflamasyon indeksinin ülseratif kolitteki önemi. *Dicle Tıp Dergisi*, 49(3): 521-528.
 84. Pricop M., Oncusa O., Talpos S., Urechescu H., and Bumbu B. A. (2022). The predictive value of systemic immune-inflammation index and symptom severity score for sepsis and systemic inflammatory response syndrome in odontogenic infections. *Journal of Personalized Medicine*, 12: 2026.
 85. Ye Z., Hu T., Wang J., Xiao R., Liao X., Liu M., and Sun Z. (2022). Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9: 933913.
 86. Zhong J.H., Huang D. H., and Chen Z. Y. (2017). Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(43): 75381-75388.
 87. Lolli C., Basso U., Derosa L., Scarpi E., Sava T., Santoni M., Crabb S. J., Massari F., Aieta M., Conteduca V., Maruzzo M., La Russa F., Wheeler M., Berardi R., Galli L., and De Giorgi U. (2016). Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Oncotarget*, 7(34): 54564-54571.

88. Qin Z., Li H., Wang L., Geng J., Yang Q., Su B., and Liao R. (2022). Systemic immune-inflammation index is associated with increased urinary albumin excretion: A population-based study. *Frontiers in Immunology*, 13: 863640.
89. Jia L., Li C., Bi X., Wei F., Meng J., Sun G., Yu H., Dong H., Li B., Cao Y., Wang L., and Jiang A. (2022). Prognostic value of systemic immune-inflammation index among critically ill patients with acute kidney injury: A retrospective cohort study. *Journal of Clinical Medicine*, 11:3978.
90. Gucun M., Akyuz O, Bayram E, and Cakmak E. O. (2021). Systemic immune-inflammation index is a novel marker to predict contrast-induced acute kidney injury. *Euroasian Journal of Medical Investigation*, 5(4): 435-440.
91. Khan F., Kapoor S., Rana J., and Kahn S. (2022). Evaluation of inflammatory markers in different stages of chronic renal disease. *Asian Journal of Medical Sciences*, 13(5): 100-107.
92. Abbag F. I., and Al Qahtani J. M. (2007). Extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate in children. *Annals of Saudi Medicine*, 27 (3): 175-178.
93. Lalramenga P. C., Gupta S., and Naveen P. (2019). Study of C-reactive protein significance in chronic kidney disease. *International Journal of Contemporary Medical Research*, 6(6): F22-F25.
94. Ibrahim S. T., Chinnadurai R., Ali I., Payne D., Rice G. I., Newman W. G., Algothary E., Adam A. G., and Kalra P. A. (2020). Genetic polymorphism in C3 is associated with progression in chronic kidney disease (CKD) patients with IgA nephropathy but not in other causes of CKD. *PLoS ONE*, 15(1): e0228101, 1-16.
95. Barbour T. D., Ling G. S., Ruseva M. M., Fossati-Jimack L., Cook H. T., Botto M., and Pickering M. C. (2016). Complement receptor 3 mediates renal protection in experimental C3 glomerulopathy. *Kidney International*, 89: 823-832.
96. Flyvbjerg A. (2017). The role of the complement system in diabetic nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, 13: 311-318.
97. Zhang J., Wang Y., Zhang R., Li H., Han Q., Guo R., Wang T., Li L., and Liu F. (2018). Implication of decreased serum complement 3 in patients with diabetic nephropathy. *Acta Diabetologica*, 55: 31-39.
98. Zhang J., Wang Y., Zhang R., Li H., Han Q., Wu Y., Wang S., Guo R., Wang T., Li L., and Liu F. (2019). Serum levels of immunoglobulin G and complement 3 differentiate non-diabetic renal disease from diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*, 56: 873-881.

99. Bi T., Zheng J., Zhang J., Yang L., Liu N., Yao L., and Liu L. (2019). Serum complement C4 is an important prognostic factor for IgA nephropathy: a retrospective study. *BMC Nephrology*, 20: 244, 1-8.
100. Zagraban B., Eilenberg W., Scheuba A., Klopff J., Brandau A., Story J., Dosch K., Hayden H., Domenig C. M., Fuchs L., Scherthaner R., Ristl R., Huk I., Neumayer C., and Brostjan C. (2021). Complement factor C5a is increased in blood of patients with abdominal aortic aneurysm and has prognostic potential for aneurysm growth. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 14: 761-769.
101. Ohta R., Torii Y., Imai M., Kimura H., Okada N., and Ito Y. (2011). Serum concentrations of complement anaphylatoxins and proinflammatory mediators in patients with 2009 H1N1 influenza. *Microbiology and Immunology*, 55: 191-198.
102. Senent Y., Inoges S., de Cerio A. L. D., Blanco A., Campo A., Carmona-Torre F., Sunsundegui P., Gonzalez-Martin A., Ajona D., Okroj M., Prosper F., Pio R., Yuste J. R., and Tavira B. (2021). Persistence of high levels of serum complement C5a in severe COVID-19 cases after hospital discharge. *Frontiers in Immunology*, 12: 767376, 1-9.
103. Yamane R., Yasuda Y., Oshima A., Suzuki Y., Kojima H., Kim H., Fukui S., Maruyama S., Ito Y., Mizuno M. (2023) Serum and plasma levels of Ba, but not those of solubleC5b-9, might be affected by renal function in chronic kidney disease patients. *BMC Nephrology*, 24: 26, 1-10.
104. Li K., Sacks S. H., and Zhou W. (2007). The relative importance of local and systematic complement production in ischaemia, transplantation and other pathologies. *Molecular Immunology*, 44: 3866-3874.
105. Niyonzima N., Rahman J., Kunz N., West E. E., Freiwald T., Desai J. V., Merle N. S., Gidon A., Sporsheim B., Lionakis M. S., Evensen K., Lindberg B., Skagen K., Skjelland M., Singh P., Haug M., Ruseva M. M., Kolev M., Bibby J., Marshall O., O'Brien B., Deeks N., Afzali B., Clark R. J., Woodruff T. M., Pryor M., Yang Z. H., Remaley A. T., Mollnes T. E., Hewitt S. M., Yan B., Kazemian M., Kiss M. G., Binder C. J., Halvorsen B., Espevik T., and Kemper C. (2021). Mitochondrial C5aR1 activity in macrophages controls IL-1 β production underlying sterile inflammation. *Science Immunology*, 24(6): 66, eabf2489.
106. Strainic M. G., Liu J., Huang D., An F., Lalli P. N., Muqim N., Shapiro V. S., Dubyak G. R., Heeger P. S., and Medof M. E. (2008). Locally produced complement fragment C5a and C3a provide both costimulatory and survival signals to naïve CD4⁺ T cells. *Immunity*, 28(3): 425-435.

EKLER

EK-1. Etik kurul onamı

Sayı 16 Tarih: 09.07.2021

Konu: Toplantı Kararları

Sayın Prof. Dr. Aysegül Atak Yücel

Proje Yürütücüsü

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28 Haziran 2021 tarihinde yapıldığı toplantı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim

Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN
GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı |

EK-1.(devam) Etik kurul onamı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Böbrek Hastalığının Gelişimi ve İlerlemesinde Kopleman Reseptörlerinin Gen Polimorfizmlerine Bağlı İşlevsel Farklılıkların Rolü					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ayşegül ATA K YÜCEL					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İmmünoloji Anabilim Dalı / GÜTF					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Doç. Dr. Kaan Gülleroğlu, Prof. Dr. Sıdıka Esra Baskın, Prof. Dr. Feride İffet Şahin					
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalde yapılacak araştırmalar-Doktora tezi					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09.06.2021	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	09.06.2021	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ			☒			
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU			☐			
	DİĞER			☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 590		Toplantı tarihi: 28.06.2021				
	Kronik Böbrek Hastalığının Gelişimi ve İlerlemesinde Kopleman Reseptörlerinin Gen Polimorfizmlerine Bağlı İşlevsel Farklılıkların Rolü başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi	Katılım	İmza	
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : GÜLLEROĞLU, Kaan Savaş
Uyruğu : T. C.

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet yılı
Doktora	Gazi Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü/İmmünoloji Anabilim Dalı	Devam ediyor
Tıpta yandal uzmanlık	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı	2012
Tıpta uzmanlık	Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	2006
Lisans	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	2000
İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2021-Devam ediyor	Başkent Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A. D. Çocuk Nefrolojisi B.D.	Profesör Doktor
2015-2021	Başkent Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A. D. Çocuk Nefrolojisi B.D.	Doçent Doktor
2014-2015	Başkent Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A. D. Çocuk Nefrolojisi B.D.	Dr. Öğretim Üyesi
2012-2014	Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefrolojisi Kliniği	Uzman Doktor
2008-2012	Başkent Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A. D. Çocuk Nefrolojisi B.D	Araştırma Görevlisi
2007-2008	Diyarbakır Asker Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği	Uzman Doktor

2006-2007	Bilecik Bozüyük Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği	Uzman Doktor
2001-2006	Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dili

Fransızca, İngilizce

Yayınlar

1. Gülleroğlu K. S., Baskın S. E., Özdemir B. H., Moray G., Haberal M. (2021). Clinical impact of complement deposition findings on biopsies in acute rejection episodes of pediatric renal transplant patients. *Transplant Immunology*, Doi: 10.1016/j.trim.2021.101466
2. Gülleroğlu K. S., Baskın S. E., Akdur A., Moray G., Haberal M. (2021). Association of Calculated Area under the Curve or Cyclosporine C0 and C2 Level Monitoring in Pediatric Renal Transplant Patients. *International Journal of Transplantation Research and Medicine*, 7, Doi: 10.23937/2572-4045.1510061
3. Fidan H. K., Gülleroğlu K. S., Atak Yücel A. (2020). Covid-19 and Immune Response in Transplantation Patients. *İmmunoloji ve Covid-19*, 1. Baskı, Ankara, Türkiye Klinikleri: 112-116.
4. Gülleroğlu K. S., Baskın S. E., Kırnap M., Uslu N., Moray G., Haberal M. (2020). Lower urinary tract dysfunction and pediatric renal transplant. *Experimental and Clinical Transplantation*, Doi: 10.6002/ect.TOND-TDTD2019.O21
5. Gülleroğlu K. S., Baskın S. E., Özdemir B. H., Moray G., Haberal M. (2020). Recurrence and outcomes of complement-related renal disease after pediatric renal transplantation. *Experimental and Clinical Transplantation*, Doi: 10.6002/ect.TOND-TDTD2019.P28
6. Gülleroğlu K. S., Baskın S. E., Moray G., Özdemir B. H., Arslan A. H., Haberal M. (2016). Rituximab Therapy and Infection Risk in Pediatric Renal Transplant Patients. *Experimental and Clinical Transplantation*, 14, Doi: 10.6002/ect.2014.0156
7. Gülleroğlu K. S., Baskın S. E., Moray G., Haberal M. (2016). Low Grade Persistent Hyperparathyroidism after Pediatric Renal Transplant. *Experimental and Clinical Transplantation*, 14, Doi: 10.6002/ect.2014.0157
8. Gülleroğlu K. S., Baskın S. E., Aydın E., Özlüoğlu L., Moray G., Haberal M. (2015). Hearing status in pediatric renal transplant recipients. *Experimental and Clinical Transplantation*, 13, Doi: 10.6002/ect.2014.0158

9. Gülleroğlu K. S., Aydoğ Ö., Akyüz S. G., Özbek N. Y., Baskın S. E. (2015). Wolfram Syndrome Accompanied by Predisposition to Thrombosis. *Turkish Journal of Pediatric Disease*, Doi: 10.12956/tjpd.2015.124
10. Gülleroğlu K. S., Yazar B., Sakallı H., Özdemir B. H., Baskın S. E. (2014). Clinical importance of mean platelet volume in children with nephrotic syndrome. *Renal Failure*, 36(5): 663-665, Doi: 10.3109/0886022X.2014.883931
11. Gülleroğlu K. S., Baskın S. E., Bayrakçı U. S., Akdur A., Moray G., Haberal M. (2014). Early Proteinuria After Renal Transplantation and Allograft Outcomes. *Transplantation Proceedings*, 46(46): 141-144, Doi: 10.1016/j.transproceed.2013.06.022
12. Gülleroğlu K. S., Baskın S. E., Gülleroğlu N. B. (2014). Atypical hemolytic uremic syndrome. *OA Nephrology Journal*, 2(1): 3.
13. Gülleroğlu K. S., Gülleroğlu N. B., Baskın S. E. (2014). Nutcracker syndrome. *World Journal of Nephrology*, 3(4): 277-281, Doi: 10.5527/wjn.v3.i4.277
14. Gülleroğlu K. S., Bayrakçı U. S., Tulgar Kınık S., Uslu N., Ok Atılğan A., Sarıalioğlu F., Baskın S. E. (2014). Neuroblastoma accompanied by hyperaldosteronism. *Journal of Renal Injury Prevention*, 3: 79-82, Doi: 10.12861/jrip.2014.23
15. Gülleroğlu K. S., Baskın S. E., Bayrakçı U. S., Aydoğan M., Alehan F., Kantar A., Karakayalı F., Moray G., Haberal M. (2013). Neurocognitive Functions in Pediatric Renal Transplant Patients. *Transplantation Proceedings*, 45: 3511-3513.
16. Gülleroğlu K. S., Baskın S. E., Bayrakçı U. S., Turan M., Özdemir B. H., Moray G., Karakayalı H., Haberal M. (2013). Antibody-Mediated Rejection and Treatment in Pediatric Patients: One Center's Experience. *Experimental and Clinical Transplantation*, 11(5): 404-407, Doi: 10.6002/ect.2012.0242
17. Gülleroğlu K. S., Fidan H. F., Hançer V. S., Bayrakçı U. S., Baskın S. E., Söylemezoğlu H. O. (2013). Neurologic involvement in atypical hemolytic uremic syndrome and successful treatment with eculizumab. *Pediatric Nephrology*, 28(5): 827-830.
18. Gülleroğlu K. S., Baskın S. E., Bayrakçı U. S., Aydın E., Özlüoğlu L., Moray G., Haberal M. (2013). Sudden Hearing Loss Associated With Tacrolimus After Pediatric Renal Transplant. *Experimental and Clinical Transplantation*, 11(6): 562-4, Doi: 10.6002/ect.2012.0241
19. Gülleroğlu K. S., Gülleroğlu N. B. (2013). Mineral and Bone Disease in African Renal Failure Patients. *Nephro-Urology Monthly*, 5(2): 779-80, Doi: 10.5812/numonthly.9476
20. Gülleroğlu K. S., Olgaç M. A. B., Bayrakçı U. S., Erdoğan Ö., Tulgar Kınık S., Baskın S. E. (2012). Hyperprolactinemia as a Rare Cause of Hypertension in Chronic Renal Failure. *Renal Failure*, 34(6): 792-794, Doi: 10.3109/0886022X.2012.672313



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..