



Zor Olgular ile Kronik Böbrek Hastalıkları Kursu

22-23 Haziran 2018 / Titanic Business Kartal, İstanbul

KRONİK BÖBREK HASARI OLAN PREDİYALİZ EVRE ÇOCUKLARDA PROGRESYON

İlknur Girişgen
Pamukkale Üniversitesi
Çocuk Nefroloji BD



ÇOCUKLARDA KRONİK BÖBREK HASARI (KBH)

- Böbrek fonksiyonlarının;
 - **ilerleyici** (progressif)
 - **geri dönüşümsüz** (irreversibl)
 - **uzun süreli** kaybı



ÇOCUKLARDA KRONİK BÖBREK HASARI

En az biri, en az 3 ay

Albüminüri (AER ≥ 30 mg/24 saat; ACR ≥ 30 mg/gr)

İdrar sediment anormallikleri

Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler

Histolojik olarak saptanmış anormallikler

Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler

Böbrek nakli hikâyesi

GFH azalması

GFH < 60 ml/dk/1,73 m² (GFH kategorisi G3a-G5)



ÇOCUKLARDA KRONİK BÖBREK HASARI EVRELEME

GFH KATEGORİ	GFH (ml/dk/1,73 m ²)	İSİMLENDİRME
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafifçe azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği



KRONİK BÖBREK HASARI EVRELEME

				Albüminüri Kategorileri (Alb mg/g Cr)		
				A1	A2	A3
				Normal-Hafif artmış	Orta derecede artmış	Ağır derecede artmış
				< 30	30-300	> 300
GFR Kategorileri (mg/dk/1.73 m ²)	G1	Normal yada yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta azalmış	45-59			
	G3b	Orta-ağır azalmış	30-44			
	G4	Ağır azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Düşük risk;

Orta derecede risk;

Yüksek risk;

Çok yüksek risk



Türkiye ÇOCUKLARDA KBH PREVALANSI

Nephrol Dial Transplant (2012) 27 (Supple 3): iii146–iii151
doi: 10.1093/ndt/gfs366

NDT
Nephrology Dialysis Transplantation

Original Article

Chronic renal disease in children aged 5–18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study

Oguz Soylemezoglu¹, Ali Duzova², Fatos Yalçinkaya³, Turgay Arınsoy⁴ and Gültekin Süleymanlar⁵

- 3622 çocuk-3079 GFH hesaplanmış.
- GFR <90ml/1.73m²/dk % 3.47
- GFR <75ml/1.73m²/dk % 0.94 (Evre 3-5 KBH)



Türkiye ÇOCUKLARDA KBH ETYOLOJİSİ

Pediatr Nephrol (2009) 24:797–806
DOI 10.1007/s00467-008-0998-4

ORIGINAL ARTICLE

Chronic kidney disease in children in Turkey

Kenan Bek • Sema Akman • İmay Bilge •
Rezan Topalođlu • Salim Çalıřkan • Harun Peru •
Nurcan Cengiz • Ođuz Söylemezođlu

ÜROLOJİK PROBLEMLER

%50

VUR %18.5

OBSTRUKTİF ÜROPATİ %10.7

NÖROJEN MESANE %15

**KİSTİK
HASTALIKLAR
%12.6**

**PRİMER
GLOMERULONEFRİTLER
%11.4**



REGISTRY 2016-TND VERİLERİ

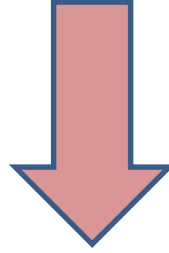
2016 yılı içinde ilk RRT başlayan insidan hastaların etyolojiye göre dağılımı

	n	%
Primer glomerülonefrit	51	20.8
VUR ve tekrarlayan İYE	40	16.3
Doğumsal ürolojik anomaliler (VUR dışı)	26	10.6
Kistik böbrek hastalığı	20	8.1
Nörojenik/non-nörojenik mesane	18	7.3
Renal hipoplazi-displazi	18	7.3
Taş hastalığı	6	2.4
Sekonder glomerulonefrit	5	2
Amiloidoz	2	1
Diğer	38	16
Etyolojisi bilinmeyen	21	8.5
Toplam	245	100

KRONİK BÖBREK HASARINDA PATOGENEZ- PROGRESYON-PROGRESYONU DURDURMA



- Kronik böbrek hasarı



- Son dönem böbrek yetmezliği

Altta yatan hastalıktan bağımsız



KRONİK BÖBREK HASARINDA PATOGENEZ

Fonksiyonel adaptasyon

- Sıçanlarda 5/6 nefrektomi modeli
- Artmış sistemik kan basıncı-Glomerular filtrasyon hızında artış



- İntraglomerular basınç artışı
Renal Plazma kan akımında artış



- Glomerular hipertrofi



KRONİK BÖBREK HASARINDA PATOGENEZ

Yapısal adaptasyon

- Epitel hücre hasarı (visseral epitel)
 - Mezangial matriks genişlemesi
 - Endotel hücre hasarı-trombus oluşumu
- ↓
- Proteinüri----Fokal segmental glomeruloskleroz

Tübüler atrofi

İnterstisyel fibrozis

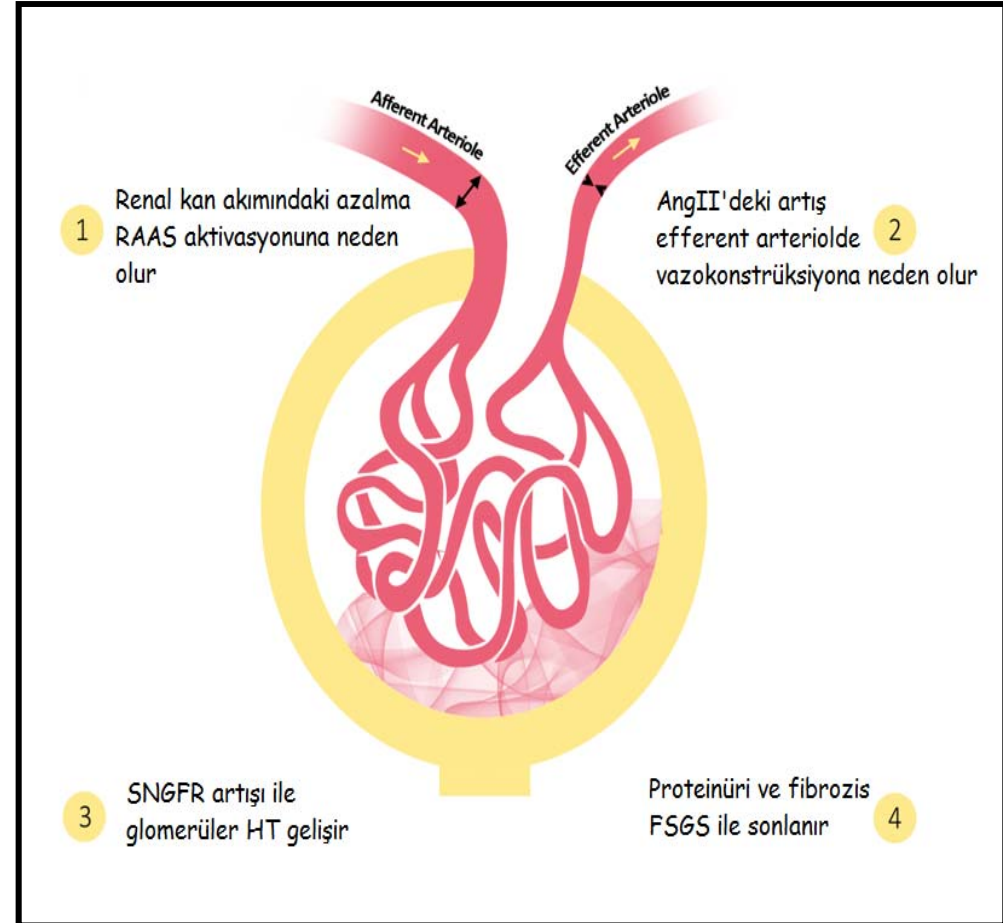
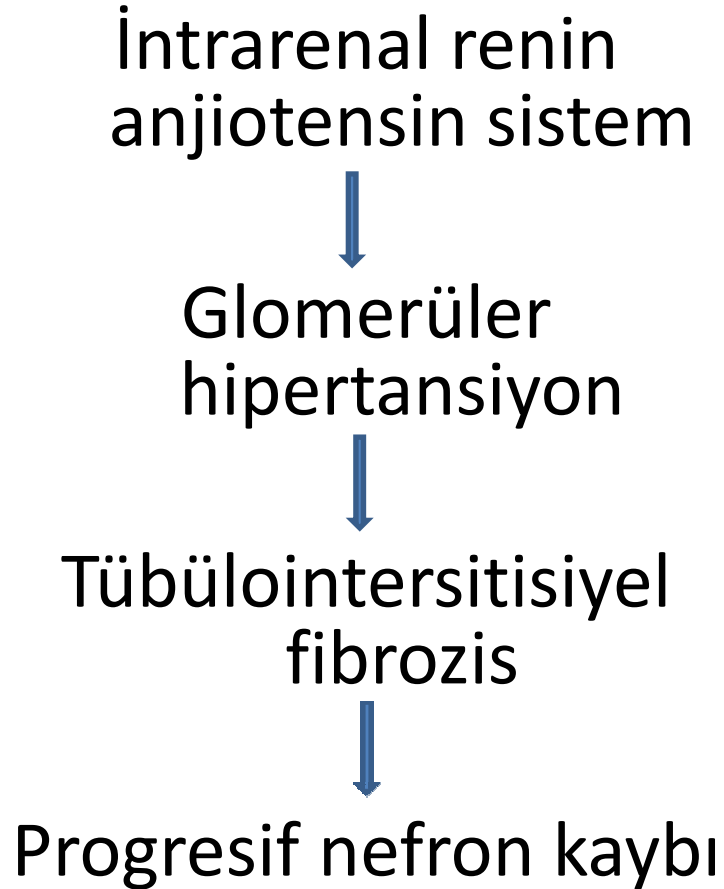


KRONİK BÖBREK HASARI PROGRESYONUNDA RİSK FAKTÖRLERİ

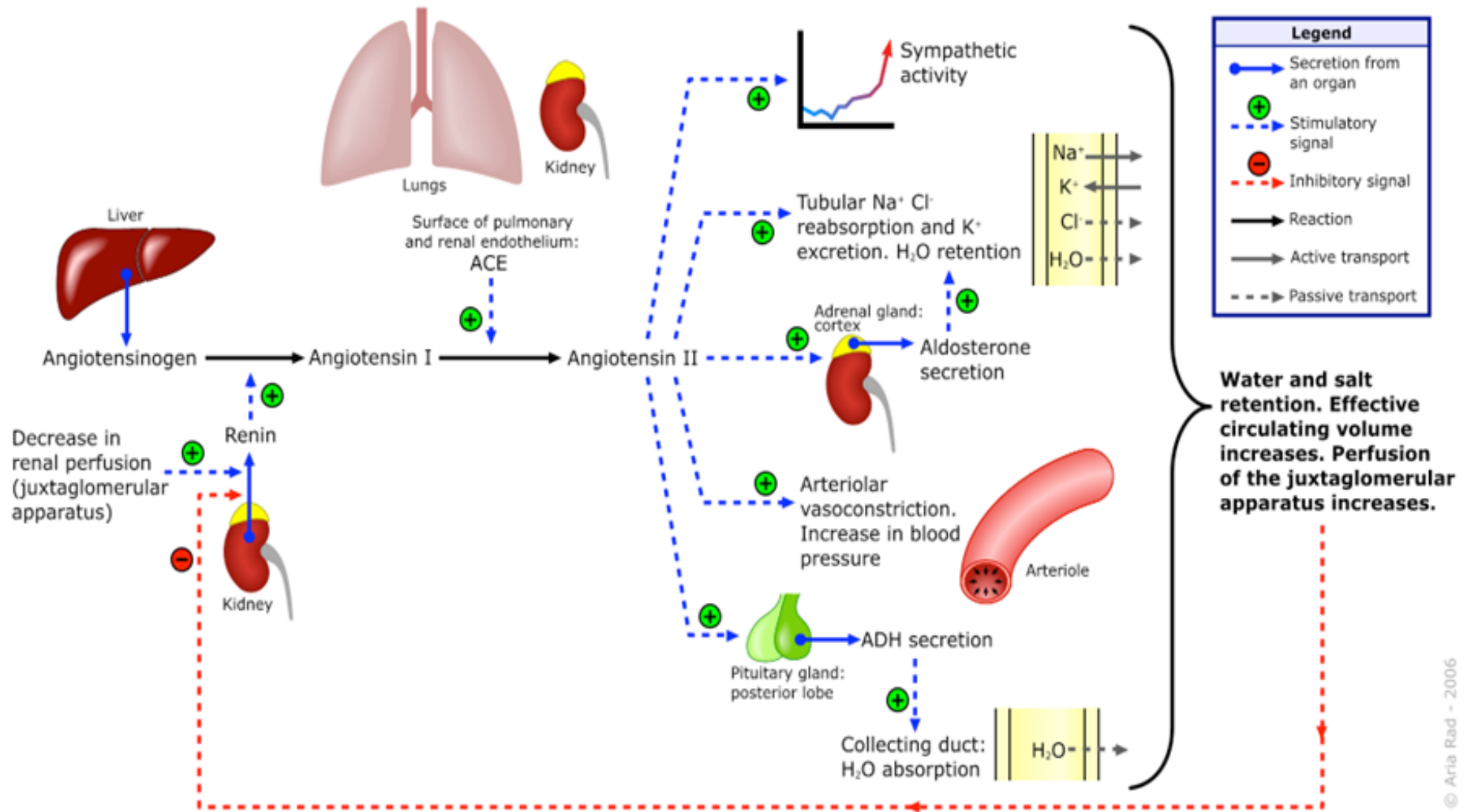
- HİPERTANSİYON
- PROTEİNÜRİ
- Genetik
- Oksidatif stres-kronik enflamasyon
- Ürik asit yüksekliği
- Metabolik asidoz
- Anemi
- Hiperlipidemi
- Kardiyovasküler hastalık risk f:
- obezite-sigara içiciliği-diyabetes mellitus



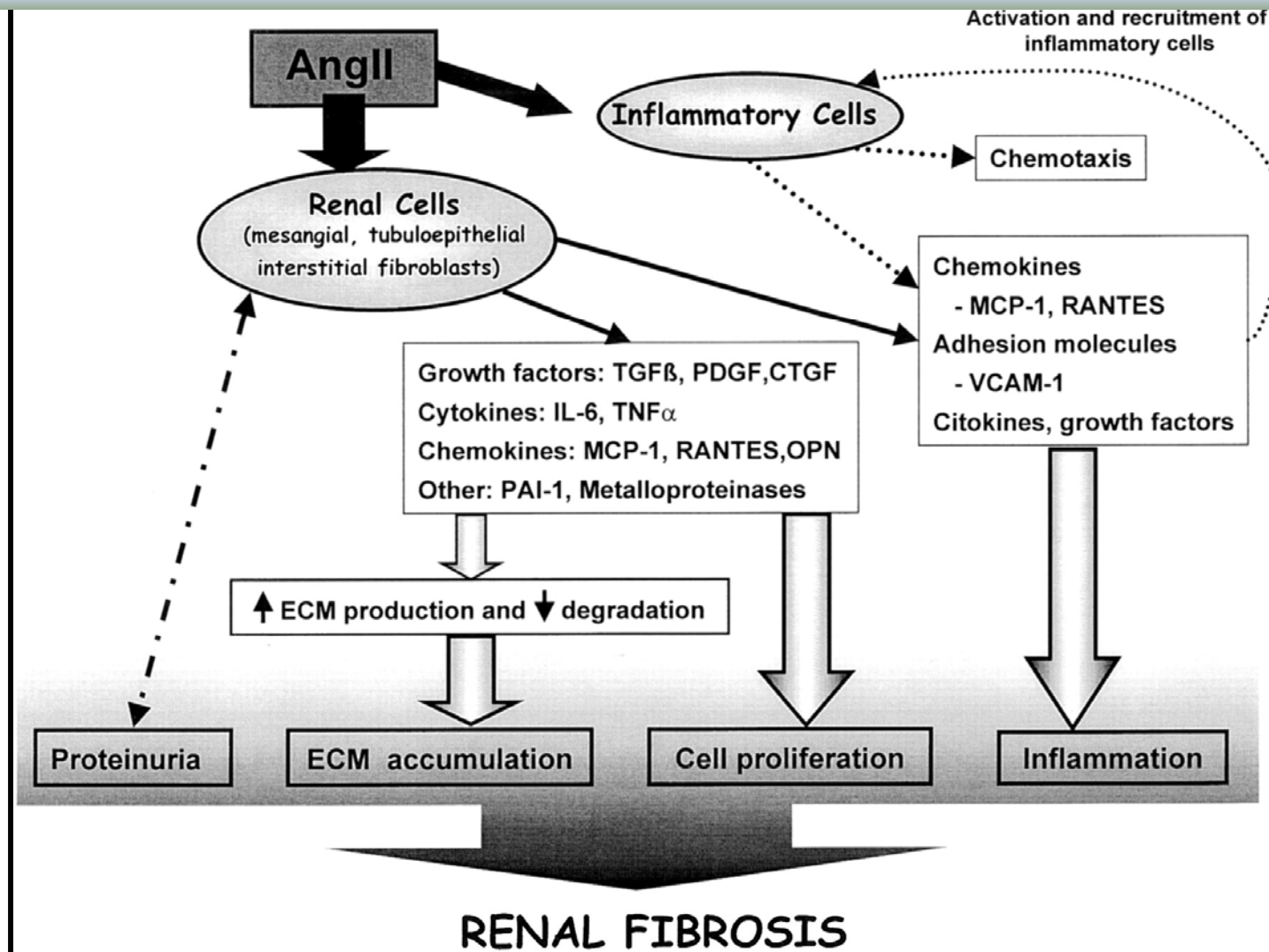
KRONİK BÖBREK HASARI patogenezi



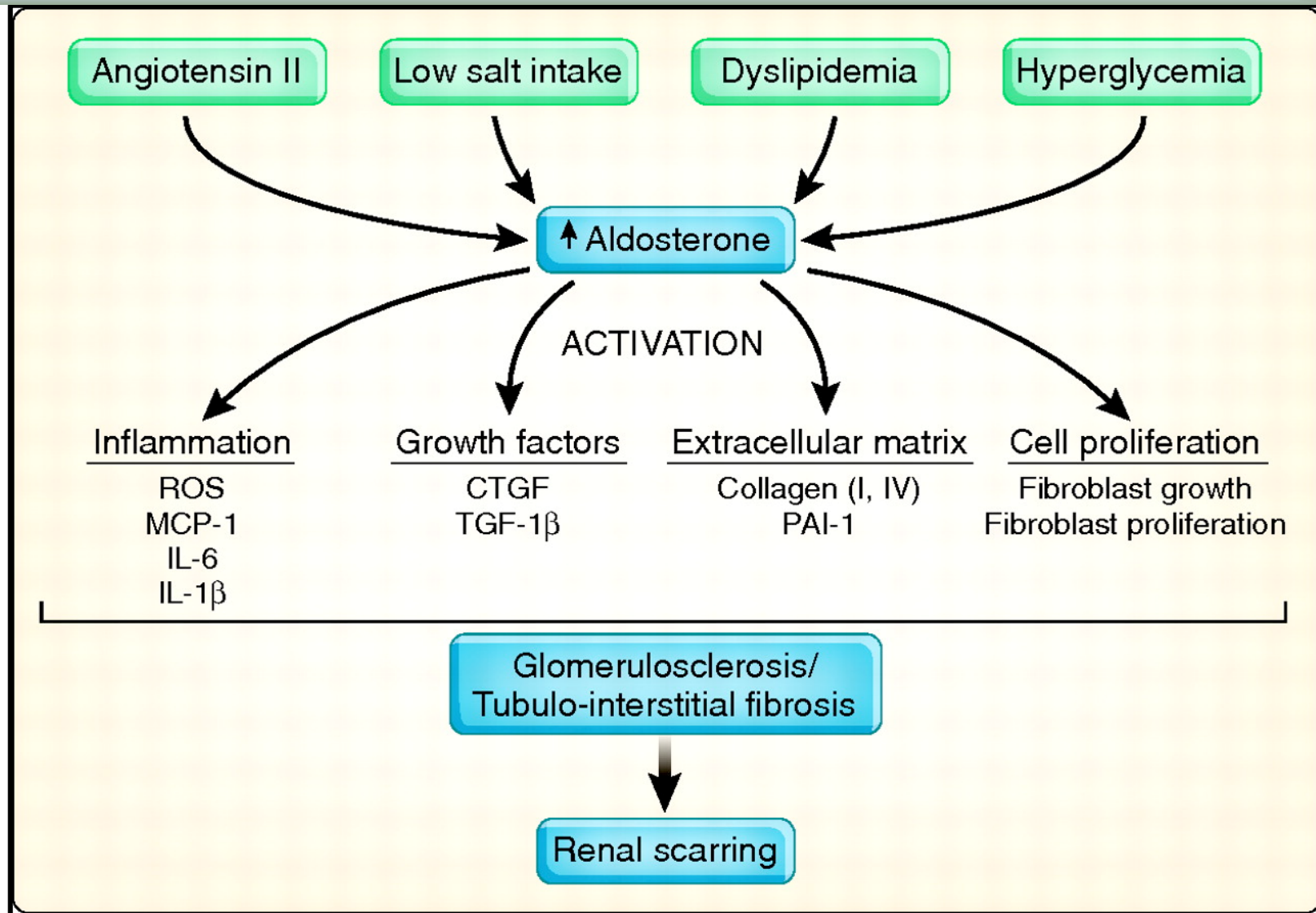
KRONİK BÖBREK HASARI patogenezi (RAS)



KRONİK BÖBREK HASARI patogenezi (RAS)



KRONİK BÖBREK HASARI patogenezi (RAS)



KRONİK BÖBREK HASARI progresyonu önleme

- ACE İNHİBİTÖRÜ –ARB KULLANIMI
- KALSİYUM KANAL BLOKÖR KULLANIMI
- Dihidropiridin
- Nondihidropiridin
- DİYETTE PROTEİN KISITLAMASI



Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children

The ESCAPE Trial Group*

*Members of the Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression of CRF in Pediatric Patients (ESCAPE) Trial Group are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2009;361:1639-50.

Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.

BACKGROUND:

Although inhibition of the renin-angiotensin system delays the progression of renal failure in adults with chronic kidney disease, the blood-pressure target for optimal renal protection is controversial. We assessed the long-term renoprotective effect of intensified blood-pressure control among children who were receiving a fixed high dose of an angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor.

Ramipril 6mg/m²/gün (n=385)

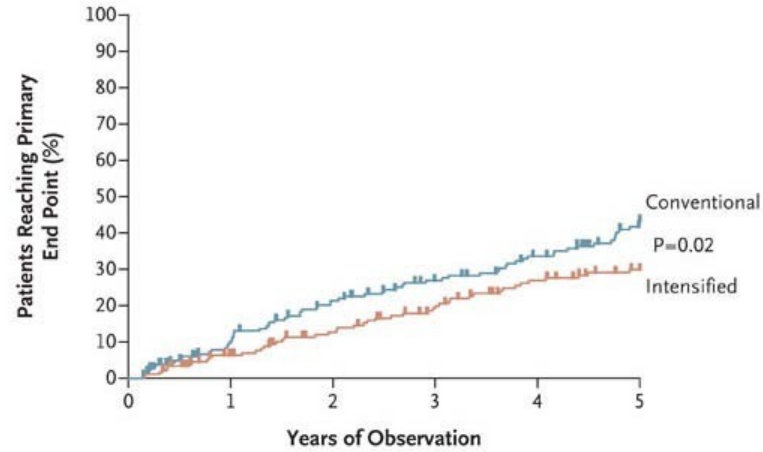
KRONİK BÖBREK HASARI ESCAPE TRIAL

- Konvansiyonel ölçüm (Hedef KB ortalaması 50-95p)
- Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu (Hedef kan basıncı ortalaması <50p)
- Altta yatan hastalık –glomerulopati
- -renal hipodisplazi

Birincil hedef nokta; Kan kreatinin iki katına ulaşma
RRT tedavi gereksinimi



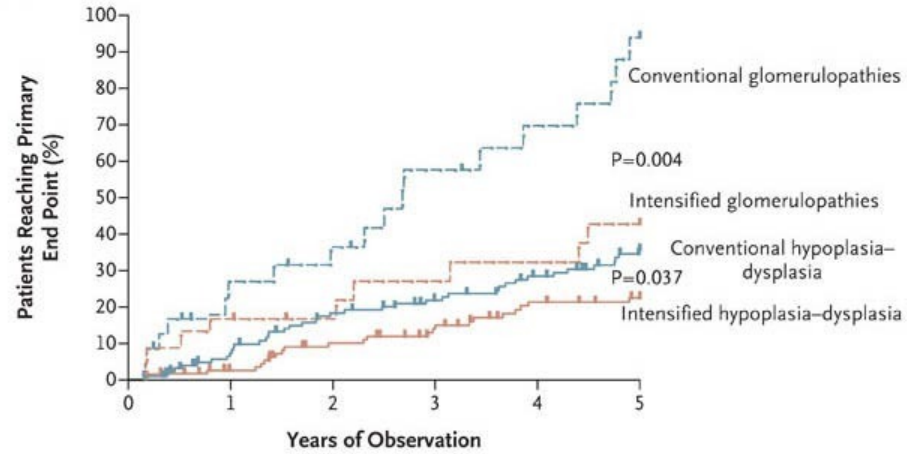
A All Patients



No. at Risk

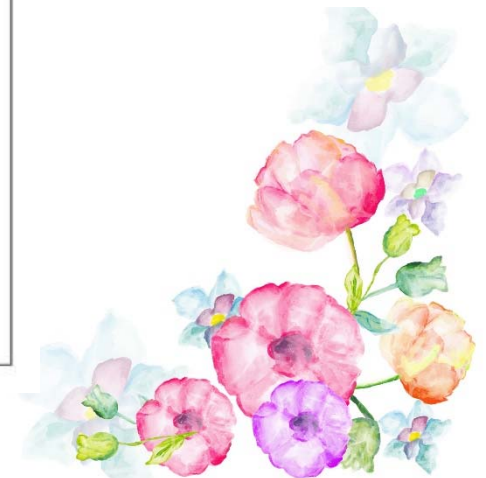
Intensified	182	167	152	142	135	126	119	110	102	97	90
Conventional	190	168	154	142	131	122	112	107	97	86	75

B Glomerulopathies or Hypoplasia-Dysplasia



No. at Risk

Intensified glomerulopathies	28	21	19	18	17	15	15	14	14	12	12
Conventional glomerulopathies	24	20	16	15	13	11	8	6	5	4	1
Intensified hypoplasia-dysplasia	125	118	112	102	97	93	88	81	76	74	71
Conventional hypoplasia-dysplasia	139	127	116	108	101	98	91	88	78	70	63



Guidelines

2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents

Empar Lurbe^{a,b}, Enrico Agabiti-Rosei^c, J. Kennedy Cruickshank^d, Anna Dominiczak^e, Serap Erdine^f, Asle Hirth^g, Cecilia Invitti^h, Mieczyslaw Litwinⁱ, Giuseppe Mancia^j, Denes Pall^k, Wolfgang Rascher^l, Josep Redon^{b,m,n}, Franz Schaefer^o, Tomas Seeman^p, Manish Sinha^q, Stella Stabouli^r, Nicholas J. Webb^s, Elke Wühl^t, and Alberto Zanchetti^u

Children with CKD Blood pressure goal

<75th percentile is recommended in children with nonproteinuric CKD

<50th percentile is recommended in children with proteinuric CKD



KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

VOLUME 3 | ISSUE 1 | JANUARY 2013

- Kronik böbrek hasarı olan çocuklarda, kan basıncı yaş cinsiyet ve boya göre 90 persentilin üzerinde ise antihipertansif tedavi başla (1C)
- Kronik böbrek hasarı olan çocuklarda(özellikle proteinüri varlığında) sistolik ve diyastolik kan basıncı hedefi kan basıncı yaş cinsiyet ve boya göre 50 persentilin altında tutulmalıdır (2D)
- Kronik böbrek hasarı olan çocuklarda (özellikle proteinüri varlığında) ACE inhibitör ve ARB kullanımı önerilmektedir.



KBH RENOPROTEKTİF TEDAVİDE ACE İNHİBİTÖRLERİ-ARB

- Renin-anjiotensin sisteminin blokajı
- İntraglomerüler basınç ↓
- Proteinüri ↓
- Sitokin-kemokin salınımı ↓
- Enflamatuar süreç ↓
- Glomerular hipertrofi-skleroz
- Tubulointerstisyel inflamasyon
ve fibrosis



KBH RENOPROTEKTİF TEDAVİDE ACE İNHİBİTÖRLERİ

- ESCAPE çalışmasında
- Antiproteinürik etki uzun süreli renal sağkalımda etkili
- Ancak; ilk 6 ay proteinüride azalma mevcut iken, 36 ay sonunda %50 çocukta proteinüride başlangıç seviyesine dönüş
- **Aldosterone Breakthrough**



KBH-LOSARTAN

<http://www.kidney-international.org>

original article

© 2012 International Society of Nephrology

Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children

Nicholas J.A. Webb¹, Shahnaz Shahinfar², Thomas G. Wells³, Rachid Massaad⁴, Gilbert W. Gleim⁵, Emanuela P. Santoro⁵, Christine M. Sisk⁵ and Chun Lam⁵

¹Department of Paediatric Nephrology and Wellcome Trust Children's Clinical Research Facility, The University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, UK; ²S. Shahinfar Consulting, Newtown Square, PA and Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, USA; ³Arkansas Children's Hospital, The University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas, USA; ⁴MSD Europe, Brussels, Belgium and ⁵Merck Sharp & Dohme, Whitehouse Station, New Jersey, USA

Losartan 1.2mg/gün protein/kreatinin oranı %30 ↓

Enalapril 2,5mg/gün protein/kreatinin oranı %40 ↓



KBH-LOSARTAN

**Kidney
& Blood Pressure
Research**

Original Paper

Kidney Blood Press Res 2009;32:440–444
DOI: 10.1159/000266478

Received: August 31, 2009
Accepted: November 28, 2009
Published online: December 17, 2009

Angiotensin Receptor Blocker Reduces Proteinuria Independently of Blood Pressure in Children Already Treated with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors

Tomáš Seeman^a Michael Pohl^b Joachim Misselwitz^b Ulrike John^b

^aDepartment of Pediatrics, 2nd School of Medicine, Charles University Prague, Prague, Czech Republic;

^bDepartment of Pediatrics, Friedrich Schiller University Jena, Jena, Germany

Losartan etkili


ACE İNHİBİTÖRÜ-ARB KOMBİNASYONU

Pediatr Nephrol (2017) 32:321–330
DOI 10.1007/s00467-016-3495-1



ORIGINAL ARTICLE

Achieving remission of proteinuria in childhood CKD

Piero Ruggenti^{1,2} • Paolo Cravedi³ • Antonietta Chianca¹ • MariaRosa Caruso² •
Giuseppe Remuzzi^{1,2,4,5} 

- Ramipril 2.4mg/m²/gün-Losartan 0,6mg/kg/gün dozda kombine
- Güvenilir
- Proteinüri
- Kan basıncı
- Renoprotektif
- **Hiperkalemi !!!!**



KBH-CA KANAL BLOKÖR KULLANIMI

- Dihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri (nifedipin, amlodipin) proteinürisi olan hipertansif KBH lı çocuklarda önerilmiyor.
- Afferent arteriolde vazodilatasyon, intraglomerular basınçta ↑
- Proteinüride ↑



KBH-CA KANAL BLOKÖR KULLANIMI

- Nondihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri (verapamil, diltiazem) antiproteinürik-renoprotektif.

Best matches for verapamil chronic renal disease:

- [Junctional bradycardia with verapamil in renal failure--care required even with mild hyperkalaemia.](#)Hegazi MO et al. J Clin Pharm Ther. (2012)
- [Verapamil protects against progression of experimental chronic renal failure.](#)Harris DC et al. **Kidney Int.** (1987)
- [Comparative renal hemodynamic effects of lisinopril, verapamil, and amlodipine in patients with chronic renal failure.](#)August P et al. Am J Hypertens. (1993)

- **ÇOCUKTA ÇALIŞMA YOK.**



KBH-BETA BLOKÖR KULLANIMI

- Metoprolol, atenolol gibi beta blokörler sempatik sistem aktivasyonunu baskılayarak hipertansiyonda etkili
- Carvedilol antiproteinürik etkisi var
- ÇOCUKLARDA ÇALIŞMA YOK.



KBH PROGRESYONUNDA DİYETTE PROTEİN KISITLAMASI

- KBH olan çocukların çoğu yetersiz beslenmekte, malnutrisyon mevcut
- Erişkinlerde protein kısıtlamasının KBH progresyonunu yavaşlattığı ileri sürülmekte
- Çocukluk çağında protein kısıtlamasının böbreği koruyucu etkisi yok.



KBH PROGRESYONUNDA DİYETTE PROTEİN KISITLAMASI ?

Evre 3 KBH da ihtiyacı olan proteinin %100-140

Evre 4-5 KBH da %100-120 si verilmeli

Önerilen diyetle alım(DRI) (g/kg/gün)					
YAŞ	DRI g/kg/gün	KBH EVRE 3 (DRI %100-140)	KBH EVRE 4-5 (DRI %100-120)	HEMODİYALİZ İÇİN ÖNERİ	PERİTON DİYALİZİ İÇİN ÖNERİ
0-6 ay	1.5	1.5-2.1	1.5-1.8	1.6	1.8
7-12 ay	1.2	1.2-1.7	1.2-1.5	1.3	1.5
1-3 yaş	1.06	1.05-1.5	1.05-1.25	1.15	1.3
4-13 yaş	0.95	0.95-1.35	0.95-1.15	1.05	1.1
14-18 yaş	0.85	0.85-1.2	0.85-1.05	0.95	1.0

*KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition
in Children with CKD: 2008 Update*

KBH PROGRESYONUNDA ÜRİK ASİT

- Ürik asit progresif KBH da biyomarkır
- Böbrek hasar progresyonunda
- Hipertansiyon
- Endotel disfonksiyon
- Kardiyovasküler hastalık

- ALLOPURİNOL-ksantin oksidaz inhibitör kullanımı erişkinde önerilmektedir.





Effect of allopurinol on the glomerular filtration rate of children with chronic kidney disease

Fatemeh Ghane Sharbaf¹ · Farahnak Assadi² 

Received: 14 December 2017 / Revised: 7 February 2018 / Accepted: 5 March 2018
© PNA 2018

- KBH olan ve ürik asit düzeyleri 5mg/dl nin üzerinde çocuklara 5mg/kg/gün allopurinol
- Verilen grupta;
- GFR de anlamlı yükselme
- Sistolik-diyastolik kan basıncında anlamlı düşme
- hsCRP de düşme



KBH PROGRESYONUNDA METABOLİK ASİDOZ

- Proteinüri
- Tubulointerstisyel fibrozis
- Kronik böbrek hasar progresyonunda

Clinical Article

ISSN 1739-5997 (Print) • ISSN 2092-9935 (Online)
Electrolyte Blood Press 12:80-87, 2014
<http://dx.doi.org/10.5049/EBP.2014.12.2.80>

Effect of Bicarbonate Supplementation on Renal Function and Nutritional Indices in Predialysis Advanced Chronic Kidney Disease

Jiwon Jeong, M.D.,
Soon Kil Kwon, M.D. and
Hye-Young Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Chungbuk
National University College of Medicine, Cheongju,
Korea

Current practice guidelines recommend alkali therapy in patients with chronic kidney disease (CKD) and metabolic acidosis to prevent complications. This study aims to investigate the effect of oral sodium bicarbonate supplementation on the progression of renal function and nutritional indices in patients with predialysis advanced CKD. Forty patients with predialysis stage 5 CKD (estimated glomerular filtration rate, eGFR <15 mL/min per 1.73 m²) and 40 patients with stage 4 CKD (eGFR 15 to 30 mL/min per 1.73 m²) who had a total CO₂ less than 22 mEq/L were assigned into the bicarbonate treatment group or control

Prediyaliz KBH lı hastalarda HCO₃ ü 22 meq/l nin üzerinde tutacak şekilde oral bikarbonat desteği progresyonu önlemede ve nutrisyonel durumu düzeltmede etkin

KBH PROGRESYONUNDA D VİTAMİNİ

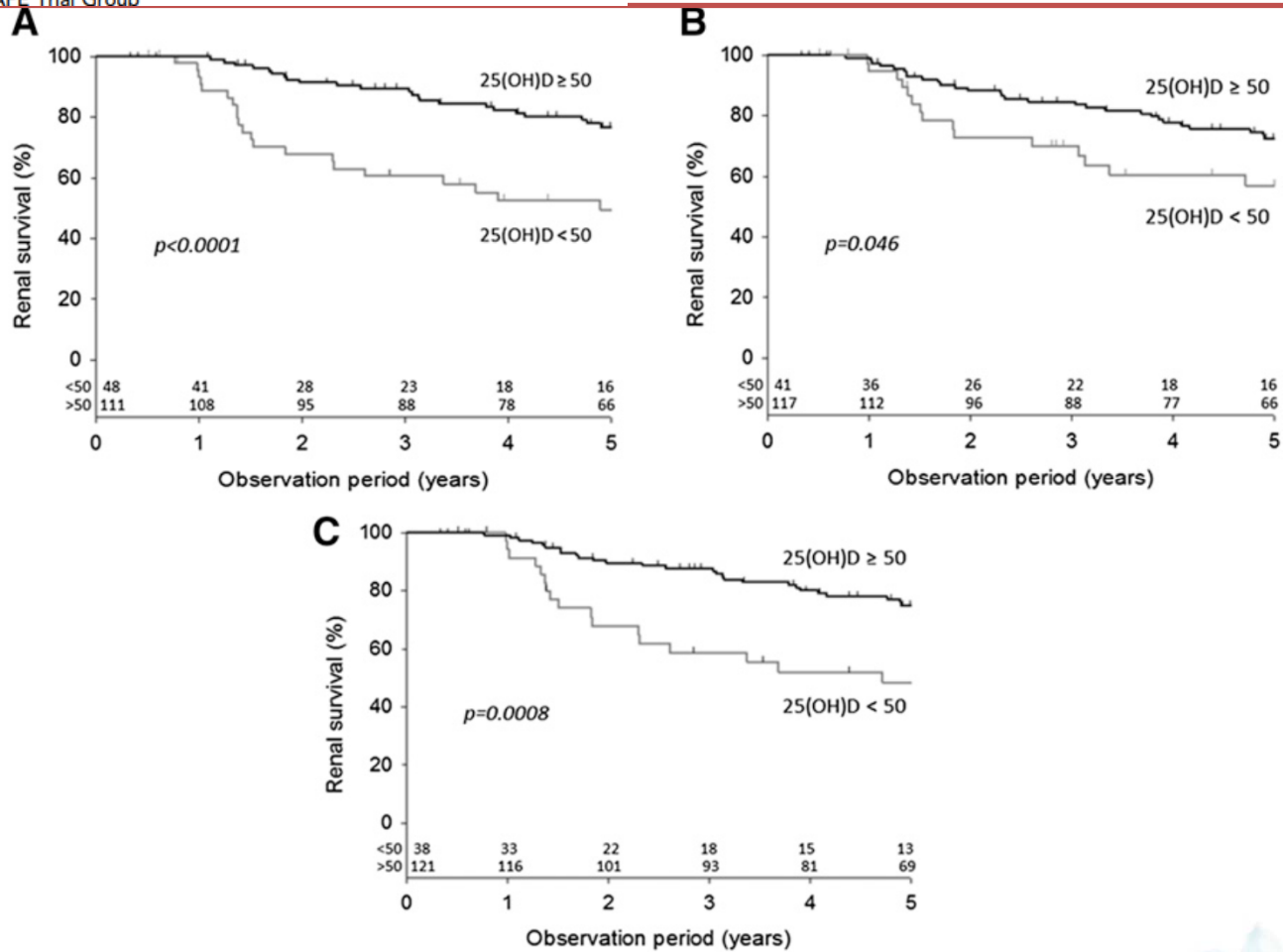
- Potent antiproteinürik etkili
- RAS blokajı ile sinerjistik etkili
- Enflamasyon ve fibroziste rol oynayan TGF- β ve IL-6, IL-8 sentezini inhibe eder.
- Glomeruloskleroz ve tubulointersitisyel fibrozisi önler.



Normal 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Less Proteinuria and Attenuate Renal Failure Progression in Children with CKD

Soc Nephrol. 2016 Jan;27(1):314-22.

Rukshana Shroff,* Helen Aitkenhead,* Nikola Costa,* Antonella Trivelli,† Mieczyslaw Litwin,‡ Stefano Picca,[§] Ali Anarat,^{||} Peter Sallay,[¶] Fatih Ozaltin,** Aleksandra Zurowska,†† Augustina Jankauskiene,‡‡ Giovanni Montini,^{§§} Marina Charbit,^{|||} Franz Schaefer,^{¶¶} and Elke Wühl,^{¶¶} for the ESCAPE Trial Group



KBH PROGRESYONUNDA DİSLİPİDEMİ

- Üremik dislipidemi;
- Trigliserid, LDL, Lp(a) ↑ HDL ↓
- Glomerular kapiller endotel hücreleri
- Mezangial hücreler
- Podositler
- Mezangial matrix artışı, kemokinlerin, sitokinlerin, growth faktörlerde artış



KBH PROGRESYONUNDA DİSLİPİDEMİ

- KBH ı olan erişkinlerde lipid düşürücü ilaçların kardiyovasküler hastalık riskinde azalma ve renal progresyonu düzelttiği gösterilmiş.



KBH PROGRESYONUNDA DİSLİPİDEMİ

- *2013 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hedef düzeyler;*
TC; 150 mg/dl, LDL-C ;100 mg/dl, HDL-C
55 mg/dl.
- Simvastatin >10 yaş FDA onaylı

Pediatr Nephrol (2012) 27:357–362
DOI 10.1007/s00467-011-1872-3

EDUCATIONAL REVIEW

Dyslipidemia in children with CKD: should we treat with statins?

Kjell Tullus

Received: 4 February 2011 / Revised: 14 March 2011 / Accepted: 14 March 2011 / Published online: 13 April 2011
© IPNA 2011

Çocuklarda statin kullanımı ailevi hiperkolesterolemi, DM gibi risk faktörleri var ise öneriliyor, ancak KBH lı çocuklarda çalışma yok.

SONUÇLAR

- KBH da Son Dönem Böbrek Yetersizliğine ilerleme kaçınılmaz.
- Hipertansiyon ve Proteinüri renoproteksiyonda en önemli risk faktörleri
- ACE inhibitörleri RAS blokajı, hipertansiyon, proteinüride dolayısı ile renal progresyonu durdurmada etkili.
- RAMİPRİL 6mg/m²/gün
- ENAPRİL 0.08-0.58mg/kg/gün 12-24 saate 1 max 40mg



SONUÇLAR

- ARB-LOSARTAN ACE inhibitörleri gibi hipertansiyon ve proteinüriyi düşürmede, renal progresyona olumlu etkili.
- LOSARTAN 0.7MG/kg/gün max 100 mg/gün 24 saate 1
- ACE inhibitör ve ARB kombinasyonu kullanılabilir, ancak hiperkalemi dikkat



SONUÇLAR

- Amlodipin-nifedipin gibi dihidropiridin Ca kanal blokörlerinin renoprotektif etkileri yok.
- Proteinürisi olan KBH lı çocuklarda progresyonu olumsuz etkilemekte olduğu için kullanımı önerilmemekte.
- Proteinürisi olmayan KBH lı çocuklarda ACE inhibitörleri ile kombine kullanılabilir.
- Verapamil gibi nonhidropiridin Ca kanal blokörleri renoprotektif ancak çocuk deneyimi yok.



SONUÇLAR

- Beta blokörler (carvedilol) antiproteinürik etkisi var. Çocuk çalışması yok.
- Proteinüride diyetle protein kısıtlamasının yeri yok.
- Ürik asit düşürülmesi (allopurinol) progresyonu önlemede etkili.
- Metabolik asidozu düzeltmek progresyonu önlemede etkili.

SONUÇLAR

- D vitamini düzeyini yükseltmek antiproteinürik etkili ve progresyonu önlemede etkili.
- Hiperlipidemiği önlemek progresyonu önlemede etkili.

TEŞEKKÜR EDERİM

