

Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2024;17 (Özel Sayı-1: 22. Mersin Pediatri Günleri):153-161

Çocuklarda böbrek hasarının belirlenmesinde idrar klorür konsantrasyonlarının rolü

 Emre Leventoğlu¹,  Bahar Büyükkaragöz¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fak., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Çocuk Nefroloji B.D, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Kronik böbrek hastalığının (KBH) erken evreleri genellikle asemptomatiktir, ancak çocukluk çağında başlayan böbrek hasarı yetişkinliğe kadar devam edebilir ve ilerleyen yıllarda ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Bu nedenle, pediatrik dönemde böbrek hasarının ilerlemesini yavaşlatabilecek önleyici uygulamalar gerekmektedir. Bu çalışmada, idrar klorür konsantrasyonlarının proteinüri ve/veya azalmış böbrek fonksiyonları ile ilişkisi değerlendirildi. **Yöntem:** Bu çalışma retrospektif bir tanımlayıcı çalışmadır. Ocak 2020 ile Mart 2021 tarihleri arasında, pediatrik nefroloji bölümünde takip ve tedavileri sırasında idrar klorür sonucu kayıtlı bulunan 2-18 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar, iki farklı tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) eşik değeri (60 ml/dk/1.73m² ve 45 ml/dk/1.73m²) ve proteinüri durumuna göre alt gruplara ayrıldı. Gruplar arasında idrar klorür seviyeleri açısından fark olup olmadığı araştırıldı. **Bulgular:** İdrar klorür konsantrasyonları, proteinüri olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük bulundu (102.4±73.7 mEq/L'e karşılık 158.8±81.1 mEq/L, p=0.002). Düşük eGFR'ye sahip olanlarda, idrar klorür seviyeleri daha düşük saptandı (eGFR <45 ml/dk/1.73m² için 46.4±28.0 mEq/L ve eGFR 60 ml/dk/1.73m² için 69.4±49.7 mEq/L). Ayrıca, en düşük idrar klorür konsantrasyonları proteinüri ve düşük eGFR olan hastalarda bulundu (65.4±49.9 mEq/L). **Sonuç:** İdrar klorür atılımını artırmaya yönelik stratejiler, tübüloglomerüler geri bildirim aracılığıyla glomerüler basıncın artışını inhibe ederek KBH'nin ilerlemesini yavaşlatmaya yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: İdrar klorür konsantrasyonu, kronik böbrek hastalığı, proteinüri, tübüloglomerüler geri bildirim

Yazının geliş tarihi: 23.03.2024

Yazının kabul tarihi: 02.04.2024

Sorumlu Yazar: Emre Leventoğlu, Gazi Üniversitesi Tıp Fak., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Çocuk Nefroloji B.D, Ankara, Türkiye Tel:03122025226, E-posta: dremrelevent@gmail.com

The role of urine chloride concentrations in determining kidney damage in children

Abstract

Objectives: Early stages of chronic kidney disease (CKD) are often asymptomatic, but kidney damage starting in childhood can persist into adulthood and lead to significant morbidity and mortality in later years. Therefore, preventive measures that can slow the progression of kidney damage during pediatric years are necessary. This study evaluated the relationship between urine chloride concentrations and proteinuria and/or decreased kidney functions. **Methods:** This study is a retrospective descriptive study. Patients aged 2-18 years who had urine chloride results during follow-up and treatments in the pediatric nephrology department between January 2020 and March 2021 were included in the study. Patients were divided into subgroups based on two different estimated glomerular filtration rate (eGFR) threshold values (60 ml/min/1.73m² and 45 ml/min/1.73m²) and proteinuria status. Differences in urine chloride levels between groups were investigated. **Results:** Urine chloride concentrations were lower in patients with proteinuria compared to those without (102.4±73.7 mEq/L vs. 158.8±81.1 mEq/L, p=0.002). Similarly, urine chloride levels were lower in patients with low eGFR, and the values deepened parallel to the decrease in eGFR (46.4±28.0 mEq/L for eGFR <45 ml/min/1.73m² and 69.4±49.7 mEq/L for eGFR 60 ml/min/1.73m²). Additionally, the lowest urine chloride concentrations were found in patients with both proteinuria and low eGFR (65.4±49.9 mEq/L). **Conclusion:** Strategies aimed at increasing urine chloride excretion may help slow the progression of CKD by inhibiting the increase in glomerular pressure through tubuloglomerular feedback.

Keywords: Urine chloride concentration, chronic kidney disease, proteinuria, tubuloglomerular feedback

Giriş

Kronik böbrek hastalığı (KBH), ilerleyici böbrek hasarı ile ilişkili olarak azalmış böbrek fonksiyonu durumunu ifade eder. KBH'nin prevalansı yüksek gelirli ülkelerde %10'un üzerindedir.¹ KBH'nin erken evreleri genellikle semptomsuzdur, ancak çocukluk çağında başlayan böbrek hasarı yetişkinliğe kadar devam edebilir ve ilerleyen yıllarda ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilir.² Bu nedenle, pediatrik dönemde böbrek hasarının ilerlemesini yavaşlatabilecek önleyici uygulamalara ihtiyaç vardır.

Böbrek tübülü, çeşitli iyonların geri emilimi ve salgılanmasında görev alır. Ekstraselüler sıvının temel anyonu olan klorür iyonunun konsantrasyonu, belirli klorür kanalları ve taşıyıcılar tarafından düzenlenir.³ Klorür, glomerüler bazal membran üzerinden serbestçe süzülür. Süzülen klorürün yaklaşık üçte ikisi proksimal tübülde geri emilir. Ayrıca, geri emilim Henle kulbunun kalın çıkan kolunda sodyum-potasyum-2 klorür ko-transporteri

(NKCC2) aracılığıyla ve distal kıvrımlı tübülde sodyum-klorür ko-transporter (NCC) aracılığıyla devam eder. Daha sonraki distal kıvrımlı tübül bölümlerinde, pasif klorür geri emilimi apikal epitel sodyum kanalı (ENaC) aracılığıyla gerçekleşir. İdrardaki son klorür konsantrasyonu, toplayıcı kanallarda salgılanması ve geri emilimi sonucunda belirlenir.⁴ Yüksek idrar klorür konsantrasyonu, negatif bir idrar anyon açığı oluşturur ve distal tübüler asidifikasyonun yapılabildiğini ve böbrek tübül fonksiyonlarının normal olduğunu gösterir.⁵

Böbrekte, glomerüler ve tübüler bölmeler arasında bir glomerülotübüler denge bulunmaktadır. Daha fazla filtrasyon, daha fazla geri emilim şansı anlamına gelir. Ancak, bir nefron segmenti üzerinden akışı artırmak, bir molekülün tek başına geri emilmeden geçme olasılığını artırır, bu da o molekülün idrar konsantrasyonunun artmasına neden olur.⁶ Örneğin, artmış intraglomerüler basınç ve hiperfiltrasyon

durumunda, distal tübüle ulaşan klorür konsantrasyonu yüksek olacaktır. Tübüler lümindeki moleküllerin konsantrasyonu, tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve böbrek kan akımının oto-regülasyonu ile ilişkili olan tübüloglomerüler geri bildirim (TGGB) mekanizmasını uyaran bir durumdur.⁷ Artmış distal tübül klorür konsantrasyonu, makula densa hücrelerinin bazolateral membranından adenozin salınımına neden olur.⁸ Buna yanıt olarak, glomerüler aferent arteriyol kasılır, böylece glomerüler hipertansiyon azalır.⁹ Bu fizyolojik yanıt, hiperfiltrasyon ve proteinüriye bağlı böbrek hasarına karşı koruyucu bir mekanizma olarak hareket eder.

TGGB mekanizması dikkate alındığında, düşük idrar klorür konsantrasyonunun glomerüler hiperfiltrasyonu azaltmadığı ve böbrek hasarının ilerlemesini önleyemediği öne sürülmektedir. Bu nedenle, düşük idrar klorür konsantrasyonu, KBH'nin daha hızlı ilerlemesini tahmin eden bir belirteç olarak kullanılabilir. Bu çalışmada, proteinüri ve/veya azalmış böbrek fonksiyonları olan pediatrik hastalardaki idrar klorür konsantrasyonları değerlendirildi.

Yöntem

Bu çalışma, retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Ocak 2020 ile Mart 2021 arasında, hastanemiz pediatrik nefroloji bölümünde takip ve tedavileri sırasında idrar klorür sonuçları kayıtlı bulunan, 2-18 yaş arasındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ve cinsiyeti not edildi.

Laboratuvar testleri, 8 saatlik açlık sonrasında alınmış idi. İntravenöz sıvı tedavisi alan veya son zamanlarda dehidrasyon öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, eş zamanlı bir enfeksiyon belirtisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Günün ikinci idrarı idrar analizi için kullanıldı. Proteinüri, spot idrar örneğinde protein/kreatinin oranının 0.2 mg/mg veya üzeri olarak tanımlandı.¹⁰ Proteinüri olan veya olmayan hastalar arasındaki idrar klorür konsantrasyonları karşılaştırıldı.

İdrar klorür konsantrasyonu mEq/L cinsinden hesaplandı. 20-40 mEq/L

aralığında klorür seviyesi normal olarak kabul edildi.⁹ Serum kreatinin, izotop seyreltme kütle spektrometrisi ile ölçüldü. eGFR, modifiye Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı (k=1-13 yaş için 0.55, 13-18 yaş arasındaki kızlar için 0.55 ve erkekler için 0.7).¹¹ Proteinüri durumundan bağımsız olarak, hastalar iki farklı eGFR eşik değerine (60 ml/dak/1.73m² ve 45 ml/dak/1.73m²) göre alt gruplara ayrıldı ve gruplar arasında idrar klorür seviyeleri açısından fark olup olmadığı araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiklerin sunumunda, ölçülen veriler ortalama ± standard sapma ve (minimum-maksimum) olarak ve kategorik veriler ise sayı (yüzde) olarak ifade edildi. Grupların nitel özelliklerini karşılaştırmak için çapraz tablo analizleri ve Fisher'ın kesin ki-kare testi kullanıldı. Gruplardaki sayısal ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile analiz edildi. Normal dağılıma sahip sayısal ölçümler için bağımsız örneklem t-testi ile iki grup arasında karşılaştırmalar yapıldı ve normal dağılıma sahip olmayanlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya ortalama yaşı 11.8±5.0 (2-18) yıl olan toplam 86 hasta dahil edildi. Erkek/kız oranı 1.52'dir. Katılımcıların primer tanılarında glomerüler hastalık (n=24, %27.9) ve böbrek ve idrar yolu konjenital anomalileri (n=22, %25.5) bulunmaktaydı. eGFR değeri <45 ml/dak/1.73m² ve eGFR değeri <60 ml/dak/1.73m² olan hasta sayıları sırasıyla 8 (%9.3) ve 15 (%17.4)'tir. On hastada (%11.6) glomerüler hiperfiltrasyon >120 ml/dak/1.73m² saptandı. Toplamda 32 (%37.2) hastada proteinüri mevcuttu. Ortalama serum klorür düzeyi normal aralıktaydı (103.9±3.5 mEq/L (91-115 mEq/L)). Ortalama idrar klorür düzeyi 137.8±82.7 mEq/L (12.5-347 mEq/L) bulundu. Referans aralıklara göre değerlendirildiğinde, idrar klorür düzeyi 4 hastada (%4.6) düşük, 6 hastada (%6.9) normal ve geri kalan tüm hastalarda (n=76, %88.3) 40 mEq/L'nin üzerinde idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n (%)	Ort ± SD	Min - Maks
Cinsiyet			
Erkek	52 (60,5)		
Yaş, yıl		11.8 ± 5.0	2 - 18
Primer Tanı			
Glomerüler Hastalık	24 (27.9)		
CAKUT	22 (25.5)		
pEN	16 (18.6)		
pHT	15 (17.4)		
Diğer	9 (10.9)		
Laboratuvar Değerler			
Serum kreatinin, mg/dL		0.72 ± 0.66	0.16 - 5.03
eGFR, ml/ dk /1.73m ²			
<45	8 (9.3)		
<60	15 (17.4)		
>120	10 (11.6)		
Serum albümin, g/dL		4.49 ± 0.67	3.2 - 5.5
Serum kloru, mEq/L		103.9 ± 3.5	91 - 115
İdrar protein/kreatinin		1.10 ± 3.74	0.04 - 25.9
Proteinüri	32 (37.2)		
İdrar kloru, mEq/L		137.8 ± 82.7	12.5 - 347
Düşük	4 (4.6)	15.5 ± 2.9	12.5 - 19.4
Normal	6 (6.9)	29.5 ± 6.4	21.3 - 38.7
Yüksek	76 (88.3)	152.8 ± 76.1	42.4 - 347

CAKUT, Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalisi; pEN, Primer enürezis nokturna; pHT, Primer hipertansiyon; eGFR, Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Ortalama idrar klorür düzeyi, proteinüri bulunan hastalarda (n=32) proteinüri olmayanlara (n=54) göre önemli ölçüde daha düşük bulundu (102.4±73.7 mEq/L'e karşı 158.8±81.1 mEq/L, p=0.002). Proteinüri

bulunan hastaların %18.8'i (n=6) düşük normal idrar klorür konsantrasyonuna (<40 mEq/L) sahipken, proteinüri olmayan hastaların %7.4'ünde (n=4) idrar klorürü 40 mEq/L'nin altında idi (p=0.109) (Tablo 2).

Tablo 2. eGFR seviyelerine veya proteinüriye göre idrar klor konsantrasyonu

	İdrar klor seviyeleri			İdrar klor grupları			
	Ort ± SD	Min - Maks	p	<20 mEq/L n (%)	20 - 40 mEq/L n (%)	>40 mEq/L n (%)	p
eGFR, ml/ dk /1.73m ²							
<45 (n=8)	46,4 ± 28	14,1 - 96,9	0,002	2 (25)	2 (25)	4 (50)	0,005
>45 (n=78)	147,2 ± 80,7	12,5 - 347		2 (2,6)	4 (5,1)	72 (92,3)	
<60 (n=15)	69,8 ± 49,7	14,1 - 175,2	0,000	2 (13,3)	3 (20)	10 (66,7)	0,013
>60 (n=71)	152,3 ± 81,2	12,5 - 347		2 (2,8)	3 (4,2)	66 (93)	
<120 (n=76)	184,5 ± 75,6	92,1 - 347	0,042	4 (5,3)	6 (7,9)	66 (86,8)	0,270
>120 (n=10)	131,7 ± 82	12,5 - 321,6		0 (0)	0 (0)	10 (100)	
İdrar protein atılımı							
>0.2 mg/mg (n=32)	102,4 ± 73,7	12,5 - 259	0,002	3 (9,4)	3 (9,4)	26 (81,3)	0,109
<0.2 mg/mg (n=54)	158,8 ± 81,1	19,4 - 347		1 (1,9)	3 (5,6)	50 (92,6)	

eGFR kategorilerine göre, ortalama idrar klorür düzeyi eGFR değeri <60 ml/dak/1.73m² olan hastalarda (n=15), daha yüksek eGFR değerlerine sahip olan hastalara (n=71) göre daha düşüktü (69.4±49.7 mEq/L karşısında 152.3±81.2 mEq/L, p<0.001). İdrar klorürü, GFR değeri <60 ml/dak/1.73m² olan hastaların %33.3'ünde (n=5) ve GFR>60 ml/dak/1.73m² olan hastaların %7'sinde (n=5) 40 mEq/L'nin altındaydı (p=0.013). eGFR değeri <45 ml/dak/1.73m² olan hastalarda, idrar klorürü, daha yüksek eGFR'ye sahip gruptan daha düşüktü (46.4±28.0 mEq/L karşısında 147.2±80.7, p=0.002). eGFR değeri <45 ml/dak/1.73m² olan hastaların %50'si (n=4) düşük idrar klorürüne (<40 mEq/L) sahipken, eGFR>45 ml/dak/1.73m² olan hastaların %7.7'sinde (n=6) idrar klorürü 40 mEq/L'nin altındaydı (p=0.005). Beklendiği gibi, ortalama idrar

klorür konsantrasyonu, glomerüler hiperfiltrasyon olmayan hastalarda eGFR değeri >120 ml/dak/1.73m² olan hastalarda daha yüksekti (184.5±75.5 mEq/L'e karşı 131.4±82 mEq/L, p=0.042). Ayrıca, bu hastalardan hiçbirinde idrar klorür seviyesi düşük olarak saptanmadı (p=0.270) (Tablo 2).

Proteinüri ve eGFR'in birlikte değerlendirildiği analizlerde, en yüksek idrar klorür değerleri eGFR>60 ml/dak/1.73m² olan ve proteinürisi olmayan hastalarda saptandı (n=47, 171.4±77.2 mEq/L). Bunu, eGFR değeri >60 ml/dak/1.73m² olan ve proteinürisi bulunan hastalar (n=24, 114.8±77 mEq/L) ve eGFR değeri <60 ml/dak/1.73m² olan ve proteinürisi olmayan hastalar (n=7, 74±53.1 mEq/L) izledi. En düşük idrar klorürü ise eGFR <60 ml/dak/1.73m² ve proteinürisi olan hastalarda bulundu (n=8, 65.4±49.9 mEq/L) (p<0,001) (Tablo 3).

Tablo 3. Üriner klor konsantrasyonunun eGFR düzeyleri ve proteinüri ile ilişkisi

eGFR ve idrar protein atılımı	İdrar klor seviyeleri		
	Ort ± SD	Min - Max	p
Normal eGFR ve proteinüri yok (n=47)	171,4 ± 77,2	24,2 - 347	<0,001
Normal eGFR ve proteinüri var (n=24)	114,8 ± 77	12,5 - 259	
Azalmış eGFR ve proteinüri yok (n=7)	74,0 ± 53,1	19,4 - 175,2	
Azalmış eGFR ve proteinüri var (n=8)	65,4 ± 49,9	14,1 - 170,8	

Tartışma

Çalışmamızda, proteinüri bulunan pediatrik hastalarda idrar klorür konsantrasyonları daha düşüktür. Benzer şekilde, düşük eGFR değerine sahip olanlarda da idrar klorür seviyelerinin düşük olduğu ve bu değerlerin eGFR'deki azalmaya paralel olarak derinleştiği görülmüştür. Ayrıca, en düşük idrar klorür konsantrasyonları proteinüri ve düşük eGFR olan hastalarda saptanmıştır.

KBH, temel nedenine bakılmaksızın üç aydan daha uzun süre eGFR'nin 1.73 m² başına 60 mL/dak'dan az olmasıdır. Diyabet ve sistemik hipertansiyon, yetişkin hastalarda KBH'nın önde gelen nedenleri arasında yer alsa da çocuklarda KBH'nın en yaygın nedenleri, böbreklerin ve idrar yollarının konjenital anomalileri (CAKUT) ardından glomerüler hastalıklar ve siliyopatilerdir.^{12,13} KBH progresyonu, etnik köken, epigenetik faktörlerin etkisi ve sağlıkta sosyal belirleyiciler de dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olarak bireysel farklılıklar gösterse de proteinüri varlığı tüm hastalar için KBH ilerlemesinin ve ölüm riskinin artması ile bağımsız olarak ilişkilidir.^{1,14} Benzer şekilde, sistemik hipertansiyon ve böbrek üzerindeki yansımaları olan glomerüler hipertansiyon, böbrek hastalığına bağlı olup olmamasına bakılmaksızın KBH progresyonunu hızlandıran iyi bilinen patolojilerdir.¹⁵

Distal tübüle ulaşan ultrafiltrattaki klorür konsantrasyonunun artmasının, TGGB aracılığıyla glomerüler hiperfiltrasyonu azaltarak böbrek hasarının ilerlemesini önlediği gösterilmiştir.¹⁶ Bu nedenle, yüksek idrar klorür konsantrasyonunun TGGB aktivasyonunu yansıtabileceği sonucuna varılabilir.¹⁷ Yoğun

bakım ünitesinde takip edilen yetişkin hastalarla yapılan bir çalışmada, hastaneye yatışın ilk gününde bile idrar klorür seviyesi düşük olan hastalarda takip sırasında akut böbrek hasarı görülme sıklığının daha yüksek olduğu ve bu hastalarda ölüm oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, böbrek hipoperfüzyonunun veya TGGB'deki bir bozukluğun idrar klorür konsantrasyonlarını düşürebileceği ve düşük idrar klorür konsantrasyonunun prerenal azoteminin bir belirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.¹⁸ Toplam 2086 hasta üzerinde yapılan bir başka yetişkin çalışmasında, idrar klorür düzeyi düşük olanlarda KBH ilerlemesinin daha hızlı olduğu ve idrar klorüründeki her 25 mEq/L'lik artışın KBH ilerlemesini %11 oranında azalttığı görülmüştür.⁹ Çalışmamızda, idrar klorür düzeyleri nispeten düşük olan hastalarda hem proteinüri sıklığı hem de miktarı daha yüksektir. Ayrıca, idrar klorür konsantrasyonu düşük olan hastalarda eGFR daha düşüktür. Proteinüriye ve eGFR'nin düşmesine neden olan birçok faktör olmasına rağmen, düşük idrar klorür konsantrasyonlarının varlığı nedeniyle TGGB'nin sağlanamaması ve glomerüler hiperfiltrasyonun azaltılamaması böbrek hasarının ilerlemesinde başka bir mekanizma olabilir. Referans aralıkları açısından düşük idrar klorür konsantrasyonları olmasa bile, proteinüri ve/veya azalmış böbrek fonksiyonları olan hastaların idrar klorür konsantrasyonlarında beklenenden daha az artış sergilemesi dikkat çekicidir. Bu bulgu, bir telafi mekanizması olarak yetersiz TGGB hipotezini de akla getirmektedir. Ayrıca, düşük idrar klorür konsantrasyonunun nefronun distal kısmında bulunan bir klorür-

bikarbonat değiştirici olan pendrinin artışına neden olabileceği, bunun da idrar asidifikasyonunu azaltarak metabolik asidozu şiddetlendirebileceği, böbrek hasarının ilerlemesine ve hatta ölüme yol açabileceği bilinmektedir.¹⁹

Böbrek toplayıcı kanalları tarafından klorür salgılanması, hücre içi cAMP ve Ca²⁺ seviyeleri, çeşitli hormonlar ve G-protein bağlı reseptörlere bağlanan parakrin faktörler aracılığıyla düzenlenir.²⁰ Antidiüretik hormon (ADH) cAMP bağımlı protein-kinaz A fosforilasyonuna, kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyicisi (CFTR) klorür kanallarının aktivasyonuna ve NKCC1 aktivitesinde artışa neden olarak toplayıcı kanallarda klorür salgılanmasına yol açar. Ek olarak ADH, ATP ve prostaglandin E2 dahil olmak üzere toplayıcı kanal hücreleri tarafından otokrin faktörlerin salınımını indükleyerek klorür salgısını daha da artırabilir.²¹ Ayrıca, proksimal tübülde eksprese edilen bir taşıyıcı protein olan sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT2), filtre edilen glukozun yaklaşık %90'ının sodyum ile geri emiliminden sorumludur.²² SGLT2 inhibitörleri (SGLT2i) ile hem glukoz hem de sodyum emilimi azaldığından, distal tübüle iletilen NaCl konsantrasyonu artacaktır.²³ SGLT2i, hücre içine glukozu bağlı Na girişini azaltmanın yanı sıra, Na-H antiporter 3 (NHE3) aktivitesini inhibe ederek Na geri emilimini daha da azaltır.²⁴ Sonuç olarak, artan intraluminal NaCl makula densayı TGGB ile uyararak afferent arteriyolde adenozin aracılı vazokonstriksiyona neden olur. Tüm bu mekanizmalar sayesinde intraglomerüler basınç azalır ve böbrek hasarının ana bileşeni olan hiperfiltrasyon önlenir.²³ Bu nedenle, ADH ve/veya SGLT2i'nin idrar klorür seviyelerini artırarak TGGB'yi uyurabileceğine inanıyoruz ve özellikle proteinürisi ve düşük idrar klorür konsantrasyonları olan hastalarda renoprotektif bir ajan olarak kullanılabileceğini düşünebiliriz.

Sonuç

Önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilen, sağlık harcamalarını büyük ölçüde artıran ve dünya çapında ciddi bir ekonomik yük oluşturan KBH'nin

ilerlemesini yavaşlatmak için azami çaba gösterilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, KBH ilerlemesini önlemek için yeni müdahalelere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda, azalmış eGFR ve/veya proteinürisi olan çocuk hastalarda idrar klorür seviyeleri nispeten daha düşüktü. Bu nedenle, idrar klorür atılımını artırmaya yönelik stratejilerin, glomerüler basınç artışını engelleyen TGGB indüksiyonu yoluyla renoprotektif bir etki sağlayarak KBH'nin ilerlemesini yavaşlatmaya yardımcı olabileceğine inanıyoruz. Bununla birlikte, henüz fark edilmemiş gibi görünen bu konuda daha fazla sayıda hasta ile randomize kontrollü çalışmaların yapılmasını da öneriyoruz.

Yazar katkısı: Tüm yazarlar çalışmanın konsept ve tasarımına katkıda bulunmuştur. Materyal hazırlama ve veri toplama EL tarafından gerçekleştirilmiştir. Analizler EL ve BB tarafından yapılmıştır. Makalenin ilk taslağı EL tarafından yazılmıştır. BB makalenin önceki versiyonları hakkında yorumda bulunmuş ve makaleyi eleştirel bir şekilde gözden geçirmiştir. Tüm yazarlar makalenin son halini okumuş ve onaylamıştır.

Çıkar çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Çalışma için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017; 389: 1238-1212.
2. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 363-373.
3. Jentsch TJ, Pusch M. CLC Chloride Channels and Transporters: Structure, Function, Physiology, and Disease. *Physiol Rev* 2018; 98: 1493-1590.
4. Nagami GT. Hyperchloremia - Why and how. *Nefrologia* 2016; 36: 347-353.

5. Berend K. Review of the Diagnostic Evaluation of Normal Anion Gap Metabolic Acidosis. *Kidney Dis (Basel)* 2017; 3: 149-159.
6. Thomson SC, Blantz RC. Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback, and salt homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2272-2275.
7. Schnermann J. Concurrent activation of multiple vasoactive signalling pathways in vasoconstriction caused by tubuloglomerular feedback: a quantitative assessment. *Annu Rev Physiol* 2015; 77: 301-322.
8. Bell PD, Komlosi P, Zhang ZR. ATP as a mediator of macula densa cell signalling. *Purinergic Signal* 2009; 5: 461-471.
9. Joo YS, Kim J, Park CH, et al. Urinary chloride concentration and progression of chronic kidney disease: results from the KoreaN cohort study for Outcomes in patients With Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 673-680.
10. Kamińska J, Dymicka-Piekarska V, Tomaszewska J, Matowicka-Karna J, Koper-Lenkiewicz OM. Diagnostic utility of protein to creatinine ratio (P/C ratio) in spot urine sample within routine clinical practice. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020; 57: 345-364.
11. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1832-1843.
12. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158: 825-830.
13. Panzarino V, Lesser J, Cassani FA. Pediatric Chronic Kidney Disease. *Adv Pediatr* 2022; 69: 123-132.
14. Smyth LJ, Duffy S, Maxwell AP, McKnight AJ. Genetic and epigenetic factors influencing chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307: F757-F776.
15. Fogo AB. Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth, and progression of renal diseases. *Kidney Int Suppl* 2000; 75: S15-S21.
16. Schnermann J, Briggs J. Concentration-dependent sodium chloride transport as the signal in feedback control of glomerular filtration rate. *Kidney Int Suppl* 1982; 12: S82-89.
17. Rein JL, Coca SG. "I don't get no respect": the role of chloride in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019; 316: F587-F605.
18. Komaru Y, Doi K, Matsuura R, et al. Urinary chloride concentration as a prognostic marker in critically ill patients. *Nephrology (Carlton)* 2020; 25: 384-389.
19. Soleimani M. The multiple roles of pendrin in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1257-1266.
20. Rajagopal M, Wallace DP. Chloride secretion by renal collecting ducts. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 444-449.
21. Odgaard E, Praetorius HA, Leipziger J. AVP-stimulated nucleotide secretion in perfused mouse medullary thick ascending limb and cortical collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F341-F349.
22. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306: F188-F193.
23. Skrtić M, Yang GK, Perkins BA, et al. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia* 2014; 57: 2599-2602.
24. Pessoa TD, Campos LC, Carraro-Lacroix L, Girardi AC, Malnic G. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter

isoform-mediated transport on Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2028-2039.