

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ÖDEMLİ NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA DAMAR İÇİ SIVI HACMİ VE  
TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Özlem SARISOY

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zelal BİRCAN

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ayşe Sevim GÖKALP

Etik Kurul Ön Onayı: 24.09.2003 AEK-475/6

Etik Kurul Onayı: 18.05.2005 AEK-112/10, Proje No: 334

Proje Desteği: Kocaeli Üniversitesi Araştırma Fonu

2005

## ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasındaki destekleri ve eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalp ve tez danışmanım Prof. Dr. Zelal Bircan olmak üzere, anabilim dalımızın öğretim üyeleri Prof. Dr. Emin Sami Arısoy, Prof. Dr. Ayşe Engin Arısoy, Prof. Dr. Şükrü Hatun, Doç. Dr. Nazan Sarper, Yard. Doç. Dr. Gülcan Türker, Yard. Doç. Dr. Metin Aydoğan, Yard. Doç. Dr. Kadir Babaoğlu, Yard. Doç. Dr. Bülent Kara, Yard. Doç. Dr. Ayşen Aydoğan, Yard. Doç. Dr.Emine Zengin, Yard. Doç. Dr. Demet Toprak ve Yard. Doç. Dr. Funda Özer'e, Uzm. Dr. Filiz Çizmecioğlu ve Uzm. Dr. Gökhan Büyükkale' ye ve çalışma arkadaşlarım Dr. Sait Uçan, Dr. Erdem Gönüllü, Dr. Çağatay Acar, Dr. Kaan Gülleroğlu, Dr. Dilek Erdönmez, Dr. Hülya Taneri, Dr. Ferda Yapıcı, Dr. Hale Usluer, Dr. Ebru Önay, Dr. Arzu Mercan, Dr. Aynur Akbulut, Dr. Murat Seringeç, Dr. Fatma Karakuş, Dr. Gamze Ataman, Dr. Nihal Karaçayır, Dr. Figen Karaca, Dr. Süheyl Karataş'a, özellikle istatistiksel değerlendirmedeki yardımlarından dolayı Uzm.Dr.Sevinç Tugay'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında verdikleri destek, gösterdikleri sabır ve hoşgörü için sevgili eşim H.Tahsin Sarısoy ve canım aileme de sonsuz teşekkürler...

Dr. Özlem Sarısoy

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

ÖNSÖZ

KISALTMALAR

TABLOLAR

ŞEKİLLER

AMAÇ VE KAPSAM

GENEL BİLGİLER

GEREÇ VE YÖNTEM

BULGULAR

TARTIŞMA

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

TÜRKÇE ÖZET

İNGİLİZCE ÖZET

KAYNAKLAR

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Albümin-furosemid tedavisi alan hastaların protein/kreatinin oranı grafiği	21
Şekil 2. Albümin-furosemid tedavisi alan hastaların İVCI, İVCCI, renin, anjiotensin II, aldosteron , ANP grafikleri	24
Şekil 3. Prednisolon tedavisi alan hastaların İVCI, İVCCI, renin, anjiotensin II, aldosteron , ANP grafikleri	28



## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo I. Kılcal damarların arteriyel ucundan süzölmeye neden olan güçlerin analizi	5
TabloII. Kılcal damarların venöz ucundan geri emilime neden olan güçlerin analizi	6
Tablo III. Starling dengesini oluşturan güçler	7
Tablo IV. Çalışma gruplarının sayı ve yaşları	18
Tablo V. Çalışmaya alınan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması	19
Tablo VI. Ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastaların tedavi öncesi İVCİ ve İVCCİ değerleri ile renin, anjiotensin II, aldosteron ve ANP değerleri arasındaki korelasyon	20
Tablo VII. Albümin- furosemid tedavisi alan hastaların ağırlık, ödem, nabız, solunum sayısı, kan basıncı ve protein/kreatinin oranı açısından değerlendirilmesi	21
Tablo VIII. Kontrol grubu ile albümin-furosemid tedavisi alan hastaların İVCİ ve İVCCİ değerlerinin karşılaştırılması	22
Tablo IX. Albümin- furosemid tedavisi alan hastaların İVCİ, İVCCİ, renin, anjiotensin II, aldosteron ve ANP değerleri	22
Tablo X. Prednisolon tedavisi alan hastaların ağırlık, ödem, nabız, solunum sayısı, kan basıncı, FENa ve protein/kreatinin oranı açısından değerlendirilmesi	25
Tablo XI. Kontrol grubu ile prednisolon tedavisi alan hastaların İVCİ ve İVCCİ değerlerinin karşılaştırılması	26
Tablo XII. Prednisolon tedavisi alan hastaların İVCİ, İVCCİ, renin, anjiotensin II, aldosteron ve ANP değerleri	27
Tablo XIII. Nefrotik sendromlu hastalarda ödem patogenezi ile ilgili yapılan çalışmalar	32

## KISALTMALAR

**ADH:** Antidiüretik hormon

**ANP:** Atriyal natriüretik peptit

**FENa:** Fraksiyone sodyum atılımı

**GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı

**İVCİ:** İinferior vena kava indeksi

**İVCCİ:** İinferior vena kava kollapsibilite indeksi

**MDNS:** Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom

**MGN:** Membranöz glomerulonefrit

**MPGN:** Membranoproliferatif glomerulonefrit

**RAAS:** Renin- anjiotensin- aldosteron sistemi

**RİA:** Radioimmünassay yöntemi

## 1. AMAÇ VE KAPSAM

Masif proteinüri, hipoalbüminemi ve ödem ile seyreden klinik tabloya nefrotik sendrom denir (1-4).

Bu yüzyılın ilk yarısında çocuklarda nefrotik sendrom yüksek morbidite ve % 50'den fazla mortalite ile seyretmekteydi. Çocuklar, anazarka tarzı ödem, buna bağlı olarak cilt ülserasyonları ve infeksiyonlar nedeniyle uzun süre hastanede kalmak zorundaydılar. 1940' larda antibiyotiklerin kullanılması ile infeksiyonlar tedavi edilmeye başlandı. 1950' lerin başlarında adrenokortikotropik hormon ve kortikosteroidlerin kullanılma girmesiyle ödemin kontrol altına alınması ve infeksiyon eğiliminin azalması, nefrotik sendromda mortalitenin belirgin olarak azalmasına neden oldu (5).

Nefrotik sendromda ödemin gelişimini açıklamak için temel bilgilerimiz yeterli değildir. "Underfill" ve "overfill" olmak üzere iki varsayım öne sürülmektedir (1-4, 6).

"Underfill" varsayımına göre, masif protein kaybı nedeniyle hipoproteinemi gelişir. Plazma onkotik basıncı azalır. Starling kuvvetlerinin dengesi bozulur. Damar içerisindeki sıvı hücrelerarası boşluğa doğru hareket eder. Damar içerisindeki sıvının azalması sonucu sempatik sinir sistemi aktive olur. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) uyarılır, antidiüretik hormon (ADH) salgılanır ve atriyal natriüretik peptidin (ANP) etkisi baskılanır (3, 4, 6- 8). Bu hormonların etkisi ile böbreklerden su ve tuz tutulumu meydana gelir. Bozulmuş Starling dengesine, böbreklerdeki su ve tuz tutulumunun da katkısıyla ödem oluşur. Bu varsayımın, çocukluk çağında sık görülen minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromdaki ödem oluşumunu açıkladığı düşünülmektedir. Bu hastalarda hipovolemi olması nedeniyle tedavide diüretiklerin, damar içi sıvı hacmini normal düzeyde tutacak uygun hacim desteği ile birlikte kullanılması önerilmektedir (1).

"Overfill" varsayımına göre ise, böbrek toplayıcı kanallarında atriyal natriüretik peptit direnci olduğu ve buna bağlı olarak sodyum tutulumu olduğu düşünülmektedir (4, 7). Bu hastalarda damar içi sıvı hacmi normal veya artmıştır (3, 4, 7). Bu mekanizmanın erişkinlerde görülen veya nefritik komponenti olan nefrotik sendromlarda görüldüğü belirtilmiştir. Bu hastaların tedavisinde diüretiklerden daha fazla yarar sağlanmaktadır (1).

Çocukluk çağı minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromunda ödem "underfill" oluşum mekanizması ile açıklanmakta olsa da damar içi sıvı hacminin normal ya da artmış olduğunu bildiren çalışmalar ve klinik gözlemler vardır. Ödem, nefrotik sendromun çok önemli bir klinik bulgusu olmasına karşın tedavisi konusunda kanıtı dayalı veriler yeterli değildir. Günümüzde ancak, akciğer ödemi, solunum sıkıntısı, kalp yetmezliği veya ileri

derecede skrotal şişkinliğe neden olduğunda albümin ve furosemid ile tedavi edilmektedir (9). Ancak bu tedavinin de kanıta dayalı, somut veriliş protokolü ve etkinliği konusunda yeterli çalışma yoktur. Tedaviler kişisel deneyimlere göre uygulanmaktadır.

Bu çalışma minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda ödem gelişiminin önerilen varsayımlardan hangisine daha uygun olduğunu araştırmak için yapıldı. Ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda plazma hacimleri, ekokardiyografi ile inferior vena indeksi (İVCI) ve inferior vena kava kollapsibilite indeksi (İVCCI) ile değerlendirilerek ve plazma renin aktivitesi, anjiotensin II, aldosteron ve ANP düzeylerine bakılarak ödem gelişiminin hangi varsayıma daha uygun olduğunun belirlenmesi amaçlandı. Ödemin ağırlığına göre tedavi planı yapılarak, tedavi sırasında ve sonrasında damar içi sıvı hacminin, RAAS ve ANP' nin nasıl etkilendiği değerlendirildi.

Özetle, bu çalışma minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda ödem gelişimi ve gerilemesi sırasında etkili olan mekanizmanın ve klinik yaklaşımda kullanılacak somut bilgilerin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. NEFROTİK SENDROM TANIMI VE SIKLIĞI**

Nefrotik sendrom, glomerul geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak oluşan masif proteinüri (40 mg/m<sup>2</sup>/sa), buna bağlı olarak gelişen hipoalbuminemi ve ödem ile seyreden klinik bir tablodur. Hiperlipidemi de çoğunlukla tabloya eşlik eder. Çocukluk çağında sistemik hastalıklara ikincil olarak gelişen nefrotik sendrom görülme oranı çok azdır. Birincil nefrotik sendrom % 90 oranında görülür ve idiyopatik nefrotik sendrom olarak isimlendirilir. Histopatolojik olarak minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom, fokal segmental glomeruloskleroz, mezangial proliferatif glomerulonefrit, membranoproliferatif glomerulonefrit, membranöz nefropati olarak sınıflandırılabilir (5). Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom % 95, mezangial proliferatif glomerulonefrit %50-60 ve fokal segmental glomeruloskleroz % 20 oranında prednisolon ile düzelebilir. Bu nedenle steroidle yanıtı idiyopatik nefrotik sendrom olarak isimlendirilirler (10, 11).

İdiyopatik nefrotik sendrom sıklığı yaş, ırk ve coğrafi bölgeye göre değişir. Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık görülme sıklığının 2- 2.7/100.00 olduğu tahmin edilmektedir.

### **2.2. MİNİMAL DEĞİŞİKLİK GÖSTEREN NEFROTİK SENDROMUN TANIMI**

Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom çocuk yaş grubunda görülen idiyopatik nefrotik sendromların % 85' ini oluşturur. Erkek çocuklarda görülme sıklığı kızlara göre 1,5-2 kat daha fazladır. En sık 2-5 yaş arasında görülür. Genellikle hipertansiyon ve hematüri eşlik etmez (5,11). Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocukların büyük çoğunda prednisolon ile iyileşme görülür.

### **2.3. PATOLOJİ**

Steroidle yanıtı nefrotik sendromlu çocukların çoğunda (%85) , ışık mikroskopunda minimal değişiklik görülür. Bu hastaların % 5-10' unda fokal segmental glomeruloskleroz, %5' inde ise mezangial proliferasyon bulunur. İmmünfloresan mikroskopik çalışmalarda genellikle immün boyanma görülmez. Fakat mezangial İgM, daha nadiren de İgA, İgG ve C3 depolanması görülebilir. Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda elektron mikroskopunda epitelyal ayakları çıkıntılarda birleşme görülür (10).

## **2.4. MİNİMAL DEĞİŞİKLİK GÖSTEREN NEFROTİK SENDROMDA PROTEİNÜRİ**

Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda idrarla atılan proteinin tamamına yakını albümindir. Bu nedenle selektif proteinüri olarak isimlendirilir. Normalde glomeruler bazal membranın lamina rara interna ve eksterna tabakalarında yer alan heparan sülfat proteoglikanlarının negatif yüke sahip olması nedeniyle negatif yüklü albümin glomerül duvarından geçemez. Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda, negatif yüklü heparan sülfatların ve glomerül bazal membranın epitelyal ayaksı çıkıntılarını kaplayan negatif yüklü siyaloproteinlerin oluşturduğu bir tabaka olan 'glikokaliks' azalmıştır. Bu nedenle negatif yüklü albümin molekülü, glomerül bazal membranının elektrik yük seçiciliğini kaybetmesiyle ultrafiltrata geçer (5). Ayrıca fokal segmental glomerüloskleroz da daha belirgin olmak üzere minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda da glomerül duvarının yapısal özelliklerindeki değişiklik nedeniyle moleküllerin bedensel olarak da glomerül duvarından geçişinin söz konusu olduğu gösterilmiştir (12).

## **2.5. ÖDEM PATOGENEZİ**

### **2.5.1. Ödemin tanımı**

Ödem, hastalığın temel bulgularından biridir ve nefrotik sendromda oluşan ödemin nasıl geliştiği hala tam olarak anlaşılamamıştır (3). Ödem, dokuda hücrelerarası sıvı birikimi olarak tanımlanabilir (13). Ödem kontrolünde rol oynayan iki temel sistem kılcal damarlar ve böbreklerdir (3). Kılcal damarlar ile hücrelerarası dokudaki sıvı hareketini sağlayan basınçlar sayesinde sıvı dengesi sağlanır. Bu basınçlar arasındaki dengenin herhangi bir nedenle bozulması sonucunda ödem oluşur.

### **2.5.2. Ödem oluşumunda rol oynayan basınçlar ve Starling dengesi**

Kılcal damarlar ve hücrelerarası doku arasında sürekli bir sıvı hareketi vardır. Bu sıvı hareketini, sıvının süzülmesi ve geri emilimi arasındaki dengeyi sağlayan başlıca dört faktör bilinmektedir. Bunlar kılcal damar basıncı, hücrelerarası sıvı basıncı, plazma kolloid osmotik basıncı (plazma onkotik basıncı) ve hücrelerarası sıvı kolloid osmotik basıncı (hücrelerarası sıvı onkotik basıncı) olarak sıralanabilir (3, 13).

Kılcal damar basıncı ile sıvının ve içindeki erimiş maddelerin kılcal damarların deliklerinden dışarı itilmesi sağlanır. Kılcal damarların arteriyel ucunda venöz uca göre kılcal damar basıncı daha büyük olduğundan, sıvı buradan kılcal damarların dışına süzülmemektedir. Plazma proteinlerinin oluşturduğu plazma onkotik basıncı sayesinde ise sıvının venöz uçta kılcal damarların içine çekilerek kana geçmesi sağlanır. Hücrelerarası alanda kalan az miktardaki sıvı ve proteinin dolaşıma dönmesi de lenfatik sistemle sağlanır (3, 13). Kılcal damarlardaki süzülme ve geri emilimi sağlayan güçlerin toplamı tablo I ve II de gösterilmiştir.

**Tablo I. Kılcal damarların arteriyel ucundan süzülme neden olan güçlerin analizi (13)**

---

Sıvıyı dışarıya doğru iten güçler

Kılcal damar basıncı (arteriyel uçta)	30 mmHg
Negatif hücrelerarası serbest sıvı basıncı	3 mmHg
Hücrelerarası sıvı kolloid osmotik basıncı	8 mmHg
Dışarıya iten güçlerin toplamı	41 mmHg

---

Sıvıyı içeriye doğru iten güçler

Plazma kolloid osmotik basıncı	28 mmHg
İçeriye iten güçlerin toplamı	28 mmHg

---

Güçlerin toplamı

Dışarı	41 mmHg
İçeri	28 mmHg
Net dışarıya iten güç	13 mmHg

---

Kılcal damarların arteriyel ucundaki güçlerin toplamı 13 mmHg'lik net bir süzme basıncı ile sıvıyı damar dışına doğru hareket ettirmektedir.

**Tablo II. Kılcal damarların venöz ucundan geri emilime neden olan güçlerin analizi (13)**

Sıvıyı içeriye doğru iten güçler	
Plazma kolloid osmotik basıncı	28 mmHg
İçeriye iten güçlerin toplamı	28 mmHg
Sıvıyı dışarıya doğru iten güçler	
Kılcal damar basıncı (venöz uçta)	10 mmHg
Negatif hücrelerarası serbest sıvı basıncı	3 mmHg
Hücrelerarası sıvı kolloid osmotik basıncı	8 mmHg
Dışarıya iten güçlerin toplamı	21 mmHg
Güçlerin toplamı	
İçeri	28 mmHg
Dışarı	21 mmHg
Net içeri çeken güç	7 mmHg

Bu 7 mmHg'lik fark kılcal damarların venöz ucundaki sıvı geri emilim basıncıdır.

Kılcal damar basıncı, hücrelerarası sıvının negatif basıncı ve hücrelerarası sıvının onkotik basıncı, sıvıyı kılcal damarların dışına iten güçleri oluşturur. Plazma onkotik basıncı da sıvıyı kılcal damarların içine çeken gücü oluşturur. Bu güçlerin dengesi sonucu, kılcal damarların arteryel ucunda net bir süzülme basıncı oluşur ve sıvının kılcal damarların dışına süzülmesini sağlar. Venöz uçtaki düşük basınçlar sonucunda ise sıvının kılcal damarlara geri emilimi sağlanmaktadır. Geri emilim basıncı, süzülme basıncından önemli ölçüde azdır. Fakat, venöz kılcal damarların sayısının ve geçirgenliğinin, arteryel kılcal damarlara göre daha fazla olması nedeniyle bu az basınçla geri emilim kolayca gerçekleşebilmektedir. Kalan az miktardaki sıvı da lenfatikler sayesinde dolaşıma geri dönebilmektedir. Sıvının süzülme ve geri emilimi arasındaki bu denge ilk defa Starling tarafından tanımlanmıştır ve bu dengeyi oluşturan güçlere Starling güçleri adı verilmektedir (3,13). Tablo III de Starling dengesini oluşturan güçler görülmektedir.

**Tablo III. Starling dengesini oluşturan güçler (13)**

Sıvıyı dışarıya doğru iten ortalama güçler	
Ortalama kılcal damar basıncı	17,3 mmHg
Negatif hücrelerarası serbest sıvı basıncı	3,0 mmHg
Hücrelerarası sıvı kolloid osmotik basıncı	8,0 mmHg
Dışarıya iten güçlerin toplamı	28,3 mmHg

Sıvıyı içeriye doğru iten ortalama güçler	
Plazma kolloid osmotik basıncı	28 mmHg
İçeriye iten güçlerin toplamı	28 mmHg

Güçlerin toplamı	
Dışarı	28,3 mmHg
İçeri	28,0 mmHg
Net dışarıya iten güç	0,3 mmHg

Plazma onkotik basıncının %80' ini albümin, kalan %20' sini de globülinler oluşturur. Fibrinojenin plazma proteini olarak onkotik basınca katkısı önemsizdir. Nefrotik sendromlu hastalarda idrarla çok miktardaki albümin kaybedilmesi sonucu gelişen hipoalbüminemi nedeniyle plazma onkotik basıncı azalır ve normal sıvı dengesi bozulur (3,13). Ancak konjenital analbüminemisi olanlarda ödem gelişmez. Çünkü, plazma onkotik basıncı diğer plazma proteinleri sayesinde kısmen normale yakın değerlerde tutulmaya çalışılır (3).

Bazı araştırmacılar nefrotik sendromlu hastalarda, kılcal damarların proteinlere karşı geçirgenliğinin arttığını ve sonuçta hücrelerarası alana süzülen sıvının da arttığını göstermişlerdir. Kılcal damarların artmış geçirgenliği böbreklerden protein kaybını da arttırmaktadır (3).

### 2.5.3. Ödem güvenlik faktörleri

Vücutta ödem oluşumuna engel olan ödem karşıtı mekanizmalar da bulunmaktadır. Bunlar, ödem güvenlik faktörleri olarak da isimlendirilirler. Bunlardan birincisi, hücrelerarası sıvının basıncı negatif sınırlarda iken hücrelerarası uyumun düşük olmasıdır. Hücrelerarası sıvı basıncı normalde negatif bir basınçtır. Bu negatif basınç, sıvının kılcal damarlardan

hücrelerarası dokuya itilmesini yani sıvının süzülmesini sağlar. Hücrelerarası sıvı basıncı negatif düzeyde kaldığı sürece, hücrelerarası sıvı hacmindeki küçük değişiklikler hücrelerarası sıvı basıncında büyük artışlara neden olmaktadır. Bu nedenle hücrelerarası basınç negatif iken dokuların uyumu, yani her mmHg değişikliğine yanıt olarak gösterdiği hacim değişikliği düşüktür. Normalde hücrelerarası sıvı basıncı -3 mmHg civarında olduğundan dokular içinde sıvı birikmeye başlamadan önce hücrelerarası sıvı basıncı 3 mmHg'a kadar artmış olmalıdır. Bu nedenle hücrelerarası sıvı basıncında yaklaşık olarak 3 mmHg'lık değişiklik ödeme karşı güvenlik faktörüdür. İkinci faktör ise lenfatik akımın artmasıdır. Lenfatik akım hızı; kılcal damar geçirgenliğinde artma, plazma onkotik basıncının azalması, kılcal damar basıncının artması gibi nedenlerle artar. Dokularda sıvı birikmeye başladığı zaman lenfatik akım 10-50 kat artabilir. Kılcal damarlarından süzülen sıvının artması ile fazla miktarlarda olan sıvının ve proteinlerin uzaklaştırılması artan lenfatik akım ile sağlanır. Artan lenfatik akım fazla sıvıyı uzaklaştırarak aynı zamanda hücrelerarası basıncın da pozitif değerlere yükselmesini önler. Artmış lenfatik akım yaklaşık 7 mmHg'lık güvenlik faktörü sağlar. Üçüncü güvenlik faktörü ise hücrelerarası sıvıdan proteinlerin uzaklaştırılmasıdır. Lenf sıvısının protein içeriği, hücrelerarası sıvıya göre çok düşüktür. Artan lenf akımı ile hücrelerarası sıvı seyreltilir. Hücrelerarası sıvının protein içeriğinin azalması, hücrelerarası sıvı onkotik basıncının düşmesine neden olur ve böylece sıvının hücrelerarası alandan kılcal damarlar içine alımı artar. Bu etki de yaklaşık 7 mmHg'lık bir güvenlik faktörü sağlar. Ödeme karşı gelişen bu üç güvenlik faktörü toplam 17 mmHg'dır. Bu da ciddi bir ödem gelişmeden önce kılcal damar basıncının teorik olarak yaklaşık 17 mmHg veya normal değerinin iki katı kadar artması gerektiğini göstermektedir (13).

Özetle, ödem önleyici mekanizmalar; hücrelerarası sıvı basıncının artması, lenfatik akımın artması, plazma ve hücrelerarası onkotik basıncın birbirine paralel olarak azalması ve proteinlere karşı kılcal damar geçirgenliğinin azalmasıdır. Bunlarla beraber birincil tuz tutulumu devam eder ve bu tampon mekanizmalar tükenirse klinik olarak ödem meydana gelir (3,4, 6,13). Nefrotik sendromlu hastalarda ödem oluşumu, birincil tuz tutulumu ve bunun sebep olduğu ödeme karşı koruyucu mekanizmaların azalmasının birlikteliği ile meydana gelir (6).

Nefrotik sendromlu hastaların çoğunda ödem, plazma onkotik basıncının 16.5 mmHg'nın altına düşmesi ile oluşur. Bazı hastalar da ise, proteinürinin başladığı dönemde onkotik basınç yeterli düzeyde düşmeden erken dönemde ödem gelişebilir. Plazma onkotik basıncı 16.5 mmHg'nın altına düşmeden önce ödem güvenlik faktörleri ödemi önlemede hala yeterlidir. Ödem oluşumuna, birincil su ve sodyum tutulumu katkıda bulunur (3, 13).

Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda, hızlı gelişen relaps sırasında, aşırı proteinüri nedeniyle plazma albümini çok hızlı bir şekilde tüketilir. Plazma ve damar dışı albümin depolarında geçici bir dengesizlik oluşur. Ödemden koruyucu mekanizmalar yetersiz hale gelir. Plazma onkotik basıncı ve bununla birlikte hücrelerarası sıvı onkotik basıncı da hızla düşer. Hücrelerarası alanda sıvı birikimi ve hipovolemi meydana gelir. Hipovolemiye bağlı klinik bulgular oluşur. Vazoaktif hormonların bu duruma ikincil olarak uyarılması ve tübüllerde sodyum tutulumu ile durum düzeltilebilir. Böylece, bu hastaların çoğunda ödem ile sonuçlanan yeni denge sağlanır (3, 14).

## **2.6. NEFROTİK SENDROMDA ÖDEM PATOGENEZİ VARSAYIMLARI**

### **2.6.1. "Underfill" varsayımı**

Nefrotik sendromda ödemle ilgili varsayımlardan biri, daha çok geleneksel ödem mekanizması olarak söz edilen "underfill" varsayımdır. Buna göre; idrarla kaybedilen protein nedeniyle hipoproteinemi gelişir. Plazma onkotik basıncı azalır ve damar içerisindeki sıvı hücrelerarası boşluğa doğru hareket eder. Damar içerisindeki sıvı miktarının azalması ile sempatik sinir sistemi aktive olur. RAAS uyarılır, ADH salgılanır ve ANP etkisi baskılanır (3-4, 6-8). Uyarılmış RAAS aynı zamanda anjiyotensin 2'nin vasküler etkisi yoluyla sistemik olarak damarların daralmasında ve aldosteronun tübüler etkisi yoluyla sodyum ve sıvı tutulumunda çok önemli bir rol oynar. Artmış ADH ve norepinefrin de, hipovolemiye cevap olarak oluşan sıvı tutulumunda ve damar daralmasında rol oynamaktadır (7). Çocuklukta sık görülen minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda ödemin bu mekanizma ile oluştuğu düşünülmektedir (1, 4). Bu hastalardaki ödem tedavisinde diüretikler, uygun hacimin yerine konulması ile dikkatle uygulanmalı ve akut böbrek yetmezliği açısından dikkatli olunmalıdır (1).

### **2.6.2. "Overfill" varsayımı**

Ödem oluşumundaki ikinci varsayım ise "overfill" olarak adlandırılır. Böbreklerdeki sodyum kontrolünde oluşan bozukluk nedeniyle ödem meydana gelir. Nefronlardaki süzme işlevi azalır, başlıca distal tübülde olmak üzere tübülüslerde sodyum geri emilimi artar, ANP duyarlılığı azalır. Sonuçta sıvı tutulumu olur ve ödem oluşur. Bu hastalarda glomeruler filtrasyon hızı normal ancak damar içi sıvı hacmi artmıştır. Deneysel olarak nefrotik sendrom

yapılmış hayvan çalışmalarında, toplayıcı kanallarda tübüler sodyum geri emiliminin arttığı gösterilmiştir. ANP direnci nedeniyle siklik guanozin monofosfat fosfodiesteraz aktivitesinin ve Na-K ATP az aktivitesinin arttığı bildirilmiştir. Bunların tübüler sodyum geri emiliminin artışına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (4). Daha çok erişkinlerde görülen veya nefritik komponenti olan nefrotik sendromlarda bu mekanizma ile oluşan ödem görülmektedir. Bu ödem tipinde diüretik tedavi daha yararlıdır. Diüretikler, tübüler sodyum geri emilimini inhibe eder ve ödem oluşumunu önler (1).

## **2.7. NEFROTİK SENDROMDA PATOGENEZİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

### **2.7.1. Damar içi sıvı hacmi**

Ödemin hangi mekanizma ile oluştuğunu anlamada damar içi sıvı hacminin ölçümü çok önemli rol oynar. Yapılan çalışmaların toplandığı derlemelerde, 217 nefrotik sendromlu hastanın damar içi sıvı hacmi incelendiğinde %33'ü azalmış, %42'si normal, %25'inin artmış olduğu bildirilmiştir (6,15, 16). Bu farklılık nefrotik sendromların histolojik özellikleri ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu düşünceyi kanıtlamak için yapılan birçok çalışmanın sonuçları, Palmer ve Alpern (6) ' in yazdığı bir derlemede toplanmıştır. Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromu olan hastalarla membranöz veya membranoproliferatif glomerulonefriti olan nefrotik sendromlu hastaları karşılaştıran çalışmalarda, minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom hastalarında damar içi sıvı hacminde azalma, plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyinde artış bulunmuştur. Diğer grupta ise damar içi sıvı hacmi artmış veya normal, plazma renin aktivitesi baskılanmış olarak bulunmuştur. Bu bilgiler değerlendirildiğinde minimal değişiklik hastalığında ödem, damar içi sıvı hacminin azalması ve bu nedenle su ve tuz tutulması sonucunda oluşurken, diğer gruptaki hastalarda ise tübüler sodyum geri emiliminde bozukluk nedeniyle damar içi sıvı hacminin genişlediği ve ödem oluştuğu bildirilmiştir. Minimal değişikliği olan 35 nefrotik sendromlu hastada yapılan çalışmada, tüm hastaların plazma ve kan hacimleri artmış veya normal bulunmuştur (17).

### **2.7.2. Renin- Anjiotensin- Aldosteron Sistemi**

Renin aktivitesi ve aldosteron konsantrasyonun yüksek saptandığı hastalarda damar içi sıvı hacminde azalma gözlenirken, renin ve aldosteron düzeyleri baskılananlarda ise böbreklerde sodyum tutulumu ve damar içi sıvı hacminde genişleme olduğu tespit edilmiştir.



Mees ve arkadaşları (15) tarafından plazma renin aktivitesinin değerlendirildiği 9 çalışma toplanmıştır. Bu çalışmalarda incelenen farklı histopatolojik tanılara sahip 123 nefrotik sendromlu hastanın 64'ünde plazma renin aktivitesi normal veya düşük tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda ise minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastalarda, plazma renin aktivitesi ve aldosteron konsantrasyonunda artış tespit edilmiştir (18). Bu çalışmalarda plazma renin aktivitesi ile damar içi sıvı hacmi arasında, minimal değişiklik veya diğer histolojik lezyonları olan nefrotik sendromlu hastalarda ilişki bulunmamıştır. Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastalar ile diğer histolojik glomeruler lezyonu olan hastalar karşılaştırıldığında, plazma renin aktivitesi, aldosteron düzeyleri ve damar içi sıvı hacminin her iki grupta da benzer olduğu görülmüştür (19).

Artmış aldosteron düzeyleri, nefrotik ödem oluşumuna tuz tutucu etkinin artırılması ile katkıda bulunur. Nefrotik sendromlu hastalara, anjiyotensin dönüştürücü enzim verildiğinde, idrarla sodyum atılımı olmaksızın plazma aldosteron seviyesinde anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu bilgi sayesinde yazarlar, nefrotik sendromdaki sodyum tutulumu için aldosteronun önemli olmadığı kararına varmışlardır (20). Bu da nefrotik sendromda ödem oluşumu için "overfill" varsayımını desteklemektedir. Yapılan başka bir çalışmada ise, hastalara ve kontrol grubuna aldosteron ile yarışmalı baskılanma oluşturan spironolakton verilmiş; çalışmaya alınan 5 nefrotik sendromlu ve 6 sağlıklı kişiye 4 gün süresince spironolakton ve beraberinde yüksek sodyumlu diyet verilmiştir. Sonuçta sadece nefrotik sendromlu hastalarda spironolaktona cevap olarak idrarla sodyum atılımı olduğu gözlenmiştir. Spironolakton etkisinin görülebilmesi için böbrek üstü bezlerinin de sağlam olması gereklidir. Bu sonuçlar ise nefrotik sendromlu hastalarda sodyum tutulumuna aldosteronun katkıda bulunduğunu düşündürmüştür ve bu da "overfill" varsayımından daha çok "underfill" varsayımını desteklemektedir (21).

### **2.7.3. Sempatik sinir sistemi**

Nefrotik sendromlu hastalarda plazma ve idrarda katekolamin düzeyleri artmış olarak bulunmuştur ve bu bulguların sodyum ve su tutulumunda "underfill" varsayımını desteklediği düşünülmüştür (22). Schrier ve Fassett' in (16) nefrotik sendromda ödem oluşum mekanizmalarını anlatan makalesinde, deneysel nefrotik sendrom modellerinde yapılan birçok çalışma toplanmıştır. Bu çalışmalardan birinde nefrotik sendrom yapılan sıçanlarda, böbreğin sinirsizleştirilmesi ile su ve sodyum tutulumunun düzeltildiği gösterilmiştir. Bu da sempatik sinir sistemi ile ödem oluşumu arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Benzer modellerde ANP

direncinin de düzeldiği bildirilmiştir. Nefrotik sendrom modellerinde bu artmış sempatik uyarılmanın hipovolemi nedeniyle olduğu düşünülmüştür. İnsan ve hayvanlarda yapılan birçok çalışmada sempatik sinir sistemi uyarılmasının "underfill" varsayımı ile ilişkisinin gösterildiği belirtilmiştir (16). Bununla birlikte adriamycin ile nefrotik sendrom yapılmış ve bilateral böbrek sinirleri işlev dışı bırakılmış sıçanlarda yapılan bir çalışmada; damar içi sıvı hacmi genişletildiğinde, böbreklerdeki ANP direncine bağlı olarak idrarla sodyum atılımının bozulduğu ve sinir sisteminin bu bozulmuş cevabı düzeltmediği gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları da "overfill" varsayımını desteklemektedir (23).

#### **2.7.4. Atriyal natriüretik peptid**

"Underfill" varsayımına göre ANP'nin baskılandığı, "overfill" varsayımına göre ise tübüler ANP duyarsızlığı olduğu öne sürülmektedir (7). Tulassay ve arkadaşları (24) yaptıkları çalışmada nefrotik sendromlu çocuklarda ödemli dönemde ANP düzeyini normal bulmuşlardır. Yine bu çalışmada albümin infüzyonu sonrasında damar içi sıvı hacminin artışı ile birlikte ANP düzeyinin 5 kat arttığı görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada da albümin infüzyonu sonrası damar içi sıvı hacmi artışı ile birlikte ANP'nin arttığı bildirilmiştir (8). Her iki çalışmada da natriürez ve diürez ile ANP düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur. Bu bulgularla, ANP'nin nefrotik sendromlu çocuklarda albüminin indüklediği natriürez de önemli rol oynadığı bildirilmiştir (24). Başka bir çalışmada ise erişkin nefrotik sendromlu hastalarda ANP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur (25). Perico ve arkadaşları da (26) nefrotik sendromda ANP'nin natriüretik ve diüretik etkisine tübüler duyarsızlık olduğunu belirtmişlerdir. Bunun ödem oluşumu ve devamı için önemli olduğunu öne sürmüşlerdir.

#### **2.7.5. Antidiüretik hormon**

ADH'nin osmotik olmayan salınımı damar içi sıvı hacmi arttığında azalırken, damar içi sıvı hacmi azaldığında artar (16). Nefrotik sendromdaki sıvı tutulumunda ADH'nin rolünü destekleyen birçok çalışma vardır. Usberti ve arkadaşları (27) nefrotik sendromlu hastalarda, damar içi sıvı hacmindeki ve plazma ADH düzeylerindeki azalma arasındaki direkt ilişkiyi göstermişlerdir. Puromycin ile nefrotik sendrom yapılmış sıçanlarda antidiüretik hormon düzeylerinin arttığı bulunmuştur (28).

Sonuç olarak, insan vücudu kılcal damarlardan fazla sıvı süzülmesini sınırlandıran koruyucu mekanizmalar ile donatılmıştır. Bu koruyucu mekanizmaların yetersizliği sonucunda ödem oluşur (3, 4, 6, 13). Minimal değişiklik hastalığı olgularının çoğunda underfill mekanizmasının, minimal değişiklik hastalığı dışındaki nefrotik sendromlarda diğer mekanizmanın önemli olduğu öne sürülmüştür (1, 3, 4, 6, 7). Bu konuda hala hergün yeni bir çalışma yayınlanmakta ve bu konuya olan merak devam etmektedir. Ödem oluşumunu anlamada damar içi sıvı hacmi ölçümü, RAAS, ANP ve katekolaminler çok önemli bir role sahiptir. Nefrotik sendromda ödem mekanizmasını anlamak, tedavi planı yapmak ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek açısından çok önemlidir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışma Ekim 2003- Ekim 2004 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom tanısı ile yatırılarak izlenen çocuklarda yapıldı. Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom tanısı klinik ve laboratuvar bulguları ile konuldu. Ödemi, nefrotik düzeyde proteinürisi, hipotalbüminemisi olan, 2-8 yaş arasında, HbsAg'si negatif, C3'ü normal, hematürisi ve kan basıncı yüksekliği olmayan hastaların tanısı minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom olarak kabul edildi (1, 2, 10). Steroide yanıtları klinik tanıyı desteklemeyen hastalar ve minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom dışındaki diğer nefrotik sendromlar çalışmaya alınmadı.

#### 3.2.ÇALIŞMA PLANI

Çalışma öncesinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu ön onayı alındı. Çalışma grubuna yeni nefrotik sendrom tanısı almış veya daha önceden minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom tanısı alan ve relaps yaşayan hastalar alındı. Hastaların tedavi öncesinde boy, ağırlık ve kan basınçları ölçüldü. Fizik incelemeleri yapılarak nabız dakika sayısı, solunum sayısı ve kılcal damar geri dolum zamanı kaydedildi. Hastalar göz kapaklarındaki ödem, akciğer ödemi, asit, skrotal/labial ödem ve pretibial ödem açısından ayrıntılı olarak değerlendirildi. Pretibial ödem, tibianın ön yüzüne parmak basılarak oluşan çukurluğa göre 0-4 arası derecelendirildi. Göz kapaklarında hafif bir şişlik varsa 1, ileri derecede şişlik varsa 2 puan verildi. Akciğer ödemi olan hastaya 1, asiti olan hastaya 1, skrotal veya labial ödemi olan hastaya 1 puan verildi. Böylece hastaların ödem dereceleri 9 puan üzerinden değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların damar içi sıvı hacimlerini değerlendirmek için İVCI ve İVCCI kullanıldı. Bu parametreler daha önce diyaliz hastalarının hidrasyon durumunu belirlemek için kullanılırken, sonraları nefrotik sendrom çalışmalarında damar içi sıvı hacmini değerlendirmek için de kullanılmıştır. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yapılan ekokardiyografi ile hastaların inspiryum ve ekspiryum sırasında inferior vena kava ön- arka çapları ölçüldü. Ölçülen değerlerle hastaların İVCI ve İVCCI hesaplandı.

Hesaplamalar için İVCI= [ inferior vena kava çapı (cm) / hastanın vücut yüzeyi (m<sup>2</sup>)], İVCCI= [(ekspiryumda ölçülen inferior vena kava çapı-inspiryumda ölçülen inferior vena kava çapı)/(ekspiryumda ölçülen inferior vena kava çapı)x100] formülleri kullanıldı. Damar içi sıvı hacmi arttığında, damar çapı arttığından İVCI artar, damarın kollapsibilitesi azaldığından İVCCI azalır. Bu nedenle, İVCI'nin artmış ve İVCCI'nin azalmış olması damar içi sıvı hacminin artmış, İVCI'nin azalmış ve İVCCI'nin artmış olması damar içi sıvı hacminin azalmış olduğunu göstermektedir (29, 30). Çocuklar için bulunan normal İVCI değeri 0.70- 0.82 cm/m<sup>2</sup> 'dir. İVCCI'nin normal değeri de % 56.9 olarak bildirilmiştir (29).

Tedavi öncesinde hastalar 1 saat sırtüstü yatırıldıktan sonra yatar pozisyonda kanları alındı. Kan alma işlemi sonrasında hastalardan idrar örneği de alındı.

### 3.3. TEDAVİ PLANI

Hastalara ödem derecelerine göre tedavi verildi. Solunum sıkıntısı veya günlük aktivitesini engelleyecek derecede ödemi olan hastalara albümin ve furosemid, daha az ödemli hastalar prednisolon ile tedavi edildiler. Albümin-furosemid verildikten sonra ödemleri azalan, fakat remisyona girmeyen hastaların tedavisine steroid ile devam edildi.

Solunum sıkıntısı yapacak kadar akciğer ödemi, asiti ve/veya skrotal/labial ödemi olan hastalara damar yolu açılarak 0,5 gr/kg %20'lik tuzsuz human albümin solüsyonu 1 saatte infüzyonla verildi ve 30 dakika sonra 2 mg/kg furosemid damar içine yavaş puşe ile uygulandı. Furosemidin etkisinin en yüksek düzeyde olduğu 2.saatte ve etkinin sona erdiği düşünülen 24.saatte, hastaların tekrar ağırlık ve kan basınçları ölçüldü. Nabız dakika sayısı, solunum sayısı ve kılcal damar geri dolun zamanı ve ödem derecesi kaydedildi. Ekokardiyografi ile yeniden inferior vena kava çapları inspiryum ve ekspiryum sırasında ölçüldü. Hastalar tekrar 1 saat sırtüstü pozisyonda yatırılarak kanları ve sonrasında idrar örnekleri alındı.

Yalnızca göz kapaklarında ödemi olan ve/ veya pretibial ödemi olan hastalara ise 2 mg/kg/gün 3 doza bölünerek toplam 60 mg'ı geçmeyecek şekilde prednisolon tedavisi başlandı. Prednisolon tedavisi alan hastaların çıkardığı idrar miktarları takip edilerek diürezin başladığı gün tespit edildi. Hastanın 3 gün üst üste bakılan idrarında proteinin negatif bulunması remisyon olarak kabul edildi. Diürezin başladığı gün ve remisyona girdikleri gün ağırlık, kan basıncı ölçümleri, fizik muayene ve sonrasında ödem derecelendirilmesi, nabız

dakika sayısı, solunum sayısı, kılcal damar geri dolun zamanı değerlendirilmeleri yapıldı. Ekokardiyografi ile inferior vena kava çapları ölçülen hastalar yine 1 saat sırtüstü yatırılarak kan ve sonrasında idrar örnekleri alındı.

### **3.4. ALINAN KAN VE İDRAR ÖRNEKLERİNİN LABORATUVAR İŞLEMLERİ**

Düz tüpe alınan kanların bir kısmı tam kan sayımı, üre, kreatinin, elektrolitler, total protein, albümin ve lipidlerin çalışılması için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarına gönderildi. Özel hazırlanmış aprotinin içeren tüpe ve EDTA'lı tüpe konulan kanlardan, soğuk santrifüj ile 4000 devirde 10 dakika çevrilerek elde edilen plazmalar -20 °C'da saklandı. Düz tüpe alınan kanın bir kısmı ise oda ısısında 20 dakika bekletilerek ayrılan serum alınarak -20 °C'da derin dondurucuya konuldu.

Ayrılarak saklanan plazmalardan renin aktivitesi ve anjiotensin 2 düzeyi, serumlardan aldosteron, aprotininli plazmalardan atriyal natriüretik peptid düzeyi çalışıldı. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarındaki cihazlar bu parametrelerin çalışılacağı yönetime uygun olmadığından, testler özel bir laboratuvarında çalıştırıldı. Plazma renin aktivitesi radioimmünassay (RIA) yöntemiyle Ren-CT 2 kitleri, Aldosteron düzeyleri yine RIA yöntemiyle DSL-8600 kitleri kullanılarak çalışıldı. Anjiotensin 2 ve ANP düzeyleri, enzim immünassay yöntemiyle Phoenix- enzim immünassay peptid kitleri kullanılarak çalışıldı.

Hastalardan alınan spot idrar protein, kreatinin, sodyum çalışılması için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarına gönderildi. Bu değerlerle protein/kreatinin oranı ve fraksiyone sodyum atılımları (FENa) hesaplandı.  $FENa (\%) = \frac{\text{idrar sodyumu}}{\text{serum kreatinini}} / \frac{\text{idrar kreatinini}}{\text{serum sodyumu}} \times 100$  formülü ile hesaplandı (1,2).

### **3.5. İSTATİKSEL ANALİZ**

İstatiksel analiz SPSS 12 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastaların damar içi sıvı hacimlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışmaya alınan ödemli hastaların tedavi öncesinde İVCİ ve İVCCİ değerleri ile renin, anjiotensin II, aldosteron ve ANP ilişkisi Spearman korelasyonu ile değerlendirildi. Renin, anjiotensin II, aldosteron, ANP, İVCİ, İVCCİ, FENa ve protein/kreatinin değerleri albümin-furosemid tedavisi verilen grup için tedavi öncesi, albüminin 2. ve 24.saatinde, prednisolon verilen grup için tedavi öncesi,

diürezin başladığı gün ve remisyon gününde olacak şekilde kaydedildi. Her iki grup için parametreler normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler kullanıldı. Hem albümin-furosemid hem de prednisolon alan gruplar için bu parametrelerde tedavi boyunca meydana gelen değişiklikler tekrarlayan ölçümler için kullanılan nonparametrik Freidman testi, gruplar içinde ikili karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom tanısı almış, farklı derecelerde ödemli toplam 18 çocuk alındı. Yaş ortalamaları  $6.52 \pm 1.95$  (2.5-11.5) yıldır. Toplam 18 hastanın 8'i (%44.5) erkek, 10'u (%55.5) kızdır. Çalışmaya alınan hastalardan 11 tanesine albümin-furosemid tedavisi, 14 tanesine prednisolon tedavisi verildi. Albümin-furosemid tedavisi alan 11 hastanın 5'i (%45.5) erkek, 6'sı (%54.5) kızdır. Yaş ortalamaları  $6.091 \pm 1.86$  (2.5-8) yıldır. Prednisolon tedavisi alan 14 hastanın 7'si (%50) erkek, 7'si (%50) kızdır. Yaş ortalamaları  $6.46 \pm 2.19$  (2.5-11) yıldır. (Tablo IV) Bu hastaların 7 tanesine önce albümin-furosemid tedavisi verilip hasta rahatlatıldıktan sonra tedavilerine prednisolon ile devam edildi. 7 hastaya sadece prednisolon tedavisi, 2 hastaya sadece albümin-furosemid tedavisi verildi. Bu hastalardan bir tanesine iki kez albümin verildi ve sonrasında kendiliğinden remisyona girdiği için prednisolon verilmedi. Bir hastaya ise albümin-furosemid tedavisi sonrası pulse metilprednizolon tedavisi verilmesi planlandığından prednisolon verilen gruba dahil edilmedi. Böbrek hastalığı olmayan 11 çocuk kontrol grubu olarak seçildi. Bu çocukları 7'si (%63.6) erkek, 4'ü (%36.3) kızdır. Yaş ortalamaları  $6.19 \pm 3.20$  (2.5-11.5) yıldır. Kontrol grubunun, hastalarla karşılaştırmak amacıyla, ekokardiyografi ile inferior vena kava ön- arka çapı inspiyum ve ekspiyumda ölçüldü. İVCİ ve İVCCİ hesaplandı.

**Tablo IV. Çalışma gruplarının sayısı ve yaşları**

	n	Yaş ort±SS
Çalışmaya alınan tüm ödemli hastalar	18	$6.52 \pm 1.95$ yıl
Albümin tedavisi alan hastalar	11	$6.091 \pm 1.86$ yıl
Prednisolon tedavisi alan hastalar	14	$6.46 \pm 2.19$ yıl
Kontrol	11	$6.19 \pm 3.20$ yıl



#### 4.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ DAMARIÇİ SIVI HACMİ, RENİN, ANJİOTENSİN II, ALDOSTERON VE ANP AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya alınan ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom tanılı çocukların tedavi öncesi İVCİ ve İVCCİ değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastaların kontrol grubuna göre, İVCİ' nin artmış ( $p=0.009$ ) ve İVCCİ' nin azalmış ( $p=0.000$ ) olduğu görüldü. Damar içi sıvı artışı olduğunda, damar çapı arttığı için İVCİ' yi artmış olarak buluruz. Aynı şekilde damar içi sıvı arttığı için damarın kollapsibilitesi azalmaktadır Bu bulgular, tedavi öncesinde ödemli nefrotik sendromlu çocukların kontrol grubuna göre damar içi sıvı hacminin artmış olduğunu gösterdi (Tablo V).

**Tablo V. Çalışmaya alınan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması**

	Kontrol grubu (n=11)	Hasta grubu (n=18)	p
İVCİ (cm/m <sup>2</sup> )	0.53± 0.11 (0.34-0.81)	0.70± 0.20 (0.38-1.20)	0.009
İVCCİ (%)	62.14± 5.06 (55.56-68.84)	37.88± 14.84 (9.09-56.92)	0.000

Çalışmaya alınan ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastaların tedavi öncesi İVCİ ve İVCCİ değerleri ile renin, anjiotensin II, aldosteron ve ANP değerleri arasında korelasyon bulunmadı. Damar içi sıvı hacmi azaldıkça artması beklenen renin, anjiotensin II ve aldosteron, artmış damar içi sıvı hacmi ile ilişkili olarak azalmış bulunmadı. Bu da ödem oluşumunda "overfill" varsayımını destekleyen bir bulgu olarak değerlendirildi (Tablo VI).

**Tablo VI. Ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastaların tedavi öncesi İVCI ve İVCCI değerleri ile renin, anjiyotensin II, aldosteron ve ANP değerleri arasındaki korelasyon**

	İVCI		İVCCI	
	r	p	r	p
Renin	-0.358	0.158	0.076	0.772
Anjiyotensin II	-0.367	0.147	0.267	0.299
Aldosteron	0.018	0.948	0.056	0.837
ANP	0.112	0.669	-0.084	0.747

#### **4.2.ALBÜMİN-FUROSEMİD TEDAVİSİNİN ETKİLERİ**

Albümin-furosemid verilen hastaların ağırlık, nabız, solunum ve diyastolik kan basınçları tedavi öncesi, albümin-furosemid tedavisinin 2. ve 24. saati karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık göstermedi. Ödem derecesi ve sistolik kan basıncı tedavi öncesi, albümin-furosemid tedavisinin 2. ve 24.saati arasında farklı bulundu.

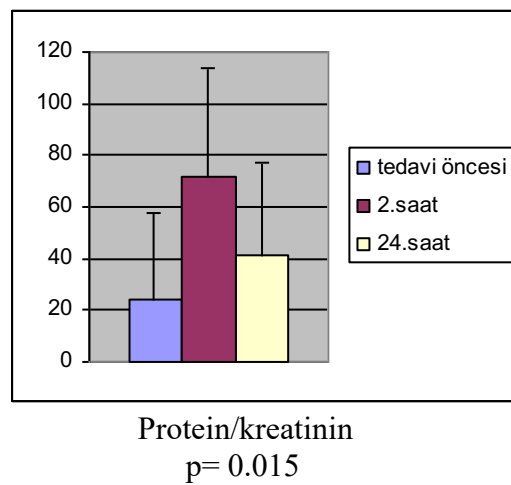
Tedavi öncesi ile albümin-furosemid tedavisinin 24.saati (p=0.201) ve albümin-furosemid tedavisinin 2.saati ile 24.saati arasında (p=0.150) sistolik kan basıncı ölçümlerinde istatistiksel olarak fark yoktu. Tedavi öncesine göre tedavinin 2.saatindeki sistolik kan basıncı artışı anlamlı bulundu (p=0.017). Albümin-furosemid tedavisinin 2.saatte damar içi sıvı hacmini arttırarak, kan basıncı artışına yol açtığı düşünöldü (Tablo VII).

Albümin-furosemid tedavisi verilen hastalarda protein/ kreatinin oranları arasındaki fark anlamlı bulundu. Protein/ kreatinin oranının tedavi öncesi ile albüminin-furosemid tedavisinin 2.saati arasında anlamlı olarak arttığı (p=0.043), albümin-furosemid tedavisinin 2. ve 24. saati arasında anlamlı olarak azaldığı (0.043) göröldü. Verilen albümin doğrudan glomeröllerden idrara geçtiği için 2.saatte idrarla protein atılımını artmış bulmak beklenen bir sonuç olarak değerlendirildi (Şekil I).

**Tablo VII. Albümin- furosemid tedavisi alan hastaların ağırlık, ödem, nabız, solunum sayısı, kan basıncı ve protein/kreatinin oranı açısından değerlendirilmesi**

	Tedavi öncesi	Albüminin 2.saati	Albüminin 24.saati	p
Ağırlık (gr)	25.300± 5.334 (16.5-35)	24.636± 5.259 (16-35)	24.445± 5.432 (16-34.5)	0.063
Ödem	6.18± 1.77 (4-9)	5.55± 2.01 (3-9)	4.64± 1.85 (2-9)	<b>0.004</b>
Nabız (/dak)	102.55± 10.92 (88-120)	106.18± 17.53 (80-136)	101.82± 11.22 (88-120)	0.592
Solunum sayısı (/dak)	27.82± 5.82 (22-40)	26.18± 3.40 (22-32)	24.91± 3.72 (20-32)	0.417
Sistolik kan basıncı (mmHg)	101.09± 6,01 (90-110)	110.36± 10,38 (100-127)	105.91± 8.61 (95-120)	<b>0.028</b>
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	64.00± 7.94 (50-80)	69.18± 11.29 (50-86)	67.27± 9.05 (60-80)	0.325
Protein/kreatinin	24.30± 33.26 (2.91-81.47)	71.43± 42.38 (25.57-130.22)	41.54±35.83 (9.76-85.45)	<b>0.015</b>

**Şekil 1. Albümin-furosemid tedavisi alan hastaların protein/kreatinin oranı grafiği**



**Tablo.VIII. Kontrol grubu ile albümin-furosemid tedavisi alan hastaların İVCİ ve İVCCİ'nin karşılaştırılması**

	Kontrol	Tedavi öncesi	Albüminin 2.saati	Albüminin 24.saati
İVCİ (cm/m <sup>2</sup> )	0.53± 0.11 (0.34-0.81)	0.63± 0.19 (0.38-1.10)	0.82± 0.21 (0.41-1.27)	0.69± 0.15 (0.36-0.88)
İVCCİ (%)	62.14± 5.06 (55.56-68.84)	42.80±14.21 (9.09-56.92)	40.09± 9.50 (20.65-54.72)	46.84± 9.26 (32.56-56.92)

Albümin-furosemid tedavisi verilen hastaların, kontrol grubuna göre artmış olan damar içi sıvı hacminin tedavinin 2.saatinde daha çok arttığı ve 24.saatte tedavi öncesi değerlere geri döndüğü saptandı (Tablo VIII))

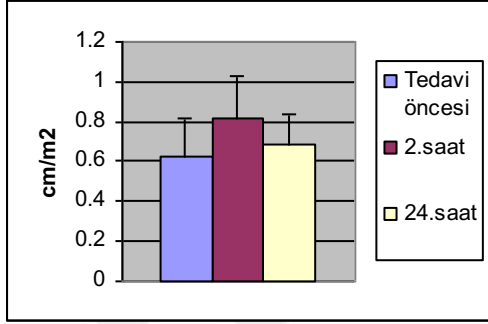
**Tablo IX. Albümin-furosemid tedavisi verilen hastaların İVCİ, İVCCİ, renin, anjiyotensin II, aldosteron ve ANP değerleri**

	Tedavi öncesi	Albüminin 2.saati	Albüminin 24.saati	p
İVCİ (cm/m <sup>2</sup> )	0.63± 0.19 (0.38-1.10)	0.82± 0.21 (0.41-1.27)	0.69± 0.15 (0.36-0.88)	<b>0.000</b>
İVCCİ (%)	42.80± 14.21 (9.09-56.92)	40.99± 9.73 (20.65-54.72)	46.84± 9.26 (32.56-56.92)	0.307
Renin (ng/ml/sa)	21.27± 13.12 (1.8-45.1)	<b>8.01± 6.75</b> <b>(0.4-22.1)</b>	12.62± 14.32 (1.0-43.7)	<b>0.003</b>
Anjiyotensin II (ng/ml)	1.55± 1.40 (0.2-4.1)	<b>0.69± 0.72</b> <b>(0.1-2.6)</b>	0.91± 1.09 (0.1-3.6)	0.132
Aldosteron (pg/ml)	102.84± 108.82 (2.7-286.5)	<b>44.13± 37.16</b> <b>(1.2-110.9)</b>	62.82± 88.79 (2.8-295.9)	0.273
ANP (ng/ml)	2.20± 1.52 (0.8-5)	2.64± 1.90 (0.4-4.8)	1.92± 1.85 (0.6-5.0)	0.607

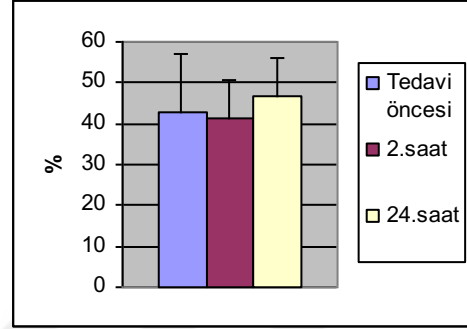
Albümin-furosemid tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, albümin-furosemid tedavisinin 2.saati ve 24.saati arasındaki plazma renin aktivitesi değerleri üçlü karşılaştırma ile farklı bulundu. Tedavi öncesi ile albümin-furosemid tedavisinin 2.saati ( $p=0.005$ ) ve tedavi öncesi ile albümin-furosemid tedavisinin 24.saati ( $p=0.037$ ) arasındaki plazma renin aktivitesi ikili karşılaştırmalarla da farklı bulundu. Tedavinin 2.saatindeki azalmanın artan damar içi hacmine yanıt olarak geliştiği düşünüldü. Bu hastalarda anjiotensin II, aldosteron düzeyleri arasında üçlü karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmadı. İkili karşılaştırma yapıldığında yalnızca tedavi öncesi ve albüminin 2.saati arasındaki anjiotensin II ve aldosteron düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p=0.037$ ,  $p=0.047$ ). Tedavinin 2.saatinde damar içi sıvı hacminin artması ile renin, anjiotensin II ve aldosteron değerlerinde baskılanma görüldü. Albümin-furosemid tedavisi alan hastaların ANP düzeyleri arasında tedavi öncesi, albüminin 2.ve 24.saatinde anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo IX).

Tüm bulgular değerlendirildiğinde albüminin 2.saatinde damar içi sıvı hacminin arttığı, renin, anjiotensin II ve aldosteron değerlerinin azaldığı, albüminin 24.saatinde ise damar içi sıvı hacminin renin, anjiotensin II ve aldosteronun tedavi öncesi değerlere döndüğü görüldü. Bu bulgularla, albüminin geçici olarak damar içi sıvı hacmini arttırdığı ve RAAS'ı baskıladığı, 24.saatte ise tüm değerlerin tedavi öncesi değerlere döndüğü saptandı (Şekil II).

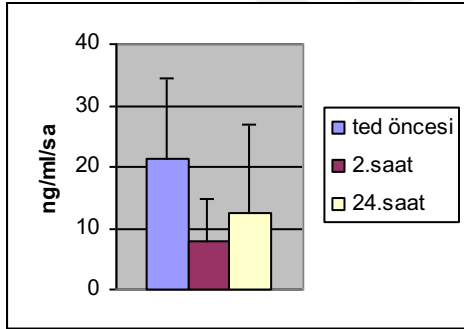
**Şekil 2. Albümin-furosemid tedavisi alan hastaların İVcİ, İVCCİ, renin, anjiyotensin II, aldosteron, ANP grafikleri**



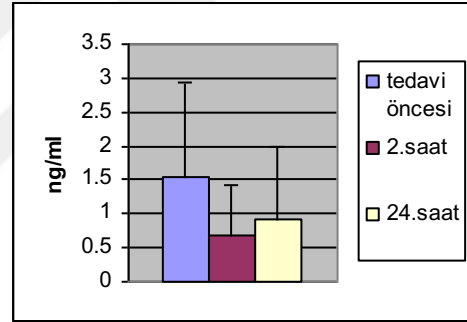
İVcİ  
p=0.000



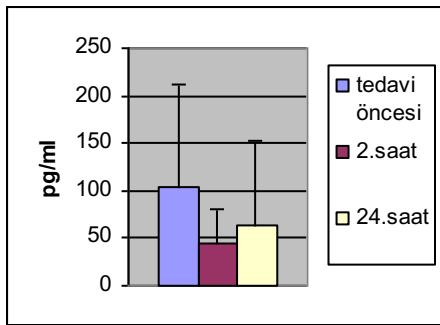
İVCCİ  
p=0.307



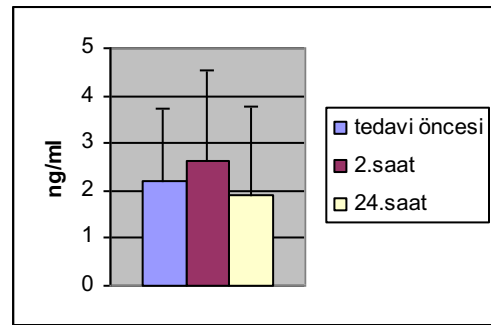
RENİN  
p=0.003



ANJİOTENSİN II  
p=0.132



ALDOSTERON  
p=0.273



ANP  
p=0.607

### 4.3. PREDNİSOLON TEDAVİSİNİN ETKİLERİ

Prednisolon tedavisi verilen hastaların ağırlıkları tedavi öncesi, diürezin başladığı gün ve remisyonunda karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmış bulundu ( $p=0.001$ ). Ödem de anlamlı olarak gerilediği bulundu ( $p=0.000$ ). Bu bulgular prednisolon tedavisi ile ödemin ve ağırlığın diürezin başlaması ile azalmaya başladığını göstermiştir (Tablo X)

**Tablo X. Prednisolon tedavisi alan hastaların ağırlık, ödem, nabız, solunum sayısı, kan basıncı, FENa ve protein/kreatinin oranı açısından değerlendirilmesi**

	Tedavi öncesi	Diürez	Remisyon	p
Ağırlık (gr)	27.200± 6.060 (16.5-38.0)	26.420± 5.830 (17.5-36.5)	24.110± 5.140 (15-32.5)	<b>0.001</b>
Ödem	5.07± 1.68 (2-8)	2.86± 2.38 (0-7)	0.29± 1.06 (0-4)	<b>0.000</b>
Nabız (/dak)	98.14± 12.38 (72-120)	87.43± 11.62 (68-104)	93.14± 17.55 (68-124)	<b>0.007</b>
Solunum sayısı (/dak)	26.86± 4.48 (24-40)	24.93± 2.01 (21-28)	23.79± 2.35 (20-28)	<b>0.010</b>
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100.14± 6.04 (90-110)	102.21± 9.91 (90-127)	102.64± 13.03 (90-133)	0.975
Diastolik kan basıncı (mmHg)	61.71± 12.29 (40-80)	62.57± 9.94 (40-86)	61.93± 9.82 (40-80)	0.913
FENa (%)	0.13± 0.15 (0.01-0.38)	0.55± 0.45 (0.02-1.32)	0.59± 0.44 (0.12-1.25)	<b>0.009</b>
Protein/kreatinin	8.35± 6.71 (2.06-25.90)	4.99± 5.28 (0.17-17.59)	0.43± 0.39 (0.14-1.40)	<b>0.000</b>

Prednisolon tedavisi verilen hastaların hesaplanan FENa değerleri ise anlamlı olarak farklı bulundu. İkili karşılaştırma yapıldığında tedavi öncesi ile diürezin başladığı gün arasında ( $p=0.008$ ) ve tedavi öncesi ile remisyon arasındaki ( $p=0.026$ ) artış anlamlı olarak saptandı. Bu bulgularla prednisolon tedavisinin etkisi ile FENa'nın belirgin olarak arttırdığı görüldü.

Prednisolon tedavisi alan hastalarda da protein/ kreatinin oranları arasındaki fark da anlamlı bulundu. İkili karşılaştırma yapıldığında tedavi öncesi ile diürezin başladığı gün arasında ( $p=0.05$ ), diürezin başladığı gün ile remisyon arasında ( $p=0.008$ ) ve tedavi öncesi ile remisyon arasında ( $p=0.003$ ) protein/ kreatinin oranının anlamlı olarak azaldığı saptandı (Tablo X). FENa ve proteinüri ile ilgili bu bulgular yıllardan beri bilinen, hastalığın remisyon giriş süreci ile uyumlu bulundu.

**TabloXI. Kontrol grubu ile prednisolon tedavisi alan hastaların İVCI ve İVCCI'nin karşılaştırılması**

	Kontrol	Tedavi öncesi	Diürez	Remisyon
İVCI (cm/m <sup>2</sup> )	0.53± 0.11 (0.34-0.81)	0.72± 0.23 (0.38-1.20)	0.71± 0.22 (0.42-1.21)	0.69± 0.26 (0.41-1.21)
İVCCI (%)	62.14± 5.06 (55.56-68.84)	35.00± 15.29 (9.09-55.88)	43.13± 11.07 (26.14-43.13)	50.56± 10.29 (26.14-63.16)

Prednisolon tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesinde kontrol grubuna göre artmış olan plazma hacimlerinin diürezin başlaması ile azaldığı ve remisyonunda beklendiği gibi normale yakın değerlere döndüğü görüldü (Tablo XI).



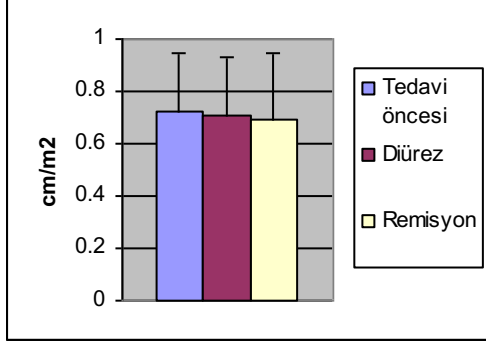
**Tablo XII. Prednisolon tedavisi alan hastaların İVÇİ, İVCCİ, renin, anjiotensin II, aldosteron ve ANP değerleri**

	Tedavi öncesi	Diürez	Remisyon	p
İVÇİ (cm/m <sup>2</sup> )	0.72± 0.23 (0.38-1.20)	0.71± 0.22 (0.42-1.21)	0.69± 0.26 (0.41-1.21)	0.382
İVCCİ (%)	35.00± 15.29 (9.09-55.88)	43.13± 11.07 (26.14-43.13)	50.56± 10.29 (26.14-63.16)	<b>0.000</b>
Renin (ng/ml/sa)	15.80± 14.74 (1.19-45.09)	8.05± 7.55 (1.17-24.64)	9.98± 7.08 (1.21-22.66)	0.595
Anjiotensin II (ng/ml)	1.36± 1.51 (0.16-4.75)	0.54 ± 0.25 (0.16-0.92)	1.32± 1.34 (0.20-4.63)	0.211
Aldosteron (pg/ml)	95.80± 103.10 (2.69-286.47)	22.72± 22.20 (0.92-65.36)	41.19± 57.76 (2.09-221.02)	0.052
ANP (ng/ml)	2.40± 1.70 (0.74-4.95)	3.73± 1.35 (0.88-4.88)	4.11± 1.29 (0.20-4.96)	<b>0.009</b>

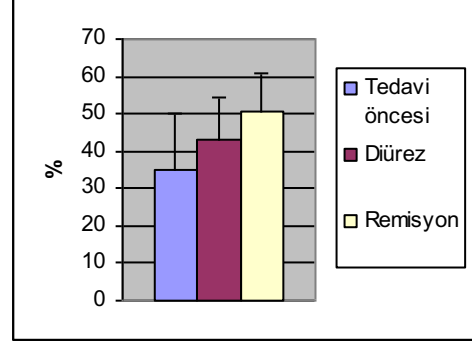
Prednisolon tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi, diürezin başladığı gün ve remisyon sırasında renin (p=0.595), anjiotensin II (p=0.211), aldosteron (p=0.052) düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. ANP düzeyleri ise tedavi öncesi, diürezin başladığı gün ve remisyonunda farklı bulundu. ANP' nin diürez ve remisyonunda, tedavi öncesine göre belirgin arttığı saptandı (Tablo XII).

Prednisolon tedavisi uygulanan hastalarda; tedavi öncesinde artmış damar içi sıvı hacminin remisyonunda azaldığı, tedavi öncesindeki renin, anjiotensin II ve aldosteron değerlerinin diürez ve remisyon günlerinde değişmeden aynı kaldığı görüldü. Bu bulgu ile genişlemiş damar içi sıvı hacminin diürez ve remisyon günlerinde azalmasına karşılık renin, anjiotensin II ve aldosteron değerlerinin değişmemesinin "overfill" varsayımını desteklediği düşünüldü.

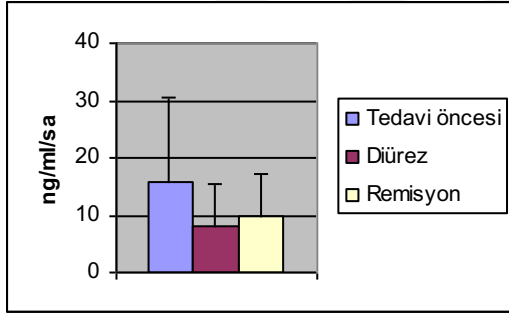
**Şekil 3. Prednisolon tedavisi alan hastaların İVCI, İVCCI, renin, anjiotensin II, aldosteron grafikleri**



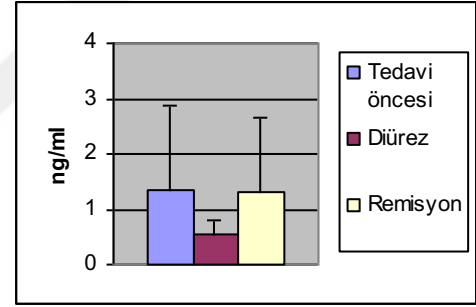
İVCI  
p= 0.382



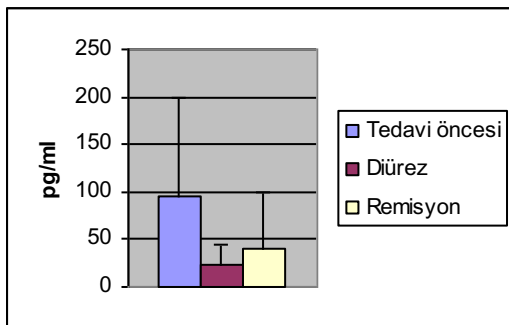
İVCCI (%)  
p= 0.000



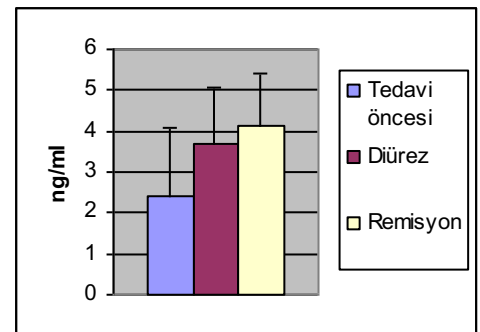
RENİN  
p= 0.595



ANJİOTENSİN II  
p= 0.211



ALDOSTERON  
p=0.052



ANP  
p=0.009

## 5. TARTIŞMA

Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom çocukluk çağında sık görülen hastalıklardan olmasına rağmen ödem patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. Ödem patogenezi ile ilgili iki varsayım öne sürülmüş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Nefrotik sendrom tedavisinde prednisolon, albümin-furosemid kullanımı ve etkileri de birçok çalışmanın konusu olmuştur. Günümüzde albümin-furosemid tedavisi ancak solunum sıkıntısına yol açacak akciğer ödemi, kalp yetmezliği veya ileri derecede skrotal veya labial şişlik durumlarında uygulanmaktadır (9,10).

Ödemin hangi mekanizma ile oluştuğunu anlamada plazma hacmi ölçümü önemli rol oynar. "Underfill" varsayımına göre plazma hacmi azalmış buna bağlı olarak RAAS aktive olmuş ve ANP etkisi baskılanmıştır. "Overfill" varsayımına göre ise böbreklerdeki sodyum kontrolündeki bozukluk nedeniyle sodyum geri emilimi artmış, ANP duyarlılığı azalmış, plazma hacmi artmıştır (3, 4, 6, 7, 8).

### 5.1. Nefrotik sendromlu hastalarda damar içi sıvı hacminin, RAAS ve ANP'nin değerlendirilmesi

Nefrotik sendromlu hastalarda plazma hacmini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda plazma hacmi ölçümü için işaretlenmiş albümin kullanılmıştır (17). Fakat daha sonra albüminin plazmadan hızla kaybolduğu tespit edilince plazma hacmini değerlendirmek için uygun olmadığı düşünülerek, albümin yerine fibrinojen kullanılarak çalışmalar yapılmıştır (16).

Daha sonra hemodiyaliz hastalarının diyaliz sonrası hidrasyon durumunu belirlemek için kullanılan İVCI ve İVCCI hesaplanarak damar içi hacim değerlendirilmiştir. İlk defa Katzarski ve arkadaşları (31) hemodiyaliz programında olan , normotansif ve hipertansif iki grup hastada inferior vena kava çapı ölçerek bir çalışma yapmışlardır. Diyaliz öncesi ve diyaliz bitiminden 35-40 dakika sonra vena kava çapı ölçülmüş ve işaretlenmiş iyot ile hastaların kan hacim ölçümü yapılmıştır. İnfierior vena kava çapı ile kan hacmi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. İnfierior vena kava çapının hidrasyon durumunun belirleyicisi olduğu kan basıncı parametreleri ile doğrulanmıştır. Hastalardan diyaliz ile uzaklaştırılan sıvının göstergesi olan ağırlık kaybı ile inferior vena kavanın çapının azalması arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Hipertansif hastaların inferior vena kava

çapı, diyaliz öncesi ve sonrası normotansif hastalara göre artmış olarak saptanmıştır (31). Biz de nefrotik sendromlu çocuklarda ödem gelişimi ve gerilemesi sırasında damar içi hacmin, RAAS ve ANP'nin, albümin-furosemid ve prednisolon tedavileri sırasında nasıl etkilendiğini değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızda ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocukların tedavi öncesinde değerlendirilen damar içi sıvı hacimlerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu görüldü. Ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastaların damar içi hacmi ile renin, anjiotensin II, aldosteron ve ANP'leri arasında korelasyon bulunmadı. Bircan ve arkadaşları (30) da ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda damar içi hacmini karşılaştıran çalışmalarında, hastaların damar içi sıvı hacminin kontrol grubuna göre artmış olduğunu bildirmişlerdi. Bu çalışma, damar içi hacmi ölçümü için eski yöntemler yerine ekokardiyografinin kullanılmış olması ile bizim çalışmamızın bulgularını desteklemektedir. Geers ve arkadaşları (17), 88 nefrotik sendromlu hastanın ( 35 hasta minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom, 50 hasta diğer histopatolojik özellikte nefrotik sendrom, 3 hastanın tanısı bilinmiyor) plazma hacimlerini ölçerek kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, hastaların çoğunun plazma hacminin normal veya artmış olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamız da bu çalışmalarda olduğu gibi damar içi hacminin artmış olması, RAAS ve ANP'nin damar içi sıvı hacmiyle ilişkili bulunmaması sebebiyle minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda ödemin "overfill" varsayımına uygun olarak geliştiğini desteklemektedir.

Eski yıllarda yayınlanan çalışmalarda ve bunların incelendiği derlemelerde, minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda ödem oluşum mekanizmasının "underfill" varsayımına uygun bulunduğu belirtilmiştir (3, 6, 32). Meltzer ve arkadaşları (32) minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastalarda plazma hacminin azaldığını bununla ilişkili olarak renin ve aldosteronun arttığını bildirmişlerdir. Plazma hacmi ölçümlerinin yapıldığı ilk çalışmalarda kullanılan işaretli albüminin daha sonraki yayınlarda plazma hacmi ölçümü için uygun olmadığı belirtilmiştir (16). Yıllar geçtikçe bilim ve teknolojinin ilerlemesiyle, damar içi hacmi daha gelişmiş ve uygun yöntemlerle değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu yöntemlerin kullanılmasıyla ödemli nefrotik sendromlu hastalarda damar içi hacmi normal veya artmış olarak bulunmuştur.

Son yıllardaki yayınlarda minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda relapsın erken dönemlerinde geçici hipovolemi olduğundan bahsedilmektedir. Ağır proteinüri sebebiyle plazma albümini hızla azalır, plazma ve damar dışı albümin depolarında geçici bir dengesizlik oluşur. Relaps sırasında çocuklar klinik bulgular gösteren hipovolemi dönemine girebilirler.

Bu dönemde RAAS aktive olur, böbreklerden sodyum tutulur ve ödem oluşur (3, 14). Yapılan çalışmalarda da klinik olarak hipovolemi bulgusu (karın ağrısı, oligüri, el ve ayaklarda soğuma, ishal) olan nefrotik sendromlu çocuklarda renin ve aldosteronda anlamlı bir yükselme saptanmıştır. ANP değerleri de normal bulunmuştur (9, 14). Vande Walle ve arkadaşları (14) klinik olarak hipovolemi bulguları olan, minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarla diğer histolojik lezyonlara sahip nefrotik sendromlu çocukları karşılaştırdığı çalışmalarında her iki grupta da renin ve aldosteronun arttığını bulmuşlardır. Yapılan başka bir çalışmada, ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda renin ve aldosteron yüksek iken damar içi hacim normal bulunmuştur (33). Bizim hastalarımız klinik olarak hipovolemi düşündürecek şikayetlere sahip değillerdi. Hastalarımızın tedavi öncesindeki klinik incelemelerinde de hipovolemi bulgusuna rastlanmadı.

Geers ve arkadaşları (19) da yaptıkları çalışma ile minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom ve diğer histolojik lezyonlara sahip nefrotik sendromlarda ödem mekanizmasında benzerlik ve farklılıkları saptamak, fonksiyonel hipovoleminin rolünü araştırmayı amaçlamışlardır. Çalışma 62 hastada (24'ü minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom, 38'i diğer histolojik lezyonlara sahip nefrotik sendromlu hastalar) yapılmıştır. Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastaların bir grubunda renin ve aldosteronu yüksek bulurken plazma hacmini normal bulmuşlardır. Aynı zamanda bu hastalarda klinik olarak da hipovolemi bulguları görülmemiştir. Benzer özellikler gösteren diğer grup minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastaların renin ve aldosteron düzeyleri normal olarak saptanmıştır. Plazma hacmi ile renin düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Yazarlar bu bulgular doğrultusunda minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastaların bir kısmında bulunan renin yüksekliğinin hipovolemiyi göstermediği sonucuna varmışlardır. Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastaların çoğunun diğer histolojik lezyonlara sahip nefrotik sendromlu hastalarda olduğu gibi plazma hacminin artmış olduğunu bildirmişlerdir.

Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda yapılan son çalışmalar ve bizim çalışmamız ödem gelişiminin "overfill" varsayımına daha uygun olduğunu gösterse de diğer çalışmalarda dikkate alındığında, ödem mekanizmasının açıklanması için daha çok hastanın katıldığı daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

**Tablo.XIII. Nefrotik sendromlu hastalarda ödem patogenezi ile ilgili yapılan çalışmalar**

Yazar	Yıl	Histopatoloji	PV	Renin	Anjiotensin II	Aldosteron	ANP
Meltzer (32)	1979	*MDNS **MGN ve ***MPGN	↓ ↑	↑ ↓	– –	↑ ↓	– –
Geers (17)	1984	MDNS ve MDNS dışı NS	↑	–	–	–	–
Geers (19)	1984	MDNS ve MDNS dışı NS	N	↑	–	↑	–
Vande Walle (9)	1995	MNDS	–	↑	↑	↑	↓/N
Vande Walle (14)	1999	MDNS MDNS dışı NS (hipovolemi bulguları olanlar)	– –	↑ ↑	– –	↑ ↑	↓ ↓
Dönmez (33)	2001	MDNS	N	↑	–	↑	↑
Bircan (30)	2001	MDNS	↑	–	–	–	–
Bizim çalışmamız	2005	MDNS	↑	N	N	N	N

\* MDNS: Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom

\*\* MGN: Membranöz glomerulonefrit

\*\*\* MPGN: Membranoproliferatif glomerulonefrit

## 5.2. Ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda albümin-furosemid tedavisinin etkileri

Albümin-furosemid tedavisi alan hastaların damar içi hacmi tedavi öncesinde kontrol grubuna göre artmış bulundu. Albümin-furosemid tedavisinin verilmesiyle tedavinin 2.saatinde damar içi hacminin arttırdığı, tedavinin 24.saatinde tedavi öncesi değerlere geri döndüğü görüldü. Bircan ve arkadaşlarının (30) çalışmasında, nefrotik sendromlu çocuklarda albüminin geçici olarak infüzyonun ilk saatinde damar içi hacmi arttırdığı ve damar içi hacmin albüminin 24.saatinde tedavi öncesi ölçülen değere tekrar geri döndüğü gösterilmişti (30). Bunun dışında yıllardan beri albümin tedavisinin plazma hacmini arttırdığını bildiren birçok çalışma yapılmıştır (8, 34-37). Bizim çalışmamızın bulguları da diğer çalışmalarda olduğu gibi albümin-furosemid tedavisinin geçici olarak damar içi hacmini arttırdığını ve tedavinin 24.saatinde etkinin kaybolduğunu göstermiştir.

Albümin-furosemid tedavisinin 2.saatinde renin, anjiotensin 2, aldosteron değerlerinde tedavi öncesine göre azalma saptandı. Yapılan birçok çalışmanın toplandığı makalelerde minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda albümin infüzyonu verilip plazma hacmi genişletildiğinde, plazma renin aktivitesi, aldosteron ve katekolamin düzeylerinin düşük bulunduğu belirtilmiştir (6, 16).Tedavinin 24.saatinde ise renin, anjiotensin II, aldosteron değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik saptanmaması albüminin hacim genişletici etkisinin 24.saatte kaybolduğunu gösterdi. Albümin-furosemid tedavisi ile ANP değerlerinde bir değişiklik saptanmadı. Fliser ve arkadaşları (36) albümin infüzyonu sonrasında plazma hacminin ve ANP değerlerinin arttığını bildirmişlerdi. Rabelink ve arkadaşlarının (8) yaptıkları çalışmada da, albümin infüzyonu ile plazma hacminde genişleme, RAAS'da baskılanma ve ANP değerlerinde 3 kat artış saptanmıştır. Bu çalışmada albüminin plazma hacmini arttırıcı etkisinin 68 saat sürdüğu gösterilmiştir. Albümin infüzyonu ile plazma hacminin genişlemesine rağmen, idrarla sodyum atılımının az miktarda olması nedeniyle nefrotik sendromlu hastalarda sodyum tutulumunun böbrekiçi bir bozukluk nedeniyle olduğu düşünölmüştür. Mees (35) ise albümin infüzyonu ile idrarla sodyum atılımının artmadığını ve en fazla sodyum atılımının albümin ve furosemidin birlikte kullanıldığında olduğunu belirtmiştir.

Albümin verilen hastalarda anlamlı bir ağırlık kaybı bulunmazken, albüminin 24. saatinde tedavi öncesi döneme göre ödem derecesinde anlamlı bir azalma görüldü. Yapılan çalışmalarda albümin ve furosemidin birlikte verildiği hastalarda ise anlamlı ağırlık azalması saptanmıştır (34, 36). Bircan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada albüminin 1. ve 24. saatinde kilo kaybı ve ödemde azalma anlamlı olarak tespit edilmiştir (30). Sjöström ve arkadaşları da çalışmalarında dekstran ve albüminin her ikisinin de infüzyondan sonraki 2. saatte vücut ağırlığını arttırdığını tespit etmişlerdir (38). Albümin tek başına verildiğinde az miktarda idrarla sodyum atılımı gerçekleştiği, diürezin hastaların çoğunda olmadığı belirtilmiştir (35). Albümin-furosemid uygulanan hastalarda diürez ve natriürezin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (36). Akçiçek ve arkadaşları (37) da furosemidin idrar miktarını 10 kat, idrarla sodyum atılımını 60 kat arttırdığını belirtmişlerdir. Albümin ve furosemidin birlikte uygulanmasıyla da furosemidin etkisine benzer etki görülmüştür (37). Bu sebeple albümin-furosemid tedavisi uygulanan hastalarda anlamlı bir ağırlık kaybı ve ödemde azalma beklenmektedir.

Albümin infüzyonunun 2. saatinde sistolik kan basıncında anlamlı bir artış gözlemlendi. Bu artışın plazma hacminin artmasına bağlı olduğu düşünüldü. Katzarski ve arkadaşlarının (31) hipertansif ve normotansif diyaliz hastalarının kan hacim ölçümleri için inferior vena kava çapını kullandıkları çalışmaları kan hacmi ile arteriyel kan basıncı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmadan yola çıkarak albüminin 2. saatindeki kan basıncı artışının sebebinin plazma hacmindeki artış olduğunu söyleyebiliriz. Rabelink ve arkadaşlarının (8) bir makalesinde de, albümin infüzyonu sonrası plazma hacminde artma ile birlikte plazma renin aktivitesinde ve plazma aldosteron konsantrasyonunda azalma, plazma ANP konsantrasyonunda ve kan basıncında artma meydana geldiği bildirilmiştir. Albümin verilerek yapılan başka bir çalışmada sistolik ve diyastolik kan basınçlarında anlamlı değişiklikler görülmediği belirtilmiştir (30). Fakat albümin infüzyonunun yan etkisi olarak da kan basıncında yükselme görülebileceği bildirilmiştir (34).

Çalışmamızın bulguları doğrultusunda, damar içi hacminin artmış olduğu minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda albümin-furosemid tedavisinin gerekliliği ve etkisi konusunda kaygılarımız arttı. Ödemli dönemde damar içi hacmi artmış olan hastalarda tekrar damar içi genişletici etkiye gerek olmadığını, bu durumda furosemidin tek başına kullanılabileceğini kanısına varıldı.



### **5.3. Ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda prednisolon tedavisinin etkileri**

Prednisolon tedavisi alan hastalar tedavi öncesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında damar içi hacimleri artmış bulundu. Damar içi hacmin prednisolon tedavisi ile azaldığı görüldü. Renin, anjiotensin II ve aldosteron değerlerinde diürez ve remisyonda farklılık saptanmadı. ANP değerlerinde diürez ve remisyonda anlamlı artış bulundu. "Overfill" varsayımına göre, tübülüslerde ANP duyarlılığında azalma nedeniyle tübüler sodyum geri emiliminde artış olduğu ve bunun sıvı birikimine yol açtığı söylenmektedir (4). Sodyum ve sıvı tutulumunda RAAS' ın rolü olmadığı düşünüldü. ANP' nin böbrekiçi bozukluk sebebiyle etkisini gösterememesi sonucu sıvı dengesinin bozulduğu ve ödem olduğu kanısına varıldı. Prednisolon tedavisi ile minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda lenfokinlerin baskılanarak histopatolojinin normale dönmesiyle, ANP direncinin de ortadan kalktığını ve damar içi fazla sıvıyı uzaklaştırmak amacıyla artırıldığı düşünüldü. Hastaların diürez ve remisyon döneminde fraksiyone sodyum atılımlarının artmış olması da bu düşüncüyü desteklemektedir. Sentetik insan ANP infüzyonu uygulanan hastalarda sodyum ve sıvı atılımının arttığı bildirilmiştir (25). Hastalarımızın fraksiyone sodyum atılımları artarken, proteinürilerinin de anlamlı şekilde azaldığı görüldü. Proteinürinin azalması da minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda histopatolojinin düzeldiğini göstermektedir. Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda remisyonun başladığı dönemde sodyum atılımı ve diürezin arttığı, proteinürinin azaldığı ve plazma onkotik basıncının arttığı belirtilmiştir (3). Brown ve arkadaşları (39) da nefrotik sendromlu hastalarda idrarla sodyum atılımının başlaması ile plazma hacminin azaldığını göstermişlerdir.

Tüm bulgular değerlendirildiğinde; tedavi öncesinde artmış bulunan damar içi sıvı hacminin remisyonunda azaldığı, renin, anjiotensin II ve aldosteronun etkilenmediği, ANP' nin remisyonunda artmış olduğu görüldü. Bu bulgular minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda ödemin "overfill" mekanizması ile oluştuğunu göstermektedir. Prednisolon ile patolojiye sebep olan lenfokinlerin baskılanması ile histopatolojinin normale dönmesini sağlamaktadır. Böylece diürezin başlaması ile ANP ve fraksiyone sodyum atılımının arttığı ve damar içi sıvı hacminin azaldığı saptanmıştır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ekim 2003- Ekim 2004 tarihleri arasında 18 ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocukta yaptığımız çalışmamızda şu sonuçlara ulaşıldı.

- Hastaların ve kontrol grubunun damar içi hacmi ekokardiyografi ile inferior vena kava çapı ölçülerek değerlendirildi. Damar içi hacmini değerlendirmede ekokardiyografinin yararlı ve invaziv olmayan bir yöntem olduğu, çocuklarda güvenle kullanılabileceği görüldü.
- Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda ödemli dönemde damar içi hacminin artmış olduğu ve renin, anjiotensin II, aldosteron ve ANP'nin bu artışla ilişkili bir değişiklik göstermediği bu nedenle minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda ödemin "overflow" varsayımına göre geliştiği düşünüldü.
- Solunum sıkıntısı veya günlük aktivitesini engelleyecek derecede ödem nedeniyle albümin-furosemid tedavisi verilmesi gereken hastalarda damar içi sıvı hacmi tedavi öncesinde artmış olarak bulundu. Tedavinin 2.saatinde damar içi sıvı hacminin daha da arttığı görüldü. Bu dönemde renin, anjiotensin II ve aldosteron değerleri azalırken, ANP'nin değişmediği saptandı. Bu bulgularla albümin-furosemid tedavisinin akut damar içi sıvı hacmi genişlemesine ve renin, anjiotensin II ve aldosteronun baskılanmasına neden olduğu görüldü.
- Albümin- furosemid tedavisinin 24.saatinde damar içi sıvı hacminin, renin, anjiotensin II, aldosteron ve ANP'nin tedavi öncesine yakın değerlere geri döndüğü görüldü. Bu bulgularla da albümin- furosemid tedavisinin etkisinin geçici olduğu ve 24.saatte kaybolduğu görüldü.
- Albümin- furosemid tedavisi uygulanan çocuklarda, 24.saatte ödem derecesinde belirgin azalma saptandı.
- Albümin- furosemid tedavisinin 2.saatinde masif protein kaybının beklenen şekilde arttığı görüldü.
- Albümin-furosemid tedavisi sırasında herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. Bu tedavinin damar içi hacmi artmış olan çocuklarda kullanılmış olması, yararları konusunda kaygılarımızı arttırdı. Damar içi sıvı hacmi genişlemiş olduğuna göre benzer etkinin yalnızca furosemid kullanımı ile de elde edilebileceği düşünüldü.

- Prednisolon tedavisi verilmesi planlanan hastaların tedavi öncesinde damar içi hacimleri artmış olarak bulundu. Damar içi sıvı hacminin diürez ve remisyonunda azaldığı görüldü.
- Prednisolon tedavisi verilen hastalarda tedavi öncesi, diürez ve remisyon sırasında renin, anjiotensin II ve aldosteronda anlamlı bir farklılık saptanmadı. ANP'nin diürez ve remisyonunda tedavi öncesine göre belirgin artmış olduğu görüldü. Bu bulgularla genişlemiş damar içi sıvı hacminin diürez ve remisyon günlerinde azalmasına karşılık renin, anjiotensin II ve aldosteron değerlerinin değişmemesinin "overfill" varsayımını desteklediği düşünüldü.



## 7. ÖZET

### **GİRİŞ VE AMAÇ:**

Ödem, nefrotik sendromun çok önemli bir klinik bulgusu olmasına karşın tedavisi konusunda kanıta dayalı veriler yeterli değildir. Bu çalışma minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda ödem gelişimi ve gerilemesi sırasında etkili olan mekanizmanın belirlenmesi ve çocukluk çağındaki nefrotik ödeme klinik yaklaşımda kullanılacak somut bilgileri belirlemek amacıyla yapıldı.

### **GEREÇ VE YÖNTEM:**

Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom tanısı ile izlenen 18 çocukta yapıldı. Kontrol grubunun ve hastaların ekokardiyografi ile inferior vena kava çapı ölçülerek damar içi sıvı hacimleri değerlendirildi. Hastalar tedavi öncesinde ödem durumlarına göre değerlendirilerek tedavi planı yapıldı. Solunum sıkıntısı veya günlük aktivitesini engelleyecek derecede ödemi olan hastalar albümin-furosemid, daha az ödemli hastalar prednisolon tedavi edildi. Albümin ve furosemid verildikten sonra ödemleri azalan, fakat remisyona girmeyen hastaların tedavisine prednisolon ile devam edildi. Albümin-furosemid tedavisi verilen hastaların tedavisi öncesinde, tedavinin 2. ve 24.saatinde ağırlık, kan basıncı ve ödemleri değerlendirildi. Renin, anjiotensin II, aldosteron ve ANP için kan, FENa ve protein/kreatinin hesaplamak için idrar örnekleri alındı ve damar içi hacimleri ölçüldü. Prednisolon tedavisi verilen hastalarda da tedavi öncesi, diürezin başladığı gün ve remisyon gününde aynı işlemler uygulandı.

### **BULGULAR:**

Ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastaların damar içi sıvı hacimleri kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu. Albümin-furosemid tedavisinin 2.saatinde damar içi sıvı hacminde artış, renin, anjiotensin II ve aldosteron değerlerinde baskılanma ve ANP' de artış saptandı. Tedavinin 24.saatinde damar içi sıvı hacminin, renin, anjiotensin II ve aldosteron ve ANP' nin tedavi öncesi değerlere geri döndüğü görüldü. Prednisolon tedavisi verilenlerde diürezin başlaması ile damar içi sıvı hacminde azalma görüldü. Remisyonda damar içi sıvı hacmi tedavi öncesine göre azalmış bulundu. RAAS'ta anlamlı değişiklik olmazken, ANP'de artış tespit edildi.

## **SONUÇ:**

Çalışmanın bulgularının, minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda ödem varsayımlarından "overfill"i desteklemektedir. Albümin-furosemid tedavisinin geçici olarak damar içi sıvı hacmini genişletmekte ve bu etki 24.saatte kaybolmaktadır. Prednisolon, remisyon sağlayarak damar içi sıvı hacminin azalmasına neden olur.

**Anahtar kelimeler:** Nefrotik sendrom, overfill, damar içi hacim, albümin-furosemid, prednisolon



## **SUMMARY**

### **INTRODUCTION:**

Although edema is one of the most important clinical sign of nephrotic syndrome, the evidence based data on the treatment are insufficient yet. This study is designed for determining the influential mechanisms on the developing and regression of edema in patients with minimal change nephrotic syndrome.

### **MATERIAL AND METHOD:**

Eighteen patients with diagnosis of nephrotic syndrome of minimal change followed up by Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics were included to the study. The diameter of inferior vena cava of patients and control group were measured with echocardiography for determining their intravascular fluid volume. The patients were classified according to edema status and the plan for therapy was determined. The patients which had dyspnea or severe edema that restricting daily activity were treated with albumin-frusemide combination, whereas patients with less edema were treated by prednisolone only. Patients given albumin-frusemide combination were evaluated for weight, blood pressure and edema status before and after 2 and 24 hours of treatment. Venous blood was obtained for determining the renin, angiotensin II, aldosterone and ANP levels. For calculating FENa and Protein/Creatinine ratio urine samples were collected. The same procedures were applied to the patients which had been given prednisone, before treatment, at the day of diuresis had began and at the day of remission.

### **FINDINGS:**

The intravascular volumes of patients with minimal change nephrotic syndrome with edema had found to be increased compared to control group. At the 2nd hour of albumin-frusemide therapy, intravascular volume had increased whereas RAAS had suppressed and ANP had elevated. At the 24th hours of therapy intravascular volume, RAAS and ANP levels had returned to the pretreatment values. In the prednisolone treatment group intravascular volume had been found to decrease with the beginning of diuresis. In remission intravascular volume had decreased. RAAS showed no significant change and ANP was elevated.

### **RESULT:**

This study supports overflow hypothesis in pediatric patients with nephrotic syndrome. With albumin-frusemide combination therapy intravascular volume had been shown to

expanded and that this effect had extinguished at the 24th hour of the therapy. Prednisolone was shown to decrease the intravascular volume.

**Key Words:** Nephrotic syndrome, overfill, intravascular volume, albumin-frusemid, prednisolone



## 9. KAYNAKLAR

1. Tulassay T. The Nephrotic Syndrome. In: Cochat P. ed. *European Society for Paediatric Nephrology Handbook* 2002:247-251
2. Haycock G. The child with nephrotic syndrome. In: Webb Nicholas J.A, Postlethwaite Robert J. ed. *Clinical Paediatric Nephrolog.* [3 th ed.]. Oxford University Press 2003:341-367
3. Vande Walle JGJ, Donckerwolcke RA. Patogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2001 :**16**:283-293
4. Vasudevan A, Mantan M, Bagga A. Management of edema in nephrotic syndrome. *Indian Pediatrics* 2004:**41(8)**:787-795
5. Nash MA, Edelman CM Jr, Bernstein J, Barnett HL. The Nephrotic Syndrome. In: Chester M. Edelman Jr. Ed. *Pediatric Kidney Disease.* [2 nd ed.]. United States America. Little, Brown and Company, 1992:1247-1263
6. Palmer BF, Alpern RJ. Patogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney International.* 1997:**51(59)**:21-27
7. Sala C, Bedogna V, Gammora L, Valvo E, Del Bo A, Morganti A. Central role of vasopressin in sodium/water retention in hypo-and hypervolemic nephrotic patients: A unifying hypothesis. *Journal Nephrology* 2004:**17**:653-657
8. Rabelink TJ, Joost AB, Koomans HA. Iso-oncotic volume expansion in the nephrotic syndrome. *Clinical Science* 1993:**84**:627-632
9. Vande Walle J, Donckerwolcke R, Van Isselt J, Derkx F, Joles J, Koomans HA. Volume regulation in children with early relaps of minimal change nephrosis with or without hypo-volaemic symptoms. *Lancet* 1995:**346**:148-152
10. Niaudet P. Steroid- sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. ed. *Pediatric Nephrology.* [5th ed.]. United States America. Lippincott Williams and Wilkins, 2004:456- 457
11. Bergstein JM. Nephrotic syndrome. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. ed. *Nelson Textbook of Pediatrics.* [16 th ed.]. United States America. WB Saunders Company, 2000:1592-1596



12. Taylor M, Neuhaus T, Shah V, Dillon and Barrat T.M. Charge and size selectivity of proteinuria in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 1997;**11**:404- 410
13. Guyton AC. Mikrodolaşım ve Lenfatik Sistem: Kapiller Sıvı Değişimi, İnterstisyel Sıvı ve Lenf Akımı. Editör: Guyton AC, Hall JE. *Tibbi Fizyoloji*. [10. edisyon]. Türkçe 1. baskı. Yüce Yayınları A.ř. ve Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. şti., 2001:162-174
14. Vande Walle J, Donckerwolcke R, Koomans HA. Pathophysiology of edema formation in children with histological lesions compared with minimal lesions nephrotic syndrome. *Journal American Society Nephrology* 1999;**10**:323-331
15. Mees DEJ, Geers AB, Koomans HA. Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: A controversial pathophysiological concept. *Nephron* 1984;**36**:201-211
16. Schrier RW, Fassett RG. A critique of the overflow hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney İnternational* 1998;**53**:1111-1117
17. Geers AB, Koomans HA, Boer P, Mees DEJ. Plasma and blood volumes in patients with nephrotic syndrome. *Nephron* 1984;**38**:170-173
18. Hammond TG, Whitworth JA, Saines D, Thatcher R, Andrews J, Kincaid- Smith P. Renin- anjiotensin- aldosterone system in nephrotic syndrome. *American Journal of Kidney Disease* 1984;**4**(1):18-23
19. Geers AB, Koomans HA, Roos JC. Functional relationships in the nephrotic syndrome. *Kidney International* 1984;**26**(3):324-330
20. Brown EA, Markandu ND, Sagnella GA, Jones BE, MacGregor GA. Lack of effect of captopril on the sodium retention of the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984;**37**(1):43-48
21. Shapiro MD, Hasbergen J, Hensen J, Schrier RW. Role of aldesteron in the sodium retention of patients with nephrotic syndrome. *American Journal of Nephrology* 1990;**10**(1):44-48
22. Rahman SN, Abraham WT, Van Putten VJ, Hasbargen JA, Schrier RW. İncresed norepinephrin secretion in patients with the nephrotic syndrome and normal glomerular filtrasyon rates: Evidence for primary sympathetic activation. *American Journal of Nephrology* 1993;**13**:266-270

23. Valentin JP, Qiu C, Muldowney WP, Ying WZ, Gardner DV, Humphreys MH. Cellular basis for blunted volume expansion natriuresis in experimental nephrotic syndrome. *Journal Clinical Investigation* 1992;**90**:1302-1312
24. Tulassay T, Rascher W, Lang RE, Seyberth HW, Scharee K. Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones in nephrotic syndrome. *Kidney International* 1987;**31(6)**:1391-1395
25. Plum J, Mirzaian Y, Grabensee . Atrial natriüretic peptide, sodium retention and proteinuria in nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1996;**11**:1034-1042
26. Perico N, Remuzzi G. Edema of the nephrotic syndrome: The role of the atrial peptide system. *American Journal of Kidney Disease* 1993;**22(3)**:355-366
27. Usberti M, Federico S, Meccariello S, Ciancioruso B, Balletta M, Pecoraro C, Sacca L, Ungaro B, Pisanti N, Andreucci VE. Role of plasma vasopressin in the impairment of water excretion in the nephrotic syndrome. *Kidney International* 1984;**25(2)**:422-429
28. Apostol E, Ecelbarger CA, Terris J, Bradford AD, Andrews P, Knepper MA. Reduced renal medullary water channel expression in puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome. *American Journal of Nephrology* 1997;**8(1)**:15-24
29. Sönmez F, Mir S, Özyürek AR and Cura A. The adjustment of post dialysis dry weight based on non invasive measurements in children. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1996;**11**:1564-1567
30. Bircan Z, Kervancıoğlu M, Katar S, Vitrinel A. Does albumin and furosemide therapy affect plasma volume in nephrotic children? *Pediatric Nephrology* 2001;**16**: 497-499
31. Passlick DJ, Marzell B. Dry Weight- Editorial- *Dialysis Update* 1998;**7(1)**
32. Meltzer JJ, Keim HJ, Laragh JH, Sealey JR, Jan KM, Chien S. Nephrotic syndrome: vasoconstriction and hypervolemic types indicated by renin-sodium profiling. *Annual International Medicine* 1979;**91(5)**:688-696
33. Dönmez O, Mir S, Özyürek R, Cura A, Kabasakal C. Inferior vena cava indices determine volume load in minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2001;**16**:251-255
34. Davison MA, Lambie AT, Verht AH, Cash JD. Salt- poor human albumin in management of nephrotic syndrome. *British Medical Journal* 1974;**1**:481-484
35. Mees DEJ. Does it make sense to administer albumin to the patient with nephrotic oedema? *Nephrol Dial Transplantation* 1996;**11**: Editorial comments

36. Fliser D, Zurbrüggen I, Muttschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, Ritz E. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney International* 1999;**55**:629-634
37. Akçiçek F, Yalniz T, Basci A, Ok E, Mees DEJ. Diuretic effect of frusemide in patient with nephrotic syndrome: is it potentiated by intravenous albumin? *British Medical Journal* 1995;**310**:162-163
38. Sjöström PA, Odling BG, Beermann BA, Karlberg BE. Pharmacokinetics and effects of frusemide in patients with the nephrotic syndrome. *European Journal Clinical Pharmacology* 1989;**37**:173-180
39. Brown EA, Markandu N, Sagnella GA, Jones BE, MacGregor GA. Sodium retention in nephrotic syndrome is due to an intrarenal defect:evidence from steroid induced remission. *Nephron* 1985;**39(4)**:290-295