

T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİNİMAL LEZYON HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA PLAZMA VE  
İDRAR ÜROTENSİN-II DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim Halil PAKIR

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Ayşe BALAT

GAZIANTEP- 2003

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
METİN	
1) GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2) GENEL BİLGİLER.....	2
1. TANIM.....	2
2. ETİYOLOJİ.....	3
3. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
3.1. İnsidans ve Prevalans.....	3
3.2. Yaş ve Cinsiyet.....	3
3.3. Genetik ve Irksal Faktörler.....	3
3.3.1. Genetik.....	3
3.3.2. Irk.....	3
4. KLİNİK SINIFLANDIRMA.....	3
4.1. Primer NS.....	4
4.2. Sekonder NS.....	4
5. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA.....	4
5.1. Minimal Lezyon Hastalığı.....	5
5.2. Fokal Glomerüloskleroz.....	5
5.3. Mezengial Proliferatif Glomerülo nefrit.....	6
5.4. Membranoproliferatif Glomerülo nefrit.....	6
5.5. Membranöz Glomerülo nefrit.....	6
5.6. Konjenital NS.....	6
5.7. Kronik Glomerülo nefrit.....	7
6. NEFROTİK SENDROMUN PATOFİZYOLOJİSİ.....	7
6.1. Proteinüri.....	7
6.2. Hipoalbuminemi.....	8
6.3. Ödem.....	9
6.4. Hiperlipidemi.....	10
7. KLİNİK BULGULAR.....	10
7.1. Hipertansiyon.....	11
7.2. Hematüri.....	12
7.3. Psikolojik Sorunlar.....	12
8. LABORATUVAR BULGULARI.....	12
9. NEFROTİK SENDROMUN KOMPLİKASYONLARI.....	13
9.1. Pıhtılaşma Anormallikleri.....	13
9.2. Kardiovasküler Komplikasyonlar.....	14
9.3. Hormonal ve Mineral Anormallikler.....	14

9.4. Büyüme ve Beslenme Anormallikleri .....	14
9.5. Enfeksiyonlar .....	15
9.6. Anemi .....	15
9.7. Renal Tübüleri Anormallikler .....	15
9.8. Katarakt .....	16
9.9. Akut Böbrek Yetmezliği .....	16
10. NEFROTİK SENDROMDA BÖBREK BİYOPSİ ENDİKASYONLARI ..	16
10.1. Steroide Cevapsızlık .....	16
10.2. C3 Düşüklüğü .....	16
10.3. Yaş .....	16
10.4. Makroskopik Hematüri, Hipertansiyon ve Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Düşüklüğü .....	17
10.5. Sık Rölaps .....	17
10.6. Erişkin Hasta .....	17
11. NEFROTİK SENDROMUN TEDAVİSİ .....	17
11.1. Nonspesifik (Destek) Tedavi Yaklaşımları .....	18
11.1.1. Diyet .....	18
11.1.2. Aktivite .....	18
11.1.3. Okula Devam ve Sosyal Faaliyetler .....	18
11.1.4. Diüretik Tedavisi .....	18
11.1.5. Antihipertansifler .....	19
11.2. Spesifik Tedavi .....	19
11.2.1. Kortikosteroidler .....	19
11.2.2. Sitotoksik Tedavi .....	20
11.2.2.1. Alkilleyici Ajanlar .....	20
11.2.2.1.1. Siklofosfamid .....	20
11.2.2.1.2. Klorambusil .....	21
11.2.2.2. Purin Analogları .....	21
11.2.2.2.1. Azotiyopirin .....	21
11.2.3. İmmünregülatuar İlaçlar .....	21
11.2.3.1. Levamizol .....	21
11.2.3.2. Siklosporin A .....	22
11.2.4. Vasküler Dinamizmi Değiştiren İlaçlar .....	22
11.2.4.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri .....	22
11.2.4.2. Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar .....	22
11.2.5.1. Antikoagülan ve Antitrombotik İlaçlar .....	22
11.3. İmmünizasyon .....	23
11.4. Takip .....	23
11.4.1. İdrarda Proteinüri Takibi .....	23
12. NEFROTİK SENDROMUN PROGNOZU .....	23
13. MİNİMAL LEZYON HASTALIĞI VE ÜROTENSİN-II .....	23
13.1. İNSAN ÜROTENSİN-II .....	25
13.1.1. İnsan Ürotensin-II Reseptörü GPR-14 .....	25
13.1.2. Plazma Ürotensin-II Seviyesi .....	26
13.1.3. Böbrekler ve İdrar Ürotensin-II Seviyesi .....	27
13.1.4. Ürotensin-II'ye Biyolojik Cevaplar .....	27
13.1.4.1. Vazokonstrüksiyon .....	27
13.1.4.2. Vazodilatasyon .....	28

13.1.4.3. Kontraktıl Mekanizma .....	29
13.1.4.4. Hemodinamik Etkiler .....	29
13.1.4.5. Kardiyovasküler Fonksiyonların Santral Regülasyonu .....	29
13.1.4.6. Kardiyak Remodelling .....	30
13.1.4.7. Ozmoregülasyon .....	30
13.1.4.8. Metabolik ve Endokrin Etkiler .....	30
3) MATERYAL VE METOD .....	31
4) BULGULAR .....	35
5) TARTIŞMA .....	42
6) SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	47
7) TÜRKÇE ÖZET .....	50
8) YABANCI DİLDE ÖZET .....	51
9) KAYNAKLAR .....	52

## ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince yetişmemde emeği geçen hocalarım sayın Prof. Dr. M. Yavuz COŞKUN başta olmak üzere sayın Prof. Dr. Metin KILINÇ ve sayın Doç. Dr. Ziya BAYRAKTAROĞLU'na içtenlikle teşekkür ederim. Tezimin her aşamasında bana destek olan, yardımlarını esirgemeyen tez yönetmenim, hocam sayın Doç. Dr. Ayşe BALAT'a içtenlikle teşekkür ederim.

Bölümümüz öğretim üyelerinden sayın Yrd. Doç. Dr. Ercan Sivaslı, sayın Yrd. Doç. Dr. Kutluhan YILMAZ ve sayın Yrd. Doç. Dr. Elif GÜLER'e teşekkür ederim. Testlerimin çalışmasında emeği geçen ve başarılı bir çalışma çıkaran Adana Başkent Hastanesi öğretim üyelerinden Biyokimya Anabilim Dalı başkanı sayın Yrd. Doç. Dr. Rüksen ANARAT'a teşekkür ederim. Çalışmamın istatistik değerlendirmesinde yardımlarını esirgmeden katkı sağlayan Yrd. Doç. Dr. Saime ŞAHİNÖZ'e teşekkür ederim. Bilgisayar çalışmalarımda bana destek veren Meslek Yüksek Okulu öğretim görevlisi arkadaşım sayın Ahmet KÖPRÜBAŞI'ya teşekkür ederim. Katkılarını gördüğüm tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim. Ayrıca katkılarını esirgemeyen tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. İbrahim Halil PAKIR

## KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADH	: Vazopressin
ADM	: Adrenomedüllin
AGN	: Akut Glomerülonefrit
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ANP	: Atrial Natriüretik Peptid
APSGN	: Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrit
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
dRTA	: Distal Renal Tübüler Asidoz
ET-I	: Endotelin-I
E. coli	: Escherichia coli
EDRF	: Endotel Kökenli Gevşetici Factor
FE <sub>Na</sub>	: Fraksiyonel Sodyum Atılımı
FE <sub>U-II</sub>	: Fraksiyonel Ürotensin-II Atılımı
FE <sub>K</sub>	: Fraksiyonel Potasyum Atılımı
FGS	: Fokal Glomerüloskleroz
FSGS	: Fokal Segmental Glomerüloskleroz
FGGS	: Fokal Global Glomerüloskleroz
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GH	: Büyüme Hormonu
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GPCR	: G Proteinle İlişkili Reseptör
GTP	: Guanozin Trifosfat
hU-II	: İnsan Ürotensin II
HBV	: Hepatit B Virüsü
IgG	: İmmünglobülin G

IgM	: İmmünglobülin M
ISKDC	: International Study of Kidney Disease of Children
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
İL-2	: Interlökin- 2
İL-4	: Interlökin- 4
LLKP 1	: Renal silindirik epitelyal hücre kültürü
L-NAME	: L-Nitroarjinin Metil Esteri
MezPGN	: Mezengial Proliferatif Glomerülonefrit
MGN	: Membranöz Glomerülonefrit
MLH	: Minimal Lezyon Hastalığı
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerülonefritte
MTP	: Mikrototal Protein
NO	: Nitrik Oksit
NS	: Nefrotik Sendrom
NSAİD	: Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar
PPD	: Protein Pürüfiye Derived
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RIA	: Radioimmünassay
SD	: Standard Sapma
SENR	: Sensory Epitelium Neuropeptid Like Receptor
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TRP	: Tübüler Fosfor Reabsorbsiyonu
U-II	: Ürotensin-II

### SEMBOLLER

$\alpha_1$	: Alfa
$\beta_2$	: Beta
$\gamma$ -opioid	: Gama opioid

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA
Tablo 1. Tanımlamalar.....	2
Tablo 2. Nefrotik sendromun klinik sınıflandırması .....	4
Tablo 3. Glomerüler lezyonların sınıflandırması.....	5
Tablo 4. Nefrotik proteinüri tanımlanması.....	7
Tablo 5. Nefrotik sendromda biyopsi endikasyonları.....	17
Tablo 6. Steroidlerin yan etkileri.....	20
Tablo 7. Nefrotik sendromda sitotoksik tedavi endikasyonları .....	20
Tablo 8. Hasta ve kontrollerin demografik verileri .....	35
Tablo 9. Minimal lezyon hastalıklı çocuk ve kontrollerin plazma verileri ve istatistiksel değerlendirme .....	36
Tablo10. Minimal lezyon hastalıklı çocuk ve kontrollerin 24 saatlik idrar verileri ve istatistiksel değerlendirme .....	39
Şekil 1. İnsanda ve diğer türlerde ürotensin-II'nin peptid yapısı.....	24
Şekil 2. Ürotensin-II'nin etki mekanizması.....	29
Şekil 3. Remisyon periyodunda plazma ürotensin-II düzeyinin plazma albümini ile ilişkisi.....	37
Şekil 4. Remisyonda plazma ürotensin-II düzeyinin TRP ile negatif korelasyon ilişkisi .....	38
Şekil 5. Remisyonda plazma ürotensin-II düzeyinin GFR ile negatif korelasyon ilişkisi.....	38
Şekil 6. Rölapta U-II/Kreatinin oranının $FE_{U-II}$ atılımı ile pozitif korelasyon ilişkisi.....	40
Şekil 7. Remisyonda U-II/Kreatinin oranının $FE_{U-II}$ atılımı ile pozitif korelasyon ilişkisi.....	41



## GİRİŞ VE AMAÇ

Minimal lezyon hastalığı (MLH); proteinüri, hipoalbüminemi, hiperlipidemi ve ödemle karakterize bir tablodur. Çocukluk çağı nefrotik sendromlarının 2/3'ü 5 yaşından önce görülmekte olup büyük çoğunluğunu MLH oluşturmaktadır. Bütün vakaların %80-85'inden sorumludur (1-5). Hastalığıdaki en önemli patofizyolojik değişiklik glomerüler geçirgenliğin artması ve buna ikincil olarak gelişen proteinürüdür. Hipoalbüminemi, hiperlipidemi ve ödem ise proteinürinin bir sonucudur (6).

Minimal lezyon hastalığının etiopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. İnflamasyon tetikleyici bir faktör gibi görünse de hala açıklanamayan mekanizmaların olduğu bir gerçektir (4).

Son çalışmalarda sitokinler, ANF, endotelin-1, adrenomedüllin, nitrik oksit gibi bazı ajanların glomerüler permeabilite üzerindeki etkileri araştırılmaktadır (7). Ürotensin-II ise güçlü pozitif inotropik bir peptid olup, etkisi endotelin-1 ve noradrenalinden 10 ile 300 kat daha güçlüdür. Bu peptidin üretiminde ya da reseptör yoğunluğunda en küçük bir değişikliğin bile kardiyovasküler fonksiyonları etkileyebileceği bildirilmektedir (8).

Ürotensin-II ilk kez 36 yıl önce balıkların ürofizinde (spinal kord) tanımlanmıştır. Takiben insanlardaki homoloğu klonlanmış, ürotensin-II ve reseptörü G Protein Couplet Reseptor-14 (GPR 14)'ün kardiyovasküler ve böbrek dokularında yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir (8). Böbreklerden de sekrete edilmekte ve idrarla atılmaktadır (8).

Literatürde endotelinden çok daha güçlü bir vazokonstriktör olan ürotensin-II'nin minimal lezyon hastalığındaki rolü ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadık. Bu nedenle Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatri polikliniğine başvuran ve MLH tanısı alan 30 çocuk ile 18 sağlıklı çocukta plazma ve idrar ürotensin-II düzeylerini ölçmeyi ve hastalığıdaki olası rolünü belirlemeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### 1. TANIM

Nefrotik sendrom (NS) çocukluk çağının en yaygın hastalıklarından biri olup, ağır proteinüri, hipoproteinemi (çoğunlukla hipoalbuminemi) ve ödemle karakterize glomerüler bir hastalıktır (1-5) (Tablo 1). Sıklıkla hiperlipidemi, hiperkolesterolemi ve lipidüri ile birlikte (4). Hipertansiyon, hematüri ve azotemi genelde bu sendromun bir parçası olmasa da nadiren birlikte görülebilmektedir. Nefrotik sendromdaki asıl anormallik glomerüler geçirgenliğin artması ve bunu takiben proteinüri gelişmesidir (1,2,6). Nefrotik sendrom tablosu minimal lezyon hastalığında (MLH) değişmez bir bulgu iken, membranöz (MGN) ve membranoproliferatif glomerülonefritte (MPGN) daha az sıklıkta karşılaşılmaktadır. Postinfeksiyöz glomerülonefrit, sistemik lupus eritematozus, Berger hastalığı ve anafloktoid purpura seyri sırasında ise çok daha az sıklıkta ortaya çıkabilmektedir (1,2,9).

#### Tablo 1. Tanımlamalar (10)

---

**Nefrotik sendrom:** Ödem, hipoalbuminemi ( plazma albumini <2,5 g/dl)), proteinüri (>40 mg/m<sup>2</sup>/saat veya protein/kreatinin oranı >200 mg/mmol), hiperlipidemi (kolesterol > 200 mg/dl, trigiriserid > 200 mg/dl).

**Remisyon:** İdrarda protein atılımının <4 mg/m<sup>2</sup>/saat'in altında olması veya 3 gün üst üste idrar stribi ile bakıldığında 0/eser protein saptanması

**Steroide erken cevaplı:** Steroid tedavisiyle remisyonun ilk iki hafta içinde sağlanmasıdır.

**Steroide geç cevaplı:** Diğer bir ilaç verilmeden 60mg/m<sup>2</sup>/gün prednizolonla 4 hafta sonunda remisyonun sağlanabilmesidir.

**Rölaps:** Hasta remisyondayken 3 gün üstüste bakılan idrarda protein atılımının >40 mg/m<sup>2</sup>/saat'in üzerinde olması yada idrar stribiyle ++ veya daha fazla protein saptanmasıdır.

**Sık rölaps :**Başlangıçtaki cevaptan sonra 6 ayda 2 veya daha fazla ya da yılda 4 veya daha fazla rölapsın görülmesidir.

**Steroide bağımlı:** Kortikosteroid tedavisi sırasında 2 veya daha fazla rölaps ya da tedavinin 14. gününde rölapsın görülmesidir.

**Steroide dirençlilik:** 60mg/m<sup>2</sup>/gün prednizolonla 4 haftada remisyonun sağlanamamasıdır.

**Erken cevapsızlık:** İlk atakta steroide cevapsız olmasıdır.

**Geç cevapsızlık:** Önceleri steroid tedavisine cevap veren bir hastada takiplerde steroide cevapsızlığın gelişmesidir.

---

## 2. ETİYOLOJİ

Çocuklardaki nefrotik sendromun %90'dan fazlası idiyopatiktir. Bunun da %85'i MLH, %5'i mezengioproliferatif glomerülonefrit, %10'u fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), diğer %10'unu ise glomerülonefritlerin diğer formları sırasında ortaya çıkan nefrotik sendromlar, membranöz ve membranoproliferatif glomerülonefritlerdir (3). Yaklaşık %10'u ise sekonder sebepler oluşturur. Bunlar enfeksiyonlar, ilaçlar, toksin, allerjen, tümör , amiloidoz, vaskülitler ve sistemik hastalıkların seyri esnasında ortaya çıkan tablolardır (9,11).

## 3. EPİDEMİYOLOJİ

### 3.1. İnsidans ve prevalans

Nefrotik sendromun yıllık insidansı 16 yaşın altındaki çocuklarda 2-7/100000 olarak bildirilmektedir. Kümülatif prevalans 100000'de 25.7'dir. Yani 6000 çocuktan birinde NS gelişmektedir (10).

### 3.2. Yaş ve Cinsiyet

Hem MLH hem de FSGS'de insidans piki okul öncesi çocuklarda görülmekte olup, %80'i 6 yaşın altındadır. MLH için ortalama yaş 2.5, FSGS için ise 6 yaştır. Küçük yaş grubunda erkekler, kızlardan daha sık etkilenir ve oran 3:2'dir, ancak ergen ve yetişkinlerde bu oran genellikle eşittir (10).

### 3.3. Genetik ve Irksal Faktörler

**3.3.1. Genetik :** Ailesinde MLH öyküsü olan çocukların hastalığa yakalanma oranı %3.4'tür (10).

**3.3.2. Irk:** Nefrotik sendrom siyah ırkta beyaz ırka göre daha fazla görülmektedir (1,2) . Güney Afrikalı siyah çocuklarda HBV enfeksiyonuna bağlı membranöz nefropati sıklıkla, Asyalı çocuklarda sıklıkla MLH görülmektedir (10).

## 4. KLİNİK SINIFLANDIRMA

NS klinik olarak 2 ana grupta incelenmektedir (9).

#### 4.1. Primer NS

Berberinde sistemik bir hastalık yoktur.

#### 4.3. Sekonder NS

Berberinde sistemik bir hastalıkla seyreder ya da ilaç veya başka toksinlerle ilişkili olarak ortaya çıkar.

Primer NS içinde en sık karşılaşılan tip MLH'dir. Minimal lezyon hastalığı steroide iyi cevap verir, ancak MLH dışı glomerülo nefritlerde steroide cevap oranı daha düşüktür (9) (Tablo 2).

**Tablo 2. Nefrotik Sendromun Klinik Sınıflandırması (9).**

##### 1) Primer Nefrotik sendromlar

###### a) İdiyopatik NS

- Minimal Lezyon Hastalığı (MLH)
- Mezengial Proliferatif Glomerülo nefrit (MezPGN)
- Fokal Glomerüloskleroz (FGS)

###### b) İmmüno kompleks Glomerülo nefritler

- Membranöz Glomerülo nefrit (MGN)
- Membranoproliferatif Glomerülo nefrit (MPGN)

###### c) Konjenital NS

##### 2) Sekonder Nefrotik Sendromlar

a) Sistemik Hastalıklar: Henoch-Schönlein purpurası, sistemik lupus eritematozus (SLE), vaskülitler, Goodpasture sendromu, dermatomyozit, amiloidozis, sarkoidoz, romatoid artrit.

b) Sistemik enfeksiyonlar: Hepatit-B, konjenital ve sekonder sifiliz, şant enfeksiyonu, bakteriyel endokardit, sıtma, varisella, AIDS, poststreptokoksik glomerülo nefrit, lepra, şistozomiyazis, infeksiyöz mononükleozis.

c) Hedef hastalıklar: Orak hücreli anemi, diyabetes mellitus, Alport sendromu, nail-patella sendromu.

d) İlaçlar: Altın tuzları, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİD), tridion, kaptopril, eroin, d- penisilamin, civa bileşikleri.

e) Neoplaziler: Hodgkin hastalığı, lenfomalar, lösemiler, karsinomlar, melanomlar, Wilms tümörü.

f) Diğerleri: Arı sokması, aşılama, tiroidit, miksödem, malign obezite.

## 5. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Glomerüler hastalığın major kategorileri ışık mikroskopundaki bulgulara göre ayrılmaktadır (1). Bu ayırım daha sonra immünfloresan ve elektronmikroskopik

incelemelerle desteklenmiştir. NS'un histopatolojik sınıflaması Tablo 3'de görülmektedir.

**Tablo 3. Glomerüler Lezyonların Histopatolojik Sınıflandırması (1)**

- 
- 1) Minimal Lezyon Hastalığı (MLH)
  - 2) Fokal Glomerüloskleroz (FGS)
    - Fokal segmental Glomerüloskleroz (FSGS)
    - Fokal Global Glomerüloskleroz (FGGS)
  - 3) Mezengial Proliferasyon (MezPGN )
    - Diffüz Mezengial Proliferasyon
    - Sklerozan Glomerülo nefritis
  - 4) Membranoproliferatif Glomerülo nefrit (MPGN )
    - Tip-1 MPGN; Subendotelial depolanma
    - Tip-2 MPGN; İntermembranöz dens depozitler
    - Tip-3 MPGN ; Transmembranöz depolanma
  - 5) Membranöz Glomerülo nefrit (MGN )
  - 6) Kronik Glomerülo nefrit
- 

### 5.1. Minimal Lezyon Hastalığı

Minimal lezyon hastalığında glomerüller histolojik olarak hemen hemen normaldir. Bazen minimal mezengial kalınlaşma, fokal mezengial hücre artışı ve bazal membranın kalınlaşması görülebilir. İmmüno floresan mikroskopta genellikle depolanma görülmez. Ancak nadir de olsa IgM ve komplemandan oluşan mezengial depolanma görülebilir. Elektron mikroskobide podositlerde hipertrofi ile foot süreçlerinde genişleme gözlenir (1,2).

### 5.2. Fokal Glomerüloskleroz

Fokal glomerüloskleroz (FGS)' da bazı glomerüllerde kapiller kollaps ve obliterasyon olan segmental alanlar (FSGS) ile birlikte matrikste artma ve hiyalen depolanma bulunur. Fakat ağır ve yaygın bir tutulum olabilir (FGGS). Lezyonda hemen her zaman podositik hiperplazi sklerotik alanlarla birlikte. Etkilenen glomerüller daha çok jukstamedüller bölgede olmakla birlikte sadece buraya sınırlı değildir. Fokal global glomeruloskleroz, FSGS'in ilerlemiş halidir. Ancak NS'la ilgisiz, bağımsız bir antite olarak da bulunabilmektedir. Kural olarak FSGS, tübüler atrofi ile birlikte. Steroide yanıtı MLH ve FGGS arasında bir yerde olup ilerleyici

seyir gösterir. Fokal global glomeruloskleröz tutulan glomerüllerin total sklerozu ile karakterizedir (1-4).

### **5.3. Mezengial Proliferatif Glomerülonefrit**

MezPGN'de mezengial hücrelerin dansitesinde orta ve belirgin derecede artış (mezengial proliferasyon), lökosit infiltrasyonu (eksudasyon), kapiller lümenlerin obliterasyonu ile birlikte artmış mezengial matriks (skleroz), Bowman kapsülünün iç yüzeyinde fibroepitelyal proliferasyon (kreşent ve adezyon) bir arada bulunur (1,2). İmmünfloresan mikroskopide ise sıklıkla IgM, IgG, ve C3 depolanması görülür (4).

### **5.4. Membranoproliferatif Glomerülonefrit**

Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) yada mezengiokapiller glomerülonefrit, klinik ve morfolojik olarak farklı antitelere verilen isimlerdir. MPGN başlığı altında üç tane histolojik alt grup tanımlanmıştır. Tip-1 MPGN'de temel lezyon subendotelyal bölgede IgG ve kompleman toplanmasıdır. Tip-2 MPGN'de kapiller bazal membran infiltrasyonu ve intamembranöz dens depolanma ile birlikte bazal membran kalınlaşması vardır. Tip-3 MPGN morfolojik olarak transmembranöz depolanma ile karakterizedir. Bütün tiplerde mezengial proliferasyon, kreşent oluşumu, hiperlobulasyon ve epimembranöz depolanma görülür (1,2).

### **5.5. Membranöz Glomerülonefrit**

Membranöz glomerülonefritte subendotelyal depozitler genellikle düzenli, bazen düzensiz şekilde bazal membranda dağılım gösterir. Işık mikroskopunda lamina densaya girinti yapan bazal membran çıkıntıları şeklinde görülür. Bu görüntü dantel tarzı görünüm olarak tarif edilir. Depolanmalar (IgG ve C3) genellikle sadece hafif mezengial proliferasyon ile birlikte (11,12).

### **5.6. Konjenital NS**

Doğumdan hemen sonra yada doğum anında bulgu verir. Bu vakaların çoğu Fin tipi olup, otozomal resesif geçiş gösterir. Bazı konjenital NS'lerin sifilize bağlı geliştiği bilinmektedir. Bu hastalarda NS tablosu sifilize yönelik tedaviden sonra gerilemektedir (1)

### 5.7. Kronik Glomerülonefrit

Kronik glomerülonefritte glomerüllerde aşırı miktarda yağlanma ve hiyalinizasyon, tübüler atrofi ve interstisiyel fibrozis bulunmaktadır (2).

## 6. NEFROTİK SENDROMUN PATOFİZYOLOJİSİ

Nefrotik sendromun gelişmesinden sorumlu primer patofizyolojik olay glomerüler permeabilitenin artışıdır (6) . İdrarla kaybedilen protein başlıca albümin olmakla birlikte, immünglobülinler gibi diğer plazma proteinleri, çeşitli koagülasyon faktörleri, vitamin D bağlayan protein ve metalloproteinler de idrarla kaybedilmektedir (2,6,9). Nefrotik sendromun klinik ve laboratuvar bulgularından olan ödem, hipoalbüminemi ve hiperkolesterolemi albüminürinin bir sonucudur (6). Bu patofizyolojik bulgular etiyojoloji ne olursa olsun tüm NS'lu hastalarda gözlenmektedir.

### 6.1. Proteinüri

Nefrotik sendromda görülen proteinüri şiddetlidir. Çocuklarda 40mg/m<sup>2</sup>/saatin üstünde, yetişkinlerde ise 3,5g/gün'den fazla protein atılımı nefrotik proteinüri olarak kabul edilmektedir (1,2). Normal ve nefrotik proteinüri tanımı Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4. Nefrotik Proteinüri Tanımlanması (2)**

#### 1)Kalitatif

a) Birer hafta aralıklarla alınan, dansitesi 1015'in altında olan 3 idrar örneğinin ikisinde dipstik yöntemiyle 1+(30 mg/dl) protein varlığı.

b) Aynı şekilde toplanan, dansitesi 1015'in üzerinde olan idrar örneklerinde 2+ (100mg/dl) protein varlığı

#### 2)Semikantitatif

a) Sabah idrarında protein/ kreatinin oranı (mg/mg)

- 0,2'nin altında normal
- 0,2 – 1,0 = hafif
- 1,0' in üstünde = ağır proteinüri

#### 3)Kantitatif

a) 12-24 saatlik idrar örneklerinde <4 mg/m<sup>2</sup>/saat protein atılımı=Normal

b) 12-24 saatlik idrar örneklerinde 4-40 mg/m<sup>2</sup>/saat protein atılımı= Anormal

c) 12-24 saatlik idrar örneklerinde > 40 mg/m<sup>2</sup>/saat protein atılımı= Nefrotik sınırlarda

Plazma proteinlerinin glomerül kapiller lümeninden geçişi glomerül filtrasyon bariyeri tarafından engellenir. Glomerül filtrasyon bariyeri, glomerül bazal membranın anatomik ve elektrostatik özelliklerinin birlikte fonksiyon göstermesiyle oluşur. Glomerül filtrasyon bariyeri endotelial hücreler, bazal membran ve epitelyal hücrelerden ibarettir. Bu bariyerden 20 Å'lük partiküller kolayca geçebilirken 20-40 Å'lük partiküller kısmen geçerler, 40 Å üzerindeki partiküller ise hiç geçemezler. Glomerül filtrasyon yüzeyinin elektriksel yükü siyaloglikoproteinlerin ve proteoglikanlardan negatif yüklü olup, proteinlerin idrara geçişini engeller (2,6). Mekanizması tam olarak bilinmese de MLH'da glomerül permeabilite artışının sebebi, kapiller duvardaki negatif yükün kaybına yol açan faktör veya faktörlerdir. Fokal glomerülosklerözda lenfositlerce salgılanan bir plazma faktörü geçirgenliği artırmaktadır. Ayrıca kinin sistemi ayrıntılı olarak incelenmektedir. Çünkü atak sırasında kininlerin idrarla atılımı önemli oranda artmaktadır. Minimal lezyon hastalığı olan çocuklarda serum IgE düzeylerinin yüksek saptanması, T lenfosit fonksiyon bozukluğu olabileceğini düşündürmektedir (4).

## 6.2. Hipoalbüminemi

Hipoalbüminemi NS'un değişmez laboratuvar bulgusudur. Hipoalbümineminin en önemli nedeni proteinüri olmakla birlikte, karaciğerde sentezinin azalması ve yıkımının artışı, GİS'ten kayıplar da diğer ek faktörlerdendir (4). İdrarda protein kaybı ile hipoalbüminemi arasında ters ilişki vardır. Ancak bu her zaman geçerli değildir. Tedaviye cevapsız uzun süre proteinürisi devam eden çocuklarda protein ekskresyon hızında değişiklik olmaksızın serum albümin seviyesi normal veya normale yakın bulunabilmektedir (6).

Nefrotik sendromda hipoalbümineminin derecesi hastadan hastaya değişmekle birlikte genellikle serum albümin seviyesi 0,5 g/dl ile 2,5 g/ dl arasında değişmektedir (1-3).

Plazmadaki diğer protein anormallikleri  $\gamma$ -globülinde azalma, normal veya düşük  $\alpha_2$  ve  $\beta$ -globülin ile fibrinojen seviyesinde artıştır. Alfa-2 seviyesindeki artışın retansiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Minimal lezyon hastalığı başta



olmak üzere NS'lu hastalarda IgG seviyesi azalırken IgE ve IgM seviyesi artmaktadır (2,6,9).

### 6.3. Ödem

Hem yetişkin hem de çocuklarda ödem, NS'un temel klinik bulgusudur (1-5,9). Ödem oluşumu için ileri sürülen hipotezlerin hiç birisi mekanizmayı tam olarak açıklayamamaktadır. Klasik olarak NS'da görülen ödem, hipoalbüminemi sonucu plazma onkotik basıncında azalma ve buna sekonder su ve solütlerin interstisyel mesafeye geçmesi sonucu oluşmaktadır. Bu olay gelişirken intravasküler volüm de azalmaktadır. Takiben renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olarak ödeme katkıda bulunmaktadır, ayrıca hipovolemi, nonosmotik yolla ADH sekresyonunu arttırarak, renal su ve tuz tutulumuna neden olmakta, bu da ödemin ağırlaşmasına yol açmaktadır (Underfilling teorisi) (1,2).

Ödem oluşumunda bu hipotez genelde kabul görmekteyse de, bazı NS olgularında intravasküler volümün normal veya artmış saptanması, yine bazı hastalarda plazma renin aktivitesinin normal veya düşük olduğunun görülmesi, ödem patogenezinde başka faktörlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir (1,6). Hatta renin düzeyi artmış olan hastalarda albümin infüzyonu ve kaptopril ile renin supresyonuna rağmen belirgin sodyum reabsorpsiyonunun devam etmesi, NS'da sodyum tutulumunda intrarenal bir sorun olabileceğini düşündürmektedir (Overfilling teorisi) (1).

Ödem oluşumu ve diürezde atrial natriüretik peptidin (ANP), rolü ise tam belli değildir. Sıçanlarda, deneysel olarak NS oluşturulduğunda plazma ANP seviyesinin arttığı ve ANP verilmesiyle natriürez ve diürezde azalmanın olduğu gözlenmiştir. Ayrıca klinik çalışmalarda Rölaps ve remisyonadaki NS'lu çocukların benzer ANP seviyesine sahip oldukları gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise albümin veya sıvı yüklenerek volüm genişletildiğinde ANP seviyesinin arttığı gözlenmiş, ANP'in volüm genişlemesinden sonra ortaya çıkan diürezde etken rol oynayabileceği belirtilmiştir (1,2).

#### 6.4. Hiperlipidemi

NS'ların hemen hepsinde serum kolesterol, trigliserid ve lipoprotein seviyeleri yükselmiştir. Bu durumu kısmen açıklayan iki faktör öne sürülmektedir:

1. Hipoproteinemi karaciğerde protein sentezini uyarır. Bu uyarı lipoproteinleri de içerir, çünkü lipoprotein ve albümin karaciğerde çok yakın metabolik yollarda sentez edilmektedir.
2. Lipid katabolizması azalmıştır. Lipoprotein lipaz enzimi stimulatörü olan apo C'nin de idrarla kaybına ikincil olarak lipoprotein lipaz seviyesi düşmektedir. Buna karşın lipid anormalliklerinin anormal renal hemodinamiğe bağlı olabileceği de düşünülmektedir (3).

Serum albümin seviyesi ister albümin infüzyonu ile isterse kendiliğinden düzeldiğinde lipid anormallikleri de genellikle geri dönmektedir (6). Lipoprotein sentezi için gerekli sinyalin albümin konsantrasyonundan çok, onkotik basınçtaki değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Çünkü albüminle moleküler yapısı benzemeyen maddelerin (polivinilprolidon) infüzyonu ile onkotik basınç normale getirildiğinde de lipoprotein seviyesinde düzelme görülmüştür (8,11,13).

#### 7. KLİNİK BULGULAR

Geçmiş yıllarda NS'lu hastaların tipik bulguları ödem, iştah azalması, irritabilite, gastrointestinal rahatsızlık, sık ve şiddetli enfeksiyon geçirme olarak kabul edilmekteydi. Steroidin tedaviye girmesiyle birlikte ödem hasta, aile ve doktorlar için problem olmaktan çıkmıştır (1). Yalnız bu kez ilacın yan etkisine bağlı olarak vücutta şişlik görülmeye başlanmıştır. Nefrotik sendromlu bütün çocukların %80'i MLH olup, bunların da %90'ı steroid tedavisine başlangıçtan sonra 4 hafta içinde cevap vermektedir (1,2). Tedaviye cevap vermeyen ve ödemi kontrol altına alınamayan hastalarda persistan ödem ve komplikasyonları önemli klinik sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (1,2). Bu tür hastalar primer NS'un ¼'ünü oluşturmaktadır (1).

Nefrotik sendromun ilk atak ve takip eden rölapsları viral üst solunum yolları enfeksiyonunu takiben ortaya çıkabilmektedir (3). Nefrotik sendromda ödemin

başlangıcı genelde sinsidir. Ödem başlangıcı ve seyri glomerüler hastalığa özgü değildir. Çünkü MLH'lı çocuklarda hızlı ve progresif ödem gelişirken, MPGN gibi diğer glomerüler lezyonlarda ödemin başlangıcı oldukça yavaştır. Ödem, serbest ödem şeklinde olup pozisyonla yer değiştirir. Sabahları göz kapaklarına lokalize iken ayakta durmakla alt ekstremitelere kayar. Asit, labial ve skrotal şişlik ve plevral effüzyon ise ileri ödem tablosunda görülmektedir. Jeneralize ödemin uzun süre devam etmesi halinde ödem batına lokalize olur. Bu hastaların yüz ve ekstremitelerinde ödem yoktur (1-5,14). Hastalarda oligüri ve ödeme bağlı kilo artışı olur (11).

Gastrointestinal bozukluklar sıklıkla karşılaşılan bulgulardan biridir. Masif ödem sırasında ishal sıktır. Bu tablo enfeksiyondan çok barsak duvarının ödemine bağlanmaktadır. Hepatomegali artmış albümin sentezine veya ödem hepatomegaliye bağlı olabilir. Bazı hastalarda rölaps sırasında şiddetlenen abdominal ağrı görülebilir. Akut batın ve peritonit vakalarından ayrılması gerekir. Akut batın ve peritonit düşündürecek bulgular yoksa ağrı genellikle barsak duvarının aşırı ödemine ve hepatomegaliye bağlıdır. İştah azalması ödeme bağlı olup steroide cevap vermeyen hastalarda malnütrisyonuna neden olabilir. Persistan ve özellikle massif ödemle birlikte göbek fıtığı, karın ön duvar venlerinin genişlemesi ve rektal prolapsus görülebilir. Çok aşırı asit ve plevral effüzyona bağlı solunum güçlüğü olabilir (1,2).

### **7.1. Hipertansiyon**

Bazı çocuklarda hipertansiyonun plazma volüm düşüklüğüne fizyolojik cevap olarak geliştiği düşünülmektedir. International Study of Kidney Disease of Children (ISKDC) çalışmalarında MLH ve FSGS'li hastalarda %21 oranında hipertansiyon görüldüğü belirtilmektedir (4). Hipertansiyonun genel bulgusu olan baş ve karın ağrısı, özellikle MLH dışındaki diğer glomerüler lezyonlardan birine sahip olan hastalarda sık karşılaşılan bulgulardandır. Yine de hipertansiyon çok basit yakınmalardan ensefalopatiye kadar uzanan geniş bir klinik tabloda karşımıza çıkabilmektedir (1,2).

## 7.2. Hematüri

Aileler tarafından idrar renginin koyulaşması şeklinde tarif edilir. Genel olarak kullanılan ifadeler ise çay ve etsuyu rengidir (2). Makroskobik hematüri MLH'da nadir olup %4 oranında görülebilmektedir. Mikroskobik hematüri ise %20 civarındadır (4). Aksine MPGN'li hastaların %100'ünde hematüri görülmektedir ve %50'si gross hematüri şeklindedir (4).

## 7.3. Psikolojik Sorunlar

Psikososyal fonksiyon bozuklukları NS'lu çocuklarda ve ailelerinde sık karşılaşılan problemlerdendir. Aile ve çocukta suçluluk ve endişe hakimdir. Ayrıca hastalıkla birlikte aile içi sorunlar da gündeme gelebilir, hatta şiddetli hesaplaşmalar görülebilir (1).

## 8. LABORATUVAR BULGULARI

NS'lu hastalarda laboratuvar başlıca 3 amaca yöneliktir. Birincisi NS'un teşhisi ve şiddetinin belirlenmesi, ikincisi muhtemel etiyolojik faktörlerin tespiti, üçüncüsü ise böbrek biyopsisi ile kesin histolojik tanının konmasıdır (1).

İdrar analizinde proteinüri, bazılarında hematüri, mikroskopide hiyalen silendirler ve yağ cisimcikleri görülmektedir. Eritrosit, granüler, mumsu ve geniş silendirlerin varlığı ise MLH dışındaki glomerülo nefritler lehine bir bulgudur (2).

Kantitatif proteinüri için zamanlı (tercihen 24 saatlik) idrar toplanması gereklidir. Çoğunlukla normal değerler 4 mg/m<sup>2</sup>/saat, nefrotik sınır ise >40 mg/m<sup>2</sup>/saat olarak tanımlanmıştır. Sabah ilk idrarda protein/kreatinin oranı normalde 0,2 iken NS'da bu oran 3'e kadar yükselmektedir.

Nefrotik sendromlu hastalarda plazma albümin değeri 2,5 g/dl'nin altındadır. Karaciğerde sentez artışına bağlı olarak  $\alpha_2$  ve  $\beta$ -globin seviyeleri yükselmiştir. Serum IgG seviyesi azalırken, IgM ve IgE seviyeleri artmaktadır. Serum kolesterol ve trigliserid seviyesi artmıştır. Böbrek fonksiyonları MLH'lı çocuklarda genellikle normaldir (1-3). Ancak 1/3'ünde serum BUN ve kreatinin değerleri %98 persentilin üzerinde saptanabilmektedir. MPGN'li hastaların tümüne yakınında ise azotemi vardır ve azoteminin derecesi MLH grubuna oranla daha yüksektir (4).

Hipertansiyon, makroskobik hematüri veya böbrek fonksiyonlarında azalma varsa serum kompleman seviyelerinin değerlendirilmesi önemlidir. Minimal lezyon hastalığında kompleman seviyesi normal saptanırken, AGN, MPGN ve SLE'e düşüktür (1,2). Serolojik testlerden hepatit ve sifilize ait belirteçlerin araştırılması önemlidir. Risk grubundaki hastalarda AIDS için de araştırma yapılmalıdır. Sekonder NS nedenleri arasında sıklıkla SLE bulunduğu için ANA, anti-dsDNA düzeylerinin de araştırılması önemlidir (2).

## 9. NEFROTİK SENDROMUN KOMPLİKASYONLARI

Nefrotik sendrom komplikasyonları hastalığın veya tedavinin sonucu olarak gelişebilir.

### 9.1. Pıhtılaşma Anormallikleri

Nefrotik sendromlu hastaların çoğunda hem pıhtılaşma hem de fibrinolitik sistemde çeşitli anormallikler bulunabilmektedir (1). Hiperkoagülabilité ve tromboza eğilim bu hastalarda oldukça sıktır (1). Ancak çocuklarda tromboembolik komplikasyonların erişkinlerden çok daha az olduğu bilinmektedir (%1,8) (1,2). Bu fark altta yatan glomerüler patoloji sıklığı ile ilişkilidir. Erişkinlerde daha sık görülen MGN'de tromboembolik olay çok sık iken MLH'da bu risk çok azdır. Yetişkinlerde genellikle venöz tromboz gözlenirken, çocuklarda pulmoner arter başta olmak üzere femoral ve serebral arterleri tutan arteryel tromboza eğilim vardır (1,9).

Nefrotik sendromda pıhtılaşma bozukluklarının, idrarla kayıp sonucu antitrombin-3 ve plazminojen seviyesinin azalması ve antikoagülan faktör protein C ve S seviyelerinin yükselmesi ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Trombosit sayısı normal veya artmış olmasına rağmen trombosit fonksiyonları bozulmuştur. Trombositlerin agregasyonu ve kollagen veya ADP'a bağlı adhezyonu artmıştır. Nefrotik sendromda araşidonik asit transportundan sorumlu albümin azalması ve buna bağlı fazla miktarda araşidonik asitin mevcudiyeti daha fazla tromboksan yapılmasına, dolayısıyla trombosit agregasyonunun artmasına neden olmaktadır (1,2,9).

## 9.2. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Nefrotik sendromlu hastaların hiperlipidemiden dolayı ateroskleroz ve kardiyak hastalık riski taşıdığı kabul edilmektedir (15). MLH'lı çocuklar tedaviye hızlı cevap verdiklerinden ve bundan dolayı hiperlipidemileri kısa sürdüğünden hastalık riski oldukça düşüktür (1,2,15). Proteinürisi ve lipid anormallikleri devam eden hastalar daha büyük risk altındadır (14,15).

## 9.3. Hormonal ve Mineral Anormallikleri

NS'da proteinürinin şiddetine bağlı olarak tiroid bağlayan globülin (TBG), T3 ve T4 idrarla kaybedilmektedir (2). Buna rağmen hastaların TSH seviyesi normal olup, genellikle hastalar ötroidiktir (2). Ancak uzun süre rölapsta kalan hastalarda tiroid fonksiyon testleri yakından izlenmelidir (10).

Hipokalsemi, albümin kaybı ve buna bağlı olarak proteine bağlı fraksiyonun azalmasıyla ortaya çıkar (9). Bu hastalarda iyonize kalsiyum seviyesinin normal olduğu kabul edilir, ancak vakaların %40-50'sinde iyonize kalsiyum seviyesinin de düşebileceği görülmüştür (1,2,9). Ayrıca D vitamini metabolitlerinin kandaki seviyeleri düşmüş idrarla atımları artmıştır (2,9). Bunun nedeninin molekül ağırlığı albümine yakın olan D vitamini bağlayan globülinin de idrarla kaybı sonucu olduğu düşünülmektedir. Ancak NS'lu çocuklarda kalsiyum ve D vitamini metabolizma bozukluğuna bağlı klinik bulgu veren kemik hastalığı çok nadirdir (2).

## 9.4. Büyüme ve Beslenme Anormallikleri

Nefrotik sendromlu çocuklarda büyümenin yavaşladığı bilinmektedir. Büyüme kalıcı bir bozukluk olmayıp remisyon sonrası normale dönmektedir. Nefrotik sendromda büyüme geriliği steroid tedavisine ve protein kaybına bağlı gelişen protein malnütrüsyonuna, iştah kaybına, malabsorbsiyona, emosyonel bozukluğa, sık tekrar eden kronik enfeksiyonlara bağlıdır. Steroidin büyüme hormonunun (GH) sentez ve sekresyonu üzerine direk etkisi gösterilememiştir. Ancak periferik dokularda somatomedin yolu ile GH etkisini engellediği bilinmektedir (1).

### 9.5. Enfeksiyonlar

Enfeksiyona duyarlılık NS'da iyi bilinen bir konu olup, hastaların çoğu antibiyotiklerin kullanıma girmediği dönemde enfeksiyon nedeniyle kaybedilmekteydi. Nefrotik sendromda enfeksiyon riskinin artması immünglobülin seviyesindeki azalmaya, jeneralize protein eksikliğine, defektif bakteri opsonizasyonuna, splenik hipofonksiyona ve immünsüpresif ilaç kullanımına bağlıdır. Artmış enfeksiyon riskinin azalmış Ig G'ye bağlı olup olmadığı ve profilaktik immünglobülin verilmesinin enfeksiyondan koruyup korumadığı tam aydınlatılmış değildir. Defektif opsonizasyon; C3 proaktivatörü olan ve alternatif kompleman yolunda önemli role sahip faktör-B'nin idrarla kaybına bağlıdır. Buna bağlı olarak pnömokok ve bazı Escherichia coli (E.coli) cinsi bakterilere karşı duyarlılık artmaktadır.

Peritonit en sık rastlanan enfeksiyon türüdür. Etken mikroorganizma %50 vakada pnömokok iken  $\frac{1}{4}$  vakada E.coli sorumludur. Karında ağrı, hassasiyet, lökositoz ve ateş olguların hemen hepsinde vardır. Antibiyotik seçiminde bu iki mikroorganizmaya da etkili ajanın tercih edilmesi tedavide başarı şansını arttırmaktadır. Nefrotik sendromlu hastalarda pnömokok enfeksiyonu sık görüldüğünden, enfeksiyon insidansını azaltmak için gūnaşırı prednizolon alındığı ya da ilaç kesildiği periyotta aşı yapılması önerilmektedir (1,2,9).

### 9.6. Anemi

Intravasküler volümün azalması sonucu genellikle hemokonsatrasyon saptanırsa da, NS'lu hastalarda hafif anemi olabilmektedir. Anemi dilüsyonel olabildiği gibi, hipokrom mikrositer yada demir tedavisine dirençli de olabilmektedir. Serum transferrin düzeyi, idrarla kayıp sonucu düşük bulunabilmektedir (1).

### 9.7. Renal Tübüler Anormallikler

Renal túbüler asidoz (RTA), glikozüri, potasyum kaybı, fosfatüri, aminoasitüri ile giden proksimal túbüler disfonksiyon NS'da nadirdir. Bu tür hastaların çoğunun böbrek patolojileri FSGS'dir (1).

### 9.8. Katarakt

Nefrotik sendromda görülen posteriyör subkapsüller katarakt, NS'un değil, steroid tedavisinin bir komplikasyonudur. Genellikle görmeyi engellemez, ancak kalıcıdır (1).

### 9.9. Akut Böbrek Yetmezliği

Nefrotik sendrom seyri sırasında ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği şiddetli oligüri ile birlikte olup, diüretik tedavisine dirençlidir. Nadir olgularda hemodiyaliz gerekebilir. Akut böbrek yetmezliğinden sorumlu primer mekanizma proksimal tübüler basıncı artıran ve buna bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızını(GFR) azaltan interstisyel ödemdir. Akut böbrek yetmezliği yapan diğer nedenlerin de ekarte edilmesi gerekir (1).

## 10. NEFROTİK SENDROMDA BÖBREK BİYOPSİ ENDİKASYONLARI

Nefrotik sendromda biyopsi yapılması spesifik tedavi gerektiren bazı olguların teşhis ve prognozunun belirlenmesi için önemlidir. Biyopsi altta yatan neden ile klinik ve laboratuvar bulguları arasında ilişki kurulmasını sağlar. Nefrotik sendromda biyopsi aşağıdaki durumlarda yapılmaktadır (1,2,9) (Tablo 5) .

### 10.1. Steroide Cevapsızlık

Sekiz hafta sonunda halen idrarla protein atılımı devam ediyorsa steroide cevapsız kabul edilir ve biyopsi yapılır.

### 10.2. C3 Düşüklüğü

MLH'da C3 seviyesi genellikle normaldir. Düşüklüğü ise sıklıkla SLE, MPGN ve APSGN'de görüldüğünden bu hastaların böbrek patolojileri biyopsi ile gösterilmelidir.

### 10.3. Yaş

Bir yaş altı ve 8 yaş üstü çocuklarda NS bulgusu ortaya çıkmışsa biyopsi yapılmalıdır. Çünkü bu yaş sınırları dışında MLH olasılığı oldukça azalmaktadır.



#### **10.4. Makroskobik hematüri, Hipertansiyon ve Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) Düşüklüğü**

Bazı MLH vakalarında hematüri, hipertansiyon ve GFR düşüklüğü gözlenmesine rağmen bu oran diğer NS yapan patolojilerle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Bu nedenle makroskobik hematüri, hipertansiyon ve GFR düşüklüğü olan bütün hastalarda biyopsi yapılmasını önerenler çoğunluktadır.

#### **10.5. Sık Rölaps**

Altı aylık periyotta 3 ve daha fazla rölaps gösteren vakalarda biyopsi gerekebilir.

#### **10.6. Erişkin Hasta**

Klinik olarak NS tanısı konan bütün erişkin hastalarda biyopsi yapılması önerilir.

#### **Tablo 5. NS'da Biyopsi Endikasyonları (10)**

---

##### **Tedavi öncesi**

##### **a) Kesin endikasyonlar**

- 1) < 6 ay önce başlayanlar
- 2) Makroskobik hematüri
- 3) Mikroskobik hematüri veya persistan hipertansiyon
- 4) Düşük plazma C3 düzeyi
- 5) Böbrek yetmezliği

##### **b) Nisbi endikasyonlar**

- 1) 6 ay-12 ay arası başlayanlar
- 2) Persistan hipertansiyon ve mikroskobik hematüri
- 3) 12 yaştan sonra başlayanlar

##### **Tedavi sonrası:**

- 1) Steroide direnç
  - 2) Sık rölaps
- 

### **11. NEFROTİK SENDROMUN TEDAVİSİ**

Temel olarak NS tedavisi spesifik (steroid tedavisi) ve nonspesifik (enfeksiyonun kontrolü, diyet, diüretikler ve antihipertansifler) olmak üzere ikiye ayrılır.

### 11.1. Nonspesifik ( Destek ) Tedavi Yaklaşımları

Buradaki en önemli prensip hastanın mümkün olduğunca normal hayatını yaşamasına olanak sağlamaktır. Enfeksiyon korkusu çocukları okuldan ve sosyal hayattan koparmamalıdır (1,2). Nefrotik sendromlu çocuk öncelikle enfeksiyon açısından araştırılmalıdır. Enfeksiyon başlamışsa steroid alımı enfeksiyonu yaygınlaştırabilir. Steroid tedavisi başlamadan önce PPD testi mutlaka yapılmalıdır. Hasta yatırılırsa kısmi izole edilmeli, enfeksiyon tespit edilirse acilen tedavi edilmelidir, antibiyotik profilaksisi çoğu zaman önerilmemektedir (1,2).

**11.1.1. Diyet:** Ödemlerin olduğu ve günlük steroid alındığı devrelerde sodyum kısıtlanmalıdır. Dengeli beslenmeye önem verilmelidir (4).

**11.1.2. Aktivite:** Genellikle NS'lu çocuklarda aktivite aile tarafından kısıtlanır, ancak bu gereksizdir (4). Çünkü aktivite kısıtlamasının hastalık ilerlemesine ve prognoza etkisi yoktur (1). Ancak bazı vakalarda yoğun aktivite ödemlerin yaygınlaşmasına neden olduğundan istirahat gerekebilir (4).

**11.1.3. Okula Devam ve Sosyal Faaliyetler:** Aşırı ödemi olan ve günlük steroid tedavisi alan NS'lu çocuğun enfeksiyona duyarlılığı artmıştır. Bu periyotta çocuğun yüksek enfeksiyon riski taşıyan çevrelerden uzak tutulması yararlı olabilir (4).

**11.1.4. Diüretik Tedavisi:** Diüretik tedavisi respiratuvar ve gastrointestinal bulgular veren ağır ödem durumlarında, gözlerin açılmadığı, aktivitenin kısıtlandığı, striaların olduğu ve akut böbrek yetmezliği olan vakalarda endikedir. Ayrıca biyopsi öncesi ödemi azaltmak ve ödeme bağlı olduğu düşünülen deri ve periton enfeksiyonu varlığında da verilebilmektedir. Devamlı diüretik tedavisi ise dirençli ödemi olan vakalarda önerilmektedir. Diüretik olarak hidroklorotiyazid (2-5 mg/kg/gün iki dozda oral) ya da (furosemid (1-2 mg/kg/gün oral veya iv) kullanılmaktadır (1,2). Ancak plazma volümleri azaldığı için vakaların hipovolemik şok açısından yakından gözlenmesi gerekir (4). Eğer ödem çözülüyor ve plazma albümin seviyesi 1.5 g/dl'nin altında ise önce 0.5-1 g/kg albümin 30-60 dakikada infüzyon yapılır, ardından 30-60 dakika sonra 1-2 mg/kg furosemid iv verilir. Bu sırada volüm yüklenmesi ve hipertansiyon açısından hastanın yakın takibi gereklidir. Gerekirse bu rejim 4-6 saatte bir tekrar edilir (1,2). Hastalar diüretik alırken mutlaka monitorize edilmelidir (4).

**11.1.5. Antihipertansifler:** Şiddetli hipertansiyonda verilmelidir. Bazı hastalarda hipertansiyon diüretiklere cevap verir. Ancak sıklıkla etkisiz olup hipertansiyonu artırabilmektedir. Çünkü renal perfüzyon azalmasına regülatuar cevap olarak hipertansiyon daha da artabilmektedir. Bazı olgularda antiproteinürik etkisi de olduğundan ACE inhibitörleri tercih edilmektedir (10).

## **11.2. Spesifik Tedavi**

Kortikosteroid tedavisi NS'lu çocuklarda remisyonu sağlamak için kullanılacak ilk ilaçtır. Sitotoksik ilaçlar steroide yanıt vermeyen vakalarda kullanılmaktadır. Son 40 yılda bu iki ilacın kullanıma girmesiyle NS'lu çocukların klinik seyrinde büyük iyileşme sağlanmıştır (1).

**11.2.1. Kortikosteroidler:** Steroid tedavisine başlamadan önce hastaların steroid kullanım kontrendikasyonları açısından araştırılması gereklidir. Özellikle düşük sosyo ekonomik toplumlarda yaşayan hastalarda tedavi öncesi PPD mutlaka yapılmalıdır. Günümüzde NS tedavisinde steroidlerin değişmez yeri olmasına rağmen kesinleşmiş tedavi rejimi bulunmamaktadır. Bununla birlikte 60mg/m<sup>2</sup>/gün (2mg/kg/gün) prednizolon dozuyla günde 3-4 dozda başlanıp 4-6 hafta bu şekilde devam edilmesi, ardından 40 mg/m<sup>2</sup>/günaşırı tek doz 4-6 hafta, daha sonra da tedavi 5-6 aya tamamlanacak şekilde steroidin kesilmesi bugün en çok kabul edilen tedavi protokolüdür. Rölaps olan hastalarda ise proteinüri kaybolana kadar 60 mg/m<sup>2</sup>/gün yükleme dozunun 3-4 dozda verilmesi, ardından 40 mg/m<sup>2</sup>/günaşırı 4 hafta süreyle verilip kısa sürede azaltılarak kesilmesi şeklinde çeşitli protokoller uygulanmaktadır (1).

Steroidlerin immün sistem üzerine birçok etkileri vardır. Bunlar dolaşımdaki monosit ve lenfosit sayısında azalma, immünglobülinlerin ve kompleman komponentlerinin konsantrasyonunda azalma ve membran stabilizasyonudur. Ancak NS'da steroidlerin hangi mekanizma üzerinden etki gösterdikleri bilinmemektedir. Steroid tedavisine cevap altta yatan glomerüler patolojiye bağlıdır. Altı haftalık tedaviden sonra MLH'lı hastaların %95'i remisyona girmektedir. İlk 1-2 haftada ise steroide cevap oranı %75 civarındadır (2).

Steroidin yemekten sonra, süt veya antiasitlerle birlikte alınması gastrointestinal yan etkileri azaltmaktadır. Steroide bağlı diğer yan etkiler ise hipertansiyon, vücut

yağ dağılımında değişiklik ve tüylenmedir (Tablo 6). Bu hastalarda tuz kısıtlamasına tedavi bitene kadar devam edilir. İlaç kesildikten sonra bu etkilerin çoğu kaybolur (1,2,9).

**Tablo 6. Steroidlerin Yan Etkileri (10).**

---

Cushingoid değişiklikler; obezite, stria, hirsutizm ve akne
Büyüme geriliği ve geç puberte
Hipertansiyon ve diyabet
Osteoporoz ve kemiklerin avasküler nekrozu
Peptik ülserasyon ve pankreatit
Posterior lentiküler opasite ( katarakt )
Miyopati
Enfeksiyona eğilim
Mizaç ve duyu değişiklikleri

---

### 11.2.2. Sitotoksik Tedavi

Uzun süre steroid kullanımına bağlı yan etkilerin ortaya çıktığı vakalarda, sık rölaps geçirenlerde ve steroide cevap vermeyen vakalarda sitotoksik ilaçlar kullanılmaktadır (Tablo 7). Ciddi yan etkilerinden dolayı bu ilaçları kullanan hastaların yakından takip edilmesi son derece önemlidir. Tedavi başlamadan önce bu ilaçların yan etkileri hakkında bilgi verilmeli ve onay alınmalıdır. Sitotoksik tedaviden önce biyopsi yapılarak altta yatan glomerüler patolojinin kesinlikle ortaya konulması yararlıdır (1,2,9).

**Tablo 7. NS'da sitotoksik tedavi endikasyonları (10)**

---

1. Prednizolon dozu > 0.5 mg/kg/günaşırı iken bir yada daha fazla rölaps izlenmesi:
a. Kortikosteroidlere ait yan etkilerin görülmesi
b. Yüksek toksite riski: Diyabet yada erkek çocuklarda puberte başlangıcı
c. Sık şiddetli rölapslar: Hipovolemi, trombozis, şiddetli sepsis, akut böbrek yetmezliği
2. Prednizolon dozu >1 mg/kg/günaşırı iken rölaps izlenmesi

---

#### 11.2.2.1. Alkilleyici Ajanlar

**11.2.2.1.1. Siklofosfamid:** Alkilleyici bir ajan olup, hem immünosüpresif hem de sitotoksik etkilerini DNA üzerinden hücrenin mitotik aktivitesini etkileyerek göstermektedir. Hem hücresel hem de humoral immüniteyi etkilemekle birlikte daha çok B hücreleri üzerine etkilidir. Böbrek yetmezliği durumlarında ilacın atılımı

gecikir ve toksik etkileri artar. iki- iki buçuk mg/kg/gün dozuyla başlanıp 8-12 hafta süre ile kümülatif doz 150 mg/kg'ı geçmeyecek şekilde verilir. Remisyon süresi, tedavinin süre ve dozuna bağlıdır. On iki haftalık tedavinin 8 haftalık tedaviden daha üstün olduğu bilinmektedir (2).

**11.2.2.1.2. Klorambusil:** Alkilleyici bir ajan olup etkisi siklofosfamide benzer. Oral emilimi hızlı olup, karaciğerde hızla metabolize edilir. İdrarla atılımı gözardı edilecek kadar azdır. 0.1-0.2 mg/ kg /gün kümülatif doz 7-10 mg/kg'ı geçmeyecek şekilde 8-10 hafta süre ile verilir (2) .

Alkilleyici ajanların yan etkileri hızlı mitoz gösteren hücreler üzerinde çok belirgindir. Sıklıkla nötropeniye neden olurlar. Haftalık beyaz küre sayımı yapılmalı ve 4000/mm<sup>3</sup>'ün altında ise tedavi kesilmelidir. Bu süpresyon geri dönüşümlüdür. Diğer yan etkileri bulantı, kusma ve alopesidir. Siklofosfamidin gonadal toksitesi son derece önemlidir. Puberteden sonra çok daha toksik olup overler üzerine daha az etkilidir. Hemorajik sistit siklofosfamid kullanımında daha sık görülen bir komplikasyondur. Bu ilaçların uzun süreli kullanımında lösemi gelişebileceği de bildirilmektedir (2).

### **11.2.2.2. Purin Analogları**

**11.2.2.2.1. Azotiyopirin:** Dokularda 6-merkaptopirine dönüşürler. İntravenöz ve oral kullanılabilir. Oral alındığında emilimi oldukça iyi olup karaciğerde metabolize edilir ve böbrekler yolu ile atılır. En sık görülen yan etkisi kemik iliği süpresyonu sonucu gelişen lökopenidir. Yan etkilerinin alkilleyici ajanlardan daha az olması nedeniyle tercih edilecek bir ilaç gibi görülmesine rağmen, çeşitli çalışmalarda plaseboya üstün olmadığı gösterilmiştir. Bazı vakalarda ise 2-2.5mg/kg/gün dozunda 4 yıl süre ile azotiyopirin kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir (2).

### **11.2.3. İmmünregülatuvar İlaçlar**

**11.2.3.1. Levamizol:** T-hücre stimülasyon özelliğine sahip antihelmintik bir ilaçtır. Bazı steroide duyarlı ve rezistan vakalarda remisyon sağladığı bilinmektedir. Ancak dozu, süresi ve endikasyonları tam olarak ortaya konmuş

değildir. Önerilen doz 2.5-4 mg/kg haftada iki kez olup, 1-18 ay süre ile önerilmektedir (2,9).

**11.2.3.2. Siklosporin A:** T-hücrelerini süprese etme özelliğine sahip yeni bir immünosüpressif ilaçtır. Önerilen doz 5-7 mg/kg/gün 6 ay süre ile, ardından uzun süre 2 mg/kg/gün'dür. En önemli yan etkisi nefrotoksitesidir. Diğer yan etkileri ise hepatotoksite, gingival hiperplazi, tremor ve nadiren konvülsiyon gibi nörolojik bulgular, enfeksiyon insidansında artış, hiperürisemi ve guttur (9).

#### **11.2.4. Vasküler Dinamizmi Değiştiren İlaçlar**

**11.2.4.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri:** Antihipertansif etkiye sahip ACE inhibitörlerinin kullanılmasıyla hayvan modellerinde proteinürinin azaldığı gösterilmiştir. İnsanlarda da benzer sonuçlar bildiren yayınlar vardır. Proteinüriyi azaltma etkisi yavaş, ancak süreklilikle yakından ilişkilidir. Etki mekanizması bilinmemekle beraber hemodinamik değişiklikler üzerinden etkili olduğu sanılmaktadır. Bu konuda en çok çalışılan ilaç kaptopril olmuştur. Enalaprilin de benzer etkilere sahip olduğu steroide dirençli NS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2).

**11.2.4.2. Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar:** İlk defa 1955 yılında bu grup ilaçların proteinüriyi azalttığı gözlenmiştir. Özellikle indometazin proteinüriyi azalttığına dair yayınlar bulunmaktadır. Ancak sonuçlar pek ümit verici değildir (2).

#### **11.2.5. Koagülasyon Mekanizmasını Değiştiren İlaçlar**

**11.2.5.1. Antikoagülan ve Antitrombotik İlaçlar:** Son 20 yıldır glomerüller hastalıkların ilerlemesinde koagülasyon sisteminin ya da trombositlerin etkilerinin olup olmadığı tartışma konusudur. Çeşitli hayvan ve insan modellerinde antikoagülan tedavinin yeri net açıklanamamıştır. Asetilsalisilik asit ve dipiridamolle MPGN'de iyi sonuçlar bildirirken, siklofosamid, kumadin ve dipiridamolle MPGN'de böbrek sağ kalımında belirgin düzelme olduğunu gösterilmiştir (2).

### 11.3. İmmünizasyon

Nefrotik sendromlu çocuklarda pnömokok enfeksiyonlarına duyarlılık artmıştır. Bu nedenle remisyon sağlandığında pnömokok aşısı yapılmalıdır.

### 11.4. Takip

**11.4.1. İdrarda Proteinüri Takibi:** İdrarda protein takibi medikal tedavinin bir parçası olup ya dipstik ya da sülfosalisilik asit çöktürme metodu ile günlük olarak hasta ya da ailesi tarafından yapılabilir (sabah ilk idrarda). Bu monitorizasyon hasta remisyonunda iken önemlidir, çünkü doktor ve hasta ailesi ödem başlamadan hastalığı yakalar ve tedavi ile ödemden korunur. Bu monitorizasyon remisyon üzerinden 1 yıl geçinceye kadar devam edilir. Sonra 5 yıla kadar hastalık takip edilmelidir (4).

## 12. NEFROTİK SENDROMUN PROGNOZU

Hastalığın doğal gidişi, tedaviye cevap ve prognoz altta yatan primer veya sekonder glomerüler hastalık tipine bağlıdır. Nefrotik sendromun şiddeti ve başlangıç yaşına göre prognoz tayininin yapılması olanaksızdır. Prognozu tayin eden en önemli faktör altta yatan glomerüler hastalığın tipidir. En kötü prognoza sahip hastalık FSGS ve MPGN'dir. En iyi prognoz ise MLH'da görülür (1,2,9).

## 13. MİNİMAL LEZYON HASTALIĞI VE ÜROTENSİN – II

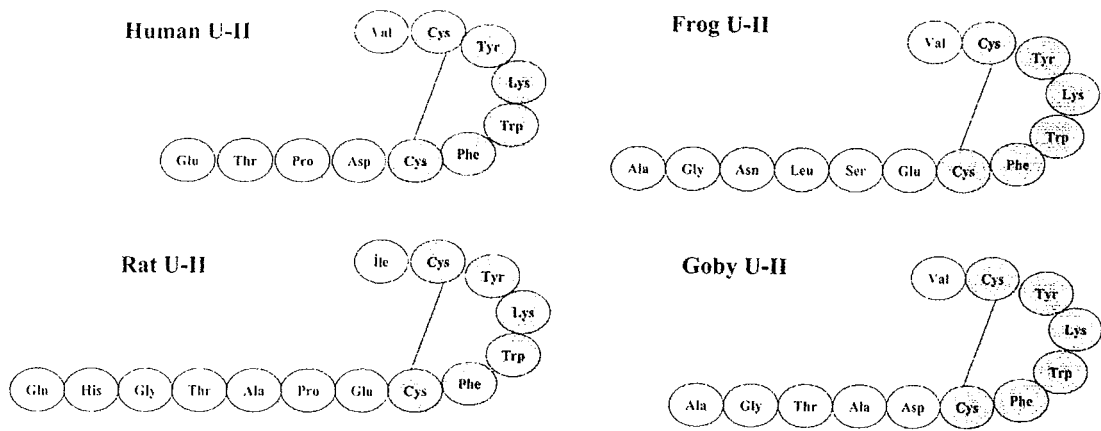
Minimal lezyon hastalığında glomerüler geçirgenliği arttıran faktör yada faktörler tam olarak bilinmemektedir.

Çalışmalar sitokinler, nitrik oksit, adrenomedullin gibi bazı vazoaktif ajanlar üzerinde yoğunlaşmaktadır (7). Çeşitli çalışmalarda, özellikle İL-2 ve İL-4'ün bu hastalarda arttığı ve glomerüler geçirgenliği arttırdığı gösterilmiştir. Ürotensin-II'nin MLH'daki rolü ise bilinmemektedir.

Ürotensin-II ilk kez Bern tarafından 1967 yılında ürofizyolojik bir peptid olarak tanımlanmıştır(16). Balıklardan *Gillichthys mirabilis* ürofiz ekstraktlarından elde edilmiştir (17-19). Ürofiz, yüksek oranda innervasyonu olan ve vaskülarize ilkel bir bezdir. Bunun yapı ve fonksiyonel analogu memelilerdeki hipotalamohipofizer

akstir (20). Ürotensin-II balıklarda 12 aminoasit içeren bir peptid olup somatostatin 14'ün yapısal homologudur (21,22).

Kurbağa, fare, sıçan ve insandan değişik formları elde edilmiştir. Ürotensin-II balıklarda 12, kurbağada 13, sıçanda 14 ve insanda 11 aminoasit içermektedir (23-25). Bunların ortak özelliği tamamen aynı aminoasitlerden oluşan siklik bir heksapeptid halkası olup (C terminal bölge) türler arasında korunmuştur ve asıl fizyolojik aktiviteden sorumlu ürotensine spesifik olan bölgedir (16) ( Şekil 1).



**Şekil 1.** İnsanda ve diğer türlerde ürotensin-II'nin peptid yapısı

Ürotensin-II'nin balıklarda ilk tanımlanan fonksiyonları düz kas ve damarlarda kasılma, osmoregülasyon, endokrin ve metabolik fonksiyonların regülasyonu (steroidogenezis, lipoliz ve prolaktini inhibe edici faktör) olarak sıralanmıştır (16,21,23,26).

İnsan dokusunda ürotensin-II'nin klonlanması ve çok güçlü bir vazokonstrüktör olduğunun gösterilmesi bu peptidi klinik çalışmaların önemli bir odağı haline getirmiştir. Selektif ligandı G protein coupled reseptör (GPCR) keşfedilince ilgiler daha da artmıştır (16).

G protein coupled reseptör (GPCR) sıçanlardaki somatostatin ve  $\gamma$ -opioid reseptörleri ve insanlardaki galanin reseptörleri ile benzerlik göstermektedir (16,27). Reseptörlerin transkripsiyonu duyu ve nöronal dokuda tanımlanmış olmasından dolayı sensory epithelium neuropeptid like reseptor (SENR) ismini almıştır. Her iki grupta da yeni genin 386 aminoasitli reseptörü kodladığını bildirilmiştir (16).



Daha önce yapılan çalışmalarda insanda GPCR'yi araştırmak için sıçan GPR 14 'ünü kullanılmıştır. İnsan genomik DNA'sının laboratuvar incelenmesinde 389 aminoasidi kodlayan bir GPCR klonu bulunmuştur (16). Bu reseptörü kodlayan mRNA ise yaygın olarak kalp, böbrek, pankreas, beyin, arter, ventrikül, aorta, endotel ve düz kaslarda bulunmaktadır (16,28,29,). GPR 14 reseptörünün nöronal ve kardiyovasküler dokularda yoğun olarak bulunması bu peptidin hem vazoaaktif hem de nöropeptid rollerini açıklayabilmektedir (8,30).

### 13.1. İNSAN ÜROTENSİN-II

İnsan ürotensin-II'si yeni klonlanan ve siklik 11 aminoasitten oluşan bir peptiddir. İnsan ürotensin-II prekürsörü kendisinden daha büyük ve 130 aminoasitten oluşan preproürotensin-II'dir (23,31). Bunu kodlayan mRNA (preproürotensin-II mRNA) beyin, hipofiz, kalp, vasküler yatak, böbrek, karaciğer, adrenal bez, plasenta ve kolonik mukoza gibi çeşitli insan dokularında bulunmaktadır (32,33).

İnsan ürotensin-II mRNA'sının böbreklerde fazla miktarda bulunduğu tespit edilmiştir (8). Normal insan böbreğinde ürotensin-II çoğunlukla tübüler ve duktal epitel hücrelerinde bulunmaktadır. En fazla yoğunluk ise distal tübüllerdedir. Kapiller endotelyal hücrelerde orta yoğunlukta görülmektedir. Glomerüler epitelial hücrelerde ise fokal bir dağılım göstermektedir (34). Ayrıca tüylü renal epitelial hücre kültürleri (LLKP 1 hücreleri) önemli oranda insan ürotensin-II'sini salgılamaktadır (8). Bu bulgular vazoaaktif bir peptid olan ürotensin-II'nin insan böbrek hastalıklarının patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (34).

#### 13.1.1. İnsan Ürotensin-II Reseptörü: GPR-14

İnsanlarda ürotensin-II reseptörü G coupled reseptor GPR -14'tür (8). İçerdiği aminoasit sayısı 389'dur (16). GPR-14, kompleks G protein ailesinin bir üyesidir ve sık aralıklı 7 adet transmembran heterotrimetrik reseptörden oluşmaktadır (35). Orfan G protein kompleksi taşıyan reseptör (GPCR) sıçanlarda somatomedin,  $\gamma$ -opioid; insanlarda ise galanin reseptörleriyle homoloji göstermektedir. Bu reseptörü kodlayan gen 17q<sup>25-3</sup> kromozomunda bulunmaktadır (16). G protein coupled reseptörü (GPCR) yoğun olarak kardiyovasküler sistem, nöronal, renal ve bronşiyal dokularda bulunmaktadır (8,36-40).

İnsan ürotensin-II reseptörünün stimülasyonu inozitol trifosfat yolunda fosfolipaz C'nin fosfoinozitol turnoverini uyarmasına bağlıdır (41,42). Sıçan arteryel düz kasında insan ürotensin-II'nin aracılık ettiği GTP'az RhoA ve Rho kinaz aktivasyonu ile vazokonstrüksiyon ve proliferasyon yaptığı saptanmıştır (43,44). Bu deneylerdeki vazokonstrüksiyon intraselüler  $Ca^{+2}$  ve kontraktıl proteinlerin artışı ile gerçekleşmiştir. GPR 14 HEK-293 hücrelerde tanımlanmış ve bu konak hücrelere özgü ligandlar için pankoleksiyon terimi kullanılmıştır (45). Bu hücrelerin insan ürotensin-II'siyle uyarılması sonucu intraselüler  $Ca^{+2}$  mobilize olmakta ve araşidonik asit turnoveri meydana gelmektedir. Damar düz kaslarında reseptör aktivasyonu ile kontraktıl etki (vazokonstrüksiyon) gösterirken, vasküler endoteldeki reseptörleri etkilemesiyle nitrik oksit (NO) ve endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) gibi ajanları serbestleştirerek vazodilatasyon yapabilmektedir. Çünkü L-NAME ile NO sentezi inhibe edildiğinde bu vazodilatör etkinin gözlenmemesi, ikincil etkisinin buna bağlı olduğunu desteklemektedir (23, 46-49).

### 13.1.2. Plazma Ürotensin-II Seviyesi

İnsan ürotensin II (hU-II) peptidleri plazmada proteazlarca süratle parçalanır. HU-II'nin plazma formları bileşik moleküller veya daha büyük prekürsor moleküller yada her iki formda birden dolaşırlar ve antikorlarca tanınmazlar (8). RIA tekniklerinin gelişmesini takiben sağlıklı bireylerde plazma hU-2 seviyesi  $5 \pm 1$  fmol/ml olarak ölçülmüştür. Bu seviyeler düşük olsa da hU-II'nin dolaşan bir hormon olduğunu düşündürmektedir (16).

Plazma hU-II seviyesini etkileyen potansiyel kaynaklar böbrek, santral sinir sistemi, adrenal bezler ve özellikle periferik vasküler endotelial hücrelerdir. Plazma hU-II'nin klirensi böbrekler aracılığıyla olmaktadır. Nitekim böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda plazma hU-II seviyeleri 2-3 kat yüksek bulunmuştur (50).

Plazma hU-II yüksekliği 3 şekilde açıklanmaktadır (8).

- 1) Böbrek yetmezliği
- 2) Kalp yetmezliği
- 3) Yeni diyabet.

Bu durum volüm yüklenmesi ve/veya hiperglisemik doku hasarına verilen sistemik cevap sonucu olabilmektedir (8). Ayrıca portal hipertansiyonlu ve sirozlu hastalarda da plazma hU-II seviyesinin yükseldiği bilinmektedir (51).

### 13.1.3. Böbrekler ve İdrar Ürotensin-II Seviyesi

Genel olarak düşük molekül ağırlıklı endojen proteinler ya da polipeptidler idrarla atılmaktadır. Diğer birçok vazoaaktif peptid gibi (atrial natriüretik peptid (ANP), endotelin-1 ve adrenomedüllin, nitrik oksit) ürotensin-II de böbrek tübül hücrelerinden salgılanmakta ve idrarla atılmaktadır. Normal bireylerde idrardaki ortalama hU-2 konsantrasyonu  $7.4 \pm 0.9 \mu\text{g/g}$  kreatinin düzeylerindedir (8). İnsan dokuları incelendiğinde böbreklerde yoğun miktarda hU-II mRNA'sının bulunduğu saptanmıştır. Bu nedenle böbreklerin hU-II sentez ve salınımı için majör bir organ olduğu bildirilmektedir. Glomerüler filtrasyondan sonra tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyon dikkate alındığında GFR'yi aşan değerlerde hU-II klirensi, böbrek tübüler kaynaklı Ürotensin-II (hU-II)'yi göstermektedir. Böbrekteki tübüler bozukluk durumunda ürotensin-II atılımında artış görülmüştür. Bu da sekresyon artışı ve reabsorbsiyon bozukluğu ya da her ikisi ile izah edilmektedir. Yapılan çalışmalarda esansiyel hipertansiyonlu hastalar, böbrek yetmezliğine bağlı renal hipertansiyonlu hastalar ve üriner  $\beta_2$  mikroglobülin düzeyi yüksek olan distal renal tübüler asidoz (dRTA)'lu hastalarda idrar hU-II atılımı yüksek bulunmuştur (8). Dolayısıyla idrardaki U-II düzeyi bu peptidin fizyolojik ve patolojik rollerini gösterebilmekte hatta  $\beta_2$  mikroglobülin gibi böbrek tübül hasarı için potansiyel bir marker olabileceği belirtilmektedir (8).

### 13.1.4. Ürotensin-II'ye Biyolojik Cevaplar

Bu izopeptid ailesi oldukça spesifik önemli fizyolojik etkiler ortaya çıkarmaktadır. Özellikle kardiyovasküler fonksiyonların patofizyolojik kontrolünü sağladığı gösterilmiştir (52). Ayrıca bu nörohormon için hedef doku olan birçok organ sistemi bulunmakta ve bu organlarda çok çeşitli roller oynayabilmektedir. (osmoregülasyon, metabolik aksiyonlar gibi) (20,23,26,46,49).

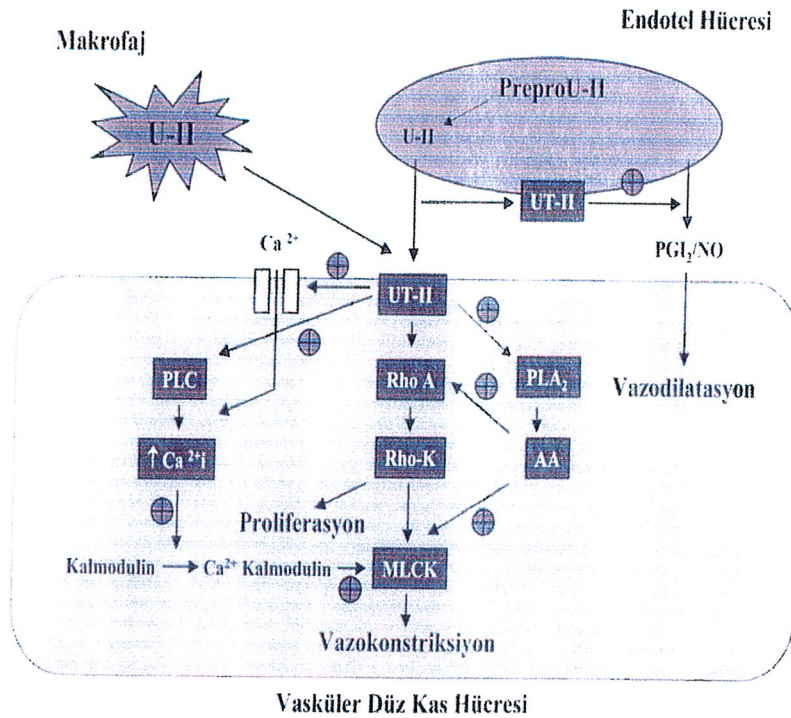
**13.1.4.1. Vazokonstrüksiyon:** Ürotensin-II şimdiye kadar bilinen en güçlü memeli vazokonstrüktörü olarak tanımlanmaktadır (8). Ürotensin-II'nin GPR 14

taşıyan kardiyak ve arteryel kan damarlarında ve düz kas hücrelerinde vazokonstrüksiyon yaptığı bilinmektedir. Bazı yazarlarca arteryel selektif spazmojen olarak kabul edilmiştir, ancak son yayınlarda venöz damarlarda da vazokonstrüksiyon yaptığı rapor edilmektedir (16). GİS, GÜS ve respiratuvar dokularda düz kas tonüsünü düzenlemektedir. Vazokonstrüktör aktivite kan damarlarında geniş varyasyonlar göstermektedir (49). Ürotensin-II aktivitesi damarın anatomik yapısına göre değişmektedir (47). Örneğin santral iletken arterlerde (aorta, ana pulmoner arter) vazokonstrüktör, rezistan arterlerde (mezenterik ve pulmoner arterlerde) ise vazodilatör etki göstermektedir (51,53).

#### **13.1.4.2. Vazodilatasyon**

Ürotensinin insan damarlarında vazodilatasyon da yaptığı saptanması yeni bir bulgudur. Diğer ajanlarla oluşturulan vazokonstrüksiyona karşın ürotensin-II'nin kompensatuar, koruyucu bir role sahip olduğu ise halen tartışılmaktadır (23). Ürotensin-II'nin endoteldeki reseptör aktivasyonu ile salınımını artırarak vazodilatasyona yol açabileceği düşünülmektedir. Ancak bu etkinin görülebilmesi için damar bütünlüğünün korunmuş olması gerekmektedir (Şekil 2).

Nitrik oksit (NO) fizyolojik olarak U-II'nin direkt vazokonstrüktör etkisini antagonize etmektedir (54,55). Dolayısıyla U-II'nin vazokonstrüktör etkisi endotelial disfonksiyon durumunda oldukça yüksek olabilmektedir. Nitrik oksit sentez inhibisyonu (L-NAME ile) yapıldığında hU-II'nin bu etkisi net gözlenememiştir. Bu durum özellikle mezenterik ve koroner gibi rezistan damarlarda test edilmiştir. Ancak yapılan diğer bir çalışmada ise rezistan mezenterik ve pulmoner arterlerin hU-II'ye güçlü vazodilatör cevap verdiği saptanmıştır (23,47,48,53,56). Nitrik oksit sentezinin inhibisyonu ile rezistan pulmoner arterlerde vazokonstrüktör cevap alınmaktadır (21). Şekil 2'de ürotensin-II'nin etki mekanizması görülmektedir (16).



**Şekil 2. Ürotensin-II'nin etki mekanizması**

PLC: Fosfolipaz C, Rho-K: Rho kinase, MLCK: Miyozin hafif zincir kinaz  
AA: Araşidonik asit, PLA<sub>2</sub>: Fosfolipaz A<sub>2</sub>, RhoA: Rho Arjinin

### 13.1.4.3. Kontraktıl Mekanizma

Ürotensin-II'nin oluşturduğu vazokonstrüksiyon intraselüler ortama  $Ca^{+2}$  girişine bağlıdır. Bu vazokonsriktör mekanizma kafein tarafından engellenebilmektedir. Ayrıca bu mekanizma fosfolipaz C, protein kinaz C ve kalmödin inhibisyonuna da hassastır (49).

### 13.1.4.4. Hemodinamik Etkiler

İnsanlarda hem kronik hipoksi hem de endotelyal disfonksiyon arterlerde hU-II'ye vasküler reaktiviteyi azaltır (49).

### 3.1.4.5. Kardiyovasküler Fonksiyonların Santral Regülasyonu

Hem GPR14 hem de preproürotensin-II mRNA santral sinir sisteminde özellikle beyin sapı nükleuslarında bulunur ve kardiyovasküler fonksiyonları regüle ettiği belirtilmiştir (49).

### 13.4.6. Kardiyak Remodelling

Ürotensin-II  $\alpha_1(1)$ -prekollajen mRNA seviyesini yükseltmektedir. Yüksek seviyelerde hU-II diğer spazmojenlerle birlikte patofizyolojik şartlarda kardiyak ve periferik vasküler dokularda mitojenik, trofik ve prefibrotik etkilere sahip olmaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinde kısmen oksidize LDL-kolesterolün proliferatif etkisini artırabildiğinin gösterilmesi ateroskleroz gelişimindeki rolünü kuvvetle desteklemektedir (49).

### 13.1.4.7. Ozmöregülasyon

Ürotensin-II balıklarda deri epitel, operkulum, barsak ve mesanede transepitelyal sodyum ve klorür iyon transportunu modüle etmektedir (49).

İnsan böbreklerinde ise preproürotensin-II mRNA ve radyoligand bağlanma alanlarının bulunduğu, memelilerde hU-II'nin böbrek fonksiyon regülasyonunda fizyolojik rol oynadığı ve kardiyovasküler homeostazisi koruduğu rapor edilmiştir (49).

### 13.1.4.8. Metabolik ve Endokrin Etkiler

Ürotensin-II (U-II) endokrin ve metabolik fonksiyonları da regüle edebilmektedir. Çünkü balıklarda U-II alımını takiben yüksek katekolamin ve kortizol seviyeleri görülmüştür. U-II balıklarda glukoz metabolizmasını etkilemekte, yağ asidi serbestleşmesini ve lipolizisi uyarmakta ve prolaktin salınımını inhibe etmektedir (49).

Ürotensin-II ve reseptörü GPR-14 adrenaller, tiroid, pankreas ve hipofiz gibi endokrin dokularda bulunmasına rağmen, memelilerde endokrin ve metabolik etkileri ayrıntılı olarak araştırılmamıştır (49). Dokularda ürotensin-II ve reseptörünün birlikteliği U-II'nin lokal olarak otokrin ve parakrin etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. Böbrekte ürotensin-II ve reseptörünün yoğun şekilde birlikteliği ve idrarla yüksek oranda hU-II atılımının olması da bunu desteklemektedir (8,57).

## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde 1998-2003 yılları arasında tanı alan ve takipte olan 30 MLH'lı çocuk ile 18 sağlıklı kontrol alındı. Hasta ve kontrol grupları seçilirken yaş ve cinsiyet açısından benzer olmalarına dikkat edildi.

### ÇALIŞMA GRUPLARI

Birinci grupta aynı hastalar rölaps ve remisyon döneminde ayrı ayrı değerlendirildi. İkinci grup ise tamamen sağlıklı çocuklardan oluşuyordu.

Hastaların klinik tanısı hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına dayanılarak konuldu. Hikaye ve fizik muayenede ödem, idrar miktarında azalma varlığı, laboratuvarında ise hipoalbüminemi, hiperlipidemi, sedimantasyon yüksekliği ve eş zamanlı toplanan 24 saatlik idrarda  $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{saat}$ 'ın üzerinde proteinürinin varlığı tanı kriteri olarak kullanıldı.

Kayıtlardan tanı yaşı, rölaps periyodunda başvurmuşsa kaçınıcı rölapsta olduğu, sık rölaps varsa bunun sebepleri (enfeksiyon, tedaviye uyumsuzluk, steroide bağımlılık, aşı vs.) belirlendi. Biyopsi ile tanısı kesinleşmiş diğer kronik glomerülonefritli hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Soy geçmişlerinden ailesinde, akrabalarında böbrek hastalığı, kardeşlerinde nefrotik sendrom olup olmadığı sorgulandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların son bir hafta içinde herhangi bir enfeksiyon ile karşılaşmamış olmasına dikkat edildi. Örneklerin toplandığı periyotta herhangi bir ilaç kullanımı olmamasına özen gösterildi. Enfeksiyona bağlı rölapsı saptanan, makroskopik hematürisi, hipertansiyonu ve steroid tedavisi almakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubuna herhangi bir yakınması olmayan, fizik muayene ve laboratuvar bulguları normal olan 18 sağlıklı çocuk alındı.

### **Arteriyel kan basıncı, boy ve tartı ölçümleri**

Hasta ve kontrol gruplarının arteriyel kan basıncı, boy ve tartı ölçümleri yapıldı. Persentil değerleri saptandı. Kan basıncı ölçümleri çocuklar oturmuş ve dinlenmiş pozisyonda iken yapıldı. Ölçümler sağ koldan aynı kişi tarafından yapıldı. Kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesinde yaşa uyan alt ve üst sınırlar belirlendi.

Boy ölçümü, ayakkabısız olarak 1cm, ağırlık ölçümü ise kaba giysiler çıkarıldıktan sonra 100 gram duyarlılıkta her gün aynı cihazlarla yapıldı.

### **METODLAR**

Hastaların tamamı çalışmadan önce poliklinikte görüldü. Fizik muayeneleri yapıp dosyalarına işlendi. İlk atak yada rölapsla başvuran hastaların ödem derecesi ve ödem tipi; bifissür, pretibial ve anazarka tarzında ödem olarak değerlendirildi. Hastalar ve aileleriyle tek tek görüşülüp çalışma hakkında bilgi verildi ve izinleri alındı.

#### **Örneklerin toplanması**

**a)Plazma örnekleri:** Hasta ve kontrol grubundaki çocuklardan sabah 08:00-10:00 arası periyodda aç iken plazma ürotensin, trigliserit, kolesterol ve böbrek fonksiyon testleri için kan örnekleri alındı. Plazma kolesterol, trigliserid ve böbrek fonksiyon testleri aynı gün çalışıldı. Ürotensin-II için ise 5ml kan 3 Ü aprotinin (0.6 TIÜ/ml) içeren düz tüpe alındı, nazıkçe alt-üst edilerek karışması sağlandı. Ardından 3000 devirde 5'dakika santrifüj edildi. Plazması ayrıştırılarak 3 ml'lik plastik endorf tüplere aktarıldı ve çalışma gününe kadar -70 °C'de saklandı.

**b)24 saatlik idrar örnekleri:** Hasta ve kontrol grubu çocuklardan çalışmaya dahil edilecek olanlara 24 saatlik idrarlarını toplamaları için eğitim verildi. Sabah kalktıklarında ilk idrarlarını dışarıya yaptıktan sonra tüm gün ve gece boyunca idrarlarını bir kaptaki biriktirmeleri istendi.

24 saatlik idrarların volümleri hesaplandı, kaydedildi. Aynı gün saatlik proteinüri, GFR, TRP,  $FE_{Na}$ ,  $FE_K$ , ürotensin-II/Kreatinin ve fraksiyonel ürotensin-II atılımı ( $FE_{U-II}$ ) hesaplanabilmesi için idrar kreatinin, fosfor, sodyum, potasyum, kalsiyum, mikrototal protein değerleri hemen çalışıldı, sonuçları aynı gün alındı ve kaydedildi. İdrar ürotensin-II düzeyi için ise 0.5 g/L borik asit içeren tüplere 5 ml idrar alınarak karıştırıldı. Ardından 3 Ü aprotinin içeren tüpe aktarıldı, 3000 devirde



5 dakika santrifüj edildi. Sonra 3 ml'lik plastik ependorf tüplere aktarılarak çalışma gününe kadar  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

**Soğuk Zincir:** Ürotensin-II düzeyinin ölçüleceği gün soğuk zincire uyularak plazma ve idrar örnekleri, Gaziantep'ten çalışmanın yapılacağı Adana Başkent hastanesine otomobille nakledildi.

#### **Proteinüri Hesaplanması**

Toplanan 24 saatlik idrarın volumü ölçüldü. Düz tüpe 5 cc idrar alınarak 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. İdrarın yabancı partiküllerden temizlenmesi sağlandıktan sonra mikrototal protein (MTP) çalışıldı. Hastanın tartısına bakılarak vücut yüzeyi hesaplandı. Proteinüri=MTP× İdrar volumü (dl)/hastanın vücut yüzeyi( $\text{m}^2$ )/24 formülüne göre hesaplandı.  $4 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{saat}$ ın altındaki değerler normal kabul edilirken  $40 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{saat}$ ın üstündeki atılımlar nefrotik proteinüri kabul edildi.

#### **Glomerül Filtrasyon Hızının (GFR) Hesaplanması**

GFR hesaplanması kreatinin klirensi yöntemiyle yapıldı.

$$\text{GFR} = \frac{I_{kr} \times V_{\text{idrar}}}{P_{kr}} \times \frac{1}{1440} \times \frac{1.73}{\text{m}^2} \quad \text{formülü ile hesaplandı.}$$

( $I$ =İdrar,  $V$ =İdrar hacmi(ml),  $kr$ =kreatinin,  $P$ =Plazma).

#### **Tübüler Fosfor Reabsorbsiyonunun (TRP) Hesaplanması**

$$\text{TRP} = \left[ \left( \frac{I}{P} \right)_{\text{fosfor}} \times \left( \frac{P}{I} \right)_{\text{kreatinin}} - 1 \right] \times 100$$

formülü ile hesaplandı.

#### **Fraksiyonel Sodyum Atılımı( $\text{FE}_{\text{Na}}$ ) Hesaplanması**

$$\text{Fe}_{\text{Na}} = \left( \frac{I}{P} \right)_{\text{Na}} \times \left( \frac{P}{I} \right)_{\text{kreatinin}} \times 100$$

formülü ile hesaplandı.

#### **Fraksiyonel Potasyum Atılımı( $\text{FEK}$ ) Hesaplanması**

$$\text{FeK} = \left( \frac{I}{P} \right)_{\text{K}} \times \left( \frac{P}{I} \right)_{\text{kreatinin}} \times 100$$

formülü ile hesaplandı.

### **Plazma ve İdrar Ürotensin-II Ölçümü**

Çalışma toplu olarak Adana Başkent Hastanesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı. Çalışmada Phoenix Pharmaceuticals Inc. firmasının Urotensin-II (Human) RIA kiti kullanıldı. Sonuçlar  $\gamma$ - Counter Berthold LB 211 (Germany) marka cihazda okundu.

1. -70 °C'de dondurulmuş plazma ve idrar örnekleri çalışmanın yapılacağı gün oda ısısında eritildi.
2. Örnekler oda ısısında 3000 devirde +4 derecede 5 dk. süreyle santrifüj edildi.
3. Plazma ve idrar human ürotensin-II düzeyi ölçümü için standardize 1-128 pg /tube <sup>125</sup>I Urotensin-II içeren RIA kiti kullanıldı. Üretici firmanın önerdiği doğrultuda radioimmünassay (RIA) metodu ile ikinci kez kontrollü olarak çalışıldı.
4. Sonuçlar pg/tüp cinsinden verildi.

### **Ürotensin-II / Kreatinin Oranı Hesaplanması**

24 saatlik idrarda human urotensin-II düzeyi ölçümü için standardize 1-128 pg/tube <sup>125</sup>I Urotensin-II içeren RIA kiti kullanıldı. İdrar konsantrasyonundan kaynaklanan farklılıkları gidermek için U-II değeri idrar kreatinine oranlanarak hesaplandı. Sonuçlar  $\mu\text{g}/\text{mg}$  kreatinin cinsinden hesaplandı.

### **Fraksiyonel Ürotensin-II Atılımı ( $FE_{U-II}$ ) Hesaplanması**

24 saatlik idrar ve eş zamanlı plazmada ölçülen human ürotensin-II düzeyi kullanılarak aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$FE_{U-II} = \left[ \frac{(I/P)_{U-II}}{(P/I)_{\text{kreatinin}}} \right] \times 100 \text{ formülü ile hesaplandı}$$

### **İstatistik Metodları**

Sonuçlar ortalama +/- standart sapma (SD) olarak verildi.

Rölaps, remisyon ve kontrol grupları karşılaştırılırken; "student t testi" kullanıldı. Aralarında ilişki bulunan gruplar bağımlı gruplar kabul edilip ilişkinin derecesi için "paired testi" kullanıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arasındaki ilişkinin yönünün göstermek için "korelasyon ve regresyon" analizleri yapıldı.

İstatistikler için SPSS for Windows 10.0 (Microsoft, USA) istatistik programı kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilmekte olan ve klinik olarak MLH tanısı almış 30 çocuk ile benzer yaş gruplarından 18 sağlam çocuk dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların 10'u kız (%33.3), 20'si erkek (%66.6) idi. Hasta grubunda kız/erkek oranı 1/2 idi. Kontrollerin 9'u (%50) kız, 9'u (%50) erkekti. Kontrollerde kız/erkek oranı 1/1 idi. Hasta ve kontrol gruplarının sayıları ve cinsleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Hasta grubunun yaş ortalaması  $4.73 \pm 2.36$  yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $6.11 \pm 2.98$  yıl idi. Hasta ve kontrol gruplarının yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Her iki grupta da anormal kan basıncı değerlerine rastlanmadı. Sistolik kan basıncı ortalama olarak rölapta  $104.14 \pm 11.96$ , remisyonda  $102.5 \pm 13.24$ , kontrolde  $100.38 \pm 8.87$  idi. Diyastolik kan basıncı rölapta ortalama  $61.38 \pm 8.75$ , remisyonda  $59 \pm 9.59$ , kontrolde  $61.66 \pm 8.57$  idi. Rölaps, remisyon ve kontrollerin ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Tablo 8'de hasta ve kontrollere ait demografik verileri ve kan basıncı değerleri gösterilmiştir

**Tablo 8.** Hasta ve kontrollerin demografik verileri ve kan basıncı değerleri

Demografik Veriler	MLH (n=30)	KONTROL (n=18)	P
Yaş (yıl)	$4.73 \pm 2.36^{(*)}$	$6.11 \pm 2.98$	$>0.05$
Cins (E/K)	20/10	9/9	$>0.05$
TA (mmHg)	$104.14 \pm 11.96$	$100.38 \pm 8.87$	$>0.05$
Sistolik/diyastolik	/ $61.38 \pm 8.75$	/ $61.66 \pm 8.57$	

(\*): SD

Minimal lezyon hastalığının başlama yaşı ortalama  $2.73 \pm 1.32$  yıl olup, kız ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Hastalarda çalışma periyoduna kadar olan ortalama rölaps sayısı  $3.07 \pm 2.52$  idi. Bütün hastalar steroide erken cevaplı olup, geç cevaplı yada cevapsız olan vaka yoktu ( $p>0.05$ ).

### Laboratuvar Verileri

Her üç grubun laboratuvar verileri kendi arasında karşılaştırıldı ve aralarındaki istatistiksel anlamlılık tablo 9'da gösterildi.

**Tablo 9.** MLH'lı çocuk ve kontrollerin plazma verileri ve istatistiksel değerlendirme

Plazma	Rölaps(n=30)	Remisyon(n=30)	Kontrol(n=18)	P		
	(a)	(b)	(c)			
Üre (mg/dl)	$24.85 \pm 11.55^*$	$22.50 \pm 5.59$	$28.89 \pm 5.71$	a-b:p>0.05	a-c:p>0.05	b-c:p<0.05
Kreatinin (mg/dl)	$0.23 \pm 0.14$	$0.30 \pm 0.09$	$0.40 \pm 0.12$	a-b:p>0.05	a-c:p<0.05	b-c:p<0.05
Sodyum (mEq/L)	$136.23 \pm 4.52$	$139.27 \pm 4.41$	$139.00 \pm 6.39$	a-b:p<0.05	a-c:p<0.05	b-c:p>0.05
Potasyum(mEq/L)	$4.64 \pm 0.71$	$4.59 \pm 0.53$	$4.29 \pm 0.28$	a-b:p>0.05	a-c:p<0.05	b-c:p<0.05
Fosfor (mEq/L)	$5.44 \pm 0.75$	$5.29 \pm 0.89$	$4.88 \pm 0.91$	a-b:p>0.05	a-c:p<0.05	b-c:p<0.05
Kalsiyum(mEq/L)	$8.42 \pm 0.65$	$9.93 \pm 0.71$	$9.84 \pm 0.69$	a-b:p<0.05	a-c:p<0.05	b-c:p>0.05
T.Protein (g/dl)	$4.06 \pm 0.55$	$6.56 \pm 0.40$	$6.85 \pm 0.54$	a-b:p<0.05	a-c:p<0.05	b-c:p>0.05
Albümin (g/dl)	$1.60 \pm 0.53$	$3.91 \pm 0.33$	$4.30 \pm 0.34$	a-b:p<0.05	a-c:p<0.05	b-c:p>0.05
Kolesterol (mg/dl)	$363.61 \pm 143.13$	$155.47 \pm 36.47$	$139.47 \pm 28.58$	a-b:p<0.05	a-c:p<0.05	b-c:p>0.05
Trigliserid (mg/dl)	$321.48 \pm 228.33$	$111.50 \pm 4.41$	$163.70 \pm 94.90$	a-b:p<0.05	a-c:p<0.05	b-c:p>0.05
Ürotensin-II (pg/lüp)	$8.40 \pm 5.75$	$16.51 \pm 12.43$	$24.82 \pm 17.39$	a-b:p<0.05	a-c:p<0.05	b-c:p<0.05

(\*): SD

Plazma üre değerleri açısından rölapsla remisyon arasında fark yoktu. Remisyona göre kontrollerde yüksekti. Plazma kreatinini, rölaps ve remisyon arasında fark yokken, kontrollere göre MLH'lı çocuklarda daha düşük bulundu. Plazma sodyumu remisyon ve kontrollere göre rölapsta düşük bulundu. Plazma potasyumu, rölapsla remisyon fark yokken; kontrollere göre yüksek bulundu. Plazma fosfor düzeyi rölaps ve remisyon arasında fark yokken, kontrollere göre daha yüksek bulundu. Plazma total protein ve albümin düzeyleri remisyon ve kontrollere göre rölapsta düşük bulundu. Plazma kolesterol düzeyi remisyon ve kontrollere göre rölapsta yüksek bulundu. Plazma trigliserit düzeyi remisyon ve kontrollere göre rölapsta belirgin yüksekti, remisyon ile kontroller arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu.

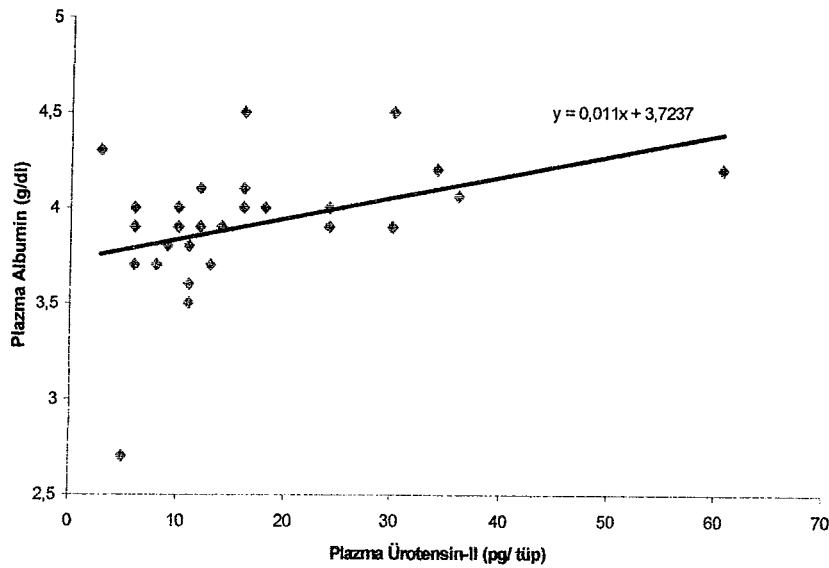
Hasta ve kontrol gruplarının ortalama plazma ürotensin-II düzeyleri karşılaştırıldığında; rölaps periyodunda plazma U-II düzeyi remisyon ve

kontrollerden daha düşüktü ( $p < 0.05$ , tablo 9). Kontrol grubunda ortalama plazma ürotensin- II düzeyleri remisyonla benzer olup ( $p > 0.05$ ) rölapstan daha yüksekti ( $p < 0.05$ , tablo 9).

Hasta ve kontrol gruplarında plazma ürotensin-II düzeyi ile diğer parametrelerin korelasyon analizleri yapıldı.

Hasta ve kontrol gruplarında plazma ürotensin-II düzeyinin yaş, cins, kan basıncı, hastalığın başlangıç yaşı ve rölaps sıklığı ile bir korelasyon göstermediği görüldü ( $p > 0.05$ ).

Rölaps ve kontrol gruplarında plazma ürotensin-II'nin plazma albümin, proteinüri, kolesterol ve trigliseridi ile ilişkisi incelendi. Her iki grupta da istatistiksel olarak herhangi bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ), ancak remisyon periyodunda plazma hU-II ile plazma albümin arasında pozitif bir korelasyon bulundu ( $p = 0.006$ ,  $r = 0.52$ , şekil 3)

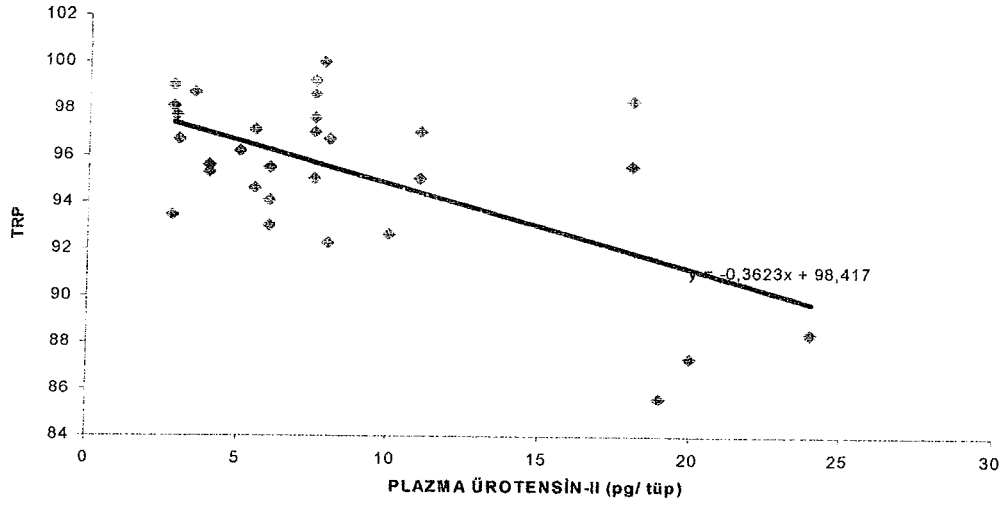


**Şekil 3.** Remisyon periyodunda plazma ürotensin-II düzeyinin plazma albümin ile ilişkisi.

Hasta ve kontrol gruplarında plazma ürotensin-II'nin idrar kreatinini ile ilişkisi incelendi. Rölaps, remisyon ve kontrollerde istatistiksel olarak bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

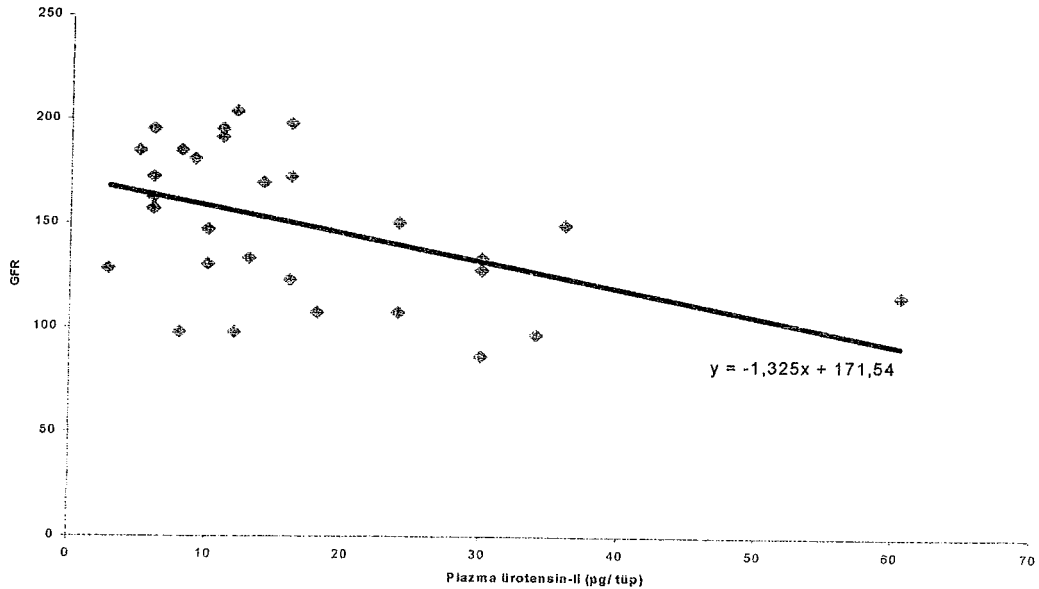
Hasta ve kontrol gruplarında ortalama plazma ürotensin-II düzeyinin tübüler fosfor reabsorbsiyonu (TRP) ile ilişkisi değerlendirildiğinde remisyon periyodu ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

Rölaps periyodunda ise plazma ürotensin-II düzeyi ile TRP arasında negatif bir korelasyon olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ,  $r = -0.60$ , şekil 4).



**Şekil 4.** Rölaps periyodunda plazma ürotensin-II düzeyinin TRP ile ilişkisi.

Hasta ve kontrol gruplarının plazma ürotensin-II düzeyi ile GFR arasındaki ilişki incelendi. Rölaps periyodu ve kontrol grubunda ürotensin-II ile GFR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Remisyon periyodunda plazma ürotensin-II düzeyi ile GFR arasında negatif bir korelasyon olduğu saptandı ( $p = 0.01$ ,  $r = -0.45$ , şekil 5).



**Şekil 5.** Remisyonunda plazma ürotensin-II düzeyinin GFR ile ilişkisi.

Hasta ve kontrol gruplarının plazma ürotensin-II ile  $FE_{Na}$  ve  $FE_K$  değerleri arasındaki ilişki incelendi. Her üç grupta da plazma ürotensin-II ile  $FE_{Na}$  ve  $FE_K$  değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Her üç grubun 24 saatlik idrar verileri karşılaştırıldı ve aralarındaki istatistiksel ilişki Tablo 10'da gösterildi.

**Tablo 10.** MHL'lı çocuk ve kontrollerin 24 saatlik idrar verileri ve istatistiksel değerlendirme

24 saatlik idrar	Rölaps(n=30) (a)	Remisyon(n=30) (b)	Kontrol(n=18) (c)	P		
				a-b:p<0.05	a-c:p<0.05	b-c:p>0.05
İdrar Volümü (ml/24 saat)	508.76±388.04	670.36±378.91	900.00±378.91	a-b:p<0.05	a-c:p<0.05	b-c:p>0.05
Kreatinin(mg/dl)	66.10±6.32(*)	55.80±29.12	51.19±22.90	a-b:p>0.05	a-c:p<0.05	b-c:p>0.05
Sodyum(mEq/L)	64.00±9.01	87.30±57.19	125.69±6.39	a-b:p<0.05	a-c:p<0.05	b-c:p<0.05
Potasyum(mEq/L)	35.70±3.33	39.74±21.47	34.85±15.87	a-b:p>0.05	a-c:p>0.05	b-c:p>0.05
Fosfor(mEq/L)	57.75±7.99	67.10±41.77	49.52±25.82	a-b:p>0.05	a-c:p>0.05	b-c:p>0.05
Kalsiyum(mEq/L)	3.57±0.76	8.10±5.53	5.40±5.63	a-b:p<0.05	a-c:p>0.05	b-c:p>0.05
MTP (mg/dl)	604.67±118.1	14.65±8.49	11.50±7.67	a-b:p<0.05	a-c:p<0.05	b-c:p>0.05
GFR	117.41±41.64	119.66±36.16	118.71±17.21	a-b:p>0.05	a-c:p>0.05	b-c:p>0.05
TRP	95.37±85.60	93.91±3.64	91.70±4.05	a-b:p>0.05	a-c:p<0.05	b-c:p<0.05
FeNa	0.24±0.25	0.38±0.24	0.80±0.43	a-b:p<0.05	a-c:p<0.05	b-c:p>0.05
FeK	3.43±2.86	5.45±3.49	7.14±3.18	a-b:p<0.05	a-c:p<0.05	b-c:p>0.05
Üro-II/kreatinin	27.78±31.80	15.84±14.25	34.97±31.30	a-b:p<0.05	a-c:p<0.05	b-c:p<0.05
$FE_{U-II}$	0.76±1.27	0.39±0.36	0.65±1.00	a-b:p>0.05	a-c:p>0.05	b-c:p>0.05

(\*): SD

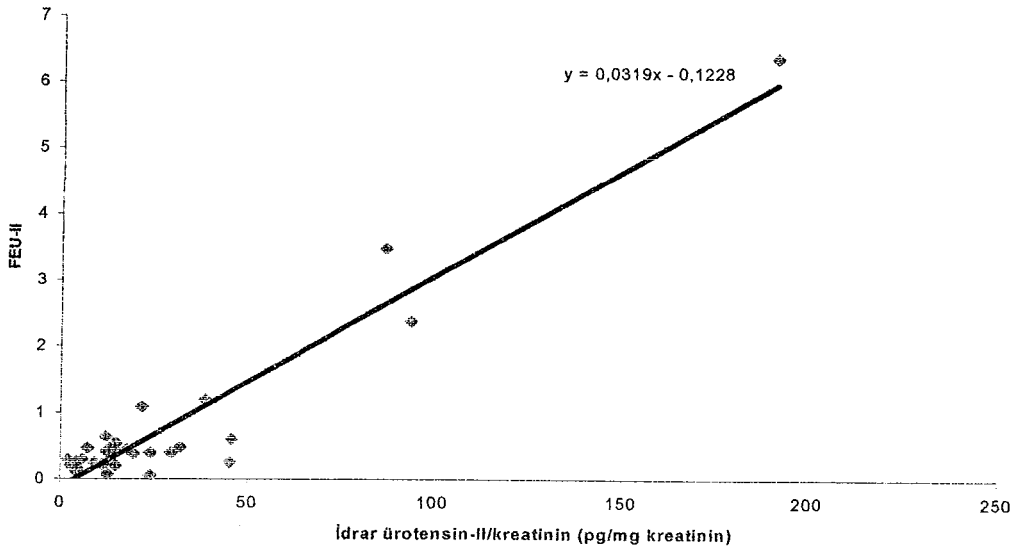
İdrar volümü (24 saatlik), remisyon ve kontrollere göre rölapsta düşük bulundu. İdrar kreatinin düzeyi, remisyon ve kontrollere göre rölapsta düşüktü. İdrar sodyum düzeyi, remisyon ve kontrollere göre rölapsta düşük, ancak remisyonla kontrollerde yüksek bulundu. İdrar K ve P düzeyleri açısından rölaps, remisyon ve kontroller arasında istatistiksel fark bulunmadı. İdrar kalsiyum düzeyi, remisyonla kontroller arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İdrarda mikrototal protein düzeyi, remisyon ve kontrollere göre rölapsta oldukça yüksekti. GFR açısından; normal sınırlar içinde kalmakla birlikte rölaps, remisyon ve kontroller arasında istatistiksel fark bulunmadı. TRP düzeyleri hasta grubuyla karşılaştırıldığında (rölaps ve remisyon); kontrollerde düşük bulundu.

$FE_{Na}$  ve  $FE_K$  değerleri remisyon ve kontrollere göre rölapta düşük saptandı. Hasta ve kontrol gruplarında ortalama ürotensin-II/kreatinin oranı ve  $FE_{U-II}$  atılımlarının ilişkisi incelendi. Ortalama ürotensin-II/kreatinin oranı rölapta  $27.78 \pm 37.80$  pg/mg kreatinin, remisyonunda  $15.84 \pm 114.25$  pg/mg kreatinin, kontrolde  $34.97 \pm 31.30$  pg/mg kreatinin olarak bulundu. Rölapla remisyon arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. U-II/kreatinin oranı remisyonla rölapta belirgin olarak artmıştı ( $p < 0.05$ ). Rölapla kontrol arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Hasta ve kontrol gruplarının idrarda ortalama fraksiyonel ürotensin-II ( $FE_{U-II}$ ) atılımlarının ilişkisi incelendi. Ortalama  $FE_{U-II}$  atılımı rölapta  $0.76 \pm 1.27$ , remisyonunda  $0.39 \pm 0.36$  ve kontrolde  $0.65 \pm 1.00$  bulundu. Ortalama  $FE_{U-II}$  atılımları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

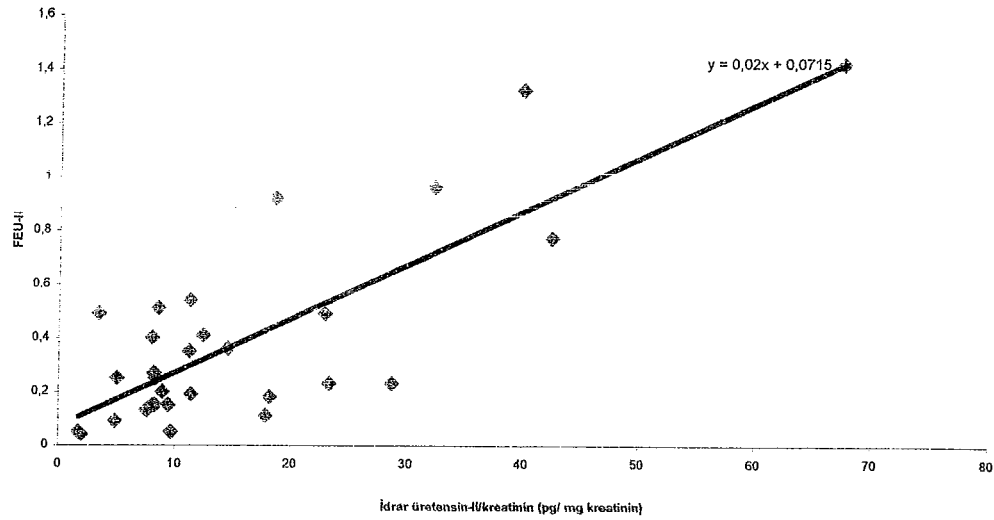
Hasta ve kontrol grupları tek tek ele alınarak ürotensin-II/kreatinin ve  $FE_{U-II}$  değerleri ile diğer parametrelerin korelasyon analizleri yapıldı.

Hasta ve kontrol gruplarında U-II/kreatinin oranı ile  $FE_{U-II}$  atılımı ilişkisi incelendi. Rölaps ve remisyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p < 0.05$ ). Hasta grubunda rölaps ve remisyon periyodunda U-II/kreatinin oranı  $FE_{U-II}$  atılımı ile pozitif korelasyon gösteriyordu (rölaps  $p = 0.00$ ,  $r = 0.94$ ; remisyon  $p = 0.00$ ,  $r = 0.79$ , şekil 6). Kontrol grubunda ise anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ( $p > 0.05$ ).



**Şekil 6.** Rölaps periyodunda U-II/Kreatinin oranının  $FE_{U-II}$  atılımı ile ilişkisi.





**Şekil 7.** Remisyon periyodunda U-II/Kreatinin oranının  $FE_{U-II}$  atılımı ile ilişkisi.

Hasta ve kontrol gruplarında ürotensin-II/kreatinin ve  $FE_{U-II}$  değerlerinin ortalama çocuk yaşı, minimal lezyon hastalığının başlama yaşı ve rölaps sayısı ile ilişkileri incelendi. Her iki grupta da herhangi bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Rölaps, remisyon ve kontrol gruplarında ürotensin-II/kreatinin ve  $FE_{U-II}$ 'nin plazma albümini, proteinüri, plazma kolesterol ve trigliserid ile ilişkisi incelendi. Her iki grupta da istatistiksel olarak herhangi bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Hasta ve kontrol gruplarında ürotensin-II/kreatinin ve  $FE_{U-II}$ 'nin idrar kreatinini ile ilişkisi incelendi. Her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Hasta ve kontrol gruplarında ortalama ürotensin-II/kreatinin ve  $FE_{U-II}$ 'nin tübüler fosfor reabsorpsiyonu (TRP) ile ilişkisi değerlendirildiğinde rölaps, remisyon ve kontrol gruplarında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ). Hasta ve kontrol gruplarının ürotensin-II/kreatinin ve  $FE_{U-II}$ 'nin GFR ile arasındaki ilişki incelendi. Rölaps, remisyon ve kontrol gruplarında ürotensin-II ile GFR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Hasta ve kontrol gruplarının ürotensin-II/kreatinin oranı ile  $FE_{U-II}$  atılımın,  $FE_{Na}$  ve  $FE_K$  değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Minimal lezyon hastalığı (MLH)'nda glomerüler hiperpermeabiliteye yol açan mediatör/mediatörler bilinmemektedir. Son yayınlarda nitrik oksit (NO), endotelin-1 ve adrenomedüllin (AM) gibi çeşitli mediatorlerin hastalığıdaki olası rolleri araştırılmaktadır (7). Özellikle interlökin-2 (IL-2) ve interlökin 4 (IL-4)'ün bu hastalarda arttığı ve glomerüler geçirgenliği etkilediği belirtilmektedir (58). Güçlü bir vazodilatör ajan olan nitrik oksit (NO)'in MLH'lı çocuklarda rölaps ve remisyon periyodunda da yüksek olduğu ve hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (59). Vazodilatör etkisinin yanında diüretik ve natriüretik etkileri de olan AM'in ise rölaps periyodunda idrarda yüksek oranda saptanması daha çok proteinüriye sekonder bir değişiklik olarak yorumlanmaktadır (59). Çeşitli çalışmalarda güçlü bir vazokonstrüktör olan ET-1'in nefrotik sendromdaki rolü araştırılmıştır (60,61). Çocuklardaki primer nefrotik sendromda tedavi öncesinde plazma ET-1 düzeyinin sağlıklı çocuklara göre yüksek olduğu gösterilmiştir (60). Literatürde endotelin-1'den daha güçlü bir vazokonstrüktör olan hU-II'nin MLH'daki rolü ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, bu peptidin olası rolü araştırılmıştır.

Urotensin-II vasküler tonus üzerinde regülatuar bir role sahiptir (8,46,62-64) . Fiziyojik etkisinin yanında, patolojik etkileri de bulunmaktadır. Bunlar; vazokonstrüksiyon, vazodilatasyon, hücre proliferasyonu, kardiyak hipertrofi ve kardiyak fonksiyonların düzenlenmesidir (16). Vazokonstrüktör etkiler, kan damarlarında geniş varyasyonlar göstermektedir. U-II santral iletken arterlerde vazokonstrüktör, rezistan arterlerde vazodilatör etki göstermektedir (47,49,53,65, 66). Endotelyumun sağlam olduğu kişilerde U-II'nin vazokonstrüktör etkisi endotelyumdan salgılanan vazodilatör peptidlere bağlı olarak inhibe edilebilmektedir (47). Endotelyal disfonksiyon veya L-NAME ile NO sentezinin

inhibe edildiği durumlarda vazodilatasyon engellenebilmekte ve vazokonstrüksiyon belirginleşmektedir (21,47,49,51).

Yapılan çalışmalarda vazokonstrüksiyon ve endotelial disfonksiyonla giden kalp yetmezliğinde ve hipertansiyonda plazma U-II düzeyi yüksek bulunmuştur (29). Ayrıca esansiyel hipertansiyonda, renovasküler hipertansiyonda idrar U-II atılımı yüksek bulunmuştur. Hipertansif diabetik nefropatli hastalarda yüksek iken, normotansiflerde idrar U-II atılımı normal bulunmuştur (8).

Minimal lezyon hastalığında, endotel bütünlüğü bozulmadan bazal membran geçirgenliğinin arttığı bilinse de, Enslein ve ark.'nın (67) yaptığı bir çalışmada NS'lu hastalarda dislipidemi sonucu endotelial fonksiyonların bozulabileceği gösterilmiştir. Ayrıca hipoalbümineminin de Gi-protein sinyal üretimini direk etkileyerek veya hücre membranının yapısını değiştirerek indirek yollarla endotel fonksiyonlarını bozabileceği bildirilmektedir. Hücre membranının yapısındaki bu değişiklikler reseptör bağlanma bölgesini ve hU-II aktivitesini etkileyecektir (68). Başlıca bulguları dislipidemi ve hipoalbüminemi olan MLH'da bu peptidin düzeyindeki değişikliklerle ilgili literatürde bir çalışma bulunmamaktadır. Bu amaçla yaptığımız bu çalışmada MLH'lı çocuklarda rölaps döneminde plazma hU-II seviyesi, remisyona göre azalmış, idrarda atılımı ise artmıştı. Plazmadaki azalışın çeşitli nedenleri olabilir. Bunlar; 1) idrarla atılımının artması, 2) vasküler yatakta sentezinin azalması, 3) katabolizmanın artışı ve 4) GİS'den kayıplardır (8).

- 1) Genellikle endojen proteinler çok düşük moleküler ağırlıktadır ve idrarla atılırlar. Glomerüler filtrasyondan sonra reabsorbsiyona uğrar ya da tübüler hücrelerden sekrete edilebilirler. Sağlıklı bireylerde hU-II klirensinin kreatinin klirensine benzer olduğu, bu nedenle de idrarla atılabildiği gösterilmiştir (8).
- 2) Dolaşımda plazma U-II'nin ana kaynağını vasküler endotelial yatak oluşturur (16,21). Endotelial disfonksiyon durumunda sentez ve salınımının azalacağı düşünülebilir.
- 3) Ürotensin-II plazmada proteazlarca süratle parçalanır. Buna karşı hU-II molekülleri plazmada bileşik form veya daha büyük prekürsor moleküller (preproürotensin-II, proürotensin-II) ya da her iki formda dolaşırlar, hU-II antikörlerinin tanınmazlar, dolayısıyla plazma U-II değeri olarak

ölçülemezler. Serbest U-II formları plazma hU-II konsantrasyonunu oluştururlar ve çok hassas metodlarla ölçülebilirler (8).

4) Çeşitli çalışmalarda hU-II'nin GİS'ten kaybedilebildiği gösterilmiştir (8).

Çalışmamızda plazmadaki U-II düşüklüğün olası nedenleri idrarla atılımın artması ve diğer düşük molekül ağırlıklı peptidler gibi GİS'ten kaybı olabilir. Ancak bu çalışma ile vasküler yataktaki sentez azlığı ya da katabolizması ile ilgili bir yorum yapmak olanaksızdır.

Krum ve ark. (46) yüksek plazma volümünün RAAS' suprese ettiğini bildirmişlerdir. U-II'nin antidiüretik etkisi bilinmektedir (69). Plazmadaki hU-II düşüklüğünün bir diğer olası nedeni, artan ADH ve ödem nedeniyle hU-II'nin suprese edilebileceğidir.

Hastalarımızda rölaps periyodunda idrar U-II atılımı belirgin derecede artmıştı. Bu artışın 2 olası nedeni olabilir; 1) plazmadan U-II'nin idrara atılması, 2) böbrekten sentezinin artışı.

1. Endojen proteinler çok düşük molekül ağırlıktadır ve idrarla atılırlar. Yapılan çalışmalarda U-II'nin hemodiyaliz hastalarında 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (50). Bu artış, renal klirensin azlığı ile açıklanmıştır. Çalışmamızda plazma U-II seviyesinin rölapsta düşük olup, remisyonda normale yaklaşması glomerüler geçirgenliğin artışına bağlı olarak U-II'nin de idrara atıldığını düşündürmektedir.
2. Çeşitli çalışmalarda U-II'nin böbrekten sentez edildiği gösterilmiştir. Shenouda ve ark. (34) U-II'nin en fazla distal tübüllerde, orta derecede kapiller endotelial hücrelerde ve az miktarda glomerülerde sentez edildiğini belirtmişlerdir. Renal silindirik epitelyal hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda bu hücrelerin yüksek miktarda hU-II sekrete ettikleri gösterilmiştir. Ayrıca renal tübül bozukluklarda idrar hU-II yapımı ve atılımı artmaktadır (8).

Hastalarımızda tübülopatiyi düşündürecek bir laboratuvar bulgusu yoktu. Dolayısıyla rölaps periyodunda idrarda artan U-II'nin bir kaynağı da glomerül ve/veya tübül epitel hücrelerince sentezinin artması olabilir. Ancak bu çalışma ile sentez yerini (glomerül, proksimal ve distal tübül) saptamak olanaksızdır. Rölaps periyodunda idrar hU-II seviyesindeki bu değişiklikler ağır proteinüriye sekonder de

olabilir. Ancak bu hipotezlerin ileri, ayrıntılı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

U-II'nin plazmaki diğer peptidlerden ET-1 ve AM seviyeleriyle de korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (70-73). Nitekim MLH'lı çocuklarda yapılan bir çalışmada AM seviyeleri çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde plazmada düşük, idrarda ise yüksek bulunmuştur (59).

MLH'lı çocukların remisyon periyodunda plazma hU-II düzeyi ile plazma albümin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon vardı. Bu durum, proteinürinin düzelmesi ile birlikte plazma albümin ve plazma hU-II düzeylerinin de yükseldiğini düşündürmektedir. Nitekim bir çalışmada diyabetik nefropati komplikasyonu gelişen ve ağır proteinürisi olan hastaların plazma hU-II değeri proteinürisi olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (74). Bu da hU-II'nin proteinüriye sekonder olarak böbreklerle kaybedildiği hipotezini desteklemektedir.

DeneySEL çalışmalarda U-II'nin balıklarda lipolizi uyardığı saptanmıştır. U-II'nin lipid metabolizma regülasyonunda rol oynadığı belirtilmektedir (20,23,26,46,49). Aterosklerotik lezyonlarda, özellikle infiltrasyon bölgesindeki makrofajlarda U-II konsantrasyonunun yüksek olduğu saptanmıştır (23,49,75,76). Ancak hastalarımızda plazma hU-II düzeyi ile plazma trigliserid ve kolesterol düzeyleri arasında bir korelasyon bulunamadı. Bunun bir nedeni MLH'da kolesterol ve trigliseridlerin kısa sürede regülasyonu olabilir. Bu çocukların uzun süre izlemelerimde ne gibi farklılıkların olabileceği bilinmemektedir. Gelecekteki çalışmalar bu konuya açıklık getirebilecektir.

Normal sınırlar içinde olmasına rağmen hastaların plazma kreatinin düzeyi kontrollere göre düşüktü. Bunun nedeni muhtemelen glomerüler geçirgenliğin artışına bağlı olarak kreatinin atılımının artmasıdır. Nitekim idrardaki kreatinin düzeyi özellikle rölapsta artmıştı.

Remisyon periyodunda plazma U-II ile GFR arasında negatif bir korelasyon vardı. Remisyon periyonda yükselmeye başlayan ve normal seviyesine ulaşan plazma hU-II, GFR ile korele olarak plazmadan temizlenmekte ve idrarla atılmaktadır. Normal sınırlarda olmasına rağmen korelasyonun rölapsta görülmemesi plazma hU-II seviyesinin daha düşük olmasına bağlanabilir.

Rölaps periyodunda plazma hU-II ile TRP arasında negatif bir korelasyon vardı. Normal sınırlarda olmakla birlikte TRP, MLH'lı çocuklarda sağlıklı kontrollere göre artmıştı. Bu farkın olası nedeni proksimal tübülde emilemeyen albümin ve hU-II yerine fosforun emiliminin artmış olabileceğidir. Nitekim hasta grubunda fosfor değeri yine normal sınırlar içinde olmasına rağmen, kontrollere göre yüksekti.

Plazma sodyumu rölaps periyodunda remisyon ve kontrollere göre düşüktü. Bu durum, dilüsyonel hiponatremiye bağlanabilir. Ancak  $FE_{Na}$ 'nın kontrollere göre rölapsta düşük olması MLH'lı çocuklarda idrara atılımının azaldığını, tübüllerden sodyum ve su geri emiliminin arttığını da düşündürmektedir.  $FE_K$  rölapsta kontrollere göre daha düşüktü. Remisyon ve kontroller arasında ise istatistiksel olarak fark bulunamadı. Her ne kadar olgularımızın aldosteron düzeyini ölçemediysek de, bunun olası bir nedeni rölapsta aktive olan aldosteron etkisi (77,78) ile sodyum geri emilimi artarken, potasyum atılımının artışı olabilir.

Hasta ve kontrol gruplarında U-II/kreatinin ile  $FE_{U-II}$  ilişkisi incelendi. Rölaps ve remisyonunda U-II/kreatinin ile  $FE_{U-II}$  arasında pozitif korelasyon mevcuttu. İdrarda U-II/kreatinin oranı  $FE_{U-II}$  atılımının hesaplanmasında da kullanıldığından beklenen bir korelasyondur. İlginç olarak korelasyon rölapsta daha kuvvetliydi.

Sonuç olarak; olgularımızda hipertansiyonun olmaması ve hasta grubunun çocukluk çağının en benign glomerüler hastalıklarından biri olması, U-II'nin hastalığın patogenezinde rol oynamaktan çok, rölaps periyodundaki ağır proteinüriye sekonder değişikliklerden etkilendiğini düşündürmektedir. Ancak hipertansiyonla seyreden diğer kronik glomerülo nefritlerde de U-II seviyesinin çalışılması, bu konuya kısmen de olsa açıklık getirecektir.

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya MLH tanısı almış 30 çocuk ile 18 sağlam çocuk dahil edildi.
2. Hasta ve kontrol gruplarının sayısı, cins ve yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.
3. Hasta ve kontrol gruplarının kan basıncı, normal sınırlarda olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
4. Hastalarda çalışma periyoduna kadar olan ortalama rölaps sayısı  $3.07 \pm 2.52$  idi.
5. Bütün hastalar steroidde erken cevaplı olup, geç cevaplı yada cevapsız olan vaka yoktu.
6. Plazma üre değerleri bakımından rölaps, remisyon ve kontrol grubu arasında fark yoktu.
7. Normal sınırlar içinde olmasına rağmen hastaların plazma kreatinin düzeyi kontrollere göre düşüktü.
8. Plazma sodyum remisyon ve kontrollere göre rölapsta düşük bulundu.
9. Plazma potasyumu kontrollere göre, rölaps ve remisyonunda yüksek bulundu.
10. Plazma fosfor düzeyi kontrollere göre, rölaps ve remisyonunda yüksek bulundu.
11. Plazma total protein ve albümin düzeyleri remisyon ve kontrollere göre rölapsta düşük bulundu.
12. Plazma kolesterol düzeyi remisyon ve kontrollere göre rölapsta yüksek bulundu.
13. Plazma trigliserid düzeyi remisyon ve kontrollere göre rölapsta belirgin derecede yüksekti, remisyon ile kontroller arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu.
14. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama plazma ürotensin-II düzeyleri karşılaştırıldığında; rölaps periyodunda plazma U-II düzeyi remisyon ve

- kontrollere daha düşüktü. Kontrol grubunda ortalama plazma ürotensin- II düzeyleri remisyonla benzer olup; rölapsa daha yüksekti.
15. Rölaps ve kontrol gruplarında plazma ürotensin-II'nin plazma albümini ile ilişkisi incelendi; remisyon periyodunda plazma hU-II ile plazma albümini arasında pozitif bir korelasyon bulundu.
  16. Rölaps periyodunda plazma hU-II ile TRP arasında negatif bir korelasyon vardı. Normal sınırlarda olmakla birlikte TRP, MLH'lı çocuklarda sağlıklı kontrollere göre artmıştı.
  17. Remisyon periyodunda plazma ürotensin-II düzeyi ile GFR arasında negatif bir korelasyon olduğu saptandı.
  18. İdrar volümü, remisyon ve kontrollere göre rölapsa düşük bulundu.
  19. İdrar kreatinin düzeyi, remisyon ve kontrollere göre rölapsa artmıştı
  20. İdrar sodyum düzeyi, remisyon ve kontrollere göre rölapsa düşük bulundu. Ancak remisyonla göre de kontrollerde yüksek bulundu.
  21. İdrar potasyum ve fosfor düzeyleri açısından; rölaps, remisyon ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.
  22. İdrar kalsiyum düzeyi, remisyon ve kontrollere göre rölapsa düşük bulundu.
  23. İdrarda mikrototal protein düzeyi, remisyon ve kontrollere göre rölapsa yüksek bulundu.
  24. GFR açısından; rölaps, remisyon ve kontroller arasında istatistiksel fark bulunmadı.
  25. TRP düzeyleri kontrollerde düşüktü. Rölapsla remisyon arasında anlamlı bir farklılık saptanamadı.
  26.  $FE_{Na}$  ve  $FE_K$  değerleri remisyon ve kontrollere göre rölapsa düşük bulundu.
  27. U-II/kreatinin oranı remisyonla göre rölapsa belirgin olarak artmıştı. Rölapsla kontrol arasında istatistiksel olarak fark yoktu.
  28. Ortalama  $FE_{U-II}$  atılımı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark bulunamadı.
  29. Hastalarımızda rölaps periyodunda idrar U-II atılımı belirgin derecede artmıştı
  30. Rölaps ve remisyon periyodunda U-II/kreatinin oranı  $FE_{U-II}$  atılımı ile pozitif korelasyon gösterdi. Kontrol grubunda ise bir ilişkiye rastlanmadı.



**Öneri:** Olgularımızda hipertansiyonun olmaması ve hasta grubunun çocukluk çağının en benign glomerüler hastalıklarından biri olması, U-II'nin hastalığın patogenezinde rol oynamaktan çok, rölaps periyodundaki ağır proteinüriye sekonder değişikliklerden dolayı etkilendiğini düşündürmektedir. Ancak hipertansiyonla seyreden diğer kronik glomerülonefritlerde de U-II seviyesinin çalışılması, bu konuya kısmen de olsa açıklık getirecektir.

## ÖZET

Minimal lezyon hastalığı (MLH); proteinüri, hipoalbüminemi, hiperlipidemi ve ödemle karakterize bir hastalıktır. Çocukluk çağı nefrotik sendromların %85'inden sorumludur. Hastalığıdaki en önemli patofizyolojik değişiklik glomerüler geçirgenliğin artması ve buna sekonder proteinürinin gelişmesidir. Minimal lezyon hastalığında glomerüler hiperpermeabiliteye yol açan mediatörler tam olarak bilinmemektedir. Bu amaçla nitrik oksit, adrenomedüllin gibi vazoaaktif peptidlerin hastalığıdaki olası rolleri araştırılmıştır. Literatürde çok güçlü bir vazokonstrüktör olan ürotensin-II'nin MLH'taki düzeyi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu amaçla minimal lezyon hastalıklı 30 çocuk ile 18 sağlam çocuğun plazma ve idrar ürotensin-II düzeyleri RIA metoduyla ölçüldü. MLH'lı çocukların plazma ürotensin-II düzeyi; rölapsa düşük, remisyon ve kontrollerde yüksek bulundu (rölaps:  $8.4 \pm 5.75$ , remisyon  $16.51 \pm 12.43$ , kontrol  $24.84 \pm 17.39$  (pg/tüp);  $p < 0.05$ ). Aksine idrar ürotensin-II atılımı rölaps periyodunda daha yüksek saptandı. (rölaps  $27.78 \pm 31.8$ , remisyon  $15.84 \pm 14.25$ , kontrol  $34.97 \pm 31.3$  (pg/mg kreatinin);  $p < 0.05$ ).

Sonuç olarak olgularımızda hipertansiyonun olmaması ve hasta grubunun çocukluk çağının en benign glomerüler hastalıklarından biri olması, ürotensin-II'nin hastalığın patogenezinde rol oynamaktan çok, rölaps periyodundaki ağır proteinüriye sekonder değişikliklerden etkilendiğini düşündürmektedir.

## SUMMARY

Minimal change nephrotic syndrome (MCNS) is a clinicopathological entity characterized by proteinuria, hypoalbuminemia, hyperlipidemia, and edema. It is most common in childhood nephrotic syndrome (85 % of idiopathic nephrotic syndrome). Since the relationship between immunological alterations and glomerular changes related to proteinuria is not clear, the mediators of glomerular hyperpermeability are not well known. Investigators have searched for a role of recently described vasoactive peptides, such as nitric oxide or adrenomedullin, which may induce proteinuria. To our knowledge, no studies have investigated the level of urotensin-II (U-II) in children with MCNS.

We have measured the plasma and urinary urotensin-II levels by RIA, in 30 children with MCNS, and compared with 18 healthy controls. Children with MCNS had decreased plasma U-II level (pg/tube) in relapse period (relaps:  $8.4 \pm 5.75$ , remission:  $16.51 \pm 12.43$ , and controls:  $24.84 \pm 17.39$  (pg/tube);  $p < 0.05$ ). However, urinary U-II levels (pg/mg creatinine) were significantly higher in relapse than in remission (relaps:  $27.78 \pm 31.8$ , remission:  $15.84 \pm 14.25$ ,  $p < 0.05$ , and controls:  $34.97 \pm 31.30$  (pg/mg kreatinin);  $p < 0.05$ ).

Since none of our patients had hypertension, and all were diagnosed as MCNS, a most benign form of childhood glomerular disease, we suggest that changing in U-II levels in MCNS may be the result of heavy proteinuria rather than playing any pathological role in this disease.

## KAYNAKLAR

1. Martin AN, Edelmann CM, Berstein J, Barnet HL. The nephrotic syndrome In: Edelmann CM (ed). Pediatric Kidney Disease, Edition, Little Brown and Company. Boston, 1992:1274-1290
2. Kher KK. Nephrotic syndrome. In: Kher KK, Makker SP (eds). Clinical Pediatric Nephrology, 1<sup>th</sup> Edition. Singapore, McGraw-Hill. Inc, 1992: 137-174
3. Gonzales R. The nephrotic syndrom. In: Behrmann RE (ed). Nelson Textbook of Pediatrics, 14<sup>th</sup> Edition. W.B. Philadelphia Saunders Company, 1992: 1341-1344
4. Travis LB. The nephrotic syndrome. In: Rudolph's Pediatrics. Rudolph AM (ed), 19<sup>th</sup> Edition. San Francisco, Prentice-Hall international inc, 1991: 1267-1273
5. Berry PL, Brewer ED. Glomerulonephritis and nephrotic syndrome. In: Oski FA (ed). Principles and Practice of Pediatrics, 2<sup>th</sup> Edition. Philadelphia J.B.Lippincott Company, 1992: 1785-801
6. Kaysen GA, Gambertoglio J, Felts J, Hutchinson FN. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients. Kidney Int. 1987;31:1368-1376
7. Trachman H, Gauthier B, Frank R, Futterweit S, Goldstein A, Tomczak J. Increased urinary nitrite excretion in children with minimal change nephrotic syndrome. J Pediatr 1996; 28: 173-176
8. Matsushita M, Tanaka H, Takasau N, Imai T, Iwashina M, Takasu N et al. Co-expression of urotensin-II and its reseptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. J Hypertens 2001;19:2185-1190

9. Salcedo JR, Thabet MA, Latta K, Chan JCM. Nephrosis in childhood. *Pediatr Nephrol* 1995; 71: 373-385
10. Makker SP, Milford DV, Mathieson PW, Niaudet P, Holmberg C, Clark AG. Nephrotic Syndrome. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*, 4<sup>th</sup> Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 1999 :707-778.
11. Şirin A. Nefrotik Sendrom. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediatric. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul*, 2002: 1184-1187
12. Austin HA: Membranous nephropathy. *Ann Intern Med* 1992;116:672-681
13. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cowardin W, Keane WF. Lipid and Kidney. *Hypertension* 1990;15: 443-450
14. Cohan JJ, Harrington JT, Kassirer JP, Madias NE. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991;39:169-183
15. Olbricht CJ, Koch KM. Treatment of hyperlipidemia in nephrotic syndrome: Time for a change? *Nephron* 1992; 62:125-129
16. Maguire JJ, Davenport AP. Is Urotensin-II the new endothelin? *Br J Pharmacol* 2002; 137 : 579-588
17. Conlon JM, Reed DA, Balment RJ. Post-translational processing of prepro-urotensin-II, *FEBS Lett* 1990; 266: 37-39
18. Itoh H, McMaster D, Lderis K. Functional receptors for fish neuropeptide urotensin-II in major rat arteries. *Eur J Pharmacol* 1988; 149: 61-66
19. Coulouran Y, Fernex C, Jegou S, Henderson CE, Vaudry H, Lihmann I et al. Specific expression of the urotensin-II gene in sacral motoneurons of developing rat spinal cord. *Mech Develop* 2001; 101: 187-190
20. Douglas SA, Sulpizio AC, Piercy V, Sarau HM, Ames RS, Aiyar NV et al. Differential vasoconstrictor activity of human urotensin-II in vascular tissue

- isolated from the rat, mouse, dog, marmoset and cynomolgus monkey. *Br J Pharmacol* 2000;13: 1262-1274
21. Affolter J, Webb DJ. Urotensin-II: a new mediator in cardiopulmonary regulation? Centre for cardiovascular science. *Lancet* 2001; 358: 774-775
  22. Zou Y, Nagai R, Yamazaki T. Urotensin-II induces hypertrophic responses in cultured cardiomyocytes from neonatal rats. *FEBS Lett* 2001; 508: 57-60
  23. Affolter J, Webb DJ. Urotensin-II: a new mediator in cardiopulmonary regulation? Centre for cardiovascular science. *Lancet* 2001; 358: 774-775
  24. Dun SL, Brailoiu GC, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Urotensin-II-immunoreactivity in the brainstem and spinal cord of the rat. *J Neurosci* 2001; 305: 9-12
  25. Russel FD, Molenaar P, O'Brien DM. Cardiostimulant effect of urotensin-II in human heart in vitro. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 5-9
  26. Mori M, Sugo T, Abe M, Shimomura Y, Kurihara M, Kitada C et al. Urotensin-II is the endogenous Ligand of a G-Protein-Coupled Orphan Receptor, SENR (GPR 14). *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 265: 123-129
  27. Newby DE, Jalan R. Urotensin-II: Better than somatostatin for portal hypertension? *Hepatology* 2000; 31: 1201-1202
  28. Elshourbagy NA, Douglas SA, Shabon U, Harrison S, Duddy G, Sechler JL et al. Molecular and pharmacological characterization of genes encoding urotensin-II peptides and their cognate G-protein-coupled receptors from the mouse and monkey. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 9-22
  29. Douglas SA, Tayara L, Ohlstein EH, Halawa N, Giaid A. Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin-II. *Lancet* 2002; 359: 1990-1996
  30. Behm DJ, Herold CL, Ohlstein EH, Knight SD, Dhanak D, Douglas SA. Pharmacological characterization of SB-710411 (Cpa-c [D-Cys-Pal-D-Trp-

Lys-Val-Cys]-Cpa-amide), a novel peptidic urotensin-II receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 449-458

31. Grieco P, Carotenuto AI, Pattachini R, Maggi CA, Novellino E, Rovero P. Design, synthesis, conformational analysis, and biological studies of urotensin-II lactam analogues. *Bioorg Med Chem* 2002; 10: 3731-3739
32. Pelletier G, Lihmann I, Vaudry H. Role of androgenes in the regulation of urotensin-II precursor mRNA expression in the rat brainstem and spinal cord. *J Neurosci* 2002; 115: 525-532
33. Wilkinson IB, Affolter JT, Pellegrini MP, Haas SL, Boyd J, Balment RJ et al. High plasma concentrations of human urotensin-II do not alter local or systemic hemodynamics in man. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 341-347
34. Shenouda A, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Localization of urotensin – II immunoreactivity in normal human kidneys and renal carcinoma, *Histochem Cytochem* 2002; 7: 885-9 (abstr.)
35. Douglas WPH, Mark AL, Douglas SA. Human Urotensin-II is a potent spasmogen of primate airway smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2002; 131: 10-12
36. Camarda V, Guerrini R, Kostenis E, Rizzi A, Calo C, Hattenberger A, Zuchini M et al. A new ligand for the Urotensin– II receptor. *Br J Pharmacol* 2002; 137 : 311-314
37. Lu Y, Zou CJ, Huang DW, Tang CS. Cardiovascular effects of urotensin-II in different brain areas. *Peptides* 2002; 23:1631-1635
38. Gartlon J, Parker F, Harrison DC, Douglas SA, Riley GJ, Ashmeade TE et al. Central effect of urotensin-II following ICV administration in rats. *Psychopharmacology* 2001; 155: 426-433
39. Clark SD, Nothacker HP, Wang Z, Saito Y, Leslie FM, Civelli O. The urotensin-II receptor is expressed in the cholinergic mesopontine tegmentum of the rat. *Brain research* 2001; 923: 120-127

40. Katugampola SD, Maguire JJ, Kuc RE, Wiley KE, Davenport AP. Discovery of recently adopted orphan receptors for apelin, Urotensin-II, and ghrelin identified using novel radioligands and functional role in the human cardiovascular system. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; 80: 369-374
41. Watanabe T, Pakala R, Katagiri T, Benedict CR. Synergistic effect of urotensin-II with serotonin on vascular smooth muscle cell proliferation. *J Hypertens* 2001;19: 2191-2196
42. Opgaard OS, Nothacker HP, Ehlert FJ, Krause DN. Human urotensin-II mediates vasoconstriction via an increase in inositol phosphates. *Eur J Pharmacol* 2000; 406:265-271
43. Tamura K, Okazaki M, Tamura M, Isozumi K, Tasaki H, Nakashima Y. Urotensin-II induced activation of extracellular signal-regulated kinase in cultured vascular smooth muscle cells: Involvement of cell adhesion-mediated integrin signaling. *Life Sci* 2003; 72:1049-1060
44. Filipeanu CM, Brailoiu E, Dun SL, Dun NJ. Urotensin-II regulates intracellular calcium in dissociated rat spinal cord neurons. *Neurochem* 2002; 83: 879-884
45. Liu Q, Pong SS, Zeng Z, Zhang Q, Howard AD, Williams DL et al. Identification of Urotensin-II as the Endogenous Ligand for the Orphan G-Protein-Coupled receptor GPR14. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 266:174-178
46. Krum H, Gilbert RE. Urotensin-II: A new player in vasküler and myocardial disease? *Clin Sci* 2003; 104: 65-67
47. Bottrill FE, Douglas SA, Hiley CR, White R. Human urotensin-II is an endothelium-dependent vasodilator in rat small arteries. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1865-1870
48. Katano Y, Ishihata A, Aita T, Ogaki T, Horie T. Vasodilator effect of urotensin-II, one of the most potent vasoconstricting factors, on rat coronary arteries. *Eur J Pharmacol* 2000; 402:5-7



49. Douglas SA, Ohlstein EH. Human Urotensin-II, the most potent mammalian vasoconstrictor identified to date, as a therapeutic target for the management of cardiovascular disease. *Trend Cardiovascs Med* 2000;10: 229-237
50. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Satoh F, Ito S et al. Role of urotensin-II in patients on dialysis. *Lancet* 2001; 358: 810-11
51. Schepke HJ, M.Neef M, Woitas R, Rabe C, Sauerbruch T. Increased Urotensin-II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension, *J Hepatol* 2002; 37(6): 767-72 (abstr.)
52. Katugampola SD, Davenport AP. Emerging roles from orphan G-protein-coupled receptors in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 30-34
53. Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, Berry C, Kirk A et al. Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: 925-928
54. Gray GA, Jones MR, Sharif I. Human urotensin-II increases coronary perfusion pressure in the isolated rat heart Potentiation by nitric oxide synthase and cyclooxygenase inhibition. *Life Sci* 2001; 69:175-180
55. Abdelrahman AM, Pang CCY. Involvement of the nitric oxide/L-arginine and sympathetic nervous system on the vasodepressor action of human urotensin-II in anesthetized rats. *Life Sci* 2002; 71: 819-825
56. Gardiner SM, March JE, Kemp PA, Davenport AP, Bennett T. Depresor and regionally-selective vasodilator effects of human and rat urotensin-II in conscious rats. *Br J Pharmacol* 2002; 132 : 1625-1629
57. Zhang Y, Li J, Cao J, Chen J, Yang J, Zhang Z et al. Effect of chronic hypoxia on contents of urotensin-II and its functional receptors in rat myocardium. *Heart Vessels* 2002; 16: 64-68
58. Saxena S, Mittal A, Andal A. Pattern of interleukins in minimal change nephrotic syndrome of childhood. *Nephron* 1993; 65: 56-61

59. Balat A, Çekmen M, Yürekli M, Gülcan H, Kutlu O, Türköz Y, Yoloğlu S. Adrenomedullin and nitrite levels in children with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 70-73
60. Bao HY, Yu HL, Wang L. Study on effect of salvia injection in treating primary nephrotic syndrome and on endothelin and serum interleukin-2 receptor in children. *Zhongguo Zhang Xi Yi Jie He Za Zhi* 2002; 22 (1): 28-29 (abstr.)
61. Vlachojannis JG, Tsakas S, Petropoulou C, Gaumenas DS, Alexan S. Endothelin-1 in the kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria. *Clin Nephrol* 2002; 58 (5): 337-43
62. Affolter JT, Newby DE, Wilkinson IB, Winter MJ, Balment RJ, Webb DJ. No effect on central or peripheral blood pressure of systemic urotensin-II infusion in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54 : 617-621
63. Hillier C, Berry C, Petrie MC, O'dwyer PJ, Hamilton C, Brown A et al. Effect of urotensin-II in human arteries and veins of varying caliber. *Circulation* 2001; 103: 1378-1381
64. Böhm F, Pernow J. Urotensin-II evokes potent vasoconstriction in humans in vivo. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 25-27
65. Douglas SA, Sulpizio AC, Piercy V, Sarau HM, Ames RS, Aiyar NV et al. Human Urotensin-II is a Potent Vasoactive Peptide: Pharmacological Characterization in the rat, mouse, dog and primate. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36 (Suppl.1): S163-S166
66. Dschietzig T, Richter C, Bartsch C, Böhme C, Heinze D, Ott F et al. Flow-induced pressure differentially regulates endothelin-1, urotensin-II, adrenomedullin and relaxin in pulmonary vascular endothelium. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 289: 245-251
67. Dogra GK, Hermann S, Irish AB, Thomas MA, Watts GF. Insulin resistance dyslipidemia inflammation and endothelial function in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (12): 2220-5

68. Joles JA, Stroes ES, Rabeling TJ. Endothelial function in proteinuric renal disease. *Kidney Int* 1991; 71 (Suppl): 57-61
69. Medakovic M, Chan DK, Lederis K. Pharmacological effects of urotensins. II. Renal effects of urotensin-I in the rat. *Pharmacol* 1975; 13 (5): 419-426 (Abstr.)
70. Richards AM, Nicholls MG, Lainchbury JG, Fisher S, Yandle TG. Plasma urotensin-II in heart failure. *Lancet* 2002; 360: 545-546
71. Ames RS, Romanic AM, Sauermech CF, Foley JJ, Tril JJ, McNulty DE et al. Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor antagonist for the orphan receptor GPR14. *Nature* 1999; 401: 282-285
72. Takahashi K, Totsune K, Öurakami O. Adrenocortical Peptides: Autocrine or paracrine regulators for the steroid hormone secretion or the cell proliferation? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110 (8): 373-80
73. Leong LN, Loke I, O'Brien RJ, Squire IB, Davies JE. Plasma Urotensin in Human systolic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 2877-2880
74. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Ito S, Murakami O. Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. *Clin Sci* 2003; 104: 1-5 (abstr.)
75. Katugampola SD, Kuc RE, Maguire JJ, Davenport AP. G-protein-coupled receptors in human atherosclerosis: comparison of vasoconstrictors (endothelin and thromboxane) with recently de-orphanized (urotensin-II, apelin and ghrelin) receptors. *Clin Sci* 2002; 103 (Suppl.48): 171-175
76. Takahashi K, Totsune K, Kitamuro T, Sone M, Murakami O, Shibahara S. Three vasoactive peptides, endothelin-I, adrenomedullin and urotensin-II, in human tumour cell lines of different origin: Expression and effects on proliferation. *Clin Sci* 2002; 103 (suppl.48): 35-38 (abstr.)
77. Jespersen B. Regulation of renal sodium and water excretion in the nephrotic syndrome and cirrhosis of the liver. *Dan Med Bull* 1997; 44 (2): 191-207

78. Feuilloy M, Lesouhaitier O, Delarue C, De Marchis S, Conlon JM, Bern HA et al. In vitro study of the effect of urotensin-II on corticosteroid secretion in the frog *Rana ridibunda*, *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 48 (2-3): 287-92