

**T.C**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI NEFROTİK SENDROMLU HASTALARIN SOLUNUM  
FONKSİYONLARININ İMPULS OSİLOMETRİ VE SİRİOMETRİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fatih KİLCİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**2018**

**T.C**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI NEFROTİK SENDROMLU HASTALARIN SOLUNUM  
FONKSİYONLARININ İMPULS OSİLOMETRİ VE SİRİOMETRİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fatih KİLCİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kenan BEK**

**Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Nazan SARPER**

**Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Onayı: 2018/25**

**2018**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	5
KISALTMALAR DİZİNİ.....	6
TABLolar DİZİNİ.....	9
RESİMLER DİZİNİ.....	10
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	11
EKLER DİZİNİ.....	12
1. GİRİŞ.....	13
2. AMAÇ.....	14
3. GENEL BİLGİLER.....	15
3.1. NEFROTİK SENDROM.....	15
3.1.1. Sınıflandırma.....	15
3.1.1.1. Klinik Sınıflandırma.....	16
3.1.1.2. Histopatolojik Sınıflandırma.....	17
3.1.1.3. Tedavi Yanıtına Göre Sınıflandırma.....	19
3.1.2. Nefrotik Sendromun Patogenezi.....	20
3.1.3. Nefrotik Sendromun Klinik Bulguları.....	25
3.1.4. Nefrotik Sendromun Laboratuvar Bulguları.....	26
3.1.5. Nefrotik Sendromun Tedavisi.....	28
3.1.5.1. Destek tedavisi.....	28
3.1.5.2. Sistemik tedavi.....	30
3.2. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ.....	33
3.2.1. Spirometri.....	34
3.2.2. İmpuls Osilometri.....	38
3.2.2.1. İOS Çalışma Şekli.....	38
3.2.2.2. İOS Cihazının Tanıtımı.....	44
3.2.2.3. İOS Klinik Uygulamaları.....	45
3.2.2.4. İOS'un Diğer Tekniklerle Karşılaştırılması.....	46
3.3. NEFROTİK SENDROM VE SOLUNUM FONKSİYONLARI.....	48

4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
4.1. Çalışma Grubu.....	49
4.2. Kontrol Grubu.....	50
4.3. Solunum Fonksiyon Testleri.....	50
4.4. İstatistiksel Analiz.....	51
5. BULGULAR.....	52
6. TARTIŞMA.....	62
7. SONUÇLAR.....	67
8. ÖZET.....	69
9. İNGİLİZCE ÖZET.....	71
10. EKLER.....	73
11. KAYNAKLAR.....	75

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tüm çalışma ve eğitimimde büyük katkıları olan Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve hazırlanması esnasında bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Kenan BEK ve Prof. Dr. Zeynep Seda UYAN'a içtenlikle bir kez daha teşekkür ederim.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Departmanında 4,5 yıl birlikte keyif alarak çalıştığım, her zaman desteklerini gördüğüm tüm mesai arkadaşlarıma,

Çalışmam sırasında göstermiş olduğu ilgi ve fedakarlıklarından dolayı tıbbi teknisyen Oğuz YILDIRIM'a,

Başta ilkokul öğretmenim sayın Mehmet KAYA olmak üzere bende emeği olan tüm öğretmenlerime,

Her zaman yanımda olan ve desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Betül'e, ailesine ve minik oğlum Tuna'ya,

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, isteklerime ulaşmam için her zaman fedakarlıkta bulunan, haklarını ödeyemeyeceğim sevgili annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih KILCI

## KISALTMALAR DİZİNİ

**ADH:** Antidiüretik hormon

**APSGN:** Akut poststreptokoksik glomerulonefrit

**AX:** Reaktans Alanı

**BUN:** Kan üre nitrojeni

**C3:** Kompleman bileşeni 3

**C4:** Kompleman bileşeni 4

**ERV:** Ekspiratuar rezerv hacim

**FEV1:** Zorlu ekspirasyon 1. saniye hacmi

**FGS:** Fokal glomeruloskleroz

**FOT:** Zorlu osilasyon teknikleri

**Fres:** Rezonans frekansı

**FSGS:** Fokal segmental glomeruloskleroz

**FVC:** Zorlu vital kapasite

**GBM:** Glomerüler bazal membran

**GINA:** Astım için Küresel Girişim

**HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein

**IgA:** İmmunglobülin A

**IgM:** İmmunglobülin M

**IgG:** İmmunglobülin G

**IOS:** İmpuls osilometri

**IRV:** İspiratuar rezerv hacim

**KDIGO:** Kidney Disease: Improving Global Outcomes

**KF:** Kistik Fibrozis

**LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein

**LPL:** Lipoprotein lipaz

**MEF%25-75:** Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı

**MezPGN:** Mezengial proliferatif glomerülonefrit

**MGN:** Membranöz glomerülonefrit

**MLH:** Minimal lezyon hastalığı

**MMF:** Mikofenolat mofetil

**MPGN:** Membranoproliferatif glomerülonefrit

**NAEPP:** Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı

**NS:** Nefrotik Sendrom

**PEF:** Tepe akım hızı

**R:** Rezistans

**RAA:** Renin-anjiyotensin-aldosteron

**Rint:** İnterrupter teknik

**RV:** Rezidüel hacim

**SBNS:** Steroid bağımlı nefrotik sendrom

**SD:** Slit diyafram

**SDiNS:** Steroid dirençli nefrotik sendrom

**SDuNS:** Steroid duyarlı nefrotik sendrom

**SFT:** Solunum fonksiyon testi

**SLE:** Sistemik lupus eritematozus

**SPSS:** Statistical Package for Social Sciences Statistical Software

**STNS:** Sık tekrarlayan nefrotik sendrom

**TLC:** Total akciğer kapasitesini

**TV:** Tidal hacim

**ÜSYE:** Üst solunum yolu enfeksiyonu

**VUR:** Vezikoüreteral reflü

**X:** Reaktans

**Z:** İmpedans



## TABLULAR DİZİNİ

**Tablo1:** Nefrotik Sendromun klinik sınıflandırılması

**Tablo2:** Primer NS'nin histopatolojik sınıflandırılması

**Tablo 3.** Normal ve nefrotik proteinüri tanımı

**Tablo 4:** Spirometride obstrüktif ve restriktif paterndeki değişiklikler

**Tablo 5:** Kontrol ve çalışma grubunun antropometrik verileri

**Tablo 6:** Atak ve remisyon dönemindeki hastaların antropometrik verileri

**Tablo 7:** Remisyon dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun antropometrik verileri

**Tablo 8:** İlk atak ve relapstaki hastaların IOS sonuçları

**Tablo 9:** Atak dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun IOS sonuçları

**Tablo 10:** Remisyon dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun IOS sonuçları

**Tablo11:** İlk atak ve relapstaki hastaların spirometri sonuçları

**Tablo 12:** Atak dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun spirometri sonuçları

**Tablo 13:** Remisyon dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun spirometri sonuçları

**Tablo 14:** Spirometri değerleri ile impuls osilometri değerleri korelasyonu

## RESİMLER DİZİNİ

**RESİM 1:** IOS Cihazının Komponentleri



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Spirometri akım-hacim halkası

**Şekil 2:** Normal rezistans grafiği

**Şekil 3:** Normal reaktans grafiği

**Şekil 4:** IOS ve spirometrinin temsili grafikleri



## **EKLER DİZİNİ**

**Ek 1:** Hasta Bilgilendirme ve Onam Formu



## 1. GİRİŞ

Nefrotik Sendrom (NS); ödem, hipoalbuminemi ve nefrotik düzeyde proteinüri ile karakterize, çocukluk çağında sık görülen glomerüler hastalıklardan biridir (1).

İdiopatik Nefrotik Sendrom genellikle periorbital ödem şeklinde kendini gösterir. Başlangıçtaki periferik ödem; asit, umbilikal veya inguinal herni, skrotum ve vulva bölgesinde ödem ve plevral effüzyon ile sonuçlanan jeneralize ödem haline gelebilir.

Ödem, intersiyel boşlukta fazla miktarda sıvı birikmesi olarak tanımlanır. Ödemin masif proteinüri ve hipoalbuminemiye bağlı geliştiği düşünülür. Hipoalbuminemi kapiller onkotik basınçta düşüşe neden olmaktadır. Bu durumda kapiller hidrostatik basınç üstün duruma geçmekte ve ödem oluşmaktadır (1,2,3).

NS'de plevral boşlukta artmış ödem riski vardır ve bu durum solunum sisteminin işlevselliğini etkileyebilir. Bu duruma bağlı gelişebilecek akciğer sorunlarını tespit etme amaçlı çeşitli solunum fonksiyon testleri kullanılabilir.

Balaji ve arkadaşları 2010 yılında son dönem böbrek yetmezliği olan nefrotik sendromlu erişkin hastaların solunum fonksiyonlarını konvansiyonel spirometri ile değerlendirmiş ve kontrol grubuna göre spirometri parametrelerinin bozulduğunu göstermişlerdir (89).

Spirometri: Günümüzde solunum yolu problemlerini tespit etmeye yönelik kliniklerde en sık tercih edilen, normal ve zorlu solunum hareketleri sırasında akciğerlere giren ve çıkan havanın hacim ve akımının zaman türevinde ölçülmesi esasına dayalı bir yöntemdir. Konvansiyonel spirometrinin doğru veriler sunabilmesi için, çocuk tarafından zorlu ekspirasyon manevralarının yapılabilmesi, işlemin anlaşılması ve yeterli süre ile kooperasyonun sağlanması gerekmektedir. 3-5 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada; 6 yaş altında henüz uygulanabilir bir test olarak kabul edilemeyeceği; ancak çok iyi denetim ile seçilmiş hastalarda %55 oranında test sırasındaki manevraların doğru olarak yapılabildiği gösterilmiştir (4).

Zorlu ekspiratuar manevralar ve kooperasyon gerektiren bir işlem olduğu için spirometrinin küçük çocuklarda kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle; küçük yaştaki çocuklarda solunum yolu hastalıklarında akciğer fonksiyonlarını doğru değerlendirebilmek için yeni, daha kolay uygulanabilir, noninvaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu doğrultuda son yıllarda, test sırasında hasta ile minimal kooperasyon gerektiren, hastanın normal tidal solunumu sırasında solunum fonksiyonlarını değerlendirebilen zorlu osilasyon tekniklerinin küçük çocuklarda kullanımı gündeme gelmektedir. Zorlu osilasyon tekniklerinin ve bu tekniklerden biri olan impuls osilometrinin küçük çocuklardaki kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur.

IOS (İmpuls osilometri): İnvazif olmayan ve hasta ile sadece pasif işbirliğini gerektiren, akciğerlerin periferik ve santral hava yolu problemlerini gösterebilen, konvansiyonel spirometriye göre daha detaylı veriler sunabilen ve küçük çocuklarda başarılı bir şekilde kullanılabilen bir yöntemdir.

## **2. AMAÇ**

Çalışmamız, 3-18 yaş aralığındaki NS tanılı hastaların solunum fonksiyonlarının IOS ve spirometri yöntemleri ile değerlendirilmesi, atak ve remisyon dönemlerindeki hastaların IOS ve spirometri sonuçlarının sağlıklı çocukların sonuçları ile karşılaştırılmasını amaçlamaktadır.

Çalışmamızın bir diğer amacı spirometri ve IOS parametrelerinin birbirleri ile olan korelasyonunu ortaya koymak ve yeni bir yöntem olan IOS'un mevcut standart yöntem olan spirometri aracılığıyla geçerlilik ve güvenilirliğini araştırmaktır.

Bu çalışma, bugünkü bilgilerimizle, nefrotik sendromlu çocukların solunum fonksiyonlarının IOS ile değerlendirildiği ilk çalışmadır.

### 3. GENEL BİLGİLER

#### 3.1.NEFROTİK SENDROM

Nefrotik sendrom (NS) glomerüler filtrasyon bariyerinde geçirgenliğin artması sonucu oluşan nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve sıklıkla hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi ile belirgin bir klinik tablo olup çocukluk çağının en sık görülen kronik böbrek hastalıklarındandır. Çocukluk çağı NS'lerinin %90'ını birincil idiyopatik NS oluşturmaktadır. İdiopatik NS' nin çocukluk çağındaki insidansı 2-7/100.000 ve prevalansı 16/100.000'dir (1,7).

Nefrotik Sendrom tanısı için üç bulgu gereklidir (2-3).

1- Nefrotik düzeyde proteinüri

- İdrar protein atılımının 40 mg/ m<sup>2</sup>/saatten fazla olması
- İdrar protein atılımının 50 mg/kg/günden fazla olması
- Spot idrar protein (mg/dL) / kreatinin (mg/dL) oranının >2,0 olması

2- Hipoalbuminemi

- Serum albümin düzeyinin 2,5 g/dL'den düşük olması

3- Ödem.

Hiperlipidemi (serum kolesterol düzeyi >200 mg/dL) genellikle hastalığa eşlik etmektedir.

##### 3.1.1 Sınıflandırma

Nefrotik sendrom klinik görünüm, histopatolojik lezyon ve steroid tedavisine verdiği yanıtı göre sınıflandırılır (1).

### 3.1.1.1 Klinik Sınıflandırma

NS klinik görünüm olarak, primer NS ve sekonder NS olmak üzere iki grupta incelenir (6). Primer NS, sistemik hastalığın yokluğunda gelişen olayın sadece böbrekte sınırlı olduğu nefrotik sendrom olarak tanımlanırken, yılda 100.000 çocuk başına 2-7 insidansı bildirilmiştir (7). Bu kategoride İdiopatik NS, immünkompleks glomerulonefritler ve Fin tipi NS olmak üzere üç alt grup vardır. İdiopatik NS çocukluk çağı nefrotik sendromunun en sık görülen şeklidir ve 1 ile 10 yaş arasındaki olguların %90'ından fazlasını ve 10 yaşından sonra ise %50'sini temsil eder (8). Bu grupta en sık Minimal lezyon hastalığı (MLH) görülür ve MLH' li hastaların büyük çoğunluğu (>%90) steroid tedavisine iyi yanıt verir (9). Bu grupta Fokal glomeruloskleroz (FGS), Mezengial proliferatif glomerulonefrit (MezPGN) daha az sıklıkta görülürken, immünkompleks glomerulonefritler alt grubunu Membranöz glomerulonefrit (MGN), Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) ve Akut poststreptokoksik glomerulonefrit (APSGN) oluşturmaktadır. Sekonder nefrotik sendrom, sistemik hastalıklarla ilişkili nefrotik sendrom olarak tanımlanır veya glomerüler hasara neden olan başka bir işleme ikincil olarak gelişir. NS'nin klinik sınıflandırması Tablo 1' de verilmiştir.

**Tablo1:** Nefrotik sendromun klinik sınıflandırılması (6)

---

#### I-Primer NS

1. İdiopatik NS
  - Minimal lezyon hastalığı (MLH)
  - Mezengial proliferatif glomerulonefrit (MezPGN)
  - Fokal glomeruloskleroz
2. İmmünkompleks glomerulonefrit
  - Membranöz glomerulonefrit (MGN)
  - Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN)
  - Akut poststreptokoksik glomerulonefrit (APSGN)
3. Konjenital NS

---

#### II-Sekonder NS

1. Sistemik hastalıklar: Henoch- Schönlein purpurası, Sistemik lupus eritematozis (SLE), Vaskülitler, Goodpasture Sendromu, dermatomyozit, amiloidoz, sarkoidoz, romatoid artrit
  2. Sistemik enfeksiyonlar: Hepatit B, konjenital ve sekonder sifiliz, şant enfeksiyonu, bakteriyel endokardit, sıtma, varisella, AIDS, poststreptokoksik glomerulonefrit, lepra, şistozomiazis
  3. Heredofamilyal hastalıklar: Orak hücreli anemi, diabetes mellitus, Alport sendromu, nail patella sendrom
  4. İlaçlar: Altın tuzları, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), tridion, kaptopril, eroin, d-penisilamin, civa bileşikleri
  5. Neoplaziler: Hodgkin hastalığı, lenfomalar, lösemiler, karsinomalar, melanomlar, Wilms tümörü
  6. Diğerleri: Arı sokması, aşılama, tirodit, malign obezite
-



### 3.1.1.2 Histopatolojik Sınıflandırma

Histopatolojik sınıflandırma, glomerüllerdeki değişikliklerin ışık mikroskopunda değerlendirilmesi ile yapılır (10). Sonraki dönemlerde immüno Floresan ve elektron mikroskopik incelemelerle bu sınıflandırma desteklenmiştir. NS'nin histopatolojik sınıflandırması Tablo 2'de verilmiştir.

Yaş, NS'de histolojik subtipleri tahminde önemlidir. Olguların %70-80'i altı yaşın altında NS tablosu ile gelmektedir (3). MLH için ortalama tanı yaşı üç, FSGS için altı ve MPGN için 10 olarak belirlenmiştir (6). Sonuç olarak, eğer ilk bir yaşı hariç tutarsak, yaş arttıkça MLH görülme oranı azalmakta, tedavisi daha zor olan FSGS ve MPGN görülme oranı ise artmaktadır (8,12).

**Tablo2:** Primer NS'nin histopatolojik sınıflandırılması 11

1.	Mininal Lezyon Hastalığı (MLH)	
2.	Fokal Glomerüloskleroz (FGS)	a. Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) b. Fokal global glomeruloskleroz (FGGS)
3.	Diffüz mezangial proliferasyon (MezPGN)	a. Saf diffüz mezangial proliferasyon b. Sklerozan glomerulonefrit
4.	Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN)	a. Tip I MPGN: Subendotelyal depolanma b. Tip II MPGN: intramembranöz yoğun depolanma c. Tip III MPGN: transmembranöz depolanma
5.	Membranöz glomerulonefrit (MGN)	
6.	Kronik Glomerulonefrit	

### Minimal Lezyon Hastalığı

MLH'de glomerüller hemen hemen normal görünür veya mezengial hücreler ve matrikste hafif artış vardır. İmmüno Floresan mikroskopisinde değişiklik yoktur. Elektron mikroskopunda visseral epitelyum hücrelerinin ayakları çıkıntılarında silinme, kaybolma, yapışıklık görülür. MLH'li hastaların %95'inden fazlası steroide yanıt verir (13).

## **Mezengial proliferasyon**

Işık mikroskobisinde mezengial hücreler ve matrikste diffüz bir artış söz konusudur. İmmünofloresan mikroskobisinde eser miktarda IgM ve/veya IgA boyanması görülebilir. Elektron mikroskobunda mezengial hücreler ve matrikste artış ve ayaklı çıkıntıların epitelyum hücrelerinde silinme vardır. Hastaların yaklaşık %50'si kortikosteroid tedavisine yanıt verir (13).

## **Fokal segmental glomerüloskleroz**

Işık mikroskopunda bazı glomerüllerde mezengial proliferasyon ve segmental skarlaşma görülür. İmmünofloresan mikroskobisinde segmental skleroz bölgelerinde immunoglobulin M ve C3 ile boyanma görülür. Elektron mikroskobunda, glomerül kapiller lümeninde silinmeyle segmental skarlaşma görülür. Benzer görüntü HIV enfeksiyonu, VUR ve eroin gibi diğer uyuşturucu ilaçların kullanımına ikincil de gözlenebilir. FSGS olan hastaların sadece %20'si prednizona tam cevap verirken, hastalık çoğu hastada progresif seyirlidir ve tüm glomerülleri etkileyerek son dönem böbrek yetmezliği tablosuna ilerler (13).

## **Membranoproliferatif Glomerülonefrit**

MPGN başlığı altında üç histolojik alt grup tanımlanmıştır. Tip-I MPGN'de temel lezyon subendotelial IgG ve kompleman toplanmasıdır. Tip-II MPGN'de intramembranöz dens depolanma ile bazal membran kalınlaşması vardır. Tip-III MPGN morfolojik olarak transmembranöz depolanma ile karakterizedir. Bütün tiplerde mezengial proliferasyon, kresent oluşumu, hiperlobülasyon ve epimembranöz depolanma görülür. Son yıllarda bu tanı grubundaki histopatolojik alt tipler "C3 glomerülopati" başlığı altında sınıflandırılmaktadır (10,11,14).

## Membranöz Glomerülonefrit

Membranöz glomerülonefritte subendotelial depozitler genellikle düzenli, bazen düzensiz şekilde bazal membranda dağılım gösterir. Işık mikroskopisinde lamina densaya girinti yapan bazal membran çıkıntıları şeklinde görülür. Bu görüntü dantel tarzı görünüm olarak tarif edilir. Depolanmalar genellikle sadece hafif mezengial proliferasyonla birlikte (15,16).

### 3.1.1.3. Tedavi Yanıtına Göre Sınıflandırma

NS'li çocukların %80'i steroid tedavisine, proteinüri ve ödemde tam düzelme ile yanıt vermektedir. Steroide yanıt veren hastalarda klinik seyir değişkenlik göstermektedir. Bu grup hastaların %60'ı sık relaps olmakta ya da steroid bağımlı hale gelmektedir. Steroid yanıtı hastalığın prognozunu belirlemede en önemli göstergelerden birisidir. Steroide dirençli hastalarda sıklıkla diğer immünsüpresiflere de yanıt alınamamakta ve kronik böbrek yetmezliği gelişme riski artmaktadır (5).

Bu nedenle NS'nin tanı ve tedaviye yanıtını net olarak ifade edebilmek için bazı tanımlamalar geliştirilmiştir.

**Tam remisyon:** Üç ardışık günde idrar çubuğu ile proteinürinin negatif ya da eser olması veya spot idrar protein (mg/dL) / kreatinin (mg/dL) oranının  $<0,2$  olması ve serum albumin düzeyinin en az 3,5 g/dL olması (2-3).

**Parsiyel remisyon:** İdrar çubuğu ile 1-2+ proteinüri veya spot idrar protein (mg/dL) / kreatinin (mg/dL) oranının 0,2-2 arasında olması, serum albumin düzeyinin  $>2,5$  g/dL olması, ödem olmaması (2-3).

**Relaps:** Nefrotik düzeyde proteinürinin tekrar etmesi ( $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{saat}$  veya  $50\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$  veya spot idrar protein (mg/dL) / kreatinin (mg/dL) oranının  $>2,0$  olması veya ardışık günlerde idrarda proteinürinin idrar çubuğu ile  $\geq 2+$  olması). Bu duruma sıklıkla ödem eşlik etmektedir (2-3).

**Steroid Duyarlı Nefrotik Sendrom (SDuNS):** Tek başına steroid tedavisiyle remisyona giren hastaları tanımlar.

**Steroid Dirençli Nefrotik Sendrom (SDiNS):** Sekiz haftalık steroid tedavisine rağmen remisyona girmeyen hastaları tanımlar (2-3).

**Steroid-bağımlı nefrotik sendrom (SBNS):** Steroid tedavisi ile tam remisyona giren, ancak steroid tedavisi azaltılırken veya steroid tedavisi kesildikten sonraki 2 hafta içerisinde relaps olan hastaları tanımlar.

**Sık tekrarlayan nefrotik sendrom (STNS):** Steroid tedavisi ile tam remisyona giren, steroid tedavisi kesildikten sonra birkaç hafta remisyonda kalan, ancak sonrasında relaps olan hastalardır. Bir yıllık süre içerisinde  $\geq 4$  relaps yaşarlar.

### **3.1.2. Nefrotik Sendromun Patogenezi**

Patogeneizde rol oynayan etkenler dört ana grupta ele alınmaktadır:

1. Podosit zedelenmesi
2. İmmün etkenler
3. Genetik predispozisyon
4. Hemodinamik etkenler

#### **-Podosit zedelenmesi**

NS'de altta yatan anormallik, masif proteinüri ve hipoalbüminemi ile sonuçlanan glomeruler kapiller duvardaki artmış geçirgenlik özelliğidir. Böbreklerdeki filtrasyon işlemi özelleşmiş fenestre endotel hücreleri, glomerüler bazal membran (GBM) ve distal ayaksı çıkıntıları GBM'ye yapışık glomerüler epitelyum hücrelerinden (podositlerden) oluşan glomerüler filtrasyon bariyeri ile gerçekleştirilir. Slit diyafram (SD) glomerül filtrasyon bariyerinin biyolojik olarak aktif bir komponentidir. SD; böbrekteki en önemli seçici filtrasyon bariyeri olarak kabul edilmektedir. Podosit ve SD yapısında bulunan proteinlerde fonksiyon kaybı sonucu ortaya çıkan podosit ayaksı çıkıntılarında birleşme veya silinme proteinüri ve glomeruloskleroz gelişiminde kritik bir rol oynar (13).

### **-İmmun etkenler**

MLH viral enfeksiyonlar ve allerjen atakları sonrasında ortaya çıkabilir. MLH bunun yanında çocuklarda Hodgkin Lenfoma ve T Hücreli lenfoma ile birlikte olabilir. Kortikosteroid ve siklosporin gibi immunsupresif ilaçlarla da düzelme sağlanması NS patogenezinde altta yatan bir immün sistem mekanizmasının varlığını desteklemektedir.

### **-Genetik predispozisyon**

Konjenital, infantil veya glukokortikoid dirençli nefrotik sendromun kalıtsal formlarında ortaya konan podosit veya yarık diyafram proteinlerindeki (ör. CD2AP, podosin ve nefrin) mutasyonlar ve bunun yanında hastalığın hem eş yumurta ikizlerinde hem de benzer şekilde kardeşlerde aynı yaşlarda, benzer biyopsi bulguları ile ve benzer klinik gidişle kendini gösterebilmesi genetik temeli ortaya koymaktadır (17).

### **-Hemodinamik faktörler**

Hemodinamik faktörlerin glomerüler hipertansiyon ve artmış transmural basınç gradiyenti ile FSGS gelişimine katkıda buldukları düşünülmektedir (18). Hastaların tümünde temel anormallik masif proteinürinin ortaya çıkmasıdır.

**Proteinüri:** Nefrotik sendromda görülen proteinüri şiddetli olup, glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulması sonucu ortaya çıkar. Çocuklarda idrarda  $40 \text{ mg/ m}^2/\text{st}$  veya  $50 \text{ mg/kg/gün}$  üstünde veya spot idrar protein (mg/dL) / kreatinin (mg/dL) oranının  $>2,0$  olması nefrotik proteinüri olarak kabul edilir. MLH'de glomerül kapillerlerindeki yük dengesinin bozulması sonucu albumin atılımı fazladır (selektif proteinüri). Diğer glomerül lezyonlarında albuminin yanı sıra molekül ağırlığı yüksek proteinler de atılır (nonselektif proteinüri) (2-3). Normal ve nefrotik proteinüri tanımı Tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 3.** Normal ve nefrotik proteinüri tanımı (10)

**1. Kalitatif**

- Dansitesi 1015'in altında olan üç idrar örneğinin ikisinde dipstik yöntemiyle 1+ (30 mg/dl) protein varlığı.
- Dansitesi 1015'in üzerinde olan idrar örneklerinde 2+ (100mg/dl) protein varlığı

**2. Semikantitatif; sabah idrarında protein/kreatinin oranı (mg/mg)**

- 0,2'in altında normal
- 0,2–2,0 hafif
- 2,0'in üzerinde ağır proteinüri

**3. Kantitatif**

- Normal: 12–24 saatlik idrar örneklerinde <4 mg/m<sup>2</sup>/st
- Anormal: 12–24 saatlik idrar örneklerinde 4–40 mg/ m<sup>2</sup>/st
- Nefrotik sınır: 12–24 saatlik idrar örneklerinde >40 mg/m<sup>2</sup>/st

**Hipoalbuminemi:** Masif proteinüriye ikincil olarak ortaya çıkan hipoalbuminemi nefrotik sendromda sık görülen bir laboratuvar bulgusudur. Tedaviye cevapsız uzun süre proteinürisi devam eden çocuklarda protein ekskresyon hızında değişiklik olmaksızın serum albumin seviyesi normal veya normale yakın bulunabilmektedir. Nefrotik sendromda hepatik albumin sentez hızı normal veya artmış olabilir. Hipoalbumineminin şiddeti hastadan hastaya değişiklik göstermektedir. Relaps sırasında serum albumin seviyesi 0.5 gr/dl ile 2.5 gr/dl arasında değişmektedir (11). Plazmadaki diğer protein anormallikleri  $\gamma$  globülinde azalma, normal veya düşük  $\alpha$ 1-globülin,  $\alpha$ 2 ve  $\beta$ -globülin ile fibrinojen seviyesinde artış olarak görülmektedir. MLH başta olmak üzere nefrotik sendromlu hastalarda IgG seviyesi azalırken IgM seviyesi artmaktadır (19).

**Ödem:** İnterstisyel boşlukta sıvı birikimine bağlı olarak oluşan fasiyal veya jeneralize ödem, NS'nin temel klinik bulgusudur. NS'de ödemin masif proteinüriden kaynaklandığı düşünülmektedir (1). Sağlıklı kişilerde ödem, kılcal duvar boyunca bulunan hemodinamik kuvvetlerin sıkı dengesi ve lenfatik sistemin sağlam fonksiyonu nedeniyle oluşmaz. Kapiller hidrostatik basınç, interstisyuma transkapiller sıvı hareketini desteklerken, kılcal kanal boyunca bulunan kolloid onkotik basınç, sıvının damar içinde

tutulmasını desteklemektedir. Normal şartlar altında, bu karşıt kuvvetler interstisyum içine küçük bir net sıvı akışıyla sonuçlanır. Lenfatik damarlar bu interstisyel sıvıyı venöz sisteme geri döndürerek ödem oluşumunu önler. Kapiller hidrostatik basınç, interstisyuma transkapiller sıvı hareketini desteklerken, kılcal kanal boyunca bulunan kolloid onkotik basıncı, sıvının damar içinde tutulmasını desteklemektedir. Bu karşılıklı dengenin sonucunda interstisyum içine küçük sıvı akışı gerçekleşir. Lenfatik damarlar bu interstisyel sıvıyı venöz sisteme geri döndürerek ödem oluşumunu önler. NS'de oluşan hipoalbuminemi kapiller onkotik basınçta düşüğe neden olmaktadır. Bu durumda kapiller hidrostatik basınç üstün duruma geçmekte ve ödem oluşmaktadır. Ödem oluşumu relatif intravasküler volüm eksikliği ile sonuçlanmaktadır. Bu durum, intravasküler volümü dengelemek için nörohümorale dengeleyici mekanizmaları tetiklemektedir. Bu mekanizmalardaki anahtar mediyatörler; sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sistemi ve arjinin-vazopressin sistemidir. Bu sistemlerin harekete geçmesiyle elde edilen net sonuç, böbrek tarafından sodyum ve su retansiyonudur. NS'de karotid sinüs, aort arkı, sol ventriküldeki mekanoreseptörler ile glomerüldeki afferent arteriyoller azalmış basıncı algılamaktadırlar. Bu durum, santral sinir sisteminde sempatik sinir sisteminin ve RAA sisteminin aktivasyonunu sağlamakta ve hipotalamustan arjinin-vazopressinin salınımına yol açmaktadır. Bu üç değişim periferik vazokonstriksiyon, sodyum ve su retansiyonu ile sonuçlanmaktadır. Genel olarak NS'de bu dengeleyici mekanizmaların sonucu olarak total vücut sodyum ve su miktarında fazlalık olduğu kabul edilmesine rağmen NS'de intravasküler volüm durumu tartışmalıdır. NS'de intravasküler durumu açıklayan iki hipotez mevcuttur:

**1-Yetersiz-dolum (underfill) hipotezi:** Yetersiz-dolum hipotezi, NS'de sirkülasyonda azalmış kan volümü varlığını ileri sürmektedir. Bu hipotezi destekleyen bulgu, ödem varlığında düşük idrar sodyumu olmasıdır. Bu durum, büyük ihtimalle RAA sisteminin aktivasyonu neticesinde artmış aldosterona bağlı idrar sodyumundaki azalmadır. Bundan başka, atriyal natriüretik peptitteki azalma da düşük idrar sodyumuna katkıda bulunmaktadır. Yetersiz-dolum hipotezinin bir diğer kanıtı ise albumin infüzyonu sonucu gerçekleşen sodyum ekskresyonundaki düzelmedir. Bu hipotezi desteklemeyen bulgular ise bazı hastalarda normal ya da artmış intravasküler basınç olması ve bazı hastalarda da değişken plazma renin seviyeleri olmasıdır (20,21).

**2-Aşırı-dolum (overfill) hipotezi:** Aşırı-dolum hipotezi ise NS'de artmış intravasküler volüm olduğunu ileri sürmektedir. Bu hipotezin taraftarları, NS'de distal kıvrımlı tübüllerde sodyum ekskresyonunun da primer bir defekt olduğunu varsaymaktadırlar. Bu durum artmış sirkülatuar volüme ve dolayısıyla RAA sisteminde süpresyona yol açmaktadır. Atriyal natriüretik peptide karşı oluşan sekonder direncin de bu distal tübüler sodyum reabsorpsiyonunda etkisi olduğu ileri sürmektedir (22). Bu hipotezin doğruluğuna yönelik kanıtlar, unilateral proteinürik rat modelinde artmış sodyum reabsorpsiyonu bulgusu ve bazı hastalarda albumin infüzyonu ile idrar sodyum ekskresyonunun etkilenmemesidir (22,23).

**Hiperlipidemi ve Hiperlipoproteinemi:** NS' de kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve yağ asitlerinin plazma konsantrasyonu artmıştır. Proteinüri hipoalbuminemiye yol açıp karaciğerden lipoprotein sentezini uyararak lipoprotein anomalilerine sebep olur (6). Plazmada yeterli albumin olmadığı için serbest yağ asitleri artar, bu da lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinin inhibe olmasına neden olur. Bunun yanı sıra LPL aktivitesini uyarıcı apolipoprotein-CII idrarla kaybedilir. Lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalmayla giden azalmış lipoprotein katabolizması da hiperlipidemiye katkıda bulunur. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri artar, HDL kolesterol düzeyi değişmez ya da azalır. Ağır hipoalbuminemisi olan hastaların trigliserid ve VLDL düzeyleri de artar (19,24).



### 3.1.3. Nefrotik Sendromun Klinik Bulguları

Çocukluk çağında idiyopatik NS genellikle ödem ile kendini gösterir ve sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu veya böcek ısırığı gibi bir olaydan sonra ortaya çıkar. Ödem yavaş yavaş artar ve sıvı retansiyonu vücut ağırlığının %3-5'ini aştığında saptanabilir hale gelir. Genellikle, başlangıçta periorbital ödem farkedilir ve sıklıkla alerji bulgusu olarak yanlış teşhis edilir. Ödem, yerçekimine bağlıdır ve bu nedenle, gün boyunca, alt ekstremitelerin ödemi artarken periorbital ödem azalır. Uzanmış pozisyonda ödem, sırt ve sakral bölgeye lokalize olur. Ödemli olabilecek diğer alanlar arasında skrotum, penis veya labia bölgeleri bulunur. Etkilenen ödemli alanlar beyaz, yumuşak ve gode bırakan karaktere sahiptir. Bazı hastalarda başlangıçtaki periferik ödem ilerleyerek asit, labial veya skrotal şişlik ve plevra efüzyonunun görülebileceği jeneralize ödem şeklini alabilir. Jeneralize ödemin uzun süre devam etmesi durumlarında ödem batına sınırlanır, vücudun diğer bölgelerindeki ödem kaybolabilir (10,11,25).

Hastalarda masif ödeme bağlı gelişen asit edeni ile karın ağrısı görülebileceği gibi, ön abdomen duvarının ödemine bağlı olarak karın ağrısı ve ishal, artmış albumin sentezine bağlı hepatomegali ve spontan peritonite bağlı akut batın tablosu bulunabilir. Aşırı asit ve beraberinde oluşabilen plevral efüzyon solunum sıkıntısı oluşturabilir (10,11).

Dispne, genellikle plevral efüzyonlardan veya belirgin asitlerden kaynaklanan solunum yetmezliğinden kaynaklanır. Nadiren, solunum semptomları pnömoniye bağlı olabilirken, yine nadiren, nefrotik sendromla ilişkili hiperkoagülabiliteye bağlı gelişen pulmoner emboli kaynaklı olabilir (11).

NS'li hastalarda kan basıncı genellikle normal olmakla birlikte, hipertansiyon olasılığı, nefrotik sendromun altta yatan nedenine göre değişir. İdiopatik NS'li hastalarda seyrek görülürken, glomerülonefritli hastalarda daha sık gözlenir (8,26,27). Hipertansiyon, spesifik olmayan bulgulardan ensefalopatiye kadar uzanan geniş bir klinik seyirle kendini gösterebilir (1,27).

Makroskobik hematüri en sık glomerülonefrit (Postinfeksiyöz glomerülonefrit veya membranoproliferatif glomerülonefrit) hastalarında görülür. Buna karşılık, idiyopatik nefrotik sendromda hematüri nadir olarak görülmekle birlikte, olguların %20'sinde mikroskopik hematüri görülebilir (6,8,10,11).

### 3.1.4. Nefrotik Sendromun Laboratuvar Bulguları

Nefrotik sendromlu hastalarda laboratuvar değerlendirme; NS'nin teşhisi ve şiddetinin belirlenmesinin yanında muhtemel etiyolojik etkenlerin tespiti ve renal biyopsi ile kesin histolojik teşhisin konması için yapılmaktadır (10). Ödem genellikle nefrotik sendromun belirtisi olmakla birlikte, tanı nefrotik düzeyde proteinüri ve hipoalbuminemi varlığı ile doğrulanır. İdrarda artmış protein atılımı hastalığın temel laboratuvar bulgusudur ve hastaların takibinde büyük önem taşır. MLH'de selektif proteinüri görülür ve idrar yüksek oranda albumin içerir (19,28). Çocuklarda nefrotik düzeyde proteinüri, günde 50 mg / kg'dan fazla veya saatte 40 mg / m<sup>2</sup>'den fazla idrar protein atılımı olarak tanımlanır. Nefrotik sendrom tanısı için bu değerlerin kantitatif olarak gösterilmesi gerekir.

İdrar çubuğu (stick) ile bakılan ve (+) ile belirtilen ölçümler tanı kriteri olarak kullanılmaz. Protein atılımının kantitatif ölçümü, 24 saatlik idrar toplanmasını temel alır. Küçük çocuklarda alternatif bir yöntem, sabah verilecek spot idrar örneğinde toplam protein / kreatinin oranının ölçülmesidir. Nefrotik proteinürinin göstergesi olan oran protein/kreatinin oranının >2 veya albumin/kreatinin oranının >200 mg/mmol olmasıdır. İdrar çubuğu (stick) albümin konsantrasyonunu albümin ve tetrabromofenol mavisi arasındaki kolorimetrik reaksiyon yoluyla ölçer. Protein konsantrasyonunu protein atılımı oranından çok ölçer ve bu nedenle nefrotik sendrom tanısı koymak için kullanılamaz. Bununla birlikte, nefrotik sendromlu hastaların çoğunda, idrar çubukları yüksek albümin konsantrasyonu gösterir (3+ ila 4+, 300 ila > 1000 mg / dL). Bu nedenle, kantitatif protein atılımı çalışmaları ile onay beklerken genellikle bir tarama testi olarak kullanılır.

Mikroskop altında incelenen idrar sedimentinde hyalen, granüler silendirler, serbest lipid damlacıkları, yağ silendirleri yüksek oranda saptanabilmektedir. Mikroskopik hematüri MLH'li vakaların %15'inde, makroskopik hematüri ise %1,6'sında saptanmaktadır (13).

Hipoalbuminemi nefrotik sendromu tanımlayan kriterlerden bir diğeridir. Serum albümini tipik olarak 2.5 g /dL'nin (25 g/L) altındadır ve 1 g/dL (10 g/L) kadar düşük olabilir. Serum albumini azalmasına rağmen, idiopatik nefrotik sendromlu hastalarda, serum alfa-1 globulin konsantrasyonları normal ya da hafif azalmış, alfa-2 ve beta globulin konsantrasyonları artmış bulunurken toplam globulinler nispeten korunur. Gamma globulin konsantrasyonları, altta yatan hastalığa bağlı olarak değişir. Örnek olarak, MLH'li hastalarda serum immünoglobulin G (IgG) azalır ve sistemik lupus eritematozus (SLE) olanlarda yükselir (8,13).

Hiperlipidemi nefrotik sendromun karakteristik bir özelliğidir. Serum total kolesterol, trigliserit ve total lipitler yüksektir. Kolesteroldeki artış serum albumin konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

Kan üre nitrojeni (BUN) hipovolemiye bağlı olarak genellikle yüksektir (40 mg / dL'nin üzerinde). 1970'den itibaren yapılan bir çalışmada, biyopsi ile kanıtlanmış MLH olan hastalarda BUN değerlerinin yaklaşık %20'si 40 mg/dL'den yüksek bulunmuştur (29).

Hemoglobin ve hematokrit, nefrotik sendromlu çocuklarda, özellikle de MLH'de, plazma hacminin azalmasının bir sonucu olarak artmış olabilir. Trombositoz yaygındır ve trombosit sayısı 500.000 ila 1 milyon / mikroL'ye ulaşabilir. Hemokonsantrasyon ve trombositoz hiperkoagülebilir ve trombotik komplikasyonlara katkıda bulunabilir.

Serum kompleman testi, nefrotik sendromla kendini gösteren spesifik bir renal veya sistemik hastalığın tanısında yararlı olabilir. Düşük C3 düzeyleri tipik olarak membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) ve postinfeksiyöz glomerulonefritli hastalarda görülürken, lupus nefritli hastalarda hem C3 hem de C4 düşük görülür. İdiopatik nefrotik sendromlu hastalarda serum kompleman düzeyleri normaldir (8).

NS'de serum elektrolitleri genellikle normaldir. Hiponatremi, antidiüretik hormon (ADH) salgılanmasının hipovolemik uyarımından kaynaklanan azalmış serbest su atılımına bağlı olarak mevcut olabilir. Serum potasyum düzeyi, oligürik hastalarda yüksek bulunabilir. Hipoproteineminin sonucunda serum kalsiyumu düşük bulunabilir. İyonize kalsiyum ise genellikle normal olsa da; idrarla 25 OH D3 kaybına bağlı düşük bulunabilir.

### 3.1.5. Nefrotik Sendromun Tedavisi

Nefrotik sendromda destek tedavisi ve spesifik tedavi olmak üzere iki tedavi yaklaşımı uygulanır (10).

#### 3.1.5.1. Destek tedavisi

NS'li hastalarda, hastalığın aktif döneminde total vücut sıvısı artmıştır. Ödemi kontrol etmek için genel önlemler tuz alımının sınırlandırılması (sodyum alımı 35 mg/kg/gün'ü geçmemelidir), orta düzeyde sıvı kısıtlaması ve diüretik kullanımıdır. Erişkin NS'li hastalarda orta düzeyde protein kısıtlaması uygulanırken çocuklarda protein kısıtlaması önerilmemektedir. Çocuk yaşına uygun, büyümesi için gerekli normal kalori ve protein alımını sürdürmelidir (30).

Yüksek düzeyde protein alımı hem erişkin hem de çocuklarda önerilmemektedir. Uzun süreli (>3 ay) steroid kullananlarda kalsiyum ve D vitamini desteği yapılmalıdır (30).

Hastalığın aktif döneminde intravasküler volüm düşük olduğu için diüretikler sadece intravasküler volüm azlığı düzeltildikten sonra uygulanmalıdır. İntravasküler volüm azlığı intravenöz albumin infüzyonu ile düzeltilebilmektedir. İntravenöz albumin verme endikasyonları; kan albumin düzeyi  $\leq 2$  g/dL olan hastalarda asit, plevral efüzyon ve/veya skrotal/labiyal ödem varlığıdır. Oligürik ya da renal fonksiyonları önemli oranda bozulmuş hastalarda albumin kullanırken pulmoner ödem riskine karşı dikkatli olunmalıdır (10,11). Protein kaybına bağlı meydana gelen hipovolemi diüretik kullanımıyla ağırlaşabilmektedir. Tedavide plazma (20 ml/kg) veya %20 albümin (1gr/kg), kalp hızı, solunum sayısı ve kan basıncı kontrol edilerek verilmelidir.

Nefrotik sendromlu hastalar venöz ve arteriyel tromboz için artmış risk altındadır (%2-8), ancak genel risk yetişkinlere göre daha düşüktür (31). Bu nedenle mobilizasyon, hipovolemiye bağlı hemokonsantrasyondan kaçınma önemlidir. Klinik ve radyolojik tromboz bulguları olan hastalar başlangıçta heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi edilir. Çoğu merkez, subkütanöz olarak 1-2 bölünmüş dozda etkili ve uygun olduğu için düşük molekül ağırlıklı heparini tercih eder. İlk tedavi; heparin ile 6 ay veya daha uzun süre oral varfarin tarafından takip edilir. Bu ajanların trombozun önlenmesi için profilaktik kullanımı şu anda önerilmez. Trombolitik tedavi veya cerrahi trombektominin rolü henüz belirlenememiştir.

Hiperlipidemi, steroid duyarlı nefrotik sendromlu hastaların çoğunda geçicidir ve uzun süreli etkileri yoktur (32). Bununla birlikte, artmış kan lipid düzeyleri SRNS'li hastalarda sebat edebilir ve potansiyel olarak kardiyovasküler morbidite ve glomerulosklerozun ilerlemesine katkıda bulunabilir (33). Hastalar, normal bir boy ve ağırlık elde etmek için teşvik edilir. Diyet, doymuş yağlardan kısıtlanmalıdır. Statinler (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri) için açık bir kılavuz bulunmamakla birlikte, çocuklarda bu ajanların etkinliği gösterilmiştir (34). Simvastatin ve atorvastatin, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolde bir miktar artış sağlarken, total ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliseritleri azaltır.

Nefrotik Sendromlu hastalarda immünglobülinlerin kaybı, değişmiş T hücre fonksiyonları, immünsüpresif tedavi ve ödem varlığı nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır. Şiddetli enfeksiyonlardan, peritonit insidansı yüzde 2-6'dır (1). Peritonit durumunda, peritoneal sıvı incelenmesi ve bu sıvıdan kültür çalışması yapılmasının ardından S. pneumonia ve gram (-) mikroorganizmalara yönelik antibiyotik başlanmalıdır. Diğer yaygın enfeksiyonlar selülit, pnömoniler ve üst solunum yolu viral enfeksiyonlarıdır (35). Enfeksiyon riskini azaltmak için çeşitli müdahaleler kullanılırken, etkinliğinin kanıtı sınırlıdır (36).

### 3.1.5.2 Sistemik tedavi

Nefrotik Sendromlu çocukların tedavisinde temel ilaç kortikosteroidlerdir. 1940'dan önce, NS'li çocuklarda mortalite oranı esas olarak enfeksiyon nedeniyle yüzde 40'dı, ancak steroid tedavisi ve antibiyotiklerin kullanımı ile önemli ölçüde azalmıştır.

Çocuklarda en sık görülen histopatolojik idiyopatik NS formu, minimal lezyon hastalığı (MLH) olarak adlandırılan ve pediatrik olguların yaklaşık %75'inde meydana gelen minimal değişikliklerdir (8). MLH'li hastalar genellikle steroid tedavisine cevap verirler (37). MLH'nin diğer NS formlarından ayırt edilmesinde klinik bulgular oldukça öngörülebilir olduğundan, renal biyopsi ile histolojik doğrulama olmaksızın klinik kriterlere dayanan MLH'ye sahip olan hastalarda steroid tedavisi başlatılabilir. FSGS'li hastaların yaklaşık üçte biri başlangıçta steroid tedavisine cevap verecektir. Klinik deneyimler, böbrek biyopsisinde görülen histolojik özelliklerden çok steroid tedavisine yanıtın uzun dönem prognozu öngörmede daha iyi olduğunu göstermiştir. Steroidlere yanıt veren hastalar mükemmel bir prognoza sahiptir ve nadiren son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Steroide yanıtız vakalarda ise sitotoksik ilaçlar kullanılmaktadır. Son 40 yıldır bu iki grup ilacın kullanılmasıyla NS'li çocukların klinik seyrinde büyük iyileşme sağlanmıştır (1,11,27).

**Kortikosteroidler:** 2009 yılında Çocuk Nefrotik Sendromu Konsensüs Konferansı, NS'li çocukların tedavisi için aşağıdaki kılavuzları geliştirmiştir (38).

**Başlangıç tedavisi-** Altı hafta boyunca günde 2 mg/kg'lık başlangıç prednizon tedavisinin ardından altı hafta boyunca 1,5 mg/kg'lık gün aşırı prednizon tedavisi verilir.

**İlk relaps / seyrek relaps durumunda tedavi-** İdrar protein testleri art arda üç gün boyunca negatif olana kadar günde 2 mg/kg prednizon tedavisi verilir ve bunu dört hafta boyunca gün aşırı verilen 1,5 mg/kg prednizon takip eder.

**Sık relaps durumunda tedavi-** İdrar protein testleri art arda üç gün boyunca negatif olana kadar günde 2 mg/kg prednizon tedavisi, bunu takiben dört hafta boyunca gün aşırı verilen 1,5 mg/kg'lık prednizon ve daha sonra iki ay boyunca 0,5 mg/kg prednizon verilir. Bu kılavuzda, oral siklofosfamid, siklosporin ve mikofenolat mofetil (MMF) gibi steroid tutucu ajanlar, remisyonu sürdürmek ve böylece kümülatif steroid dozlarını ve toksisitesini azaltmak için kullanılabilir.

**Steroid bağımlı hastalıkta tedavi-** Prednizon, önemli steroid toksisitesinin yokluğunda tercih edilen tedavi olmaya devam etmektedir. Steroid toksisitesi durumunda verilen ajanlar, örneğin levamizol, siklofosfamid, MMF ve kalsinörin inhibitörleri (siklosporin veya takrolimus) steroid dozunun azaltılmasında yardımcı olabilir. Bununla birlikte, bu ajanlar arasından seçim yapmaya yardımcı olan kontrollü çalışmalara dayanan bir veri yoktur ve ilaç seçimi, klinisyen tarafından belirlenen her bir ajanın risk / fayda oranına dayanmaktadır.

**Steroid dirençli hastalıkta tedavi-** Tedavi, böbrek biyopsisinde bulunan histolojik bulgulara dayanır. Ek tedavi, anjiyotensin antagonizmini ve NS'nin komplikasyonlarını (örneğin ödem, hipertansiyon, enfeksiyon, dislipidemi ve tromboembolizm) yönetmeye odaklanan destekleyici bakımı içerir.

### **KDIGO kılavuzları**

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2003 yılında kurulmuştur ve dünya çapında böbrek hastalığı olan hastaların sonuçlarını iyileştirmeye odaklanmış uluslararası bir kuruluştur. 2012 yılında, bir çalışma komitesi steroid duyarlı nefrotik sendromu (SSNS) olan çocukları yönetmek için aşağıdaki yönergeleri geliştirmiştir (39).

• **Başlangıç tedavisi-** Dört ila altı hafta boyunca 60 mg/m<sup>2</sup> veya 2 mg/kg başlangıç prednizon tedavisi (maksimum doz 60 mg/gün), ardından 40 mg/m<sup>2</sup> veya 1,5 mg/kg alternatif prednizon (maksimum doz 40 mg/gün) dozun azaltılmasıyla iki-beş ay devam ettirilir.

• **Seyrek relapslar-** İdrar protein testleri negatif olana kadar veya üç ardışık gün boyunca negatif ya da eser proteinüri olana kadar 60 mg/m<sup>2</sup> veya 2 mg/kg/gün (maksimum doz 60 mg/gün) prednizon tedavisi, ardından en az dört hafta boyunca gün aşırı 40 mg/m<sup>2</sup> veya 1,5 mg/kg (maksimum doz 40 mg/gün) verilir.

• **Sık tekrarlayan veya steroid bağımlı hastalık-** İdrar protein testleri negatif veya üç ardışık gün boyunca negatif ya da eser proteinüri olana kadar 60 mg/m<sup>2</sup> veya 2 mg/kg/gün (maksimum doz 60 mg/gün) prednizon tedavisinin ardından en az üç ay boyunca gün aşırı prednizon verilir. Gün aşırı verilen prednizonun dozu, olumsuz yan etkiler olmaksızın remisyonu sürdürmek için gereken en düşük doz olmalıdır. Gün aşırı tedavinin remisyonu sürdürmede etkili olmadığı hastalarda, olumsuz yan etkilerin en aza indirgenmesi için remisyona sürdürülmesi için günlük en düşük prednizon dozu verilir. Üst solunum yolu enfeksiyonu ve nüks ile ilişkili diğer enfeksiyonlar sırasında hastalara günlük prednizon verilmelidir.

**Sitotoksik ilaçlar:** Steroide bağlı yan etkilere neden olan, sıklıkla tekrarlayan veya steroid bağımlılığı olan çocuklara kortikosteroid koruyucu ajanlar verilmelidir. Aşağıdaki ajanlar arasından seçim yapmak için şu anki veriler yetersizdir. İlaç seçimi, rapor edilen etkinlik, yan etkiler, yerel mevcudiyet ve maliyete dayanır.

Alkilleyici ajanlar arasında **siklofosfamid** (8 ila 12 hafta boyunca günde 2 mg/kg doz [maksimum kümülatif 168 mg / kg]) veya **klorambusil** (8 hafta boyunca günde 0,1 ila 0,2 mg/kg doz [maksimum kümülatif doz 11,2 mg / kg]) verilir.

**Levamisol:** En az 12 ay boyunca gün aşırı 2,5 mg/kg doz şeklinde verilir.

Kalsinörin inhibitörlerinden **siklosporin** (başlangıçta iki bölünmüş dozda verilen günlük 4 ila 5 mg/kg doz) veya **takrolimus** (iki bölünmüş dozda verilen günlük 0,1 mg/kg başlangıç dozu) verilir.

**MMF:** En az 12 ay boyunca iki bölünmüş dozda verilen 1200 mg/m<sup>2</sup> başlangıç dozu şeklinde verilir.



**Rituksimab:** Bir anti-CD20 monoklonal antikorudur, sadece prednizon ve diğer kortikosteroid koruyucu ajanların kombinasyon tedavisi başarısız olan ve tedavinin ciddi yan etkilerine sahip olan çocuklarda düşünülmelidir.

### 3.2. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Solunum sistemi hastalıkları, çocukluk çağında hastane başvuruları ile hastaneye yatışların önemli bir kısmını oluşturur ve çocukluk döneminin önemli morbidite ile mortalite nedenlerindedir. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da solunum fonksiyon testleri (SFT), normal akciğer ve hava yolunu değerlendirmek, akciğer fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesini, tipini (obstrüktif, restriktif, miks), obstrüksiyonun yerini (küçük ya da büyük hava yolu) belirlemek, obstrüksiyonu sabit/değişken ya da intratorasik/ekstratorasik olarak ayırt etmek, solunum kaslarındaki güçsüzlüğü tespit etmek, hastalık ve tedaviye yanıtı değerlendirmek, kemoterapi ve radyoterapinin akciğerlerdeki yan etkilerini gözlemlemek ve cerrahi girişimlerde riski belirlemek için kullanılan objektif testlerdir. SFT, bunların yanında çevresel faktörlerin etkisini (örneğin, tütün dumanı, zehirli gazlar) ve hava yolu reaktivitesinin derecesini de değerlendirmede faydalıdır. SFT, aynı zamanda hastalık progresyonunu ve prognozunu izlemek için kullanılır. Örneğin, zorlu vital kapasite (FVC), skolyozun akciğerler üzerindeki etkilerinin ilerlemesini izlemek için anahtar bir parametredir, bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim ölçümü olan FEV1, Kistik fibrozis gibi bazı hastalıklarda mortalite açısından prognostik değere sahiptir (40). SFT, astım hastalarının değerlendirilmesi ve uzun süreli izleminde Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı (NAEPP) ve Astım için Küresel Girişim (GINA) tarafından önerilmektedir (41). Çocukluk çağı astımının görülme sıklığı artmaya devam ettikçe, SFT'ye artan bir ihtiyaç vardır. Kompakt ve uygun fiyatlı cihazların geliştirilmesi aynı zamanda birincil bakım ortamında pediatrik akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesini de mümkün kılmaktadır.

Çocukların akciğer hacim ve akım hızları düşük olduğu için, kullanılan aletlerin düşük hacimlerde de doğru ölçüm yapabilmesi gereklidir. Doğru ölçüm için aletlerin ilk kalibrasyonundan sonra her gün yeniden kalibre edilmesi gerekir. Çocuklarda SFT uygulaması büyük beceri ve sabır gerektirir. Testi uygulayan kişinin çocuklarla çalışma konusunda tecrübeli ve sabırlı olması ve testler için yeterince zaman harcaması gerekir (42).

### 3.2.1. Spirometri

Spirometri; normal ve zorlu solunum hareketleri sırasında akciğerlere giren ve çıkan havanın hacim ve akımının zaman türevinde ölçülmesi esasına dayanan, kliniklerde en yaygın kullanılan cihazdır. Ancak her zaman tek başına hastalığın derecesini belirleme, tedaviye yanıtı ve preoperatif riski tespit etmede yeterli olmayabilir (43). Cihazların ucuz, taşınabilir, evlerde kullanılabilecek tiplerinin olması ve uygulama kolaylığı sağlamalarına karşın bu testin yapılması hasta ile kooperasyonun olmasını gerektirir. Kılavuzlarda 5 yaşından sonra spirometrik testlerin yapılabileceği belirtilse de, pratikte ancak 7 yaşından büyük çocuklarda gerekli kooperasyon sağlanabilmektedir. Derin, tam bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspiratuvar manevra esnasında, hava yolu ve akciğer hacimleri ölçülür. Ölçüm sırasında derin bir inspirasyon ile güçlü, hızlı ve üflemez duruma gelene kadar verilen derin bir ekspirasyon yapılmalıdır. Ekspirasyon süresi en az 6 saniye olmalı ve gerekirse 15 saniyeye kadar uzatılmalıdır. Öksürükle test kesilirse çocuk en az 20 dakika dinlendikten sonra test tekrarlanmalıdır. Bir defada 8 tekrardan fazlası önerilmez.

Spirometri hasta ayakta veya oturur pozisyonda iken yapılabilir. Öncesinde hastanın boyu, vücut ağırlığı ölçülür ve yaşıyla birlikte kaydedilir. Hastanın burnuna mandal takılır, hasta ağzına uygun tek kullanımlık ağızlığı dudakları arasına alıp sıkıca tutar, 4-5 defa normal tidal solunum yapar, ardından olabildiğince derin ve kuvvetli bir nefes alır ve hiç beklemeden hızlı ve kuvvetli bir şekilde nefes verir. Bu şekilde zorlayarak en az 6 saniye süreyle nefes vermeye devam eder. Yeterli sürede nefes verdikten sonra tekrar derin nefes alması sağlanarak test sonlandırılır. Doğru şekilde art arda yapılmış en az üç test içinden en yüksek değerlere sahip olan seçilir (44).

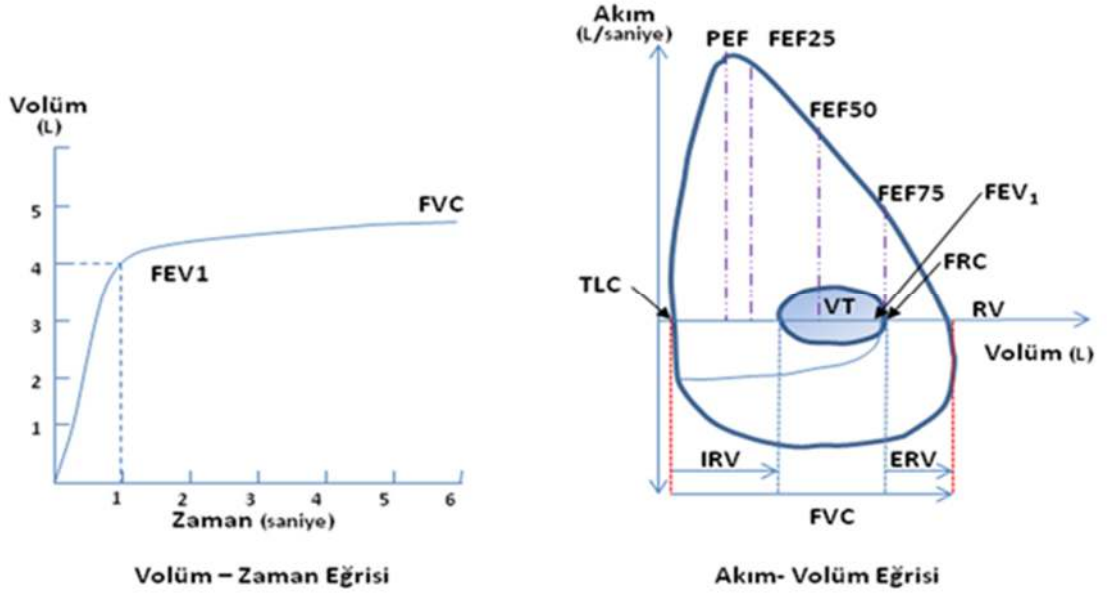
Çocuğun bu zorlu ekspiratuar manevraları başarı ile yapamaması, ağızlık etrafından hava kaçıışı, test sırasında konuşması veya ses çıkarması, uygulamada karşılaşılabilecek hatalardır ve bu durumların önüne geçilmelidir.

Akciğer fonksiyonları fizyolojik olarak dört hacimden oluşmaktadır. Ekspiratuar rezerv hacim (ERV), inspiratuar rezerv hacim (IRV), rezidüel hacim (RV) ve tidal hacim (TV). Dört hacmin toplamı total akciğer kapasitesini (TLC) verir. Basit spirometre ile zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV1), FEV1/FVC oranı, zorlu ekspirasyonun ortasındaki akım hızı (MEF25-75 veya MEF90), pik ekspiratuar akım hızı (PEFR), vital kapasite (VC), inspiratuar hacim (IV) ve ekspiratuar rezerv hacim (ERV) mutlak değerleri ölçülür ve aynı yaş, boy, ırk ve cinsiyetteki sağlıklı çocuk verilerinden elde edilen referans değerleriyle karşılaştırılarak % değerleri belirlenir (45,46). Ekspirasyonun sonunda akciğerlerde kalan hava (RV) spirometri ile ölçülemez. Bu nedenle, bir bileşen olarak RV içeren herhangi bir akciğer kapasitesi ölçümü, spirometri ile türetilmez.

FVC ölçümü için gereken manevralar, çok büyük oranda hastanın efor kapasitesi ve kooperasyonu ile ilgilidir. Bu nedenle teknisyenlerin hastayı çok iyi bir şekilde eğitmesi gerekmektedir. Ekspirasyonun en az 6 saniye olmasına özellikle dikkat edilmelidir (42).

**Vital Kapasite (VC);** akciğerlerde tam inspirasyon ve maksimum ekspirasyon arasında değişen hava hacmidir. Derin bir inspirasyondan sonra hem yavaş hem de kuvvetli bir ekshalasyonun hacmini ölçmek mümkündür. Zorlu vital kapasite ve yavaş vital kapasite normalde birbirine eşittir. Ancak hava yolu obstrüksiyonu olan çocuklarda kuvvetli ekshalasyonla hava yolu daralması olur ve akciğerde fazla hava birikimi nedeniyle rezidüel hacim artar. Böylece FVC azalır. Bu nedenle hava yolu obstrüksiyonu olan çocuklarda yavaş vital kapasite, zorlu vital kapasiteden fazladır. VC pnömoni, pulmoner ödem, atelektazi, akciğerde yer kaplayan lezyonlar, nöromüsküler hastalıklar, göğüs duvarı deformiteleri, santral sinir sistemi depresyonu, akciğer dokusunun cerrahi ile çıkarılması gibi restriktif akciğer hastalıklarında azalır. Bazen obstrüktif hastalıklarda da RV, TLC'den daha çok artacağı için azalabilir. Bu nedenle VC'deki bu azalmanın obstrüktif mi yoksa restriktif bir rahatsızlığa mı bağlı olduğunu anlamak için akciğer hacimlerinin ölçülmesi gerekir. Vital kapasite ile akciğer hacimlerinin de (RV, TLC) azalması restriktif hastalığı destekler.

**FVC**; Derin inspiriyumu takiben hızlı ve güçlü bir şekilde yapılan ekspirasyon sonrası çıkan hava hacmidir. Sağlıklı kişiler normal olarak akciğer hacimlerinin %80'ini 6 saniye ya da daha kısa sürede ekshale edebilir. Ağır obstrüksiyonu olan kişilerde bu süre 20 saniyeye kadar uzayabilir. FVC, mukus tıkaçları, kistik fibrozis, bronşektazi, astım, göğüs duvarı deformiteleri ile nöromusküler hastalıklar gibi obstrüktif ve restriktif hastalıklarda azalabilir. FVC manevrası sırasındaki hacim değişiklikleri, akım-hacim halkaları ile gösterilebilir. Bu halkada akım dikey eksende litre/saniye, hacim ise yatay eksende litre olarak gösterilir. (Şekil 1)



**Şekil 1:** Spirometri akım-hacim halkası

**FEV1**; Zorlu vital kapasite manevrasının başlangıcından itibaren birinci saniyede çıkarılan hava hacmidir. Genel olarak büyük hava yollarındaki kısıtlama hakkında bilgi verir. FEV1 /FVC oranının azalması (<%70) obstrüksiyonu, FEV1 ise obstrüksiyonun şiddetini gösterir (47). Bronkospazm, astım, mukus sekresyonu gibi obstrüktif hastalıkların yanı sıra akciğer fibrozisi, nöromusküler hastalıklar ve akciğerde yer kaplayan lezyon gibi restriktif durumlarda da azalır. (Tablo 4)

**MEF25-75;** Zorlu vital kapasite manevrasının %50'sindeki ortalama akım hızını gösterir. Orta ve küçük çaplı bronşlardaki obstrüksiyon hakkında bilgi verir. Obstrüktif hastalığın erken dönemlerinde azalmaya başlar. FEV1 /FVC oranının sınırda olduğu bir dönemde MEF25-75 hava yolu obstrüksiyonunu göstermede yardımcı olur (49). Restriktif hastalıkların derecesi arttıkça MEF25-75 değerinde de dolaylı azalmalar izlenebilir. (Tablo4)

**PEF;** Maksimum inspirasyonu takiben maksimum ekshalasyon manevrasıyla ölçülerek büyük hava yollarındaki obstrüksiyon hakkında bilgi verir. Genellikle FEV1 ölçümleriyle korelasyon gösterir. Hem erişkin hem de 5 yaşından büyük çocuklar için evde ölçüm yapılabilecek taşınabilir aletleri (pefmetre) mevcuttur. Uzun dönemli ölçümü, özellikle çocukluk çağı astımı takibinde çok yararlı bir göstergedir. Önceden bazal değerleri bilinen çocuklarda meydana gelebilecek değişikliklerin tespitinde faydalıdır (48). Pefmetre'nin isteğe bağlı kullanımı ayrıca astım tedavisi için NAEPP kılavuzlarına dahil edilmiştir (41).

**Tablo 4:** Spirometride obstrüktif ve restriktif paterndeki değişiklikler

Parametre	Obstrüksiyon	Restriktif
<b>FVC</b>	N veya ↓	↓ ↓ ↓
<b>FEV1</b>	↓↓↓	N veya ↓
<b>FEV1/FVC</b>	↓↓↓	N veya ↑
<b>PEF</b>	↓↓↓	N veya ↓
<b>MEF25-75</b>	↓↓↓	N veya ↓

### 3.2.2. İmpuls Osilometri

Çocukluk çağında pek çok solunum yolu hastalığı görülmektedir. Özellikle astım başta olmak üzere kronik solunum yolu hastalıklarının prevalansı tüm dünyada yüksek düzeydedir (50). Buna göre, çocuklarda akciğer fonksiyonunu doğru ölçen noninvaziv tekniklerin geliştirilmesi için önemli çabalar gösterilmiştir. Bu tekniklerin örnekleri arasında spirometri, pletismografi, interrupter tekniği, tidal solunum ölçümleri, çoklu nefes inert gaz arındırma tekniği, zorlu osilasyon tekniği (FOT) ve impulse osilometri (IOS) sayılabilir (51,52). Ancak kullanılan pek çok yöntem kooperasyon sorunu nedeniyle küçük çocuklarda yapılamamaktadır (53). Zorlu osilasyon tekniği (FOT), ölçümü yapılan kişinin yapmış olduğu normal, sakin, tidal solunumu sırasında hava yolu üzerinde yapılan mekanik ölçümlerinin genel adıdır. FOT ilk olarak 50 yıldan uzun bir süre önce Dubois ve arkadaşları tarafından belirlenmiş, konfigürasyon ve standardizasyonu uygulama açısından geliştirilmiştir (54).

İmpulse osilometri (IOS) bir tür zorlu osilasyon tekniğidir. FOT'un diğer teknikleri ölçüm sırasında sadece bir frekans kullanırken, IOS saniyede 5 kez düzenli bir kare dalga basıncı iletir, bu da ölçümler sırasında daha büyük bir örnek üretme ve sürekli bir frekans spektrumu yayan bir avantaj sunar. Bu avantajından dolayı solunum fonksiyonunun daha ayrıntılı değerlendirilmesini sağlayabilir.

IOS, akciğer fonksiyon bozukluğunu tanımlamak için yetişkinlerin yanı sıra okul öncesi çocuklarda da kullanılmıştır (52,55). Noninvazif, uygulanması kolay bir işlem olup, sadece pasif hasta iş birliğini gerektirmektedir (55).

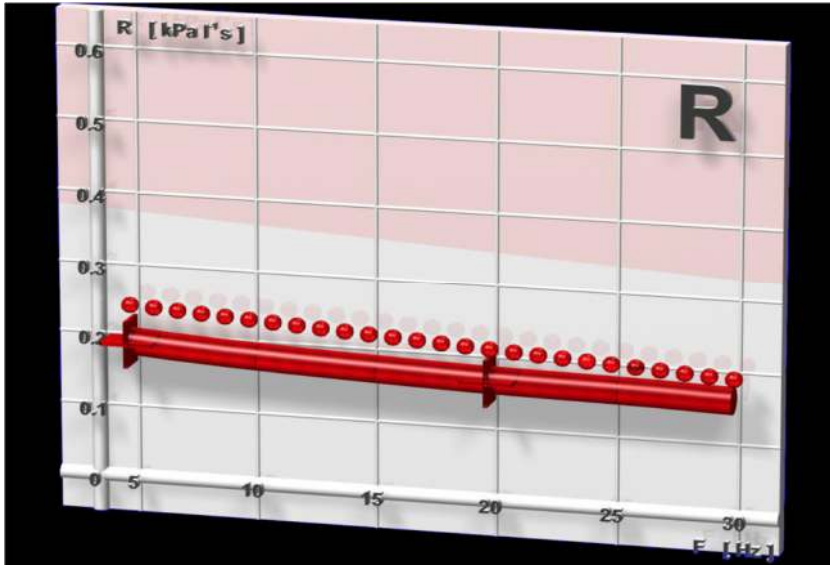
#### 3.2.2.1. İOS Çalışma Şekli

İOS aparatından çıkan küçük basınç dalgaları ağız, orofarinks, larinks, trakea, büyük ve küçük hava yollarına doğru ilerleyerek akciğer dokularında gerilme ve elastik genişlemeye neden olur. Basınç dalgalarının akciğerde yaptığı gerilme sonucu ters basınç oluşur ve geri dönüşte solunum sisteminin impedansını ( $Z_{rs}$ ) belirler.

Basınç salınımları, diğer tüm frekansların türetildiği, sabit (kare dalga) frekansta 5 Hz olarak uygulanır. Düşük frekanslı sinyaller (5 Hz) akciğer çevresine nüfuz ederken, yüksek frekanslı sinyaller (20 Hz) sadece proksimal hava yollarına ulaşır. Bunun nedeni, insan göğsünün boyut, şekil ve doku kompozisyonunun fiziksel özellikleridir. Hava yolu direnci, özellikle düşük frekanslarda, yaşla ters orantılı iken daha küçük çocuklar genellikle daha büyük çocuklara ve yetişkinlere göre daha yüksek havayolu direncine sahiptirler (56).

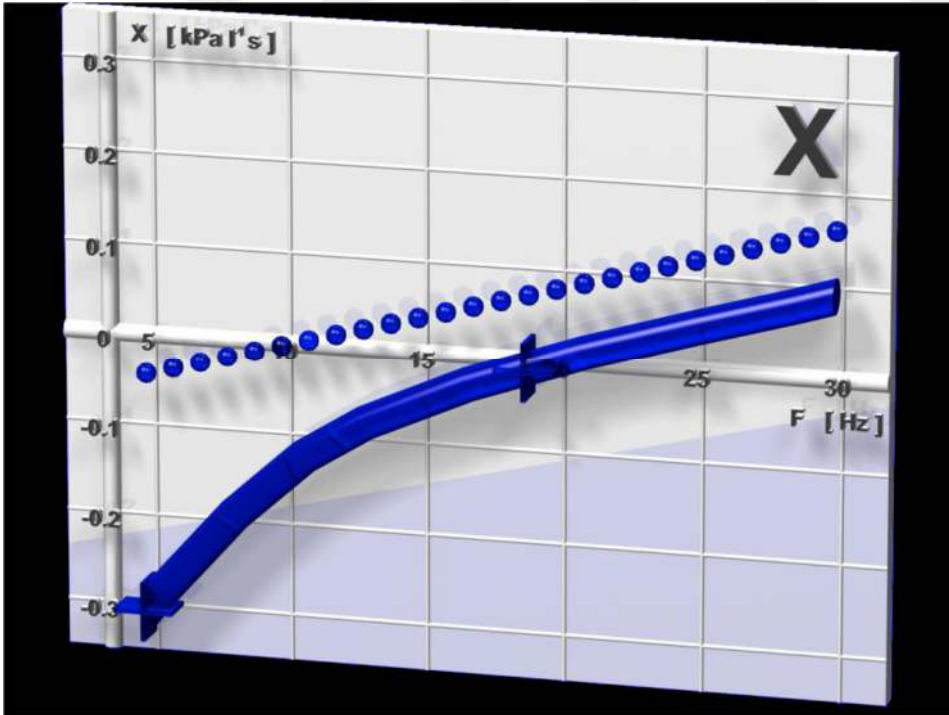
IOS; impedansı ( $Z_{rs}$ ) ölçer. İmpedansın bileşenleri, Rezistans ( $R_{res}$ ) ve reaktans ( $X_{res}$ )'tir (57).

**Rezistans (R):** Merkezi ve periferik hava yolu kalibresinin bir ölçüsüdür; orofarinks, larinks, trakea, büyük ve küçük hava yolları, akciğer ve göğüs duvarı dokusunun direncini içerir. IOS, hava yollarının ve akciğerin rezistansını (R) farklı frekanslarda ölçer ve basınç akım ile aynı fazda olduğu zaman (basınç dalgası herhangi bir recoil ile etkilenmeyen akciğer alanına girdiğinde) basınç ve akım sinyallerinden hesaplanır (53). Şekil 2'de normal rezistans grafiği gösterilmiştir.



Şekil 2: Normal rezistans grafiği

**Reaktans (X):** Karmaşık bir kavramdır ve basınç dalgalarının hava yolundaki hareketinden kaynaklanan hareketsizlik kuvvetlerini ve akciğer dokusunun elastik geri tepme özelliklerini içerir. Periferik hava yolu obstrüksiyonu ile düşük frekanslarda korele edilmiştir ve akım ile faz dışı basınçtan hesaplanmıştır (58). Düşük frekanslarda akciğer pasif olarak artar, yüksek uyum, az elastik geri tepme ve düşük reaktans vardır. Frekans arttıkça, pulmoner sisteme verilen enerji miktarı artar ve akciğerler aktif gerilmeden pasif distansiyona geçer. Bir balonun şişirilmesi ile benzer bir şekilde, küçük bir hava hacmi başlangıçta balonu herhangi bir geri tepme oluşturmadan şişirir. Ancak, balonun şişirildiği hava miktarının gerilmesine neden olacağı, daha fazla şişmeye karşı direnç üretmeye başlayacağı ve malzemedeki bu potansiyel enerjinin geri tepme üretebileceği belirgin bir nokta vardır. Akciğerlerde pasif sıkışmadan aktif gerilmeye geçişin frekansı, şişirme basıncı ve elastik geri tepmenin iptal edildiği ve sıfır değerine eşit bir reaktansa neden olduğu noktadır ve bu nokta rezonans frekansı (**Fres**) olarak adlandırılır ve göğüs büyüklüğünün ve doku kompozisyonunun fiziksel özelliklerine bağlıdır. Şekil 3 de normal reaktans grafiği verilmiştir.



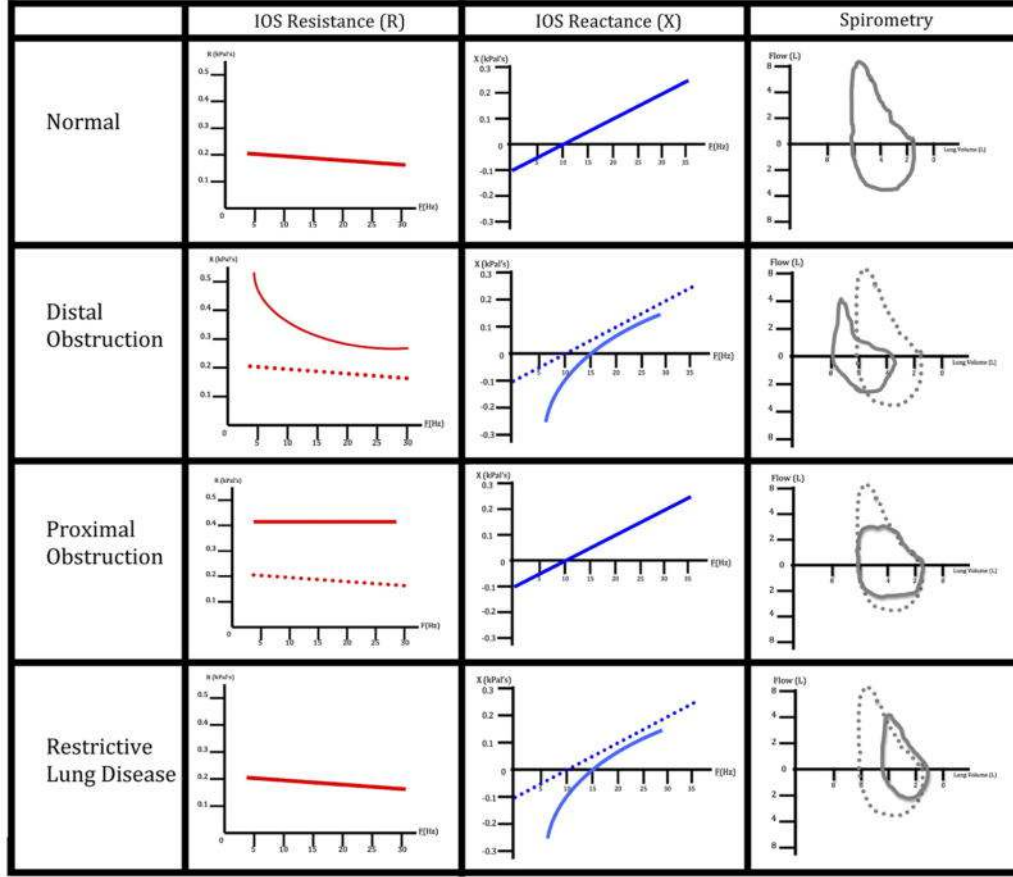
Şekil 3: Normal reaktans grafiği



**Reaktans Alanı (AX):** 5 Hz ile rezonans frekansı arasındaki reaktans eğrisinin altındaki alandır ve reaktans için bileşik bir indeksi yansıtır.

IOS, bir dizi frekansta impedansı ölçer (5–20 Hz). Direnç (R) ve reaktans (X), örneğin 5 Hz'de ölçüldüğünde, sırasıyla R5 ve X5 olarak adlandırılır. 5 Hz gibi düşük frekanslı salınımlar genellikle akciğerin periferik bölümlerine kadar iletilir ve böylece tüm pulmoner sistemin ölçümlerini elde eder. Bu nedenle, proksimal veya distal hava yolu tıkanıklığı oluştuğunda, R5 artabilir. 20 Hz gibi daha yüksek frekanslı salınımlar, daha proksimale sinyaller iletir ve esas olarak merkezi hava yolları ile ilgili bilgi sağlar. Merkezi hava yollarının tıkanıklığında R20 yüksek ölçülür.

Distal hava yolları ile sınırlı bir hastalıkta R5, R20 ye oranla daha fazla artacaktır. Bunun nedeni de proksimal hava yolu sisteminde meydana gelen direnç artışının (R20), sistemik dirençte (R5) meydana gelen değişikliğin ufak bir parçası olmasıdır. Bu ilişki **frekans bağımlı değişkenlik** olarak tanımlanırken, rezistans rutin olarak bir diferansiyel değişiklik olarak ölçülür (R5-R20). Distal tıkanıklık ayrıca reaktansta azalmaya neden olur, çünkü akciğer çevresinden sensöre dönen sinyal aynı daralmış hava yollarında ilerlemek zorundadır. Bu durumun tersine, proksimal hava yollarında izole kalan hastalık ise R5 ve R20'de eşdeğer bir artış olarak yansıtılır ve **frekanstan bağımsız değişim** olarak adlandırılır. Genel olarak yaş küçüldükçe R5 ile R20 arası fark (R5-R20) daha fazla olur (53). Şekil 4'de spirometri ile görülen modellere kıyasla IOS kullanılarak tanımlanabilecek farklı anormallik modelleri gösterilmiştir.

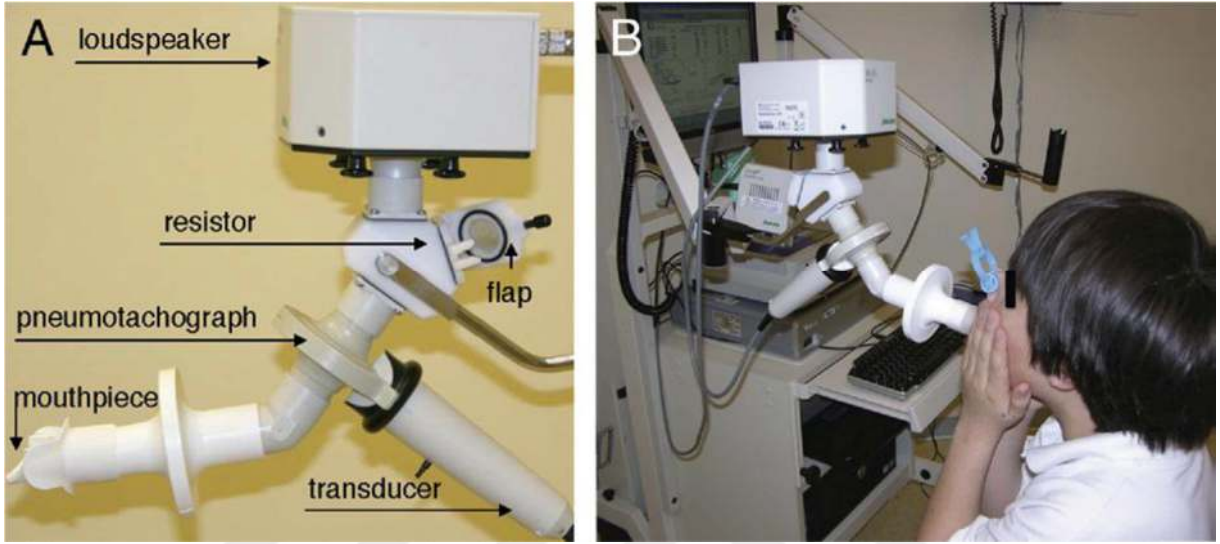


**Şekil 4:** Normal, obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı olan hastalarda IOS ve spirometrinin temsili grafikleri. Noktalı çizgiler normal taslağı gösterirken, düz çizgiler patolojik taslağı göstermektedir.

**Coherence:** Hava akımı ve basınç arasındaki bir korelasyon olup, belirli bir IOS çalışmasının güvenilirliğini yansıttığı düşünülmektedir. Akciğerlere ulaşan hava akımı ve yansıtıcı basınç dalgasının genliği arasında bir uyumsuzluk varsa, coherence düşük olacaktır. 30 saniyelik test süresince 120 örneklem alınır. Ölçümdeki kabul edilebilir tutarlılık değerleri 5 Hz'de 0.6 veya daha yüksek, 10 Hz' de, 0.8 veya daha büyüktür; (55,59) bununla birlikte, okul öncesi çocuklarda kabul edilebilir değerlerin kesin bir şekilde belirlenmesi sağlanamamıştır (57). Test hataları veya düşük coherence değerleri hastanın sakin olmamasına, düzensiz solunum veya hiperventilasyona, kaçaklara, burun klipsinin gevşek olmasına, yanaklara yeterince baskı uygulanmamasına, yutkunmaya, öksürmeye bağlı olabilir. Bu durumda ölçüm daha uzun süre yapılırsa kabul edilebilir coherence değeri azaltılmış olur. Çocuklarda IOS normal referans değerleri ayakta ölçülen boya göre yapılmıştır. Ayakta ölçülen boy en güçlü bağımsız değişken olarak kabul edilmiştir (60,61). Çoğu çalışma cinsiyet, yaş, ırk, etnisite ve vücut yüzey alanlarının IOS ile ölçülen solunum indeksleri üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığını göstermektedir (59,62), ancak referans değerlerin belirlenmesi adına daha da ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

### 3.2.2.2. IOS Cihazının Tanıtımı

IOS cihazının resmi aşağıda verilmiştir (Resim 1).



**RESİM 1: IOS CİHAZININ KOMPONENTLERİ:** **A:** Basınç sinyallerini gönderen hoparlör, rezistör, IOS cihazının kapağı, ağızlık kısmı, basınç ve akım dalgalarını geçiren ve ölçen pnömotograf ve transducer bölümleri görülmektedir (53). **B:** 8 yaşındaki erkek çocuk IOS testi yapmaktadır. Test oturur pozisyonda yapıyor, ölçüm sırasında burun klipsi kullanıyor ve yanaklara baskı yapıyor. Test sonuçlarının grafikleri bilgisayar ekranından izleniyor.

IOS aparatı, bir ölçüm başlığı, bir rezistör, bir pnömotograf, basınç ve akış transdüserleri ve bir bilgisayardan oluşur. Ölçüm başlığı bir y-adaptörüne bağlıdır ve basınç salınımları üreten bir hoparlör içerir. Y-adaptörünün alt kolunda ise bir pnömotograf bulunur. Pnömotograf takılı olan transdüser, toplam basıncı ve akımı ölçer. Sistem, farklı akış hızlarında 3 litrelik metal şırınga vasıtası ile kalibre edilir. Üretici firma tarafından sağlanan referans rezistans (2 cmH<sub>2</sub>O/L/sn) cihazı ile ölçümler için doğrulanır.

Cihazın kullanımında, öncelikle test prosedürü çocuğa anlatılmalıdır ve daha sonra test sırasında normal olarak nefes alması için bilgilendirilmelidir. Bu, aynı zamanda ölçüm hatalarını önlemeye de yardımcı olur (63). Çocuğun başı nötral ya da hafif ekstansiyon pozisyonunda tutulmalıdır (64,65). Burun klipsi ile burun kapatılıp pnömotakografin açık ucuna tutturulan tek kullanımlık ağızlık dudaklar ile sıkıca kavranmalıdır. Hijyeni sağlama amacıyla ağızlık ve pnömotakograf arasına bir bakteri filtresi yerleştirilir. Basınç salınımları uygulandığında genişleyen yanakların uyumunu kompanse etmek ve havanın akciğerlere iletilmesini sağlamak için hastanın veya kontrolcünün ellerinin doğrudan üzerlerine yerleştirilmesiyle yanakların sıkı bir şekilde desteklenmesi gerekir (66). Test ilk olarak kısa bir örnekleme periyodu ile başlar, düzenli solunumlar görüldüğünde kayıt alınır. Genel olarak, 30 saniyelik ölçüm gerçekleştirilir; bu aşamada reaktans ve rezistans ortalama değerlerinin 5 ila 20 Hz arasındaki frekanslarda hesaplandığı toplam 120 impuls üretilir. Üç ila beş ölçümün ortalaması alınır, analiz edilir ve grafiksel olarak görüntülenir.

### **3.2.2.3 IOS Klinik Uygulamaları**

IOS, astım (55) ve kistik fibrozis (70) gibi kronik akciğer hastalıklarında (69) tanı koymak, hastalığın şiddetini tespit etmek ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek için kullanılır (67,68). Bunun yanında IOS, pulmoner rezitans, rezistansın frekansa bağımlılığı ve pulmoner reaktansa bağlı olarak astım, kronik bronşit ve amfizemi ayırt etmede yardımcı olabilir (71). Ayrıca stabil astımlı bireylerde ve metakolin provokasyonu sırasında akciğer fonksiyonlarını belirlemek için kullanılmıştır (72). Bu amaçla, Pairon ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, metakolin provokasyon testi sırasında spirometri ile ölçülen FEV1 ile hava yolu rezistansı, rezonans frekansı ve rezistansın frekans bağımlı değişkenliği arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır (73). Acil serviste IOS, akciğer fonksiyonunu değerlendirmek ve zorlu ekspiratuar manevralar yapamayan astımlı, akut hastalığı olan çocukların tedavisine yanıtı değerlendirmek için kullanılabilir (63). IOS ayrıca astımlı çocukları taramak için epidemiyolojik çalışmalarda uygulanabilir ve mesleki olarak solunum yollarına zarar veren maddelere ve sigara dumanına maruz kalan erişkinlerde metakolin provakasyon testine bronşiyal yanıtı incelemek için de uygulanabilir (73,74).

IOS, obstrüktif uyku apne sendromunda üst hava yolu obstrüksiyonunun derecesini değerlendirmek, tıkanıklığı tedavi etmek için gereken optimal sürekli pozitif hava yolu basıncını belirlemek ve cerrahi müdahalenin ardından tıkanıklığın çözümünü tahmin etmek için de kullanılmıştır (75,76,77).

### 3.2.2.4 İOS'un Diğer Tekniklerle Karşılaştırılması

IOS'a ek olarak, akciğer fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için rutin olarak bir dizi teknik kullanılmaktadır. Bunlar, standart spirometre, vücut pletismografisi ve interrupter tekniği, ayrıca tidal solunum ölçümleri ve çoklu nefes inert gaz arındırma tekniklerini içerir (78,79,80).

Standart spirometri, okul çağındaki çocukların ve erişkinlerin akciğer fonksiyonlarının klinik değerlendirilmesinde temel yöntem olmaya devam etmektedir. Tekniği iyi bilinen bir testtir ve kolayca uygulanır, performans ve yorum ölçütleri standardize edilmiştir (81). Bununla birlikte, spirometriyi doğru bir şekilde gerçekleştirmek için gereken çaba ve beceri, spirometrinin okul öncesi çocuklarda doğru olarak yapılmasını zorlaştırmaktadır.

Okul öncesi dönemde standart spirometre ile karşılaştırıldığında, sadece pasif iş birliği gerektiren IOS, yapılmış birçok çalışmada, yayınlanmış performans standartları, yorumlama ve referans değerleri ile onaylanmıştır ve bu nedenle mükemmel bir alternatiftir (53,59,61,65)

Vücut pletismografisi, okul öncesi çocuklarda spesifik hava yolu rezistansını belirlemek için başarılı bir şekilde kullanılan bir diğer yöntemdir. Astımlı çocuklarda terapötik müdahalenin etkinliğini, bronkodilatör yanıtını, bronşial hiperreaktiviteyi belirlemede ve kistik fibrozisli bireylerde akciğer disfonksiyonunu değerlendirmede kullanılabilir (35,43,44,45,46,47).

Ölçümler sırasında çocuk kapalı bir kabinin içine oturtulur ve bir ağızlık veya yüz maskesi ve burun klipsleri kullanılarak bir pnömotakografiden nefes alır. Pulmoner hava yollarındaki akım ve kapalı kutudaki basınç değişimleri aynı anda bir akım ve basınç

transdüseri ile belirlenir. IOS'a benzer şekilde, vücut pletismografisi invaziv değildir, hasta ile pasif iş birliği gerektirir ve spontan tidal solunum sırasında yapılır. Bununla birlikte, pletismografi bazı çocuklar için zor olabilir, çünkü test sırasında kapalı bir kabinde oturmayı gerektirir. Ekipmanın büyüklüğü ve ithalatçı niteliği, birçok klinik ortamda da kullanımını sınırlamaktadır.

İnterrupter (Rint) tekniği, ağızdaki hava akışının geçici olarak (~ 100 milisaniye) kesilmesi sırasında meydana gelir ve bu arada alveolar basınç, ağız basıncı ile dengelenir. Spontan solunum sırasında bir kesintiden sonra ağız basıncındaki dinamik değişiklikler ölçülür ve solunum yolunun viskoelastik ve stres adaptasyon özellikleri ile ilgili hava yolu direnci hakkında bilgi verilir (57). Ayrıca, IOS'a benzer şekilde invaziv değildir, spontan tidal solunum sırasında yapılabilir ve sadece hasta tarafından pasif iş birliği gerektirir. Böylece akciğer fonksiyonunu belirlemek için değerli bir teknik haline gelmiştir. Hasta ölçüm sırasında dik oturur, yanaklarını destekler, burun klipsi giyer ve bir ağızlık veya yüz maskesiyle nefes alır. Yüz maskesi, sırasıyla, hava akışını ve basınç değişimlerini belirleyen bir akıöm ölçer ve bir basınç dönüştürücüsüne bağlanır. Bronkodilatatör tedavi alan ve metakolin provokasyon testi uygulanan astmatik çocuklarda yapılan çalışmalar IOS'un hava yolu kalibrasyonunu belirlemede daha duyarlı olduğunu göstermiştir (87,88).

Sonuç olarak, IOS noninvazif, kolay ve hızlı uygulanabilen, hasta ile pasif kooperasyon gerektiren, değerliliği kanıtlanmış ve okul öncesi çocuklarda akciğer hastalığının değerlendirilmesi için mükemmel bir seçimdir.

### 3.3. NEFROTİK SENDROM VE SOLUNUM FONKSİYONLARI

Solunum fonksiyon testi (SFT) özellikle astım, kistik fibrozis gibi çocukluk çağında sık görülen hava yolu hastalıklarının yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır (42). Bebeklerde ve küçük çocuklarda hava yolu hastalığının erken teşhisi ve uzun dönemde akciğer fonksiyonu ölçümleri ile erken müdahale prognozu iyileştirmektedir.

Akciğer fonksiyonlarını göstermeye yönelik yapılacak testler çocuğun yaşına göre değişkenlik gösterir. Günümüzde spirometri ilk seçilecek ve en sık tercih edilen yöntem olup, testin doğru sonuç verebilmesi için hastanın zorlu ekspiratuar manevralara uyum sağlaması gerekmektedir. Dolayısı ile küçük çocuklarda kullanımı zordur. 3-5 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada; 6 yaş altında henüz uygulanabilir bir test olarak kabul edilemeyeceği; ancak çok iyi denetim ile seçilmiş hastalarda bile %55 oranında testin doğru olarak yapılabildiği gösterilmiştir (6).

Nefrotik sendromun temel bulgusu olan ödeme bağlı olarak hastaların solunum fonksiyonları etkilenebilir. Bu konuda şu ana kadar NS'li çocukların solunum fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışma bulunmamakla birlikte, 2010 yılında Balaji ve arkadaşları son dönem böbrek yetmezliği olan nefrotik sendromlu, ortalama yaşı  $40 \pm 13$  olan 25 erişkin hastanın solunum fonksiyonları spirometri ile değerlendirilmiş ve hastaların spirometri parametrelerinden FVC%, FEV1%, FEV1/FVC%, MEF25-75% değerlerinin tamamının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (89). Çocukluk çağı NS populasyonunun büyük çoğunluğunu küçük yaş grubundaki çocukların oluşturduğunu göz önünde bulundurursak, spirometri yapamayan hastalarda zorlu osilasyon tekniklerinin ve IOS'un NS'li çocukların solunum fonksiyonlarını değerlendirilmek için yararlı olabileceği düşünülebilir.



## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından NS tanısı ile takipli, yaşları 3-18 yıl aralığındaki hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubu olarak ise aynı yaş grubunda solunum açısından hiçbir sorunu olmayan ve son 15 gün içerisinde ÜSYE geçirmemiş sağlıklı çocuklar alındı.

### 4.1. Çalışma Grubu

Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından düzenli takip edilen 3-18 yaş aralığındaki NS hastaları dahil edildi. Çalışma Haziran 2017 ve Mart 2018 tarihleri arasında yürütüldü.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- NS hastası olmak
- 3-18 yaş aralığında olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- NS hastası olmamak
- NS hastası olanlardan <3yaş, >18yaş olmak

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından NS tanısı ile takip edilen 3-18 yaş aralığındaki 55 NS tanılı hasta çalışmaya katılmayı kabul etti. Çalışmaya katılan 55 hastanın 11'i ilk atak, 21'i relaps, 23'ü de remisyon dönemindeydi.

Hastaların fizik muayeneleri yapıldı, boy, kilo ölçümleri yapıp kaydedildi, hastalık evreleri belirlendi, atak anındaki hastaların (ilk atak ve relaps) poliklinik başvurusu sırasında serum albümin, total kolesterol, LDL, trigliserit ve spot idrar protein/kreatinin değerlerine bakıldı ve sonrasında solunum fonksiyon testleri uygulandı. Spirometri ve İOS eş zamanlı yapılan hastaların önce İOS sonra spirometri ile solunum fonksiyonları değerlendirildi.

## 4.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu olarak 3-18 yaş arası solunum yolu hastalığı bulunmayan 40 çocuk alındı. Kontrol grubu Amerikan Toraks Derneği'nin çalışma ölçütlerine göre;

- Ailesinde veya kendisinde hışıltı ya da astım öyküsü olmayan
- Ailesinde veya kendisinde allerjik rinit ya da egzema bulunmayan
- Evinde sigara içilmeyen
- Obezite ve kas hastalığı olmayan
- Son 15 gündür üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmeyen sağlıklı çocuklardan seçildi.

Kontrol grubu; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Pediatri, Çocuk Nöroloji, Çocuk Endokrinoloji, Çocuk Nefroloji, Çocuk Gastroenteroloji polikliniklerine başvuru yapmış febril konvulziyon, diabetes mellitus, tiroidit, disfonksiyonel işeme, idrar yolu enfeksiyonu, fonksiyonel kabızlık tanılarıyla takipli olan hastalar ya da Sağlam Çocuk İzlem polikliniğinde izlenen sağlıklı çocuklardan oluşuyordu. Kontrol grubu hastalarının hiçbirinin solunumsal yakınması yoktu ve hepsinin büyüme gelişmeleri normaldi.

## 4.3. Solunum Fonksiyon Testleri

Tüm hastaların, her kontrolde fizik muayenesi yapıp, hastalık evresi belirlendi. Test öncesinde hastaların boy ve kiloları Desis marka boy-kilo ölçüm cihazı ile ölçüldü, doğum tarihi ve cinsiyet verileri ile birlikte İOS ölçümü yapan bilgisayara girişleri yapıldı. Solunum fonksiyon testleri, İOS (Jaeger Masterscreen, Würzburg, Germany) yöntemi ile solunum sisteminin input impedansı ölçülerek yapıldı. Testin yapıldığı her gün, pnömotograf 3 litrelik özel metal şırınga ile kalibre edildi. Bu işlem öncesinde higrometre ile oda ısısı ve nem kayıtları alete veri olarak girildi.

Solunum fonksiyon testi yapılmadan önce her çocuğa işlem ile ilgili bilgi verildi ve test sırasında normal şekilde nefes alıp vermesi söylendi. Çocuk rahat ve dik bir şekilde oturtulduktan sonra, boynunun nötral ya da hafif ekstansiyon pozisyonunda olmasına dikkat edilerek, burun klipsi ile burun delikleri kapatıldı ve ölçüm sırasında çene ve yanaklardan desteklendi. Hasta normal nefes alıp verdiği sırada test yapıldı.

Ölçüm alabilmek için ani değişikliklerin olmadığı 30 saniyelik düzenli bir solunum süreci yeterli kabul edildi. En az 3 ölçüm alınarak değerlendirme yapıldı ve en iyi test istatistiklere girildi.

R (5,10,15,20,5-20 Hz), X (5, 10, 15, 20 Hz), Z 5Hz (kPa/(L/s), Fres ((l/s) ve AX (kPa/L) ve R, X, Z değerlerinin yüzdeleri %R (5,10,15,20 Hz), %X (5,10,15,20 Hz) ve %Z (5Hz) kayıt edildi. Çıkan grafikte 'coherence' bölümünde 5 Hz de  $>0.6$ , 10 Hz de  $\geq 0.8$  ise test uygun kabul edildi.

Spirometriye uyum sağlayabilen 45 katılımcıya önce İOS yapıldı. Daha sonra Flowhandy ZAN100 cihazında spirometri ile solunum fonksiyon ölçümü yapıldı. Spirometri, hasta dik oturur pozisyonda iken burun klips ile kapatılarak yapıldı. Hastaların derin bir inspiriyum sonrası zorlu bir ekspiriyum ve ardından derin bir inspiriyum yaptıkları 3 ölçümden en iyi ölçüm cihaza kaydedildi. Spirometri ile ölçülen FEV1%, FVC%, FEV1/FVC, PEF% ve MEF25-75% değerleri kayıt edildi.

#### **4.4.İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz için *Statistical Package for Social Sciences Statistical Software* (SPSS) 23 bilgisayar programı kullanılarak verilerin kaydı yapıldı. Nonparametrik değişkenler için Mann-Whitney U testi ve Friedman testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Fisher's exact ve T test testleri kullanıldı (p değeri  $<0,05$  anlamlı kabul edildi).

## 5. BULGULAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyup çalışmaya katılmayı kabul eden 55 hasta, solunum fonksiyonlarını değerlendirmek üzere çalışmaya alındı. Hastaların tümü İOS'a yeterli kooperasyon gösterip, hepsinde 3 ölçüm yapılarak çalışma tamamlandı. 6 yaş ve daha büyük olan 44 hastaya eş zamanlı olarak spirometri de uygulandı ancak 30 hasta spirometriye uyum sağlayabilirdi. Kontrol grubundaki 6 yaş ve üzeri 28 hastanın ancak 15'i spirometriye uyum sağlayabilirken çalışmaya alınan 40 katılımcının tümü İOS'a yeterli kooperasyonu gösterip 3 ölçümü tamamladı.

Çalışmaya alınan 55 hastanın 27'si (%49,1) kız, 28'i (%50,9) erkekti. Hasta grubunun ortalama yaşı  $9,35 \pm 3,55$  yıl olarak saptandı. Hastaların boy ortalaması  $133,3 (\pm 21,62)$ cm, kilo ortalaması  $34,68 (\pm 17,92)$  kg bulundu. (Tablo 5)

**Tablo 5:** Kontrol ve çalışma grubunun antropometrik verileri

	Hasta	Kontrol
Sayı(n=)	55	40
Cinsiyet n (%)		
Kız	27(%49,1)	21(%52,5)
Erkek	28(%50,9)	19(%47,5)
Yaş (yıl) ( $\pm$ SD)	$9,35(\pm 3,75)$	$7,50(\pm 2,24)$
Boy (cm) ( $\pm$ SD)	$133,3(\pm 21,62)$	$125,63(\pm 13,84)$
Kilo (kg) ( $\pm$ SD)	$34,68(\pm 17,92)$	$26,18(\pm 8,07)$

Hasta grubu atak dönemindeki hastalar (ilk atak ve relaps) ve remisyon dönemindeki hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ataktaki 32 hastanın 15'i (%46,9) kız, 17'si (%53,1) erkekti. Ataktaki hastaların ortalama yaşı  $9,01 \pm 3,80$  yıl, boy ortalaması  $130,81 \pm 21,0$  cm, kilo ortalaması  $32,75 \pm 17,33$  kg olarak saptanırken, remisyon döneminde çalışmaya katılan 23 hastanın 12'si (%52,2) kız, 11'i(%47,8) erkekti.

Remisyondaki hastaların ortalama yaşı  $9,82 \pm 3,71$  yıl, boy ortalaması  $136,83 \pm 22,46$  cm, kilo ortalaması  $36,65 \pm 18,86$  kg bulundu. (Tablo 6)

**Tablo 6:**Atak ve remisyon dönemindeki hastaların antropometrik verileri

	<b>Atak dönemi</b>	<b>Remisyon</b>	<b>p değeri</b>
<b>Sayı(n=)</b>	32	23	
<b>Cinsiyet n(%)</b>			
<b>Kız</b>	15(%46,9)	12(%52,2)	>0,5
<b>Erkek</b>	17(%53,1)	11(%47,8)	>0,5
<b>Yaş (yıl)</b> (±SD)	9,01(±3,80)	9,82(±3,71)	>0,5
<b>Boy (cm)</b> (±SD)	130,81(±21,00)	136,83(±22,46)	>0,5
<b>Kilo(kg)</b> (±SD)	32,75(±17,33)	36,65(±18,86)	>0,5

Kontrol grubunu oluşturan 40 hastanın 21'i (%52,5) kız, 19'u (%47,5) erkekti. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $7,50 \pm 2,24$  yıl, boy ortalaması  $125,63 \pm 13,84$  cm, kilo ortalaması  $26,18 \pm 8,07$  kg olarak saptandı.

Ataktaki hastaların (ilk atak ve relaps) cinsiyet, yaş, kilo ve boy ortalamaları açısından remisyonadaki hastalarla ve kontrol grubu ile arasında farklılık saptanmazken, remisyonadaki hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında yaş ve kilo ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Tablo 7)

**Tablo 7:** Remisyon dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun antropometrik verileri

	<b>Remisyon</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p değeri</b>
<b>Sayı(n=)</b>	23	40	
<b>Cinsiyet n(%)</b>			
<b>Kız</b>	12(%52,2)	21(%52,5)	>0,5
<b>Erkek</b>	11(%47,8)	19(%47,5)	>0,5
<b>Yaş (yıl)</b> (±SD)	9,82(±3,71)	7,50(±2,24)	<b>0,019</b>
<b>Boy (cm)</b> (±SD)	136,83(±22,46)	125,63(±13,84)	0,063
<b>Kilo(kg)</b> (±SD)	36,65(±18,86)	26,18(±8,07)	<b>0,020</b>

Çalışmamızda 55 hasta ve 40 kontrol grubu olmak üzere toplam 95 çocuğun İOS ile 5-10-15-20Hz frekanslarında solunum fonksiyonları değerlendirildi; R, X, Fres, Z ve AX değerleri ölçüldü ve istatistiksel analizleri yapıldı. 30'u hasta ve 15'i kontrol olmak üzere 45 çocuğun ise spirometri ile FEV1%, FVC%, FEV1/FVC%, PEF% ve MEF25-75% değerleri belirlenerek istatistiksel analizi yapıldı.

İlk atak dönemindeki 11 hastanın ve relaps dönemindeki 21 hastanın IOS ile ölçülen tüm parametreleri arasında fark saptanmadı. (Tablo 8)

Rezistans, farklı frekanslarda (5-20Hz) basınç dalgaları kullanılarak dokuz farklı değerde hesaplandı (R5,%R5, R10,%R10, R15, %R15,R20,%R20, R5-20). Atak anındaki (11'i ilk atak, 21'i relaps döneminde) toplam 32 hastanın özellikle distal ve küçük hava yolları direncini gösteren %R5, %R10 değerleri ve periferik hava yolu obstrüksiyonunun hassas bir indeksi olan R5-20 değeri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. (Tablo 9)

Reaktans da farklı frekanslarda (5-20Hz) basınç dalgaları kullanılarak sekiz farklı değerde hesaplandı (X5, %X5, X10, %X10, X15, %X15, X20, %X20). Ataktaki hastaların distal hava yolu obstrüksiyonunda azalması beklenen IOS parametrelerinden X10 ve X15 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. (Tablo 9)

Empedans (Z) 5 Hz frekansındaki basınç dalgaları kullanılarak Z5 ve %Z5 şeklinde 2 farklı değerde hesaplandı. Uygulanan basınç dalgasının solunum sistemi boyunca ilerlemesi için gerekli olan güçlerin toplamı olan %Z5 değeri ataktaki hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. (Tablo 9)

5 Hz ile rezonans frekansı arasındaki reaktans eğrisinin altındaki alan olup reaktans için bileşik bir indeksi yansıtan reaktans alanı olarak tanımlanan AX değeri 5Hz frekansında ölçüldü ve ataktaki hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (Tablo 9)

IOS ile bakılan diğer parametrelerden Fres değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. (Tablo8,9,10)

Remisyon dönemindeki 23 hastanın IOS ile bakılan parametrelerinden X15 değeri dışında hiçbir parametrede kontrol grubuna göre farklılık saptanmadı. (Tablo 10)

**Tablo 8:** İlk atak ve relapstaki hastaların IOS sonuçları

IOS	İlk atak (n=11) Ortanca(IQR:25-75)	Relaps (n=21) Ortanca(IQR:25-75)	p değeri
<b>R5 (kPa/L/s)</b>	0,775 (0,574-0,836)	0,716 (0,492 - 0,851)	>0,5
<b>R5 %</b>	87,60 (79,10-112,30)	94,90 (85,55 - 111,65)	>0,5
<b>R10 (kPa/L/s)</b>	0,702 (0,577-0,732)	0,632 (0,454 - 0,733)	>0,5
<b>R10 %</b>	98,60 (82,90-113,10)	98,20 (84,30 - 114,65)	>0,5
<b>R15 (kPa/L/s)</b>	0,663 (0,559-0,700)	0,575 (0,406 - 0,707)	>0,5
<b>R15 %</b>	95,90 (79,60-117,20)	98,00 (87,65 - 110,10)	>0,5
<b>R20 (kPa/L/s)</b>	0,605 (0,540-0,674)	0,534 (0,387 - 0,704)	>0,5
<b>R20 %</b>	96,30 (79,20-122,10)	101,10 (88,30 - 110,55)	>0,5
<b>R (5-20) (kPa/L/s)</b>	0,146 (0,092-0,188)	0,135 (0,053 - 0,217)	>0,5
<b>X5 (kPa/L/s)</b>	-0,239 (-0,312- -0,171)	-0,204 (-0,294- -0,110)	>0,5
<b>X5 %</b>	101,10 (67,80-138,10)	84,30 (63,25 - 113,10)	>0,5
<b>X10 (kPa/L/s)</b>	-0,108 (-0,130- -0,059)	-0,067 (-0,155- -0,018)	>0,5
<b>X10 %</b>	106,60 (59,40- 193,20)	56,10 (18,05 - 171,45)	>0,5
<b>X15 (kPa/L/s)</b>	-0,060 (-0,097- 0,006)	-0,023(-0,120- 0,034)	>0,5
<b>X15 %</b>	46,30 (-20,0 - 74,0)	55,70 (-15,85- 187,15)	>0,5
<b>X20 (kPa/L/s)</b>	0,027 (-0,043- 0,069)	0,039 (-0,031 - 0,082)	>0,5
<b>X20 %</b>	60,20 (-97,60- 126,20)	71,40 (-54,55- 202,95)	>0,5
<b>Fres (1/s)</b>	18,71 (14,63- 22,41)	17,33 (11,53 - 21,64)	>0,5
<b>Z5 (kPa/L/s)</b>	0,803 (0,586- 0,891)	0,735 (0,512 - 0,899)	>0,5
<b>Z5 %</b>	90,60 (78,60 - 115,20)	92,10 (83,75 - 110,55)	>0,5
<b>AX (kPa/L)</b>	1,60 (0,78 - 2,34)	1,21 (0,33 - 2,51)	>0,5

**Tablo 9:** Atak dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun IOS sonuçları

<b>IOS</b>	<b>Atak dönemi (n=32)</b>	<b>Kontrol (n=40)</b>	<b>p değeri</b>
	<b>Ortanca(IQR:25-75)</b>	<b>Ortanca(IQR:25-75)</b>	
<b>R5 (kPa/L/s)</b>	0,721 (0,577 - 0,847)	0,671 (0,564- 0,758)	0,388
<b>R5 %</b>	94,55 (80,67 - 112,12)	85,40 (76,95 – 85,30)	<b>0,010</b>
<b>R10 (kPa/L/s)</b>	0,651 (0,556 – 0,731)	0,616 (0,545- 0,681)	>0,5
<b>R10 %</b>	98,40 (83,60 – 112,62)	90,60 (81,57- 96,85)	<b>0,038</b>
<b>R15 (kPa/L/s)</b>	0,612 (0,478 – 0,697)	0,598 (0,508- 0,668)	>0,5
<b>R15 %</b>	98,00 (85,07 – 111,50)	92,45 (75,50- 100,10)	0,176
<b>R20 (kPa/L/s)</b>	0,577 (0,422 - 0,671)	0,566 (0,485- 0,638)	>0,5
<b>R20 %</b>	98,70 (83,05 – 110,57)	94,35 (80,85- 100,80)	>0,5
<b>R (5-20) (kPa/L/s)</b>	0,140 (0,072 – 0,201)	0,094 (0,060- 0,148)	<b>0,028</b>
<b>X5 (kPa/L/s)</b>	-0,210 (-0,304 - -0,129)	-0,198 (-0,218- -0,152)	0,228
<b>X5 %</b>	89,65 (64,87 – 116,40)	77,00 (65,15- 98,95)	0,194
<b>X10 (kPa/L/s)</b>	-0,075 (0-,136 - -0,023)	-0,057(-0,084- -0,026)	<b>0,031</b>
<b>X10 %</b>	88,35 (21,55 - 175,67)	58,70 (26,40- 86,55)	0,207
<b>X15 (kPa/L/s)</b>	-0,044 (-0,108 - 0,027)	-0,017(-0,047- 0,025)	0,081
<b>X15 %</b>	55,55 (-16,42 - 139,32)	19,25 (-16,57- 40,87)	<b>0,031</b>
<b>X20 (kPa/L/s)</b>	0,037 (-0,034 - 0,077)	0,050 (0,027- 0,085)	0,084
<b>X20 %</b>	66,05 (-59,85 - 171,70)	84,60 (47,15 – 152,17)	0,291
<b>Fres (1/s)</b>	17,86 (12,06 – 22,07)	16,29 (13,14 – 18,15)	0,283
<b>Z5 (kPa/L/s)</b>	0,755 (0,592 – 0,894)	0,704(0,571- 0,807)	0,357
<b>Z5 %</b>	92,10 (79,87 – 114,17)	84,45 (78,67- 95,65)	<b>0,033</b>
<b>AX (kPa/L)</b>	1,27 (0,39 - 2,32)	0,70 (0,45 – 0,96)	<b>&lt;0,001</b>



**Tablo 10:** Remisyon dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun IOS sonuçları

IOS	Remisyon dönemi (n=23)	Kontrol (n=40)	p değeri
	Ortanca(IQR:25-75)	Ortanca(IQR:25-75)	
<b>R5 (kPa/L/s)</b>	0,615(0,497- 0,779)	0,671 (0,564- 0,758)	>0,5
<b>R5 %</b>	88,30 (82,60- 100,40)	85,40 (76,95 – 85,30)	>0,5
<b>R10 (kPa/L/s)</b>	0,566(0,446- 0,709)	0,616 (0,545- 0,681)	0,453
<b>R10 %</b>	94,40 (84,30- 100,10)	90,60 (81,57- 96,85)	>0,5
<b>R15 (kPa/L/s)</b>	0,566 (0,399 - 0,664)	0,598 (0,508- 0,668)	0,402
<b>R15 %</b>	91,20 (63,70- 128,40)	92,45 (75,50- 100,10)	>0,5
<b>R20 (kPa/L/s)</b>	0,539(0,375 – 0,606)	0,566 (0,485- 0,638)	0,362
<b>R20 %</b>	91,50 (83,20 – 112,70)	94,35 (80,85- 100,80)	>0,5
<b>R (5-20) (kPa/L/s)</b>	0,072 (0,022- 0,191)	0,094 (0,060- 0,148)	>0,5
<b>X5 (kPa/L/s)</b>	-0,196(-0,269- -0,115)	-0,198 (-0,218- -0,152)	>0,5
<b>X5 %</b>	90,60 (73,40 – 104,30)	77,00 (65,15- 98,95)	0,417
<b>X10 (kPa/L/s)</b>	-0,054(-0,117- -0,009)	-0,057(-0,084- -0,026)	>0,5
<b>X10 %</b>	62,20 (12,40 – 127,10)	58,70 (26,40- 86,55)	>0,5
<b>X15 (kPa/L/s)</b>	-0,007(-0,081- 0,040)	-0,017(-0,047- 0,025)	>0,5
<b>X15 %</b>	46,60 (-12,70- 99,60)	19,25 (-16,57- 40,87)	<b>0,035</b>
<b>X20 (kPa/L/s)</b>	0,047(0,005- 0,101)	0,050 (0,027- 0,085)	>0,5
<b>X20 %</b>	111,00 (12,70- 199,60)	84,60 (47,15 – 152,17)	0,471
<b>Fres (1/s)</b>	15,47 (10,61 – 19,78)	16,29 (13,14 – 18,15)	>0,5
<b>Z5 (kPa/L/s)</b>	0,652(0,509- 0,829)	0,704(0,571- 0,807)	>0,5
<b>Z5 %</b>	88,80 (80,90- 100,70)	84,45 (78,67- 95,65)	>0,5
<b>AX (kPa/L)</b>	0,65 (0,33- 1,55)	0,70 (0,45 – 0,96)	>0,5

Grupların spirometri değerleri karşılaştırıldığında, ilk atak ve relapstaki hastaların spirometri değerleri IOS değerlerinde olduğu gibi tüm parametrelerde anlamlı farklılık göstermezken, ataktaki hastaların spirometri parametrelerinden FEV1%, FEV1/FVC%, PEF% ve MEF25-75% değerleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. (Tablo 11,12).

**Tablo11:** İlk atak ve relapstaki hastaların spirometri sonuçları

Spirometri	İlk atak (n=5) Ortanca(IQR:25-75)	Relaps (n=12) Ortanca(IQR:25-75)	p değeri
FVC %	82 (58,5- 90)	85 (76- 107)	0,366
FEV1 %	91 (66- 96,5)	86,5 (75,2- 101)	>0,5
FEV1/FVC %	107 (105- 111,5)	105 (95,5- 106,7)	0,276
PEF %	73 (54,5- 81)	76 (66,5- 92,2)	>0,5
MEF25-75 %	93 (64- 94,5)	76 (21-115)	>0,5

**Tablo 12:** Atak dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun spirometri sonuçları

Spirometri	Atak dönemi (n=17) Ortanca(IQR:25-75)	Kontrol (n=15) Ortanca(IQR:25-75)	p değeri
FVC %	84 (78- 95,5)	94 (81- 98)	0,372
FEV1 %	91 (75,5- 99,5)	104 (92- 110)	<b>0,041</b>
FEV1/FVC %	105 (98- 108)	112 (108- 116)	<b>0,021</b>
PEF %	76 (64,5- 86,5)	103 (83- 110)	<b>0,005</b>
MEF25-75 %	86 (56- 100)	111 (104-124)	<b>0,001</b>

Remisyonadaki hastaların spirometri değerleri ile kontrol grubunun spirometri değerleri karşılaştırıldığında fark saptanmadı. (Tablo 13)

**Tablo 13:** Remisyon dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun spirometri sonuçları

Spirometri	Remisyon dönemi (n=13) Ortanca(IQR:25-75)	Kontrol (n=15) Ortanca(IQR:25-75)	p değeri
FVC %	84 (76,5- 102,5)	94 (81- 98)	>0,5
FEV1 %	93 (84- 111)	104 (92- 110)	>0,5
FEV1/FVC %	108 (103- 113)	112 (108- 116)	0,477
PEF %	75 (55-122)	103 (83- 110)	0,085
MEF25-75 %	94 (83-125)	111 (104-124)	>0,5

Çalışmamızda spirometri yapabilen hastaların spirometri sonuçları ile İOS sonuçlarının korelasyonu değerlendirildi. FEV1%, FVC%, FEV1/FVC%, PEF5 ve MEF25-75% değerleri azalırken R, Fres, Z5 ve AX değerlerinin yükseldiği; X değerlerinin ise spirometri değerleri ile doğru orantılı olarak düştüğü saptandı.

Eş zamanlı IOS ve spirometri yapabilen 45 katılımcının IOS ile spirometri parametrelerinin korelasyonunda, IOS parametrelerinden R5%, R10%, R15%, X10% ve X15% değerleri FEV1% ile istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon gösterirken, R5%, R5-20, X15%'in FEV1/FVC ile ilişkisi negatif korelasyon yönünden anlamlı bulundu. Diğer IOS parametrelerinden X10% değeri FVC ile negatif korele, AX, R5%, R10%, R5-20, X15 %, Fres ve Z5% değerleri MEF25-75 ile negatif korele bulunurken, X10, X15 değerlerinin ise MEF25-75 ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptandı. (Tablo14)

Spirometri ile ölçülen PEF% parametresi ile herhangi bir IOS parametresi arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. (Tablo14)

**Tablo 14: Spirometri değerleri ile impuls osilometri değerleri korelasyonu (n=45)**

	<b>FEV1%</b>	<b>FVC%</b>	<b>FEV1/FVC %</b>	<b>PEF%</b>	<b>MEF25-75 %</b>
<b>R5 (kPa/L/s)</b>					
r	-0,022	0,095	-0,086	0,025	-0,237
p	0,998	0,537	0,576	0,871	0,117
<b>R5 %</b>					
r	-0,347*	-0,168	-0,375*	-0,068	-0,442**
p	<b>0,019</b>	0,269	<b>0,011</b>	0,655	<b>0,002</b>
<b>R10 (kPa/L/s)</b>					
r	0,052	0,103	0,020	0,033	-0,140
p	0,734	0,501	0,895	0,831	0,358
<b>R10 %</b>					
r	-0,363*	-0,221	-0,289	-0,117	-0,388**
p	<b>0,014</b>	0,144	0,054	0,446	<b>0,009</b>
<b>R15 (kPa/L/s)</b>					
r	0,088	0,102	0,100	0,048	-0,062
p	0,565	0,506	0,511	0,754	0,684
<b>R15 %</b>					
r	-0,340*	-0,246	-0,196	-0,113	-0,285
p	<b>0,022</b>	0,103	0,196	0,461	0,058
<b>R20 (kPa/L/s)</b>					
r	0,089	0,082	0,137	0,028	-0,026
p	0,563	0,591	0,369	0,854	0,863
<b>R20 %</b>					
r	-0,281	-0,222	-0,123	-0,108	-0,201
p	0,062	0,143	0,422	0,480	0,185
<b>R (5-20)</b>					
r	-0,113	0,062	-0,325*	0,008	-0,384*
p	0,459	0,687	<b>0,029</b>	0,958	<b>0,009</b>
<b>X5 (kPa/L/s)</b>					
r	0,026	-0,069	0,124	0,078	0,244
p	0,866	0,654	0,418	0,609	0,107
<b>X5 %</b>					
r	-0,256	-0,173	-0,219	-0,084	-0,235
p	0,089	0,255	0,148	0,585	0,120
<b>X10 (kPa/L/s)</b>					
r	0,123	-0,026	0,276	0,059	0,363*
p	0,423	0,864	0,067	0,703	<b>0,014</b>
<b>X10 %</b>					
r	-0,396**	-0,441**	-0,022	-0,194	-0,264
p	<b>0,007</b>	<b>0,002</b>	0,888	0,201	0,079
<b>X15 (kPa/L/s)</b>					
r	0,105	-0,020	0,226	0,041	0,317*
p	0,493	0,899	0,136	0,788	<b>0,034</b>
<b>X15 %</b>					
r	-0,383**	-0,152	-0,520**	-0,183	-0,472**
p	<b>0,009</b>	0,320	<b>0,000</b>	0,229	<b>0,001</b>

	FEV1%	FVC%	FEV1/FVC %	PEF%	MEF25-75 %
<b>X20 (kPa/L/s)</b> r p	0,099 0,519	0,008 0,956	0,171 0,261	0,060 0,696	0,267 0,077
<b>X20 %</b> r p	0,033 0,828	-0,091 0,550	0,221 0,145	-0,062 0,687	0,201 0,186
<b>Fres (1/s)</b> r p	-0,159 0,297	-0,029 0,850	-0,237 0,117	-0,086 0,573	-0,348* <b>0,019</b>
<b>Z5 (kPa/L/s)</b> r p	-0,028 0,856	0,067 0,662	-0,095 0,533	-0,007 0,961	-0,254 0,092
<b>Z5 %</b> r p	-0,199 0,191	-0,043 0,781	-0,288 0,055	-0,099 0,519	-0,389** <b>0,008</b>
<b>AX (kPa/L)</b> r p	-0,207 0,172	-0,085 0,121	-0,264 0,079	-0,064 0,676	-0,375* <b>0,011</b>

## 6.TARTIŞMA

Nefrotik sendrom (NS) glomerüler filtrasyon bariyerinde geçirgenliğin artması sonucu oluşan nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve sıklıkla hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi ile karakterize bir klinik tablo olup çocukluk çağının sık görülen glomerüler hastalıklarındandır. Çocukluk çağında idiyopatik NS genellikle ödem ile kendini gösterir. NS’de tüm vucutta olduğu gibi, pulmoner boşlukta da artmış ödem riski mevcuttur. Başlangıçta periorbital bölgede yerleşen ödem ilerleyip şiddetli ve yaygın hale gelebilir. Jeneralize ödemin uzun süreli devam etmesi halinde gelişebilecek asit ve pulmoner ödem nedeni ile hastaların solunum fonksiyonları etkilenebilir.

Günümüzde solunum yolu problemlerini saptamaya yönelik kliniklerde en sık kullanılan ve ilk tercih durumunda olan spirometri daha çok 6 yaşından büyük çocuklarda uygulanabilmektedir.

Çalışmamız 3-18 yaş aralığındaki NS’li çocukların solunum fonksiyonlarını spirometri ve impuls osilometri yöntemleri ile değerlendirip, iki testin korelasyonuna bakılması ve küçük yaş grubunda IOS’un NS’li çocukların akciğer fonksiyon bozukluğunu saptayabilirliğinin değerlendirilmesi amacı ile yapıldı. NS’de hastalığın atak döneminde akciğer fonksiyonlarının etkilendiği saptanırken, bu durumun gösterilmesi için IOS’un güvenli ve çok küçük çocuklarda dahi uygulanabilecek pratik bir yöntem olduğu düşünüldü.

Çocukluk çağında hava yolu problemlerini saptamada, hastalık şiddetini belirleme ve hastalığın takibinde konvansiyonel spirometrik testler önemli bir yere sahiptir. Konvansiyonel spirometrinin doğru sonuç vermesi için, tekrarlanan zorlu ekspirasyon manevralarının yapılabilmesi, işlemin anlaşılması ve yeterli süre ile kooperasyonun sağlanması gerekmektedir. 3-5 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada; 6 yaş altında henüz uygulanabilir bir test olarak kabul edilemeyeceği; ancak çok iyi denetim ile seçilmiş hastalarda bile %55 oranında testin doğru olarak yapılabildiği gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda ise 6 yaşın altındaki 23 çocuğun hiçbiri spirometriye uyum sağlayamazken, IOS ile eş zamanlı spirometri yapmaya çalışılan, 6 yaş üzerindeki 72 çocuğun 45’i (%62,5) doğru olarak spirometri testini uygulayabildi.

Bu nedenle, özellikle küçük yaş grubundaki çocuklarda solunum yolu hastalıklarında akciğer fonksiyonlarını doğru ölçebilmek için yeni noninvaziv yöntemlerin geliştirilmesi adına çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Konvansiyonel spirometri dışında pletismografi, respiratuvar inductans pletismografi, Rint, zorlu osilasyon teknikleri gibi yöntemler ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ancak küçük çocuklarda uygulama sorunu nedeni ile çoğu kullanılamamaktadır.

Bu aşamada; minimal kooperasyon gerektiren, normal tidal solunum süresince solunum fonksiyonunu ölçebilen zorlu osilasyon tekniklerinin küçük çocuklarda kullanımı gündeme gelmiştir.

IOS, 50 yıl önce Dubois ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve akciğer mekaniğinin pasif ölçümüne izin veren zorlu osilasyon tekniklerinden biridir. Hastanın normal tidal solunumu sırasında ölçümler gerçekleştirilir ve hasta ile pasif iş birliği gerektiren bir işlem olduğu için özellikle spirometriye uyum sağlayamayan küçük çocuklarda kullanım avantajı sunar.

IOS'un başta astım olmak üzere küçük çocuklardaki hava yolu patolojilerini göstermede ve hastalık izlemine sağlamada etkili bir yöntem olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Shi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, hastalığı kontrol altına alınmış astımlı çocukların bazal spirometri ve IOS değerleri, hastaların alevlenme anında ölçülen spirometri ve IOS parametreleri ile karşılaştırılmıştır. İki grubun spirometrik değerleri FEV1/FVC%'deki küçük farklılık dışında benzerlik gösterirken, IOS ile bakılan parametrelerden R5 Hz, R5-20 Hz ve AX değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (90).

IOS çevresel zararlı maruziyetlerin akciğerler üzerindeki etkisini gösterme amaçlı olarak da çalışmalarda kullanılmıştır. Ülkemizde yapılan, geç preterm doğum hikayesi olan okul öncesi 3-7 yaş aralığındaki 90 çocuk ve 75 sağlıklı çocuğun katıldığı bir çalışmada çocukların solunum fonksiyonları IOS ile değerlendirilmiş, IOS parametrelerinden R5 Hz, R10 Hz, R5-20 ve Z5 Hz değerleri geç preterm doğan çocuklarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada geç preterm doğan çocuklar pasif sigara içiciliğine göre iki gruba ayrılmış olup, pasif sigara içiciliği olan grupta R5, R10, R15, R20, Z5 değerleri daha yüksek, X10 ve X15 değerleri daha düşük bulunmuştur (91).

Günümüzde şu ana kadar NS'li çocukların akciğer fonksiyonlarının IOS ya da spirometrik yöntemlerle değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Balaji ve arkadaşları 2010 yılında son dönem böbrek yetmezliği olan nefrotik sendromlu, ortalama yaşı  $40 \pm 13$  olan 25 erişkin hastanın solunum fonksiyonlarını spirometri ile değerlendirmiş ve hastaların spirometri parametrelerinden FVC%, FEV1%, FEV1/FVC %, MEF25-75 % değerlerinin tamamının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada hastaların bozulan solunum fonksiyonlarının pulmoner ödem ve üremiye bağlı olabileceği vurgulanmıştır (89).

Çalışmamızda 55 NS tanılı hasta ve 40 kontrol grubu olmak üzere toplam 95 çocuğun İOS ile 5-10-15-20Hz frekanslarında solunum fonksiyonları değerlendirildi; rezistans, reaktans, rezonans frekansı, impedans ve reaktans alanı ölçüldü. Atak dönemindeki hastaların R5%, R10%, R5-20Hz, X15%, Z5% ve AX değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek, X10 Hz ise kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Bu sonuçlar, NS li hastalardaki IOS verilerine göre pulmoner fonksiyonların etkilenmiş olduğunu göstermektedir.

Hava yollarında distal obstrüksiyona neden olan hastalıklarda rezistansta frekans-bağımlı bir artış görülmektedir. Çünkü R5 Hz gibi düşük frekanslarda basınç dalgaları akciğer periferine doğru yayılım gösterirken R20 Hz gibi yüksek frekanslarda daha proksimaldeki rezistans ölçülür. Reaktans ise distal obstrüksiyonlarda azalır; çünkü daralmış hava yolları nedeni ile proksimal hava yolları distal hava yolları gibi algılandığından sinyaller geri dönmektedir. Çalışmamızda atak dönemindeki hastaların kontrol grubuna göre R5 değerlerinin artışı R20 değerlerindeki artışa göre daha fazla saptanmış olup, R5'den R20'ye doğru fark giderek azalmıştır. Rezistans değerlerindeki bu frekans bağımlı artış distal hava yollarındaki obstrüksiyonu desteklemektedir.

Yüksek frekans salınımları, (R15,20Hz) ve (X15, X20Hz) merkezi hava yollarıyla ilgili bilgi sağlar. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun yüksek frekans salınımlı R ve X değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamış olup, bu veriler merkezi hava yolları ile ilgili bir etkilenmenin olmadığını desteklemektedir.



Çalışmamızda teste uyum sağlayabilecek çocukların solunum fonksiyonları spirometri ile de değerlendirilmiştir. Balaji ve arkadaşlarının yapmış oldukları erişkin popülasyonda son dönem böbrek yetmezlikli nefrotik sendromlu hastaların değerlendirildiği çalışmanın spirometri sonuçlarına benzer şekilde, atak dönemindeki hastaların FEV1%, FEV1/FVC%, PEF% ve MEF25-75% değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Spirometri parametreleri yorumlandığında IOS sonuçlarının yorumuna benzer şekilde atak dönemindeki hastaların distal, küçük hava yollarında obstruktif tipte bir solunum bozukluğunun olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda remisyon dönemindeki 23 hastanın IOS ile bakılan parametrelerden X15% değeri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken, diğer IOS parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde iki grubun spirometrik testleri karşılaştırıldığında tüm spirometrik parametrelerin gruplar arasında farklılık göstermediği görülmüştür. Remisyondaki hastaların kontrol grubundakilere benzer şekilde normal bulunan solunum fonksiyonlarının; tedavi ile düzelen intravasküler onkotik basınca ikincil dokudaki ödemin çözülüp normal fizyolojik duruma geri dönülmesine bağlı olduğu düşünüldü.

Literatürde IOS ve spirometri korelasyonunun değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Song TW ve arkadaşlarının 7 yaş üzerindeki astımlı çocuklar üzerindeki yapmış oldukları bir çalışmada spirometri parametrelerinden FEV1% ve PEF%'nin Z ve R5,10,20,35Hz ile, FVC'nin Z, R10,20,35 Hz ile korele olduğu gösterilirken, MEF25-75% parametresinin herhangi bir IOS parametresi ile korelasyonu gösterilememiştir (92).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Kistik Fibrozis (KF) tanılı ortalama yaşı  $7,75 \pm 3,55$  olan 49 hastanın akciğer fonksiyonları IOS ve spirometri ile değerlendirilmiş olup, IOS'un KF'li çocukların değişmiş akciğer fonksiyonlarını saptayabildiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada IOS ve spirometrinin korelasyonu da değerlendirilmiştir. R5, R10, X5, X10, X15, Fres, Z5 ve AX değerleriyle FEV1%, X10, X15, Fres ve AX ile FVC%, R5, X15, Fres, Z5 ve AX ile FEV1/FVC% arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, MEF25-75%'in IOS değerleri ile ilişkisinde R15 ve R20 haricindeki tüm değerlerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (93).

Bizim çalışmamızda da katılımcıların IOS ve spirometri parametreleri değerlendirilmiş olup, FEV1% 'nin R5%, R10%, R15%, X10% ve X15% değerleriyle korelasyon gösterdiği, FVC% ile X10% parametresinin korele olduğu, FEV1/FVC%'nin R5-20 ve X15% ile MEF 25-75%'nin R5%, R10%, R5-20, X15%, Z5%, Fres ve AX değerleri ile negatif yönde, X10 ve X15 değerleri ile ise pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur. PEF% değeri ile anlamlı ilişki gösteren IOS parametresi saptanmamıştır.

Çalışmamız NS'li çocukların solunum fonksiyonlarındaki değişiklikleri IOS yöntemi ile göstermiş olup, NS'li çocukların solunum fonksiyonları hakkında daha detaylı veriler sunabilmek ve solunum fonksiyon testlerinin NS'de hastalık takibindeki yerinin değerlendirilebilmesi için daha uzun süreli ve daha fazla hasta içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7.SONUÇLAR

7.1. Çalışmaya 3-18 yaş aralığında, çalışma kriterlerine uyan 55 NS'li hasta ve kontrol grubu olarak cinsiyet ve boy ortalaması olarak benzer, solunumsal açıdan sorunu olmayan 40 sağlıklı çocuk alındı.

7.2. Hasta grubu atak dönemindeki hastalar (ilk atak ve relaps) ve remisyon dönemindeki hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

7.3. Çalışmamızda 55 hasta ve 40 kontrol grubu olmak üzere toplam 95 çocuğun İOS ile 5-10-15-20 Hz frekanslarında solunum fonksiyonları değerlendirildi; rezistans, reaktans, rezonans frekansı, impedans ve reaktans alanı ölçüldü. 30'u hasta ve 15'i kontrol olmak üzere 45 çocuğun ise spirometri ile FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF ve MEF25-75 değerleri ölçüldü.

7.4. İlk atak dönemindeki 11 hastanın ve relaps dönemindeki 21 hastanın IOS ile ölçülen tüm parametreleri arasında fark saptanmadı.

7.5. Atak dönemindeki 32 hastanın IOS ile bakılan R5%, R10%, R5-20Hz, X15%, Z5% ve AX değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek, X10 Hz ise kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

7.6. Remisyon dönemindeki 23 hastanın IOS ile bakılan X15% değeri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken, diğer IOS parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

7.7. Hasta grubundaki 6 yaşından büyük 44 hastanın 30'u spirometriye uyum sağlayabilirken, kontrol grubundaki 6 yaşından büyük 28 çocuğun 15'i spirometriye uyum sağlayabildi. Çalışmaya katılan 6 yaşından küçük 23 çocuğun hiçbiri spirometriye uyum sağlayamadı.

7.8. Grupların spirometri değerleri karşılaştırıldığında, ilk atak ve relapstaki hastaların spirometri değerleri arasında IOS değerlerinde olduğu gibi tüm parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı.

**7.9.**Atak dönemindeki hastaların FEV1%, FEV1/FVC%, PEF% ve MEF25-75% değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunurken, FVC% değeri ise iki grup arasında eşit bulundu ( $p>0,05$ ). İki grup arasındaki FEV1%, FEV1/FVC%, PEF%, MEF25-75% değerleri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p<0,05$ ).

**7.10.**Remiyon dönemindeki hastaların FVC%, FEV1%, FEV1/FVC%, PEF% ve MEF25-75% değerleri kontrol grubu ile eşit bulundu ( $p>0,05$ ).

**7.11.** Spirometri değerleri ile impulse osilometri değerlerinin ilişkisine bakıldığında FEV1%, FEV1/FVC%, PEF% ve MEF25-75% değerleri azalırken R, Fres, Z5 ve AX değerlerinin yükseldiği; X değerlerinin ise spirometri değerleri ile doğru orantılı olarak düştüğü saptandı.

**7.12.** Daha çok küçük hava yollarını değerlendiren R5%, R10%, R15%, X10% ve X15% değerleriyle FEV1% arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. FVC% ile X10% arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ve FEV1/FVC% ile R5-20 ve X15% ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Herhangibir IOS parametresi PEF% ile anlamlı korelasyon göstermedi. MEF 25-75%'nin R5%, R10%, R5-20, X15%, Z5%, Fres ve AX değerleri ile negatif yönde korelasyon gösterdiği gözlenirken, X10 ve X15 değerleri ile ise pozitif yönde gösterdiği korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

## 8.ÖZET

### Giriş ve amaç

NS; ödem, hipoalbuminemi ve nefrotik düzeyde proteinüri ile karakterize, çocukluk çağında sık görülen glomerüler hastalıklardan biridir. NS’de plevral boşlukta artmış ödem riski vardır ve bu durum solunum sisteminin işlevselliğini etkileyebilir. Bu duruma bağlı gelişebilecek akciğer sorunlarını tespit etme amaçlı çeşitli solunum fonksiyon testleri kullanılabilir.

IOS; kolay uygulanabilen, küçük çocuklarda kullanılabilen, periferik ve santral hava yolu problemlerini gösterebilen yeni bir yöntemdir.

Çalışmamız, 3-18 yaş aralığındaki NS tanılı hastaların solunum fonksiyonlarının IOS ve spirometri yöntemleri ile değerlendirilmesini, spirometri ve IOS parametrelerinin birbirleri ile olan korelasyonunu ortaya koymayı ve yeni bir yöntem olan IOS’un mevcut standart yöntem olan spirometri aracılığıyla geçerlilik ve güvenilirliğini araştırmayı amaçlamaktadır.

### Gereç ve Yöntem

Kocaeli Üniversitesi Çocuk Nefroloji BD tarafından NS tanısı ile izlenen 3-18 yaş aralığındaki 55 hasta ile sağlıklı 40 çocuk çalışmaya alındı.

Hastaların 11’i ilk atakta, 21’i relapsta, 23’ü remisyundaydı. Tüm katılımcılara IOS uygulanabilirken, 30 hasta ve 15 sağlıklı çocuğa spirometri uygulandı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS-23 ile yapıldı.

### Bulgular

Hasta grubunda 55 (11’i ilk atak, 21’i relaps, 23’ü remisyon döneminde), kontrol grubunda 40 olmak üzere toplam 95 hasta çalışmaya alındı.

İlk atak ve relapstaki hastaların IOS ve spirometri parametreleri arasında fark saptanmadı. Atak anındaki (İlk atak ve relapstaki) hastaların IOS ile bakılan R değerleri (R5%, R10%, R5-20), AX ve Z5% değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken, X değerleri (X10 ve X15) kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Spirometri ile ölçülen değerlerden FEV1%, FEV1/FVC, PEF% ve MEF25-75% değerleri atak dönemindeki hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Remisyon dönemindeki hastalar ve sağlıklı kontrol grubundaki hastalar arasında X15% parametresi dışında diğer ölçümlerde farklılık saptanmadı.

IOS ile spirometri parametrelerinin korelasyonunda, R5%, R10%, R15%, X10% ve X15% FEV1% ile negatif korele, R5%, R5-20, X15% parametreleri FEV1/FVC ile negatif korele, X10% FVC ile negatif korele, AX, R5%, R10%, R5-20, Fres ve Z5% değerleri MEF25-75 ile negatif, X10, X15 ise MEF25-75 ile pozitif korele bulundu.

## **Sonuç**

Çalışmamızda IOS ve spirometri ile ölçülen solunum fonksiyonlarının NS'li hastalarda atak anında etkilendiği, akciğer sorununun distal ve küçük hava yollarında sınırlı olup, obstruktif karakterde olduğu, remisyonadaki hastalarda ise solunum fonksiyonlarının sağlıklı çocuklarla benzer olduğu görüldü. Remisyonadaki hastaların normal bulunansolunum fonksiyonlarının tedavi ile düzelen intravasküler onkotik basınca ikincil dokudaki ödemin çözülüp normal fizyolojik duruma geri dönülmesine bağlı olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak; NS'li olguların atak anında solunum fonksiyonlarının etkilendiği ve bu atak anındaki etkilenmeyi saptamada, özellikle küçük çocuklarda kolaylıkla uygulanabilen IOS'un değerli bir yöntem olduğu düşünüldü.

**Anahtar sözcükler:** nefrotik sendrom, solunum fonksiyonları, spirometri, impuls osilometri

## **9.İNGİLİZCE ÖZET**

### **ABSTRACT**

#### **Introduction and Aim**

NS is one of the most common glomerular diseases of childhood characterized by edema, hypoalbuminemia and proteinuria at the nephrotic range. In NS, there is a risk of increased edema in the pleural space, which may affect the functioning of the respiratory system. Various pulmonary function tests (PFT) can be used to detect any lung problems that may develop due to this condition.

IOS is a new method that can be used easily in small children and can show peripheral and central airway problems.

We aimed to evaluate the pulmonary function of patients with NS in the age range of 3 to 18 years with IOS and spirometry methods and to correlate the spirometry and IOS parameters with each other and to investigate the validity and reliability of the new method IOS through spirometry which is the current standard method.

#### **Materials and Methods**

Fifty-five children between the ages of 3-18 years old, followed with the diagnosis of NS at pediatric nephrology clinics of Kocaeli University were enrolled in the study together with 40 healthy children without any respiratory problems as the control group.

11 of the patients were in first attack, 21 were in relapse, 23 were in remission. IOS was performed by all patients and spirometry was performed by 30 patients and 15 healthy children.

The collected data were statistically analyzed with the SPSS23 program.

## **Results**

A total of 95 patients were enrolled in the study group, 55 (11 were in the first attack, 21 were relapse, 23 were in the remission period) and 40 in the control group.

There was no difference between IOS and spirometry parameters of the first attack and relapsed patients. The values of R (R5%, R10%, R5-20), AX and Z5% of the patients in the attack period were higher than those of the control group, while the X values (X10 and X15) were lower than the control group. When the results of spirometry were evaluated, FEV1%, FEV1/FVC, PEF% ve MEF25-75% were lower than the control group. There were no differences between the patients in the remission period and the patients in the healthy control group, except for the X15% parameter.

When the correlation between IOS and spirometry results were evaluated, FEV1% showed negative correlation with R5%, R10%, R15%, X10%, X15% results, FEV1/FVC% showed negative correlation with R5%, R5-20, X15% results, FVC% showed negative correlation with X10% result and MEF25-75% showed negative correlation with AX, R5%, R10%, R5-20, Fres, Z5% results and positive correlation with X10, X15 results.

## **Conclusions**

In our study, it was shown that pulmonary functions measured by IOS and spirometry were affected at the time of attack in NS patients. It was conceded that the lung problem was limited to the distal and small airways and had an obstructive character. Pulmonary functions was similar to healthy children in remission patients. It was thought that the parameters normally assessed for patients with remission may depend on treatments that result in oncotic pressure recovery, solving the edema of the tissue and returning to normal physiological condition.

In conclusion, pulmonary functions were affected during the attack period of NS cases, and IOS which can be a easily performed by small children was thought to be a valuable method in detecting this condition.

**Keywords:** nephrotic syndrome, pulmonary functions, spirometry, impulse oscillometry



## 10.EKLER

### EK 1. ÇOCUKLUK ÇAĞI NEFROTİK SENDROMLU HASTALARIN SOLUNUM FONKSİYONLARININ İMPULS OSİLOMETRİ VE SPİROMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

ÇALIŞMANIN ADI: 3-18 yaş aralığındaki Nefrotik Sendrom tanılı hastaların solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi

YÜRÜTÜCÜ: Dr. Fatih KILCI

	Evet	Hayır
Gönüllü Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırmada elde edilen biyolojik örneklerin madde 6'da belirtilen şartlarda gelecekte de kullanılmasına onay veriyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı?		

Gönüllü	Gönüllü ebeveyni:	Araştırmacı
İmza:	İmza:	İmza:
Adı / Soyadı:	Adı / Soyadı:	Adı / Soyadı:
Tarih:	Tarih:	Tarih:

## 11. KAYNAKLAR

1. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362: 629-39
2. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981;98(4):561-64.
3. Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.557-73.
4. Sinha A, Bagga A. Nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* 2012;79(8):1045-55.
5. Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Familial/sporadic glukokortikoid resistance: clinical phenotype and molecular mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1024: 168–181.
6. Salcedo JR, Thabet MA, Latta K, Chan JC. Nephrosis in childhood. *Nephron*, 1995;71(4):373–385.
7. El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, et al. Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1241.
8. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; 13:159.
9. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981; 98:561.

10. Valentini RP, Smoyer WE. Nephrotic syndrome. Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (editors). *Clinical Pediatric Nephrology*. 2nd Ed, London: Informa UK Ltd, 2007: 155–194.
11. Martin AN, Edelmann CM, Berstein J, Barnett H. The nephrotic syndrome. Edelmann CM (editors). *Pediatric Kidney Disease*. 2nd Ed, Boston: Little Brown and Company, 1992: 1274–1290.
12. Sorof JM, Hawkins EP, Brewer ED, Boydston II, Kale AS, Powell DR. Age and ethnicity affect the risk and outcome of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1998;12(9):764-8.
13. Priya Pais, Ellis D. Avner. Idiopathic Nephrotic Syndrome. In: Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Joseph W. St. Geme III, Nina F. Schor, Richard E. Behrman, editors. *Nelson Text Book of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company, 2016:527.1.
14. Ferrario F, Rastaldi MP. Histopathological atlas of renal diseases. Membranoproliferative glomerulonephritis. *J Nephrol*, 2004;17(4):483–486.
15. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int*, 2004;66(3):1199–1205.
16. Austin HA, Antonovych TT, MacKay K, Boumpas DT, Balow JE. Membranous nephropathy. *Ann Intern Med*, 1992;116(8):672
17. Kher KK, Schnaper HW, Makker SP. *Clinical Pediatric Nephrology*. Second Edition, 2006: 196–259.
18. Kalman S. Çocukluk çağında steroide dirençli nefrotik sendromda önemli bir neden: fokal segmental glomeruloskleroz ve tedavi yaklaşımları. *Klinik Pediatri* 2004; 3: 31–36.
19. Kaysen GA, Gambertoglio J, Felts J, Hutchinson FN. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients. *Kidney Int*, 1987; 31:1368-1376.
20. Geers AB, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ. Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984;38(3):170-3.

21. Dorhout Mees EJ, Geers AB, Koomans HA. Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: a controversial pathophysiological concept. *Nephron* 1984;36(4):201-11.
22. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, Badr KF, Schor N, Troy JL et al. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1983;71(1):91-103.
23. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Koomans HA. Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(2):323-31.
24. Thabet MA, Salcedo JR, Chan JC. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1993;7(5):559–566.
25. Chesney R. The changing face of childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 2004;66:1294–1302.
26. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology*. USA, Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 501-66
27. Holmberg C, Tryggvason K, Kestila MK, Jalanko HJ. Glomerular disease. In: *Pediatric Nephrology*, Avner E, Eds. 5th Edition, New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 501- 664
28. Cohen J, Harrington JT, Kassirer JP. Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome? *Kidney Int* 1983; 24: 561–575.
29. White RH, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1970; 1:1353.
30. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications *Pediatr Nephrol* 2014;29(7):1159-67
31. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatr Nephrol* 2000; 15 : 74-8.
32. Bagga A, Srivastava RN. Nephrotic syndrome. In: Srivastava RN, Bagga A, editors. *Pediatric Nephrology*. 4th ed. New Delhi: Jaypee; 2005 p. 159-200

33. Klahr S, Morrissey J. Progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (Suppl 1) : S3-S7.
34. Prescott WA Jr, Streetman DA, Streetman DS. The potential role of HMG-CoA reductase inhibitors in pediatric nephrotic syndrome. *Ann Pharmacother* 2004; 38 : 2105-14.
35. Morani KN, Khan KM, Ramzan A. Infection in children with nephrotic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003; 13 : 337-9.
36. Wu HM, Tang JL, Sha ZH, Cao L, Li YP. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2 : CD003964.
37. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:332.
38. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009; 124:747.
39. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:415.*
40. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. Interpretation of pulmonary function tests. A practical guide, 3rd ed, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2008.
41. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no. 08-4051) [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm) (Accessed on December 04, 2014).
42. Hilman BC, Allen JL: Clinical applications of pulmonary function testing in children and adolescents. In: Hilman BC. Ed: *Pediatric Respiratory Disease*, Philadelphia, 1993, WB, Saunders Comp, 98-107
43. Ruppel GL: *Manual of Pulmonary Function Testing*, St. Louis, 1998, Mosby.
44. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, et al. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1997;24:2S-8S.

45. Brusasco V, Crapo R, Viegi G; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J* 2005;26:1-2.
46. Crapo RO. The role of reference values in interpreting lung function tests. *Eur Respir J* 2004;24:41-2.
47. Castile RG, Davis SD. Pulmonary Function Testing in Children. In: Wilmott RW, Boat TF, Bush A, eds. *Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 8th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders:2012;211-233.
48. Lebowitz MD: The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory disease. *Pediatr Pulmonol* 1991;11:166-174
49. Klein RB, Fritz GK, Yeung A, et al. Spirometric patterns in childhood asthma: peak flow compared with other indices. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:372.
50. Foliaki S, Annesi-Maesano I, Daniel R, et al. Prevalence of symptoms of childhood asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in the Pacific: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Allergy. 2007;62:259–264.
51. Gerald LB, Sockrider MM, Grad R, et al. An official ATS workshop report: issues in screening for asthma in children. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:133–141
52. Neve V, Edme JL, Devos P, et al. Spirometry in 3–5-year-old children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:735–743.
53. Hirs D, Komarow, Ian A, Myles, Ashraf Uzzaman, Dean D, Metacalfe. Impulse oscillometry in the evaluation of disease of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:191-199.
54. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF, Jr .Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol* 1956;8:587–594.
55. Marotta A, Klinnert MD, Price MR, Larsen GL, Liu AH. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:317–322

56. Clement J, Dumoulin B, Gubbelmans R, Hendriks S, van de Woestijne KP. Reference values of total respiratory resistance and reactance between 4 and 26 Hz in children and adolescents aged 4–20 years. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1987;23:441–48
57. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1304–1345.
58. Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. In: Gosselink R, Stam H, editors. *Lung Function Testing: European Respiratory Society Monograph.* Vol. 31. Sheffield, UK: European Respiratory Society; 2005. Chapter 5.
59. Frei J, Jutla J, Kramer G, Hatzakis GE, Ducharme FM, Davis GM. Impulse oscillometry: reference values in children 100 to 150 cm in height and 3 to 10 years of age. *Chest.* 2005;128:1266–1273
60. Nowowiejska B, Tomalak W, Radlin J, Siergiejko G, Latawiec W, and Kaczmarek M. Transient Reference Values for Impulse Oscillometry for Children Aged 3–18 Years. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43:1193–1197.
61. Dencker M, Malmberg LP, Valind S, et al. Reference values for respiratory system impedance by using impulse oscillometry in children aged 2–11 years. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2006;26:247–250.[
62. Morgan W, Mansfield L, Wolf J, Souhrada JF. The measurement of total respiratory resistance in small children. *J Asthma.* 1982;19:233–240.
63. Ducharme FM, Davis GM. Measurement of respiratory resistance in the emergency department: feasibility in young children with acute asthma. *Chest.* 1997;111:1519–1525.
64. . Michels A, Decoster K, Derde L, Vleurinck C, Van de Woestijne KP. Influence of posture on lung volumes and impedance of respiratory system in healthy smokers and nonsmokers. *J Appl Physiol.* 1991;71:294–299.
65. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J.* 2003;22:1026–1041.



66. Desager KN, Cauberghs M, Naudts J, van de Woestijne KP. Influence of upper airway shunt on total respiratory impedance in infants. *J Appl Physiol.* 1999;87:902–909
67. Ortiz G, Menendez R. The effects of inhaled albuterol and salmeterol in 2- to 5-year-old asthmatic children as measured by impulse oscillometry. *J Asthma.* 2002;39:531–536.
68. Jartti T, Lehtinen P, Vanto T, et al. Efficacy of prednisolone in children hospitalized for recurrent wheezing. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:326–334.
69. Duiverman EJ, Den Boer JA, Roorda RJ, Rooyackers CM, Valstar M, Kerrebijn KF. Lung function and bronchial responsiveness measured by forced oscillometry after bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child.* 1988;63:727–732.
70. Gangell CL, Horak F, Jr, Patterson HJ, Sly PD, Stick SM, Hall GL. Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic. *Eur Respir J.* 2007;30:892–897.
71. Van Noord JA, Clement J, Van de Woestijne KP, Demedts M. Total respiratory resistance and reactance in patients with asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:922–927
72. Mansur AH, Manney S, Ayres JG. Methacholine-induced asthma symptoms correlate with impulse oscillometry but not spirometry. *Respir Med.* 2008;102:42–49.
73. Pairon JC, Iwatsubo Y, Hubert C, Lorino H, Nouaigui H, Gharbi R, et al. Measurement of bronchial responsiveness by forced oscillation technique in occupational epidemiology. *Eur Respir J.* 1994;7:484–489.
74. Boccaccino A, Peroni DG, Pietrobelli A, et al. Forced oscillometry is applicable to epidemiological settings to detect asthmatic children. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:170–173.
75. Liu H, Ni W, Zhao J, Xiong S, Xu Y, Zhang Z. The diagnosis value and its implication of impulse oscillometry in obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Tongji Med Univ.* 2000;20:280–282.

76. Badia JR, Farre RO, John Kimoff R, et al. Clinical application of the forced oscillation technique for CPAP titration in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1550–1554.
77. Lin CC, Lee KS, Chang KC, Wu KM, Chou CS. Effect of laser-assisted uvulopalatoplasty on oral airway resistance during wakefulness in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263:241–247.
78. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:619–623.
79. Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. *Chest.* 2005;128:355–362
80. Oswald-Mammosser M, Llerena C, Speich JP, Donata L, Lonsdorfer Measurements of respiratory system resistance by the interrupter technique in healthy and asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24:78–85.
81. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1107–1136.
82. Nielsen KG, Bisgaard H. Bronchodilation and bronchoprotection in asthmatic preschool children from formoterol administered by mechanically actuated dry-powder inhaler and spacer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:256–259.
83. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:187–190.
84. Morice AH, Waterhouse JC, Peers EM, Parry-Billings M. Use of whole-body plethysmography to compare bronchodilator inhaler efficacy. *Respiration.* 1998;65:120–124
85. Nielsen KG, Bisgaard H. Cold air challenge and specific airway resistance in preschool children. *Paediatr Respir Rev.* 2005;6:255–266.
86. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:249–256.

87. Delacourt C, Lorino H, Fuhrman C, et al. Comparison of the forced oscillation technique and the interrupter technique for assessing airway obstruction and its reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:965–972
88. Klug B, Bisgaard H. Measurement of lung function in awake 2–4-year-old asthmatic children during methacholine challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole-body plethysmography. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21:290–300.
89. P.V. Balaji, M.Thirumaran, S.Saravana Madhav. Negative Effects of Nephrotic Syndrome on Pulmonary Function Test Parameters. *Sch. J. App. Med. Sci.,* 2014; 2(3B):963-965
90. Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:718–23.
91. Er I, Gunlemez A, Uyan ZS, Aydogan M, Oruc M, Isik O, Arisoy AE, Turker G, Baydemir C, Gokalp AS. Evaluation of lung function on impulse oscillometry in preschool children born late preterm. *Pediatrics International* 2016;58:274-278.
92. Song TW, Kim KW, Kim ES, Kim KE, Sohn MH. Correlation between spirometry and impulse oscillometry in children with asthma. *Acta Paediatr.* 2008 Apr;97(4):520.
93. Sakarya A, Uyan ZS, Baydemir C, Anık Y, Erdem E, Gokdemir Y, Karadag B, Karakoc F, Ersu R. Evaluation of children with cystic fibrosis by impulse oscillometry when stable and at exacerbation. *Pediatric Pulmonology.* 2016: 51:1151–1158



