

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI NEFROTİK SENDROMLU
HASTALARDA VÜCUT SIVI HACMİNİN
BELİRLENMESİNDE BİYOELEKTRİK İMPEDANS ANALİZİ,
NT-PROBNP VE VENA KAVA İNFERİOR SONOGRAFİ
İNCELEMESİNİN ROLÜ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Hülya NALÇACIOĞLU

Samsun-2014

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI NEFROTİK SENDROMLU
HASTALARDA VÜCUT SIVI HACMİNİN
BELİRLENMESİNDE BİYOELEKTRİK İMPEDANS ANALİZİ,
NT-PROBNP VE VENA KAVA İNFERİOR SONOGRAFİ
İNCELEMESİNİN ROLÜ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Dr. Hülya NALÇACIOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ozan ÖZKAYA

Samsun-2014

TEŞEKKÜR

Çocuk Nefroloji yan dal eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile en iyi şekilde yetişmemi sağlayan, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, hekimliğin disiplin ve titiz çalışma esasına dayalı bir meslek olduğunu kavradığım iyi niyetini, anlayışını benden hiç esirgemeyen saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Ozan ÖZKAYA'ya

Tez çalışmamın ekokardiyografik değerlendirmelerini yoğun iş temposuna rağmen zaman ayırıp yapan Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Kemal BAYSAL'a ve Uzm. Dr. Candaş KAFALI'ya, tezimin materyallerinin çalışılmasındaki yardımlarından dolayı Biyokimya Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sn. Yrd. Doç. Dr. Bahattin AVCI'ya,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR'e ve bölümümüz tüm öğretim üyeleri ve pediatri asistanı arkadaşlarıma,

Yan dal eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutlu olduğum DoçDr Gürkan GENÇ'e ve her zaman desteğini gördüğüm çalışma arkadaşım, sevgili dostum Uz Dr Demet TEKCAN'a

Çocuk Nefroloji Departmanında birlikte çalıştığımız sekreterimiz Mukaddes KUL ve personelimiz Özgür AKPINAR başta olmak üzere çocuk kliniğinde çalışan tüm hemşire ve personel arkadaşlara,

En yoğun anlarımda yanımda olan sevgili AİLEME, canımdan çok sevdiğim oğlum EFE'ye

Bana her alanda ve her konuda destek olan hayat arkadaşım, sevgili eşim Varol NALÇACIOĞLU'na

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Hülya Nalçacıoğlu

ÇOCUKLUK ÇAĞI NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA VÜCUT SIVI HACMİNİN BELİRLENMESİNDE BİYOELEKTRİK İMPEDANS ANALİZİ, NT-PROBNP VE VENA KAVA İNFERİOR SONOGRAFİ İNCELEMESİNİN ROLÜ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Nefrotik sendromun başlıca temel klinik bulgusu olan ödemin oluşum mekanizması yıllardır önemli bir araştırma konusu olmuştur. Sodyum birikim mekanizmalarına ve intravasküler hacim durumlarına göre iki farklı teori öne çıkmıştır. Underfill teorisi, NS'da azalmış efektif kan hacmini savunurken, overfill teorisi ise artmış intravasküler hacim varlığını öne sürmektedir. Ödem tedavisi bu iki teoriden hangisinin olduğuna göre farklılık göstermesi nedeniyle önemlidir. Bu nedenle ödem patogenezini açıklayabilmek için birçok deneysel çalışma ile birlikte hastaların hacim durumunu tespit etmeye yönelik klinik çalışmalar yapılmıştır. Biz de bu çalışmada NS hastalarının hacim durumlarını farklı yöntemler kullanarak belirlemeyi ve farklı hastalık gruplarında hacim durumunu belirlemek için kullanılan BİA'nın NS'lu hastalarda kullanılabilir olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Eylül 2012 ile Ekim 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesine başvuran yeni tanı ya da relaps NS tanısı konulan 19 hasta, kontrol grubu olarak hasta grubu ile yaş, cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklı olmayan 25 sağlıklı çocuk alındı. Çalışmaya alınan tüm olguların fizik muayene bulguları kaydedildikten sonra vücut sıvılarını değerlendirmek için BİA, Ekokardiyografi ile İVKÇ ve sol atriyum çapı ölçümleri, NT-proBNP ve laboratuvar değerleri (serum sodyum, kreatinin, albumin, spot idrar sodyum, kreatinin, protein, serum aldosteronu ve plazma renin aktivitesi) çalışıldı. Hastalara ilk değerlendirmenin ardından prednisolon tedavisi başlandı. Remisyon döneminde, fizik muayene, laboratuvar, BİA, Ekokardiyografik değerlendirme ve NT- proBNP düzeyleri tekrarlandı. Buna göre çalışma grubu Grup I: Yeni tanı NS ya da relaps NS tanılı hasta grubu (Ia: İlk başvuru, atak dönemi, Ib: Tedavi başladıktan sonra ki remisyon dönemi), Grup II: Sağlıklı gönüllüler (kontrol) olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 19 nefrotik sendromlu hasta (11'i erkek, yaş ortalaması $5,1 \pm 2,53$ yıl) ve 25 sağlıklı kontrol grubu (9'u erkek, yaş ortalaması $5,98 \pm 2,84$ yıl) alındı. Hasta ve kontrol grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark

bulunmadı. NS hastalarımızda başvuru anında klinik olarak taşikardi, periferik dolaşım bozukluğu, karın ağrısı ve hipotansiyon gibi hipovolemi bulguları saptanmadı. Grup Ia hastalarının % 42'sinde hipertansiyon tespit edildi ve grup II'ye göre anlamlı yüksek saptandı. NS hastalarımızda atakta ölçülen renin, aldosteron, VKİ indeksi ve sol atriyum çapları kontrol grupla arasında anlamlı fark saptanmadı. VKİ inspiyum çapı ve VKKİ'i atak döneminde kontrol gruba göre anlamlı düşük saptanırken, remisyon döneminde değişmediği görüldü. Vücut sıvı hacmini gösteren BİA parametrelerine göre; NS hasta grubunda HİS'da değişiklik olmadan HDS'nin artışına bağlı TVS'nun kontrol gruba göre anlamlı yüksek saptandı. NT-proBNP değerleri atakta başvuran hastalarımızda yüksek olup remisyon döneminde anlamlı azalma tespit edildi.

Sonuç olarak, bulgularımız NS'lu çocuk hastalarda TVS artmış olmasına rağmen intravasküler hacmin normal olduğunu göstermektedir. NS hastalarının ödem tedavisinde bu durumun göz önüne alınarak tedavinin planlanmasının daha uygun olacağı görüşündeyiz. Ayrıca farklı hastalık gruplarında hidrasyon durumunun tespitinde kullanılan BİA, NS'lu çocuk hastalarda da kolay uygulanabilir, pratik bir yöntem olması nedeniyle rutin klinik kullanım için uygun bir yöntem olabilir. Bu anlamda geniş sağlıklı çocuk popülasyon çalışmaları ile BİA'nın çocuklardaki normal değerlerinin belirlenmesi nefrotik sendromlu çocukların hacim durumlarını değerlendirmek için BİA'nın güvenilir bir belirteç olarak da kullanımını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nefrotik Sendrom, BİA, NT-Probnp, Vena Kava İnfierior Çapı

THE ROLE OF BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS, NT-PROBNP AND INFERIOR VENA CAVA SONOGRAPHY IN THE ASSESSMENT OF BODY FLUID VOLUME IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

Abstract

Purpose: Edema which is a major clinical symptom of nephrotic syndrome has been an important research topic for years. There are two different edema formation theories according to sodium accumulation and intravascular volume mechanisms. While the underfill theory; defending the diminished effective blood volume, overfill theory is suggesting increased intravascular volume. Since the treatment plan differ according to the mechanism it is important to determine the mechanism of edema. To explain the mechanism of edema, various experimental and clinical researchs to enlighten the patient's volume had been designed.

In this study, we aimed to determine the volume situations of children with nephrotic syndrome by using different techniques and to evaluate the utility of BIA, applied in many different diseases, in children with NS.

Methods: 19 patients referred to Pediatric Nephrology Department between September 2012 and October 2013 who were diagnosed as NS recently or followed as relapsed NS were enrolled into the study. The control group was composed of 25 aged and sex matched children. All patients' physical examination datas were recorded, BIA, echocardiography, IVC diameter, left atrium diameter, NT-proBNP and laboratory values of blood sodium, creatinine, albumin, spot urine sodium, creatinine, protein, blood aldosterone and plasma renin activity were studied. Patients were treated with prednisolone after the first evaluation. In the remission period, physical examination, laboratory testing, BIA, echocardiography and NT proBNP were repeated. Two groups were determined; group 1; newly diagnosed or relapsed NS patients (1a: first appeal, attackphase, 1b: remission phase after treatment was started), group 2; healthy volunteers (control).

Results: Nineteen patients with nephrotic syndrome (11 male, mean age: $7.0 \pm 2,5$ years) and 25 healthy controls (9 male, mean age: $6.4 \pm 3,5$ years) were enrolled in the study.

There was no difference in the age and gender between the patient groups and the controls.

At the first examination in NS patients, there were no clinical findings of hypovolemia such as; tachycardia, abdominal pain, hypotension or peripheral circulatory disorder signs. Hypertension was identified %42 of group 1a patients compared to group 2 which was statistically significant. The values of renin, aldosterone, VCI index and left atrium diameter between NS patients in attack and control group were not statistically different. VCI inspiratory diameter and VCCI were significantly lower in the attack period patients while remains same in there mission period. According to the BIA parameters demonstrating body fluid volume; in NS patients, TBW was significantly higher than the control group related to increased ECW without ICW change. NT proBNP values were increased in the attack period and significant decrease was determined in remission period.

As a result; our findings revealed that although TBW is increased, intravascular volume remains normal in pediatric NS cases. We think that these findings should be considered while planning the treatment of edema in NS patients. Further studies with large patient population using different methods are needed to clarify the edema mechanism in children with NS. BIA, used for evaluation of hydration status of patients in several diseases, seems to be reliable, easy and practical tool in children with NS. In this regard, studies with large healthy children population determining the normative data of BIA in children will help to determine the extent to which BIA used as a reliable marker for volum estatus in children with NS.

Keywords: Nephrotic syndrome, BIA, NT-proBNP, Inferior vena cava diameter

KISALTMALAR

NS: Nefrotik Sendrom

İNS: İdiyopatik Nefrotik Sendrom

MDNS: Minimal Değişiklik Nefrotik Sendrom

RAA: Renin-Anjiotensin-Aldosteron

SSS: Sempatik Sinir Sistemi

ADH: Antidiüretik Hormon

ANP: Atrial Natriüretik Peptid

DEXA: Dual-Enerji X-ışını Absorpsiyometre

BİA: Biyoimpedans Analiz

İVKÇ: İnferiör Vena Kava Çapı

İVKKİ: İnferiör Vena Kava Kollabsibilite İndeksi

NT-proBNP: N terminal probrain natriüretik peptid

BNP: Brain Natriüretik Peptid

FSGS: Fokal Segmental Glomeruloskleroz

MDH: Minimal Değişiklik Hastalığı

GBM: Glomerül Bazal Membran

ANP: Atrial Natriüretik Peptid

SD: Slit Diyafram

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

PAN: Puromycin Aminonükleosid

KISALTMALAR (Devamı)

NHE3: Na⁺-H⁺ Tutucu Pompa Tip 3

ENAC: Epitelyal Sodyum Kanalı

TVS: Toplam Vücut Sıvısı

HİS: Hücre İçi Sıvı

HDS: Hücre Dışı Sıvı

USG: Ultrasonografi

FeNa: Fraksiyone Sodyumun Atılımı

NP: Natriüretik Peptid

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II-III
ABSTRACT.....	IV-V
KISALTMALAR.....	VI-VII
İÇİNDEKİLER.....	VIII-IX
TABLolar.....	X
ŞEKİLLER.....	XI-XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Nefrotik Sendrom	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyoloji.....	4
2.1.3. İdyopatik Nefrotik Sendrom.....	6
2.1.4. Patogenez.....	6
2.1.5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları	8
2.1.6. Tedavi	9
2.2. Ödem Patofizyolojisi.....	11
2.2.1 Hipoalbuminemi.....	11
2.2.2.Eksik Dolma (Underfill) Hipotezi	12
2.2.3.Aşırı Dolma (Overfill) Hipotezi	15
2.2.4 Nefrotik Sendromda Vücut Sıvı Durumunun Değerlendirilmesi.....	18
2.3.Toplam Vücut Sıvısı Ölçümü.....	19
2.3.1 Vücut Bileşiminin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler.....	20
2.3.1.1.Nötron Aktivasyon Analizi.....	21
2.3.1.2.Dilüsyon yöntemler.....	21
2.3.1.3. Su Altı Ağırlık Ölçümü (Hidrodansitometre).....	21
2.3.1.4. Toplam vücut elektrik geçirgenliği (TOBEC).....	21
2.3.1.5. Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi.....	22
2.3.1.6.Görüntüleme Teknikleri	22

2.3.1.7. Dual enerji absorpsiyonu ölçülmesi (DEXA).....	22
2.4 Vücut Sıvı Hacminin Değerlendirilmesi.....	23
2.4.1. Biyoelektrik İmpedans Analiz Yöntemi.....	24
2.4.2. İnfirior Vena Kava Çapı	31
2.4.3. Biyomarker ---Natriüretikpeptidler.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇLAR.....	83
7.KAYNAKLAR.....	84

TABLO DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Çocukluk Çağı Nefrotik Sendromun Birincil ve İkincil Nedenleri.....	5
Tablo 2. Vücutta Sabit Ve Değişken Sıvı Hacimlerinin Tespit Yöntemleri.....	23
Tablo 3. Hücre Dışı Sıvı Değerlendirme Yöntemleri ve Karşılaştırılması.....	24
Tablo 4. Natriüretik peptidlerin özellikleri.....	34
Tablo 5. BCM'in ölçtüğü parametreler.....	43
Tablo 6. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri.....	48
Tablo 7. Gruplar Arası Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	52
Tablo 8. Gruplar arası NT- proBNP değerlerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 9. Gruplar arası Ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması.....	57
Tablo 10. Grupların BİA ölçümleri ve karşılaştırılması.....	60
Tablo11a. Grup Ia'nınBİA ölçümlerinin biyokimyasal parametreler, NT-proBNP... Ekokardiyografik ölçümleri arasındaki korelasyon	65
Tablo 11b. Grup Ia'nınNT-proBNP değerleri ile laboratuvar değerleri..... ve ekokardiyografik ölçümleri arasındaki korelasyonlar	65
Tablo 12a. Grup Ib'inBİA ölçümlerinin, biyokimyasal parametreler,..... NT-proBNP ve Ekokardiyografik ölçümleri arasındaki korelasyonlar	68
Tablo 12b. Grup Ib'nin NT-proBNP değerleri ile Ekokardiyografik..... ölçümleri arasındaki korelasyonlar	68
Tablo 13a. Grup II 'ninBİA ölçümlerinin, biyokimyasal parametreler..... NT-proBNP ve Ekokardiyografik ölçümleri arasındaki korelasyonlar	70
Tablo 13b. Grup II'nin NT-proBNP değerleri ile Ekokardiyografik..... ölçümleri arasındaki korelasyonlar	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Glomerüler filtrasyon bariyeri (şematik ve elektron mikroskopik görüntüsü)...	7
Şekil 2. Kapiller duvarda sıvı hareketini kontrol eden starling dengesi	12
Şekil 3: NS'da Sodyum Tutulumunun Nedeni: Klasik ya da eksik dolma hipotezi.....	14
Şekil 4: NS'da Sodyum Tutulumunun Nedeni: Aşırı dolma (overflow) teorisi.....	16
Şekil 5. Vücut kompozisyon düzeyleri ve bunları incelemek için geliştirilen yöntem...	20
Şekil 6. İmpedans ve geometri arasındaki ilişkiyi tanımlayan silindir modeli.....	27
Şekil 7. Fricke Devresi (Hücrenin elektrik devresi olarak şematize edilmesi).....	28
Şekil 8. Elektrik akımının vücutta seyri.....	29
Şekil 9. Cole- Cole Modeli.....	31
Şekil 10. BNP sentez-salınımı.....	35
Şekil 11. BNP'nin fizyolojik etkileri.....	35
Şekil 12. Vidas cihazı, NT-proBNP kiti, ölçüm çıktısı örneği.....	41
Şekil 13. BCM monitörünün uygulama tekniği.....	42
Şekil 14. Ekokardiyografik görüntü (İVKÇ inspiryum ve ekspiryum).....	44
Şekil 15. Gruplara Göre Vücut Ağırlığı değerlerinin Dağılımı ve Karşılaştırması.....	49
Şekil 16. Gruplara göre VKİ değerlerinin dağılımı.....	49
Şekil 17. Gruplara Göre Sistolik Kan Basıncı Değerlerinin Dağılımı.....	50
Şekil 18. Gruplara göre Diyastolik kan basıncı değerlerinin dağılımı.....	50
Şekil 19. Grupların Spot İdrar Protein/Kreatin Değerleri ve Karşılaştırması.....	53
Şekil 20. Grupların FENa Değerleri ve Karşılaştırması.....	53
Şekil 21. Grupların NT-proBNP Değerleri ve Karşılaştırması.....	55
Şekil 22. Grupların VKİ inspiryum/VYA değerleri ve karşılaştırması.....	58
Şekil 23. Grupların VKKİ değerleri ve karşılaştırması.....	58
Şekil 24. Grupların OH değerleri ve karşılaştırılması.....	61

ŞEKİLLER DİZİNİ (Devamı)

	Sayfa No
Şekil 25. Grupların Rel OH değerleri ve karşılaştırması.....	61
Şekil 26. Grupların TBW/VYA değerleri ve karşılaştırması.....	62
Şekil 27. Grupların ECW/VYA değerleri ve karşılaştırılması.....	62
Şekil 28. Grupların ICW/VYA değerleri ve karşılaştırması.....	63
Şekil 29. Grupların ECW/ICW değerleri ve karşılaştırması.....	63
Şekil 30. Grupların ECW/ICW değerleri ve karşılaştırması.....	64
Şekil 31. Grup Ia 'nın NT-proBNP ve OH arasındaki korelasyon grafiği.....	66
Şekil 32. Grup Ia 'nın NT-proBNP ve Rel OH arasındaki korelasyon grafiği.....	66
Şekil 33. Grup Ia 'nın TBW/VYA ve VKKİ arasındaki korelasyon grafiği.....	67
Şekil 34. Grup Ia 'nın ECW/VYA ve VKKİ arasındaki korelasyon grafiği.....	67
Şekil 35. Grup Ib 'nin NT-proBNP ve OH arasındaki korelasyon grafiği.....	69
Şekil 36. Grup Ib 'nin NT-proBNP ve Rel OH arasındaki korelasyon grafiği.....	69
Şekil 37. Grup II 'nin NT-proBNP ve OH arasındaki korelasyon grafiği.....	71
Şekil 38. Grup II 'nin NT-proBNP ve Rel OH arasındaki korelasyon grafiği.....	71
Şekil 39. Grup II 'nin NT-proBNP ve TBW/VYA arasındaki korelasyon grafiği.....	72
Şekil 40. Grup II 'nin NT-proBNP ve ECW/VYA arasındaki korelasyon grafiği.....	72

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Nefrotik sendrom (NS), çocuklarda en yaygın görülen böbrek hastalıkları arasında olup, ağır proteinüri, hipoalbuminemi ve ödem bulguları ile karakterizedir (1,2). Çocukluk çağı NS'un yaklaşık %90'nını idiyopatik nefrotiksendrom (İNS) oluşturmaktadır. Minimal Değişiklik Nefrotik Sendrom (MDNS), İNS'un en sık görülen histopatolojik tipi olup, steroid tedavisine iyi yanıt vermesi nedeni ile steroide duyarlı NS (SDNS) olarak da adlandırılmaktadır. MDNS'unda çocuklar hızla gelişen proteinüri ve ödem oluşumu ile başvururlar (2,3).

NS'un başlıca temel klinik bulgusu olan ödemin, oluşum mekanizması yıllardır önemli bir araştırma konusu olmuştur. Bu hastaların toplam vücut sodyum ve sıvı yüklerinin fazla olduğu kabul edilir. Sodyum birikim mekanizmalarına ve intravasküler hacim durumlarına göre iki farklı teori öne çıkmıştır (4-6). Klasik hipotez olarak kabul edilen eksik dolma (underfill) teorisinde; hipoalbuminemi sonucu kapiller onkotik basıncında azalma, Starling güçlerinde değişikliğe neden olarak sıvının intravasküler alandan intertisyel mesafeye geçmesine neden olur. Efektif kan hacmindeki bu azalma renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sisteminin, sempatik sinir sisteminin (SSS) aktivasyonuna, antidiüretik hormon (ADH) salgılamasına ve atrial natriüretik peptid (ANP) salgılamasında baskılanmaya neden olur. Sonuç olarak su ve tuz tutulumu artmakta ve ödem meydana gelmektedir (7-9). Bu klasik hipotezin aksine; hipoalbuminemisi olan hasta ve ratlarda plazma onkotik basıncın düşük olmasına rağmen ödem ve sodyum tutulumu gösterilememiştir (10,11). Bazı çalışmalarda ise NS olgularında hipovolemi bulgularının olmadığı, bir kısım olgunun normovolemik ve hatta bir kısım vakanın da hipervolemik olduğunun görülmesi, NS ödeminin oluşumunda başka faktörlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir (12,13). Buna göre klasik hipotezin tersine alternatif hipotez olan aşırı dolma hipotezinde (overfill teorisi); intrarenal mekanizmalar sonucu böbrek toplayıcı kanallarında su ve sodyumun tutulumu sonucu ödem meydana geldiği düşünülmektedir (14-17). Son yıllarda aşırı dolma teorisi değer kazanmakta olmasına rağmen, çocukluk çağı NS'da genel olarak ödem oluşumunu açıklamada yeterli olmamaktadır (18,19). Ödem mekanizması teorik bir tartışma konusu olması yanında, hastalarda intravasküler hacim durumlarının bilinmesi, tedavinin planlanması açısından da önem taşımaktadır.

Kan hacminin belirlenmesinde, izotop dilüsyon tekniği, hidrodansitometre, dual-enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA), toplam vücut suyu ve potasyumu ölçümü gibi birçok yöntem kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin pahalı olması, uzmanlık gerektirmesi, hastayı radyasyona maruz bırakması ya da invaziv olmaları nedeniyle pratik kullanımları sınırlıdır (20).

Günümüzde bu yöntemlerin dışında vücut sıvı dağılımını ve hipervolemiyi belirlemede biyoimpedans analizi (BİA) sıklıkla kullanılmaktadır (20-23). BİA, vücut sıvısının iletkenlik özelliğinden yararlanarak sıvı miktarı ve dağılımlarını belirleyen kolay, noninvaziv, güvenli, hızlı ve ucuz bir uygulamadır (20). Bununla birlikte vasküler hacim durumunun belirlenmesinde noninvazif bir yöntem olan inferior vena kava çapının (İVKÇ) ekokardiyografik değerlendirmesi ve nörohumoral hormonların ölçümleri de sıklıkla kullanılmaktadır. İ inferior vena kava kollapsibilite indeksi (İVKKİ) ve sol atriyum çapı gibi ekokardiyografik parametrelerin hacim fazlalığını saptamada güvenilir yöntemler olduğu bildirilmektedir (24-26). Brain Natriüretik Peptid (BNP); diüretik, natriüretik, vazodilatatör etkileri olan, hacim ve basınç yüküne cevap olarak ventrikülden salgılanan bir hormondur. Akut ve kronik sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde faydalı bir marker olarak tanımlanmaktadır (27).Yapılan çalışmalarda BNP gibi NT-proBNP'nin de ventriküler hacim ve basınç yüklenmesinin ve özellikle ventrikülün iskemik hasarlanmasının kuvvetli bir göstergesi olduğu ortaya konulmuştur. NT-proBNP, BNP' ye oranla daha yüksek stabilite ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle daha spesifik bir belirleyici olduğu düşünülmektedir (27,28).

Bu çalışmadaki amacımız; NS hastalarının hacim durumlarının farklı yöntemler kullanılarak belirlenmesi ve farklı hastalık gruplarında hacim durumunu belirlemek için kullanılan BİA'nın NS'lu hastalarda kullanılabilir olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 NEFROTİK SENDROM

Nefrotik Sendrom (NS) masif proteinüri ve bunun sonucu gelişen hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi bulguları ile seyreden, çocuklarda en yaygın görülen böbrek hastalıkları arasındadır. Glomerüler filtrasyon bariyerindeki fonksiyonel ve yapısal bozukluklar idrarda protein kaybına yol açar ve NS'un klinik bulgularından sorumludur. Tanısı; nefrotik düzeyde proteinüri (idrarda protein kaybının 40mg/m²/saat veya protein/kreatinin oranı>2), hipoalbuminemi (2.5g/dl) ve ödem varlığında konulur. Bununla beraber hiperlipidemi, hiperkolesterolemi ve artmış lipidüri görülebilir. Çocukluk çağı NS'nun en sık nedenini böbrek dışı hastalığın eşlik etmediği birincil ya da daha sıklıkla kullanılan idyopatik NS (İNS) oluşturur. Sistemik bir hastalığa bağlı olarak gelişen NS biçimine ise ikincil NS denilmektedir (1,29,30,31).

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Genel olarak çocukluk çağı NS'nun prevalans oranı yaklaşık olarak 15.5/100.000 dir. On sekiz yaşından genç sağlıklı çocuklarda tahmin edilen yıllık insidans ise 100.000 çocukta 2–7 yeni vakadır (1). Bu sıklık histopatolojik özelliklere, yaş gruplarına, coğrafi bölgelere ve ırklara göre farklılık göstermektedir (32,33). Sharples ve ark.'nın (33) İngiltere'de yaptıkları bir çalışmada; NS'un Asya kökenlilerde Avrupa kökenlilere göre altı kat fazla, Afrika'da ise daha nadir görüldüğünü tespit etmişlerdir.

Hastalığın başlangıcının en sık olduğu yaş aralığı, nadir görülen konjenital NS'lar haricinde 2 ile 3 yaş aralığıdır. Yaklaşık olarak etkilenmiş olan çocukların %50'si 1–4 yaş aralığında olup, %75'i ise 10 yaşından küçüktür (29). Erken yaşlarda erkek/kız oranı 2/1 iken, 10 yaşından sonra cinsiyetler arası fark ortadan kalkmaktadır (34). Histopatolojik özelliklerine göre %80-85'ini MDNS, %10'nunu Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) , %5'ini mezengiyal proliferasyon ve kalan %5-10'unu ise membranöz ve membranoproliferatif glomerülofrit formları oluşturmaktadır (35). MDNS, çocukluk çağında en sık görülen alt grup olup, prevalansı başlangıç yaşı ile ters orantılıdır.

2.1.2 ETYOLOJİ

NS, nedenlerine göre birincil ve ikincil NSolarak iki alt grupta incelenebilir (Tablo1). Birincil(İdyopatik) NS erişkin hastalarda görülen NS'ların %25'ini, çocukluk çağındaki hastaların ise %90-95'ini oluşturmaktadır (36,37). İNS, bir yaş altında nadiren görülmektedir.1-10 yaş arasında en sık, 10 yaşın üstünde ise görülme sıklığı azalmakla beraber devam eder. İkincil NS olgularda 10 yaş sonrasında sıklığı artmaktadır. NS etiyojisi aynı zamanda yaşa bağlı olarak da değişmektedir (38). Konjenital NS; yaşamın ilk 3 ayında başlar ve çoğunlukla genetik nedenlere bağlıdır (39). Buna rağmen yaşamın geri kalan ilk yılında (3-12 ay) etyolojiye ait sistematik bir çalışma olmamasına rağmen; olguların %40'nın genetik nedenlere bağlı olduğunu düşündüren veriler bulunmaktadır (40).

NS'un klinik gidişi ve steroide yanıtını tarif etmek için bazı tanımlamalar yapılmıştır. Steroid yanıtı hastalığın prognozunu belirlemede önemli göstergelerden birisidir. Steroid tedavisine yanıtızsızlık, ileride gelişebilecek böbrek yetmezliği için önemli bir risk unsurudur (41).

Kortikosteroid tedavisine verilen yanıtlara göre tanımlamalar yapılmıştır (3,38).

Remisyon: Proteinüride azalma (<4mg/m²/saat veya ardışık 3 günde idrar proteininin dipstikte negatif veya eser olması) ile birlikte ödemin çözülmesi ve serum albuminin normal düzeye (en az 3,5 g/dL) dönmesidir.

Relaps: Ağır proteinürinin yinelenmesi(>40mg/m²/saat veya ardışık 3 günde dipstikte idrar proteininin ≥2+ olması), sıklıkla da ödemin eşlik etmesidir.

Steroid Duyarlı Nefrotik Sendrom: Tek başına kortikosteroid tedavisine yanıt vererek remisyona giren hastalar, steroid yanıtı veya steroid duyarlı nefrotik sendrom olarak tanımlanmaktadır.

Steroid Dirençli Nefrotik Sendrom: İki farklı şekilde tanımlanmaktadır.

a. Dört hafta boyunca 60 mg/m²/gün dozunda prednizolon tedavisine rağmen remisyon olmaması

b. Dört haftalık 60 mg/m²/gün dozunda prednizolon tedavisi ve ardından 3 kez intravenöz pulse metilprednisolon tedavisine rağmen remisyon olmaması

Steroid Bağlı Nefrotik Sendrom: Steroid tedavisi sırasında ya da steroid kesildikten sonraki 2 hafta içinde relaps gözlenen hastalar bu grupta yer alır.

Sık Atak (Relaps) Nefrotik Sendrom: Baslangıçtaki iyileşme sonrası, 6 ay içinde 2 veya daha çok ya da 1 yıl içinde 4 veya daha çok relaps olması şeklinde tanımlanmaktadır.

Tablo 1. Çocukluk Çağı Nefrotik Sendromun Birincil Ve İkincil Nedenleri (38)

I. Birincil Glomerüler Hastalıklar

Minimal değişiklik hastalığı (MDH)

Membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN)

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)

Mezengial proliferatif glomerülo nefrit (Mez-PGN)

Membranöz glomerülo nefrit (MGN)

IgM nefropatisi

C1q nefropatisi

Genetik Hastalıklar

Otozomal resesif FSGS Podosini kodlayan gende mutasyon (NPHS2)

Otozomal dominant diffüz mezengiyal skleroz (DMS) WT1 mutasyonu

Otozomal dominant FSGS a- aktinini kodlayan gende mutasyon

Otozomal dominant FSGS CD-2 ilişkili proteini kodlayan gende mutasyon

Otozomal dominant FSGS transient receptor potential cation channel 6 (TRPC-6) kodlayan gende mutasyon

II. İkincil Glomerüler Hastalıklar

Enfeksiyonlar

Hepatit B ve C

HIV

Malarya

Şistozoma

Filaryazis

Sistemik Hastalıklar

Henoch-Schönlein purpurası

Sistemik Lupus eritematozus

Diabetes mellitus

Sarkoidoz

Metabolik Hastalıklar

Fabry hastalığı

Glutarik asidemi

Glikojen depo hastalığı

Mitokondriyal sitopati

Hematolojik ve Onkolojik Hastalıklar

Lösemi

Lenfoma

Orak hücreli anemi

İlaçlar

Nonsteroidal Anti-İnflamatuvar (NSAI), Altın, Penisilamin, Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri (ACEİ) Pamidronat, İnterferon, Eroin, Lityum

Diğerleri: Arı sokması (MDH) ,Obezite (FSGS), Oligomeganefroni, Gebelik

2.1.3 İDYOPATİK NEFROTİK SENDROM

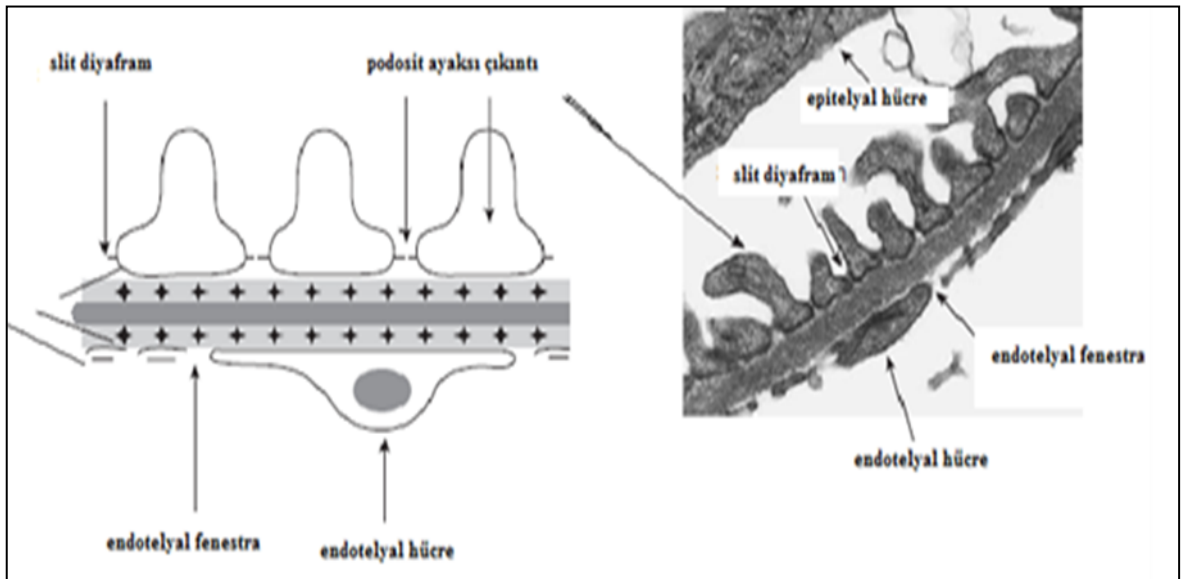
İdyopatik Nefrotik Sendrom (İNS), çocukluk yaş grubunda görülen NS'ların %90'nını oluşturmaktadır. Sınıflandırması, histopatolojik bulgulara ve kortikosteroidtedavisine verilen yanıtı göre yapılmaktadır (44). En fazla görülen histolojik bulgu Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH) olup, olguların %80'ninden fazlasından sorumludur. Daha az oranlarda FSGS, mezanjioproliferatif glomerulonefrit, membranöz ve membranoproliferatif gibi diğer histopatolojik varyantlar görülür (1,45). İNS nedeni olan histopatolojik değişikliklerin (MLH, FSGS) birbirine dönüşebilme özelliği nedeniyle sınıflamada, steroid tedavisine verdiği cevaba göre steroide duyarlı ve steroide dirençli olmak üzere iki grupta incelenmesi klinik pratikte daha kabul görmüştür (46,47). Buna göre, en sık görülen İNS nedeni olan MDNS steroide % 85–90 oranında cevap verirken, bu oran FSGS'de % 30, MGN de ise % 5'e kadar düşmektedir(1,2,43). FSGS sıklıkla steroid tedavisine direnç gösterir, uzun süreli izlemde böbrek yetmezliğine ilerleme oranı yüksektir ve transplatasyon sonrası tekrarlama riski taşır (46). Buna karşın MDNS'lu hastaların çoğu steroide yanıtı olduğu gibi uzun süreli prognozları bazen sık replaslarla karşılaşılsa bile çok iyidir (3,32).

2.1.4 PATOGENEZ

NS'da gözlenen klinik ve laboratuvar bulgularının hepsini başlatan mekanizma masif proteinürüdür. Masif proteinürinin ortaya çıkışında primer glomerüler hata, dolaşımdaki faktörler ve immünolojik anormallikler gibi farklı patolojik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (3).

A.Primer Glomerüler Hata:

Plazma proteinlerinin glomerüler kapiller lümeninden geçişi, glomerüler filtrasyon bariyerinin anatomik ve elektostatik mekanizmaları ile önlenir. Glomerüler filtrasyon bariyeri; fenestre endotel hücreleri, glomerül bazal membran (GBM) ve GBM'na yapışık glomerüler epitel hücrelerinden (podositlerden) oluşur (şekil 1). Podositler, distal ayaksı çıkıntıları ile GBM'ye tutunur. Komşu podosit ayaksı çıkıntılar slit diyafram (SD) olarak bilinen özelleşmiş hücre bağlantıları ile ilişki içindedir (Şekil 1). Filtrasyon bariyerindeki bu sınırlandırma podosit ayaksı çıkıntılarının ve SD'nin bütünlüğüne ve GBM'nin elektriksel yüküne bağlıdır (40,44).



Şekil 1: Glomerüler Filtrasyon Bariyeri (şematik ve elektron mikroskopik görüntüsü)

Normal durumlarda 42 Å'den veya 200 kDa'dan büyük moleküller filtrasyon bariyerinden geçemezler. Bununla birlikte, glomerül filtrasyon yüzeyindeki anyonik yükler, plazma proteinleri ve diğer makromoleküllerde, kapiller lümeninden geçişi önleyen önemli belirleyici faktörlerdir (38,44). Pek çok çalışma NS'de GBM'de negatif

yükün azaldığını bildirmiştir (28,30). Podosit ve SD yapısında rol alan proteinlerde fonksiyon kaybı sonucu ortaya çıkan podosit ayaksı çıkıntılarında birleşme veya silinme, sıklıkla altta yatan GBM'den ayrılma ile birlikte olup, proteinüri ile sonuçlandığı gösterilmiştir (30,44). Günümüzde, podositlerin glomerüler fonksiyon, böbrek hastalığı ve patogenezi üzerinde çalışmalar yapılmakta ve yeni proteinler tanımlanmaktadır.

B. Dolaşan geçirgenlik faktörü:

NS'un patogenezinde, kanda çözünür halde dolaşan geçirgenlik faktörü olarak isimlendirilen bazı faktörlerin glomerüler geçirgenliği arttırdığı düşünülmektedir. NS olmayan bir hastaya, MDNS'lu böbrek nakledildiğinde NS'un kaybolduğu ya da primer FSGS'li hastalarda böbrek naklinden sonra FSGS'nin tekrarlaması ve plazmaferez ile remisyona sağlanması, bu görüşü destekleyen en etkileyici kanıtlar olarak görülmüştür (3,38).

C. Nefrotik Sendrom için olası immünolojik temel

MDNS'da immunglobulin G (IgG) düzeylerinde azalma ve Ig M düzeylerinde artmaya ek olarak relaps sırasında azalmış faktör B ve faktör D düzeyleri tespit edilmiştir (3,38). Bu tespitlere karşın MDNS patogenezinde B hücre fonksiyon bozukluğunun patogenezi de ki rolleri büyük ölçüde belirli değildir (3).1974'te Shalhub ve ark.(48), İNS 'un bir T-lenfosit fonksiyon bozukluğu sonucu GBM'na toksik etkili lenfositlere bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu sonuca; T hücre fonksiyonlarını baskılayan kortikosteroidler, alkilleyici ajanlar, kalsinörin inhibitörleri ve mikofenolat mofetil gibi ilaçlarla remisyona sağlanması, T hücre fonksiyonlarını baskılayan kızamık ve malarya enfeksiyonları sırasında remisyona görülmesi ve Hodgkin lenfoma ve diğer lenforetiküler malign hastalıklarda MDH'nın görülmesi gibi klinik gözlemlerden hareketle ulaşılmıştır.

2.1.5 KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

NS olgularının büyük kısmında başlangıç bulgusu ödemdir. Ödem, sıvı birikiminin vücut ağırlığının %3-5'ini geçtiğinde klinik olarak belirgin hale gelir. Sıklıkla göz kapaklarında, sabahları ortaya çıkar, aynı şekilde kalabilir ya da asit, plevral, skrotal-labial sıvı toplanması (anazarka) şeklinde ağırlaşabilir. Aşırı asit ve

beraberinde olabilen plevral efüzyon nedeniyle solunum sıkıntısı görülebilir. Gastrointestinal bozukluklar arasında asite bağlı karın ağrısı, bağırsak duvarı ödemeine ikincil ishal, artmış albümin sentezine bağlı hepatomegali ve spontan peritonite bağlı akut batın tablosu gelişebilir (3,7). MDNS'da nadir olmasına karşın, %10-20 oranında geçici hipertansiyon bildirilmektedir. FSGS hastalarında ise %40-50'sinde hipertansiyon görülür (35). Derin ven trombozu, arteriyel tromboz, pulmoner emboli veya peritonit ilk atakta ya da relaps sırasında oluşabilir. Makroskopik hematüri, MDNS'de çok nadir görülür; saptandığında renal ven trombozundan şüphe edilmelidir fakat geçici mikroskopik hematüri olguların %15'inde, FSGS'de ise hastaların büyük bir kısmında görülür (29).

Sabah idrarında protein/kreatinin oranının >2.0 veya albumin/kreatinin oranının >200 mg/mmol veya saatlik toplanan idrar proteininin >40 mg/m²/saat olması, yoğun-masif proteinüri kriteri olarak kabul edilir ve NS tanısı için bunun gösterilmesi esastır. İdrar mikroskopisinde hiyalen silendirler, oval yağ cisimcikleri (lipid yüklü tübül epitel hücreleri) görülebilir. Total kan proteinleri 5 gr/litrenin, albumin 2.5 gr/litrenin altına düşmüştür. Hipoalbuminemiye sekonder hipokalsemik düzeyler saptanabilir. Böbrek fonksiyon testleri başlangıçta normaldir. Böbrek fonksiyonlarında ani bozulma akut tubuler nekroz ve renal ven trombozunu akla getirmelidir. Lipid fraksiyonları patolojiktir. Kolesterol, trigliserid ve lipoproteinler artmış, yüksek dansiteli lipoproteinler azalmıştır. INS'da kompleman düzeyleri normaldir (32).

2.1.6 TEDAVİ

NS tedavisi şu noktaları içerir:

1. Altta yatan morfolojik özelliğin spesifik tedavisi
2. Nefrotik komplikasyonları önlemek için genel önlemler

1. Spesifik Tedavi

Tedaviye başlamadan önce tedavinin başlayacağı en uygun zamanı belirlemek gerekir. Daha önce belirttiğimiz gibi; 1-10 yaş arası başlayan, ikincil NS nedenini düşündürecek fiziksel ve biyokimyasal bulgusu olmayan hastalarda, MDNS olma olasılığı yüksektir. Bu nedenle, bu özellikleri olan NS hastalarında biyopsi

yapılmaksızın steroid tedavisi denenmektedir. Bu hastaların steroide yanıtı olmaları da tanıyı güçlendirir bir bulgudur.

Biyopsi önerilen durumlar:

1. İlk tanı yaşının 1'den küçük veya 10'dan büyük olması (Bazı otörlere göre 12'den büyük olması (49))
2. Steroide yanıtızsızlık ya da steroid dışı tedavi verilmesi planlanan hastalarda
3. Sistemik hastalık bulgusu
4. Makroskopik veya persistan mikroskopik hematüri
5. Anormal seroloji
6. Ciddi persistan böbrek yetersizliği
7. Ciddi hipertansiyon

En sık kullanılan prednisolondur. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, lenfosit ve monosit sayıları ile immünglobulin ve kompleman düzeylerini azaltarak ve glomerül bazal membranının stabilizasyonunu sağlayarak etki ettikleri düşünülmektedir (47). International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) tarafından belirlenen 4 hafta 2 mg/kg/gün (60mg /m², max 80 mg) eşit olarak bölünmüş dozlarda (tam doz steroid tedavisi) daha sonra 4 hafta 40 mg/m²/günaşırı (max 60 mg) steroid tedavisi MDH tanısı ile izlenen hastaların % 75 'inde ilk iki haftada, %95'inde ise dört haftada remisyon sağlar. Daha sonrasında tedavinin en az 12 hafta olması ve 4 haftalık tam doz steroid tedavisinin ardından 2-5 ay boyunca gün aşırı tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Relaps tedavisinin süresi ilk atak tedavisine oranla daha kısa tutulur. Tedaviye 60 mg/m²/gün prednisolon ile başlanır, idrarda protein negatifleştikten 3 gün sonra 40 mg/m²/günaşırı tek doz uygulamasına geçilir. Dört hafta süre ile bu doz uygulandıktan sonra ilaç azaltılarak kesilir. Sık relaps ya da steroide bağımlı NS'da, steroid azaltıcı ilaçlar (siklosporin, takrolimus, siklofosfamid, klorambusil, levamizol, mikofenolat mofetil, rituksimab) tedaviye eklenebilir (49).

2. Destek Tedavi

NS'lu çocuklarda destek tedavisinde gerektiğinde diüretik, albumin infüzyonu, antihipertansifler ve lipit düşürücü ilaçlar kullanılabilir (3,21,44).

Ödemin önlenmesi için steroid tedavisi süresince tuz kısıtlaması önerilir. Steroidin neden olabileceği obesiteden korunmak için kalori alımına dikkat edilmelidir (44). Yaşa uygun protein alımı sürdürülmelidir. Aktivite kısıtlamasının hastalık ilerlemesine veya prognoza etkisi olmadığından, gereksizdir (2,3,44).

Diüretik tedavisi, respiratuar ve gastrointestinal bulgular veren masif ödem durumunda, gözlerin açılmadığı, aktivitenin kısıtlandığı ve dirençli ödemli vakalarda verilmektedir. Hipovolemiye yol açması ve fonksiyonel renal yetersizlik riskini arttırdığı için kısıtlı kullanılmalıdır. Komplikasyonlarından dolayı albümin tedavisi seçilmiş vakalarda uygulanmaktadır (3,44).

2.2 ÖDEM PATOFİZYOLOJİSİ

İnterstisyel aralıkta sıvı birikimi, çocukluk çağı NS'un başlıca klinik bulgusu olan ödemi oluşturmaktadır. Ödemli nefrotik hastalarda, total vücut sıvısı fazla olup; patogenezinde hipoalbuminemi ve bozulmuş sodyum ve su atılımı tartışılmaktadır (3).

2.2.1 Hipoalbuminemi

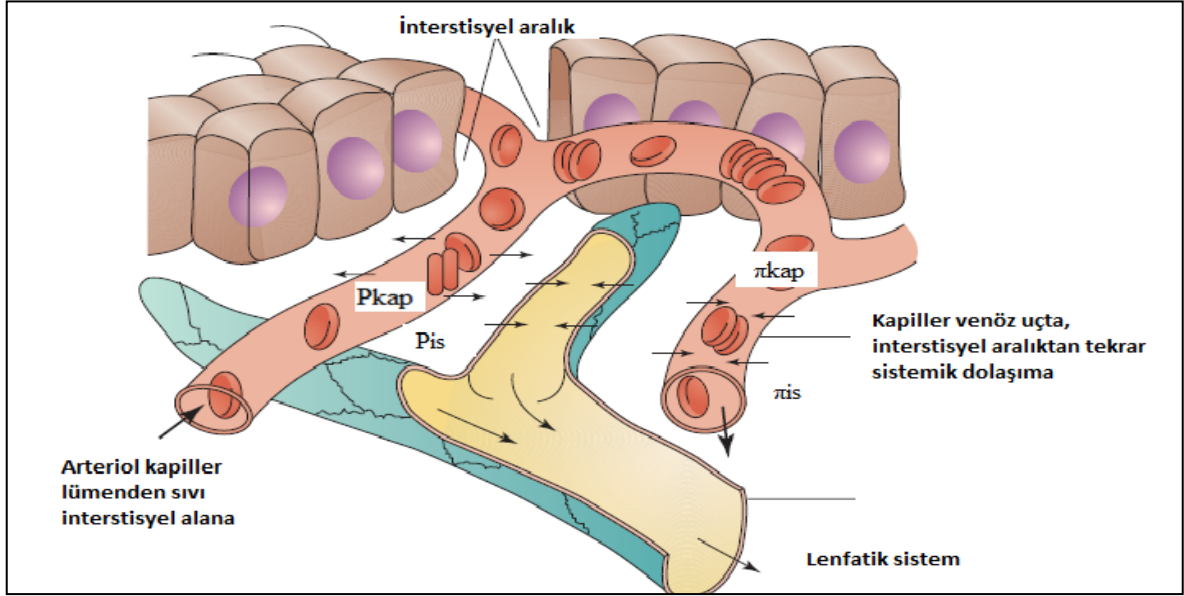
NS'da ödem patogenezinde hipoalbumineminin rolü, periferel kapiller duvarda sıvı hareketini düzenleyen klasik Starling eşitliğinin incelenmesi ile anlaşılabilir (50).

$$\text{Net filtrasyon} = L_p S (\Delta \text{hidrolik basınç} - \Delta \text{onkotik basınç}) \\ = L_p S [(P_{\text{kap}} - P_{\text{is}}) - s (\pi_{\text{kap}} - \pi_{\text{is}})]$$

L_p = Kapiller permeabilite
 S = Kapiller duvar yüzey alanı
 P_{kap} = Kapiller hidrostatik basıncı
 P_{is} = İnterstiyel sıvı hidrostatik basınç
 s = proteinler için yansıtma katsayısı
(0=tam permeabilite ve 1=tam impermeabilite)

Sağlıklı kişilerde kapiller hidrostatik ve onkotik basınçlar arasında bir denge vardır. Kapillerlerin arteriyel ucunda hidrostatik basınç nedeni ile doku aralığına geçen

sıvı, venöz uçta damar içindeki onkotik basınç ile dolaşıma döner. İnterstisyel alanda kalan bir miktar sıvı da lenfatiklerle dolaşıma katılır (Şekil 2). Doku seviyesinde kapiller arası sıvı değişimini sağlayan bu faktörlerdeki dengesizlik sonucu ödem meydana gelir. NS'da proteinüri sonucunda meydana gelen hipoalbuminemiye bağlı olarak kapiller onkotik basınç düşer ve bu basınç düşüklüğü plazma sıvısının interstisyel alanda birikerek ödem gelişmesine yol açar (3,38,50).



Şekil 2.Kapiller duvarda sıvı hareketini kontrol eden starling dengesi

NS'lu hastalarda toplam vücut suyu ve sodyum fazlalığının olduğu yaygın olarak kabul edilmekle birlikte, intravasküler hacim durumları ile sodyum ve su birikimi mekanizmaları tartışmalıdır. Buna göre intravasküler hacim durumları, eksik dolma (Underfill) ve aşırı dolma (Overfill) hipotezleri ile açıklanmaya çalışılmıştır (4,7).

2.2.2 Eksik Dolma (Underfill) Hipotezi

Klasik hipotez olarak da bilinen eksik dolma (underfill) hipotezinde; azalmış efektif kan hacmine ikincil sodyum ve su birikiminin, nefrotik ödem oluşumundan sorumlu olduğu uzun yıllar boyunca kabul görmüştür (4).

Bu hipoteze göre: idrarla yoğun protein kaybı sonucu hipoalbuminemi gelişir. Plazma albuminindeki azalmaya paralel olarak plazma onkotik basıncı düşer. Ödem oluşumunda rol oynayan starling güçlerinin etkisi ile plazma sıvısı intravasküler alandan interstisyel aralığa hareket eder. İntravasküler alanda sıvı azalması sonucu etkin

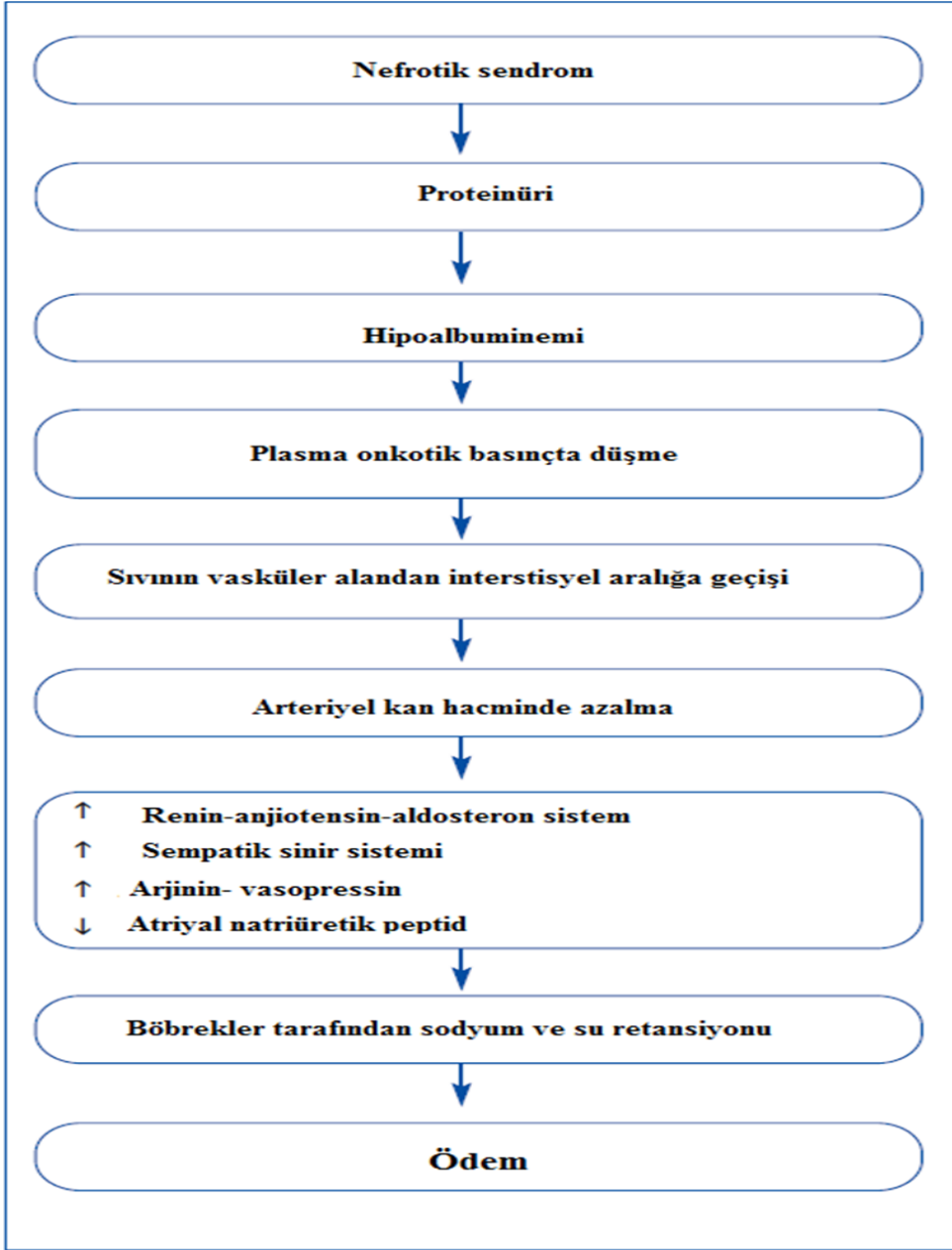
arteriyel kan hacminde azalma, intravasküler hacimde göreceli azalma meydana gelmekte; bu hacmi doldurmak için bazı nörohumoral dengeleyici mekanizmalar tetiklenir (4,7). Başlıca anahtar araçlar, sempatik sinir sistemi (SSS), renin- anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve arginin vazopressin (AVP) gibi mekanizmalarla böbrekten su ve sodyum tutulumu ile sonuçlanır. Klinikte ödem olarak karşımıza çıkar (Şekil 3) (3,38,50).

Sempatik Sinir Sistemi: Kan hacmi azaldığında SSS'den çıkan sempatik uyarılar artar, hacim arttığında ise sempatik sistem aktivitesi inhibe olur. SSS'nin aktivasyonuna bağlı olarak artan katekolaminler, afferent glomerüler arteriyolün kontraksiyonuna neden olur. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azalır ve buna bağlı olarak böbrek tübüler sodyum ve su tutulumu artar (51).

Renin-Angiotensin-Aldosteron Sistemi: Renin böbrekte juksta glomerüler apparatus'da salgılanır. Genellikle renin ve aldosteron efektif dolaşan kan hacmini yansıtır. Hacim azlığında çoğu zaman yüksek aldosteron ve renin, primer renal sodyum tutulumunda ise düşük düzeyler beklenmektedir. Angiotensin-II proksimal tübülde sodyum ve hidrojen değişimine etki ederek sodyum ve su emilimini artırır. Ayrıca aldosteron salgılanmasını sağlayarak kortikal toplayıcı tübülüste sodyum geri emilimini artırır (51).

Atrial Natriüretik Peptid: Natriüretik, diüretik, vazodilatör etkileri olan ve kalbin her iki atriyumundan salgılanarak genel dolaşıma katılan bir peptittir. Son yıllarda ANP'nin adrenal kortekste, arterlerin düz kaslarında, hipofiz ve böbrek tübülüs hücrelerinde spesifik reseptörleri gösterilmiştir. ANP afferent arteriyolde vazodilatasyon ve efferent arteriyolde vazokonstriksiyon yaparak GFH'nı artırır. Ayrıca böbrekten renin ve adrenal bezden aldosteron salınımını inhibe ederek natriürezi engelleyen hormonların düzeyini azaltır (51).

Antidiüretik Hormon: Hipotalamusda paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerden salgılanan bir polipeptittir. ADH toplayıcı tübüllerde sodyumdan bağımsız olarak su geri emilimini sağlar (51).



Sekil 3: NS’da Sodyum Tutulumunun Nedeni: Klasik ya da eksik dolma hipotezi

Ödem durumunda düşük idrar sodyumu bulguları büyük olasılıkla RAAS aktivasyonu sonucunda aldosteron seviyesinde artma ve idrar sodyum atılımında azalma ile desteklenmektedir. Bu hastalarda ek olarak ANP’ nin baskılanması da düşük idrar sodyum atılımına katkıda bulunmaktadır (4,7). Bu hipotezin ödem tedavisindeki tedavi yaklaşımı intravenöz albümin infüzyonu ile intravasküler hacmi genişletmek ve plasma onkotik basıncı tekrar onarmak olduğuna işaret etmektedir (52).

Nefrotik ödem patogeneğinde hipovolemi kavramını savunan underfill hipotezinin karşısında başka faktörlerin olduğunu gösteren birçok klinik ve deneysel çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara göre;

* Her NS'da hipovolemi gözlenmemiş olup, bazılarında plazma hacmi yüksek, bazılarında ise normal bulunmuştur (13).

* Bazı analbuminamik hasta ve hayvan modellerinde ödemin genellikle olmadığı tespit edilmiştir (10,53).

* Analbuminamik ratlarda düşük plazma onkotik basıncına rağmen, sodyum ve su tutulumu gözlenmemiştir (10).

*NS'un düzelme evresinde proteinürinin kayboluşu yanında diürezin artışı, serum albümin seviyesi normale gelmeden başladığı görülmüştür (54).

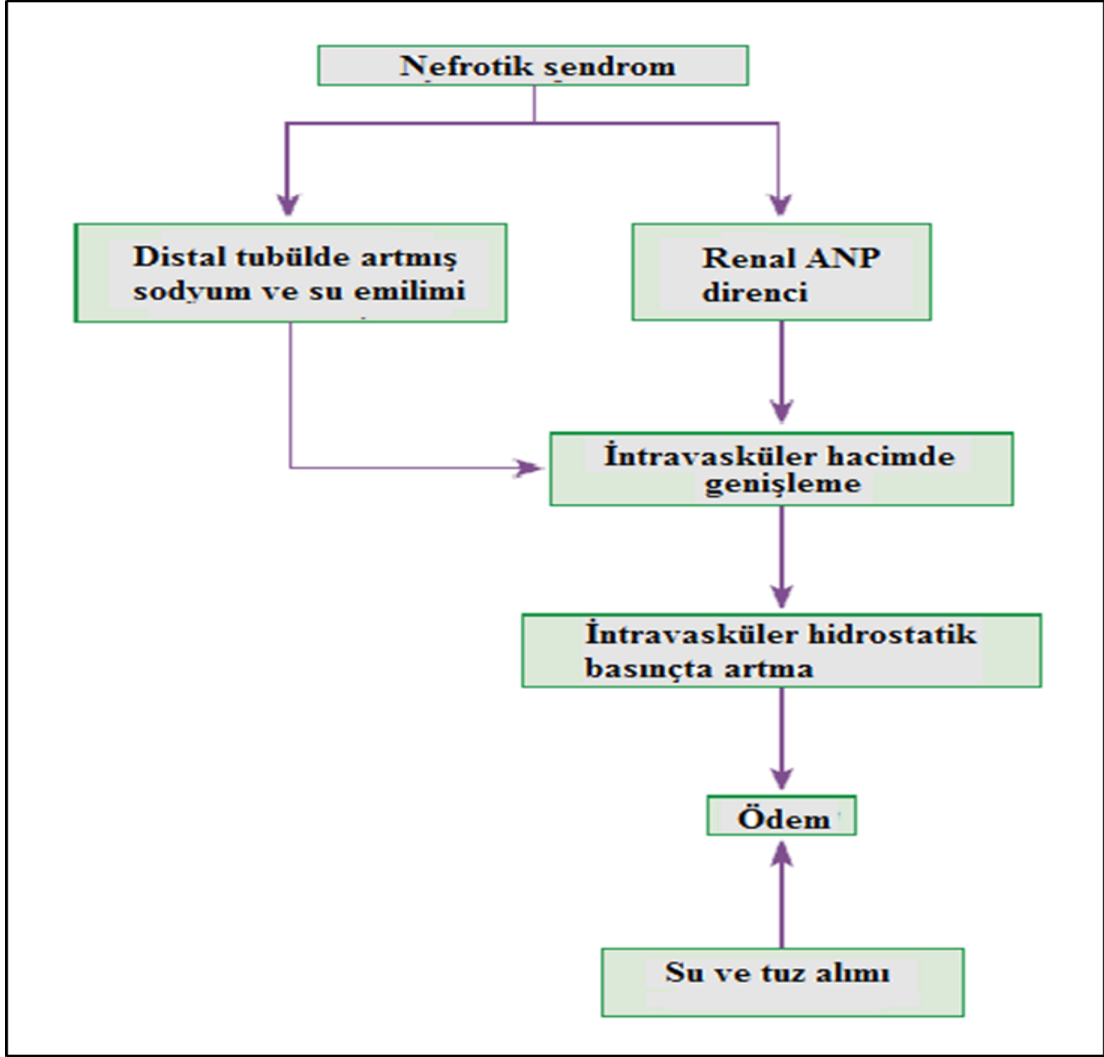
*İntravasküler hacmi arttırmak amacı ile verilen albümin tedavisinin diürezi başlatmada yetersiz olduğu, çoğu klinisyenin tedavinin bir aşamasında diüretik eklediği görülmüştür (55). Tek başına diüretik kullanımı, bazı hastaların ödem tedavisinde başarılı olmuştur (56).

*Renin-aldosteron eksenini mineralokortikoid reseptör antagonistleri ya da anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanarak azaltmak sodyum atılımında belirgin bir artışa neden olmamıştır (57).

* Bazı hastalarda albümin tedavisi, aşırı hacim yüklenmesine hipertansiyona ve pulmoner ödeme neden olmuştur (19).

2.2.3 Aşırı Dolma (Overfill) Hipotezi

Tüm bu gözlemlere dayanarak nefrotik ödem patogeneğinde aşırı dolma (overfill) teorisi, alternatif bir hipotez olarak öne sürülmüştür (5). Bu teoriye göre NS'da sodyum birikiminin birincil nedeni olarak intrarenal mekanizmalarda hasarlanma olduğu ve bunun da plazma hacminde genişlemeye yol açtığı düşünülmektedir. Artmış sodyum emilimi ve medüller toplayıcı kanallarda ANP direnci sonucu dolaşan kan hacmi artarak, sıvının interstisyel aralığa geçmesine neden olmaktadır (3,5,44).



Şekil 4: NS’da Sodyum Tutulumunun Nedeni: Aşırı dolma (overflow) teorisi

Nefrotik hastalarda, böbreklerde sodyum tutulmasının moleküler mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda yapılan ilk deneysel çalışmalar Chandra (58) ve Ichikawa (14) tarafından seçici tek taraflı Puromycin aminonükleosid (PAN) perfüzyonu ile bir böbreğinde NS oluşturulan rat çalışmalarında, NS oluşturulan böbrekte sodyum geri emiliminin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca bu rat çalışmalarında sodyum geri emiliminin kortikal toplayıcı tübülde de arttığı bildirilmiştir (14).

Ichikawa ve ark’nın (14) bulgularına rağmen, diğer çalışmalarda NS’da sodyum retansiyonunun diğer nefron segmentlerinde de oluşabildiği ileri sürülmektedir. Glomerül tarafından filtre olan sodyumun %66’sı proksimal tübül içinde Na^+H^+ tutucu pompa tip 3 (NHE_3) ile geri emilmektedir. Hem nefrotik ratlarda hem de proksimal

tübül hücre kültür çalışmalarında albuminin NHE_3 aktivitesini arttırdığı gözlenmiştir (59).

Nefrotik sendrom'da sodyum retansiyonuna katılan bir başka sodyum taşıyıcı Na-K-ATPaz pompası olduğu rapor edilmiştir. Deschenes ve ark' nın (60) PAN verilen ratlarda kontrol ratlara göre bu pompanın aktivitesinde kortikal toplayıcı kanallarda arttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, bir başka çalışmada PAN verilen ratlarda kontrollere göre bu pompanın ve diğer taşıyıcıların (örneğin NHE_3 gibi) aktivitelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (61).

Sodyum retansiyonuna neden olan bir başka sodyum transporter olan epitelyal sodyum kanalı (ENaC) veya amilorid-duyarlı sodyum kanalı olduğu bildirilmiştir. Hayvan model çalışmalarında NS'da ENaC ekspresyonunda ve apikal hedeflenmesinde ve aynı segmentte Na-K-ATPaz aktivitesinde artış olduğu bulunmuştur (15,17,61). Plasmin gibi proteinazların ENaC kanallarını aktifleştirmede etkili olduğu görülmüştür (62). Özetlemek gerekirse plasmada bulunan plazminojen, NS' da hasarlı glomerüler filtrasyon bariyerinden geçerek ürokinaz'ın etkisi ile toplayıcı kanalda plazmine dönüşmekte ve bu plasmin, ENaC'ı aktive ederek sodyum tutulumuna ve ödeme yol açmaktadır. Svenningsen ve ark.(63), hücre kültüründe nefrotik idrarın ENaC kanallarını aktifleştirdiğini ve aktivasyonunun plasmin inhibitörleri ile önlenebildiğini göstermiştir.

Bazı yazarlar, aşırı dolma hipotezinin insan klinik ortamlarından daha çok hayvan nefroz modellerinde görüldüğünü savunmaktadır (64). Overfill teorisi son yıllarda daha çok kabul görmesine rağmen çocukluk çağı NS'unda bazı hastaların düşük kan basıncı, taşikardi, karın ağrısı gibi hacim azalmasına ait klinik ve labaratuvar bulguları (artmış hemoglobin seviyesi) ile başvurusu sonucu kesin neden olarak kabul edilmemekte ve ödem oluşumunu açıklamada yeterli olmamaktadır (8,65). Problem şu ki, hiçbir nefrotik durum birbirinin aynı değildir. Hatta Meltzer ve ark. (5) 1979 yılında aşırı dolma hipotezini savundukları çalışmalarında bazı hastaların yetersiz doluş bulguları bazılarının ise aşırı doluş bulguları olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak ödem mekanizması multifaktoriyel olup, intrarenal hemodinamik değişiklikler, ekstrarenal faktörlerle birlikte değerlendirilmelidir (66).

NS'da ödem oluşumundan yetersiz doluş teorisi (hipovolemi) veya aşırı doluş teorisi (hipervolemi) mekanizmalarından hangisinin sorumlu olduğu bugün halen

tartışma konusu olması yanında bu hastalara tedavi yaklaşımı açısından da önem taşımaktadır. Hipovolemik hastalarda plazma veya albumin verilmesi mantıklı bir yaklaşım olarak görülmektedir. Ancak hasta hipervolemik ise bu yaklaşım tehlikeli olabilir. Hatta hastalarda kalp yetmezliğine, hipertansiyona ve pulmoner ödem gibi komplikasyonlara neden olabilir (19).

Birincil sodyum birikimi ile ilgili çalışmalar, eksik dolma hipotezine karşı denge sağlamaktadır. Sonuçta albüminin eleştirel olmayan bir şekilde kullanımı, pulmoner ödem gibi tehlikeli komplikasyonlara neden olabileceği gibi aynı şekilde aşırı dolma hipotezini kabul ederek aşırı diüretik kullanımı da hastalarda ciddi intravasküler hacim azalması ve tromboemboli gibi ciddi komplikasyonların oluşmasına neden olmaktadır.

Muhtemelen NS hastalarında genel vücut hacimleri ciddi olarak etkilenmiştir ve bu hastalar hızlı bir şekilde her iki duruma girebilmektedir. Bazı hastalar hipovolemik durum gösterip albümin tedavisi ile pulmoner ödeme girebilmekte, diğer hastalarda övolemik olup agresif diüretiklerle vazokonstriksiyon, karın ağrısı, taşikardi gelişebilmektedir. Bu intravasküler hacim durumlarında ki kararsızlıktan dolayı NS' lu hastaların çok yakın klinik değerlendirmelerini yapmak ve bu klinik bulgular ile tedaviyi hızlı düzenlemek önemlidir.

2.2.4 Nefrotik Sendromda Vücut Sıvı Durumunun Değerlendirilmesi

NS'da intravasküler hacim değerlendirmesi; klinik bulgular, biyokimyasal özellikler ve radyolojik incelemeler ile elde edilmektedir (67). Kan basıncı, periferik dolaşım durumu, taşikardi, solukluk, karın ağrısı ve oligüri gibi klinik bulgular hipovoleminin olup olmadığını belirlemek için ilk olarak bakılanlardır. İdrar sodyumunun konsantrasyonu ve fraksiyonel atılımının (FeNa) ölçümü, sıvı durumunun değerlendirilmesinde yardımcı olur. Normal idrar sodyum konsantrasyonu 30-40 mEq / L arasında değişir; 20 mEq / L altında ki değerler hipovolemiyi, dehidratasyonu ve pre-renal akut böbrek yetersizliğini göstermektedir. Düşük FENa değerleri (<%1) düşük intravasküler hacimli hasta profiline uymakta olup, bu idrar testlerinin artmış renin, aldosteron, norepinefrin ve vasopressin düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (8).

Hacim fazlalığını belirlemede de fiziksel muayene ve diğer bulgular bu konuda yol gösterici olmaktadır. Bunların başlıcaları: dispne/ortopne, konjestif hepatomegali, gallo ritmi, akciğerlerde inspiyum sonu krepitan raller, kan basıncı yüksekliği, boyunda

venöz dolgunluk, telekardiyogramda artmış kardiyotorasik indeks ve perihiler pulmoner konjesyondur. Bu bulgu ve belirtilerin bazılarının hastada bulunması, hacim fazlalığı tanısı yönünden son derece önemli olmaktadır. Fakat bu bulguların ortaya çıkabilmesi için, sıvı fazlalığının genelde olması gerekenden en az %5 veya daha fazlası kadar artmış olması gerekmektedir.

Ayrıca hemen hiçbiri yalnızca sıvı dengesizliğine özgü bulgular değildir. Klinik bulgulara dayalı olarak NS hastalarında aşırı hacim yükü veya dehidratasyon olduğunu belirlemek oldukça zordur. Bu nedenle böylesi hastaların hacim durumunu değerlendirebilmek için daha duyarlı ve noninvazif yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır.

2.3 TOPLAM VÜCUT SIVISI ÖLÇÜMÜ

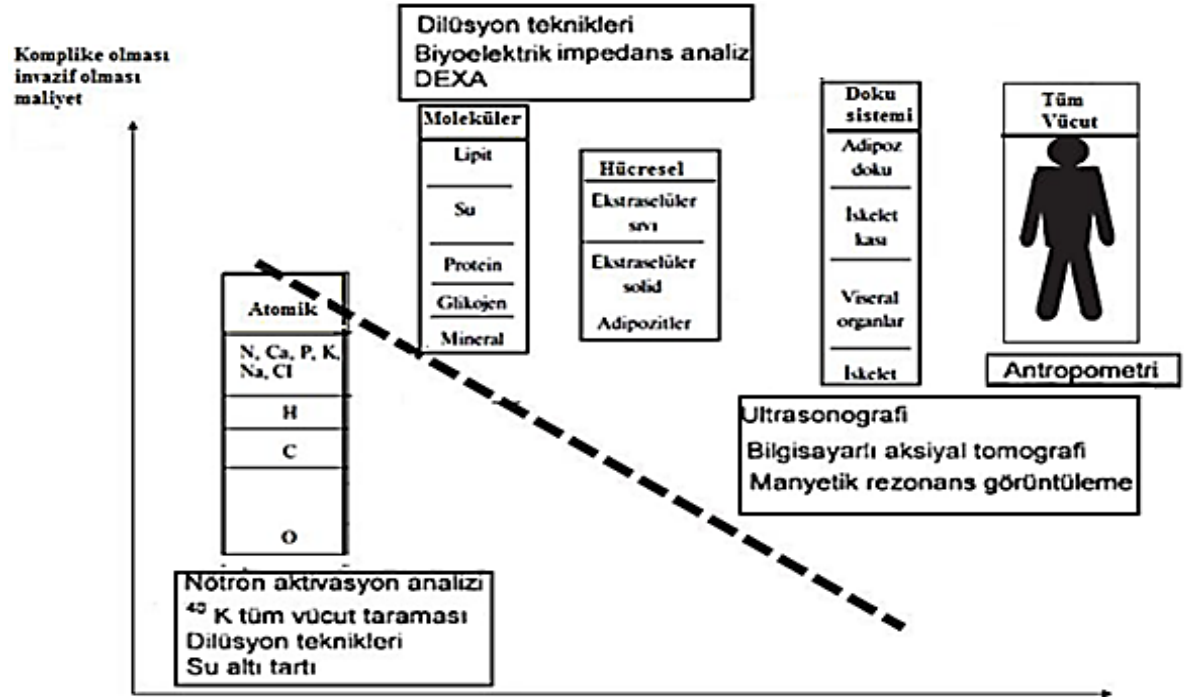
Su vücudun en önemli kimyasal bileşeni olup vücut ağırlığının ortalama % 50-75'ini oluşturur (68,69). Kesin miktar yaşa, cinsiyete ve vücuttaki yağ miktarına göre değişir. Sağlıklı yenidoğanlar, adolesan ve erişkin erkeklerde vücut su oranları sırasıyla %75, %60 ve %50 iken puberte sonrası erkeklerde bu oran kadınlara göre %2-10 daha fazladır. Toplam vücut suyu (TVS), hücre içi sıvı (HİS) ve hücre dışı sıvı (HDS) olmak üzere iki bölüme dağılmıştır ve yaklaşık üçte ikisini HİS geri kalanını ise HDS (kan plazması, lenfa, hücreler arası) oluşturur (68). Vücutta su miktarı ve dağılımı, dokuların farklı su içermelerine göre de değişmektedir. Buna göre yağ dokusu %20, yağsız vücut dokusu ise %70 oranında su içerir (70).

Vücut sıvı durumunun belirlenmesinde, vücut bileşenlerinin temel ilkelerine ve ilgili sıvı bölmesinde ki farklılıklarına göre çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Heymsfield ve ark.(71) 30'dan fazla vücut bileşenlerinin 5 düzeyde incelenebileceğini belirtmişlerdir. Buna göre organizma; atomik, moleküler, hücresel, doku sistemi ve tüm vücut olarak 5 düzeye ayrılarak incelenebilir. Vücut bileşiminin beş düzeyi birbiri ile ilişkili olup vücut bileşiminin belirlenmesinde kullanılan birçok yöntemin temelini oluşturmaktadır.

2.3.1 VÜCUT BİLEŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Günümüzde kullanılan vücut bileşimi yöntemleri çoğunlukla kadavra analizleri ve gözlem araştırmalarından deneysel olarak elde edilmiştir. Vücut kompozisyonu belirlenirken vücut beş grupta incelenmesine karşın, pratikte vücut bileşimini değerlendiren yöntemlerde bu gruplar birleştirilmektedir. Bazı yöntemler iki bölümlü modelleri (yağ kütlesi ve yağsız kütle) bazıları ise çok bölümlü modelleri (Total vücut suyu (hücre içi+hücre dışı sıvı) + yağ kütlesi+ kemik + protein) kullanmaktadır (72). Kullanılan yöntemler, bu parametrelerle sınıflandırılabilceği gibi ölçümü yapan kişinin beceri derecesine, ihtiyaç duyulan cihazların çeşidine, ölçüm yapılacak olan kişinin işbirliğine, yöntemin geçerliliği ve doğruluğuna göre de sınıflandırılabilir (73). Vücut bileşenlerini değerlendirmede en önemli soru hangi yöntemin referans yöntemi olduğu ya da altın standart olarak alınacağıdır.

Genellikle, su altı ağırlık ölçümü (hidrodensitometre), isotop dilüsyonu, toplam vücut elektrik geçirgenliği (TOBEC), toplam vücut potasyumu (TBK) değerlendirmeleri, diğer yöntemlerin onaylanmasında karşı referans yöntemler olarak kullanılmaktadır (20). Şekil 5' de vücut bileşenleri ve kullanılan yöntemler verilmiştir.



Şekil 5. Vücut kompozisyon düzeyleri ve bunları incelemek için geliştirilen yöntemler

2.3.1.1 Nötron Aktivasyon Analizi:

Vücudun kimyasal kompozisyonunu değerlendiren bu yöntemde ölçüm yapılacak kişiye hidrojen ölçümü için trityum enjekte edilmekte, gama radyasyonundan yansıyan karmaşık radyasyon spektrumu, gamma emulsiyon spektro ile tespit edilmektedir. Böylelikle azot (vücut proteinin ölçümü için), hidrojen (vücut suyunun ölçümü için), karbon (yağ ölçümü için) ve kalsiyum (kemik mineralinin ölçümü için) değerleri belirlenmektedir. Altın standart yöntemlerden birisi olmasına karşın dünyada sayılı merkezlerde yapılabilmesi, sistemin pahalı oluşu, deneyimli personel gerektirmesi ve radyasyon yayması bu tekniğin kullanımını kısıtlamaktadır (20,73).

2.3.1.2 Dilüsyon yöntemler:

Yağ dokusunun su içermemesi prensibine dayanan bir yöntemdir. Döteryum (H₂), tritium (H₃) veya oksijen izotopu (O₁₈) ile işaretli su içirildikten sonra bunların çeşitli vücut salgılarındaki yoğunlukları ölçülerek toplam vücut su miktarı bulunur. Sodyum bromid metodu, HDS, deuterium ile tritium dilüsyon metodları, TVS ve total vücut potasyumu metodu H₂S ölçümü için altın standart olarak kabul edilmektedir. Dilüsyon yöntemlerinde ayrı kompartmanların değerlendirilmesi için farklı zamanlarda ölçüm yapılması gereklidir. Hastanın işlem öncesi yaklaşık 10 saat, sonrasında da 4 saat aç kalması, iki ya da dört kez kan alma gereksinimi olması gibi uygulama zorlukları, dilüsyon metodlarının yaygın kullanımını kısıtlamaktadır (20). Toplam vücut potasyumu ölçümünde radyoaktif madde kullanılması da yöntemin bir diğer dezavantajıdır.

2.3.1.3. Su Altı Ağırlık Ölçümü (Hidrodansitometre)

Vücudu yağ ve yağ olmayan komponentlere ayırmak hidrodansitometre ya da tüm vücut pletismografi ile yapılabilir. Hidrodansitometrede önce kuru alanda tartılan kişi, ardından su içinde tartılır. Vücut kompartmanlarının belirlenmesinde kullanılan yöntemler içinde "Altın standart" olduğu kabul edilmektedir. Ancak çocuklarda kullanımı oldukça zordur (20,73).

2.3.1.4. Toplam vücut elektrik geçirgenliği (TOBEC):

Elektromanyetik alanda yağsız dokunun elektrik enerjisini yağ dokusundan daha iyi iletmesi sistemine dayanmaktadır. Çabuk (birkaç saniye) ve kullanılması kolay bir yöntem olmasına rağmen cihazın pahalı oluşu ve taşınmasının pratik olmayışı yaygınlaşmasını engellemektedir (73).

2.3.1.5. Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi:

Potasyum vücutta yağsız doku kompartmanında bulunduğu için vücut potasyumunun ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında fikir vermektedir. K-42 kullanarak izotop dilusyonu veya K-40 kullanarak tüm vücut taraması ile ölçüm yapılabilir. Bununla birlikte yüksek maliyetli olup, daha çok hayvanlar üzerinde geçerliliği vardır, bu nedenle insanlar üzerinde kullanımı sınırlıdır. Kozmik ve çevreden gelen ışıklardan kaçınmak amacıyla oldukça büyük, kurşun kaplı odalar içinde sayım yapılması gereklidir (73).

2.3.1.6. Görüntüleme Teknikleri

Vücut yağ dağılımı bilgisayarlı tomografi (BT) yada manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile de belirlenebilir. En sık kullanılan yöntem 4. ve 5. lomber vertebra arasından tek bir kesitsel görüntü almaktır. Bu görüntü subkutan ve visseral yağı belirlemede kullanılır. Ultrasonografi (USG) ise yüksek frekanslı ses dalgalarının vücuda gönderilerek, farklı doku yüzeylerinden yansımalarının saptanarak değerlendirilmesine dayanan bir yöntemdir (20,73).

Bilgisayarlı tomografi'nin pahalı bir yöntem olması, radyasyona maruz kalmalarından dolayı çocukluk çağında kullanılması uygun görülmemektedir. BT'den avantajlı olarak MRI'de radyasyon tehlikesi olmamasına rağmen daha pahalı ve daha uzun süren bir yöntemdir. USG'de maliyetin düşük olması, kişinin sağlığı üzerinde yan etkisinin olmaması avantaj sağlamaktadır (20). Ancak yöntemi kullanacak kişinin özel eğitilmiş olmasını gerektirmesi, kişinin bilgi ve beceri durumuna göre yöntemin hata payının değişkenlik göstermesi, dezavantaj oluşturmaktadır.

2.3.1.7 Dual enerji absorpsiyonu ölçülmesi (DEXA):

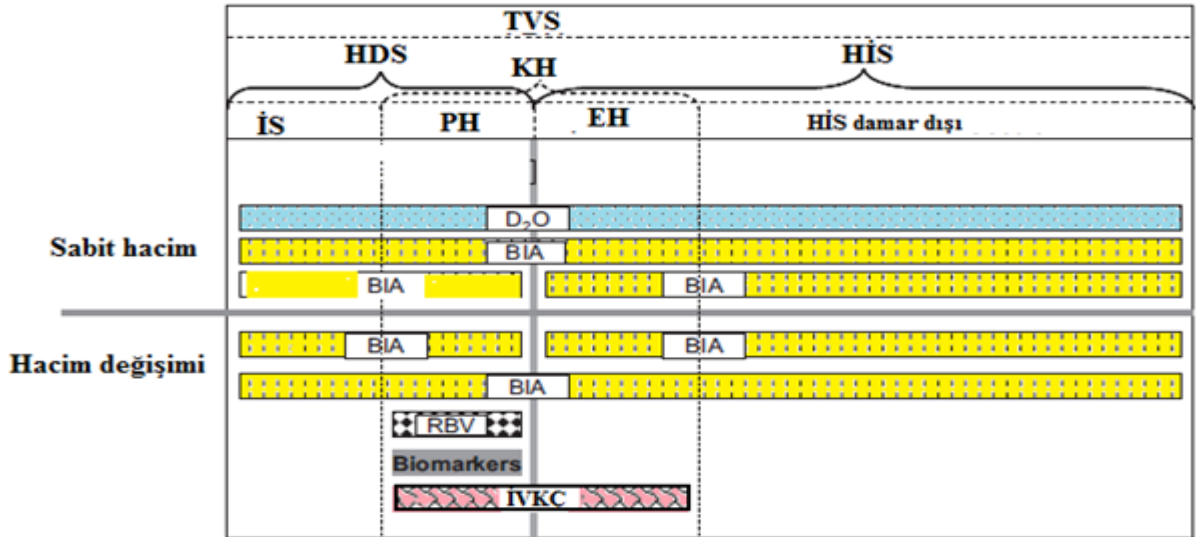
Dual-enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) vücut kompozisyonu tayininde kullanıma giren hızlı, kolay, noninvazif, hasta uyumu yüksek ve düşük radyasyona maruz bırakan bir tekniktir (74). Dokular tarafından fotonların veya x ışınlarının farklı absorbe edilmesi ile üç kompartman modelinde yer alan yağ, kemik ve yağsız vücut kitlesi ölçümü prensibine dayanmaktadır. Buna rağmen ölçümlerin zaman alıcı olabilmesi, uygulayıcının belli bir düzeyde eğitim alması, çeşitli firmalar tarafından geliştirilen makineler arasındaki farklılıklar DEXA'nın dezavantajlarıdır.

Şekil 5’de bu yöntemlerin maliyetine, invazivliği ve tekniğe göre sıralandığında Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA), DEXA ve antropometrik ölçümler klinikte yaygın olarak kullanılan ve kullanılması önerilen yöntemlerdendir. Sonuçta, yapılan araştırmalarda hangi cihazın kullanılması gerektiği, yapılacak olan çalışmanın türüne ve eldeki olanaklara göre belirlenmelidir. Rutin klinik takip için kullanılacak model ve tekniğin hastayı ve uygulayıcıyı yormayan, basit, kolay erişilebilir ve ucuz olması gerekir.

2.4 VÜCUT SIVI HACMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Vücut sıvı hacimlerini belirlemede birçok yöntem kullanılmaktadır. Yöntemler, vücut sıvısının temel ilkelerine ve sıvı bölmelerine göre farklılık göstermektedir (Tablo 2). İzotop dilüsyonu metotları ve BİA yöntemi ile HDS, HİS ve TVS saptanabilir. Kan hacim değişikliklerinde İVKÇ ve biyokimyasal markerlar (atriyal veya beyin natriüretik peptid) intravasküler dolun hakkında bilgi vermektedir. Tablo 3’de hücre dışı sıvı değerlendirme yöntemleri ve karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 2: Vücutta Sabit Ve Değişken Sıvı Hacimlerinin Tespit Yöntemleri



TVS: Toplam vücut suyu HDS: Hücre dışı sıvı HİS: Hücre içi sıvı İS: interstisyel sıvı PH: plazma hacmi EH: eritrosit hacmi

Tablo 3. Hücre dışı sıvı değerlendirme yöntemleri ve karşılaştırılması

Hücre dışı Sıvı Değerlendirme Yöntemleri			
Teknik	Ne ölçülüyor?	Yararları	Engeller
İşaretleyiciler	HDS, HiS	Referans yöntem Tam hacim hesabı	invazif, pahalı , özel eğitilmiş personel gerektirmesi, zaman alıcı
Biyoimpedans	TVS, HDS,HiS	kolay uygulanabilirlik, girişimsel olmayışı, sıvı hacim değişimini ölçebilme	Ölçümler pozisyonla etkilenmekte ve cihazlar arasında standart olmayışı
İVKÇ	Kan hacmi	girişimsel olmayışı, sağ kalp yetmezliği ile güçlü korelasyon	Kan hacmi ve HDS 'yı ölçmez, operatöre bağımlı
Biyomarker (Nt-proBNP, BNP)	Kan hacmi	girişim gerektirmemesi	Kan hacmini ve HDS'yı ölçmez, sadece hacim değişikliğini ölçmesi, geniş aralıklarda seyretmesi

TVS: toplam vücut suyu , HDS: hücre dışı sıvı , HiS: hücre içi sıvı , İVKÇ: inferior vena kava çapı

Klinik olmayan HDS ölçüm yöntemlerinin karşılaştırılması

Yöntem	ANP/BNP/cGMP	İVKÇ	Biyoimpedans
HDS fazlalığını saptama kapasitesi	+	+	+++
HDS azlığını saptama kapasitesi	0	+	+++
Plazma hacmini ölçme kapasitesi	+	++	0
İnterstisyel aralığı ölçme kapasitesi	0	0	++
Doğruluk	±	±	±
Üretkenlik	0	+	+++
Maliyet	±	++	++

2.4.1 BİYOELEKTRİK İMPEDANS ANALİZ YÖNTEMİ (BİA)

Biyoelektrik İmpedans Analiz (BİA) son 10 yılda klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok araştırma, BİA'nın vücut bileşim değişiklikleri ve özellikle de vücut sıvı dağılımının saptanmasında fizyolojik ve klinik durumların geniş bir aralığında kullanılabilirliğini göstermiştir (20,21,73).

Çok düşük seviyeli uyarıcı bir elektrik akımının (500 μ A–800 μ A) 50 kHz'lik bir frekansla vücuda ekstremiteleden verilir ve daha sonra bu elektrik akımına karşı gösterilen direncin (biyoimpedans) ölçüldüğü BİA, vücut bileşenlerini belirlemede invaziv olmayan, kolay, ucuz, portatif ve etkin bir metottur (20,75).

BİA tekniği ile vücut bileşenleri belirlenirken farklı özellikte dokular için farklı direnç değerleri gözlemlenmektedir. Elektrolit bakımından zengin sıvılar elektrik akımı

için, yağ ve kemik dokusundaki minerallere göre daha az direnç oluşturmaktadır. 50 kHz gibi yüksek frekansa sahip akımlar hücre zarlarını geçerek tüm vücut suyu miktarı hakkında bilgi verirken, 1 kHz gibi düşük frekansa sahip akımlar hücre membranını geçemez ve yalnızca hücre dışı sıvı miktarı ile ilgili bilgi vermektedir (73).

2.4.1.1 Tarihsel Gelişim ve Referans Yöntemler ile Karşılaştırma

Canlılara ait dokuların elektriksel özellikleri 1871 yılından beri çalışılmaktadır (75). BİA konusunda ilk araştırmacılardan olan Thomasset ve arkadaşları, subkutan olarak yerleştirdiği iğneler ile elektriksel impedans ölçümleri ile TVS'nı belirlemeyi amaçlamıştır. Bu çalışma grubu düşük ve yüksek frekansların vücuttaki hücre dışı sıvı hacminin değişiminde orantılı bir fark oluşturduğunu belirlemişlerdir (76). Hoffer ve Nyboer 4 adet yüzey elektrodu kullanarak TVS'nı ölçmek için BİA yöntemini geliştirmişler ve TVS ile empedans arasında ilişki olduğu saptamışlardır. (77,78). Ardından tek Frekanslı BİA analizörleri üretilmiş, 1990'larda ise çoğul frekans BiA cihazları satışa sunulmuştur (75).

90'lı yıllardan itibaren BİA, nutrisyonel değerlendirmelerde, diyaliz hastalarında vücut suyunun belirlenmesine yönelik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (20,75). Bu çalışmaların çoğunda BİA'nin yararlı ve kullanılabilir bir yöntem olduğu söylene de bu zamana kadar belli bir standardizasyonunun olmaması ve bazı çalışmalarda referans yöntemler ile uyumsuzluk gösterebilmesi nedeni ile pratik kullanıma girememiştir. BİA yöntemi, uygulama kolaylığı, girişimsel olmayışı, tekrar edilebilir ve hızlı sonuç elde edilmesi, cihazın taşınabilir olması nedeniyle sıkça tercih edilen bir yatak başı yöntemi olmuştur (75).

Nötron aktivasyon analizi, hidrodansitometri, DEXA, izotop dilüsyon yöntemleri ve toplam vücut potasyumu ölçümü vücut bileşenlerini değerlendirmek için kullanılan referans teknikler arasındadır (20). Ancak bu referans metodların çoğu rutin şartlarda kullanımı zor, geniş donanım gerektirmesi ve pahalı olması gibi çeşitli sınırlamaları bulunmaktadır. Bunlar arasında özellikle DEXA, altın standart metod olmasa da bir referans yöntem olarak geniş ölçüde kullanılmaktadır. Toplam vücut potasyumu ölçümü ise özellikle vücut hücre kütlesi için referans bir yöntemdir. Ancak cinsiyet ve yaş ile toplam vücut potasyumu içeriğinin değişmesinin, sınırlayıcı bir durum olduğu bildirilmiştir (79).

Sağlıklı popülasyon çalışmalarında, vücut bileşenlerinin değerlendirilmesinde BİA ölçümleri ve referans metodlar karşılaştırılmıştır (80). Bazı çalışmalar özellikle DEXA ile iyi korelasyonlar gösterirken (80,81) bazılarında da tersi sonuçlar elde edilmiştir (82).

Yakın zamanda toplam 591 sağlıklı kişinin katıldığı bir çalışmada vücut yağ kitlesi DEXA ve BİA kullanılarak ölçülmüş ve BİA'nin normal vücut yağ dağılımı olan bireylerde vücut kompozisyonunu belirlemede iyi bir alternatif olduğu görülmüştür. Ancak çok zayıf kişilerde BİA vücut yağını daha yüksek; aşırı obezlerde ise daha düşük ölçme eğilimindedir. Tüm populasyonda korelasyon katsayısı 0.88 (kadınlar için 0.78 ve erkekler için 0.85) olarak saptanmıştır (83).

Moissl ve ark. (84), 2006 yılında yaptıkları çalışmada 162 sağlıklı birey ile 32 hemodiyaliz hastasında HDVS, HIVS VE TVS ölçümündeki altın standartlarla karşılaştırarak BİA yönteminin geçerliliğini göstermişlerdir. Aynı araştırmacı ve arkadaşları tarafından, hemodiyaliz tedavisi uygulanan, karaciğer hastalığı ve kanser tanıları almış 235 hasta ve 346 sağlıklı bireyde yürütülen çalışmada ise vücut sıvı dağılımı, yağ dışı doku ve yağ dokusu ölçümlerinin, altın standartlarla karşılaştırılması ile BİA yönteminin validasyonu sağlanmıştır (85).

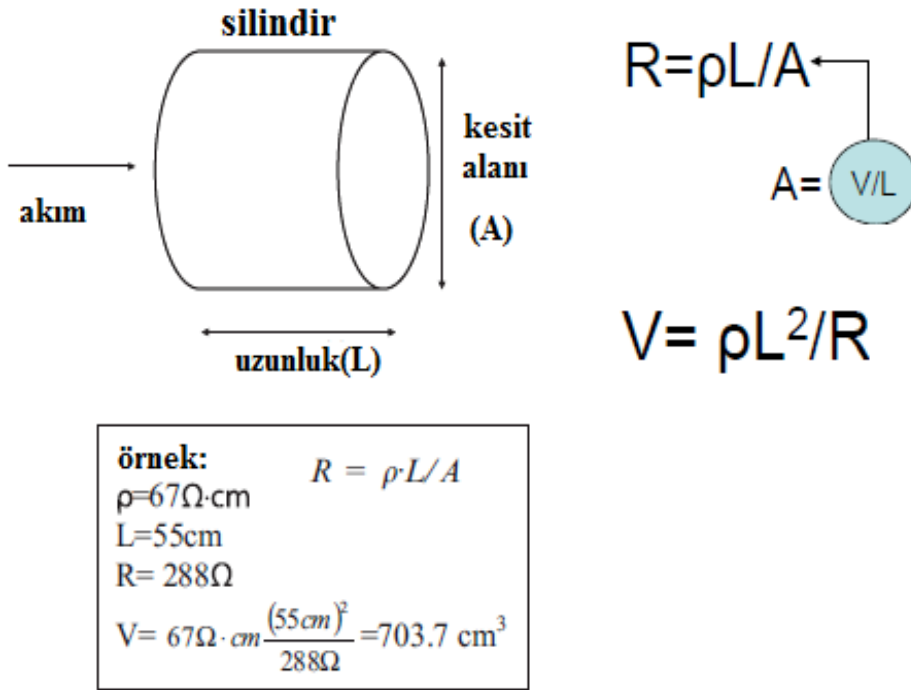
Passauer ve ark. (86) tarafından 370 hemodiyaliz hastasının ve Wabel ve ark. (87) tarafından 55 hemodiyaliz hastasının değerlendirilmesinde sıvı fazlasının tayini için de BİA metodunun geçerliliği gösterilmiştir. Yağdışı doku tayininde BİA yönteminin ölçüm geçerliliği için, Moissl ve ark. (88) toplam 47 hemodiyaliz hastası ile 363 sağlıklı bireyde altın standart metodlarla yaptıkları karşılaştırma, referans olarak kabul edilmiştir. Caravaca ve ark. (89) diyalize başlanmamış 175 kronik böbrek hastasında yaptıkları çalışmada, hipervolemi ve hipertansiyon ilişkisi BİA yardımı ile ortaya konmuştur.

2.4.1.2 Biyoelektrik İmpedans Analizinin Esasları

Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA), insan vücuduna çok düşük düzeyde ve farklı frekanslarda elektrik akımı verilerek vücut suyu ve bileşenlerini saptama prensibine dayanmaktadır. Bu yöntem, insan vücudundaki akım iletimi esasına dayanmaktadır ve iki bileşen ile ifade edilir. Bu bileşenler su ve iyonlara bağlı oluşan

direnç (R) ve hücre membranlarının kapasitör özelliğine bağlı oluşan reaktans (Xc) değerleridir.

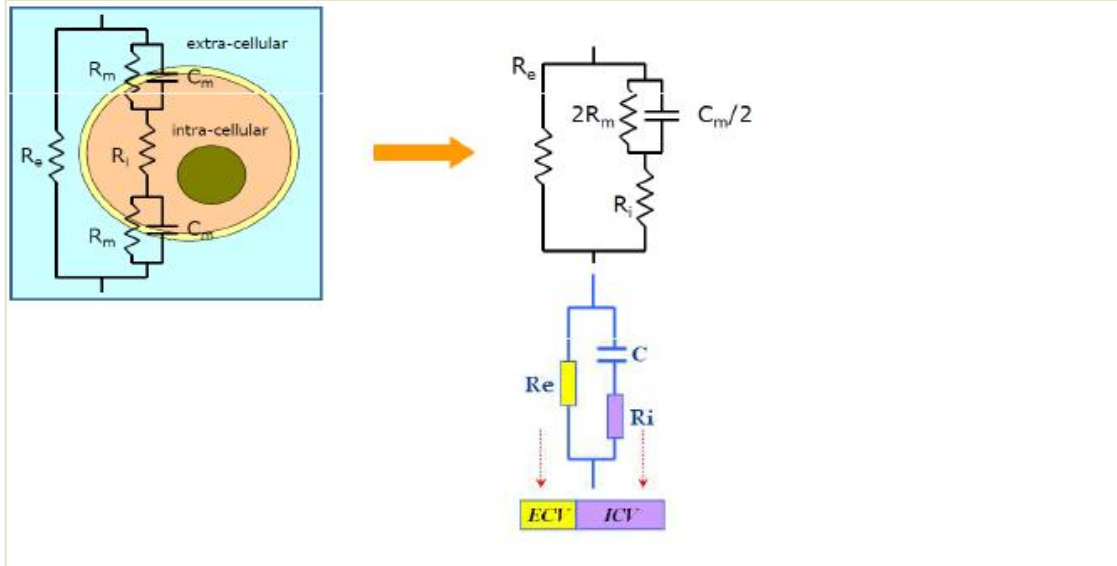
Direnç (R), homojen iletken bir maddenin uzunluğu ile doğru orantılı, kesit alanı ile ters orantılıdır (şekil 6). İçi sıvı dolu bir silindiri düşünecek olursak, hacim silindirin alanı ve uzunluğunun çarpımına eşittir. Fizik kanunlarına göre, bu silindirden elektrik akımı geçirdiğimizde içindeki sıvının direncini (rezistans) bilirse hacmini hesaplayabiliriz. Ancak insan vücudu bir silindir değildir, geçirgenliği sabit değildir ve homojen bir içeriği yoktur. Buna rağmen impedans değerleri ve total vücut suyu arasında deneysel bir ilişki kurulabilir (75).



Şekil 6. İmpedans ve geometri arasındaki ilişkiyi tanımlayan silindir modeli

İnsan vücudunda birçok karmaşık heterojen elektrik devreleri yer almaktadır. Bunların birçoğu hücrelerde ve hücrelerin etrafında bulunmaktadır. Bu hücreler elektriksel karakterde kapasitör formunda bulunmaktadır ve belli bir rezistans değerine sahiptirler. Reaktans elektrik yükünü belli bir süre için depolama özelliğidir. Reaktans ise elektrik akımının iletilmesine karşı koyma özelliğidir. Reaktans hücre membranından; öz direnç (rezistans) ise hücre içi ve hücre dışı sıvıdan kaynaklanır. İmpedans (Z), rezistans (R) ve reaktans (X) değerlerinin vektöriyel toplamıdır (75).

Biyolojik dokuların davranışını belirlemek için pek çok elektriksel sistem in vivo olarak çalışılmıştır (90). Reaktans ve öz direnci temsil eden, seri ve paralel direnç düzenekleri şekil 7’de görülmektedir. Bu devrede hücre içi ve hücre dışı sıvıların oluşturduğu direnç paralel, hücre içi sıvı ile hücre membranının oluşturduğu direnç ise seri bağlanmıştır.



Şekil 7. Fricke Devresi (Hücresinin elektrik devresi olarak şematize edilmesi)

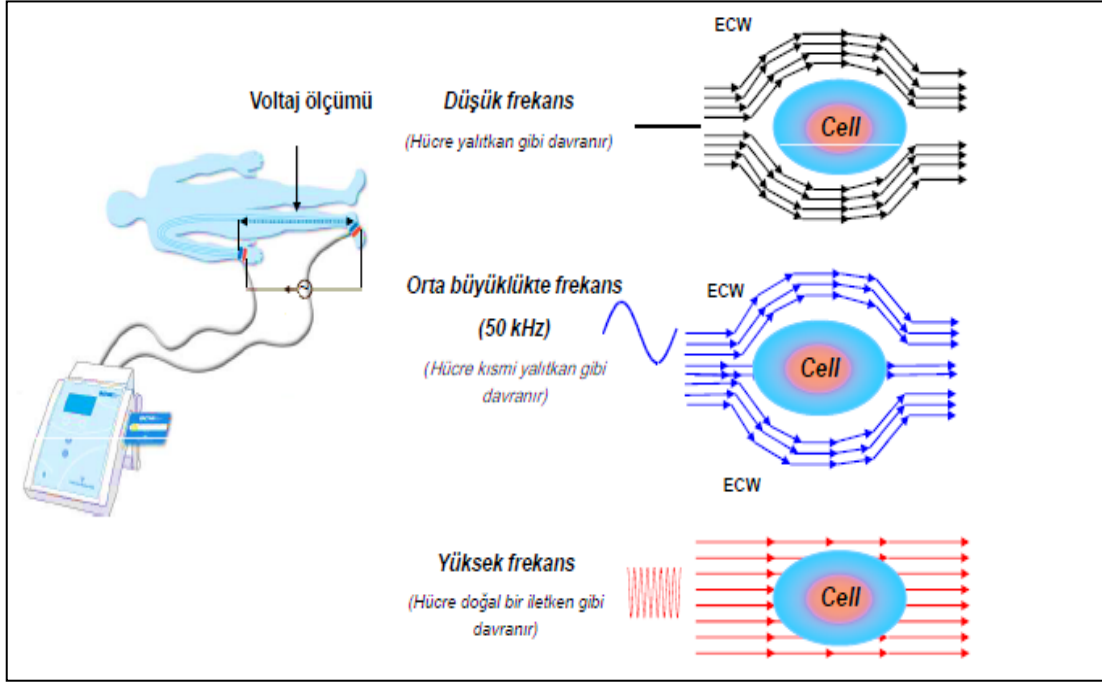
Biyoelektrik impedansın kimyası, elden ayağa kadar tüm vücutta alternatif akım kullanarak, rezistans ve reaktans hesaplamaları ile toplam vücut değerlerinin belirlenmesidir. Vücuda bağlanan elektrotlar, 50 kHz lik alternatif akımı el ve ayak parmaklarına iletmektedir. İletilen akım ayak ve el bileklerinde voltaj değişimine neden olmaktadır ve bu değerler ölçülmektedir (75).

Temel prensipleri(91);

- 1) Vücudun elektrik iletkenliğini, yağsız vücut kitlesi ile orantılı olarak, vücut suyu ve içinde çözünen elektrolitler sağlar. HDS'nin temel iyonu olan sodyum ve HİS'nin temel iyonu olan potasyum bu iletkenlikte önemlidir. Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırırken iskelet kası ve visseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir.
- 2) Akıma karşı esas direnci hücre duvarı sağlar. İmpedans total hücre kitlesiyle doğru orantılıdır.

3) Tüm elektrik akımları hücre duvarından geçemez. 1-5kHz arası akımlar sadece ekstrasellüler alandan geçebilir. 50kHz'den büyük akımlar hücre membranlarını geçerek tüm vücut suyunun miktarını verebilir (şekil 8).

4) Bu nedenlerle impedans ölçümleriyle ekstrasellüler ile tüm vücut su miktarı; indirekt olarak da intrasellüler su miktarı tahmin edilebilir.



Şekil 8: Elektrik Akımının Vücutta Seyri

Elde edilen impedans değerinin sabit denklemlerde yerine konması ile vücut yağ yüzdesi, vücut yağ miktarı, yağsız vücut yüzdesi, yağsız vücut kitlesi, vücut su yüzdesi, vücut su miktarı, beden kitle indeksi gibi vücut bileşenleri hesaplanmaktadır (92). Denklemler, DEXA gibi referans yöntemler kullanılarak BIA sistemindeki yağsız kütle veya toplam vücut suyuna göre ayarlanmaktadır. İmpedans, direnç, reaktans ve diğer potansiyel gösterge değişkenleri sonrasında çoklu lineer regresyon analizine katılarak ve uygun modeller geliştirilerek son halini almaktadır. Bir sonraki aşamada geliştirilen eşitlikler, ticari sistemler ve araştırma ortamlarına uygulanmadan önce çapraz yöntemlerle, yüzlerce kişi için doğrulanmaktadır (93).

BIA ölçümleri birçok durumdan etkilenmektedir. BIA yönteminin doğruluğu, ölçüm hatalarına yol açan etmenlerin kontrol edilmesine bağlıdır. Ölçüm yapılırken kişiler oda sıcaklığında, gündüz, elbiseli fakat ayakkabı ve çoraplarını çıkartmış, boş

mesane ile (miksiyondan 30 dakika sonra) ayakta veya sırtüstü yatarken incelenmelidir. Ayrıca ölçüm öncesinde yapılan ılımlı veya aşırı aktiviteler, fazla terleme değerleri etkileyebilmektedir (94).

BİA ölçümünde dikkat edilmesi gereken noktalar:

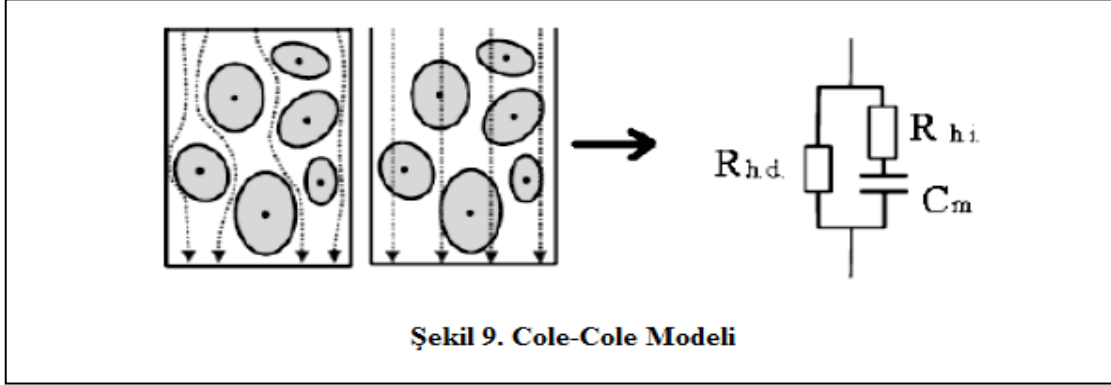
- Normal oda sıcaklığı (serin ortam ~ 140C deri ısısında bir düşmeye bu da toplam vücut direncinde önemli bir artışa ve yağsız vücut kitlesinde bir azalmaya neden olabilir)
- En az dört saatlik açlık
- 24-48 saat öncesinden ağır fiziksel aktivite yapılmaması
- 24 saat öncesi alkol kullanılmaması
- Test öncesi çok su içilmemesi
- Testin 30 dakikası içinde idrar yapılması
- Testten dört saat öncesi çay, kahve, kola gibi kafein içeren içeceklerin içilmemesi
- Menstruasyon döneminde ölçüm alınmaması

BİA yönteminde elektrotların farklı konumda ve sayıda kullanılması vücudun bir yarısı (koldan bacağı), bütün vücut (her iki koldan her iki bacağı) ve bölgesel (ekstremiteler veya ekstremitelerin bir bölümü gibi) empedans, direnç ve reaktans analizleri yapılabilmektedir (94).

Kullanılan frekans değerlerine göre iki tip BİA sistemi vardır. Tek frekanslı BİA (sf-BIA) genellikle 50 kHz'de el ve ayağa yerleştirilen yüzeysel elektrotlar arasında gerçekleştirilmektedir. Tek Frekans BİA uygulamaları yağsız vücut kitlesi ve TVS miktarının hesaplanabilmesini sağlarken HİS değişimlerini algılayamamaktadır. Günümüzde tek-frekanslı BİA cihazlarının yerini çoklu-frekans BİA'lar almaktadır. Akım, düşük frekansta, esas olarak ekstrasellüler sıvıdan geçerken yüksek frekansta bütün vücut hücrelerinden geçmektedir. Coğul frekans BİA uygulamalarında Tek Frekans BEA uygulamalarında yapıldığı gibi ampirik lineer regresyon modelleri kullanılmaktadır ancak farklı frekans sahalarını kullanarak (0, 1, 5, 50, 100, 200, 500) yağsız vücut kitlesi, TVS, HİS, HDS'nin direnç değerlerini belirlemektedir (95).

Biyoelektriksel İmpedans Spektroskopisi(BİS)

5 kHz-1000 kHz arasında 50 farklı frekansta akım kullanarak daha yararlı ve güvenilir değerlendirme yapılacağı kanısıyla ortaya çıkmıştır (75). Rezistans ve vücut suyu kompartmanları arasındaki bağıntıları oluşturmak için Çoğul Frekanslı Uygulamaların aksine matematik modellemeleri ve karışık denklemler (örn. Cole–Cole plot ve Hanai formülü) uygulanmaktadır (75,96).



Bu yöntem şekil 9’da gösterilen ve literatüre Cole-Cole modeli olarak geçen devre modeli ile ifade edilmektedir. Bu modelde verilen parametreler $R_{h.d.}$ (Hücre dışı sıvı direnci), $R_{h.i.}$ (Hücre içi sıvı direnci) ve C_m (hücre zarı kapasitansı değeri) dir. BİS yönteminin uygulanmasında 5 kHz den 1 MHz’e kadar olan tüm frekanslarda düşük genlikli işaretler vücuda elektrotlar vasıtasıyla gönderilmektedir. Daha sonra uygulamanın her dakikası için bu frekanslarda ölçülen vücut empedans değerleri, yerine yazılarak paralel devre analiz tekniği yardımı ile hesaplanmaktadır. Tabii ki bu işlem cihazın cole-cole modeline göre hesaplama yapan bir yazılımın cihazın iç ünitelerinde döndürülmesi sonucu yapılmaktadır. Daha sonra hesaplanan değerler Hanai formüllerinde yerine konularak hücre içi, hücre dışı sıvı hacmi ve toplam vücut suyu değerleri bulunmaktadır (20,75,96).

2.4.2 İNFERİOR VENA KAVA ÇAPI

İnferior vena kava çapının (İVKÇ), intravasküler hacimin saptanmasındaki önemi ve solunuma yanıtı ilk kez Natori ve ark. (97) tarafından ortaya konulmuştur. İVKÇ ’nın hepatic segmentinin ön-arka çapı, ultrasonografik olarak sırtüstü yatan kişide 10 dakikalık dinlenme süresi sonunda, subksifoidal yaklaşımla saptanır. Nefes alıp verme sırasında yapılan ölçümlerin, santral venöz basınç ile iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (97,98).

Nefes alma sırasında, negatif intratorasik basınçla İVK'da kan akımı artar ve sağ atriya dönen venöz kan artarak İVK'da geçici kollaps oluşur. İnspirasyon sırasında artmış intraabdominal ve diyafragmatik baskıda İVK'daki kollaps oluşumunda rol oynayabilir. Nefes vermede ise negatif intratorasik basınç düşer, akım azalır, basınç artar ve İVK genişler. Nefes alma sırasında İVKÇ'ndaki azalma yüzdesi kollabsibilite indeksi olarak tanımlanır. İVKÇ ve İVKKI'nin sıvı durumunu değerlendirmede güvenilir yöntemler olduğu bildirilmektedir (98-100).

Sonografik İVK çapının hemodiyaliz, NS ya da yoğun bakım hastalarında vücut suyunu değerlendirmede yararlılığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (101,102). İVKÇ değerlendirmesinde hasta uyumu, kullanıcıya bağımlı olması ve koşullar (örn bağırsak gazları görünürlüğü azaltabilir) ölçümü etkileyebilmektedir.

2.4.3 Biyomarker ---Natriüretik Peptidler

Tanım

Natriüretik peptid ailesi (NP), yapısal olarak benzer aminoasit halkasını taşıyan bir polipeptid hormon grubudur. Bu peptid ailesi hücre dışı sıvı hacminin, elektrolit dengesinin ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar Bu ailenin üyeleri Atriyal/A tipi natriüretik peptid (ANP) Brain/B tipi natriüretik peptid (BNP), C tipi natriüretik peptid (CNP), D tipi natriüretik peptid (DNP) ve Ürodilantin'den oluşmaktadır (103).

Atriyal Natriüretik Peptid (ANP)

ANP, artmış hacim yükünün yol açtığı atriyal basınçların artışına ikincil olarak çoğunluğu atriya salgılanmakla birlikte az miktarda ventriküllerden salgılanmaktadır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyerek vazopressin salınımını azaltmak, natriürez ve diürez gibi etkileri vardır (103).

Beyin Natriüretik Peptid (BNP)

İlk kez Sudoh ve ark.(104) tarafından beyin dokularından izole edildiğinden dolayı "Brain Natriuretic Peptide"olarak adlandırılan BNP, daha sonraları yapılan araştırmalarda ventrikül hücrelerinden daha az oranda da atriyal kardiyak

miyositlerinden salgılandığı gösterilmiştir. Vazodilatasyon, natriürez, diürez sağlamakta ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini antagonize etmektedir (103).

C Tipi Natriüretik Peptid (CNP)

CNP ise santral sinir sisteminin nöronları ve vasküler endotelial hücrelerden salgılanır ve damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazodilatatör etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda CNP'nin kardiyak fonksiyonlara olan etkisinin minimal olduğu ve konjestif kalp yetersizliği hastalarında yükselmediği gösterilmiştir (103).

2.1.1.4. D Tipi Natriüretik Peptid

Son keşfedilen natriüretik peptid olan D Tipi Natriüretik Peptid, ilk olarak Dendroaspis Angusticeps adlı yeşil mamba venomundan ve daha sonra ventrikül miyokardından da izole edilmiştir. Fizyolojik etkileri ANP ve BNP'ye benzer olup vazodilatatör etkiye sahiptir (104).

Natriüretik peptitler, prohormon olarak sentezlenmekte ve bu öncü prohormonların her birini kodlayan ayrı genler bulunmaktadır. Fizyolojik etkilerini, NP reseptör A, B ve C olmak üzere üç tip NP reseptörü aracılığı ile yaparlar. Her üç tip reseptörün böbrek, kalp, düz kas, böbreküstü bezi ve santral sinir sisteminde bulunduğu gösterilmiştir. NP fizyolojik etkilerini NP reseptör-A (NPR-A) ve NP reseptör-B (NPR-B) üzerinden gösterirler. A ve B tip reseptörler guanilat siklazı aktive ederek hedef hücrede siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini artırır (105). NP reseptör-C'nin (NPR-C), NP'lerin plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesi ve dolaşımdan temizlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir (103,104). Natriüretik peptidler nötral endopeptidaz ile yıkım yoluyla da dolaşımdan uzaklaştırılmaktadırlar. ANP 3 dakika, BNP 20 dakika, N terminal proBNP (NT-proBNP) 2 saat yarı ömre sahiptir. ANP, oda sıcaklığında EDTA'lı kanda sabit değildir. BNP ve NT-proBNP, EDTA'lı tam kanda, oda sıcaklığında en az 6 saat, bazı yayınlara göre 2-3 gün sabit kalır (105). Bu nedenle BNP ve NT-proBNP'nin invitro stabiliteleri (dayanıklılıkları) rutin klinik kullanım için uygundur. Tablo 4' de natriüretik peptidlerin özellikleri verilmiştir.

Tablo 4: Natriüretik peptidlerin özellikleri

	ANP	BNP		CNP	DNP
		BNP	NT-proBNP		
Kromozomal lokalizasyon	1p36.2	1p36.2	1p36.2	2	Bilinmiyor
Bileşenleri	Ct-ANP (28aa) Nt-ANP (98aa)	BNP (32aa)	Nt parçası (1-76) NT-proBNP (1-108)	CNP22 CNP53	DNP benzeri peptid
Yarı ömür (t _{1/2})	3 dakika	20 dakika	120 dakika		
Klirens mekanizması	NEP NPR-C	NEP NPR-C	Renal klirens	NEP NPR-C	Bilinmiyor
KKY için eşik değeri		100pg/ml	Yaş<75: 125pg/ml Yaş>75: 450pg/ml		
Doku dağılımı	Kardiak atrium ve ventriküller	Beyin, kardiak ventriküller	Beyin, kardiak ventriküller	Beyin, ovaryum, uterus, testis	Yılan zehiri

KKY : Konjestif kalp yetmezliği
Ct : Karboksi-terminal
Nt : Amino-terminal

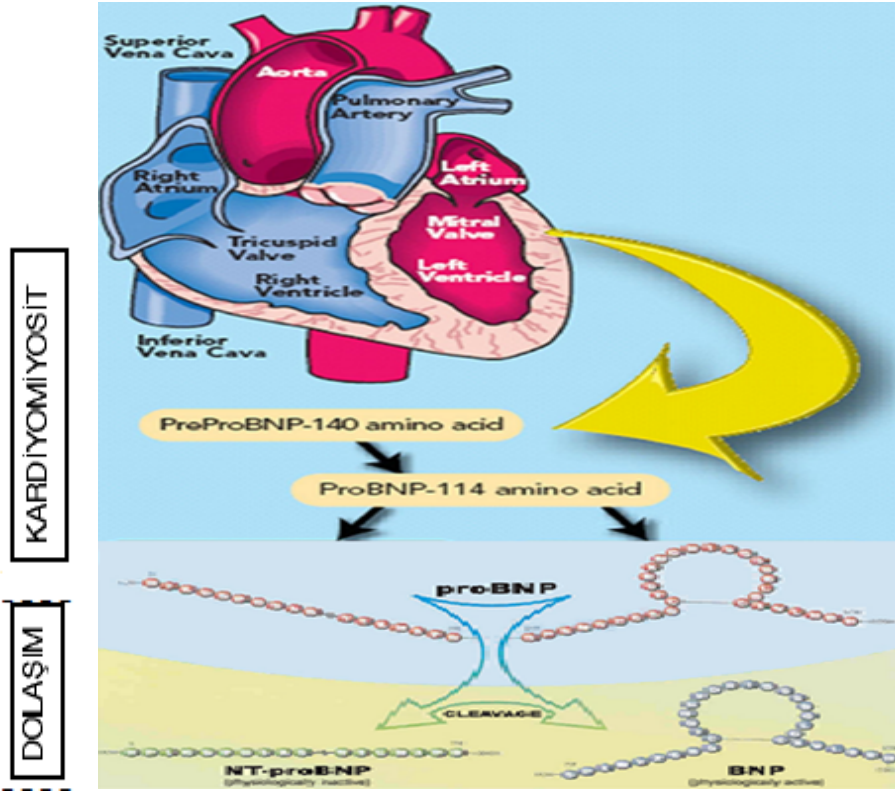
aa : Aminoasit
NEP : Nötral endopeptidaz
NPR-C : Natriüretik Peptid Reseptör C

BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD (BNP)

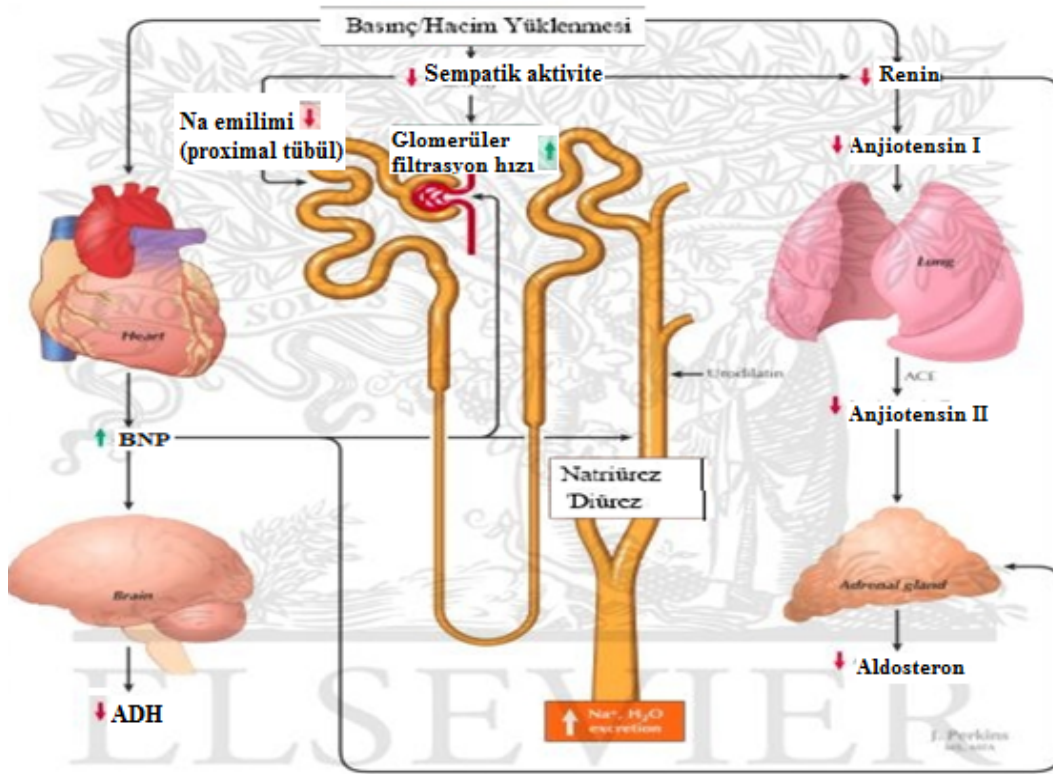
BNP, kalpte artan duvar gerilimine yanıt olarak kardiak ventriküllerden salınan, 32 aminoasit (aa) içeren bir polipeptiddir (103,105).

Miyositler içinde önce 134 aa'lık bir prepro-BNP sentezlenir ve bundan 26 aa'lık bir sinyal peptidi ayrılarak ProBNP oluşur. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye parçalanır (103) (şekil 10). ProBNP'nin C-terminal-BNP (32 aa, biyolojik aktif form) ve NT-proBNP parçalarına ayrılmasının, salgılanım sırasında mı olduğu yoksa sonradan serumda mı gerçekleştiği kesin değildir. NT-proBNP ve BNP'nin kardiomyositlerde varlığını bildiren yayımlar vardır. (106).

BNP etkisini vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kalp, adrenal gland ve böbrekte bulunan NP reseptörlerine (NPR) bağlanarak göstermektedir. BNP natriüzezi uyarır, glomerüler filtrasyon hızını artırır ve periferik arter dilatasyonuna yol açarak kardiak dolun basınçlarını azaltır. Ayrıca merkezi sinir sistemi yoluyla anjiyotensin II, aldosteron ve arginin-vazopresin'in etkilerini antagonize etmektedir (103,105).



Şekil 10:BNP sentez-salınımı



Şekil 11: BNP'nin fizyolojik etkileri

Çocuklarda BNP ve NT-ProBNP'nin Normal Plazma Düzeyleri

Natriüretik peptidlerin serum düzeylerinin ölçümü için standardize edilmiş bir ölçüm metodu bulunmadığından, BNP ve NTproBNP düzeylerinin yaşa, cinsiyete, kullanılan kite ve ölçüm tekniğine bağlı olarak normal referans aralığının değişebileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (105). Koch ve ark. (107) sağlıklı çocuklarda ilk günlerde yüksek BNP ve NT-proBNP düzeylerinin birinci haftadan itibaren giderek azaldığını, 10 yaş altı erkek ve kızların ortalama BNP düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığını, yaşamın ikinci on yılında ise kızlarda BNP düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Mir ve ark.(108) prematüre doğmuş olup yaşları 0 ile 19 yıl arasında değişen 332 sağlıklı olguda, plazma NT-proBNP düzeylerini çocuk olgularda daha yüksek olduğunu ve plazma NT-proBNP düzeyleri açısından cinsiyetler arası fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Loke ve ark. (109) ise BNP ve NT-proBNP düzeylerinin her yaş döneminde bayanlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğunu yaşla birlikte azalmış renal klirensle ilgili olarak NT-proBNP düzeyinde ılımlı yükselmelere neden olabileceğini saptamışlardır.

Plazma natriüretik peptid düzeyleri, kullanılan analiz metodu ve tipi ile farklılık göstermektedir. NT-proBNP, kompetitif enzim immunoassay (EIA) ve non-kompetitif elektrokemiluminesan (ECLIA) yöntemlerini içeren iki farklı immunoenzimatik yöntemle çalışabilmektedir (110). Nir ve ark (111), normal infant ve çocuklardaki NT-proBNP düzeyini, nonkompetitif ECLIA yöntemi ile tespit eden dört çalışmadaki verileri birleştirmiş ve serum NT-proBNP düzeyleri için, 95.persentil değerleri normalin üst sınırı olarak kabul edilmiştir. Bu değerlere göre, hayatın ilk iki günü için (>12000 pg/ml), 3-11. günler için (>6000 pg/ml), 1 ay-1 y için (>650 pg/ml), 1-2 y için (>400 pg/ml), 2-6 y için (>300 pg/ml) ve 6-18 y için (>160 pg/ml) üst düzey NT-proBNP sınırlarıdır.

BNP ve NT-proBNP'nin klinikte kullanımı ve arasındaki farklar

BNP ve NT-proBNP kalp yetersizliği, iskemi ve prognozunun belirlenmesinde, semptomatik veya asemptomatik ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyon

bozukluklarının saptanmasında, miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül disfonksiyonunun tespitinde ve prognozun belirlenmesinde, pulmoner hipertansiyon izleminde, dispnenin ayırıcı tanısının yapılmasında kullanılabilir (101,102,106).

NT-proBNP ve BNP'nin plazma düzeyleri paraleldir ancak NT-proBNP biyolojik olarak inaktif form olmasına rağmen postür, egzersiz gibi faktörlerden daha az etkilenmektedir. Normal hastalarda plazma seviyeleri BNP ile benzerken, kardiyak bozulma sonunda NT-proBNP seviyeleri BNP'ye göre daha hızlı ve daha yüksek miktarda artmaktadır (106). BNP'ye oranla daha yüksek stabilite ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle daha özgün bir gösterge olduğu düşünülmektedir (101). BNP gibi NT-proBNP'nin de ventriküler hacim ve basınç yüklenmesinin ve ventrikülün özellikle iskemik hasarlanmasının kuvvetli bir göstergesidir. Günümüzde biventriküler hacim ve basınç yüklenmesinin ve ventriküler hasarlanmanın teşhisinde, tedavi planlanmasında ve takibinde, yüksek riskli grupların belirlenmesinde, mortalite ve morbiditenin öngörülmesinde yardımcı bir biyokimyasal parametre olarak kullanılmaktadır (106).

BNP ve NT-proBNP arasındaki farklar (103)

- NT-proBNP'nin plazma konsantrasyonu BNP'ye göre 20-50 kat daha fazladır.
- NT-proBNP'nin yarılanma ömrü daha uzundur (2 saat)
- NT-proBNP için daha az kan örneği gerekir ve oda sıcaklığında 3 gün stabil kalabilir.
- NT-proBNP değerleri egzersizle ya da pozisyonla değişmez.
- Ventriküler fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP salınımı BNP'ye göre 2-10 kat daha fazladır.
- NT-proBNP, BNP'ye göre GFR'den daha fazla etkilenir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma, Ekim 2012 -Ekim 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalında yürütüldü.

3.1 Çalışma Grubu

Çalışmaya, Eylül 2012 ile Ekim 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesine başvuran yeni tanı NS ya da relaps NS tanısı konulan, 1-11 yaş arası 21 hasta (hasta grubu) alındı. Bir hasta, tedavi başladıktan sonra ikametgâh değişimi nedeniyle, bir hasta da çalışma ölçütlerini tam karşılamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak yeni tanı veya relaps gelişmiş olan 19 NS'lu hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar, remisyona girdikleri dönem tekrar değerlendirildi.

Kontrol grubu olarak, kronik bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, rutin sağlık kontrolü yapılması için hastaneye getirilen, hasta grubu ile yaş, cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklı olmayan 25 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı.

Nefrotik sendrom tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu.

1. Nefrotik düzeyde proteinüri (proteinüri düzeyinin $40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ 'in ya da küçük çocuklarda 24 saatlik idrar toplama zorluğu nedeniyle, tek seferlik alınan idrar örneğinde protein/kreatinin oranının $>2 \text{ mg/mg}$ üzerinde)

2.Serum albumin düzeyinin normalden düşük ($<2,5 \text{ gr/dl}$) olması

3. Ödem varlığı

Relaps NS:

NS tanısı öncesinde konulup, tedavi ile remisyon sağlandıktan sonra bölümümüzde izlenen hastaların, idrar protein atılımı $>40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ veya idrar çubuğu ile ardışık 3 gün 3+ veya daha fazla protein saptanması durumunda relaps tanısı

konuldu. Bu hastaların en az iki aydır, steroid ve/veya steroid dışında immüsupressif ilaç tedavisi almaması koşulu arandı.

NS hastalarına, Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu (ISKDC) protokolüne göre steroid tedavisi başlandı. İlk hastalığın ya da relapsın tedavisinde tam doz steroid olarak prednisolon 4 hafta süre ile sabah tek dozda 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg) ağızdan verildi. İdrar protein atılımı $<4\text{mg}/\text{m}^2/\text{saat}$ veya idrar çubuğu ile ardışık 3 gün negatif yada eser protein saptanması durumunda remisyonda kabul edildi. Bu hastalardan 2'sine tedavi öncesi yaşı nedeniyle, 1 hastaya da başlangıç steroid tedavisine yanıt vermemesi nedeniyle biyopsi yapıldı.

Çalışmaya alınmama ölçütleri:

- 1 yaşından küçük, 12 yaşından büyük olması
- İdyopatik NS yanında sistemik hastalığı ya da İkincil NS tanısı alan çocuklar
- Kan basıncı yüksekliği (>95 P)
- Konjenital veya kazanılmış kalp hastalığının bulunması
- Steroid ve/veya immüsupressif tedavi alan relaps nefrotik sendrom hastaları
- Onam formunu imzalamayanlar

Buna göre çalışma grubu;

Grup I: Yeni tanı NS ya da relaps NS tanılı hasta grubu

Ia: İlk başvuru, atak dönemi

Ib: Tedavi başladıktan sonra ki remisyon dönemi

Grup II: Sağlıklı gönüllüler (kontrol)

3.2 Hastaların ve Kontrol Grubunun Değerlendirmesi

Çalışmaya alınan tüm olgular aynı hekim (çocuk nefroloji yan dal araştırma görevlisi) tarafından değerlendirildi. NS hasta grubunun başlangıçta ve remisyon

döneminde; hastalık öyküsü, yakınmaları, fizik muayene bulguları ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi.

Fizik muayene sırasında tüm çocukların vücut ağırlığı ve boy değerleri ölçüldü, vücut kitle indeksi(VKİ) hesaplandı. Kan basıncı ölçümü çocuk nefroloji polikliniğinde en az 10 dakika dinlendikten sonra civalı sfingomanometre ile uygun manşon kullanılarak yapıldı. Yaş, cinsiyet ve boya göre yapılan değerlendirme ile kan basıncının 95.persentilin üzerinde olması hipertansiyon olarak kabul edildi. Kan basıncı eşik değerleri için referans olarak “ The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents” tarafından çocuklar için bildirilen normal değerler kullanıldı. Pretibial/ bifüssür ödemi ve asit muayenesi yapılarak ödem durumu değerlendirildi.

Aynı gün hastaların vücut sıvılarını değerlendirmek için BİA, Ekokardiyografi ile İVKÇ ve sol atriyum çapı ölçümleri yapıldı. Çalışma protokolünde yer alan laboratuvar değerlendirmeleri için kan ve idrar örnekleri alındı. Serum örneği, daha sonra NT- proBNP çalışılmak üzere -20 °C’de saklandı. Hastalara ilk değerlendirmenin ardından prednisolon tedavisi başlandı. Hasta grubunun remisyon döneminde, fizik muayene, laboratuvar, BİA, Ekokardiyografik değerlendirme ve NT- proBNP düzeyleri tekrarlandı. Kontrol grubu başlangıçta bir kez değerlendirildi.

3.2.1 Değerlendirmede Kullanılan Laboratuvar Testleri

Serum sodyum ve potasyum düzeyleri ISE (Ion selective electrode) methodu ile serum kreatinin düzeyleri Jaffe methodu ile serum albumin düzeyleri spektrofotometrik method (Modified bromcresol green binding assay) ile, spot idrar örneğinde sodyum ISE (Ion selective electrode) methodu ile idrar kreatinin düzeyleri Jaffe methodu ile idrar protein düzeyleri turbidimetrik method ile hastanemiz Biyokimya rutin laboratuvarında Roche Hitachi Cobas 8000 cihazı ile Roche Diagnostics Gmb H kitleri kullanılarak çalışıldı. Plazma ve idrar osmolalitesi, osmometre cihazı (Model 3320 micro-osmometer,USA) ile çalışıldı.

Serum aldosteronu ve plazma renin aktivitesi Beckman Coulter RIA (Radioimmunoassay) kitleri kullanılarak Gamma sayıcı cihazı (ISO Data Multiwell Gamma Counter) ile belirlendi.

Fraksiyonel sodyum atılımı aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$FENa (\%)=100 \times (\text{idrar sodyumu} / \text{serum sodyumu}) / (\text{idrar kreatinin} / \text{serum kreatinin})$$

3.2.2 NT-proBNP Ölçümü

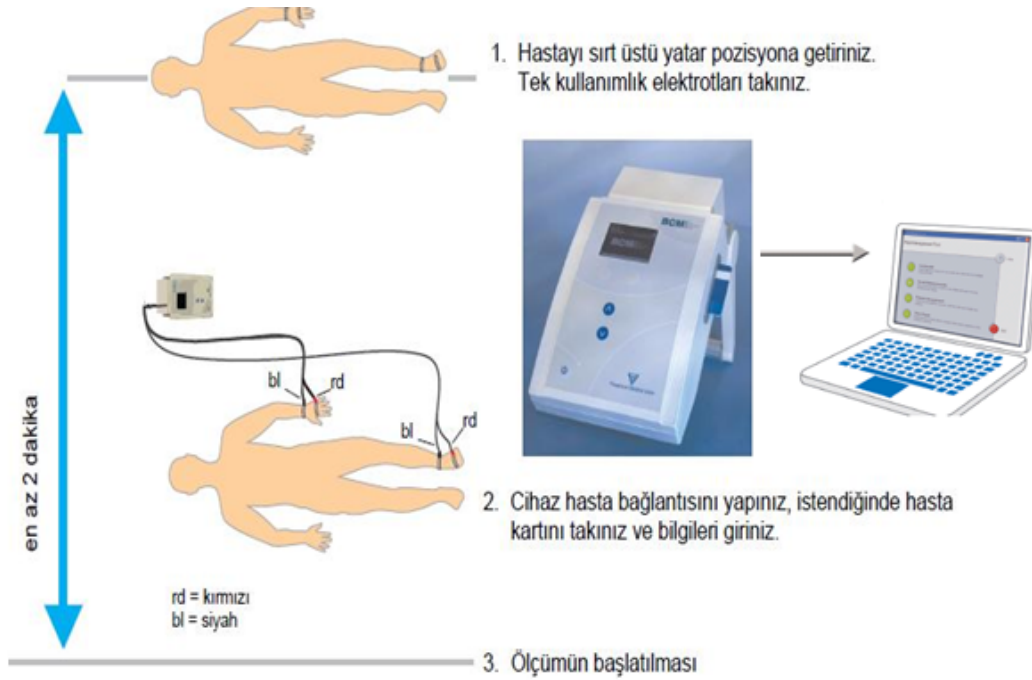
Hasta grubunun NT-proBNP düzeyleri için; hastaneye ilk başvuru anında ve remiyon döneminde olmak üzere iki kez kan örneği alındı. Kontrol grubundan sadece ilk başvuru anında NT-proBNP düzeyi için kan örneği alındı. Alınan kan, enjektörden antikoagulan madde içermeyen kırmızı kapaklı vakumlu biyokimya tüpüne aktarıldı ve pıhtılaşması için bekletildi. Tam kan örnekleri, kan pıhtılaştıktan sonra serumları ayrılması için Jouan C4i (Fransa) santrifüj cihazında +4 °C’de 4000 devir/dk. da 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar eppendorf tüplerine aktarılarak, çalışma gününe kadar -20 °C’de derin dondurucuda saklandı. Çalışma başlamadan önce kitler ve serum örnekleri +25°C oda ısısına getirildi. Serum NT-proBNP düzeyleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarlarında VIDAS PC cihazı (bioMÉRIEUX, France) ile NT-proBNP ticari kitleri (VIDAS&NT-proBNP, bioMÉRIEUX, France) kullanılarak ELFA (Enzyme-linked Fluorescent Assay) yöntemiyle belirlendi. Sonuçlar pg/ml olarak verildi. NT-proBNP kitinin analitik ölçüm referans aralığı 20 – 25,000 pg/mL idi. Çalışma üretici firmanın prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi (Şekil12).



Şekil 12: Vidas cihazı, NT-proBNP kiti, ölçüm çıktısı örneği

3.2.3. Biyoimpedans ölçümü:

BCM (BCM-Fresenius Medical Care D GmbH) -Vücut Kompozisyon Monitörü, BİS yöntemi ile sıvı durumunun ve vücut kompozisyonunun ölçülmesinde kullanıldı. Ölçüm yapılacak bireyler iletken olmayan bir yüzeye yatırıldı, metal içeren takıları çıkarıldı. İşlem öncesi deri temizliği kontrol edilerek kullanma kılavuzunda tarif edildiği gibi aynı taraf el ve ayak dorsal yüzeylerine, ekstremitelere dik olacak şekilde, ikişer adet yapışkanlı elektrod yerleştirildi (şekil 13). İşlem sırasında üst ekstremitelerin gövdeyle, alt ekstremitelerin ise birbiriyle temas etmemesine dikkat edildi. Bu elektrotlar ile cihaza bağlanmaları sağlandı ve her hasta için cinsiyet, boy (cm olarak), vücut ağırlığı (kilogram olarak), kan basıncı (sistolik ve diyastolik mm Hg olarak) verileri girildikten sonra 1-4 dakikalık bir sürede ölçümleri tamamlandı. Fluid Management Tool version 3.2.11 yazılımı kullanılarak vücut kompozisyonu analizi yapıldı (Tablo 5). Verilerin kalite yeterliliği sağlanmayan olgularda ölçümler elektrod değişimi yapılarak tekrarlandı.



Şekil 13: BCM' nün uygulama tekniği

Tablo 5: BCM' nün ölçtüğü parametreler

Parametreler	Birim	Açıklama
OH	L	Overhydration (OH) (Sıvı yükü (OH))
OH/ECW	%	Rölatif sıvı yükü
TBW	L	Toplam vücut sıvısı
ECW	L	Hücreler arası sıvı
ICW	L	Hücre içi sıvı
E/I	-	ECW' nin ICW' ye oranı
BMI	kg/m ²	Vücut kütle indeksi(Vücut ağırlığı/boy ²)
LTI	kg/m ²	Yağsız doku indeksi(LTM/boy ²)
FTI	kg/m ²	Yağ doku indeksi (ATM/boy ²)
LTM	kg	Yağsız doku kütlesi
FAT	kg	Toplam yağ kütlesi
ATM	kg	Adipoz doku kütlesi
BCM	kg	Vücut hücre Kütlesi

2.4 Ekokardiyografik İnceleme

Hasta ve kontrol gruplarına alınan tüm bireylerin ekokardiyografik değerlendirmeleri, “Toshibo Aplio 770s Cardiac Imaging system” ekokardiyografi cihazı ile yaşa uygun 3.5 ve 5.5 MHZ problarla istirahatten (10-30dk) sonra yatar pozisyonda yapıldı. İinferior vena kava (İVK) çapı ölçümleri diyafram altında, sağ atriyumuna iki cm uzaklıktan, elektrokardiyogramda p dalgasından önce olacak şekilde yapıldı. Ekspirasyondaki maksimum çap ve derin inspirasyondaki minimum çap ölçüldü, vücut yüzey alanına bölünerek düzeltildi ve kollabsibilite indeksi hesaplandı. Parasternal pozisyonda ise sol atriyum çapı ölçüldü. Ayrıca bütün hastalar olası diğer kardiyak patolojiler açısından değerlendirildi.

Vücut yüzey alanı(VYA) ekokardiyografi cihazı tarafından otomatik olarak

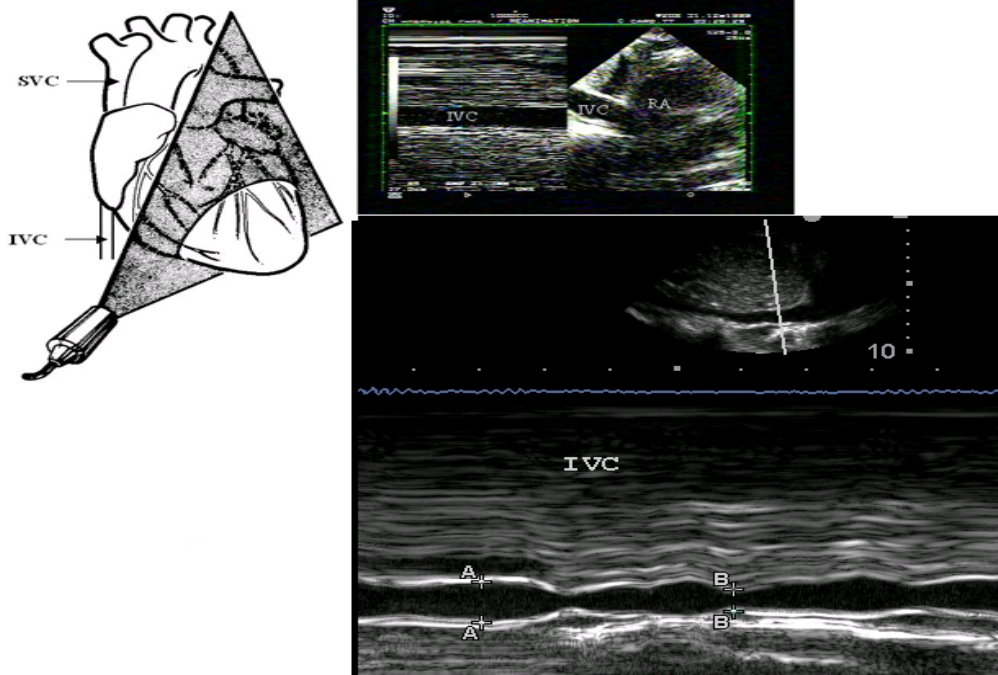
$VYA(m^2) = (Boy)^{.725}(cm) \times (VA)^{.425}(kg) \times (0.007184)$ formülü ile hesaplandı.

İnferior vena kava kollabsibilite indeksi (İVKKİ) ve VKİ indeksi aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{İVKKİ (\%)} = \frac{\text{Ekspirasyondaki maksimum çap(mm)} - \text{İnspirasyondaki minimum çap(mm)}}{\text{Ekspirasyondaki maksimum çap(mm)}} \times 100$$

Ekspirasyondaki maksimum çap(mm)

VKİ indeksi: $\frac{\text{Ekspirasyondaki maksimum çap(mm)} + \text{İnspirasyondaki minimum çap(mm)}}{2} / \text{VYA}$



Şekil 14: Ekokardiyografik görüntü (İVKÇ'nın inspiryum ve ekspiryumda)

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için “SPSS for Windows© 15.0” (Statistical Program in Social Sciences) bilgisayar paket programı kullanıldı. Verilerin dağılımının normal olup olmadığı “Shapiro-Wilk testi” ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri tanımlayıcı istatistikler ile belirlendi. Normal dağılıma uyan parametreler ortalama \pm standart sapma(SD)olarak, uymayanlar ortanca ve dağılım (minimum-maksimum)olarak ifade edildi. Hasta ve kontrol grup arasındaki karşılaştırmalar için normal dağılım gösteren parametreler için “Independent samples T-testi”, normal dağılım göstermeyenler için “Mann-Whitney U testi” kullanıldı. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası verileri “Paired-Samples T testi” ya da “Wilcoxon Signed Ranks testi” ile karşılaştırıldı. Gruplar arası değişkenlerde korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar ise “Pearson korelasyon testi” ya da “Spearman testi ” ile hesaplandı. P-değerinin 0,05’den küçük olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi

3.4 İzinler- Onamlar

Çalışma öncesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onay alındı (24.11.2011, Karar no: 2011/443) ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından PYO. TIP.1901.12.019 proje kodu ile desteklendi. Çalışma için tüm çocukların (hasta ve kontrol) ebeveynlerin çalışmanın içeriği anlatılarak, aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra çalışma başlatıldı.

4. BULGULAR

Hasta grubu Eylül 2012 ile Ekim 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesine başvuran yeni tanı NS ya da relaps NS tanısı konulan 19 hastadan (14'ü yeni tanı NS, 5'i relaps NS), kontrol grubu ise 25 sağlıklı çocuktan oluşmaktadır.

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Hasta grubu (grup I) 11'i (% 58) erkek, 8'i (% 42) kızıdan, kontrol grubu (grup II) ise 16'sı (%64) kız, 9'u (% 36) erkek çocuktan oluşuyordu. Grup I' in ortalama yaşı $5,1 \pm 2,53$, grup II' nin ortalama yaşı $5,98 \pm 2,84$ yıl olarak değerlendirildi. Grup I ve grup II arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmadı (sırası ile $p=0,387$, $p=0,149$). Grup I ile grup II arasında boy değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,301$). Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Hasta gruplarından grup Ia'nın vücut ağırlığı ortanca değeri 20,5 kg (10,5-49), grup Ib' nin vücut ağırlığı ortanca değeri 19 kg (10,5-50), kontrol grubunun ise 20 kg (10-49,5) olarak ölçüldü. Grup Ia ile grup Ib ve grup II vücut ağırlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırası ile grup Ia-Ib $p=0,297$, grup Ia- II $p=0,859$). Gruplara göre vücut ağırlığı dağılımı şekil 15'de verilmiştir. Grup Ia' nın VKİ ortanca değeri $18,3 \text{ kg/m}^2$ (15,6-22,7), grup Ib'nin VKİ ortanca değeri $17,9 \text{ kg/m}^2$ (14,5-22,8); grup II' nin ise $16,7 \text{ kg/m}^2$ (13,7-24,2) olarak tespit edildi. Grup Ia' nın VKİ ortanca değeri grup II' ye göre yüksek bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($P=0,01$) (Tablo 6) (şekil 16). Grup Ia ve grup Ib'nin VKİ ortanca değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($P=0,368$). Grup Ia ile grup Ib ve grup II arasında VYA değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (grup Ia-Ib $p=0,346$, grup Ia- II $p=0,582$).

İlk fizik muayeneleri sırasında, grup Ia' da sistolik kan basıncı ölçümlerine göre 8 hastada sistolik kan basıncı yüksekliği tespit edildi. 11 hasta ise normotansif bulundu.

Grup II'nin hiçbirinde sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği mevcut değildi (<95 p). Grup Ia'nın sistolik kan basıncı ortalama değeri 107,7±9,3 mm Hg, grup Ib'nin sistolik kan basıncı ortalama değeri 108±9,1mm Hg, grup II'nin ise 100,7±11,3 mm Hg olarak tespit edildi. Grup Ia'nın sistolik kan basıncı ortalama değeri grup II' ye göre yüksek bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,030).

Grup Ia' nın diyastolik kan basıncı ortanca değeri 70 mm Hg (45-90), Grup Ib'nin 68 mm Hg(40-90), grup II'nin ise 60 mm Hg(46-79) olarak ölçüldü. Grup Ia'nın diyastolik kan basıncı ortanca değeri grup II'ye göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi (p=0,033). Grup Ia ve Grup Ib arasında sistolik ve diyastolik kan basınç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,887, p=0,482) (Tablo 6). Gruplara göre sistolik ve diyastolik kan basıncı dağılımı şekil 17 ve şekil 18'de verilmiştir.

Hastaların hiçbirinde periferik dolaşım bozukluğu, taşikardi, solukluk, karın ağrısı gibi hipovolemi bulguları yoktu. Fizik muayenede 13 hastada hem pretibial ve bifissür ödem, 5 hastada sadece bifissür ödem, 1 hastada anazarka tarzında ödem tespit edildi.

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

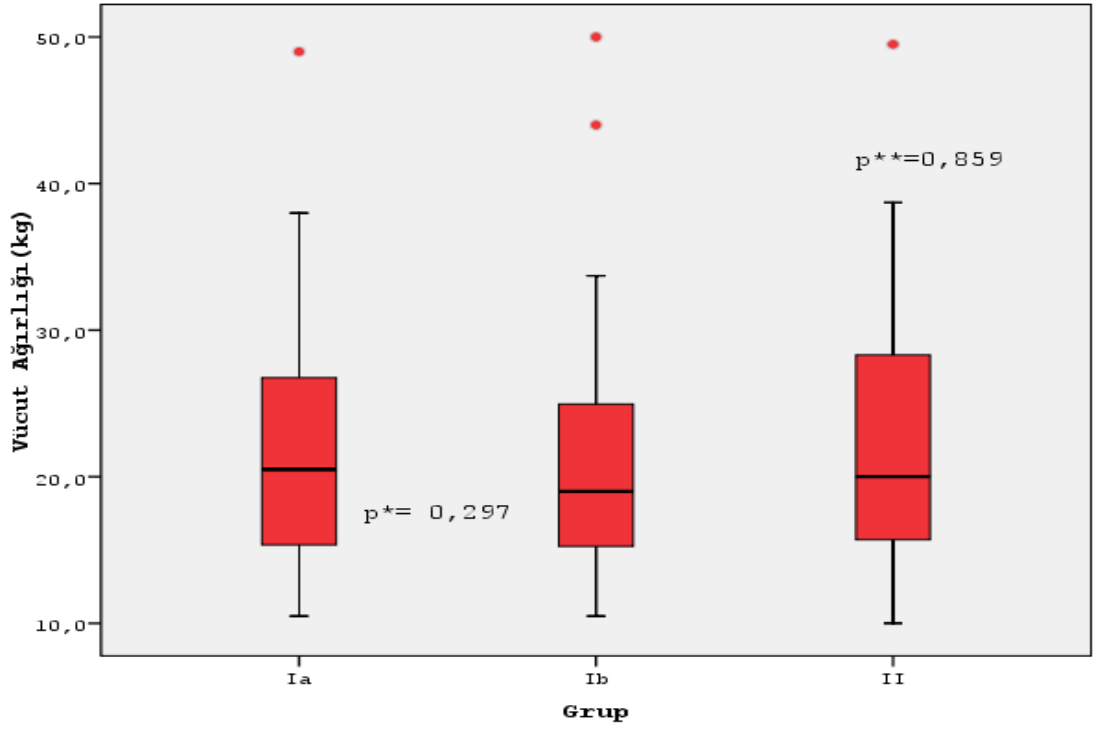
	Grup Ia Ortalama ± SD Ortanca(min-max)	Grup Ib Ortalama ± SD Ortanca (min-max)	Grup II Ortalama ± SD Ortanca (min-max)	p^adeğeri	p^bdeğeri
Yaş(yıl)	5,13 ± 2,53 4,2 (1,4-11)		5,98 ± 2,84 5,5 (2-10,7)	0,387*	
Cinsiyet (E/K)	11/8		9/16	0,149	
Boy(cm)	107,4±19,39 101(74-148)		113,5±19,02 112(81-147)	0,301**	
Vücut ağırlığı (Kg)	22,7±10,0 20,5(10,5-49)	22,5±10,49 19(10,5-50)	22,96±9,96 20(10-49,5)	0,859**	0,297***
VYA(m²)	0,79±0,23 0,71(0,49-1,38)	0,76±0,20 0,69(0,49-1,29)	0,83±0,23 0,76(0,5-1,35)	0,582**	0,346***
VKİ (kg/m²)	18,8±2,37 18,3(15,6-22,7)	18,5±2,14 17,9(14,5-22,8)	16,9±2,41 16,7(13,7-24,2)	0,01**	0,368***
Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)	107,7±9,3 110(90-130)	108 ±9,1 110(90-125)	100,7±11,3 100(85-126)	0,030*	0,887****
Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)	67,8±11,2 70(45-90)	66,7±10,9 68(40-90)	61±6,61 60(46-79)	0,033**	0,482***

$p \leq 0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi

p^a : Grup Ia ve II 'nin karşılaştırılması p^b : Grup Ia ve Ib 'nin karşılaştırılması

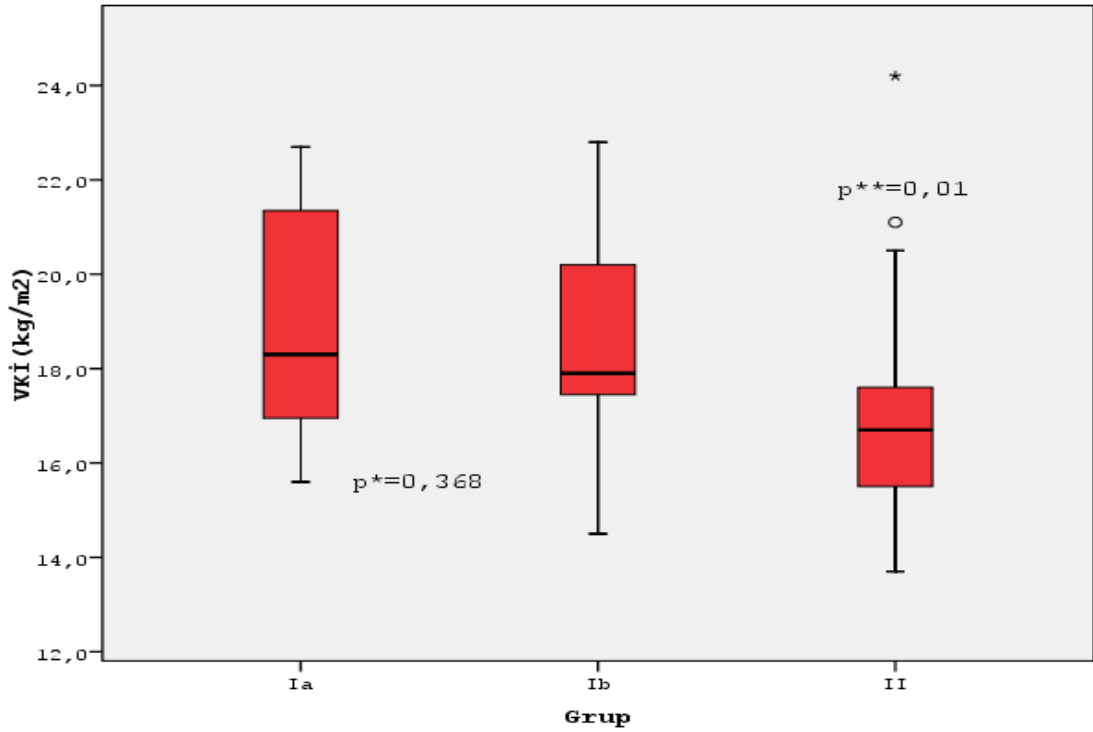
*: Independent sample T test **: Mann-Whitney U test ***: Wilcoxon Signed Ranks Test

****: Paired-Samples T test



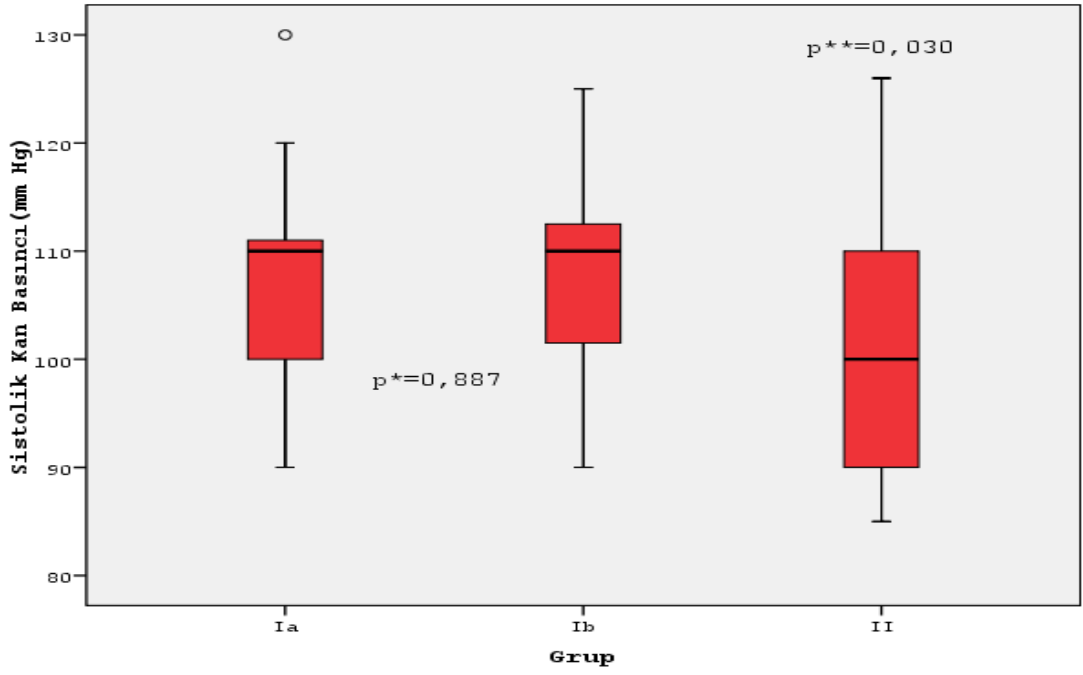
Şekil 15: Gruplara Göre Vücut Ağırlığı değerlerinin Dağılımı ve Karşılaştırması

p^* : Grup Ia-Ib karşılaştırması p^{**} : Grup Ia-II karşılaştırması



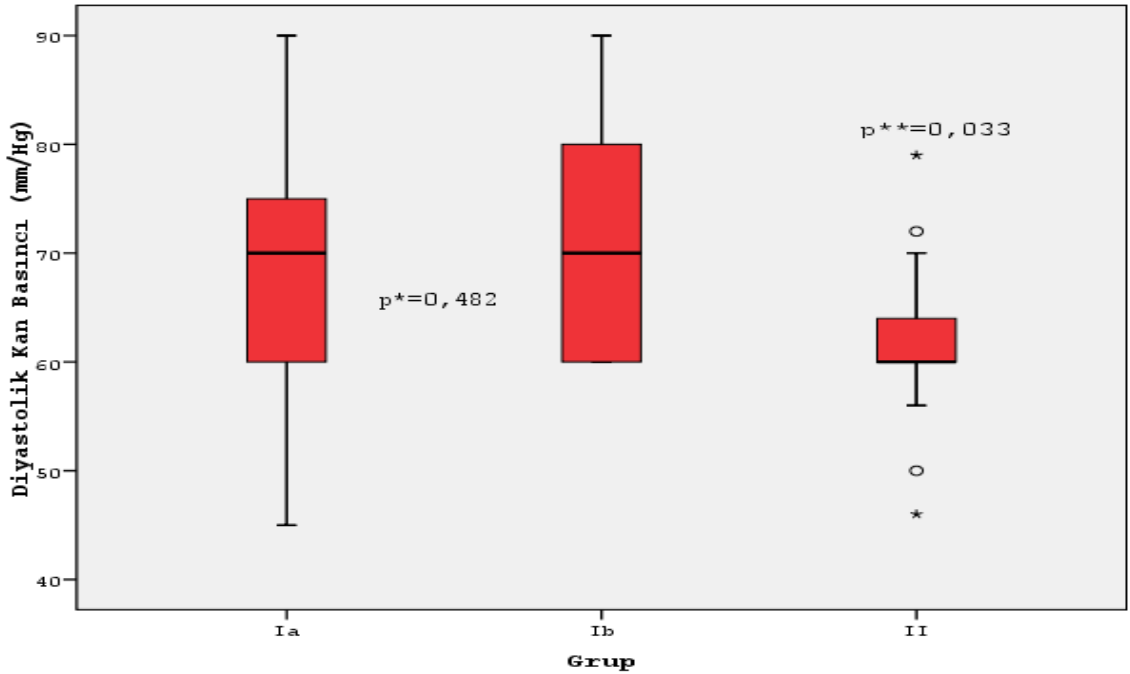
Şekil 16: Gruplara göre VKİ değerlerinin dağılımı

p^* : Grup Ia-Ib karşılaştırması p^{**} : Grup Ia-II karşılaştırması



Şekil 17: Gruplara Göre Sistolik Kan Basıncı Değerlerinin Dağılımı

p^* : Grup Ia-Ib karşılaştırması p^{**} : Grup Ia-II karşılaştırması



Şekil 18: Gruplara göre Diyastolik kan basıncı değerlerinin dağılımı

p^* : Grup Ia-Ib karşılaştırması p^{**} : Grup Ia-II karşılaştırması

4.2. Laboratuvar Bulguları

Grup Ia'da ortalama kan albümin değeri 1,73 (1,1-2,6) gr/dl, grup Ib'de 4,2 (1,95-4,62), gr/dl grup II'de ise 4,5(4,5-4,99)gr/dl olarak bulundu. Grup Ia ile grup Ib ve II karşılaştırıldığında grup Ia'nın albümin ortalama değeri, grup Ib ve grup II'den belirgin olarak düşük bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (sırası ile $p<0,001$, $p<0,001$). Tablo 7'de grupların laboratuvar değerleri ve karşılaştırması verilmiştir.

Spot idrar protein/kreatin ortalama değerleri grup Ia'da 11,5 mg/mg (2,03-28,2), grup Ib'de 0,16 mg/mg (0,07-5,32), grup II'de ise 0,16 mg/mg (0,09-0,54) olarak bulundu. Grup Ia ile grup Ib ve grup II karşılaştırıldığında; grup Ia'nın idrar protein/kreatinin oranı grup II ve grup Ib'ye göre belirgin derecede yüksek bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,001$, $p=0,001$) (Tablo 7) (Şekil 19).

Grup Ia'nın ortalama fraksiyone Na atılımı değeri 0,1%(0-0,67), grup Ib'nin 0,3% (0,04-1,9) Grup II'nin ise 0.31% (0,05-11,2) olarak tespit edildi. Grup Ia ile grup Ib ve grup II'nin FENa ortalama değerleri karşılaştırıldığında, grup Ia'nın FENa değerleri grup Ib ve grup II'den düşük bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı(sırası ile $p=0,003$, $p=0,005$) (Şekil 20).

İdrar ve plazma osmolalite değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arası anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7).Grup Ia'nın ortalama renin değeri 2,76 (0,03-23,6), grup Ib'nin 4,22 (0,38-13,96), grup II'nin ise 1,98(0,34-19,98) olarak tespit edildi. Renin değeri normal dağılım göstermediği için istatistiksel değerlendirme için logaritmik dönüşümü yapıldı. Gruplar arası log renin değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Grup Ia'nın ortalama aldosteron değeri 5,35 (0,96-82), grup Ib'nin 23,5 (1,5-46,8), grup II'nin ise 15,6(0,77-210) olarak tespit edildi. Aldosteron değeri normal dağılım göstermediği için logaritmik dönüşümü yapıldı istatistiksel değerlendirme yapıldığında gruplar arası anlamlı fark bulunmadı (Tablo7).

Tablo 7. Gruplar Arası Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

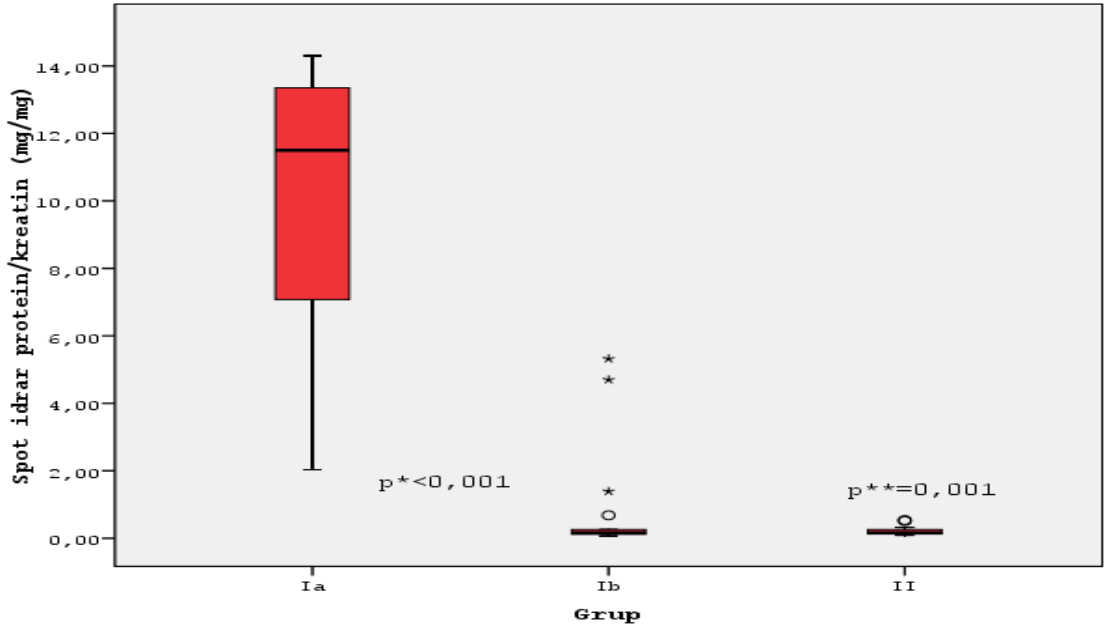
	Grup Ia	Grup Ib	Grup II	p^adeğeri	p^bdeğeri
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD		
	Ortanca(min-max)	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)		
Albumin (gr/dl)	1,74±0,41 1,73(1,1-2,6)	3,98±0,79 4,2(1,95-4,62)	4,67±0,277 4,5(4,5-4,99)	<0,001*	<0,001**
Spot idrar protein/kreatin oranı (mg/mg)	10,8±6,18 11,5(2,03-28,2)	0,82±1,61 0,16(0,07-5,32)	0,22±0,13 0,16(0,09-0,54)	<0,001*	0,001**
FENa (%)	0,19±0,21 0,1(0-0,67)	0,49±0,51 0,3(0,04-1,9)	0,89±2,1 0,31(0,05-11,2)	0,005*	0,003**
İdrar osmolalite (mOsmol/kg)	704±201 703(344-1012)	726±221 745(319-1062)	567,9±228 581(152-953)	0,062***	0,489****
Plasma Osmolalite (mOsmol/kg)	290±5,6 290(283-302)	294±5,5 294(282-308)	291±5,2 291(282-300)	0,552***	0,078****
LogRenin ng/mL/saat	0,10±0,82 0,16(-1,5-1,18)	0,66±0,24 0,70(0,21-1,14)	0,30±0,39 0,29(-0,47-1,30)	0,896***	0,733****
Log Aldosteron ng/dL	0,84±0,71 0,72(-0,02-1,91)	1,20±0,44 1,37(0,18-1,67)	1,20±0,46 1,19(-0,11-2,32)	0,190***	0,263**

p ≤ 0.05 istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi

p^a: Grup Ia ve II' nin karşılaştırılması *p^b*: Grup Ia ve Ib ' nin karşılaştırılması

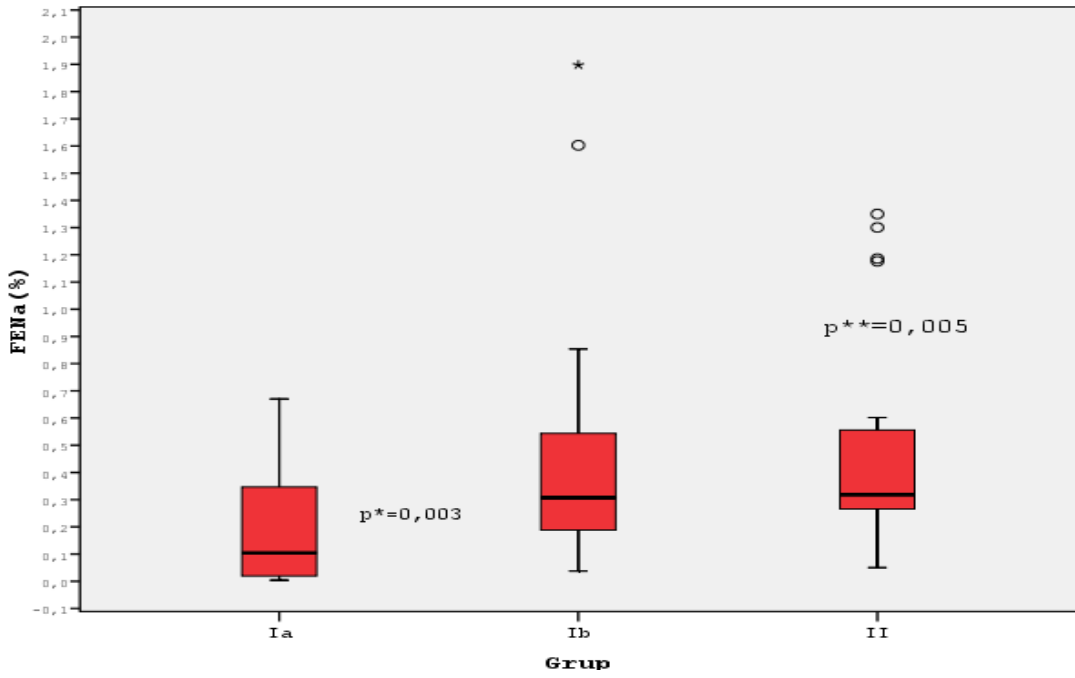
*: Mann-Whitney U test **: Wilcoxon Signed Ranks Test ***: Independent sample T test

****: Paired-Samples T test



Şekil 19: Grupların Spot İdrar Protein/Kreatin Değerleri ve Karşılaştırması

p^* : Grup Ia-Ib karşılaştırması p^{**} : Grup Ia-II karşılaştırması



Şekil 20: Grupların FENa Değerleri ve Karşılaştırması

p^* : Grup Ia-Ib karşılaştırması p^{**} : Grup Ia-II karşılaştırması

4.3 NT- proBNP Değerleri

Grup Ia'nın NT-proBNP ortanca değeri 114(20-1031) pg/ml; grup Ib'nin NT-proBNP ortanca değeri 30(20-514) pg/ml, grup II'nin ise 29 (20-418)pg/ml olarak tespit edildi. Grup Ia ile grup Ib ve II karşılaştırıldığında grup Ia'nın NT-proBNP değerinin grup Ib ve grup II'den belirgin derecede yüksek bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P=0,005, P=0,005). Tablo 8 ve şekil 21'de grupların NT-proBNP değerleri ve karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 8. Gruplar arası NT- proBNP değerlerinin karşılaştırılması

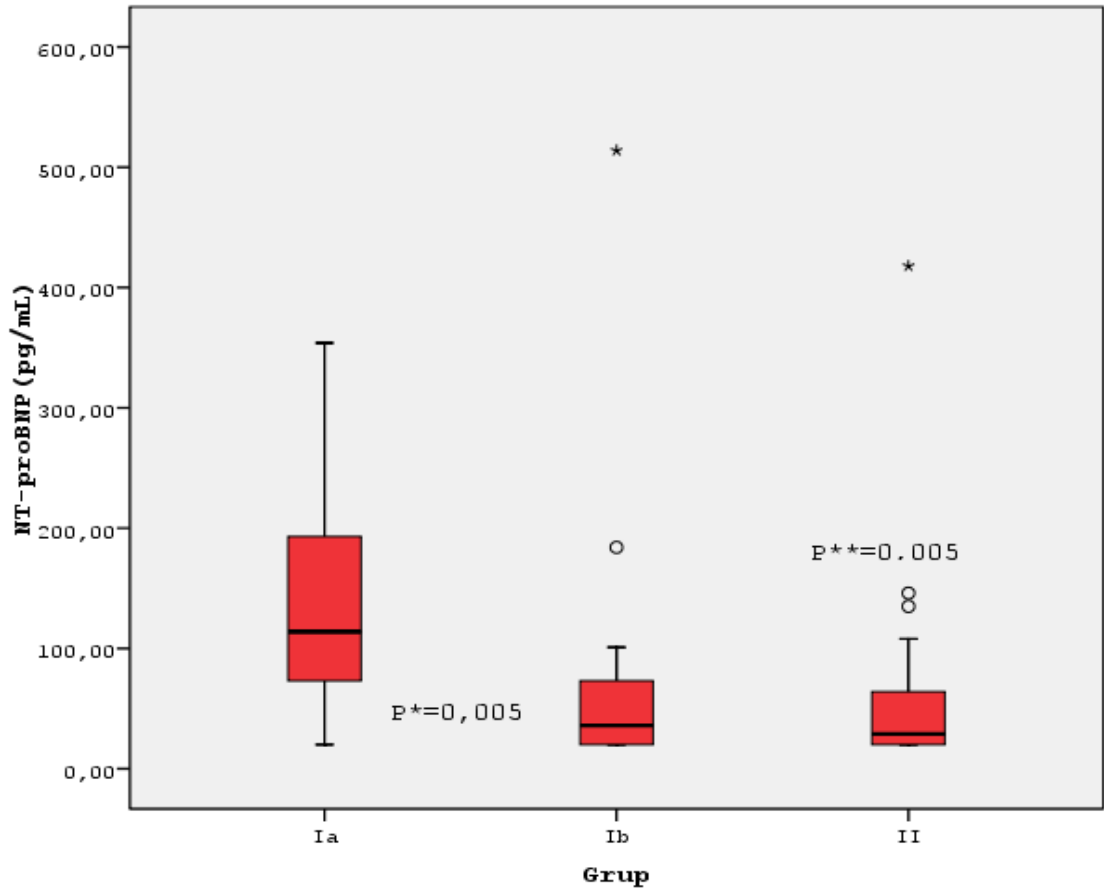
	Grup Ia Ortalama ± SD Ortanca (min-max)	Grup Ib Ortalama ± SD Ortanca (min-max)	Grup II Ortalama ± SD Ortanca (min-max)	p^a değeri	p^b değeri
NT-proBNP (pg/mL)	183,6 ±230 114(20-1031)	71±114,5 30(20-514)	63,44±83,49 29(20-418)	0,005*	0,005**

p ≤ 0.05 istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi

p^a: Grup Ia ve II' nin karşılaştırılması

p^b: Grup Ia ve Ib ' nin karşılaştırılması

**: Mann-Whitney U test **: Wilcoxon Signed Ranks Test*



Şekil 21: Grupların NT-proBNP Değerleri ve Karşılaştırması

*p**: Grup Ia-Ib karşılaştırması *p***: Grup Ia-II karşılaştırması

4.3. Ekokardiyografik değerlendirme

Grup Ia'nın VKİ inspiryum çapı/VYA ortalama değeri 3,02(0,58-10,7) mm/m², grup Ib'de 3,33(0,5-11,4) mm/m², grup II'de ise 1,66 mm/m² (0,22-4,34) olarak bulundu. Grup Ia ile grup Ib ve II karşılaştırıldığında grup Ia'nın VKİ inspiryum çapı/VYA, grup II'den belirgin derecede yüksek bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P=0,012). Grup Ia ve grup Ib'nin VKİ inspiryum çapı/VYA ortalama değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,868). Tablo 9' da ve şekil 22'de grupların VKİ inspiryum çapı/VYA değerleri ve karşılaştırması gösterilmiştir.

Grup Ia'nın VKKİ ortalama değeri 60,54±28,2 %, grup Ib'nin 56,04±26,2 %, grup II'nin ise 81,1±13,5% olarak tespit edildi. Grup Ia ile grup Ib ve II karşılaştırıldığında; grup Ia'nın VKKİ, grup II'den belirgin derecede düşük bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (P=0,005). Grup Ia ve grup Ib'nin VKKİ kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,877) (Tablo 9) (şekil 23).

VKİ expiryum çapı/VYA, VKİ index, sol atriyum çapı/VYA, EF ölçümlerinin ortalama değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplar arası Ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması

	Grup Ia Ortalama ± SD Ortanca(min-max)	Grup Ib Ortalama ± SD Ortanca(min-max)	Grup II Ortalama ± SD Ortanca (min-max)	p^adeğeri	p^bdeğeri
VKİ inspiyum çap/VYA (mm/m²)	3,83±3,21 3,02(0,58-10,7)	3,86±2,94 3,33(0,50-11,4)	1,60±1,18 1,66(0,22-4,34)	0,012***	0,868****
VKi expiryum çap/VYA (mm/m²)	9,37±3,15 8,16(5,5-17,2)	8,72±2,55 9,4(4,58-13,3)	8,95±1,90 8,58(5,2-13,3)	0,745**	0,437*
VKİ indeks	6,6±2,82 6,23(3,1-13,9)	6,2±2,4 6,0(2,58-12,3)	5,2±1,30 5,3(2,6-7,6)	0,095**	0,632*
VKKi(%)	60,54±28,2 62,9(12,9-95,1)	56,04±26,2 44,6(14,1-95,08)	81,1±13,5 79,9(47,7-97,4)	0,005**	0,877*
Sol atriyum çapı/VYA (mm/m²)	32,18±6,38 29,6(23,3-47,7)	31,6±5,41 30,1(23,9-40,3)	30,8±5,72 30,8(20,4-38,8)	0,782**	0,652*
EF(%)	66,1±5,98 67,0(51-74,4)	67,5±5,3 68,2(58,8-75,3)	65,7±4,27 66,6(56,5-73,9)	0,817**	0,467*

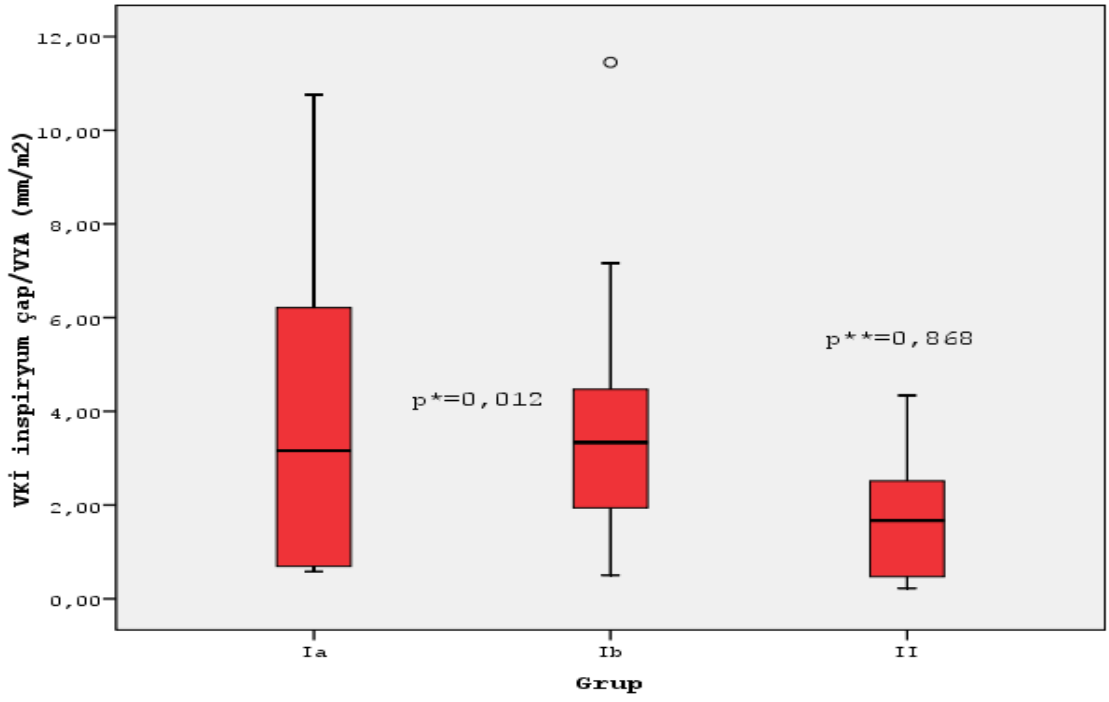
p ≤ 0.05 istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi

p^a: Grup Ia ve II' nin karşılaştırılması

p^b: Grup Ia ve Ib ' nin karşılaştırılması

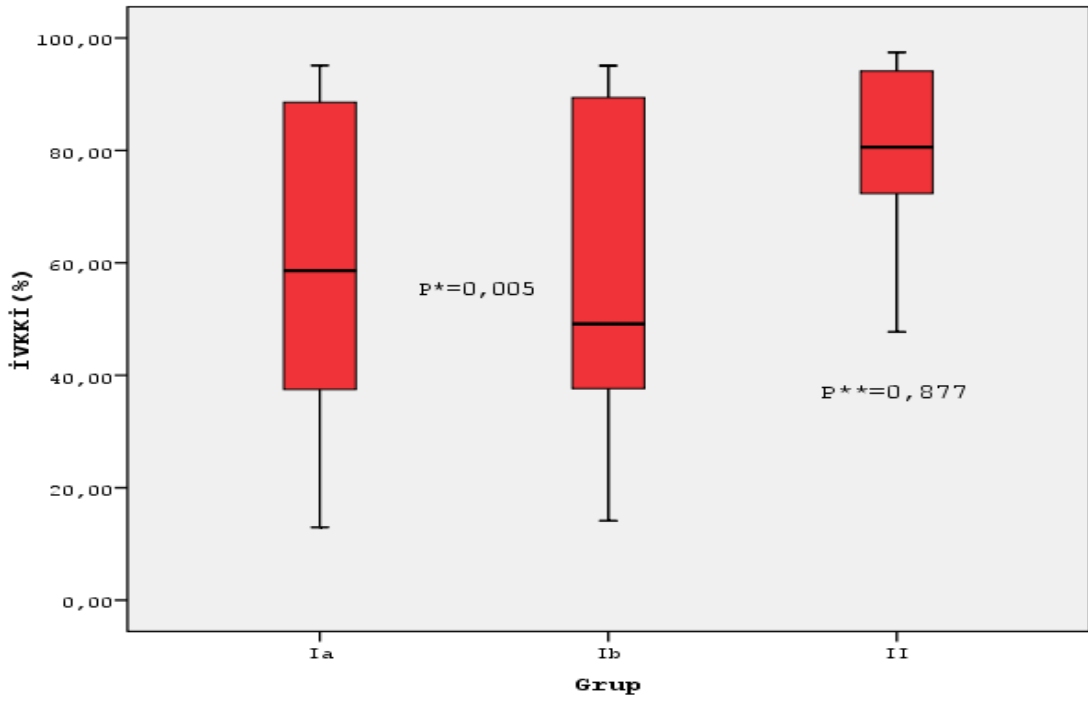
*:Paired-Samples T test **:Independent sample T test

: Mann-Whitney U test *: Wilcoxon Signed Ranks Test



Şekil 22: Grupların VKİ inspiryum/VYA değerleri ve karşılaştırması

*P**: Grup Ia-Ib karşılaştırması *P***: Grup Ia-II karşılaştırması



Şekil 23: Grupların İVKKİ değerleri ve karşılaştırması *P**: Grup Ia-Ib karşılaştırması

*P***: Grup Ia-II karşılaştırması

4.4 BİA Değerlendirmesi

Hasta ve kontrol gruplarının BİA ölçüm sonuçları ve karşılaştırması tablo 10'da gösterilmiştir. Grup Ia'nın OH (L) ve Rel OH (%) değerlerinin ortanca değerleri sırasıyla -1,5L(0,63-3,4), 26 % (9,8-35,3) olarak tespit edildi. Grup Ia'nın OH ve Rel OH değerleri, grup Ib ve grup II'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (sırası ile $p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001$) (Tablo 10). Grupların OH ve Rel OH değerleri ve karşılaştırması şekil 24 ve şekil 25'de verilmiştir.

TBW/VYA sonuçlarına göre grup Ia'nın TBW/VYA ortanca değeri grup Ib ve grup II'den anlamlı olarak yüksek saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (sırası ile $p<0,001, p<0,001$) (şekil 26). BİA ölçüm verilerine göre ECW/VYA, ICW/VYA değerleri karşılaştırıldığında; grup Ia hastalarının hem grup Ib ve grup II'ye göre ECW/VYA ölçümleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001, p<0,001$). ICW/VYA değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10). Grupların ECW, ICW değerlerinin karşılaştırması sırası ile şekil 27-28'de gösterilmiştir. Hücre dışı sıvı fazlalığını göstermede daha çok kullanılması önerilen ECW/ICW, ECW/TBW değerlerine baktığımızda grup Ia'nın ECW/ICW, ECW/TBW değerlerinin grup Ib ve grup II 'ye göre anlamlı yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 10) (şekil 29-30).

Tablo 9. Grupların BİA Ölçümleri ve Karşılaştırılması

	Grup Ia	Grup Ib	Grup II	p^adeğeri	p^bdeğeri
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD		
	Ortanca(min-max)	Ortanca(min-max)	Ortanca(min-max)		
OH (L)	1,74±0,86 1,5(0,63- 3,4)	-0,04±0,55 -0,2(-0,5- 1,7)	-0,08±0,32 -0,1(-1,0- 0,5)	<0,001*	<0,001**
Rel OH (%)	24,6±7,53 26 (9,8- 35,3)	-3,83±8,13 -4,2(-16,4- 14,9)	-1,58±4,95 -1,4(-9,9 - 7,6)	<0,001*	<0,001**
TBW/VYA	17,43±1,89 16,47(15,17-20,72)	14,8±2,05 14,77(11,6-19,3)	15,03±1,66 14,8(10,9-18,08)	<0,001*	<0,001**
ECW/VYA	8,72±1,20 8,60(6,94-10,88)	6,35±1,15 6,17(4,69-8,99)	6,44±0,79 6,5(4,7-7,83)	<0,001*	<0,001**
ICW/VYA	8,69±1,02 8,73(7,24-10,87)	8,4±0,99 8,44(6,7-10,39)	8,57±0,92 8,45(6,2-10,2)	0,893*	0,586
ECW/ICW	1 ±0,12 1,01(0,81-1,25)	0,75±0,07 0,73(0,66-0,97)	0,75±0,03 0,75(0,65-0,82)	<0,001*	<0,001**
ECW/TBW	0,49±0,03 0,5(0,44-0,56)	0,42±0,02 0,42(0,40-0,49)	0,42±0,01 0,42(0,38-0,45)	<0,001*	<0,001**

Relatif OH: Overhidrasyon/hücre dışı sıvı, E/I: Hücre dışı sıvı/hücre içi sıvı, ECW: Hücre dışı sıvı hacmi, ICW: Hücre içi sıvı hacmi

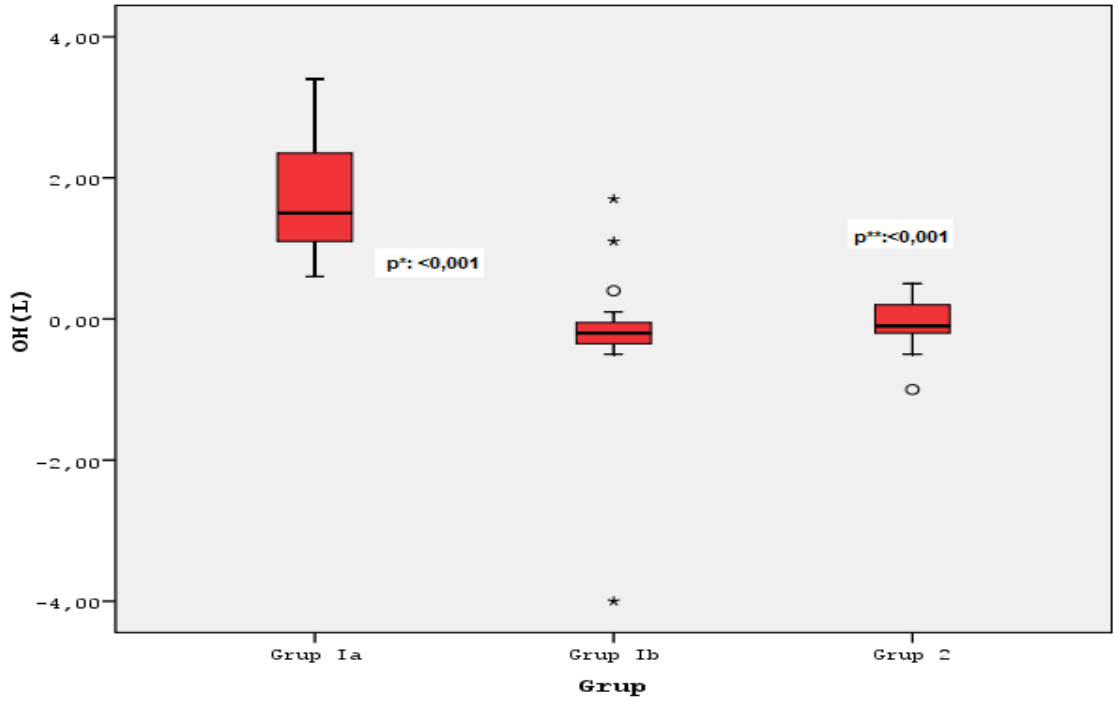
p ≤ 0.05 istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi

p^a: Grup Ia ve II' nin karşılaştırılması

p^b: Grup Ia ve Ib ' nin karşılaştırılması

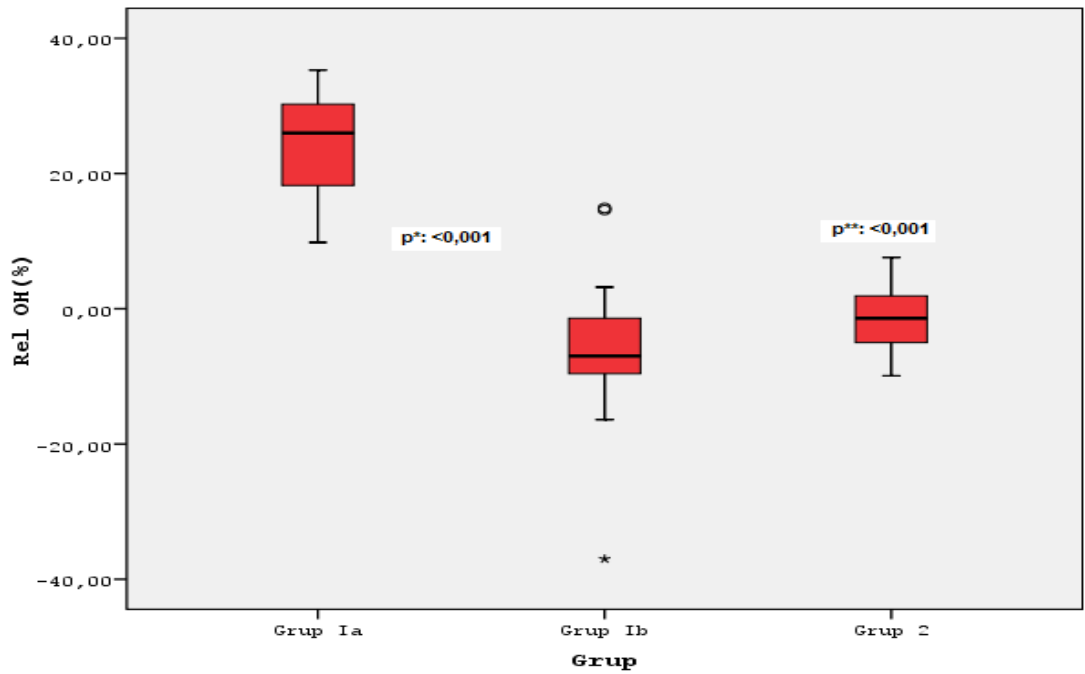
** Mann-Whitney U test*

*** Wilcoxon Signed Ranks Test*



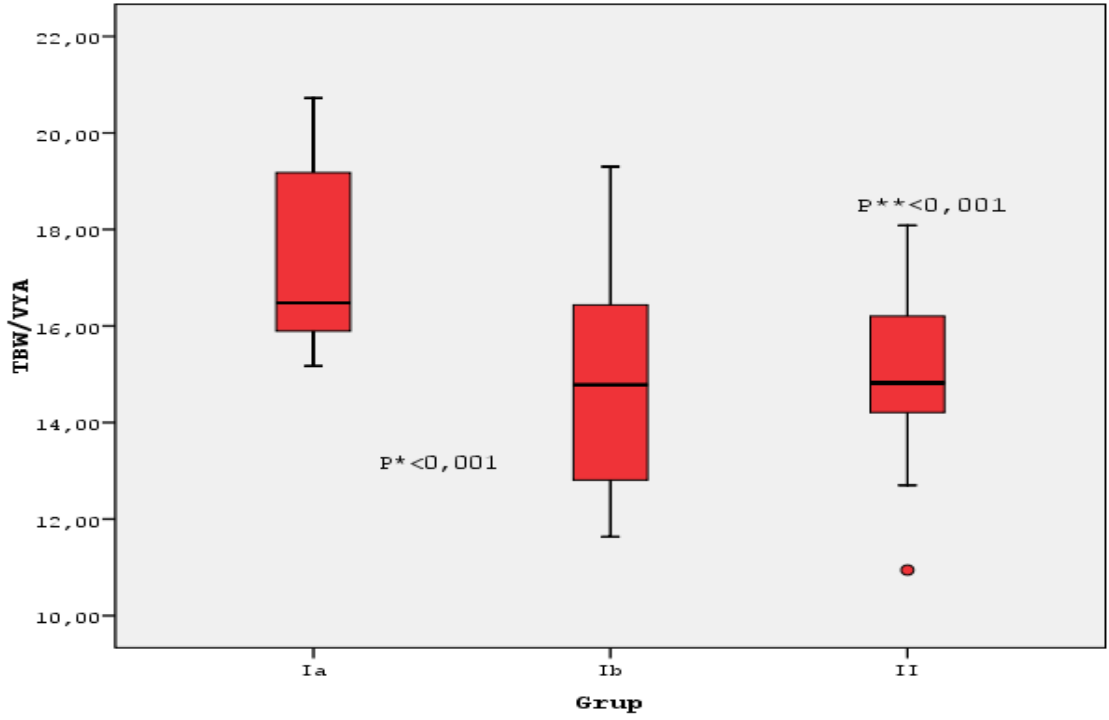
Şekil 24: Grupların OH değerleri ve karşılaştırılması

p^* : Grup Ia-Ib karşılaştırması p^{**} : Grup Ia-II karşılaştırması



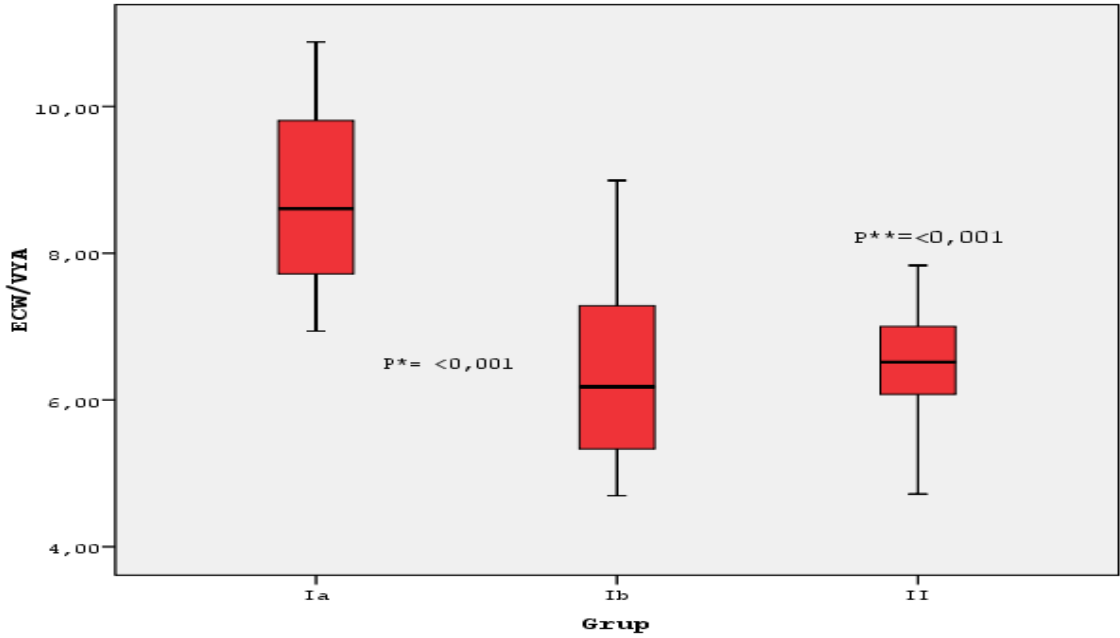
Şekil 25: Grupların Rel OH değerleri ve karşılaştırılması

p^* : Grup Ia-Ib karşılaştırması p^{**} : Grup Ia-II karşılaştırması



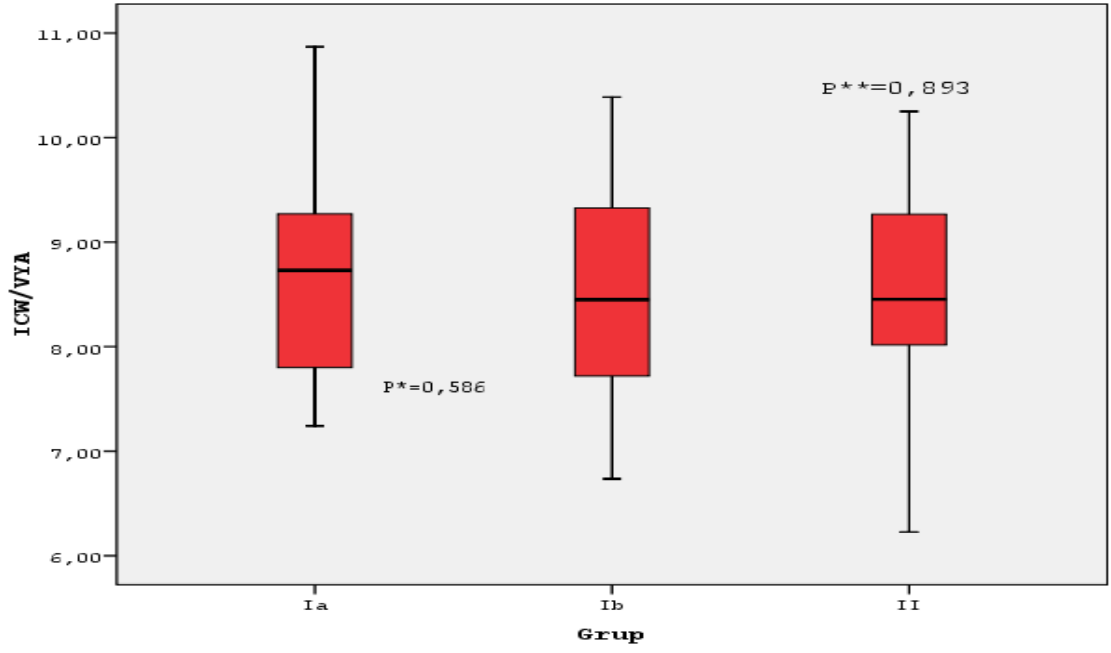
Şekil 26: Grupların TBW/VYA değerleri ve karşılaştırması

*p**: Grup Ia-Ib karşılaştırması *p***: Grup Ia-II karşılaştırması



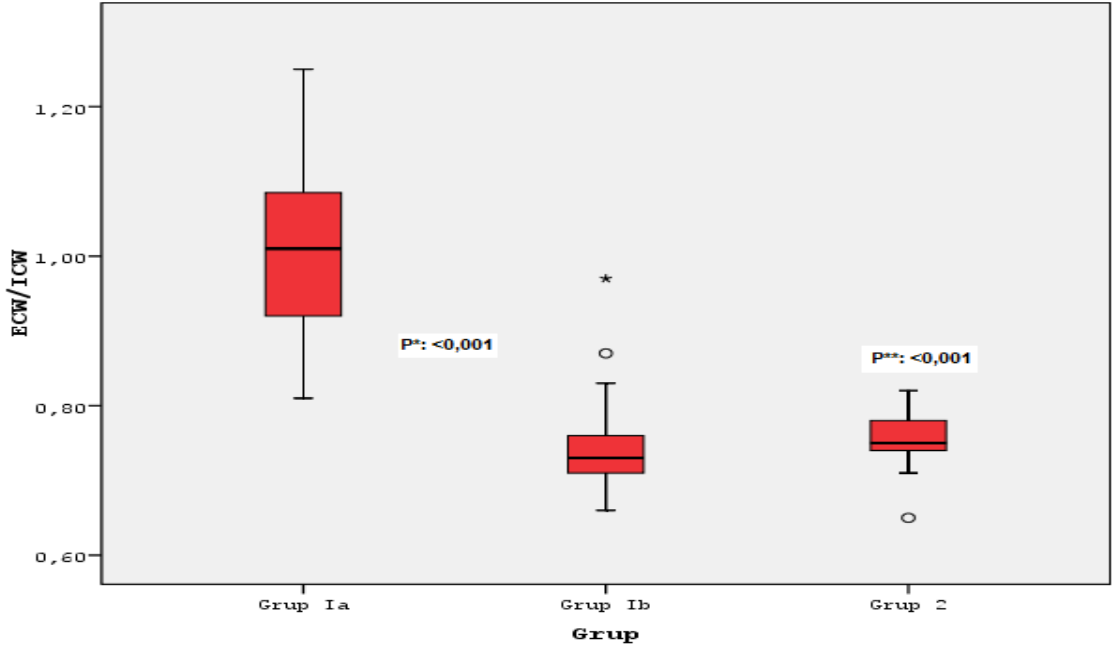
Şekil 27: Grupların ECW/VYA değerleri ve karşılaştırılması

*p**: Grup Ia-Ib karşılaştırması *p***: Grup Ia-II karşılaştırması

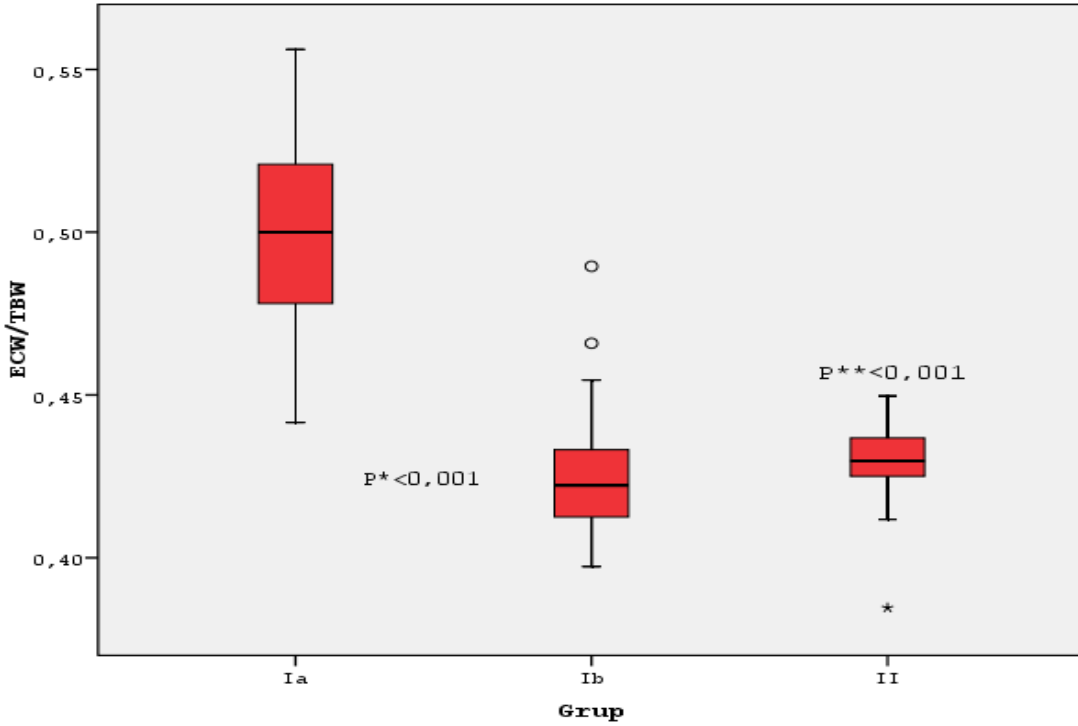


Şekil 28: Grupların ICW/YVA değerleri ve karşılaştırması

*p**: Grup Ia-Ib karşılaştırması *p***: Grup Ia-II karşılaştırması



Şekil 29: Grupların ECW/ICW değerleri ve karşılaştırması



Şekil 30: Grupların ECW/ICW değerleri ve karşılaştırması

*p**: Grup Ia-Ib karşılaştırması *p***: Grup Ia-II karşılaştırması

Grup Ia hastalarının BİA ile saptanan OH, Rel OH, TBW/VYA, ECW/VYA, ECW/ICW ölçümlerinin, biyokimyasal parametreler, NT-proBNP ve Ekokardiyografik ölçümleri arasındaki korelasyonlar tablo 11a ve 11b’de sunulmuştur (Şekil 31-34).Grup Ia’da TBW/VYA ve ECW/VYA değerleri ile VKKİ arasında negatif yönde orta derecedekorelasyon saptandı (sırasıyla (r:-0,483 p:0,036), (r: -0,493 p: 0,033)) (Tablo 11a). Grup Ia hastalarının NT-proBNP değerleri ile laboratuvar değerleri ve ekokardiyografik parametrelerle arasında ilişki saptanmadı (Tablo 11b).

Grup Ib hastalarının BİA, ekokardiyografik ve labaratuvar parametreleri açısından aralarında ilişki tespit edilmedi (Tablo12a-12b) (Şekil 35-36). Grup II’nin TBW/VYA, ECW/VYA ve ECW/ICW değerleri ile NT-proBNP arasında negatif yönde orta derecede korelasyon saptandı (sırasıyla (r:-0,527 p=0,008),(r:-0,579 p=0,003),(r:-0,452 p=0,023))(Tablo13a-13b) (Şekil 37-40).

Tablo 11a: Grup Ia'nın BİA ile saptanan OH, Rel OH, TBW, ECW, ECW/ICW ölçümlerinin biyokimyasal parametreler, NT-proBNP ve Ekokardiyografik ölçümleri arasındaki korelasyon

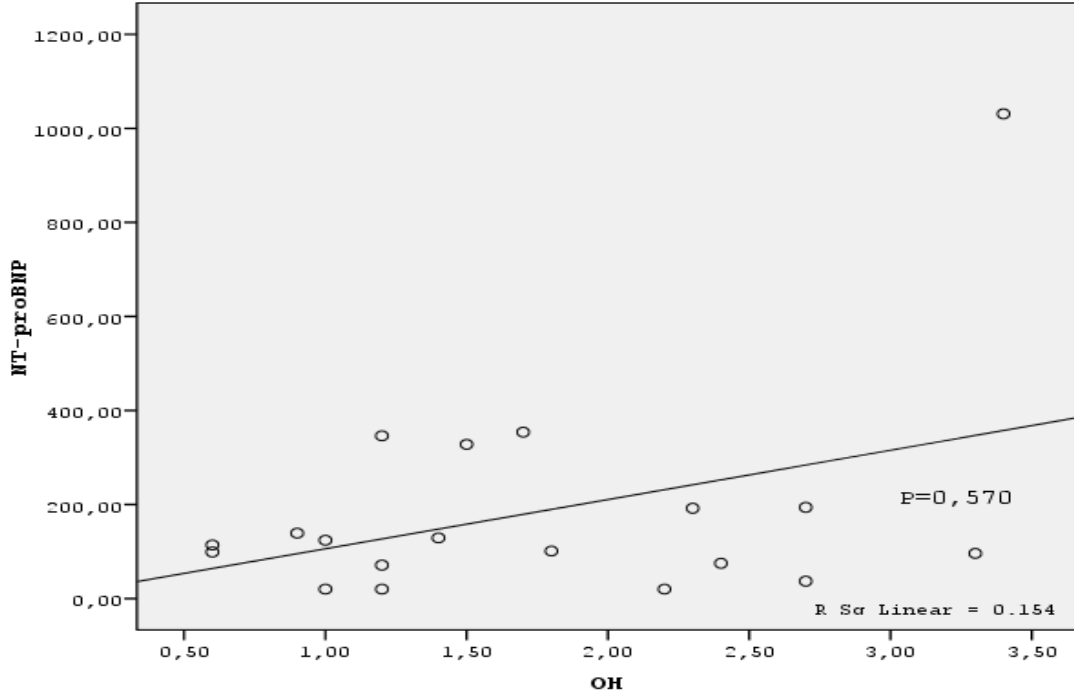
GRUP Ia	FENa	Aldosteron	Renin	NT-proBNP	VKİ indeks	VKKi
	<i>p</i>					
OH	0,944	0,915	0,799	0,570	0,838	0,143
Rel OH	0,226	0,932	0,714	0,226	0,311	0,874
TBW/VYA	0,837	0,983	0,387	0,644	0,305	-0,483*, 0,036
ECW/VYA	0,957	0,831	0,681	0,449	0,616	-0,493*, 0,033
ECW/ICW	0,405	0,831	0,642	0,092	0,349	0,809
ECW/TBW	0,457	0,831	0,625	0,108	0,393	0,686

*: Korelasyon Katsayısı

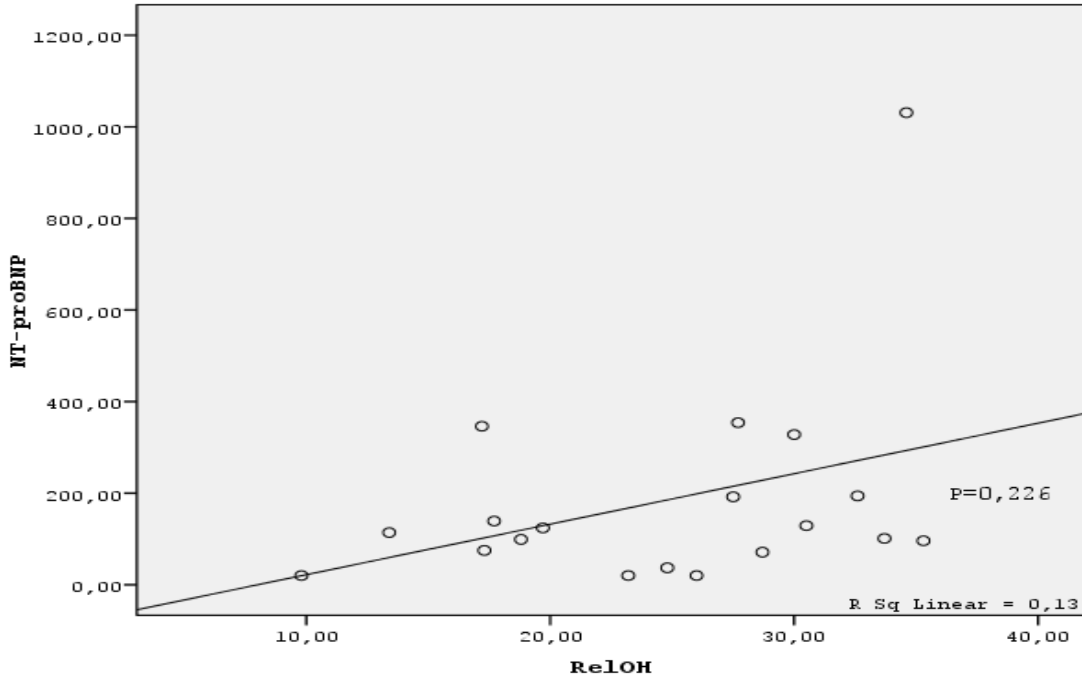
Tablo 11b: Grup Ia'nın NT-proBNP değerleri ile laboratuvar değerleri ve ekokardiyografik ölçümleri arasındaki korelasyonlar

GRUP Ia	FENa	Aldosteron	Renin	VKİ index	VKKi
	<i>p</i>				
NT-proBNP	0,204	0,125	-0,567* 0,034	0,853	0,582

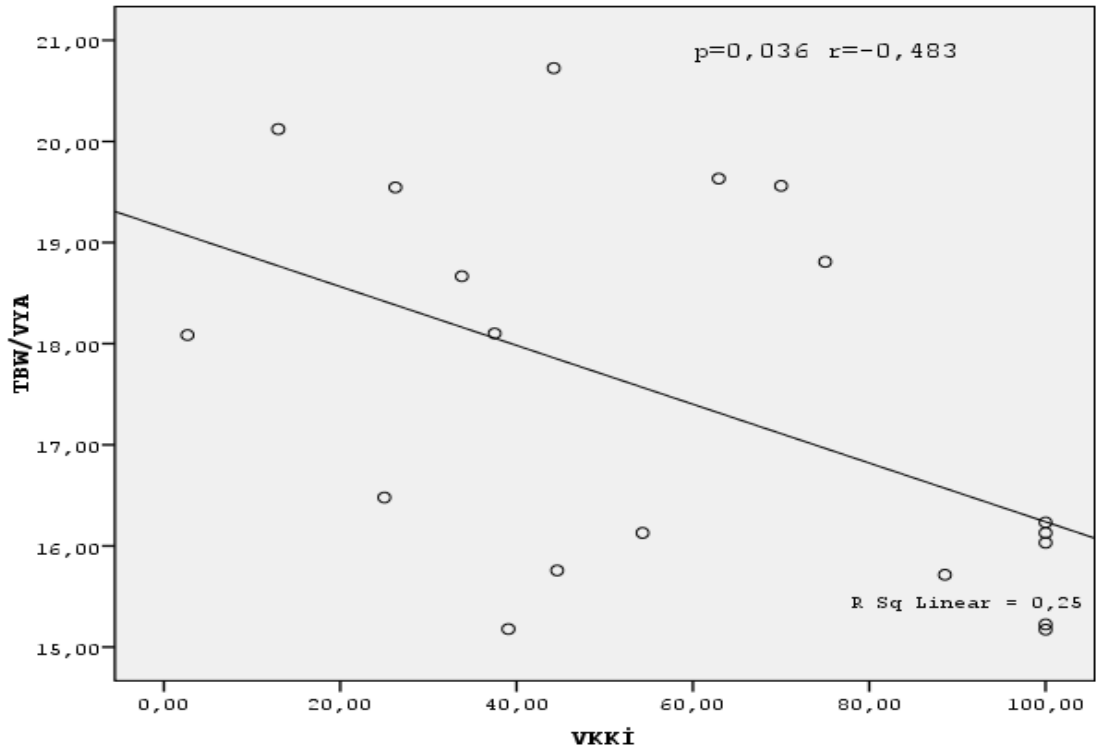
*: Korelasyon Katsayısı



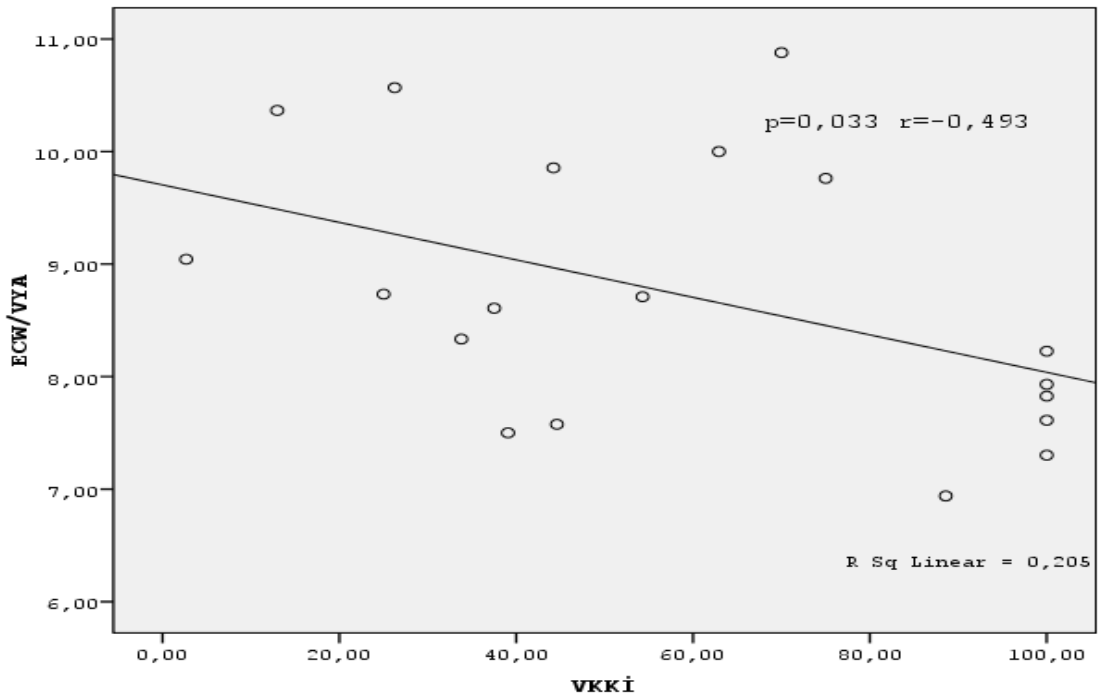
Şekil 31: Grup Ia 'nın NT-proBNP ve OH arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 32: Grup Ia 'nın NT-proBNP ve Rel OH arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 33: Grup Ia 'nın TBW/VYA ve VKKİ arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 34: Grup Ia 'nın ECW/VYA ve VKKİ arasındaki korelasyon grafiği

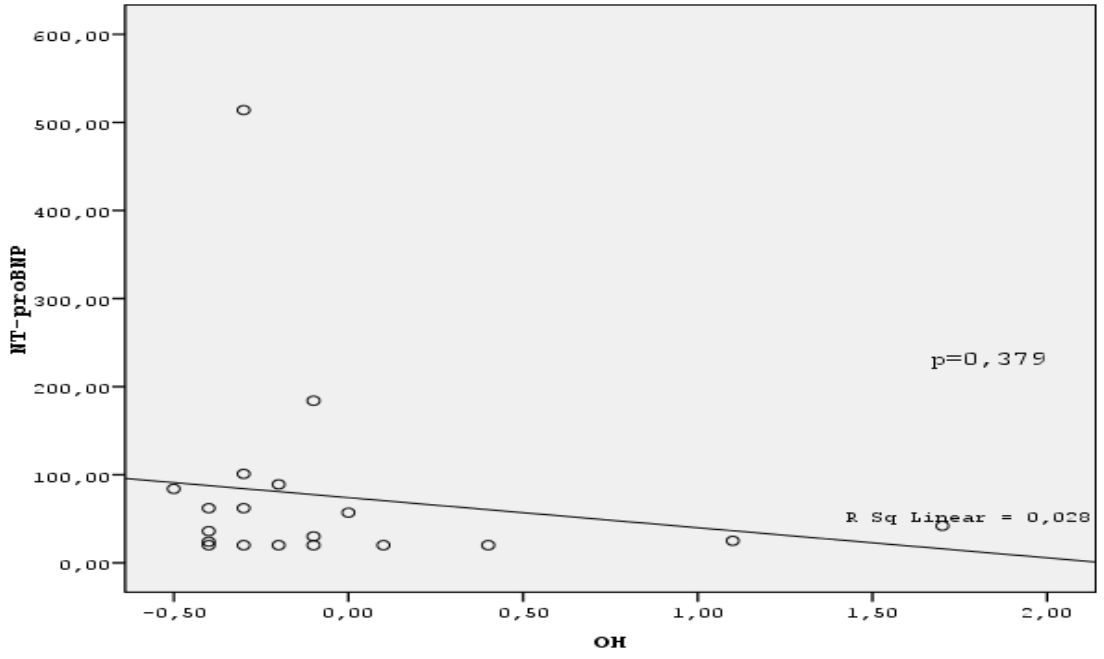
Tablo 12a: Grup Ib'ın BİA ile saptanan OH, Rel OH, TBW, ECW, ECW/ICW ölçümlerinin, biyokimyasal parametreler, NT-proBNP ve Ekokardiyografik ölçümleri arasındaki korelasyonlar

GRUP Ib	FENa	Aldosteron	Renin	NT-proBNP	VKİ index	VKKi
	<i>p</i>					
OH	0,252	0,559	0,930	0,379	0,365	0,537
Rel OH	0,109	0,527	0,391	0,519	0,384	0,187
TBW/VYA	0,168	0,567	0,689	0,350	0,779	0,172
ECW/VYA	0,147	0,466	0,909	0,241	0,729	0,146
ECW/ICW	0,125	0,786	0,384	0,137	0,660	0,391

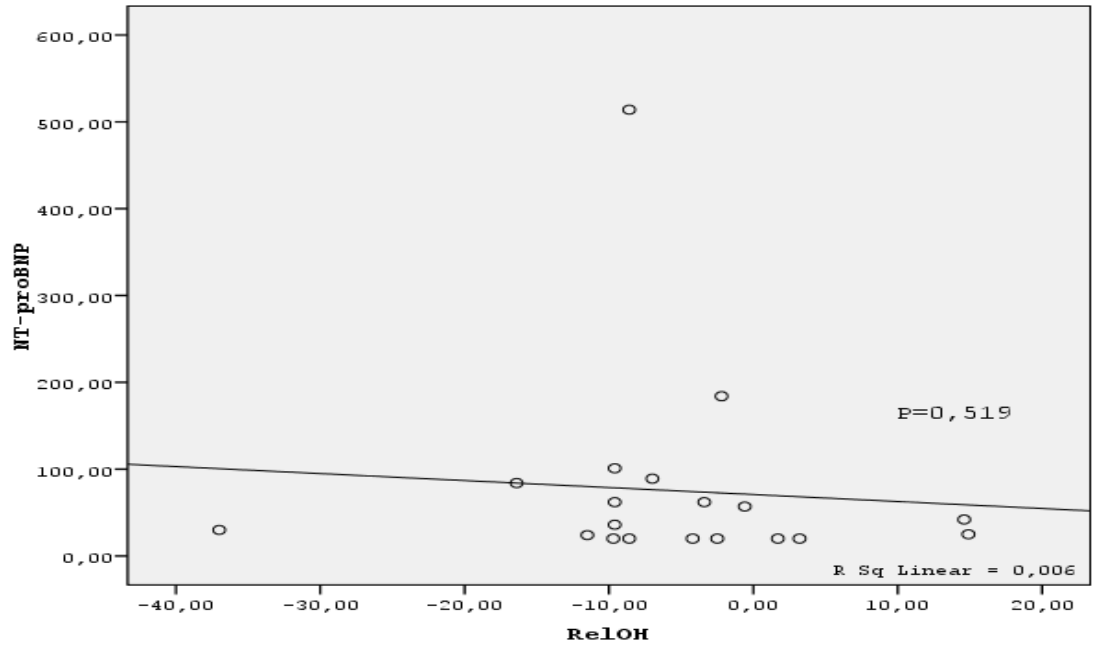
*: *Korelasyon Katsayısı*

Tablo 12b: Grup Ib'nın NT-proBNP değerleri ile Ekokardiyografik ölçümleri arasındaki korelasyonlar

GRUP Ib	FENa	Aldosteron	Renin	VKİ index	VKKi
	<i>p</i>				
NT-proBNP	0,43	0,223	0,182	0,524	0,492



Şekil 35: Grup Ib 'nin NT-proBNP ve OH arasındaki korelasyon grafiği



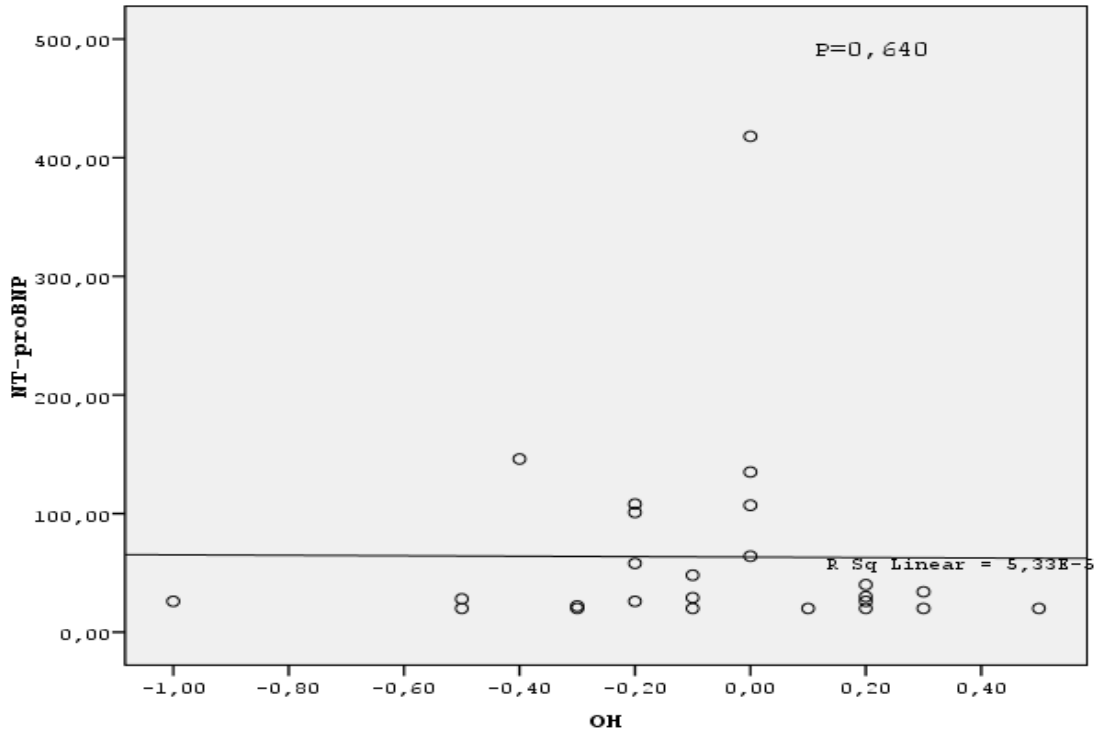
Şekil 36: Grup Ib 'nin NT-proBNP ve Rel OH arasındaki korelasyon grafiği

Tablo 13a: Grup II 'nin BİA ile saptanan OH, Rel OH, TBW, ECW, ECW/ICW ölçümlerinin, biyokimyasal parametreler, NT-proBNP ve Ekokardiyografik ölçümleri arasındaki korelasyon

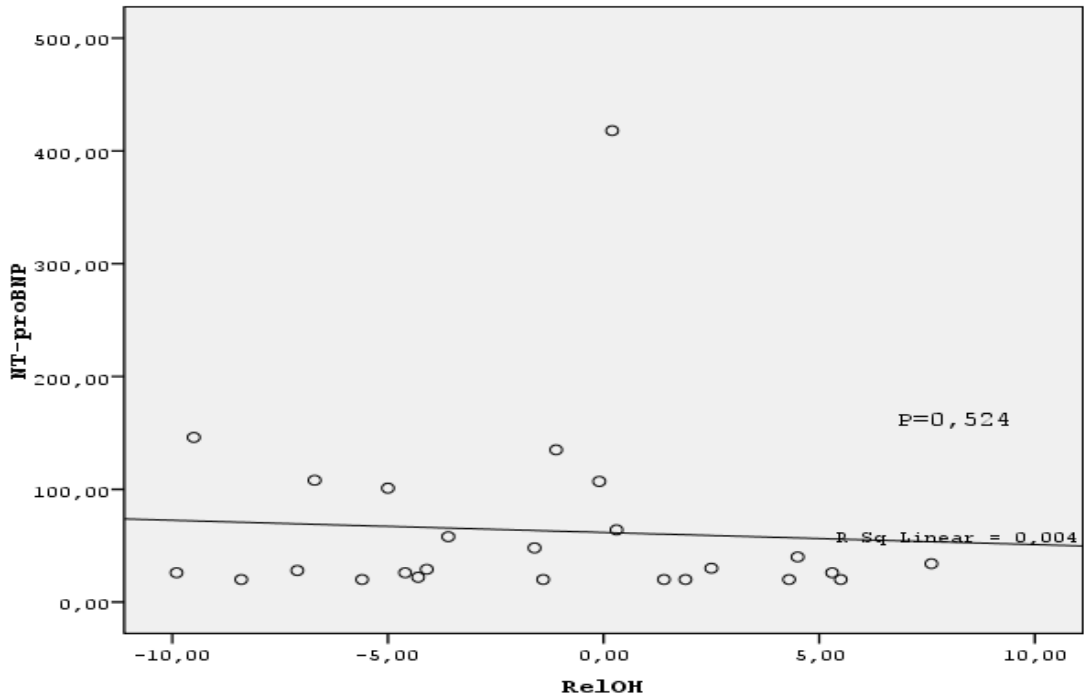
GRUP II	FENa	Aldosteron	Renin	NT-proBNP	VKİ indeks	VKKi
<i>Korelasyon katsayısı*, p</i>						
OH	0,425	0,494	0,171	0,640	0,451	0,617
Rel OH	0,410	0,596	0,306	0,524	0,588	0,538
TBW/VYA	0,897	0,707	0,407	-0,527*, 0,008	0,651	0,954
ECW/VYA	0,831	0,713	0,500	-0,579*, 0,003	0,527	0,921
ECW/ICW	0,450* 0,024	0,705	0,441	-0,452*, 0,023	0,961	0,124

Tablo 13b: Grup II'nin NT-proBNP değerleri ile Ekokardiyografik ölçümleri arasındaki korelasyon

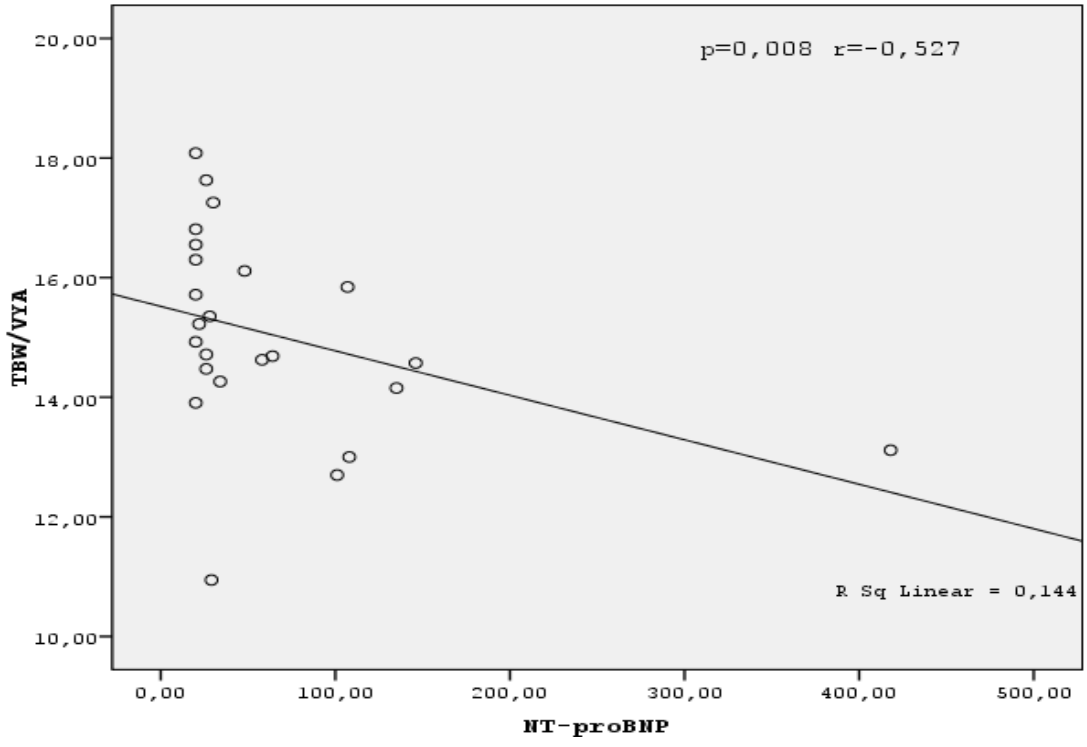
GRUP II	FENa	Aldosteron	Renin	VKİ index	VKKi
<i>p</i>					
NT-proBNP	0,292	0,570	0,58	0,474	0,207



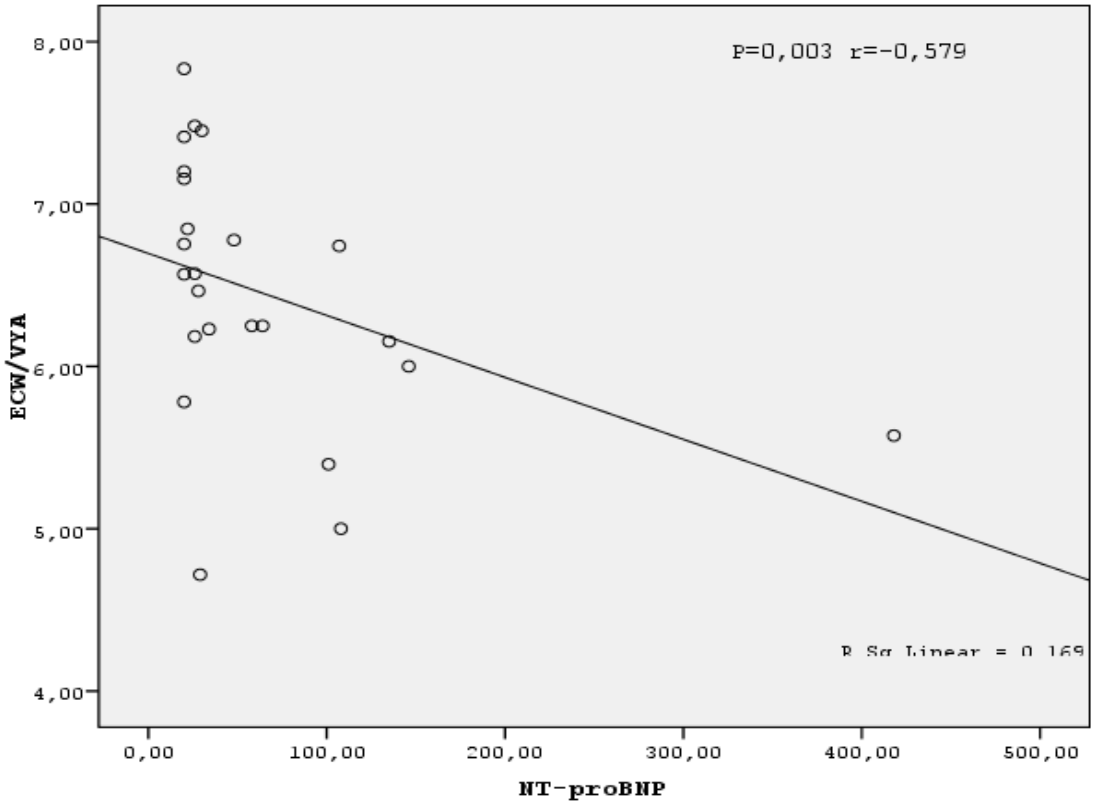
Şekil 37: Grup II'nin NT-proBNP ve OH arasındaki korelasyon grafiği



Şekil38: Grup II'nin NT-proBNP ve Rel OH arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 39: Grup II'nin NT-proBNP ve TBW/VYA arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 40: Grup II'nin NT-proBNP ve ECW/VYA arasındaki korelasyon grafiği

Tartışma

Nefrotik sendrom, çocukluk çağında sık görülen proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi bulguları ile karakterize kronik bir böbrek hastalığıdır (1,3). Çocukluk çağı NS'un %90'dan fazlasının sebebini İNS oluşturur. Hastalık en sık iki ile altı yaş arasında ve erkeklerde 2 kat daha fazla görülmektedir (29,38). Çalışmamızda, hasta grubumuzun yaş ve cinsiyet dağılımı literatür ile uyumlu bulundu. İNS'un tedavisinde hedef; remisyonun en kısa zamanda sağlanması, relapsların önlenmesi ve tedavinin yan etkilerinin en aza indirgenmesidir (112).

Kortikosteroidler, NS tedavisinde 1950'lerden beri kullanılmaktadır. En sık kullanılan prednisolondur. İlk hastalığı 10 yaşından önce ortaya çıkan ve klinik ve laboratuvar bulguları ile İNS düşünülen çocuklarda biyopsi yapılmadan steroid tedavisi önerilmektedir (112,47). İNS'lu çocukların % 80'den fazlası steroid tedavisi ile tam remisyona girer. Bu hastalarda daha sonra relapslar olsa bile biyopsi olmadan steroid ile tedavi edilebilirler (47). Bizim çalışmamızda, 17 hastada klinik ve laboratuvar bulguları ile İNS tanısı konuldu ve böbrek biyopsisi yapılmadan steroid tedavisi baslandı. Steroid dirençli bir hastaya biyopsi yapıldıktan sonra MDNS tanısı desteklendi. Yaşı uygun olmayan (10 yaş) iki hastaya biyopsi yapıldıktan sonra steroid tedavisi başlandı. Hastalığa özgü tedavi bu kadar açık olmasına karşın NS'un temel klinik bulgusu olan ödem tedavisi tartışmalıdır (1,3,50). Günümüzde NS'da ödem oluşum mekanizmasını 2 karşıt teori olan yetersiz doluş(underfill) ve aşırı dolma(overflow) ile açıklanmaya çalışılmaktadır ve tedavisi bu iki teoriden hangisinin sorumlu olduğuna göre farklılık göstermesi nedeniyle önemlidir (50,71,38).

Yetersiz doluş teorisinde görülen ödemde hipoalbuminemi sonucu plazma onkotik basıncında azalma ve buna sekonder, su ve solütlerin intertisyel mesafeye geçmesi sonucu oluşmaktadır. Bu olay sonucu intravasküler hacimde azalma meydana gelmekte, bu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive etmektedir. Sonuç olarak su ve tuz tutulumu artmaktadır (3,8,30). Burada ki tuz tutulumu, intravasküler hacimde ki azalmaya bağlı gelişen ikincil bir olaydır (18). Bu teorisinin tedavi yaklaşımı açık olup, intravasküler hacmi doldurmak ve plazma onkotik basıncı tekrar onarmak için albumin vermektir. Bazı NS olgularında intravasküler hacimin normal veya artmış ve plazma

renin aktivitesinin artmamış olması, analbuminemik ratlarda ödem olmaması ya da bazı klinisyenlerin ödem tedavisinin bir aşamasında diüretik kullandıklarının görülmesi üzerine alternatif bir teori olan aşırı dolma hipotezi geliştirilmiştir (52-57). Aşırı dolma (Overfill) teorisinde intrarenal mekanizmalarla primer artmış sodyum Emilimi ve medüller toplayıcı kanallarda ANP direnci sonucu dolaşan kan hacmi artarak, sıvının interstisyel aralığa geçmesine neden olmaktadır (5). Overfill teorisi son yıllarda daha çok kabul görmesine rağmen çocukluk çağı NS'unda bazı hastaların düşük kan basıncı, taşikardi, karın ağrısı gibi hacim azalmasına ait klinik ve laboratuvar bulguları (artmış hemoglobin seviyesi) ile başvurması sonucu kesin neden olarak kabul edilmemekte ve ödem oluşumunu açıklamada yeterli olmamaktadır (8,18). Bu nedenle ödem patogenezini açıklayabilmek için birçok deneysel çalışma ile birlikte hastaların hacim durumunu tespit etmeye yönelik klinik çalışmalar yapılmıştır (8,11,83,113). Bu düşünceden yola çıkarak çalışmamızda, İNS hastalarının atakta ve remisyon dönemlerinde olmak üzere BİA yöntemiyle vücut su miktarı ve dağılımının belirlenmesi ve bu parametrelerin diğer intravasküler hacim durumunu gösteren belirteçlerle ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. İNS tanısı alan 19 hasta ve 25 kontrol olgusu, çalışma kapsamında değerlendirilmiştir.

NS'da intravasküler hacim değerlendirmesi konusunda az sayıda çalışma olup farklı sonuçların olması ya da damar içi hacim durumunu belirlemede altın standart olmaması nedeniyle karşılaştırmaları zorlaştırmaktadır. NS'da intravasküler hacim değerlendirmesinde literatürde 3 yöntem kullanılmıştır. Bunlar hipovolemik belirti ve bulguların varlığı ya da yokluğu, nörohumoral hormonların değerlendirmesi ve kan hacminin radyoaktif işaretleyicilerle ölçümü ile değerlendirilmeye çalışılmıştır (113).

Klinik olarak hipovolemiye kan basıncı, taşikardi, periferik dolaşım durumu, solukluk ve karın ağrısı gibi bulgulara bakılarak karar verilmeye çalışılır (114). Gürgöze ve ark (115) SDNS'lu 41 çocuk hastayı, relaps-ödemli, relaps-ödemsiz, remisyon olmak üzere 3 gruba ayırarak sodyum tutulumu ve hacim değişikliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında; klinik olarak hiçbir hastada hipovolemi saptamamışlardır. Anderson ve ark (116), 2007-2009 yılları arasında 8 pediatri bölümünün katıldığı çok merkezli çalışmalarında; 14 yeni tanı, 6 relaps NS hastalarında plasma aldosterone düzeyleri ile

intravasküler hacim durumunu değerlendirdikleri çalışmalarında 20 NS hastasının hiçbirinde hipotansiyon gözlenmemiş, 7'sinde (%35) hipertansiyon tespit edilmiştir. Tabel ve ark (117), MDNS'lu 18 çocuk hastada intravasküler hacim durumunu başvuru anında ve tedavinin 7. gününde klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik yöntemlerle değerlendirdikleri çalışmalarında; 2 hastada hipovolemi bulguları, 16 hastada ise tedavi sonrasında göre yüksek kan basıncı değerleri tespit etmişlerdir. Kuster ve ark. (118), 57'si çocuk, 9'u erişkin olan NS hastalarında steroid tedavisi öncesi ödemli fazda kan basıncını değerlendirdikleri çalışmalarında; erişkinlerin %75'inde, çocuk hasta grubunun ise %95'inde hipertansiyon tespit etmişlerdir. Remisyon sağlandıktan sonra kan basıncı prevalansının erişkinde %33, çocuk hastalarda ise %19 oranında azalma görülmüştür.

Bizim çalışmamızda da Gürgöze ve ark.(115) yaptıkları çalışmaya benzer olarak olgularımızda klinik olarak taşikardi, periferik dolaşım bozukluğu, karın ağrısı ve hipotansiyon gibi hipovolemi bulguları saptanmadı. Aksine, grup Ia hastalarının %42'sinde hipertansiyon tespit edildi ve grup II'ye göre anlamlı yüksek bulundu. Remisyon döneminde 5 hastanın (%26) kan basıncında azalma olmasına rağmen Grup Ia ve grup Ib arasında sistolik ve diyastolik kan basınçlarında anlamlı değişiklik saptanmadı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark olmaması tedavi öncesinde normotansif olan 5 olgunun steroid tedavisi altında kan basıncında yükselme olması ile açıklanabilir.

Yetersiz doluş teorisine göre intravasküler hacim azalması durumunda sodyum tutulumunu başlatan mekanizmalardan biri olan RAA sistem üzerinde birçok çalışma yapılmıştır (113). Kan hacmi ölçümü ve veya hacim azalmasını gösteren renin, aldosteron gibi nörohumoral markerların araştırıldığı çalışmaların hiçbirinde sonuçlar aynı olmayıp; bazı çalışmalarda plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeylerinin yüksek diğer bir kısım çalışmalarda ise normal veya düşük bulunmuştur (52,55,119).

Bu konuda ilk öncü araştırmalar Meltzer ve ark (5) tarafından yapılmıştır. Çalışmalarında NS hastalarını plazma renin düzeylerine göre gruplara ayırdıklarında, yüksek renin seviyesine sahip hastaların hepsinin MDNS olduğunu ve belirgin aldosteron yüksekliği, düşük idrar Na değeri ve düşük kan albüminin eşlik ettiğini saptamışlardır. Yine bazı çalışmalarda hipovolemi bulguları olan NS hastalarında kan

hacminde değişiklik olmamasına rağmen renin ve aldosteron düzeylerinde artış tespit edilmiştir (113,114). Geers ve ark(120) 70 NS'lu geniş hasta grubu ile yaptıkları çalışmalarında plazma renin düzeyi ile kan hacmi arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir. Brown ve ark.(57) nefrotik ödem oluşumunda RAA sisteminin etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında bir grup NS hastasına kaptopril verilmiş ve hastalarda serum aldosteron seviyelerinde baskılanma olmasına rağmen sodyum atılımında herhangi bir değişiklik gözlenmemesi üzerine NS'da sodyum retansiyonunun, RAA sisteminin uyarılması nedeniyle olmadığı muhtemelen intrarenal nedenlere bağlı olabileceği yorumunda bulunulmuştur. Dönmez ve ark (121), Vande Walle ve ark (8,122) yaptıkları çalışmalarında plazma renin aktivitesinin klinik olarak hipovolemi gösteren hastalarda yüksek olduğu halde hipovolemi bulguları göstermeyen NS hastalarında ise kontrol grubu ile benzerlik gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda plazma renin ve aldosteron düzeyleri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7).

İdrar sodyumunun konsantrasyonu ve fraksiyonel atılımının (FENa) ölçümü, sıvı durumunun değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Düşük FENa değerleri (<%1) düşük intravasküler hacimli hasta profiline uymakta olup, bu idrar testlerinin artmış renin, aldosteron, norepinefrin ve vasopressin düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (82). Ödem kaybolması ile birlikte idrarda sodyum atılımının arttığı bildirilmiştir (121,122). Kapur ve ark (56) ağır ödemli NS hastalarında, tek başına diüretik tedavisini değerlendirdikleri iki fazlı prospektif çalışmada; FeNa değerini %1'e göre belirlediklerinde çalışmaya alınan 30 hastanın hepsinde FeNa %1'den düşük olduğu görülmüştür. Bu hastalar FeNa değeri %0.2' ye göre tekrar değerlendirildiklerinde düşük FeNa (<%0.2) değeri olan hastalarda renin, aldosteron ve ADH düzeyleri, FeNa >%0.2 olanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Hipervolemik hastalara sadece diüretik, hipovolemik hastalara albümin ve diüretik tedavisi ile hastanede yatış ve kilo kaybı açısından herhangi bir fark tespit edilmemiş. Gürgöze ve ark (115) yaptıkları çalışmada relaps-ödemli olan gruplarında FENa değerini relaps-ödemsiz ve remisyon gruplarına göre anlamlı düşük tespit etmişlerdir. Ödemli ve ödemsiz olan relaps NS hastalarının olduğu gruplar arasında plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması nedeniyle ödem oluşumunda bu hormonların düzeylerinin direkt etkisinin olmadığı düşünölmüş. Tabel

ve ark(117) başvuru anında ve steroid tedavisinin 5-7. gününde tekrar değerlendirdiği 14 NS hastasında FENa değerlerinin istatistiksel olarak farklı olmadığını bulmuşlardır. FENa değerlerinde artışın olmaması nedeniyle hastalarında hipovoleminin olmadığını belirtmişlerdir. Böbreklerden kaynaklanan sodyum birikimi kortikal toplayıcı ve birleştirici kanalların bazolateral membranında Na-K-ATPaz yapımına ve apikal membrandaki epitelyal sodyum kanallarındaki (ENaC) geçirgenlik artışına neden olarak sodyum emiliminde artış ve medüller toplayıcı kanallarda ANP'nin natriüretik yanıtına cevapsızlık sonucu oluşur ve bunun aldosteron ile tam ilişkili olmadığı bildirilmektedir (16,17,18). Çalışmamızda gruplar arasında sodyum geri emilimi açısından önemli farklılık vardı. Özellikle grup Ia hastalarında grup Ib ve II' ye göre belirgin sodyum geri emiliminin olduğu belirlendi (Tablo 7). Grup Ia hastalarımızda düşük FENa değerlerine karşın plazma renin ve aldosteron düzeyleri, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması nedeniyle hastalarımızda sodyum geri emiliminde intrarenal mekanizmaların rol almış olabileceği düşünüldü.

Vücut sıvı hacimlerini belirlemede birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar; İVK ve sol atriyum çapının ekokardiyografik ölçümü, ANP veya BNP düzeyinde artma, hematokrit, albümin, RAA sisteminde ki değişiklikler, kaptopril testi kullanılmıştır. Ayrıca DEXA, döteryum oksit (D2O), sodyum bromüd (NaBr) gibi izotop dilüsyonu metotları da bu amaçla kullanılmıştır. Bu yöntemlerin dışında vücut sıvı dağılımlarını araştırmakta kullanılan bir yöntem olan BİA, hemodiyaliz hastalarında vücut suyu analizinde kolay, tekrar edilebilir bir yöntem olarak literatürde yer almaktadır (20-23).

Dolaşan kan hacminin belirlenmesinde İVK çapı ölçümü, VKKİ ve sol atriyum çapı vücut sıvı yükünü değerlendirmede non invaziv yöntemlerden birisi olarak bildirilmektedir (24,98,100). Hacıömeroğlu ve ark(99), 16'sı periton diyalizi,9'u hemodiyaliz olan çocuk hastalarında diyaliz öncesi ve sonrası İVK çaplarını ve İVKKİ'ni değerlendirdikleri çalışmalarında; İVKK'nin her iki grupta diyaliz sonrası anlamlı arttığı, İVK inspiyum çapının ise hemodiyaliz grubunda diyaliz sonrası anlamlı azaldığı görülmüştür.

NS hastalarında İVK çapının değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. Dönmez ve ark.(121), 12 MDNS'lu çocuk hastada sıvı yükünü ekokardiyografik parametreleri kullanarak değerlendirdikleri çalışmalarında; başvuru anında ve remisyon döneminde VKİ indeksi ve sol atriyum çapları ile birlikte renin, aldosteron ve ANP değerlerinin

kontrol grubundan farksız saptanması üzerine hastalarında hipovoleminin değil normovoleminin olduğunu belirtmişlerdir. Gürgöze ve ark (115) SDNS 'lu 41 çocuk hastayı, relaps-ödemli, relaps-ödemsiz, remisyon olmak üzere 3 gruba ayırarak sodyum tutulumu ve hacim değişikliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında benzer olarak İVKKİ ve sol atrium çapının normovolemiyi desteklediğini bildirmişlerdir. Tabel ve ark (117), MDNS'lu 18 çocuk hastada intravasküler hacim durumunu başvuru anında ve tedavinin 7. gününde klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik yöntemlerle değerlendirdikleri çalışmalarında; VKKİ'nin tedavinin 7. gününde anlamlı arttığı, VKİ indeksinin ise anlamlı azaldığı görülmüştür. Hipovolemiden ziyade intravasküler sıvı artışının bir kanıtı olarak kabul edilebileceği belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda gruplar arasında VKİ indeks ve sol atriyum çaplarında fark bulunmadı (Tablo 9). Grup Ia'nın VKKİ grup II'ye göre anlamlı düşük ve VKİ inspiryum çap/VYA ise anlamlı yüksek saptanırken, grup Ia ve grup Ib arasında bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı değişmemesi, hastalarımızda hipovolemi bulgularının olmadığını göstermektedir.

Daha önce belirttiğimiz gibi nötron aktivasyon analizi, hidrodansitometri, DEXA, izotop dilüsyon yöntemleri ve total vücut potasyumu ölçümü vücut bileşenlerini değerlendirmek için kullanılan referans teknikler arasındadır (20). Ancak bu referans yöntemlerinin çoğunun rutin şartlarda kullanımının zor, geniş donanım gerektiren pahalı yöntemler olması nedeniyle her birinin çeşitli sınırlamaları bulunmaktadır. Son yıllarda vücut kompartmanlarındaki sıvı miktarının değerlendirilmesinde dilüsyon yöntemine göre uygulama kolaylığı, non-invaziv ve tekrarlanabilir olması, uygulayıcıya bağımlılığının azlığı gibi birçok avantajı nedeniyle BİA yöntemi önerilmektedir.

BİA yönteminde dokuların iletkenlik özellikleri prensibine dayalı olarak ölçüm yapılmaktadır. Ağırlıklı olarak su ve elektolit içeren dokular daha iletkenler. Multifrekans biyoimpedans analiz (mf-BİA) veya BİS son zamanlarda hemodiyaliz hastalarında sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (90,94). BİS yönteminin kullanıldığı BCM Fresenius cihazının, ölçüm etkinlik ve güvenilirliği, çok merkezli çalışmalarda altın standart yöntemlerle karşılaştırılarak kanıtlanmıştır. Moissl ve ark (84) 2006 yılında yaptıkları çalışmada 162 sağlıklı birey ile 32 hemodiyaliz hastasında HDVS, HIVS ve TVS ölçümündeki altın standartlarla karşılaştırarak BİA yönteminin geçerliliğini göstermişlerdir. Moissl ve ark.'nın (88) 47 hemodiyaliz hastası ile 363

sağlıklı bireyde yağ dışı doku tayininde BİA yönteminin ölçüm geçerliliğini altın standart metotlarla yaptıkları karşılaştırma çalışmaları referans olarak kabul edilmiştir. Çocukluk çağında ise BCM'in 2 yaş üzerinde etkinliğini gösteren 2 çalışma bulunmaktadır. Çalışmalardan birinde 430 sağlıklı kontrol değerinde ise Morgenstern eşitliği kullanılarak validasyonu yapılmıştır (87). Kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz hasta popülasyonunda ise BİA, genel olarak diğer altın standart referans metodlar ile korele bulunmuştur (123).

BİS yönteminde düşük frekanslı akımlarda hücre membranı kondansatör gibi davranır ve hücreden doğrudan akımın geçmesini engeller bu ESS'yı gösterir, yüksek frekanslı akımlarda akım hücre içi ve hücre dışı boşluklardan geçer ki bu da TVS'ni gösterir (120). Volüm durumunu veya kas kütlesini değerlendirmek için TVS'nin kullanılması bazı hastalarda olduğundan az veya fazla ölçümlere yol açabilecektir. Bu sınırlama özellikle son dönem böbrek yetmezliği hastalarında daha belirgindir. ESS/İSS oranı, hem ESS artışını hemde İSS azalışını yansıttığından vücut kompozisyonu değişikliklerini saptamak ve izlemek için avantajlı bir parametre olarak önerilmektedir (124). Wabel ve ark. (125) 500 HD hastası ve 1244 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada; sağlıklı popülasyondan ESS sapmasını OH olarak tariflemiş ve bunun KB ile olan ilişkisini kategorize etmişlerdir. Yine aynı grup tarafından yapılan bir başka çalışmada 269 HD hastası 3.5 yıl takip edilmiş ve OH/ESS oranı %15 sınır kabul edilerek bunun üzerinde olanlarda (hipervolemik) mortalitenin daha fazla olduğu bulunmuş (126). Machek ve ark (127) OH/ESS'ye göre hiperhidrate grup (>%15) ve klinik bulgulara göre düşük hidrasyonlu grupların volüm dengesini bu veriler ışığında düzenlemişler ve 1 yılın sonunda her iki grubu da hedefledikleri OH/ESS değerinin %5-15 aralığında tutmuşlar. Birinci grupta ki hastalarda kan basıncı normale gelmiş, anti HT ilaç kullanımı azalırken ikinci grupta daha önceden var olan intradiyalitik komplikasyonlar çalışma sonunda görülmemiş. Zaloszyc ve ark. (128) sıvı yükü ile kan basıncı ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında; 23 çocuk hemodiyaliz hastası 1 yıl boyunca takip edilmiş ve Rel OH >%15'in üzerinde olan seans sayısının %11.2 olduğunu ve %73'ünün normotansif olduğunun görülmesi üzerine hipertansiyonda aşırı sıvı yükünün her zaman ilişkili olmadığı yorumunda bulunulmuştur.

Çalışmamızda BİS yöntemine göre BİA parametrelerinin karşılaştırmasında, OH(L), Relatif OH (relatif sıvı fazlalığı), TBW/VYA, ECW/VYA, ECW/ICW,

ECW/TBW değerlerinin grup Ia'da grup II'ye göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 10). ICW ölçümleri ise gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p değerleri: 0,893, 0,586). Çalışmalarda biyoimpedans ölçümlerini hasta boyutu (VYA, boy, VKİ) ya da ECW'yı TBW'sına göre hesaplanmasının güvenilir olduğu bildirilmektedir (129). NS hastalarında BİS yönteminin kullanıldığı pediatrik çalışma olmadığından karşılaştırma yapılamadı. Gürgöze ve ark.(115) relaps-ödemli, relaps-ödemsiz, remisyon olmak üzere 3 gruba ayırdıkları 41 SDNS 'lu çocuk hastada 50 kHz akım verebilen BİA cihazı ile rezistans ve reaktans değerleri ölçülerek TVS'ını hesapladıkları çalışmalarında; TVS ödemli olguların olduğu grupta belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Bir başka çalışma ise Güngör ve ark(130)34 erişkin NS hastasında arteriyel sertlik, hacim ve nutrisyonel parametreleri değerlendirdikleri çalışmalarda; mf-BİA ile TBW, ECW, ECW/BSA' nın sağlıklı kontrol gruba göre anlamlı artış, ICW değerleri açısından kontrol gruba göre fark bulunmamıştır. Öncelikli olarak yöntem farklılığı olmasına rağmen NS hastalarımızda diğer çalışmalarla benzer olarak TVS'nın artışı, İSS'da değişiklik olmadan ESS'nın artmasına bağlı olduğunu söyleyebiliriz. Basso ve ark (131) 28 hemodiyaliz hastasını diyaliz öncesi diyaliz sonrası BİS parametrelerinden OH, ekokardiyografik olarak İVKçapı, İVVKİ ve BNP ile sıvı durumunu değerlendirdikleri çalışmalarında diyaliz öncesi ve sonrası OH değerinin İVK çapı ve VKKİ ile korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Çalışmamızda Grup Ia'da TBW/VYA ve ECW/VYA değerleri ile VKKİ arasında korelasyon saptandı (sırasıyla (r:-0,483 p:0,036), (r: -0,493 p: 0,033)) (Tablo 11a). Grup Ib'de ise TBW/VYA ve ECW/VYA değerleri ile VKKİ arasında korelasyon görülmedi. Literatürde NS hastalarında BİS yöntemi ile birlikte İVK çaplarının değerlendirildiği bir başka çalışmaya rastlanmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

Natriüretik peptidler, natriüretik/diüretik ve vazodilatatör etkileri nedeniyle kan basıncının ve intravasküler hacmin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (103). Son yıllarda KKY tanısının konulması, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde klinik bulgular yanında BNP ve NT-proBNP ölçümü hem erişkinlerde, hem de çocuklarda kullanılmaya başlanmıştır (132-133). Natriüretik peptidler ile sol ventrikül hipertrofisi ve sistolik fonksiyon bozukluğu arasındaki güçlü ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (26-28). Özellikle erişkin diyaliz hastalarında yüksek NT-proBNP düzeylerinin

kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi yansıttığı bildirilmektedir (134). Bazı çalışma sonuçlarına göre artmış hacim yükünün ve NT -proBNP düzeylerinin mortalite için risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (135). ANP'nin NS'da etkisi belirgin bir şekilde azaldığı birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir (113,136). Günümüzde ANP'ye karşı bu renal yanıtınlığın, NS'da sodyum retansiyonuna ve ödem patogenezinin katkısı olduğu ileri sürülmektedir (113). Daha önce yapılan çalışmalarda NS'lu hastalarında ANP düzeyinin yüksek olduğu (136,137) ve bazı deneysel NS modellerinde ise düzeylerinin normal ya da hafif yüksek olduğu bildirilmiştir (138). NT-proBNP'nin invitro stabilitesinin rutin klinik kullanım için uygun olması ve yarılanma süresinin ANP ve BNP'ye göre daha uzun olmasından dolayı NT-proBNP kullanımını araştırmayı tercih ettik.

Çalışmamızda gruplar arasında NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu. Grup Ia'nın NT-proBNP değeri, grup II ve grup Ib'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (grup Ia-II p:0,005, grup Ia-Ib: 0,005) (Tablo 8). Literatürde NS'da ANP, BNP ile ilgili çalışmalar bulunmasına rağmen NT-proBNP'nin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlandı (115,116,121). Anderson ve ark.(116) 20 NS'lu çocuk hastayı atakta ve remisyon döneminde aldosteron düzeylerine göre 3 gruba ayırdıkları çalışmalarında; aldosteron değeri baskılanmış olan grupta ANP ve NT-proBNP düzeylerini remisyona göre daha yüksek tespit etmişlerdir.

NT-proBNP'nin ventriküler disfonksiyonun kararlı bir belirteci olduğu konusunda görüş birliği olmasına rağmen NT-proBNP düzeyleri ile hacim yükü arasında doğrudan ilişki olduğunu söylemek farklı çalışma sonuçları nedeniyle zordur. Bazı çalışmalarda hacim yükünün NT-proBNP ile korelasyon gösterdiği (139) ,bazılarının ise hacim durumu ile NT-proBNP arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (140). Çalışmamızda grup Ia ve grup Ib'nin BIA parametreleri ile (OH, Rel OH, TBW/VYA, ECW/VYA, ECW/ICW, ECW/TBW) NT-proBNP arasında korelasyon saptanmadı. Grup II 'nin ECW/VYA, ECW/ICW ve ECW/TBW parametresi ile NT-proBNP arasında korelasyon saptandı. (sırasıyla (r: -0,527,p:0,008), (r: -0,579,p: 0,003), (r: -0,452, p: 0,023)).

Konjestif kalp yetmezliğinde, artmış ekstrasellüler sıvı hacmi ve natriüretik peptid aktivasyonuna karşın su ve tuz tutulumu olmaktadır. Başlangıçta bu durumu natriüretik peptid eksikliğinin bir sonucu olduğu kabul edilmiştir. Fakat konjestif kalp

yetmezlikli hastalarda en yüksek ANP ve BNP seviyelerinin olduğu ve bunun kalp yetmezliğinin şiddeti ile korele olduğu görülmüştür. Birçok kalp yetmezlikli hasta ve deney hayvanlarında su ve tuz retansiyonunun büyük olasılıkla nedenini natriüretik peptidlerin renal yanıtının azalmasına bağlanmıştır. Natriüretik peptidlerin, NS ve diğer ödematöz durumlarda düzeylerinin yükselmesine rağmen renal yanıtızlığının altta yatan nedenleri: böbrek perfüzyon basıncının azalması, RAAS, SSS, endotelin ve AVP gibi antagonist hormonlarının artması, natriüretik peptid reseptörlerinde azalma, nötral endopeptidazlar ile yıkımında artma ve daha az aktif formlarının salınması olarak gösterilmiştir (141). Çalışmamızda BİA değerleri ve NT-proBNP arasında korelasyonun hasta gruplarında saptanmayıp, sadece kontrol grubunda görülmesi ataktaki nefrotik sendromlu hastalarda yüksek NT-proBNP düzeyleriyle birlikte NT-proBNP ve BİA ölçümleri arasındaki ilişkinin bozulmuş olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızın yöntemi bu durumun nedenini açıklayacak şekilde olmamakla birlikte, natriüretik peptid reseptörlerinde azalma ya da nötral endopeptidazlar ile yıkımında artma gibi nedenlerle oluşan bir renal yanıtızlığın bu ilişkinin bozulmasında rolü olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak; NS hastalarımızda atakta ölçülen renin, aldosteron, VKİ indeksi, sol atriyum çapları kontrol grupla arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca VKKİ ile VKİ inspiyum çaplarının atakta ve remisyon döneminde değişmediği görüldü. Vücut sıvı hacmini gösteren BİA parametrelerine göre; NS hasta grubunda HİS'da değişiklik olmadan HDS'nin artışına bağlı TVS'nun kontrol gruba göre anlamlı yüksek saptandı. NT-proBNP değerleri atakta başvuran hastalarımızda yüksek olup remisyon döneminde anlamlı azalma tespit edildi. Tüm bu bulgular NS hastalarımızda atakta hipovoleminin olmadığı görüşünü desteklemektedir. NS hastaların ödem tedavisinde bu durumun göz önüne alınarak tedavinin planlanmasının daha uygun olacağı görüşündeyiz. Ayrıca NS'lu hastalarda hidrasyon durumunun tespitinde kolay uygulanabilir, pratik bir yöntem olarak BİA rutin klinik kullanım için uygun bir yöntem olabilir. Bu anlamda geniş sağlıklı çocuk popölasyon çalışmaları ile BİA'nın çocuklardaki normal değerlerinin belirlenmesi nefrotik sendromlu çocukların hacim durumlarını değerlendirmek için BİA'nın güvenilir bir belirteç olarak da kullanımını sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

1. NS hastalarımızda başvuru anında klinik olarak taşikardi, periferik dolaşım bozukluğu, karın ağrısı ve hipotansiyon gibi hipovolemi bulguları saptanmadı. Aksine, grup Ia hastalarının % 42'sinde hipertansiyon tespit edildi ve grup II'ye göre anlamlı yüksek saptandı.

2.NS hastalarımızda atakta ölçülen renin, aldosteron, VKİ indeksi, sol atriyum çapları kontrol grupla arasında anlamlı fark saptanmadı.

3.Ayrıca VKİ inspiryum çaplarının ve VKKİ'nin atakta kontrol grubuna göre anlamlı düşük olmasına rağmen remisyon döneminde değişmediği görüldü.

4.Vücut sıvı hacmini gösteren BİA parametrelerine göre; NS hasta grubunda HİS'da değişiklik olmadan HDS'nin artışına bağlı TVS'nun kontrol gruba göre anlamlı yüksek saptandı.

5. NT-proBNP değerleri atakta başvuran hastalarımızda yüksek olup remisyon döneminde anlamlı azalma tespit edildi.

6. Grup Ia'da TBW/VYA ve ECW/VYA değerleri ile VKKİ arasında korelasyon saptandı (sırasıyla (r:-0,483 p:0,036), (r: -0,493 p: 0,033)). Grup Ib'de ise TBW/VYA ve ECW/VYA değerleri ile VKKİ arasında korelasyon görülmedi.

7. Grup Ia ve grup Ib'nin BİA parametreleri ile (OH, Rel OH, TBW/VYA, ECW/VYA, ECW/ICW, ECW/TBW) NT-proBNP arasında korelasyon saptanmadı. Grup II 'nin ECW/VYA, ECW/ICW ve ECW/TBW parametresi ile NT-proBNP arasında korelasyon saptandı. (sırasıyla (r: -0,527,p:0,008), (r: -0,579,p: 0,003), (r: -0,452, p: 0,023)

Kaynaklar

1. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629-639
2. Holmberg C, Tryggvason K, Kestila MK, Jalanko HJ. Glomerular disease. In: *Pediatric Nephrology*, Avner E, Eds. 5th Ed, New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:501–664
3. Valentini RP, Smoyer WE. Nephrotic syndrome. In: *Clinical Pediatric Nephrology*, Kher KK, Schnaper HW, Makker SP Eds. 2nd Ed, London: Informa UK Ltd, 2007:155–194.
4. Epstein AA. Concerning the causation of edema in chronic parenchymatous nephritis; method for its alleviation. *Am J Med* 1952; 13: 556–561
5. Meltzer JI, Keim HJ, Laragh JH, Sealey JE, Jan KM, Chien S. Nephrotic syndrome: vasoconstriction and hypervolemic types indicated by renin-sodium profiling. *Ann Intern Med* 1979; 91: 688–696
6. Rabelink TJ, Joles JA, Koomans HA. Edema formation in the nephrotic syndrome: An update. *Kidney int* 1994; 3: 260-3.
7. Deegens JKJ, Schrier RW, Wetzels JFM. The nephrotic syndrome. In: Schrier RW (ed) *Diseases of the kidney*, 9th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012: 1997–2011
8. Van de Walle JG, Donckerwolcke RA, Greidanus TB, Joles JA, Koomans HA. Renal sodium handling in children with nephrotic relapse: relation to hypovolaemic symptoms. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2202–2208
9. Oliver WJ, Owings CL. Sodium excretion in the nephrotic syndrome. Relation to serum albumin concentration, glomerular filtration rate, and aldosterone excretion rate. *Am J Dis Child* 1967; 113:352–362

10. Jole JA, Willekes-Koolschijn N, Braam B, et al. Colloid osmotic pressure in young analbuminemic rats. *Am J Physiol* 1989; 257: 23-8.
11. Van de Walle, Donckerwolcke R, Boer P, Van Isselt HW, Koomans HA, Joles JA. Blood volume, colloid osmotic pressure and F-cell ratio in children with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1996; 49: 1471-77.
12. Dorhout MEJ, Geers AB, Koomans HA. Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: A controversial pathophysiological concept. *Nephron* 1984; 36: 201-11.
13. Geers AB, Koomans HA, Boer P, Dorhout MEJ. Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984; 38: 170-3.
14. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, et al. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1983;71: 91-103.
15. Deschenes G, Doucet A. Collecting duct (Na⁺/K⁺)ATPase activity is correlated with urinary sodium excretion in rat nephrotic syndromes. *J Am Soc Nephrol*, 2000;11: 604-615.
16. Feraille E, Vogt B, Rousselot M, Barlet-Bas C, Cheval L, Doucet A, Favre H. Mechanism of enhanced Na-K-ATPase activity in cortical collecting duct from rats with nephrotic syndrome. *J Clin Invest*, 1991;91: 1295-1300.
17. De Seigneux S, Kim SW, Hemmingsen SC, Frokiaer J, Nielsen S. Increased expression but not targeting of ENaC in adrenalectomized rats with PAN-induced nephrotic syndrome. *Am L Physiol Renal Physiol*, 2006;291: 208-217.
18. Bockenhauer D. Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1153–1156
19. Reid CJ, Marsh MJ, Murdoch IM, Clark G. Nephrotic syndrome in childhood complicated by life threatening pulmonary oedema. *BMJ* 1996; 312: 36–38
20. Thibault R, Genton L, Pichard C. Body composition: Why, when and for who? *Clinical Nutrition* 2012; 31: 435-447

21. Katzarski K, Charra B, Laurent G, Lopot F, Divino-Filho JC, Nisell J, Bergstrom J. Multifrequency bioimpedance in assessment of dry weight in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 2: 20-3.
22. Chen YC, Chen HH, Yeh JC, Chen SY. Adjusting dry weight by extracellular volume and body composition in hemodialysis patients. *Nephron*. 2002 Sep;92(1):91-6
23. Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL, Ma L, Lowrie EG. Bioimpedance norms for the hemodialysis population. *Kidney Int*. 1997 Dec;52(6):1617-21.
24. Tetsuka T, Ando Y, Ono S, Asano Y: Change in inferior vena caval diameter detected by ultrasonography during and after hemodialysis. *ASAIO J* 1995; 41(1):105–110
25. Voroneanu L, Cusai C, Hogas S, Ardeleanu S, Onofriescu M, Nistor I, Prisada O, Sascau R, Goldsmith D, Covic A: The relationship between chronic volume overload and elevated blood pressure in hemodialysis patients: use of bioimpedance provides a different perspective from echocardiography and biomarker methodologies. *Int Urol Nephrol* 2010; 42(3):789–797
26. Goldfarb-Rumyantzev AS, Chelamcharla M, Bray BE, Leyboldt JK, Lavasani I, Nelson N, Lavasani T, Baird B, Cheung AK: Volume indicators and left ventricular mass during aggressive volume management in patients on thrice-weekly hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2009;113(4): 270–280
27. Kumar S, Khosravi M, Massart A, Davenport A. Is There a Role for N-Terminal Probrain-Type Natriuretic Peptide in Determining Volume Status in Haemodialysis Patients? *Nephron Clin Pract* 2012;122: 33–37
28. Sun L, Sun Y, Zhao X, Xu C, Chen D et.al. Predictive Role of BNP and NT-proBNP in Hemodialysis Patients. *Nephron Clin Pract* 2008;110:178–184
29. Kher KK: Nephrotic syndrome. "Clinical Pediatric Nephrology. Ed: KK Kher, SP Makkes, McGraw-Hill, Inc. New York, 1992:137-174

30. Nash MA, Edelman CM, Bernstein J, Barnett HL: The nephrotic syndrome. *Pediatric Kidney Disease*. Ed: Edelman CM, Voi II, Boston, Little, Brown and Co., 1992, p:1247-90
31. Bergstein JM, Chesney RW. Nephrologic Disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson WE (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed). Philadelphia: WB Saunders Co 2004; p1731-782.
32. Clark AG, Barrat TM. Steroid responsive nephrotic syndrome. In: Barrat TM, Avner ED, Harman WE, eds. *Pediatric Nephrology* 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p.731-47.
33. Sharples PM, Poulton J, White RHR. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1014-7.
34. McBryde KD, Kershaw DB, Smoyer WE. Pediatric steroid-resistant Nephrotic syndrome. *Curr probl Pediatr* 2001; 31: 275-307.
35. International study of kidney disease in children. nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-65
36. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Sharpstone P, Brown CB. The nephrotic syndrome in adults with minimal change glomerular lesions. *QJM* 1974;43:461-488
37. Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* 2005;122: 13-28
38. Gbadegesin R, Smoyer WE. Nephrotic syndrome. In Geary DF, Schaefer F (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st ed. Philadelphia, Mosby 2008; p: 205-213.
39. Hinkes B et al: Genetic causes of nephrotic syndrome in the first year of life. *American Pediatric Nephrology Meeting*, 2006. Marburg.
40. Weber S. Hereditary nephrotic syndrome. In Geary DF, Schaefer F (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st ed. Philadelphia, Mosby 2008; p: 219-228.

41. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group: Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome: A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group, *Kidney Int* 27:442-49, 1995.
42. Salcedo JR, Thabet MA, Latta K, Chan JC. Nephrosis in childhood. *Nephron*, 1995: 71(4):373–385.
43. Chesney R. The changing face of childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 2004;66: 1294–1302
44. Martin AN, Edelmann CM, Berstein J, Barnett H. The nephrotic syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease*, Edelmann CM Eds. 2nd Ed, Boston: Little Brown and Company, 1992:1274–1290.
45. International Study of Kidney Disease in Children: The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981;98:561-564
46. Hodson EM, Habashy D, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* Apr 19(2):CD003594.
47. Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM, Aviles DH, Boineau FG, Vehaskari VM. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 68: 1275–1281.
48. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2: 556
49. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics*.2009;124:747-57.
50. Van de Walle JG, Donckerwoicke RA. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 283-93.
51. Rose BD, Rennke HG. Regulation of salt and water balance. In: Rose BD, Rennke HG (eds), *Renal pathophysiology*, Williams & Wilkins, Philadelphia 1994, pp. 29-66.

52. Usberti M et al: Considerations on the sodium retention in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1995; 15 (1):38-47
53. Lecomte J, Juchmes J So-called absence of edema in analbuminemia. *Rev Med Liege* 1978; 33: 766–770
54. Oliver W, Vadnay L, Sporynsk K. Physiologic responses associated with steroid-induced diuresis in nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 449–464.
55. Usberti M, Gazzotti RM (1998) Hyporeninemic hypoaldosteronism in patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 18:251–255
56. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone—a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 907–913.
57. Brown EA, Markandu ND, Sagnella GA, Jones BE, MacGregor GA. Lack of effect of captopril on the sodium retention of the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984; 37: 43–48.
58. Chandra M, Hoyer JR, Lewy JE. Renal function in rats with unilateral proteinuria produced by renal perfusion with aminonucleoside. *Pediatr Res* 1981;15: 340-344
59. Besse-Eschmann V, Klisic J, Nief V, et al. Regulation of the proximal tubular sodium/proton exchanger NHE3 in rats with puromycin aminonucleoside (PAN)-induced nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 2199-206.
60. Deschenes G, Gonin S, Zolty E, et al. Increased synthesis and avp unresponsiveness of Na-K-ATPase in collecting duct from nephrotic rats. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 2241-52.
61. Kim SW, Wang W, Nielsen J, et al. Increased expression and apical targeting of renal ENaC subunits in puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286: F922-935.
62. Kleyman TR, Myerburg MM, Hughey RP. Regulation of ENaCs by proteases: an increasingly complex story. *Kidney Int* 2006; 70: 1391–1392.

63. Svenningsen P, Bstrup C, Friis UG, Bertog M, Haerteis S, Krueger B, Stubbe J, Jensen ON, Thiesson HC, Uhrenholt TR, Jespersen B, Jensen BL, Korbmacher C, Skott O. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 299–310.
64. Schrier RW, Fassett RG. A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1998; 53: 1111
65. Wang SJ, Tsau YK, Lu FL, Chen CH Hypovolemia and hypovolemic shock in children with nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Taiwan* 2000; 41: 179–183.
66. Camici M. Molecular pathogenetic mechanisms of nephrotic edema: progress in understanding. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 215-23.
67. Vasudevan A, Mantan M, Bagga A. Management of edema in nephrotic syndrome. *Indian Pediatr.* 2004 Aug;41(8):787-95.
68. Guyton AC. The body fluid compartments. In: Guyton AC (ed), *Textbook of medical physiology* (8th ed), WB Saunders company, Philadelphia 1991, pp. 274-285.
69. Trachtman H. Sodium and water. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds), *Pediatric nephrology* (5th ed) Williams & Wilkins, Philadelphia 2004, pp. 125-146.
70. Ruth JL, Wassner SJ: Body composition: salt and water. *Pediatr Rev* 2006; 27:181-188.
71. Heymsfield SB, Wang Z, Baumgartner RN, et al. Human body composition: Advances in models and methods. *Annu Rev Nutr* 1997; 17: 527-558
72. Jürimae, T. ve Hills A.P. (2001). *Body Composition Assesment in Children and Adolesents*. Switzerland: Karger.
73. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* Sep 2008;11(5):566-572.
74. Roubenhoff R, Kehajas JJ, Dawson-Hughes B, et al. Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body composition studies: Not yet a "gold standard.". *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 589-591.

75. Kyle U. G, Bosaeus I, De Lorenzo A, Deurenberg P, Elia M, Gomez J. M, Heitmann B, Smith L, Melchior J.C, Pirlich M, Scharfetter H, Schola M.W.J, Pichard C, Bioelectrical Impedance Analysis-part I: review of Principles and Methods Clinical Nutrition, 23, 1226–1243, 2004.
76. Thomasset A. Bio-electric properties of tissues. Estimation by measurement of impedance of extracellular ionic strength and intracellular ionic strength in the clinic. Lyon Med. Jun 2 1963;209:1325-1350
77. Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. J Appl Physiol. Oct 1969;27(4):531-534.
78. Nyboer J. Electrical impedance spirometry. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. Oct 1966;98(2):497-499.
79. Kehayias JJ, Fiatarone MA, Zhuang H, Roubenoff R. Total body potassium and body fat: relevance to aging. Am J Clin Nutr 1997;66: 904–910.
80. Bolanowski M, Nilsson BE. Assessment of human body composition using dual energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. Med Sci Monit 2001; 7: 1029 –1033.
81. Stewart SP, Bramley PN, Heighton R, et al. Estimation of body composition from bioelectrical impedance of body segments: comparison with dual-energy X-ray absorptiometry. Br J Nutr 1993; 69: 645–655.
82. Panotopoulos G, Ruiz JC, Guy-Grand B, Basdevant A. Dual x-ray absorptiometry, bioelectrical impedance, and near infrared interactance in obese women. Med Sci Sports Exerc 2001; 33: 665–670.
83. Sun G, French CR, Martin GR, Younghusband B, Green RC, Xie YG, Mathews M, Barron JR, Fitzpatrick DG, Gulliver W, Zhang H. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population. Am J Clin Nutr. 2005 Jan;81(1):74-78.

84. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, Korth O, Müller MJ, Ellegard L, Malmros V, Kaitwatcharachai C, Kuhlmann MK, Zhu F, Fuller NJ. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas* 2006; 27: 921-933.
85. Moissl U, Bosaeus I, Lemmey A, Hovgesen S, Wabel P, Chamney PW, Bosy-Westphal A, Korth O, Mueller MJ, Renders L, Ellegard L, Malmros V, Fuller NJ: Validation of a 3C model for determination of body fat mass. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 257.
86. Passauer J, Petrov H, Schleser A, Leicht J, Pucalka K. Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 545-551.
87. Wabel P, Rode C, Moissl U, Chamney PW, Wizemann V: Accuracy of bioimpedance spectroscopy (BIS) to detect fluid status changes in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(suppl 6):VI129 (pubmed abstract).
88. Moissl U, Wabel P, Chamney PW, Renders L, Bosy-Westphal A, Korth O, Müller MJ. Validation of a bioimpedance spectroscopy method for the assessment of fat free mass. *Nephrol Dial Transplant plus* 2008; 1(suppl 2): 215.
89. Caravaca F, Del-Viejo M, Villla J, Gallardo M, Ferreira F. Hydration status assessment by multi-frequency bioimpedance in patients with advanced chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011; 31: 2-9.
90. Gudivaka R, Schoeller DA, Kushner RF, Bolt MJ. Single- and multifrequency models for bioelectrical impedance analysis of body water compartments. *J Appl Physiol*. Sep 1999; 87(3):1087-1096.
91. De Lorenzo, A. Andreoli, J. Matthie, And P. Withers. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review *Journal of Applied Physiology* Vol. 82, No. 5, pp. 1542-1558, May 1997.
92. Kay C, Bothwell P, Foltz E, Electrical Resistivity of Living Tissues at Low Frequencies, *J. Physiol.* 13, 131-136, 1954.

93. Cole K.S, Dispersion and Absorption in Dielectrics I. Alternating Current Characteristics, *J. Chem. Phys.* 9, 341–951, 1941.
94. Lukaski, H.C, Methods for the Assessment of Human Body Composition: Traditional and New, *Am. J. Clin. Nutr.* 46, 537-556, 1987.
95. Donadio C, Consani C, Ardini M, Bernabini G, Caprio F, Grassi G, Lucchesi A, Nerucci B. Estimate of Body Water Compartments and of Body Composition in Maintenance Hemodialysis Patients: Comparison of Single and Multifrequency Bioimpedance Analysis *Journal of Renal Nutrition*, Vol 15, No 3 (July), 2005: 332-344.
96. Hanai T. Electrical properties of emulsions. In: Sherman PH, editor. *Emulsion science*. UK: Academic; 1968. p. 354–477.
97. Natori H, Tamaki S, Kira S. Ultrasonographic evaluation of ventilatory effect on inferior vena caval configuration. *Am Rev Respir Dis* 120: 421–427, 1979.
98. Cheriex EC, Leunissen KM, Janssen JH, Mooy JM, van Hooff JP. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of ‘dry weight’ in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 4(6):563–568, 1989.
99. Haciomeroglu P, Ozkaya O, Gunal N, Baysal K. Venous collapsibility index changes in children on dialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2007 Apr; 12(2):135-9.
100. Mandelbaum A, Ritz E: Vena cava diameter measurement for estimation of dry weight in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11(Suppl. 2):24–27, 1996.
101. Chang S, Chen C, Chen K, et al. Changes of the cardiac architectures and functions for chronic hemodialysis patients with dry weight determined by echocardiography. *Blood Purif* 2004;22(4):351-359.
102. Sonmez F, Mir S, Ozyurek AR, Cura A. The adjustment of postdialysis dry weight based on non-invasive measurements in children. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(8):1564-1567.

103. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321-328.
104. Sodoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1998; 332: 78-81.
105. Davis GK, Bamfort F, Sarpal A, Dicke F, Rabi Y, Lyon ME. B-type natriuretic peptide in pediatrics. *Clin Biochem* 2006; 39: 600-605.
106. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999;230:132-1342.
107. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003; 89: 875-878.
108. Mir TS, Flato M, Falkenberg J, Haddad M, Budden R, Weil J et al. Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents and young adults: effects of age and gender. *Pediatr Cardiol* 2006;27: 73-77.
109. Loke I, Squire IB, Davies JE. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 599-606.
110. Cantinotti M, Giovanni S, Murzi B, Clerico A. Diagnostic, prognostic and therapeutic relevance of B-type natriuretic hormone and related peptides in children with congenital heart disease. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(4):567-580.
111. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L et al. NT-Pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: Reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009;30: 33.
112. Hodson EM, Craig JC, Willis NS. Evidence-based management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1523-30.
113. Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2012 Sep; 82(6):635-42.

114. Walle VJ, Donckerwolcke R, Van Isselt J, Derkx F, Joles J, Koomans H. Volume regulation in children with early relapse of minimal change nephrosis with or without hypovolemic symptoms. *Lancet* 1995;346: 148-52.
115. Gurgoze MK, Gunduz Z, Poyrazoglu MH, Dursun I, Uzum K, Dusunsel R. Role of sodium during formation of edema in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Int.* 2011 Feb;53(1):50-6.
116. Andersen RF, Nørgaard H, Hagstrøm S, Bjerre J, Jespersen B, Rittig S. High plasma aldosterone is associated with a risk of reversible decreased eGFR in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Apr;28(4):944-52. doi: 10.1093/ndt/gfs527. Epub 2013 Jan 14.
117. Tabel Y, Mungan I, Karakurt C, Kocak G, Gungor S. Is edema in minimal change disease of childhood really hypovolemic? *Int Urol Nephrol.* 2008;40(3):757-61.
118. Kuster S, Mehls O, Seidel C, Ritz E. Blood pressure in minimal change and other types of nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 1990;10 Suppl 1:76-80.
119. Brown EA, Markandu ND, Roulston JE, Jones BE, Squires M, MacGregor GA (1982) Is the renin-angiotensin-aldosterone system involved in the sodium retention in the nephrotic syndrome? *Nephron* 32:102–107.
120. Geers AB, Koomans HA, Roos JC et al. Functional relationships in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1984; 26: 324–330.
121. Dönmez O, Mir S, Özyürek R, Cura A, Kabasakal C. Inferior vena cava indices determine volume load in minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 251-55.
122. 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: 323-31.
123. Cooper BA, Aslani A, Ryan M, Zhu FY, Ibels LS, Allen BJ, Pollock CA. Comparing different methods of assessing body composition in end-stage renal failure *Kidney Int.* 2000 Jul;58(1):408-16.

124. Jaeger JQ, Mehta RL. Dry weight and body composition in hemodialysis: a proposal for an index of fluid removal. *Semin Dial* 1999;12:164-74.
125. Wabel P, Moissl U, Chamney P, Jirka T, Machek P, Ponce P, Taborsky P, Tetta C, Velasco N, Vlasak J, Zaluska W, Wizemann V. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Sep;23(9):2965-71. Epub 2008 May 5.
126. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, Malecka-Masalska T, Marcelli D. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 May;24(5):1574-9.
127. Machek P, Jirka T, Moissl U, Chamney P, Wabel P. Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb;25(2):538-44.
128. Zaloszczyk A, Schaefer B, Schaefer F, Krid S, Salomon R, Niaudet P, Schmitt CP, Fischbach M. Hydration measurement by bioimpedance spectroscopy and blood pressure management in children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2013 Nov;28(11):2169-77.
129. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, van Kreel B, Heidendal GA, Cheriex EC, van der Sande FM, Leunissen KM: Influence of fluid status on techniques used to assess body composition in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003; 23: 184–190.
130. Gungor O, Demirci MS, Kircelli F, Tatar E, Sipahi S, Hur E, Sen S, Toz H, Basci A, Ok E. Increased arterial stiffness in patients with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 2013 Jan;79(1):1-6. doi: 10.5414/CN107760.
131. Basso F, Milan Manani S, Cruz DN, Teixeira C, Brendolan A, Nalesso F, Zanella M, Ronco C. Comparison and Reproducibility of Techniques for Fluid Status Assessment in Chronic Hemodialysis Patients. *Cardiorenal Med*. 2013 Jul; 3(2):104-112. Epub 2013 May 15.
132. Tschöpe C, Casner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC. The role of NT-proBNP in the diagnosis of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurement. *Eur Heart J* 2005; 26(21):2227-2284.

133. Şahin M, Portakal O, Karagöz T, Hasçelik G, Özkutlu S. Diagnostic performance of BNP and NT-proBNP measurements in children with heart failure based on congenital heart defects and cardiomyopathies. *Clin Biochem* 2010; 43:1278-81.
134. PE, McGill DA, Talaulikar G, Hiremagalur B, Bromley J, Rahman A et al. Prognostic efficacy of cardiac biomarkers for mortality in dialysis patients. *Intern Med J* 2009; 39:812-818.
135. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Dí'az M et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 551–557.
136. Plum J, Mirzaian Y, Grabensee B: Atrial natriuretic peptide, sodium retention and proteinuria in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11: 1034–1042.
137. Tulassay T, Rascher W, Lang RE, Seyberth HW, Scharer K: Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1987; 31: 1391–1395.
138. Valentin JP, Ying WZ, Couser WG, Humphreys MH: Extrarenal resistance to atrial natriuretic peptide in rats with experimental nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 1998; 274: F556–R563.
139. Booth J, Pinney J, Davenport A. N-terminal proBNP—marker of cardiac dysfunction, fluid overload, or malnutrition in hemodialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1036–1040
140. Lee JA, Kim DH, Yoo SJ et al. Association between serum n-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and left ventricular dysfunction and extracellular water in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2006; 26: 360–365
141. Armaly Z, Assady S, Abassi Z. Corin: a new player in the regulation of salt-water balance and blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013 Nov;22(6):713-22. doi: 10.1097/01.mnh.0000435609.35789.32.