



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDIATRİK NEFROLOJİ BİLİM DALI

STEROİD DUYARLI NEFROTİK SENDROMLU
ÇOCUKLARDA TOTAL VÜCUT SIVISI DAĞILIMI VE
ÖDEM OLUŞUMUNDA SODYUMUN ROLÜ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. METİN KAYA GÜRGÖZE

KAYSERİ-2007



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDIATRİK NEFROLOJİ BİLİM DALI

STEROİD DUYARLI NEFROTİK SENDROMLU
ÇOCUKLARDA TOTAL VÜCUT SIVISI DAĞILIMI VE
ÖDEM OLUŞUMUNDA SODYUMUN ROLÜ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. METİN KAYA GÜRGÖZE

DANIŞMAN
Prof. Dr. ZÜBEYDE GÜNDÜZ

KAYSERİ-2007

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v-vi
ABSTRACT.....	vii-viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-4
GENEL BİLGİLER.....	5-25
SU VE SODYUM DENGESİNDE NÖROHORMONAL ETKİLER VE BÖBREĞİN ROLÜ.....	7
ÖDEM OLUŞUMU.....	8
NEFROTİK SENDROM.....	10
MİNİMAL LEZYON HASTALIĞI.....	14
TANIMLAR.....	15
NEFROTİK ÖDEM.....	17
HİPOVOLEMİ (Yetersiz doluş teorisi).....	17
HİPERVOLEMİ (Aşırı doluş teorisi).....	19
NEFROTİK SENDROMDA VOLÜM DEĞERLENDİRİLMESİ.....	22
TOTAL VÜCUT SIVI ÖLÇÜMÜ.....	23
VASKÜLER VOLÜM ÖLÇÜMÜ.....	23
HASTALAR VE METODLAR.....	26
ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ VE ÇALIŞMA GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ.....	26

DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN LABORATUAR TESTLERİ.....	28
VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ.....	29
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA	43
SONUÇLAR	51
KAYNAKLAR.....	52
EK.....	63
TEZ ONAY SAYFASI.....	68

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda 2004–2007 tarihleri arasında yan dal uzmanlık eğitimi aldım. Bölüm hocalarım Prof. Dr. Ruhan Düşünsel, Prof. Dr. Zübeyde Gündüz ve Doç. Dr. M. Hakan Poyrazoğlu'nun eğitimim sırasında hem tıbbi hem de sosyal alanda bana rehber olan engin bilgi ve tecrübelerinden dolayı sonsuz teşekkür ederim. Tezimin hazırlanması ve tamamlanmasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Zübeyde Gündüz'e ve hastalarımın kardiyolojik değerlendirmelerini yapan çocuk kardiyolojideki hocalarıma, uzmanlık eğitimi sırasında birlikte çalıştığım Uzm. Dr. İsmail Dursun'a ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlara eğitimim sırasında gösterdikleri samimiyet ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ADH	: Antidiüretik hormon
ANP	: Atrial natriüretik peptid
BİA	: Biyoelektrik impedans
BUN	: Serum üre azotu
DEXA	: Dual-Enerji-X-ray absorbsiyometri
EKO	: Ekokardiyografi
FENa	: Fraksiyonel sodyum ekskresyonu
FELi	: Fraksiyonel lityum ekskresyonu
FSGS	: Fokal segmental Glomerüloskleroz
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDS	: Hücre dışı sıvı
HİS	: Hücre içi sıvı
MLNS	: Minimal lezyonlu nefrotik sendrom
NHE3	: Na ⁺ -H ⁺ tutucu pompa
NS	: Nefrotik sendrom
RAA	: Renin-Anjiotensin-Aldosteron
RİA	: Radio immunoassay
SRNS	: Steroid dirençli nefrotik sendrom
SSNS	: Steroid duyarlı nefrotik sendro

TABLO LİSTESİ

Tablo1. Ödemin nedenleri.....	11
Tablo2. İdiyopatik NS'un genlerle ilişkisi.....	13
Tablo 3. Renal sodyum geri emiliminin mekanizması ve yeri.....	21
Tablo 4. Grupların demoğrafik özellikleri.....	31
Tablo 5. NS olgularının remisyon dönemindeki vücut ağırlık değişimi.....	32
Tablo 6. Grupların volüm durumu.....	33
Tablo 7. Grupların GFH, total protein, albumin ve proteinüri değerleri.....	34
Tablo 8. Gruplardaki vazoaktif hormonların düzeyi.....	35
Tablo 9. Ödem oluşumunda böbrek tübüllerinin rolü.....	36
Tablo 10. Ödemli NS olgularının izlemi sırasında TVS, İVKKİ, sol atrium çapı, FENa ve distal tübül K-Na değişimi.....	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kapillerde Starling dengesi.....	9
Şekil 2. Nefrotik sendromda hipovolemi teorisi.....	18
Şekil 3. Nefrotik sendromda hipervolemi teorisi.....	20
Şekil 4. TVS ile sol atrium çapı (SAÇ) arasındaki korelasyon.....	37
Şekil 5. TVS ile serum albumin düzeyi arasındaki korelasyon.....	38

Şekil 6. Proteinüri ile FENa arasındaki korelasyon.....	38
Şekil 7. Ödemli NS olgularının izlemi sırasında TVS, İVKKİ ve sol atrium çapı (SAÇ) değişimi.....	41
Şekil 8. Ödemli NS olgularının izlemi sırasında FENa değişimi.....	41
Şekil 9. Ödemli NS olgularının izlemi sırasında distal tubül K-Na değişimi...	42

ÖZET

Amaç: Ödem, nefrotik sendromun en sık görülen klinik bulgularından biridir. Nefrotik sendromda ödem patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmanın amacı steroid duyarlı nefrotik sendromlu (SSNS) çocuklarda hastalık sırasında sodyum tutulumu ve volüm değişikliklerini izleyerek ödem patogenezi tartışmalarına katkıda bulunmaktır.

Materyal ve metod: Çalışmaya SSNS'lu 43 çocuk (32 erkek, 11 kız) alındı. Hastalar üç gruba ayrıldı (grup I: Relaps-ödemli, grup II: Relaps-ödemsiz, grup III: Remisyon). Bu hastalarda vazoaktif hormonlar, sodyum tutulumunun yeri ve önemi araştırıldı. Ayrıca SSNS'lu çocuklarda ödemin sebebi ve volüm yükünü belirlemek için total vücut sıvısı (TVS, biyoelektrik impedans ile), sol atrium çapı, ve inferiör vena kava kollobsilite indeksi (İVKKİ) gibi parametreler değerlendirildi.

Bulgular: Ödemli grupta TVS diğer gruplara göre daha yüksekti ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). Ancak intravasküler volüm yükünü gösteren İVKKİ ve sol atrium çapı gruplar arasında farklı değildi. Ayrıca plazma renin aktivitesi, serum aldoosteron ve serum atrial natriüretik peptid (ANP) düzeyleri de gruplar arasında farklı değildi. Fraksiyonel sodyum ekskresyonu (FENa) relaps NS'lu çocuklarda daha düşüktü ($p < 0,05$). Fraksiyonel lityum ekskresyonundan (FELi) tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen, ödemli ve ödemsiz gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($p < 0,05$). FELi ödemli grup da daha düşüktü.

Sonuç: SSNS'lu çocuklarda TVS artmasına rağmen, intravasküler volüm normaldir. Proksimal tubül sodyum geri emilimini gösteren FELi ödemli NS grubunda azaldığından dolayı, SSNS'lu çocuklarda ödemin sebebi proksimal tubül sodyum geri emilimidir. Ancak ödem oluşumu ve kaybı sırasında intarvasküler ve interstisyel kompartmanlar arasındaki sıvı değişimleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle, ileride yapılacak araştırmaların sodyum geri emiliminin moleküler mekanizmasını ve transkapiller onkotik basınç belirleyicilerini aydınlatması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Ödem, sodyum tutulumu, steroid duyarlı nefrotik sendrom, total vücut sıvısı

ROLE OF THE SODIUM DURING FORMATION OF EDEMA AND
TOTAL BODY WATER DISTRIBUTION IN CHILDREN STEROID-SENSITIVE
NEPHROTIC SYNDROME

ABSTRACT

Aim: Edema is a common clinical presentation of nephrotic syndrome. The pathogenesis of edema in nephrotic syndrome has not been entirely understood. The aims of this study were contributed to the discussion of edema pathogenesis in nephrotic syndrome by following changes in volume and sodium retention for the course of the disease in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS).

Materials and methods: Forty-three children with SSNS (thirty-two boys, eleven girls) were included in the study. The patients were divided into three different groups (group I: Relaps-edematous, group II: Relaps-edema free, group III: Remission). We investigated the value of the significance and area of sodium retention, vasoactive hormones. In addition, we measured parameters such as inferior vena cava collapsibility index (IVCCI), left atrium diameter (LAD), and total body water (TBW, with bioelectrical impedance) to determine the volume load and causing of edema in children with SSNS.

Results: Total body water was higher in edematous group than others groups and there was different statistically significant among groups ($p > 0,001$). However, IVCCI and LAD which are accepted as reliable indices for the determination of the intravascular volume load were not different among groups. Plasma renin activity, serum aldosterone level, and serum atrial natriuretic peptide (ANP) level were not also different among groups. Fractional sodium excretion (FENa) was lower in children with relapse nephrotic syndrome ($p < 0,05$). Although there was not different statistically among all groups for fractional lithium excretion (FELi), there was different statistically significant between edematous group and edema-free group ($p < 0,05$). FELi was lower in edematous group.

Conclusion: Although TBW increases in the children with SSNS, intravascular volume is normal. Causing of edema in the children with SSNS is sodium retention of the proximal tubule due to that FELi which indicates sodium reabsorption of the proximal tubule decreases in edematous group. However, the fluid alterations of between intravascular and interstitial compartment have not been entirely understood during edema formation and loss. Therefore, we think that aim of the future investigations should be required for understanding determinations of transcapillary oncotic pressure and molecular mechanism of sodium retention.

Key words: Edema, sodium retention, steroid sensitive nephrotic syndrome, total body water

GİRİŞ VE AMAÇ

Nefrotik sendrom (NS) proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve ödem ile karakterize bir hastalıktır. Çocuklarda en sık görülen formu minimal lezyonlu NS (MLNS) olup, steroid tedavisine iyi yanıt vermesi nedeni ile steroide duyarlı NS (SSNS) olarak da adlandırılmaktadır (1).

Nefrotik Sendromun bulgularından biri olan ödem; vücut sodyum ve sıvı volümünü kontrol eden mekanizmaların bozulması sonucu dokularda aşırı sıvı birikimi olarak tanımlanmaktadır. Ödem, lokal ve generalize olabilir. Lokal ödem vücudun herhangi bir yerinde enflamasyon ya da fizik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Generalize ödem kalp yetmezliği, siroz veya nefrotik sendrom gibi primer klinik tabloların bir belirtisidir. Bu ödem vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. Ödemin şiddeti arttıkça plevra, periton ve perikard boşlukları içinde sıvı birikmeye başlar. Ortaya çıkan bu tabloya anazarka ödem denir (2).

Nefrotik sendromda ödem sık görülen klinik bulgulardan biri olmasına rağmen, ödem oluşum mekanizması halen tartışmalıdır. Nefrotik sendromda görülen ödem genellikle interstisyel alana sıvı birikmesidir. Alınan sodyum ile idrarla atılan sodyum arasındaki dengenin bozulması ve kapiller duvarda sıvı geçişinin değişmesinden dolayı interstisyel alan genişlemektedir. Nefrotik sendromda ödem oluşumunda iki farklı mekanizma sorumlu tutulmaktadır (3, 4).

Yetersiz doluş teorisi; azalan intravasküler volüm sonucu su ve sodyumun geri emilimidir. Nefrotik sendromda kaybedilen protein hipoalbuminemiye yol açar ve buna bağlı plazma onkotik basıncında azalma olur. Bu azalma Starling güçlerinde değişikliğe yol açarak intravasküler alandan interstisyum içine sıvı birikimi ve kan volümünün azalması (hipovolemi) ile sonuçlanır. Kan volümündeki bu azalma sempatik sinir sisteminin (SSS) aktivasyonuna, antidiüretik hormon (ADH) salgılamasına, renin-angiotensin-aldosteron (RAA) sisteminin aktivasyonuna ve atrial natriüretik peptid (ANP) salgılamasında baskılanmaya neden olur. Bu nöroendokrinolojik volüm düzenleme mekanizmalarının uyarılması böbrekte su ve sodyum tutulumuna yol açar ve bunun sonucunda ödem gelişmektedir (5-7).

Nefrotik sendromda ödem oluşumunda yetersiz doluş teorisi ile yapılan açıklamalara karşın, hipoalbuminemisi olan hasta ve ratlarda yapılan bazı çalışmalarda plazma onkotik basıncın düşük olmasına rağmen ne ödem ne de sodyum tutulumu gösterilememiştir (8, 9). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda nefrotik sendromlu ödemli hastalarda hipovolemiden çok normovolemi veya hipervolemi olduğu bildirilmiştir. Ancak bu konuda çocuklar da yapılan çalışmalar sınırlıdır (9-11) .

Klinik ve deneysel olarak yapılmış çalışmalarda kan volümünün belirlenmesinde direkt veya indirekt yöntemler kullanılmıştır. Renin, aldosteron ve

ANP gibi indirekt yöntemler hastanın durumuna göre değişiklik göstermektedir. Direkt olarak plazma ve eritrosit volüm ölçüm yöntemlerinin kullanılması güç ve pratik kullanımları sınırlı uygulamalardır (2, 13, 14).

Hastalarda volüm durumunun değerlendirilmesinde kullanılan indirekt ve noninvaziv yöntemlerden biride biyoelektrik impedans analizi (BİA) ile total vücut sıvılarının ölçülmesidir (15, 16).

Nefrotik sendromda görülen ödem genellikle interstisyel alana sıvı birikmesidir. Ancak interstisyel alandaki genişleme intravasküler volüm artması ile birlikte mi yoksa sadece interstisyel alandaki volüm artmasından mı olduğu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (17).

Son yıllarda intravasküler volüm durumunun belirlenmesinde daha doğru ve noninvaziv yöntem olarak ekokardiyografi (EKO) parametreleri kullanılmaktadır (18, 19). Nefrotik sendromda kesin kan volümünü hesaplamak halen bir problem olarak devam etmektedir.

Aşırı doluş teorisi; primer olarak su ve sodyumun tutulumuna bağlı volüm genişlemesidir. Nefrotik sendromlu çocuklarda klinik olarak da birçok çalışmada hipovoleminin semptomların olmadığı gözlenmiştir. Klinik ve deneysel çalışmalarda nefrotik sendromda oluşan ödemden intra-renal mekanizmaların sorumlu olduğu bildirilmiştir (12, 14, 20). Son yıllarda yapılan çalışmalarda nefrotik sendromda oluşan ödeme böbrek tubüllerinde (proksimal, distal, toplayıcı) sodyum tutulumunda meydana gelen değişikliklerin neden olduğu bildirilmektedir(17, 21, 22).

Böbrek tubüllerinde meydana gelen sodyum tutulumu fraksiyonel sodyum ekskresyonu (FENa) göstermektedir. Proksimal tubül sodyum tutulumunu belirlemek için ise fraksiyonel lityum ekskresyonundan (FELi) yararlanılmaktadır (22). Ayrıca

idrardaki potasyum değerlerinin ölçümü de distal ve toplayıcı tubüllerdeki sodyum– potasyum değişimini belirlemek açısından önemli bilgiler vermektedir (23).

Bu çalışmada SSNS'lu çocuk hastalarda ödem oluşumu sırasında vücut sıvılarının değişimini ve renal sistemin buna cevabını araştırmayı amaçladık. Hastaların total vücut sıvı dağılımlarını değerlendirmek için noninvaziv yöntemler olan BİA ve EKO'dan yararlandık. Ödem oluşumunda katkısı olan nörohumoral göstergeleri ve böbrek tubüler fonksiyonlarındaki değişimi araştırdık. Hastaları izleyerek verilen tedaviler sırasında ödem kaybolurken total vücut sıvıları ve böbrek tubül fonksiyonlarındaki değişikleri belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Ödem, interstisyel doku aralığında veya vücut boşluklarında sıvı birikmesi için kullanılan bir terimdir. Ödem oluşumunu daha iyi anlayabilmek için önce vücut sıvılarının dağılımının gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Total vücut sıvısı (TVS) başlıca hücre içi ve hücre dışı sıvı olmak üzere iki kompartmandan oluşmuştur. Hücre dışı sıvı (HDS) volümü, hücreler arası sıvı (interstisyel sıvı) ve intravasküler (plazma) sıvılarından meydana gelmiştir. Buna göre 70 kg'lık bir erişkin de TVS vücut ağırlığının %60'ı kadardır. Bunun da %20'sini HDS, %40'ını hücre içi sıvı (HİS) oluşturmaktadır. Çocuklarda TVS oranı erişkinlere göre daha yüksektir. Bu oran preterm yenidoğanlarda %94, zamanında doğan yenidoğanlarda %79 civarındadır (24, 25).

Besinlerle ve sıvılarla alınan solüt ve su miktarları bir günden diğerine çok değişken olmasına karşın vücut sıvı alanlarının volümleri değişmez. Hücre membranları suya karşı geçirgen oldukları için HDS ve HİS osmotik bir denge içinde bulunur. Osmotik basınç farkının bulunduğu durumlarda su düşük osmolariteli

kompartmandan yüksek osmolariteli kompartmana doğru osmotik basınçlar eşitleninceye kadar geçer. Tuz içeriğinde meydana gelebilecek bir artış osmotik basıncı düzenleyen mekanizmaları harekete geçirerek sıvı volümünde artışa neden olmaktadır. Normal bir insan vücut sıvılarının osmolaritesi alınan ve idrarla atılan sıvı ve solüt miktarlarına göre değişiklik göstermesine rağmen serum osmolaritesi 280-295 m Osm/L arasında tutulmaya çalışılır. Osmolarite susama-nörohipofizial-renal aks mekanizmaları ile düzenlenir. ADH ve susama osmolaritenin sağlanmasında en önemli faktörlerdir. Osmolarite arttıkça susama hissi de artmaktadır. Hücre dışı kompartmanın en önemli solütü sodyumdur. Total vücut sodyumunun %50'si HDS, %10'nu HİS ve %40'ı ise kemiklerde bulunur. Total vücut sodyumunun 2-4 mEq/kg'ı değişebilen sodyumdur. Değişebilen sodyum hem hücre dışı hemde hücre içinde bulunur. Dolaşan sıvı volümü artan veya azalan sodyum yükü ile değişiklik gösterir. Plazma sodyumu artınca böbreklerden sodyum atılımı artırılarak sıvı volümü sabit tutulmaya çalışılır. Volüm düzenlenmesinde birçok farklı mekanizma rol almaktadır. Vücuttaki esas volüm reseptörleri baroreseptörlerdir. İntravasküler volümdeki önemli değişimler sadece kardiak outputu değil aynı zamanda arteriyel kan basıncını da değiştirir. Böyle bir durumda karotid sinus reseptörleri ve afferent renal arteriyoller (junkstaklomeriüler aparat) intravasküler volüme duyarlı hale gelirler. Karotit sinüsün uyarılmasıyla sempatik sistem aktive hale gelir. Afferent renal arteriyoldeki değişikliklerle RAA sistemi aktive olur. Her iki atriumdaki basınç reseptörleri intravasküler volüm değişikliklerine duyarlıdır. Atriyal distansiyonun derecesine göre ANP salgılanır (26, 27).

SU VE SODYUM DENGESİNDE NÖROHORMONAL ETKİLER VE BÖBREĞİN ROLÜ

1. Sempatik Sinir Sistemi: Kan volümü azaldığında SSS'den çıkan sempatik uyarılar artar, volüm arttığında ise sempatik sistem aktivitesi inhibe olur. Sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olarak artan katekolaminler, afferent glomerüler arteriyolün kontraksiyonuna neden olur. GFH azalır ve buna bağlı olarak böbrek tubüleri sodyum ve su tutulumunu artırır (26).

2. Renin-Angiotensin- Aldosteron Sistemi: Renin böbrekte juksta glomerüler aparat' da salgılanır. Genellikle renin ve aldosteron efektif dolaşan kan volümünü yansıtır. Volüm azlığında çoğu zaman yüksek aldosteron ve renin, primer renal sodyum tutulumunda ise düşük düzeyler beklenmektedir. Angiotensin-II proksimal tubulusta sodyum ve hidrojen değişimine etki ederek sodyum ve su emilimini artırır. Ayrıca aldosteron salgılanmasını sağlayarak kortikal toplayıcı tubulusta sodyum geri emilimini artırır (26).

3. 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 renal tubulus hücrelerinde spesifik reseptörleri gösterilmiştir. ANP afferent arteriyolde vazodilatasyon ve efferent arteriyolde vazokonstriksiyon yaparak GFH'ni artırır. Ayrıca böbrekten renin ve adrenal bezden aldosteron salınımını inhibe ederek natriüretik engellenen hormonların düzeyini azaltır (26, 28).

4. Antidiüretik hormon; hipotalamusda paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerden salgılanan bir polipeptittir. ADH toplayıcı tubüllerde sodyumdan bağımsız olarak su geri emilimini sağlar (26).

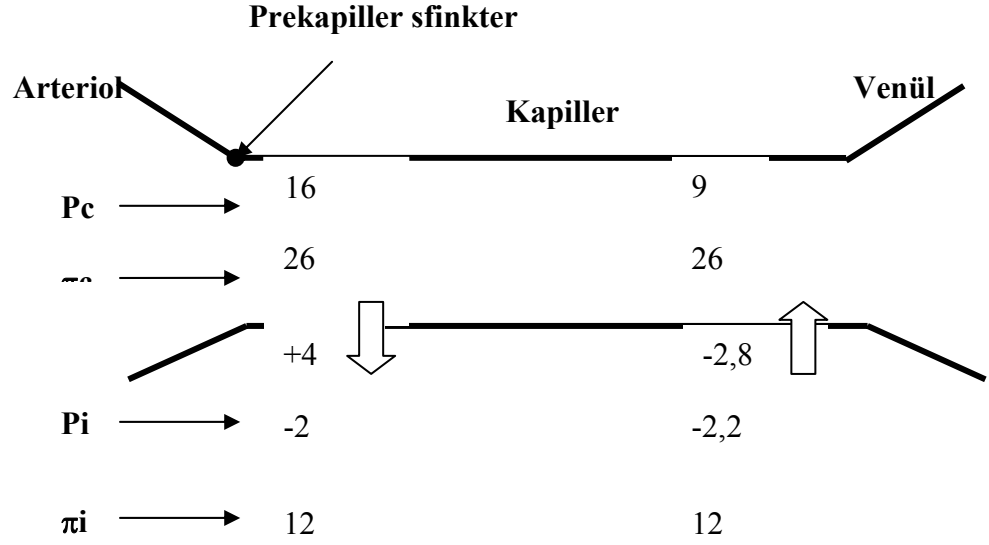
5. Prostaglandinler; ADH'nın antidiüretik etkilerini zayıflatır. Özellikle prostaglandin E₂ ve prostosiklin glomerüler mikrosirkülasyona etki ederek ya da tubul epiteline etki ile sodyum geri emilimini önlerler (26).

ÖDEM OLUŞUMU

Ödem, interstisiyel doku aralığında sıvı artmasıdır. Genel olarak vasküler ve interstisiyel aralıktaki sıvı hareketlerinde vasküler hidrostatik basınç ve plazma onkotik basıncın karşılıklı etkisi vardır. Normalde interstisyuma mikrosirkülasyonun arteriolar ucundan dışarı çıkan sıvı venöz uçtan dengeli olarak içeri alınır. Geri kalan az bir kısım lenfatiklerle ortamdaki uzaklaştırılır. Artmış kapiller basınç veya azalmış kolloid onkotik basınç interstisiyel sıvıda artmaya neden olur. Ekstravasküler sıvının biriktiği olgularda artmış doku hidrostatik basınç ve plazma kolloid onkotik basınç yeni bir denge sağlayarak venüllere geri girer. Aşırı interstisiyel ödem sıvısı lenfatik drenaj ile torasik duktus aracılığı ile kan dolaşımına katılır (2).

Doku seviyesinde kapillerler arası sıvı değişimini sağlayan bu faktörlerdeki dengesizliğin sonucu ödem ortaya çıkar. Kapiller duvara karşı sıvının hareketini ve yönünü kontrol eden bu faktörler 1890'lı yıllarda Starling tarafından tanımlanmıştır. İnvasküler ve interstisyel alanlar arasında kapillerler içinde sıvı hareketi bu iki bölüm arasında Starling güçlerindeki dengeyle sağlanmaktadır (2).

Kapiller duvarda sıvı hareketini kontrol eden hemodinamik faktörler



Şekil 1. Kapillerde Starling dengesi

Kapillerdeki Starling dengesi aşağıdaki şekilde denklemlerle gösterilir.

$$K_v = K_k [(P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)]$$

K_v = Kapillerde net sıvı değişikliği

K_k = Kapiller ultrafiltrasyon katsayısı

P_c = Kapiller hidrostatik basıncı

P_i = İnterstisyel hidrostatik basınç

π_c = Kapiller onkotik basınç

π_i = İntersitisyel onkotik basınç

Normal şartlar altında kapiller net sıvı değişikliği (K_v) 2-4 litre kadar olup, lenf akımı ile dolaşıma geri gelmektedir. Kapiller başlangıcında daha fazla sıvı ayrılır ve venül tarafında kapiller hidrostatik basınç düştükçe tekrar intravasküler

alana geri döner. Buna doku perfüzyon sıvısı denir. Önceleri kapiller geçirgenlikteki değişiklik yanında proteinlerin rolünün önemsiz olduğu kabul edilmekte idi. Ancak son zamanlarda interstisyel sıvıların 14 mmHg kadar onkotik basınçtan sorumlu olan protein içeriği ortaya konmuştur. Normalde interstisyel hidrostatik basınç negatiftir. Kapillerdeki hidrostatik basınç farkı sistemik arteriyel ve venöz basınçlar ile arteriyoller ve venüler dirençlerle birlikte lokal kan akımı ile belirlenir. Hidrostatik basınç sıvıları damar dışına zorlarken, onkotik basınç aksi yönde hareket göstermektedir.

Kapiller arteriyol tarafında net hidrostatik basınç ($P_c - P_i$), net onkotik basınç ($\pi_c - \pi_i$) farkını geçer ve interstisyel aralığa sıvıların filtrasyonu ile sonuçlanır. Kapiller hidrostatik basınçta düşme sonucu kapiller venöz uçta Starling güçlerinin dengesi ile sıvının geriye doğru net geri emilimi sağlanır. Bazı dokularda net hidrostatik basınç kapiller boyunca net onkotik basınçtan fazladır. Burada oluşan net ultrafiltrat lenfatik akımla dolaşıma geri döner. Vücutta toplam kapiller net sıvı geçişinin lenfatik akımla eşit olduğu durumlarda interstisyel aralıktaki volüm sabit kalır ve ödem meydana gelmez (2, 29).

Starling güçlerinde değişiklik olduğunda yani net hidrostatik ve/ veya net onkotik basınçlarda meydana gelebilecek değişiklikler sıvı tutulumuna ve klinik olarak ödemin oluşmasına yol açar. Ödeme yol açan en sık nedenler tablo 1’ de verildi (2).

Tablo 1. Ödemnin nedenleri

I. Kapiller hidrostatik basıncın artışı

A. Venöz obstrüksiyon

1. Asit (Karaciğer sirozu)
2. Akut pulmoner ödem
3. Lokal venöz obstrüksiyon (Derin ven trombozu)

B. Sodyum geri emiliminden dolayı artmış plazma volümü

1. Konjestif kalp yetmezliği
2. Renal hastalıklar
3. Vazodilatatör ilaçlar

II. Plazma onkotik basıncın düşmesi

A. Nefrotik sendrom

B. Karaciğer sirozu

C. Protein kaybettiren enteropati

III. Kapiller geçirgenlik artışı

A. Alerjik reaksiyonlar

B. Sepsis

C. Yanıklar

IV. Lenfatik obstrüksiyon

A. Tümör

B. Cerrahi sonrası

C. Radyasyon sonrası

NEFROTİK SENDROM

Nefrotik sendrom yoğun proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve ödem ile karakterize klinik tablodur. Çocuk yaş grubunda en sık görülen böbrek hastalıklarından biridir. Etyolojisi belli olmayan ve/veya sistemik hastalıklarla birlikte olmayan NS, primer NS olarak tanımlanmaktadır. Etyolojisi ve patogenezi bilinmeyen, değişik böbrek histolojisi gösteren NS tablosuna da idiyopatik NS denilmekte olup, bazen primer ve idiyopatik terimleri birlikte kullanılmaktadır. İdiyopatik NS'a çocukluk yaş grubunda en sık neden olan MLNS olup, diğerleri ise sırası ile fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve diffüz mesangial proliferasyondur. Sekonder NS ise NS'a yol açan sistemik bir hastalık varlığında söz konusudur. İdiyopatik NS'lu olgularda yapılan böbrek biyopsilerinde glomerülde en sık görülen histoloji minimal lezyon hastalığıdır (25, 30).

İdiyopatik NS görülme sıklığı coğrafi bölgelerle ve ırk ile farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık insidansı 2-2.7 /100 000, prevalansı ise 9-16/100 000 civarındadır. Asyalı çocuklarda yıllık görülme sıklığı Avrupalı çocuklara göre altı kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Erkek çocuklarda kızlara göre iki kat fazla olup, bazı çalışmalarda ise benzer oranda görülmektedir. En sık 2-6 yaşlar arasında hastalık başlar. Hasta çocukların %2-8 kadarında aile bireylerinde, en sık da kardeşlerinde NS öyküsü vardır. Hastalığın HLA-DR7, HLA-B8 doku grupları ile ilişkisi gösterilmiştir. Atopisi olan çocuklarda HLA-B12 doku grubu birlikteliği olduğunda NS riskinin arttığı bildirilmiştir (1, 31). İdiyopatik NS genellikle sporadik bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, önceki çalışmalarda genetik faktörlerin önemi vurgulanmıştır. Ailesel NS olguları tek tek bildirilmesine karşın, genetik faktörler patogenezin anlaşılmasında önemli yararlar sağlayacaktır.

Hastalığın otozomal dominant ve ressesif formları daha önce bildirilmiştir (32) (Tablo 2).

Tablo 2. İdiyopatik NS'un genlerle ilişkisi

Kalıtım	Sendrom	Gen	Kromozom	Yaş	Patoloji
OR	FNS	NPHS1	19q13	Konjenital	FSGS/kistik
	Podocin	NPHS2	1q25	Çocukluk	FSGS
	SSNS	?	2pq12	Çocukluk	FSGS
OD	FSGS1	ACTN4	19q13	Adelosan	FSGS
	FSGS2	TRPC6	11q21	Adelosan	FSGS
		CD2AP	6p12	Adelosan	FSGS
	FSGSAS	?	11q24	Adelosan	FSGS
	Deny-Drash	WT1	11p13	Konjenital	DMS

(OR: Otozomal resesif, OD: Otozomal dominant, FNS: Fin tipi NS, NPHS1: Nefrin, NPHS2: Podocin, ACTN4: Alfa aktinin 4, WT1: Wilms tumor 1, CD2AP: CD2 ilişkili protein, TRPC6: Geçici reseptör 6, DMS: Diffüz mesengial skleroz, SSNS: Steroid sensitif NS)

İdiyopatik NS tanımı gereği primer bir hastalık olmakla birlikte, birçok olguda hastalığın ortaya çıkması veya tekrarların oluşması bir üst solunum yolu enfeksiyonuna veya bir alerjene maruz kaldıktan sonra olmaktadır. Hastaların %30'unda allerji ilişkisi saptanmıştır. Aşırı inek sütü tüketimi, canlı aşular ile aşılama, arı sokması ve polen allerjileri kaydedilmiştir (1).

İdiyopatik NS'lu hastalar, klinisyenler için daha yararlı olan ve steroide verdiği cevaba göre yapılan bir sınıflama ile genellikle takip edilmektedir. Steroide duyarlı NS (SSNS) ve steroide dirençli NS (SRNS) olarak iki gruba ayrılarak takip edilmektedir. SSNS terimi MLNS hastalığını kapsadığından genellikle birbirlerinin yerine kullanılmaktadır.

MİNİMAL LEZYON HASTALIĞI

Çocukluk çağındaki idiyopatik NS olgularının %80'nini oluşturmaktadır. MLNS'lu çocukların %95-98'i verilen steroid tedavisine yanıt verdikleri için SSNS olarak adlandırılmaktadır. En sık 1-6 yaşlarında görülmekte olup, üç yaş civarında pik yapmaktadır. Erkek çocuklarda kız çocuklarına oranla iki kat fazla görülmektedir.

Bu hastalığın minimal lezyon olarak isimlendirilmesi, histopatolojik incelemede ışık mikroskopisinde normal bulguların olması veya minimal derecede değişikliğin saptanması nedeniyledir. İmmün-florasan çalışma ile immuglobulin veya kompleman depolanması yoktur. Ancak elektron mikroskopik incelemenin uygulamaya girmesi ile epitelyal hücrelerin ayaksı çıkıntılarında (podosit) yapışıklık olduğu görülmüştür(1, 33).

Minimal lezyon hastalığının patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Temel değişiklik glomerüler bazal membranın negatif elektrik yükünün kaybolması ile idrara albumin geçişi olmaktadır. Klinik görünümün immüsupresif tedavi ile tam olarak iyileşebilmesi, immünolojik bir nedenin sorumlu olduğunu düşündürmüştür. Bu konuda birkaç varsayım ileri sürülmektedir. Daha çok hücrel immünite ile ilişkili olan immün disregülasyon tanımlanmaktadır. İmmünmodulator ve / veya steroid tedavisine cevabın olması, hodkin lenfoma ve HLA antijenleri ile ilişkisi,

atopi ve viral enfeksiyonlardan sonra relapsların olması bu gözlemi desteklemektedir. Ayrıca hücrel immünitenin baskılanmış olduğu kızamıkta, remisyonun uzun sürmesi de bunu desteklemektedir. T lenfositlerdeki fonksiyonel anormallikler MLNS'lu birçok hastada daha önce bildirilmiştir (34-36). T lenfositlerdeki bu fonksiyonel anormalliklerin çoğu spesifik değildir ve bir neden olmasından daha çok hastalığın bir etkisi sonucu da oluşabileceği unutulmamalıdır (37). T lenfositlere antijen sunulması immün sistemde iki tip sitokin salgılanmasına yol açar. Tip 1 sitokinler (gamma-interferon, interlökin-2) hücrel immünite ile ilişkilidir. Tip 2 sitokinler (İnterlökin-4, interlökin-10 ve interlökin 13) humoral immünite ile ilişkilidir. Çalışmalarda MLNS'da daha çok tip 2 sitokinlerin salınımı gözlenmiştir. Salgılanan bu sitokinler glomer geçirgenliğini etkileyebilir. Ancak bu açık olarak gösterilememiştir (38–40). Glomerül kapiller geçirgenliği arttıran dolaşan bir faktör hipotezi üzerinde durulmuştur. Böbrek parankiminde inflamatuvar değişikliklerin olmaması nedeni ile proteinüriye neden olan böbrek dışı bir faktör üzerinde durulmuştur. Endotelial büyüme faktörü, heperanaz ve homopeksin gibi vasküler geçirgenlik faktörleri incelenmiş ve özellikle SSNS olgularında heperanaz faktörünün sentezinde anormallikler saptanmıştır (41, 42). Son zamanlarda SSNS'da podosit düzeyindeki hasar üzerinde durulmuştur. Podosit hasarı birçok immün ve immün olmayan böbrek hastalıkları sırasında oluşabilir (43). Ayrıca podosit proteinlerini (nefrin) kodlayan genlerdeki mutasyonlarda ailesel NS olgularında gösterilmiştir (44).

TANIMLAR

Remisyon: Üç gün arka arkaya idrarda dipstik yöntemi ile proteinin negatif veya eser olması veya idrar proteinin $<4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ veya spot idrarda protein/kreatinin oranının <0.2 olmasıdır.

Relaps: Daha önce remisyonda olan hastanın idrarında üç gün arka arkaya >3+ protein çıkması veya idrar proteininin >40 mg/ m² / saat veya 1 gr/m²/gün veya idrarda protein/kreatinin oranının >2 olmasıdır.

Sık relaps: Başlangıçta remisyona girmiş hastada, ilk altı aylık izlemde en az iki relaps veya herhangi bir 12 aylık izlemde en az dört relaps gözlenmesidir.

Steroid bağımlı: Steroide önceden yanıt alınan ve proteinürisi kaybolan bir hastada, steroid dozu azaltılırken proteinürinin yeniden çıkması veya remisyona girdikten sonra steroid kesilmesini takip eden iki hafta içinde relaps gözlenmesi ve bu durumun iki kez tekrarlanması durumudur.

Steroid dirençli: Dört haftalık (bazı merkezlerde altı hafta) düzenli ve tam doz steroid kullanılmasına karşın remisyona girmemesi durumudur.

Minimal lezyonlu nefrotik sendromda klinik bulgular

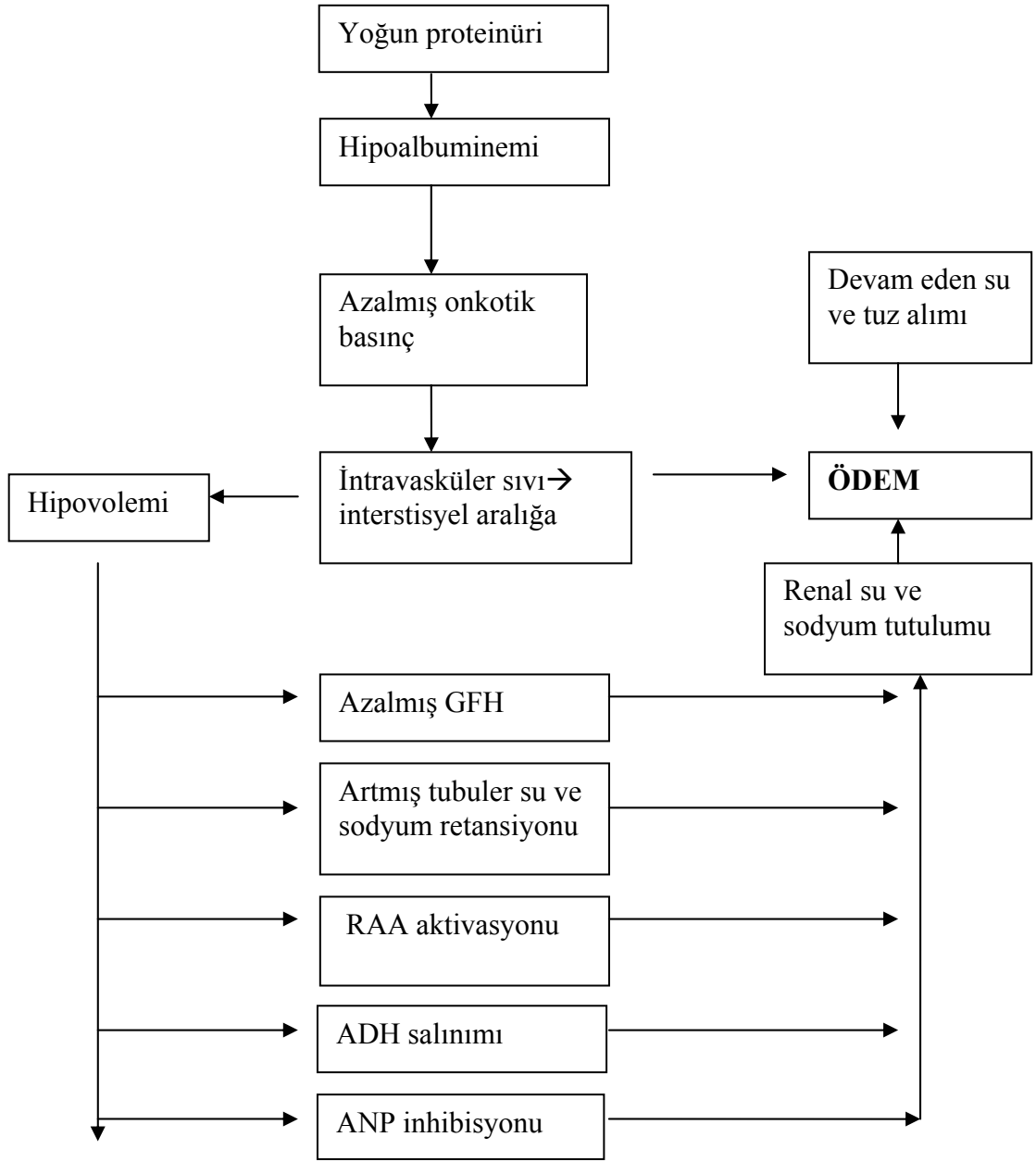
1. Ödem
2. Yoğun proteinüri
3. Hipoalbüminemi
4. Hiperlipidemi
5. Mikroskopik hematüri (bazı hastalarda, genellikle geçici)
6. Kan basıncı normaldir. Bazı hastalarda özellikle tedavi sonrası hafif yükseklik görülebilir.
7. Serum kompleman düzeyi normal
8. Serum BUN ve kreatinin düzeyi genellikle normal

NEFROTİK ÖDEM

Ödem NS'un temel bulgularından biridir ve vücudun her yerinde gelişebilir. Erken dönemlerde özellikle doku direncinin düşük olduğu göz kapakları ve skrotumda ortaya çıkmakta ve yer çekimine uygun olarak vücudun alt kısımlarında birikmektedir. Daha şiddetli olgularda plevra, periton ve hatta perikard boşluğunda sıvı biriktiği gözlenmektedir. Ödem ve yoğun proteinüri birbirleri ile bağlantılı olarak glomerüler tutulumun tüm histolojik formlarında ortaya çıkar. Ancak yoğun proteinürisi ve hipoalbuminemi olduğu halde ödemi olmayan veya izlemdeki hastalarda proteinürisi ve hipoalbuminemi düzelmediği halde ödemi kaybolan hastalar görülmektedir. Ayrıca ödemli olgularda ödem oluşumundan yetersiz doluş teorisi (hipovolemi) veya aşırı doluş teorisi (hipervolemi) mekanizmalarından hangisinin sorumlu olduğu bugün halen tartışmalıdır. Önceleri tartışmasız kabul edilen hipovolemi kavramı üzerinde son yıllarda büyük tartışmalar vardır (3, 17, 45-48).

HİPOVOLEMİ (Yetersiz doluş teorisi)

Nefrotik ödemin oluşumunda hipovolemi kavramı uzun yıllar boyunca kabul görmüştür. Burada 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. İnterstisyumda yeteri kadar sıvı birikirse klinikte ödem olarak karşımıza çıkar. İnteravasküler alanda sıvı azalması sonucu oluşan yetersiz volüme bağlı olarak RAA sistemi aktive olur. RAA sisteminin aktivasyonu sonucunda sodyum ve su tutulumu gelişir. Bu dengesizlik devam ederse interstisyel aralıkta biriken sıvı birikimine bağlı olarak ödem oluşmaya devam eder (Şekil 2) (3, 33, 45, 46).



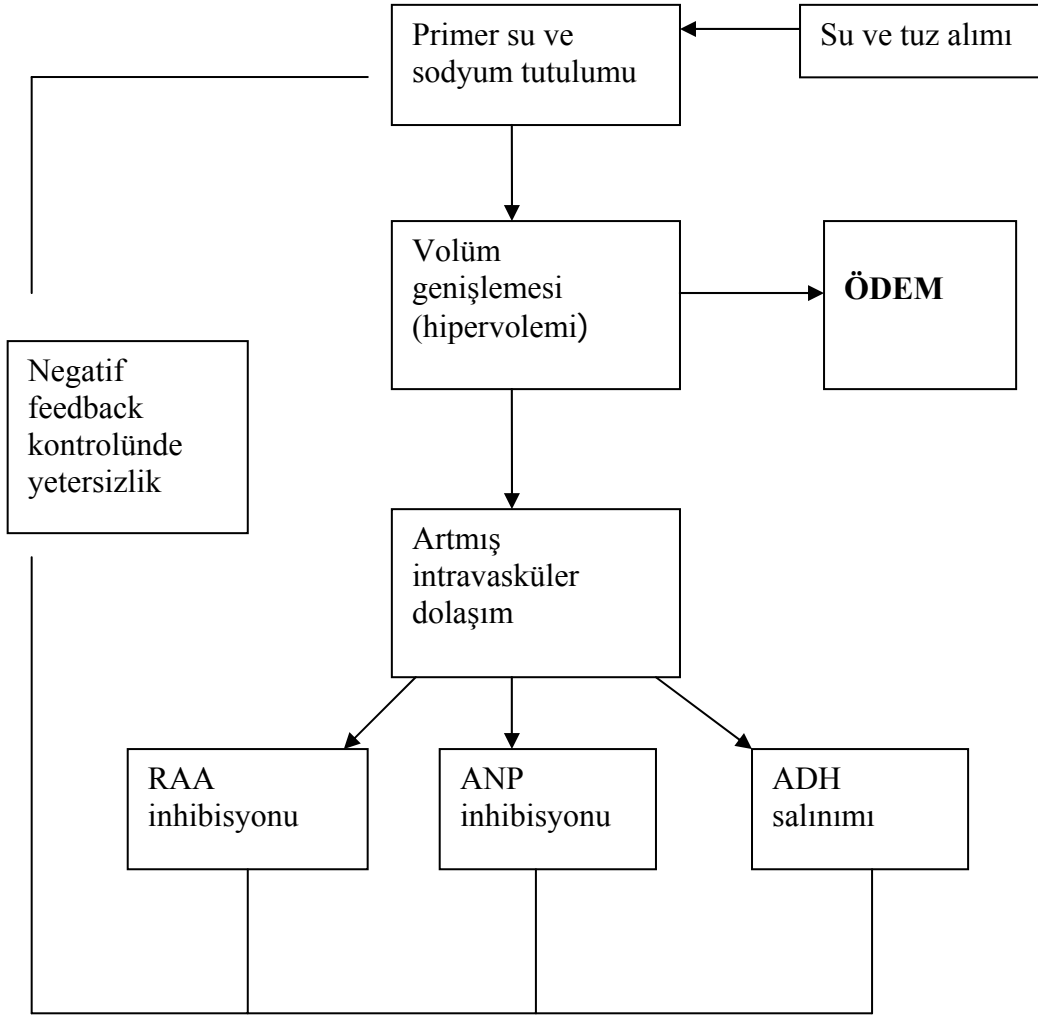
Şekil 2. Nefrotik sendromda hipovolemi teorisi

Hipovolemi kavramı son yıllarda ödem oluşumunda genellikle kabul edilmemeye başlamıştır. Çünkü bu hastaların bir kısmında kan volümü, renin ve aldosteron düzeyleri normal olarak değerlendirilmiştir (9). Ayrıca çalışmalarda kan volümünün genellikle normal %84, az oranda hipovolemik %2 ve hatta %14 oranında ise hipervolemik olduğu bildirilmiştir (12, 49). Yapılan deneysel

çalışmalarda analbuminemi ratlarda düşük plazma onkotik basıncına rağmen, ne sodyum ne de su tutulumu gözlenmemiştir (8).

HİPERVOLEMİ (Aşırı doluş teorisi)

Akut glomerülo nefrit gibi yapısal glomerül hastalıkları olan hastalarda hipervoleminin olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda erişkin NS'lu hastalarda ödemin primer renal su ve sodyum tutulmasından olduğu bildirilmektedir. Kan volümünü direkt veya indirekt olarak yansıtan nörohümorale belirleyicilerinin ölçümleri de hipervolemi olduğunu göstermiştir. Ancak ödeme neden olan, primer sodyum tutulumundan sorumlu olan intrarenal mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Böbreklerde sodyum ve su tutulmasına bağlı olarak RAA sistemi aktive olmadan plazma volümündeki artışla birlikte klinik olarak saptanabilir ödem ortaya çıkmaktadır (Şekil 3) (3, 33, 45).



Şekil 3. Nefrotik sendromda hipervolemi teorisi

NS'lu hastalarda daha önce yapılan çalışmalarda da intravasküler volümün arttığı görülmüştür. Ayrıca bu hastalarda relaps döneminde artan bu volümün remisyon döneminde tekrar normale geldiği bildirilmiştir (33). NS'da volüm durumu teorik bir tartışma konusu olması yanında bu hastalara tedavi yaklaşımı açısından da önem taşımaktadır. Hipovolemik hastalarda plazma veya albumin verilmesi mantıklı bir yaklaşım olarak görülmektedir. Ancak hastamız hipervolemik ise bu yaklaşım tehlikeli olabilir. Hatta hastalarda kalp yetmezliğine ve hipertansiyona sebep olabilir

(50, 51). Ayrıca primer sodyum tutulumunun neden olduğu hipervolemik durumda ise özellikle sodyumun tutulduğu renal tubülün yerinin bilinmesi önem taşımaktadır. Çünkü sodyum tutulumunun olduğu tubül kısmına göre değişen natriüretik tedavilerinin belirlenmesi daha uygun bir tedavi yaklaşımı olacaktır.

Günlük alınan sodyum 80-250 mEq civarındadır. Sodyumun böbrekten filtre olan kısmının %99'u tekrar tubüller tarafından geri emilir (Tablo 3) (52).

Tablo 3. Renal sodyum geri emiliminin mekanizması ve yeri

Tübül adı	Sodyum geri emilimi	Mekanizması	Düzenleyici faktörler
Proksimal	%50-55	Na ⁺ -H ⁺ değişimi Glukoz, aminoasit, fosfat, diğer organik solütler ile değişim	Angiotensin II Noradrenalin GFH
Henle	%35-40	Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ kotransportu	Akıma bağımlı
Distal	%5-8	Na ⁺ -Cl ⁻ kotransportu	Akıma bağımlı
Toplayıcı	%2-3	Na ⁺ kanalları	Aldosteron ANP

Nefrotik ödem oluşumunda proksimal tubül sodyum geri emiliminin arttığını gösteren çalışmalar daha önce de yapılmıştır (53). Filtre olan sodyumun en fazla geri emildiği yerin proksimal tubül olduğu bilinmektedir. Renal tubüler albumin geri emiliminin en önemli yeri yine proksimal tubüldür. Proksimal tubül aminoasit kayıplarını engeller. Proksimal tubüle fazla albumin ulaşması da tubülointersitisyel inflamasyonu ve fibrozisi hızlandırır (54). Proksimal tubül

sodyum geri emiliminden başlıca $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ tutucu pompa tip 3 (NHE3) sorumludur. Hem nefrotik ratlarda hem de proksimal tubül hücre kültür çalışmalarında albuminin NHE3 aktivitesini arttırdığı gözlenmiştir (55-58). Distal tubülde de sodyum geri emilimi olmaktadır. Ancak buradaki sodyum geri emilimi aldosterona bağımlıdır. Distal tubülde sodyum ve potasyum arasındaki değişim etkili olmaktadır. Distal tubül sodyum geri emilimini değerlendirmek için indeks olarak genellikle idrar potasyum / (idrar potasyum + idrar sodyumu) oranı kullanılır (22, 23). Nefrotik hastalarda sodyum geri emiliminin kontrol grubu sağlıklı olgularla karşılaştırıldığında artmış olduğu gözlenmiştir. Bir aldosteron antagonisti olan spironolakton verilen nefrotik hastalarda sadece sodyum geri emiliminin belirgin azaldığı gösterilmiştir (59). Puromisin ile bir böbreğinde nefrotik sendrom oluşturulan rat çalışmalarında, nefrotik sendrom oluşturulan böbrekte sodyum geri emiliminin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca bu rat çalışmalarında sodyum geri emiliminin toplayıcı tubülde de arttığı bildirilmiştir (60). Ancak nefrotik ödemli insan çalışmalarında renal sodyum geri emiliminin aldosteron aktivitesine bağlı primer veya sekonder olup olmadığı gösterilememiştir. Renal toplayıcı tubüldeki ana hücrelerde bulunan Na-K-ATPaze sodyum emiliminden sorumludur. Nefrotik ratlardaki moleküler çalışmalarda Na-K-ATPaze aktivitesinin arttığı gözlenmiştir (17, 61).

NEFROTİK SENDROMDA VOLÜM DEĞERLENDİRİLMESİ

NS'da volüm değerlendirmesi öncelikle hasta ile karşılaşıldığında klinik olarak yapılır. Kan basıncı, periferik dolaşım durumu, taşikardi, solukluk, karın ağrısı ve oligüri gibi klinik bulgular hipovoleminin olup olmadığını belirlemek için ilk olarak bakılanlardır.

TOTAL VÜCUT SIVI ÖLÇÜMÜ

Su vücudun en önemli kimyasal bileşenidir. TVS günlük ortalama %5'lik fizyolojik değişimlere rağmen genellikle stabil seyreder. TVS direkt olarak ölçümü zordur. Ancak radyoizotop teknikleri kullanılarak yapılabilmektedir. Bunu kliniğe uyarlamak oldukça güçtür. Bu nedenle TVS ölçümü için indirekt yöntemler kullanılmaktadır. Bunu için kuru vücut ağırlığı, Watson formülü, Hume formülü, Chertow formülü kullanılmıştır (62–64). Ayrıca moleküler düzeyde vücut kompozisyonu tayininde hızlı, kolay ve noninvazif bir yöntem olan dual-Enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) de kullanılabilir (65, 66). Ancak son yıllarda noninvazif olması, hastayı radyasyona maruz bırakmaması ve tekrarlanabilir olması nedeniyle diğer bir yöntem olarak BIA kullanılmaktadır (15, 16, 67). Cilt üzerine elektrotlar aracılığı ile değişik frekanslarda alternatif akımlar verilir ve akımın voltajındaki düşme 'impedans' olarak tespit edilir. İmpedans dokunun elektrik akımına gösterdiği dirençtir, iletkenlikle ters orantılıdır. Elektrolitten zengin sıvılar elektrik akımı için, yağ ve kemik dokusundaki minerallere göre daha fazla direnç oluşturur (68). 50 kHz gibi yüksek akımlar hücre membranlarını geçerek tüm vücut suyunun miktarını verirler. Ölçümlerde elde edilen rezistans değerleri sabit denklemlerde yerine konması ile vücut sıvı miktarı hesaplanmaktadır (15).

VASKÜLER VOLÜM ÖLÇÜMÜ

Nefrotik sendrom da serum onkotik basınçta azalma kapiller yatakta net sıvı geçişinde Starling güçlerinde değişikliğe yol açar. Bu değişikliklere rağmen intravasküler alandan interstisyel alana sıvı hareketi, bu güçlere karşı savunma mekanizmalarının harekete geçmesi ile önlenmeye çalışılır. Aşırı kapiller sıvı filtrasyonunu sınırlayan ödem önleyici faktörler; artmış interstisyel hidrostatik

basınç, artmış lenf akımı, azalmış interstisyel onkotik basınç ve proteinlere karşı kapiller geçirgenlikte azalmadır. Bu ödem önleyici mekanizmalar NS ödem patogeneğinde çok önemli rol oynarlar. Primer sodyum geri emilimi, kapiller hidrostatik basınçta artışa yol açtığından ödem önleyici bu faktörlerde artış olur. Kapiller hidrostatik basınçtaki artış devam ederse ödem önleyici faktörler tükenir ve klinik olarak ödem ortaya çıkar (69).

Nefrotik sendrom da vasküler volüm belirlenmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Kan volümü ölçümleri yapılarak volüm durumu belirlenmeye çalışılmıştır. Jugüler venöz basınç, kan basıncı ve telegrafi gibi noninvazif yöntemler kullanılmaya çalışılmıştır. Son çalışmalarda volüm durumunun belirlenmesinde noninvazif olarak EKO ile vena kava inferiör çapları değerlendirilmiştir. Vena kava oldukça uyumlu bir damardır. Bu damarın genişliği ve dinamisi volümlerle, santral venöz basınçla değişiklik gösterir. Fizyolojik manevralar sırasında vena kavanın büyüklüğü ve görünümünün değiştiği bildirilmiştir. Bunun yanında sol atrium çapı da volüm durumunun iyi bir göstergesidir (70). İnferyör vena kava ölçümleri iki yönlü doppler EKO ile kolaylıkla görüntülenebilmektedir. İnferyör vena kava kollapsibilite indeksi (İVKKI) ve sol atrium çapı gibi ekokardiyografik parametrelerin volüm yükünü saptamada güvenilir yöntemler olduğu bildirilmektedir. İVKKI azalması ve sol atrium çapı artması volüm yükünün arttığını gösteren parametrelerdir (19, 71).

Vasküler volüm belirlenmesinde bu direkt yöntemlerin yanında nörohumoral hormonların (renin, aldosteron, ANP) ölçümlerine dayalı indirekt yöntemlere de sıklıkla başvurulmaktadır. Genellikle renin ve aldosteron efektif dolaşan kan volümünü yansıtmaktadır. Pratik uygulamada NS'lu hastalarda ödem oluşumundan sorumlu olan sodyum geri emiliminin hipovolemiye ya da primer renal defekte bağlı

olup olmadığını ayırabilmek için kullanılan indirekt yöntemlerdir. Volüm azlığında çoğu zaman yüksek renin ve aldosteron, primer sodyum geri emilimine bağlı hipervolemide ise düşük veya normal düzeyde saptanmaktadır (3, 6, 33, 69, 72).

ANP; natriüretik, diüretik ve vazodilatatör etkileri olan bir peptittir. İnsanlarda kalbin atriyumlarında 152 aminoasitten oluşan atrial peptid prekürsörleri şeklinde bulunmaktadır. Atriyumların gerilmesi veya basınç artışı ile ANP salgılanması stimüle olmaktadır ve aktif hali 28 aminoasitten oluşmaktadır (28). Son yıllarda ANP'nin adrenal kortekste, arterlerin düz kaslarında, hipofiz ve renal tubulus hücrelerinde spesifik reseptörleri (guanylyl cylase, GC) gösterilmiştir (73, 74). ANP böbrekte afferent arteriyolde vazodilatasyon, efferent arteriyolde vazokonstriksiyon yaparak glomerüler kapiller hidrostatik basıncı arttırmaktadır. Buna bağlı olarak da GFH'da artış görülmektedir. ANP indirekt etki ile renin salınımını, direkt etki ile aldosteron salınımını inhibe eder. Proksimal tubul sodyum geri emiliminde bir azalma ve GFH'ında artışa bağlı olarak makula densaya ulaşan sodyumda artış olmaktadır. Buna bağlı olarak ANP renin salınımını azaltmaktadır. Ayrıca adrenal kortekse direkt etki ile aldosteron salınımını engellemektedir (28). Bu etkileri ile ANP sodyum geri emilimi yapan hormonların düzeylerini azaltmaktadır. NS'lu hastalarda ANP normal veya hafif yüksek bulunmasına karşın, natriüretik etkinin yetersiz olduğu görülmüştür. Ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda NS'da renal hasara bağlı olarak özellikle toplayıcı tubulde ANP'ye karşı reseptör düzeyinde bir direnç olabileceği üzerinde durulmuştur (47, 73, 75–78).

HASTALAR VE METODLAR

Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Çalışma Gruplarının Özellikleri

Bu çalışma Nisan 2005 -Ağustos 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalında yapıldı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alınarak başlatıldı (Onay no: 05 / 505). Çalışmaya NS tanısı ile Çocuk Nefroloji Polikliniği tarafından izlenen ve yaşları 2 ile 13 arasında değişen 45 çocuk alındı. Bu hastalardan izlemleri sonunda verilen streoid tedavisine yanıt vermeyen iki çocuk çalışmadan çıkarıldı. Çalışmadan çıkarılan bu iki hasta dışında diğerlerine böbrek biyopsisi yapılmadı. SSNS'lu hastaların çalışmaya alınma kriterleri olarak proteinüri düzeylerinin 40mg/m²/saat'in üzerinde, serum albumin düzeyinin normalden düşük (<2,5 gr/dl) olması koşulları arandı. Ayrıca kan basıncı yüksekliği (>95 P), hematurisi (makroskopik veya sürekli mikroskopik), azotemisi ve sistemik hastalık

bulgusu olanlar çalışmaya kabul edilmedi. Bu hastalardan 10'u remisyon, 33'ü ilk tanı veya relaps nefrotik sendrom döneminde çalışmaya alındı. Remisyon dönemindeki hastaların en az üç aydır, relaps dömenindeki hastaların en az bir aydır steroid ve / veya immün sistemi baskılayan bir ilaç almaması koşulu arandı. Hastalar üç gruba ayrıldı.

Grup I: İlk tanı veya relaps nefrotik sendromlu ve ödemli 22 hasta

Grup II: İlk tanı veya relaps nefrotik sendromlu ve ödemsiz 11 hasta

Grup III: Remisyon döneminde 10 hasta

Çalışmaya alınan tüm hastalar aynı hekim (çocuk nefroloji yan dal araştırma görevlisi) tarafından değerlendirildi. Ayrıntılı öyküsü alınan hastaların fizik muayenesi yapıldı. Antropometrik ölçümler ve kan basıncı değerlendirildikten sonra pretibial/ bifüssür ödemi ve asit muayenesi yapılarak ödem durumu değerlendirildi. Aynı gün hastaların total vücut sıvılarını değerlendirmek için BİA ile ölçümleri yapıldı. Damar içi volüm değerlendirilmesi için EKO ile İVKKİ ve sol atrium çapı ölçüldü. Çalışma protokolünde yer alan laboratuvar değerlendirmeleri için kan ve idrar örnekleri alındı. Hastalardan serum üre azotu (BUN), kreatinin, total protein, albumin, kolesterol, trigliserid, sodyum, potasyum, aldosteron ve plazma renin aktivitesi çalışıldı. ANP düzeylerini çalışmak için serum -20 C°'de saklandı. Spot idrar örneğinde sodyum, kreatinin, potasyum ve protein düzeyleri ölçüldü. 24 saatlik idrarda protein miktarı değerlendirildi. Aynı gün akşamı FELi (Proximal tubul sodyum reabsorbsiyonunu gösterir) belirlemek için saat 22'de 300mg/1.73 m²/doz lityum karbonat verildi (22, 81). Sabah saat 10'da lityum klirensini belirlemek için serumda kreatinin ve lityum ile idrarda kreatinin ve lityum düzeyi ölçümü için kan örnekleri alındı.

Grup I'deki ödemli hastalardan serviste yatarak tedaviyi kabul eden 10 hastaya steroid (Prednizolon, 2mg/kg/gün) tedavisi ve tuzsuz diyet başlandı. Hastaların günlük idrar çıkımı izlendi. Diürece başladığı gün (<1cc/kg/saat) hastaların tetkikleri yapıldıktan sonra taburcu edildi ve 10–15 gün sonra ayaktan kontrole çağrıldı. Tedavi başladıktan sonra hastaların diürece başladığı gün ve proteinürinin negatif olduğu ilk kontrol günü vücut ağırlıkları, BİA, EKO, idrarda sodyum, potasyum, kreatinin, protein ve serumda sodyum, potasyum, kreatinin, total protein ve albumin düzeyleri tekrarlandı.

Değerlendirmede Kullanılan Laboratuvar Testleri

Serum üre azotu (BUN), kreatinin, total protein, albumin, kolesterol, trigliserid, sodyum, potasyum ile spot idrar örneğinde sodyum, kreatinin, potasyum ve protein düzeyleri hastanemiz Biyokimya laboratuvarında Konelab 60i otoanalizör cihazı ile Thermo Clinical Labssystem (Finlandiya) kitleri kullanılarak çalışıldı.

Serum aldosteronu immunotech IM 1664 kiti, plazma renini aktivitesi immunotech IM 3518 kiti ve serum ANP düzeyi phoenix pharmaceutical kiti kullanılarak radio immunoassay (RIA) yöntemi ile Nükleer Tıp laboratuvarında çalışıldı.

Yirmidört saatlik idrar sabah ilk idrar atıldıktan sonra gün boyunca toplandı ve ertesi gün sabah ilk idrar da kaba eklendi. 24 saatlik idrar volümü ile oranlanarak günlük proteinüri mg/m²/saat olarak belirlendi.

Golmerüler filtrasyon hızı (GFH) ölçümü; Schwartz yöntemi kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı (82).

$$GFH=[\text{boy(cm)} \times 0.55 / \text{serum kreatinin (mg/dl)}]$$

Fraksiyonel sodyum ekskresyonu aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

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

Fraksiyonel lityum ekskresyonu aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$FELi(\%)=100 \times (\text{idrar lityumu} / \text{serum lityumu}) / (\text{idrar kreatinin} / \text{serum kreatinin})$$

Distal tubül sodyum ve potasyum değişimi aşağıdaki formüle göre hesaplandı (23).

$$\text{Distal K-Na}(\%)=100 \times \text{idrar potasyum} / (\text{idrar potasyum} + \text{idrar sodyum})$$

BİA ile çalışmaya alınan hastaların total vücut sıvıları ölçümü yapıldı. Hastalar yatar pozisyonda iken el ve ayak bilek eklemlerine 50 kHz akım verebilen BİA cihazının (RJL systems, Quantum II) dört adet elektrodu bağlandı. Hastaların rezistans ve reaktans değerleri ölçüldü. Aşağıdaki formül kullanılarak hastaların TVS miktarı litre olarak belirlendi (67). Her hastanın vücut ağırlığına göre oranlanarak TVS miktarı % olarak hesaplandı.

$$\text{TVS (erkekler için)}=1.203+(0.176 \times \text{VA}) + (0.449 \times \text{boy}^2 / \text{R})$$

$$\text{TVS (kızlar için)}= 3.747 + (0.113 \times \text{VA}) + (0.45 \times \text{boy}^2 / \text{R})$$

R= Rezistans (Ohms)

VA= Vücut ağırlığı (Kg)

Boy= (Cm)

Ekokardiyografi (EKO); hastaların ekografi muayeneleri istirahatten (10-30 dk) sonra yatar pozisyonda çocuk kardiyologu tarafından yapıldı. İnförior vena kava (İVK) çapı GE-Systems V M-mode iki boyutlu ekokardiyografi cihazı ile subkostal pozisyonda diyafragmanın 1-2 cm altından ölçüldü. Tüm ölçümler üç defa tekrarlandıktan sonra ortalaması alındı. İnspiryum sırasında inferior vana kavanın en dar olduğu ve ekspiryum sırasında en geniş olduğu çaplar saptandı (18, 83, 84). Parasternal pozisyonda ise sol atrium çapı ölçüldü (70, 83). Ayrıca bütün hastalara ayrıntılı EKO uygulandı ve olası diğer kardiyak patolojiler açısından değerlendirildi. İVKKİ (%)=100 X [(Ekspiryum İVK çapı - İnspiryum İVK çapı) / Ekspiryum İVK çapı]

Sol atrium çapı (mm/m²) = Sol atrium çapı / vücut yüzeyi

Verilerin İstatiksel Analizi

İstatiksel analizler Windows ortamında SPSS 10.0 programı kullanılarak yapıldı. Çalışma grubunun tüm değerleri ortanca olarak verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda nonparametrik testler olan Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Gruplardaki parametrelerin birbiri ile korelasyonunu değerlendirmek için Spearman's testi uygulandı. Grup I'deki ödemli hastaların izlemi sırasındaki kendi içindeki karşılaştırmalarda nonparametrik testlerden Friedman ve Wilcoxon testi kullanıldı. Oranların karşılaştırılmasında X² testinden yararlanıldı. Test sonuçlarına göre p<0.05 değeri anlamlı kabul dildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 43 çocuğun 32'si (%74,4) erkek, 11'i (%25,6) kız idi. Yaş dağılımları 2 ile 13 arasında olup yaş ortalaması $6,51 \pm 2,99$ yıl idi. Çocukların ortalama vücut ağırlıkları $24,77 \pm 9,39$ kg ve ortalama boyları $115,66 \pm 18,68$ cm idi. Gruplar arasında yaş, cins, vücut ağırlığı ve boylar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4) ($p > 0,05$).

Tablo 4. Grupların demografik özellikleri

	Grup I n=22	Grup II n=11	Grup III n=10	p
Yaş(yıl)	4 (2-12)	8 (2-13)	7,75 (5,5-11)	>0,05
Boy (Cm)	105 (87-133)	114 (87-153)	121 (109-153)	>0,05
Vücut ağırlığı(Kg)	19,65 (13-39)	24 (13-59)	25,25 (17,3-40)	>0,05
Cins (E/K)	17/5	10/1	5/5 ^a	>0,05

Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi

a: $p < 0,05$ grup II ve III karşılaştırılması

Tüm hastalar ilk muayene sırasında vital bulgular ve antropometrik ölçümler açısından değerlendirildi. İlk fizik muayeneleri sırasında tüm hastaların kan basıncı normal sınırlar içerisinde (<95 P) idi. Hastaların hiçbirinde periferik dolaşım bozukluğu, taşikardi, solukluk, karın ağrısı gibi hipovolemide görülen klinik bulgular yoktu. Grup I'deki ödemli grupta pretibial ve bifissür ödem belirlenirken, grup II'deki ödemsiz NS'lu hastalarda fizik muayenede ödem bulgusuna rastlanmadı.

Steroid tedavisi sonrası SSNS olguları remisyona girdiklerinde vücut ağırlık değişimleri tekrar değerlendirildi. Özellikle ödemli grupta ağırlık kaybı olurken, ödemsiz olguların olduğu grupta remiyon döneminde hafif bir ağırlık artışı olduğu belirlendi. Ödemsiz olan olgulardaki bu ağırlık artışının verilen steroid tedavisinde bağlı olarak geliştiği düşünüldü (Tablo 5).

Tablo 5. NS olgularının remisyon dönemindeki vücut ağırlık değişimi

	Grup I n=22	Grup II n=11	p
Vücut ağırlık değişimi (%)	-7,7 (8-18,7)	1,7 (0,8-4,9)	<0,001

Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi

Tüm grupların vücut sıvı durumunu belirlemek için TVS ve intravasküler sıvı değerlendirmeleri yapıldı. BİA yöntemi ile yapılan ölçümlerinde grup I'deki ödemli olgularda TVS diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. İstatiksel olarak TVS açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). Olguların EKO ile intravasküler volüm değerlendirmeleri yapıldı. İntravasküler volüm değerlendirmesi için ölçülen İVKKİ ve sol atrium çapları tüm gruplarda benzer olarak belirlendi. Gruplar arasında intravasküler volüm açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların volüm durumu

	Grup I n=22	Grup II n=11	Grup III n=10	p
TVS (%)	75,3 (60,7-88,7)	64,3 ^a (49,9-74,7)	61,2 ^b (55,2-71,7)	<0,001
İVKKİ (%)	57,1 (21,7-88,9)	58,3 (22,2-92,8)	65,6 (33,9-76,9)	>0,05
Sol atrium çapı (mm/m ²)	31,9 (19,1-54,1)	28,2 (17,5-59,4)	31,5 (17,8-42,2)	>0,05

Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi

a; **p<0,001** grup I ve II karşılaştırılması

b; **p<0,001** grup I ve III karşılaştırılması

Böbrek fonksiyonları açısından hastalar değerlendirildiğinde, GFH tüm gruplarda normal sınırlarda ve benzer idi. İstatiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Serum total protein ve albumin değerlerinin grup I ve II de daha düşük düzeyde olduğu belirlendi. İstatiksel olarak da gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Hastalardaki proteinüri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$). Hem grup I hem de grup II de yoğun proteinüri vardı ve iki grup arasında proteinüri açısından istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların GFH, total protein, albumin ve proteinüri değerleri

	Grup I n=22	Grup II n=11	Grup III n=10	p
GFH(ml/dk/1.73m ²)	126,5 (58-222)	125,4 (95-225)	157,1 (89-216)	>0,05
Total protein(gr/dl)	3,9 (3-5,5)	5,3 ^a (3,4-6,5)	6,5 ^{b,c} (5,6-7,1)	<0,001
Albumin (gr/dl)	1,8 (0,9-2,7)	2,7 ^a (1,6-3,1)	4,1 ^{b,c} (3,4-5)	<0,001
Proteinüri(mg/m ² /saat)	110,0 (41-521)	119,6 (42-240)	2,8 ^c (0,28-10)	<0,001

Değerler ortanca olarak verildi

a; **p<0,001** grup I ve II karşılaştırılması

b; **p<0,001** grup I ve III karşılaştırılması

c; **p<0,001** grup II ve III karşılaştırılması

Hastalarda efektif dolaşan kan volümünü yansıtan vazoaktif hormonlar değerlendirildi. Bu hormonlar dolaşan kan volümünü belirlemede kullanılan indirekt yöntemlerdir. Hastalarda renin, aldosteron ve ANP düzeyleri her üç grupta değerlendirildi. Tüm grupların birbirleri ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak kontrol grubu olarak aldığımız remisyon grubu ile ödemli grup arasında plazma renin aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplardaki vazoaktif hormonların düzeyi

	Grup I n=22	Grup II n=11	Grup III n=10	p
Renin (ng/ml/saat)	4,46 (0,3-102,9)	4,20 (0,3-78,2)	2,15 ^a (0,7-5,3)	>0,05
Aldosteron (pg/ml)	69,7 (0,1-2337)	49,0 (9-1972)	77,0 (21-187)	>0,05
ANP (pg/ml)	16,3 (1,3-34,3)	15,1 (6,3-36,1)	15,1 (8,2-109,4)	>0,05

Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi

a; $p < 0,05$ grup I ve III karşılaştırılması

Gruplarda sodyum geri emilimini belirlemek için bakılan FENa ödemli olguların olduğu grup I'de diğer gruplara göre daha düşük bulundu. İstatiksel olarak da gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Ödemli hastalarda önemli oranda sodyum tutulumunun olduğu belirlendi. Gruplardaki FENa farklılığı özellikle ödemli ve ödemsiz olguların olduğu grup I -II arasında daha belirgin olarak ortaya çıkıyordu. Proksimal tubül sodyum geri emilimini değerlendirmek için tüm gruplarda FELi bakıldı. Üç grup birlikte değerlendirildiğinde FELi açısından gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen ödemli grupta düşük olma eğiliminde idi ($p > 0,05$). Ancak ödemli olguların olduğu grup I ile ödemsiz olguların olduğu grup II karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0,05$). Ödemli olguların olduğu grup I'de proksimal tubül sodyum tutulumunun belirgin olduğu saptandı. Distal tubül sodyum geri emilimini değerlendirmek için tubülde sodyum ve potasyum değişimini gösteren idrarda sodyum ve potasyum oranlarına bakıldı. Gruplar arasında distal tubül sodyum ve potasyum değişimi

istatistiksel olarak farklılık göstermiyordu. Ödemli olguların olduğu grup I’de distal tubül sodyum tutulumu ödemsiz olguların olduğu grup II’ye göre iki kat daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Ödem oluşumunda böbrek tubüllerinin rolü

	Grup I n=22	Grup II n=11	Grup III n=10	p
FENa(%)	0,13 (0-2,2)	0,54 ^a (0,2-6,2)	0,46 ^b (0,2-4,5)	<0,05
FELi(%)	2,2 (0,1-44,7)	9,8 ^a (1,4-53,0)	5,1 (1,1-38,4)	>0,05
Distal K-Na(%)	63,4 (8,7-97,9)	30,1 (17,7-43,9)	30,6 (18,5-65,0)	>0,05

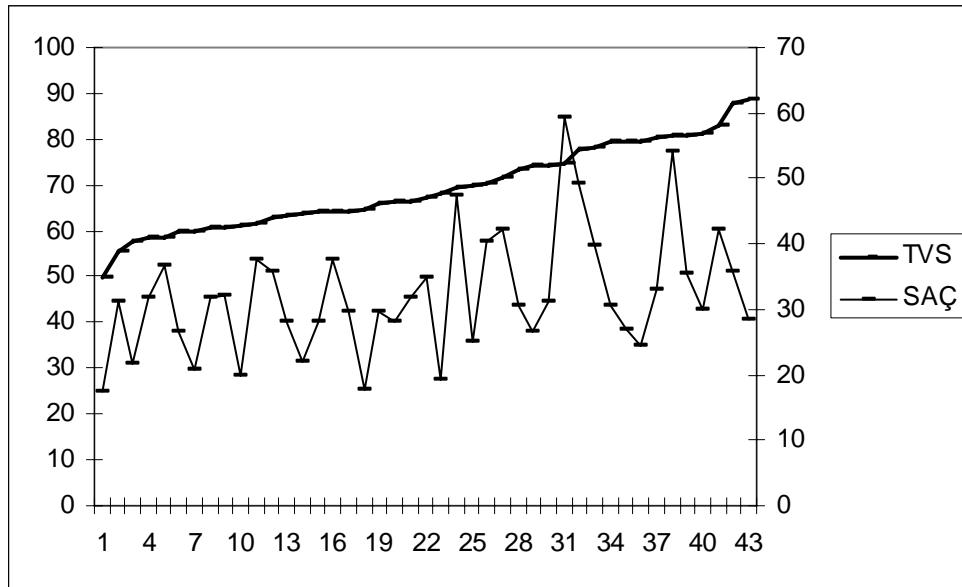
Değerler ortanca (minimum-maksimum) verildi

a; $p<0,002$ grup I ve II karşılaştırılması

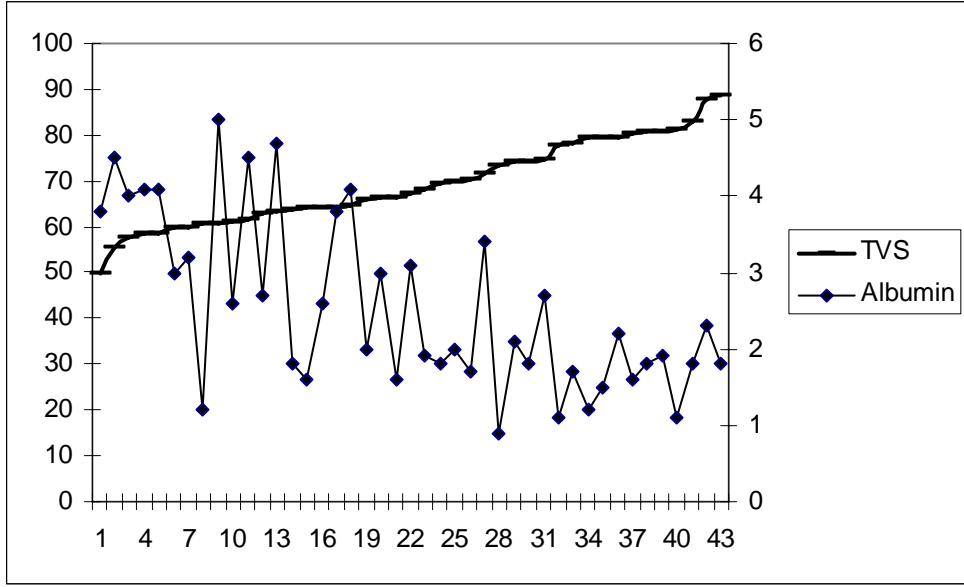
b; $p<0,05$ grup I ve III karşılaştırılması

Tüm gruplarda ödem oluşumu ve vücut sıvı dağılımlarına etkisi olan parametrelerin birbirleri ile olan ilişkilerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu görüldü. TVS ile sol atrium çapı ve proteinuri arasında pozitif korelasyon (sırası ile $r=0,33$, $p<0,05$, $r=0,48$, $p<0,001$) (Şekil 4), TVS ile serum albumin ve FENa arasında negatif korelasyon (sırası ile $r=-0,62$, $p<0,001$, $r=-0,38$, $p<0,05$) belirlendi (Şekil 5). İVKKİ ile GFH arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,35$, $p<0,05$). İVKKİ arttıkça GFH’ında arttığı görüldü. Dolaşımda etkili olan vazoaaktif hormonlara bakıldığında, plazma renin aktivitesi ile aldosteron arasında pozitif korelasyon ($r=0,43$, $p<0,05$) ve serum ANP düzeyi arasında negatif

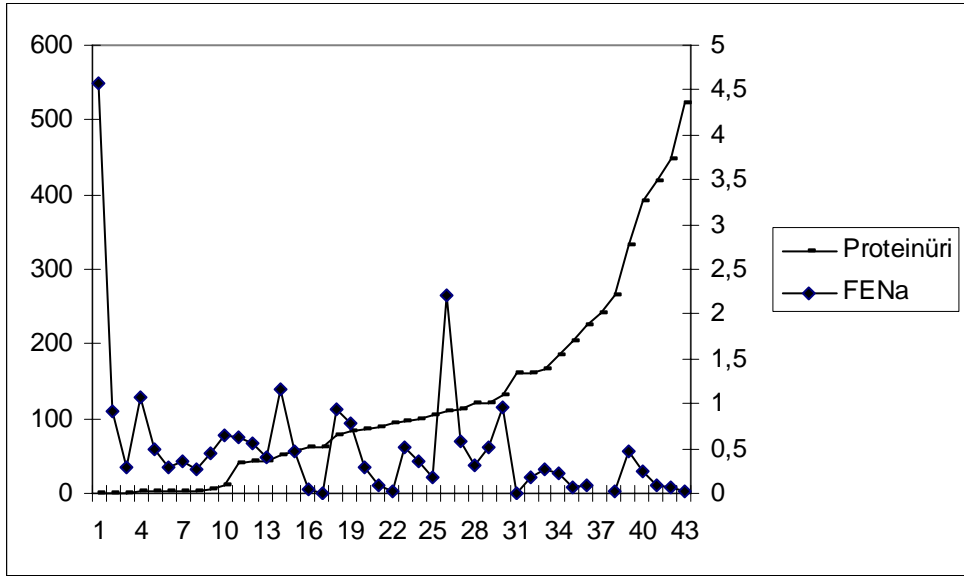
korelasyon ($r = -0,53$, $p < 0,05$) olduğu görüldü. Ayrıca serum aldosteron düzeyi ile FENa arasında negatif ($r = -0,35$, $p < 0,05$) ve distal tübül K-Na değişimi ile arasında pozitif bir korelasyon ($r = 0,51$, $p < 0,001$) olduğu tespit edildi. Proteinüri ile serum ANP düzeyi arasında negatif bir korelasyon ($r = -0,43$, $p < 0,05$) olduğu ve proteinüri arttıkça serum ANP düzeyinin azaldığı görüldü. Ayrıca proteinüri düzeyi arttıkça FENa'un azaldığı ve istatistiksel olarak da aralarında anlamlı bir negatif korelasyon ($r = -0,43$, $p < 0,05$) olduğu belirlendi (Şekil 6). Serum albumin düzeyi düştükçe hem FENa hem de FELi 'un azaldığı ve istatistiksel olarak da aralarında pozitif bir korelasyon olduğu görüldü (sırası ile $r = 0,47$, $p < 0,001$, $r = 0,32$, $p < 0,05$).



Şekil 4. TVS ile sol atrium çapı (SAÇ) arasındaki korelasyon ($r = 0,33$, $p < 0,05$)



Şekil 5. TVS ile serum albumin düzeyi arasındaki korelasyon ($r=-0,62$, $p<0,001$)



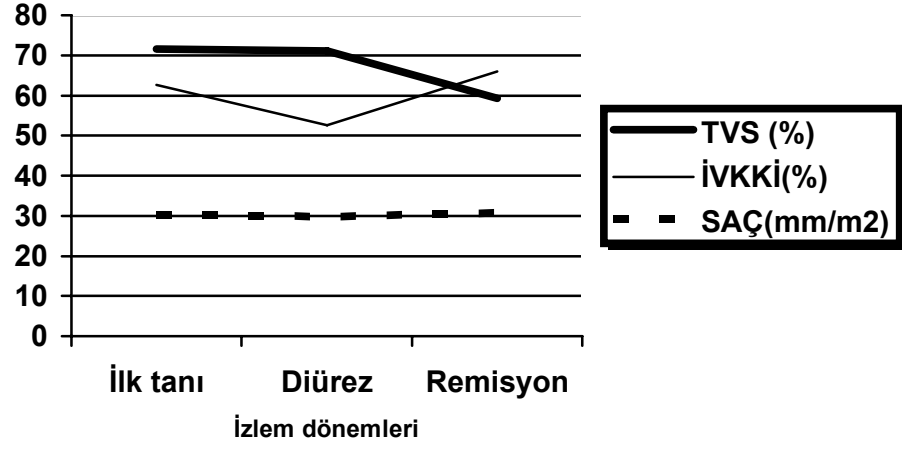
Şekil 6. Proteinüri ile FENa arasındaki korelasyon ($r= -0,43$, $p<0,05$)

Grup I'deki ödemli hastalardan hastanede yatarak tedaviyi kabul eden 10 hasta diürezin başladığı gün ve proteinürinin negatif olduğu gün tekrar klinik ve laboratuvar olarak değerlendirildi. Olguların tedavi sonrası diürece (<1cc/kg/saat) başlaması ortalama $4,2 \pm 1,2$ gün idi. Bu olguların tümünde 10-15 gün sonra yapılan ilk kontrollerinde idrarda protein negatif idi. Ayrıca klinik olarak tüm olguların ödemlerinin kaybolduğu görüldü. Bu olgularda ödem oluşumu ve vücut sıvı dağılımlarına etkisi olan parametrelerin diürez sırasında ve idrarda proteinin negatif olduğu ödemli dönemde nasıl değiştiği tekrar değerlendirildi. Olgularda TVS ödemin olduğu ilk tanı günü en yüksek seviyede olmasına karşın, diürez ve proteinürinin kaybolduğu ödemli dönemde giderek azaldı. İstatiksel olarak da bu dönemler arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p < 0,05$). TVS'nda izlem sırasındaki dönemlerde istatiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen İVKKİ, sol atrium çapı, FENa ve distal tubül K-Na değişimi izlem sırasındaki dönemlerde anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$) (Tablo 10). İlk tanı, diürez ve idrarda proteinin negatif olduğu izlem dönemlerinde TVS'nda istatiksel olarak anlamlı ve FENa 'da istatiksel olarak anlamlı olmayan belirgin değişiklikler gösterdiği belirlendi. Ancak İVKKİ, distal tubül K-Na ve sol atrium çapında anlamlı değişiklikler saptanmadı (Şekil 7, Şekil 8, Şekil 9).

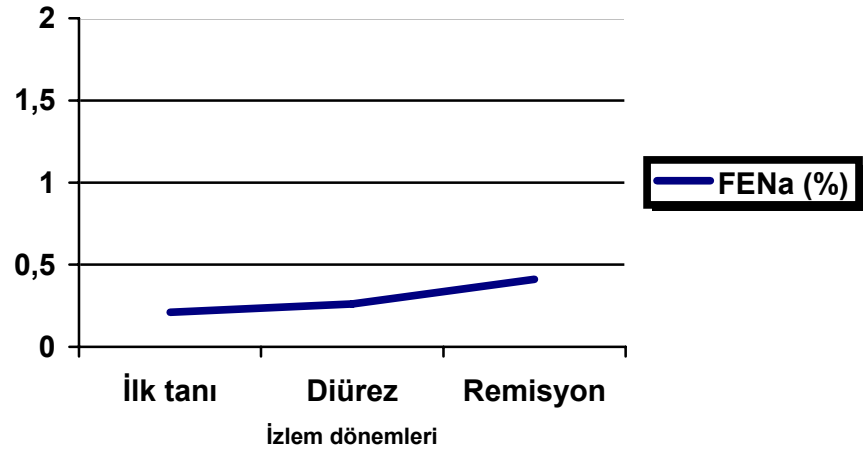
Tablo 10. Ödemli NS olgularının izlemi sırasında TVS, İVKKİ, sol atrium çapı, FENa ve distal tubül K-Na değişimi

	Ödemli NS olguları (n=10)			p
	İlk tanı dönemi	Diürez dönemi	Proteinüri negatif dönem	
TVS (%)	71,6 (60,7-80,1)	71,1 (56,9-80,7)	59,2 ^{a,b} (52,4-72,3)	<0,05
İVKKİ (%)	62,7 (22,7-88,8)	52,6 (30,7-77,0)	65,9 (20,0-90,0)	>0,05
Sol atrium çapı (mm/m ²)	30,2 (19,9-49,3)	29,8 (19,1-40,8)	30,7 (18,1-36,1)	>0,05
FENa (%)	0,21 (0-0,6)	0,26 (0-1,1)	0,41 (0,5-1,2)	>0,05
Distal K-Na (%)	65,0 (16,7-82,4)	56,5 (11,3-99,8)	54,2 (25,9-78,7)	>0,05

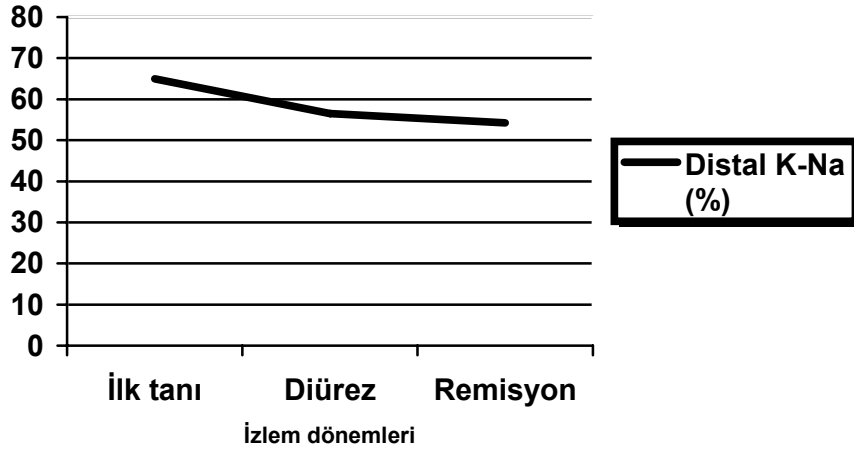
Değerler ortanca (minimum-maksimum) verildi
a; p<0,05, grup I ve III karşılaştırılması
b; p<0,05, grup II ve III karşılaştırılması



Şekil 7. Ödemli NS olgularının izlemi sırasında TVS, İVKKi ve sol atrium çapı (SAÇ) değişimi



Şekil 8. Ödemli NS olgularının izlemi sırasında FENa değişimi



Şekil 9. Ödemli NS olgularının izlemi sırasında distal tubül K-Na değişimi

TARTIŞMA

Nefrotik sendrom proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize klinik bir tablodur. Çocukluk çağında iki ile altı yaş arasında en sık görülmektedir. Olgularımızın yaş ve cinsiyet dağılımı literatür bilgileri ile uyumlu idi (30). Ödem en sık görülen klinik bulgulardan biridir. Bifissür ödemden tüm vücuda yayılan anazarka tarzı ödeme kadar değişen oranlarda ödem görülebilir. Günümüzde NS'da ödem oluşumunda iki farklı mekanizma üzerinde durulmaktadır. Ancak ödem oluşum patogenezi hakkında tartışmalar halen devam etmektedir (3). Daha önceki yıllarda hipovolemiye sekonder gelişen RAA sistemindeki aktivasyon sonucu su ve sodyum geri emilimi olduğu bildirilirken, son yıllarda primer olarak böbrekte su ve sodyum geri emilimi sonucunda hipervolemi olduğu bildirilmektedir (45, 48). Bu tartışmalar nedeni ile ödem oluşumunu açıklayabilmek için hastaların volüm durumunu değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Volüm durumu klinik ve laboratuvar yöntemleri kullanılarak değerlendirilmeye çalışılmıştır. Klinik olarak

hipovolemiye kan basıncı, taşikardi, periferik dolaşım durumu, solukluk ve karın ağrısı gibi bulgulara bakılarak karar verilmeye çalışılır (79). Çalışmaya aldığımız tüm olgular klinik olarak hipovolemi açısından değerlendirildi. Ancak olgularımızda hipovolemi bulgularının anlamlı olarak görülmediği belirlendi. Daha önce yapılan çalışmalarda da NS olgularında genellikle hipovolemi bulgularının olmadığı görülmüştü (12, 80). NS'da volüm durumu direkt ve indirekt laboratuvar yöntemleri ile belirlenebilmektedir. Ancak bu yöntemlerden invazif olmayanların seçilmesi daha çok kabul edilmektedir. BİA ile TVS belirlemek birçok hastalık tablosunda kullanılmaktadır (16, 67). Tüm olgularımızda BİA yöntemi ile TVS belirlendi. TVS ödemli olguların olduğu grupta belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü. Özellikle kontrol olarak aldığımız remisyon grubuna göre daha yüksek bir TVS oranına sahip olduğu belirlendi.

Dolaşan kan volümünün belirlenmesinde İVKKİ ve sol atrium çapının iyi bir gösterge olduğu bildirilmektedir. Ayrıca NS olgularında intravasküler volüm yükünün belirlenmesinde noninvazif bir metod olan EKO ile İVKKİ ve sol atrium çapı değerlendirmesi kolay ve güvenilir bir yöntemdir (19). Tüm olgularımızda İVKKİ ve sol atrium çapının benzer olması klinik olarak hipovolemi bulgularının olmamasını açıklayabilmektedir. Dahası TVS ile sol atrium çapı arasındaki doğru orantı bu hastalarda hipovolemiden ziyade intravasküle sıvı artışının bir kanıtı olarak kabul edilebilir. Özellikle ödemli ve ödemsiz gruptaki olgular arasında intravasküler volüm göstergelerinin değişmemesi, ödem oluşumunda yetersiz doluş teorisinin katkısının olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca İVKKİ ve sol atrium çapının relaps olan hastalarda remisyon grubu ile benzer olması da ödem oluşumunda hipovoleminin değil normovoleminin daha çok hakim olduğunu göstermektedir.

Sönmez ve ark (19) da MLNS olguların değerlendirildiği çalışmalarında benzer olarak İVKKİ ve sol atrium çapının normovolemiyi desteklediğini bildirmişlerdi.

Ödemli olgularımızdan ödemi ve diürezlerini izleyebildiğimiz on olguda ise TVS anlamlı olarak azalırken, intravasküler değerlendirme göstergeleri olan İVKKİ ve sol atrium çapı değişmedi. Ancak diürece bağlı olarak ödem çözülürken niçin intravasküler volümün değişmediği açıklanması gereken bir sorudur. Bunun sebebi olarak interstisyel aralıktan plazmaya tekrar albumin geçişi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle olgularda intravasküler volüm korunarak hipovolemi bulgularının ortaya çıkması engellenmektedir. İnterstisyel aralıktaki albumin miktarı erişkinlerde total yaklaşık 250 gr ve total albumin miktarının %60'ı kadardır (9, 81). Ancak bu sürekli bu şekilde devam etmemektedir. Çünkü interstisyel albuminin hem miktarı hem de geçişi sınırlıdır (47). Bu özellikle hipoalbuminemi ve yoğun proteinürisi olduğu halde bir grup SSNS olgusunda ödem olurken, diğer bir grup SSNS olgusunda ödemin olmamasını da açıklayabilmektedir. Ancak bunun kesin olarak belirlenebilmesi için transkapiller onkotik basınçların ölçülmesi gerekmektedir.

NS'da GFH'nın azaldığı hatta bazı çocuklarda normalin altına indiği bildirilmektedir. Çalışmamızda kontrol grubu olarak aldığımız remisyon grubunda GFH daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca tüm olgularımızın GFH'ları normalin altında değildi. Özellikle SSNS hastalarında GFH'nın sıklıkla azaldığı ve normal olan hastalarda bile tedavi sonrası arttığı daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (14,19, 81). Literatür bilgileri ile uyumlu olarak NS olgularımızda belirgin hipoalbuminemi vardı. Diğer taraftan ödemli ve ödemsiz gruplar arasında serum albumin ve total protein açısından anlamlı farklılık vardı. Ayrıca TVS ile serum albumin düzeyleri ters ilişki göstermekte idi. Bu bulgular ödemin oluşumunda hipoalbumineminin direkt bir rolü olduğunu

düşündürmektedir. Ancak tüm gruplar arasında proteinüri açısından anlamlı farklılık olduğu halde, ödemli ve ödemsiz olgular arasında anlamlı fark yoktu.

Plazma renin aktivitesi, aldosteron ve ANP gibi vazoaktif hormonlar dolaşan volümün indirekt göstergeleridir (28). Hipovolemi kavramına göre sodyum tutulumunu başlatan mekanizmalar üzerinde yoğun olarak durulmuş ve RAA sistemi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalarda plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeylerinin yüksek (22, 79) diğer bir kısım çalışmada ise normal veya düşük bulmuşlardır (14, 85). Ancak çalışmalarda plazma renin aktivitesinin klinik olarak hipovolemi gösteren hastalarda yüksek olduğu halde hipovolemi bulguları göstermeyen NS hastalarında ise kontrol grubu ile benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (19, 22, 81). Bu çalışmadaki hastalarımızda hipovolemi bulgusu olmamasına ve damar içi volüm normal olmasına rağmen NS'lu hastalarda remisyondakilere göre plazma renin aktivitesinin iki kat artış gösterdiği belirlendi. Bu durum NS'lu hastalarda normovolemiye rağmen renin aktivasyonunu göstermektedir. Bununla birlikte hastalarda aldosteron düzeylerinin değişmemesi açıklanması gereken bir bulgudur. Olgu sayısının daha fazla olduğu ilerideki çalışmalarla açıklanabileceğini düşünüyoruz. Ödemli ve ödemsiz NS hastalarımızın olduğu gruplar arasında plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyinde benzer olması, ödem oluşumunda bu hormonların düzeylerinin direkt etkisinin olmadığını gösterebilmekte idi.

ANP sodyum retansiyonu yapan hormonların düzeylerini veya etkilerini azaltarak natriüretik etki eden bir hormondur (28). Çalışmalarda sentetik olarak hazırlanmış ANP verilmesinin diüretik ve natriüretik etkilerinin olduğu görülmüştür. Ayrıca Plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyini azalttığı bildirilmiştir (17). Çalışmamızda hastaların ANP düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Daha önce yapılan çalışmalarda NS'lu olgularda ANP düzeyinin genellikle değişmediği, bazı

çalışmalarda ise ANP düzeyinde hafif yükselme olduğu bildirilmiştir (3, 19, 81). ANP düzeyinin yükseldiği NS olgularında ise natriüretik etkinin gözlenmediği bildirilmiştir. Çalışmalarda düzeyinin yükselmesine rağmen distal tubülde ANP'ye karşı bir direnç olduğu bildirilmiştir (17, 47). Daha önceki çalışmalara benzer olarak çalışmamızda ödem oluşumunda ANP'nin etkisinin olmadığı belirlendi.

Ödem belirlenen SSNS olgularında hipovoleminin aktive ettiği RAA sistemine bağlı sodyum geri Emilimini açıklanması daha kolay bir kavramdır. Ancak çalışmamız sonuçlarında olduğu gibi hipovolemi ve buna bağlı olarak gelişen RAA aktivasyonu olmadan intrarenal sodyum geri Emilimi olup olmadığını saptamak önemli idi. Çünkü sodyum geri Emiliminin düzeyi ve özellikle daha çok hangi tubülün katkısının olduğunu belirlemek, hem patogenezi açıklamak için hem de bu hastalarda ödem tedavisi için rehber olacaktır. Çalışmamızda gruplar arasında sodyum geri Emilimi açısından önemli farklılık vardı. Özellikle ödemli grupta belirgin sodyum geri Emilimi olduğu belirlendi. Ödemli NS hastalarında sodyum geri Emiliminin olduğu daha önce yapılan bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Ayrıca ödem kaybolurken idrarda sodyum atılımının arttığı da bildirilmektedir (19, 22, 48). Çalışmamızda ödem oluşumunda sodyum geri Emiliminin önemli katkısının olması daha önceki çalışmalarla uyumlu idi. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen, izlediğimiz ödemli NS olgularında ödem kaybolurken idrarla sodyum atılımında belirgin bir artış olduğu görüldü.

Ödem oluşumunda katkısı olan sodyum geri Emilimi böbreğin tubüllerinde gerçekleştirilmektedir. Sağlıklı insanlarda sodyum tutulumunun en fazla yapıldığı proksimal tubülün rolü burada daha fazla önem kazanmaktadır. Çalışmamızda proksimal sodyum geri Emilimini gösteren FELi'a bakılmıştır. Tüm gruplar değerlendirildiğinde proksimal tubül sodyum geri Emilimi önemli bir farklılık

göstermedi. Ancak ödemli ve ödemsiz gruplar karşılaştırıldığında ödemli grupta proksimal sodyum geri emiliminin anlamlı olarak fazla olduğu görüldü. Çalışma sonuçlarımız ödem oluşumunda proksimal tubül sodyum geri emiliminin önemini göstermektedir. NS'da ödem oluşumunda proksimal tubül sodyum geri emilimini gösteren daha önceki çalışmalar sonuçlarımızı destekliyordu (17, 21, 22, 53). NS'da proksimal tubüle ulaşan albuminin aktive ettiği proinflamatuvar sitokinlerin yaptığı tubülointersitisyel fibrosiz ve albuminin direkt olarak proksimal tubül sodyum geri emiliminden başlıca sorumlu olan NHE3'ü etkilemesi, NS'da ödem oluşumunda proksimal tubülün neden önemli rolü olduğunu göstermektedir (54, 86-90). Çalışmada hypoalbuminemisinin hem sodyum tutulumu ile hem de proksimal tubul sodyum tutulumu aynı yönde ilişki göstermesi sonuçları destekliyordu.

Sağlıklı insanlarda sodyum geri emiliminin yapıldığı diğer bir yer de distal ve toplayıcı tubüllerdir. Buradaki sodyum geri emilimini aldosteron ve ANP gibi vazoaaktif hormonların etkisine de bağımlıdır. NS hastalarında bu tubüllerin sodyum geri emilimine katkısını göstermek için idrar potasyum-sodyum değişimine bakılmaktadır (23, 79). Çalışmamızda bu tubüllerin sodyum geri emilimi üzerine etki eden aldosteron ve ANP düzeylerinin gruplar arasında farklılık göstermediği belirlendi. Ayrıca distal tubül potasyum ve sodyum değişimi ödemli grup olgularında daha yüksek olmasına rağmen, anlamlı fark bir belirlenmedi. Ödemli olguların izlemleri sırasında ödem kaybolurken distal tubül potasyum-sodyum değişiminin farklılık göstermemesi, ödem oluşumunda distal tubül sodyum geri emiliminin rolü olmadığını göstermekte idi. Vande Welle JG ve arkadaşları (22) hipovolemi bulguları olan NS olgularında hem aldosteron hem de distal potasyum-sodyum değişiminin sodyum geri emilimi yönünde belirgin yüksek olduğunu belirlerken, hipovolemi bulguları olmayan olgularda çalışmamıza benzer olarak anlamlı bir etki

saptamamışlardı. Bohlin AB ve arkadaşları da (91) ödemli NS hastalarında sodyum geri emilimi olduğunu gözlerken, distal tubülün sodyum geri emilimine katkısı olmadığını belirlemişlerdi. Ancak Donckerwolcke RAMG ve arkadaşları (23) remisyon ve relaps dönemindeki MLNS olgularında hem sodyum geri emiliminin hem de distal tubül potasyum-sodyum değişiminin belirgin farklılık gösterdiğini göstermişlerdi. Relaps dönemindeki MLNS olgularında distal tubülün sodyum geri emiliminin arttığı belirlenmişti. Moleküler düzeyde yapılan deneysel çalışmalarda nefrotik sendrom oluşturulan ratların distal tubül ana hücrelerinde bulunan epitelyal sodyum kanallarında aktivite artışı saptanmıştır (92).

Volüm durumu tam olarak değerlendirilemeyen NS olgularında FENa ve distal tubül K-Na değişimini belirlemek tedavi yaklaşımı açısından da önemlidir. Çünkü hipervolemik bir NS olgusuna albumin infüzyonu yapılırsa kalp yetmezliği gibi istenmeyen etkiler gözlenebilir. Halbuki hızlı bir test olan distal tubül K-Na değişiminin artmamış olması, volüm durumunun normal olduğunu gösterebilir (3). NS olgularında ödem oluşumunda proksimal tubül sodyum geri emiliminin katkısı nedeni ile diüretik tedavinin buraya yönelik olması gerektiği düşünülebilir. Ancak proksimal tubüle etki eden diüretik tedavilerde (acetazolamid ve mannitol) beklenen diürez meydana gelmemektedir. Çünkü proksimal tubülde diüretik etki oluştuğunda kompensatuar olarak distal tubülde sodyum tutulumu ve henle tubülünün çıkan kolunda ise su tutulumu artmaktadır. Günlük pratik uygulamalarda da ödem tedavisinde en etkili tedavilerin proksimal tubüle değil, özellikle henle ve distal tubüle etki edenlerde olduğu görülmektedir (46).

Sonuç olarak, SSNS hastalarında hipovoleminin olmadığı ve genellikle volüm durumunun normal olduğu görüldü. Ayrıca vazoaktif hormonların artış göstermediği saptandı. Bu nedenle ödemin hipovoleminin katkıda bulunduğu RAA

aktivasyonu nedeni ile oluşmadığı görüldü. NS hastalarında ödem oluşumunda hipoalbumineminin katkısı yanında, intrarenal mekanizmalarla oluşan renal sodyum geri emiliminin da birlikte eşlik ettiği belirlendi. Çünkü tüm NS olgularında hipoalbuminemi görülmesi ile birlikte, ödem her NS olgusunda görülmemektedir. Ödem görülen NS olgularında renal sodyum geri emilimi belirleyici bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Renal sodyum geri emiliminin yapıldığı tubüller içerisinde ise proksimal tubülün belirleyici olduğu görülmektedir. Ancak ödem kaybolurken renal sodyum atılımının ve intravasküler volümün belirgin artış göstermemesi açıklanması gereken bir soru olarak halen karşımızda durmaktadır. Bu nedenle NS'da ödem patogenezi daha ileri düzeyde açıklayabilmek için transkapiller onkotik basınçları ölçebilecek yöntemler ve sodyum değişiminden sorumlu taşıyıcıları moleküler düzeyde inceleyebilecek çalışmalar geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

1. SSNS hastaların volüm durumları genellikle normaldir. TVS relaps dönemindeki olgularda fazla olmasına rağmen, intravasküler volüm değişmemektedir. SSNS olguları hipovolemik değildirler.
2. Vücut sıvı durumunu indirekt yansıtan vazoaktif hormonlar SSNS olgularında normaldir. Ancak Plazma renin aktivitesi ve aldosteron arasında pozitif bir korelasyon saptanırken, ANP arasında negatif bir korelasyon olduğu görüldü.
3. SSNS olgularında hipoalbuminemi başlıca belirlenen bulgudur. Ancak ödem oluşumunda tek başına yeterli olmayabilir.
4. SSNS olgularında ödem oluşumunda başlıca belirleyici faktörlerden biri renal sodyum geri emilimidir. Ancak renal sodyum geri emilimi hipovolemiye sekonder değil, primer olarak intrarenal mekanizmalarla oluşan sodyum geri emilimidir.
5. SSNS olgularında oluşan proteinüri düzeyi ile ödem arasında doğrudan bir ilişki olmadığı halde, proteinürinin renal tubüler sodyum geri emilimini uyardığı ve pozitif korelasyon gösterdiği görülmektedir.
6. Ödemli SSNS olgularında renal sodyum geri emiliminin başlıca yapıldığı yer proksimal tübüldür.
7. SSNS olgularında ödem oluşumuna katkısı olan faktörler açıkça belirlenebilmesine rağmen, ödem oluşurken ve kaybolurken vücut sıvı kompartmanları arasındaki değişimin nasıl düzenlendiği tam olarak açık değildir. Bu nedenle kapiller düzeyde basınç belirleyici yöntemler ile hücresel düzeyde moleküler araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Niudet P. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds), Pediatric nephrology (5th ed) Williams & Wilkins, Philadelphia 2004, pp. 543-56.
2. Rose BD, Rennke HG. Edematous states and the use of diuretics. In: Rose BD, Rennke HG (eds), Renal pathophysiology, Williams & Wilkins, Philadelphia 1994, pp. 97-122.
3. Walle JGJV, Donckerwoicke RA. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 283-93.
4. Humphreys MH, Valentin J, Qui C, Ying W, Muldowney WP, Gardner DG. Underfill and overflow revisited: mechanism of nephrotic edema. *Trans Am Clin Assoc* 1992; 104: 47-59.

5. Herman PJSA, Win LL, DiBona GF. Role of renal nerves in renal sodium retention of nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 1989; 256:823–29.
6. Meltzer J, Keim HJ, Lyragh JH. Nephrotic syndrome: vasoconstriction and hypervolemic types indicated by reninsodium profiling. *Ann Intern Med* 1979; 91:685–96.
7. Usberti M, Gazotti R, Poiesi C, Avanzo L, Ghielmi S. Considerations on the sodium retention in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1995; 15: 38–47.
8. Jole JA, Willekes-Koolschijn N, Braam B, et al. Colloid osmotic pressure in young analbuminemic rats. *Am J Physiol* 1989; 257: 23-8.
9. Walle JGJV, 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.
10. Andreoli TE. Edematous states: An overview. *Kidney Int* 1997; 51 Suppl 59: 21-7.
11. Rabelink TJ, Joles JA, Koomans HA. Edema formation in the nephrotic syndrome: An update. *Kidney int* 1994; 3: 260-3.
12. Geers AB, Koomans HA, Boer P, Dorhout MEJ. Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984; 38: 170-3.
13. Joles JA, Rabelink TJ, Bream B, Koomans HA. Plasma volume regulation: Defences against edema formation. *Am J Nephrol* 1993; 13: 399-412.
14. Dorhout MEJ, Geers AB, Koomans HA. Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: A controversial pathophysiological concept. *Nephron* 1984; 36: 201-11.
15. Buchholdz AC, Bartok C, Schoeller DA. The validity of bioelectrical impedance models in clinical populations. *Nutr Clin Pract* 2004; 19: 433-46.

16. Lee SW, Song JH, Kim GA, Lee KJ, Kim MJ. Assessment of total body water from anthropometry-based equations using bioelectrical impedance as reference in Korean adult control and haemodialysis subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 91-7.
17. Camici M. Molecular pathogenetic mechanisms of nephrotic edema: progress in understanding. *Biomed Pharmacother* 2005; 59:215-23.
18. Ruffmann K, Mandelbaum A, Bommer J, Schmidli M, Ritz E. Doppler echocardiographic findings in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 426-31.
19. 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.
20. Brown EA, Markandu N, Sagnella GA, Jones BE, MacGregor GA. Sodium retention in nephrotic syndrome is due to an intrarenal defect: evidence from steroid-induced remission. *Nephron* 1985; 290-5.
21. Tulussay T, Dobos M, Luczay G, et al. Sodium-lithium countertransport in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 510-3.
22. Walle JGV, Donckerwolcke RAMG, Greidanus TBW, Joles JA, Koomans HA. Renal sodium handling in children with nephrotic relapse: relation to hypovolaemic symptoms. *Nephrol Dial Transolant* 1996; 11: 2202-8.
23. Donckerwolcke RAMG, France A, Raes A, Walle JV. Distal nephron sodium-potassium exchange in children with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2003; 59: 259-66.

24. Guyton AC. The body fluid compartments. In: Guyton AC (ed), Textbook of medical physiology (8th ed), WB Saunders company, Philadelphia 1991, pp. 274-85.
25. Trachtman H. Sodium and water. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds), Pediatric nephrology (5th ed) Williams & Wilkins, Philadelphia 2004, pp. 125-46.
26. 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.
27. Beattie TJ. Disorders of fluid and electrolyte balance. In: Webb NJA, Postlethwaite RJ (eds), Clinical paediatric nephrology (3rd ed) Oxford University Press, New York 2003, pp. 73-102.
28. Maack T. The broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50: 198-207.
29. Dorhout MEJ, Koomans HA. Understanding the nephrotic syndrome: What's new in a decade? *Nephron* 1995; 70: 1-10.
30. Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* 2005; 122: 13-28.
31. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362: 629-39.
32. Vats AN. Genetisc of idiopathic nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 777-83.
33. Haycock G. The child with idiopathic nephrotic syndrome. In: Webb NJA, Postlethwaite RJ (eds), Clinical paediatric nephrology (3rd ed) Oxford University Press, New York 2003, pp. 341-66.

34. Neuhaus TJ, Shah V, Callard RE, Barratt TM. T-lymphocyte activation in steroid-sensitive nephrotic syndrome in childhood. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1348-52.
35. Bagga A, Vasudev AS, Moudgil A, Srivastava RN. Peripheral blood lymphocyte subsets in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Indian J Med Res* 1996; 104: 292-5.
36. Mathieson PW. Immune dysregulation in minimal change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 6): 26-9.
37. Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 245-8.
38. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-73.
39. Van Den Berg JG, Aten J, Chand MA, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 act on glomerular visceral epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 413-22.
40. Szeto C, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/ type 2 cytokine balance. *Immunology* 2000; 100: 217-24.
41. Brenchley PE. Vascular permeability factors in steroid-sensitive nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 6): 21-5.
42. Holt RC, Webb NJ, Ralph S, Davies J, Short CD, Brenchley PE. Heparanase activity is dysregulated in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 67: 122-9.

43. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2437-44.
44. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standart steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Nephrol* 2004; 15: 722-32.
45. Hamm LL, Batuman V. Edema in the nephrotic syndrome: New aspect of an old enigma. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3288-9.
46. Vasudevan A, Mantan M, Bagga A. Management of edema in nephrotic syndrome. *Indian Pediatrics* 2004; 41: 787-95.
47. Koomans HA. Pathophysiology of oedema in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 6): 30-2.
48. Deschenes G, Feraille E, Doucet A. Mechanisms of oedema in nephrotic syndrome: old theories and new ideas. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 454-6.
49. Radin MJ, McCune SA. The effect of atrial natriuretic peptide infusion on renal haemodynamics and plasma lipoproteins in puromycin aminonucleoside nephrosis in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20: 245-51.
50. Bircan Z, Kervancioglu M, Katar S, Vitrinel A. Does albumin and furosemide therapy effect plasma volume in nephrotic children? *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 497-9.
51. Haws RM, Braun M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with the nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1991; 91: 1142-6.
52. Rose BD, Rennke HG. Review of renal physiology. In: Rose BD, Rennke HG (eds), *Renal pathophysiology*, Williams & Wilkins, Philadelphia 1994, pp. 1-28.

53. Allon M, Pasque CB, Rodriguez M. Sodium and water excretion in nephrotic patients. Effects of changes in renal haemodynamics. *Clin Sci* 1990; 792: 123-9.
54. Nakajima H, Takenata M, Kaimori JY, et al. Activation of the signal transducer and activator of transcription signaling pathway in renal proximal tubular cells by albumin. *J Am Soc Nephron* 2004; 15: 276-85.
55. Klisic J, Zhang J, Nief V, Reyes L, Moe OW, Ambhul PM. Albumin regulates the Na/H exchanger 3 in OKP cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3008-16.
56. Besse-Eschmann V, Klisic J, Nief V, Hiz ML, Kaissling B, Ambhul PM. Regulation of the proximal tubular sodium/proton exchanger NHE3 in rats with puromycin aminonucleoside (PNA)-induced nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2199-206.
57. Giebisch G, Aronson PS, Lorenz JN, Schull GE. Renal and intestinal absorptive defects in mice lacking the NHE3 Na/H exchanger. *Nat Genet* 1998; 19: 282-5.
58. Lorenz JN, Schultreis PJ, Traynor T, Schull GE, Schermann J. Micropuncture analysis of single nephron function in NHE3 deficient mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 1999; 277: 447-53.
59. Shapiro MD, Hasbargen J, Hensen J, Schrier RW. Role of aldosterone in the sodium retention of patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990; 10: 44-8.
60. Deschenes G, Wittner M, DiStefano A. Collecting duct is a site of sodium retention in PAN nephrosis: a rationale for amiloride therapy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 598-601.

61. Feraille E, Vogt B, Rousselot M. Mechanism of enhanced Na-K-ATPase activity in cortical collecting duct from rats with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1993; 91: 1295-300.
62. Watson PE, Watson ID, Batt R. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 27-39.
63. Hume R, Weyers E. Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects. *J Clin Pathol* 1971; 24: 234-38.
64. Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL, Ma L, Lowrie EG. Development of a population-specific regression equation to estimate total body water in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1578-82.
65. Sifil A, Çavdar C, Çelik A ve ark. Vücut kompozisyonu değişikliklerini saptamada dual-enerji X-ray absorpsiyometri ve biyoelektrik impedans; bir hemodiyaliz seansının etkisini saptama iki yöntemin karşılaştırılmalı analizi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2001; 10: 244-48.
66. 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: 589-91.
67. Chumlea WC, Guo SS, Kuczmarski RJ, et al. Body composition estimates from NHANES III bioelectrical impedance data. *Int J Obes Relat Metab Disorb* 2002; 26: 1591-1611.
68. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Impedance for body composition. *Exerc Sport Sci Rev* 1990; 18: 193-224.
69. Palmer BF, Alpren RJ. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1997; 51 (Suppl 59): 21-7.

70. Moreno FLL, Hagan JR, Pryor TA, Strickland RD, Castle CH. Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *Am J Cardiol* 1984; 53: 579-85.
71. Dorhout MEJ, Özbashlı Ç, Akçiçek F. Cardiovascular disturbances in hemodialysis patients: the importance of volume overload. *J Nephrol* 1995; 8: 71-80.
72. Tulassay T, Rascher W, Sharer K. Intra-and- extra-renal factors of oedema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 93-100.
73. Maack T. Role of atrial natriuretic factor in volume control. *Kidney Int* 1996; 49: 1732-7.
74. Schulz S. C-type natriuretic peptide and guanylyl cylase B receptor. *Peptides* 2005; 26: 1024-34.
75. Peterson C, Madsen B, Perlman A, et al. Atrial natriuretic peptide and the renal response to hypervolemia in nephrotic humans. *Kidney Int* 1988; 34: 825- 31.
76. Woolf AS, Lyon TL, Hoffbrand BI, et al. Effects of physiological infusion of atrial natriuretic factor on healthy subjects and patients with the nephrotic syndrome. *Nephron* 1989; 52: 244-50.
77. Perico N, Delaini F, Lupini C, et al. Blunted excretory response to atrial natriuretic peptide in experimental nephrosis. *Kidney Int* 1989; 36: 57-64.
78. Perico N, Remuzzi G. Edema of the nephrotic syndrome: the role of the atrial natriuretic peptide system. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 355-66.
79. 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.

80. Koomans HA, Braam B, Geers AB, Roos JC, Dorhout MEJ. Importance of plasma protein for blood volume and blood pressure homeostasis. *Kidney Int* 1986; 30: 730-5.
81. Walle JGJV, 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.
82. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259.
83. Cheriex EC, Leunissen KML, Janssen HA, Mooy JMV, 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* 1989; 4: 563-8.
84. Sönmez F, Mir S, Özyürek AR, Cura A. The adjustment of post-dialysis dry weight based on non-invasive measurement in children. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1564-7.
85. Humbreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int* 1994; 45: 266-81.
86. Wang Y, Rangan GK, Tay Wang Y, Haris DCH. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 by albumin is mediated by nuclear factor kB in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1204-13.
87. Zoja C, Donadelli R, Colleoni S, et al. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-kB activation. *Kid Int* 1998; 53: 1608-15.

88. Burton Cj, Combe C, Walls J, Haris KPG. Secretion of chemokines and cytokines by human proximal tubular cells in response to proteins. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2628-33.
89. Tang S, Leung JC, Abe K, et al. Albumin stimulates interleukin-8 expression in proximal tubular epithelial cells in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 2003; 111: 515-27.
90. Lan HY. Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation mechanism in proximal tubule cells. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 25-9.
91. Bohlin AB, Berg U. Renal sodium handling in minimal change nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1984; 59: 825-30.
92. Kim SW, Wang W, Nielsen J, Praetorius J, Kwon TH, Knepper MA. Increased expression and apical targeting of renal ENaC subunits in puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: 1922-35.

Ek tablo 1. Olguların demografik özellikleri

No	İsim	Grup	Yaş (Yıl)	Cins(E/K)
1	RF	I	2	E
2	EA	I	3	E
3	ME	I	4.5	K
4	YK	I	2.5	E
5	SY	I	3	K
6	EÇ	I	11	K
7	HB	I	7.5	K
8	MT	I	11	K
9	DG	I	4	E
10	AY	I	8.5	E
11	İK	I	12	E
12	AC	I	3	E
13	ŞÖ	I	4	E
14	OT	I	7	E
15	MÇ	I	4	E
16	MG	I	2.5	E
17	BŞ	I	4	E
18	MÇ	I	5	E
19	Mİ	I	8	E
20	MÇ	I	2.5	E
21	KM	I	8	E
22	AK	I	3.5	E
23	OA	II	10	E
24	BB	II	10	K
25	AY	II	8	E
26	RF	II	2.5	E
27	HS	II	7.5	E
28	MG	II	8	E
29	BP	II	7	E
30	BA	II	6	E
31	HS	II	8	E
32	MY	II	13	E
33	BS	II	2	E
34	AM	III	8	K
35	MÜ	III	5.5	E
36	ÖÇ	III	7	E
37	HF	III	6	E
38	MG	III	8	E
39	BZ	III	9	K
40	GK	III	7.5	K
41	MT	III	11	K
42	MC	III	6.5	E
43	FK	III	9	E

Ek tablo 2. Olguların volüm durumu

No	TVS (%)	İVKKİ (%)	Sol atrium çapı (mm/m ²)
1	80.61	21.69	54.12
2	63.10	29.73	35.63
3	80.50	32.00	32.87
4	82.78	41.84	42.31
5	87.63	60.00	35.83
6	74.09	47.12	26.55
7	68.33	61.54	19.19
8	69.92	22.73	25.09
9	81.05	62.50	29.87
10	63.76	51.43	21.90
11	79.46	62.99	24.40
12	73.22	71.43	30.49
13	79.27	62.50	30.65
14	60.73	88.81	31.93
15	77.65	69.74	49.33
16	80.96	77.78	35.57
17	69.61	53.33	47.40
18	70.27	72.73	40.44
19	79.39	54.29	26.77
20	88.75	37.50	28.53
21	66.56	79.48	31.82
22	78.16	44.12	39.83
23	60.02	58.33	20.85
24	61.09	46.67	19.88
25	74.15	43.96	31.22
26	74.68	22.22	59.36
27	59.94	23.68	26.54
28	66.51	83.33	27.98
29	64.18	60.19	28.22
30	67.33	85.83	34.78
31	66.14	60.18	29.57
32	49.89	92.81	17.54
33	64.32	46.00	37.71
34	57.74	33.87	21.67
35	64.37	76.74	29.78
36	63.25	76.87	28.01
37	55.25	71.00	31.17
38	60.85	66.67	31.96
39	61.64	64.47	37.62
40	71.73	54.55	42.24
41	58.55	63.33	36.74
42	58.53	59.51	31.89
43	64.80	75.19	17.84

Ek tablo 3. Olguların GFH, total protein, albumin ve proteinüri değerleri

No	GFH ml/dk/1.73m ²	Total protein gr/dl	Albumin gr/dl	Proteinüri mg/m ² /saat
1	99.00	-	1.80	43.50
2	79.75	5.50	2.70	95.44
3	121.00	3.60	1.60	61.11
4	58.06	3.70	1.80	160.48
5	104.50	4.00	2.30	111.47
6	128.33	4.00	2.10	391.79
7	127.42	3.80	1.90	202.77
8	168.30	4.20	2.00	159.47
9	190.67	4.00	1.10	41.30
10	125.58	3.80	1.80	448.52
11	121.46	5.30	2.20	332.56
12	522.50	4.50	0.90	521.89
13	291.50	3.90	1.20	94.02
14	154.00	3.60	1.20	104.12
15	111.10	3.00	1.10	61.59
16	96.80	4.60	1.90	416.67
17	133.38	3.90	1.80	88.87
18	117.70	4.00	1.70	108.61
19	96.64	3.50	1.50	225.62
20	130.63	3.80	1.80	264.77
21	174.63	4.10	1.60	56.00
22	130.63	3.90	1.70	98.29
23	160.60	5.60	3.20	78.18
24	106.07	5.20	2.60	50.61
25	106.07	3.90	1.80	240.77
26	99.00	4.90	2.70	132.39
27	125.40	5.90	3.00	42.37
28	173.94	5.30	3.00	164.91
29	209.92	4.50	1.60	184.83
30	205.33	4.50	3.10	86.88
31	225.50	5.60	2.00	119.60
32	99.69	6.50	3.80	120.59
33	95.70	6.10	2.60	81.93
34	112.75	6.50	4.00	2.29
35	119.90	6.50	3.80	0.55
36	167.75	7.10	4.70	2.33
37	69.06	6.50	4.50	0.54
38	136.40	6.60	5.00	3.76
39	216.33	6.80	4.50	10.08
40	203.50	5.60	3.40	4.16
41	210.38	6.00	4.10	3.24
42	166.38	6.50	4.10	0.28
43	169.13	6.70	4.10	3.36

Ek tablo 4. Olgulardaki vazoaktif hormonların düzeyi

No	Renin ng/ml/saat	Aldosteron pg/ml	ANP pg/ml
1	1.28	18.20	19.40
2	4.84	69.70	6.10
3	28.00	712.00	17.10
4	2.26	381.00	34.30
5	2.16	21.00	19.30
6	2.36	33.00	-
7	-	-	12.10
8	2.10	169.00	16.30
9	-	10.00	16.30
10	102.94	2337.00	1.30
11	-	-	11.10
12	2.32	54.00	-
13	2.95	396.00	-
14	5.08	2.00	18.60
15	60.16	2010.00	4.60
16	14.10	238.30	3.90
17	12.10	214.00	7.50
18	0.34	8.81	18.00
19	8.56	176.00	11.50
20	11.38	58.00	4.60
21	-	-	17.50
22	4.08	0.01	16.90
23	0.88	156.00	36.10
24	6.40	16.00	31.70
25	46.32	1972.00	6.30
26	1.10	17.00	6.60
27	3.50	36.00	20.70
28	0.90	49.00	-
29	0.36	9.00	19.30
30	-	123.00	-
31	4.90	50.00	15.10
32	78.22	629.00	11.30
33	5.56	9.00	8.60
34	3.53	187.00	18.50
35	2.55	85.00	20.30
36	1.58	76.00	8.20
37	2.15	139.00	109.40
38	0.74	60.00	15.40
39	2.66	28.00	11.00
40	5.34	21.00	11.90
41	1.08	77.00	14.50
42	1.48	112.00	20.10
43	-	-	14.80

Ek tablo 5. Olguların FENa, FELi ve Distal K-Na değerleri

No	FENa %	FELi %	Distal K-Na %
1	0.41	4.99	38.37
2	0.52	44.73	-
3	0.05	1.25	76.36
4	0.17	7.24	76.81
5	0.59	20.06	-
6	0.25	7.18	28.41
7	0.07	1.84	82.41
8	0.01	1.73	90.91
9	0.63	3.31	17.69
10	0.06	0.05	65.38
11	0.46	8.51	22.62
12	0.02	2.22	80.56
13	0.02	4.69	64.71
14	0.17	2.51	45.00
15	0.00	1.33	97.92
16	0.10	1.59	52.31
17	0.09	-	66.67
18	2.22	10.58	8.74
19	0.10	1.00	62.11
20	0.03	1.21	81.25
21	0.47	2.21	16.75
22	0.36	2.12	22.64
23	0.93	6.18	17.77
24	1.15	9.42	24.62
25	6.41	18.56	28.49
26	0.95	1.92	34.45
27	0.55	10.24	39.23
28	0.27	-	30.19
29	0.23	21.34	28.21
30	0.28	2.72	36.97
31	0.32	1.47	27.46
32	0.51	16.41	43.90
33	0.79	53.02	40.00
34	1.07	6.94	29.41
35	0.29	12.69	28.81
36	0.48	11.85	30.49
37	0.92	38.34	39.36
38	0.27	3.37	65.00
39	0.65	2.87	18.59
40	0.45	3.16	44.17
41	0.30	1.41	32.07
42	4.58	20.56	24.21
43	0.36	1.07	30.74

TEZ ONAY SAYFASI

**TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Yrd.Doç.Dr.Metin Kaya Gürgöze' ait '**steroid duyarlı nefrotik sendromlu çocuklarda total vücut sıvı dağılımı ve ödem oluşumunda sodyumun rolü**' adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza