

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

**PROTEİNÜRİ İLE SEYREDEN BÖBREK
HASTALIKLARINDA AŞIRI YÜKSEK
HESAPLANAN KREATİNİN KLİRENSİNİN,
GLOMERÜL FİLTRASYON HIZINDA GERÇEK
BİR ARTIŞI TEMSİL EDİP ETMEDİĞİNİN VE
UZUN VADEDE BÖBREK FONKSİYONLARINA
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. MERVE TUTAL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2019

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

**PROTEİNÜRİ İLE SEYREDEN BÖBREK
HASTALIKLARINDA AŞIRI YÜKSEK
HESAPLANAN KREATİNİN KLİRENSİNİN,
GLOMERÜL FİLTRASYON HIZINDA GERÇEK
BİR ARTIŞI TEMSİL EDİP ETMEDİĞİNİN VE
UZUN VADEDE BÖBREK FONKSİYONLARINA
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. MERVE TUTAL

TEZ YÖNETİCİSİ: Prof. Dr. Alper Soylu

2018.KB.SAG.108 nolu araştırma DEU Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından
1509 sayı ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bizlerde emeği geçen başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat DUMAN'a olmak üzere, bizlerden teorik ve pratik anlamda bilgilerini esirgemeyen, iyi ve kötü günümüzde hep yanımda olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Tez konumun seçiminde, yürütülmesinde ve sonuçlanmasında çok değerli katkı ve desteğini gördüğüm Prof. Dr. Alper Soylu'ya,

Tez sürecimde istatistiksel verilerde katkısı olan Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı'ndan Ast. Dr. Ali Erkin KAHRAMAN'a

Hayatımın her döneminde yanımda olan, benden maddi ve manevi anlamda desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen babam Halil İbrahim TUTAL'a , annem Cemile TUTAL'a, kardeşim Burak TUTAL'a teşekkür ederim.

Dr. Merve TUTAL

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ŞEKİLLER.....	ii
TABLolar.....	iii
KISALTMALAR	iv
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
1.GİRİŞ ve AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. FONKSİYONEL RENAL ANATOMİ.....	5
2.1.1.Renal Yapı ve Fonksiyonunun Temel Birimi Nefron	6
2.1.2. Glomerül Yapısı	7
2.2. BÖBREK FONKSİYONLARINA GENEL BİR BAKIŞ	11
2.2.1.Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)	12
2.2.2. Klirens Kavramı	15
2.2.3. Renal Kan Akımı (RBF) Ölçümü	15
2.2.4. Glomerüler Filtrasyon Hızının (GFR) Ölçümü	16
2.2.4.1. Endojen belirteç olarak kreatinin	17
2.2.4.2. Endojen belirteç olarak sistatin C ve beta trace protein (BTP)	18
2.3. ÇOCUKLARDA PROTEİNÜRİ.....	18
2.3.1. Epidemiyoloji	19
2.3.2. Proteinüri Mekanizması.....	19
2.3.3. Etyoloji.....	19
2.3.3.1. Geçici (fonksiyonel) proteinüri	20
2.3.3.2. Ortostatik proteinüri	21
2.3.3.3. Persistan (sabit) Proteinüri	21
2.3.4. Proteinüri Hasar Mekanizması	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Çalışma Grubu	24
3.1.1. Çalışma dâhil etme kriterleri.....	24

3.1.2. Çalışma dışı bırakma kriterleri	25
3.2. Hasta Verilerinin Toplanması	25
3.3. Serum Sistatin C Ölçülmesi.....	26
3.3.1. Serum sistatin C ölçüm prensibi.....	26
3.3.2. Standartların hazırlığı:.....	27
3.3.3. Uygulama basamakları	28
3.4. İstatiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	47
7. KAYNAKLAR.....	49
8. EKLER	58
Ek 1: Etik Kurul Onayı	58
Ek 2: Olgu Rapor- Veri Kayıt Formu.....	60

ŞEKİLLER

Şekil 1. Böbrek, vertikal kesit.....	6
Şekil 2. Nefron ve toplayıcı kanal sistemi	7
Şekil 3. Glomerüler kapiller tübülün yapısı	8
Şekil 4. Glomerüler filtrasyon bariyerinin üç katmanının şematik gösterimi	9
Şekil 5. İdrar oluşumu	11
Şekil 6. Glomerüler basınç gradientleri	13
Şekil 7. Serum sistatin C standart grafiği.....	27
Şekil 8. Sistatin C standartlarının seri dilüsyon ile hazırlık şeması	28
Şekil 9. Hastaların biyopsi sonuçlarının gösterilmesi.....	30
Şekil 10. Başvuru anında hastaların ilaç kullanımlarının gösterilmesi	31
Şekil 11. Test anında hastaların ilaç kullanımların gösterilmesi	32
Şekil 12. İzlem süresince kreatinin klirensinin minimum, maksimum ve ortalama değerlerinin gösterilmesi	32
Şekil 13. Hiperfiltrasyon ile proteinüri ilişkisi	38
Şekil 14. Hastaların takipleri boyunca CCr seyrinin gösterilmesi.....	38

TABLolar

Tablo 1. Grupların demografik ve antropometrik verilerinin gösterilmesi	33
Tablo 2. Test anında grup 2 ile diğer grupların verilerinin karşılaştırılması	34
Tablo 3. Başvuru ve test anında klirens etki eden faktörlerin hiperfiltrasyon durumuna göre karşılaştırılması	35
Tablo 4. Başvuru ve test anında hiperfiltrasyonu olan grubun başvuru ve test anındaki kreatinin klirenslerinin karşılaştırılması	36
Tablo 5. Proteinüri düzeyleri ile kreatinin klirensi ortalamalarının karşılaştırılması.....	37
Tablo 6. Başvuru ve test anında hiperfiltrasyonu olan farklı serum albumin düzeyleri ile olan ilişkisinin karşılaştırılması	39
Tablo 7. Test anındaki serum albumin düzeyleri ile serum sistatin C düzeylerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 8. Başvuru ve test anında hiperfiltrasyonu olan hastalarının kreatinin klirensi ile klirens etki eden faktörlerin karşılaştırılması	40
Tablo 9. Hiperfiltrasyon olan hastalarda kreatinin klirensi ile antropometrik ölçümlerin ve ilaç kullanımının ilişkisinin karşılaştırılması	42

KISALTMALAR

ACEİ: Asetilkolinesteraz inhibitörü

ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan)

BAP: Bilimsel Araştırma Projeleri

VKİ: Vücut kitle indeksi

BTP: Beta trace protein

CCr: Creatinine Clearance (kreatinin klirensi)

COP: Colloid osmotic pressure (kolloid osmotik basıncı)

Cr-EDTA: Krom etilen diamin tetra asetik asit

CV: Varyasyon katsayısı

DTPA: Dietilen triamin penta asetik asit

eGFR: estimated glomerular filtration rate (tahmini glomerüler filtrasyon hızı)

eGFR_{cysC} : Cystatin C based estimated glomerular filtration rate (sistatin C temelli tahmini glomerüler filtrasyon hızı)

eGFR_{Scr} : Serum creatinine based estimated glomerular filtration rate (serum kreatinin temelli tahmini glomerüler filtrasyon hızı)

EIA: Enzim immunoassay

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay

GBM: Glomerüler bazal membran

GFR: Glomerular filtration rate (glomerüler filtrasyon hızı)

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

IGF: İnsüline benzer büyüme Faktörü

KB.: Kan basıncı

kDA: Kilo dalton

K_f: Glomerüler filtrasyon katsayısı

Maks.: Maksimum

MCP-1: Monosit kemoatraktan protein

mGFR : Measured glomerular filtration rate

Min.: Minimum

MMF: Mikofenolat mofetil

Nm: Nanometre

Ort.: Ortalama

Örn.: Örneğin

PAH: Paraaminohippürük asit

Pc: Kapsüler basınç

Per.: Persentil

P_G: Glomerüler hidrostatik basınç

Po: Onkotik basınç

RBF: Renal blood flow (renal kan akımı)

SD: Silt diyafram

SS.: Standart sapma

UP: Ultrafiltrasyon basıncı

UPr / Cr: idrar protein/ kreatinin oranı

VUR: Veziküloüretal reflü

ÖZET

Giriş: Proteinüri, altta yatan primer hastalığın bir bulgusu olmasının yanı sıra, nefronlara hasar veren başlıca bir etkindir. Ayrıca, hiperfiltrasyona ($CCr \geq 150$ ml/dk/1.73 m²), intraglomerüler ozmotik basıncı artırıp glomerüler hipertansiyona yol açarak da katkıda bulunmaktadır. Hiperfiltrasyon tayininde birçok yöntem geliştirilmiş olup klinikte en sık kullanılan kreatinin klirensidir (creatinine clearance, CCr). Fakat, birçok faktörden etkilebildiğinden glomerüler filtrasyon hızı (glomerular filtration rate, GFR) tayininde farklı endojen ve eksojen belirteçlerin kullanılması önerilmektedir.

Amaç: Proteinürisi olan hastalarda aşırı yüksek saptanan CCr'i değerlerinin, düşük serum kreatinin düzeyleri ile birlikte düşük serum albumin düzeylerinin oluşturduğu düşük glomerüler onkotik basıncın bir sonucu olduğunu gösterilmesi amaçlanmıştır. Ek olarak, kreatinininden daha güvenilir bir belirteç olan serum sistatin C düzeyleri ile de aşırı yüksek düzeylerin gerçeği yansıtip yansıtmadığının gösterilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından proteinüri nedeniyle takipli 3-18 yaş arası 71 hasta ile 10 kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Hastaların başvuru anında, 3., 6., 12. ayları ve izlem süresince yıllık değerleri ile Test anındaki antropometrik ölçümleri ile birlikte serum kreatinin, serum albumin, proteinüri miktarı ve CCr değerleri kaydedildi. Test anında, tüm hastalara serum sistatin C düzeyi bakılarak eGFR_{cysC} hesaplandı.

Bulgular: Çalışma grubu üçe ayrılmış olup, remisyonunda (grup 1) 52 (%73,2), atakta olan (grup 2) 8 (%11,2), izole proteinürisi olan (grup 3) 11 (%15,4) hasta ile 10 kontrol grubu hastası bulunmaktaydı. Grup 2'deki hastaların düşük serum kreatinin ortalamaları $0,3 \pm 0,3$ mg/dL, düşük serum albumin ortalamaları $2,3 \pm 0,7$ g/dL, yüksek proteinüri miktarları ortalamaları 173 ± 119 mg/m²/sa ve yüksek CCr ortalamaları 262 ± 128 ml/dk/1.73 m² diğer gruplardan anlamlı ölçüde farklılık göstermekte idi. Fakat serum sistatin C ve eGFR_{cysC} arasında anlamlı fark görülmedi. Aynı şekilde, test anında hiperfiltrasyonu olan hastaların olmayanlara göre kreatinin klirensleri (CCr) ve

proteinüri miktarları yüksek, serum kreatinin ve serum albumin düzeyleri düşük iken, sistatin C ve eGFR_{cysC} arasında anlamlı fark saptanmadı ($p<0,05$).

Sonuç: Proteinüri hiperfiltrasyonun hem nedeni hem de sonucudur. Hiperfiltrasyonu göstermek için pratikte en sık kullanılan CCr, birçok faktörden etkilenmektedir. Aşırı yüksek saptanan CCr, düşük serum albüminin düzeyinin oluşturduğu azalmış glomerül onkotik basıncın bir sonucudur. Bu hastalarda, kreatinin temelli eGFR ölçümündense gerçek GFR'ye en yakın sonuçlar veren serum sistatin C düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Proteinüri, hiperfiltrasyon, serum sistatin C

ABSTRACT

Investigation of the effect of excessively high dose creatinine clearance on proteinuria-induced kidney ratios to a real rate of glomerular filtration and long-term renal function

İntroduction: Proteinuria is a primary cause of underlying disease, as well as a major cause of damage to nephrons. In addition, hyperfiltration ($CCr \geq 150 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$) contributes to glomerular hypertension by increasing intraglomerular osmotic pressure. Many methods have been developed for the detection of hyperfiltration and it is the most commonly used creatinine clearance in the clinic. However, it is recommended to use different endogenous and exogenous markers in the determination of glomerular filtration rate (GFR) as creatinine clearance (CCr) may affect many factors.

Aim: It has been aimed to show that the excessively high CCr values in patients with proteinuria are a result of decreased serum creatinine levels due to increased tubular secretion and low glomerular oncotic pressure caused by decreased serum albumin levels. In addition, serum cystatin C levels, which is a more reliable marker than creatinine, were used to show whether excessive levels reflect the truth.

Methods: The study group consisted of 71 patients aged 3-18 years who were followed up by Dokuz Eylül University Department of Child Nephrology for proteinuria and control group consisting of 10 people. At admission, 3., 6., 12. months and annually mean values of serum creatinine, serum albumin, proteinuria levels and CCr were recorded. eGFRcysC was calculated by looking at serum cystatin C level in all patients at the time of study.

Results: The study group was divided into three groups, with remission (group 1) 52 (73.2%), with attack (group 2) 8 (11.2%), with isolated proteinuria (group 3) 11 (15.4%) patients 10 control group patients. The mean serum creatinine levels of patients in Group 2 were 0.3 ± 0.3 mg / dL, low serum albumin levels' average was 2.3 ± 0.7 g/dL, high proteinuria levels were found to be mean 173 ± 119 mg /m²/h and high CCr' ranged from 262 ± 128 ml /min /1.73 m² to other groups. However, no significant difference was observed between serum cystatin C and eGFRcysC. Likewise, CCr and proteinuria levels were higher, serum creatinine and serum albumin levels were lower in patients with hyperfiltration at the time of test, whereas cystatin C and eGFRcysC were not significantly different ($p < 0.05$).

Conclusion: Proteinuria is both a cause and a result of hyperfiltration. To demonstrate hyperfiltration, CCr, the most commonly used in practice, is affected by many factors. Extremely high CCr is a result of decreased glomerular oncotic pressure caused by low serum albumin levels. In these patients, it is recommended to measure the serum cystatin C level that gives the closest results to the actual GFR rather than the creatinine-based eGFR measurement.

Keywords: Proteinuria, hyperfiltration, serum cystatin C

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sağlıklı bir çocukta; $<4 \text{ mg/m}^2/\text{sa}$ ya da $<100 \text{ mg/m}^2/24 \text{ sa}$ olmak üzere idrarla protein kaybı görülür. Bu kayıp, nefrotik düzeyde olduğunda ise idrar ile protein atılımı $>40 \text{ mg/m}^2/\text{sa}$ ya da spot idrar protein/kreatinin oranı 2 mg/mg ($>200 \text{ mg/mmol}$)'dır (1).

Proteinüri, altta yatan primer hastalığın bir bulgusu olmasının yanı sıra, nefronlara hasar veren bir başka etken olarak da görülmektedir. Proteinüri, glomerüler hipertansiyona, intraglomerüler ozmotik basıncı artırarak ve hiperfiltrasyona yol açarak da katkıda bulunmaktadır.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), böbrek fonksiyonlarını gösteren en iyi yöntemdir. İnülin (moleküler ağırlık= 5200 Dalton) klirensi (plazma ya da idrar) ise altın standarttır (2). Fakat klinikte, plazmada ölçülebilen diğer belirteçler inülin klirensinin yerini almıştır (3). eGFR serum kreatinin veya sistatin C düzeyi ölçülerek hesaplanabilir; bu yöntemler klinik uygulamalarda sık olarak kullanılmaktadır (4).

Kreatinin temelli hesaplanan eGFR (24 saatlik idrarda kreatinin klirensi veya Schwartz metodu) hiperfiltrasyon varlığından ve hastanın kas kitesinden etkilenmektedir (5, 6). $\text{GFR} >150 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olduğunda hiperfiltrasyonun olduğu varsayılır. Fakat, GFR normal olduğunda da hiperfiltrasyon olabilir ya da olmayabilir. Hiperfiltrasyon varlığında eGFR'nin hesaplanmasında düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (sistatin C, beta trace protein, BTP) kullanılması önerilmektedir. Sistatin C, serum kreatinine göre hiperfiltrasyondan daha az etkilenmektedir. Çünkü, çok küçük molekül ağırlıklı bir madde olan kreatininin (moleküler ağırlık= 113 Dalton), küçük molekül ağırlıklı proteinlere (sistatin C 13 kDa, BTP 23-29 kDa) göre hiperfiltrasyondan daha fazla etkilenmektedir (7).

Literatürdeki çalışmalar (7), genellikle düşük ya da normal GFR'ye sahip hastalar üzerinde yapılmıştır. Kliniğimizde izlenen nefrotik düzeyde proteinürisi olan kimi hastalarda, kreatinin klirensi ile aşırı yüksek eGFR (üst sınırın iki katından yüksek) hesaplanmaktadır. Bu durum, gerçekten artmış bir GFR'nin mi, yoksa hiperfiltrasyona bağlı olarak artmış kreatinin atılımının mı bir göstergesi olduğunun araştırılması hedeflenmektedir.

Öte yandan, net filtrasyon basıncı da filtrasyonu etkileyen diğer bir faktördür. Net filtrasyon basıncı, filtrasyon membranına etki eden filtrasyonu kolaylaştıran veya engelleyen kolloid osmotik (onkotik) ve hidrostatik basınçların toplamı olarak tanımlanır ve aşağıdaki formül ile gösterilir:

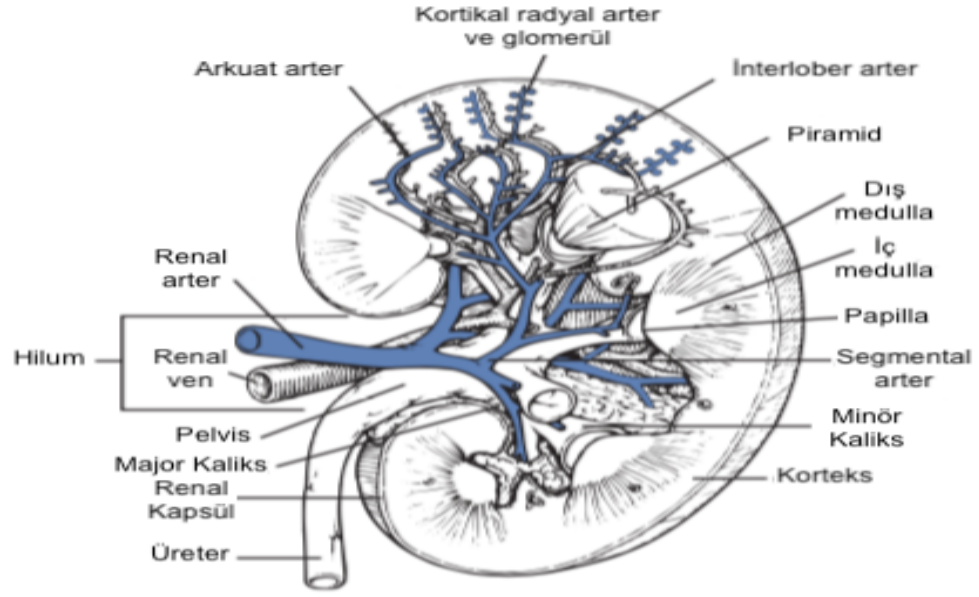
$$\text{Filtrasyon basıncı} = \text{Hidrostatik basınç} - \text{Onkotik basınç}$$

Onkotik basınç temel olarak serum albumin düzeyi ile ilişkilidir. Bu nedenle, proteinürik böbrek hastalıklarında, hipoalbuminemisinin varlığı filtrasyon basıncını ve GFR'yi artırıyor olabilir. Bu amaçla, proteinürisi olup hipoalbuminemisi olan ve olmayan hastaların kreatinin klirensinin karşılaştırılması da planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FONKSİYONEL RENAL ANATOMİ

Bir yetişkindeki her böbrek yaklaşık 150 gram ağırlığındadır ve kabaca yumru büyüklüğündedir. Böbrek ikiye kesildiğinde (Şekil 1), iki bölge görülür: korteks denen bir dış kısım ve medulla denen bir iç kısım. Korteks tipik olarak kırmızımsı kahverengi ve granüler bir görünüme sahiptir. Tüm glomerüller, kıvrımlı tübüller ve kortikal toplayıcı kanallar kortekste bulunur. Medulla, daha açık renklidir ve Henle kulpu, meduller toplayıcı kanallar ve medulla kan damarlarının paralel yapılanması sonucu oluşan çizgili bir görünüme sahiptir. Medulla, kortekse daha yakın olan bir dış medulla ve korteksten daha uzak olan bir iç medulla olarak da ayrılabilir (8).



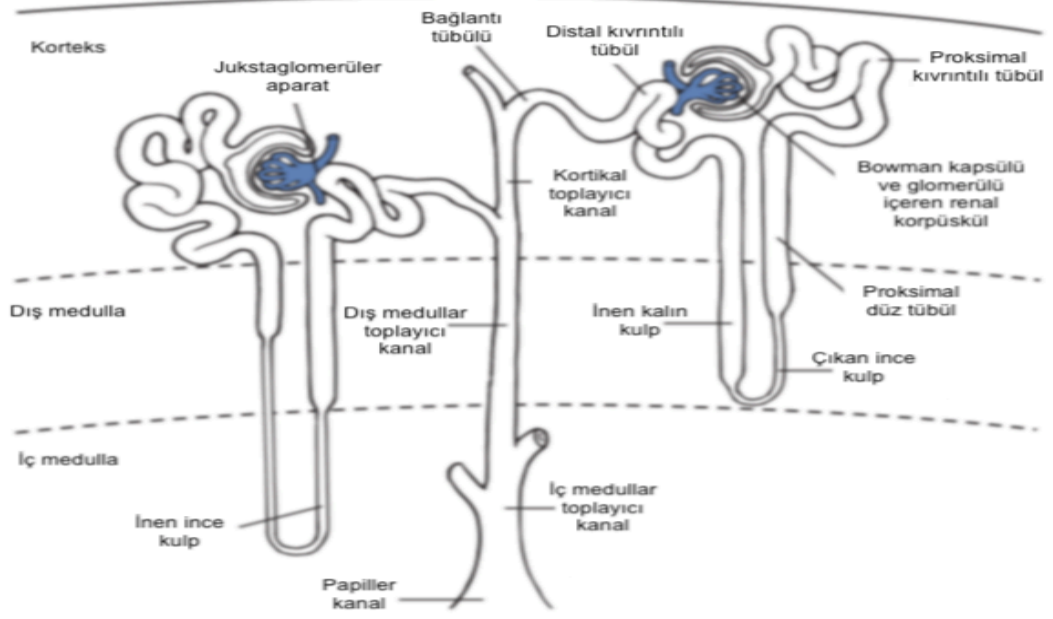
Şekil 1. Böbrek, vertikal kesit (9)

İnsan böbreği, genellikle sekiz ile on arasında bir dizi lobdan oluşmaktadır. Her lob, medüller dokudan oluşan bir piramidin yanı sıra tabanını örten ve kenarlarını kaplayan kortikal dokudan oluşur. Medüller piramidin ucu renal papillayı oluşturur. Her renal papilla idrarını minör kalikse boşaltır, minör kaliksler majör kaliks oluşturmak için birleşir ve idrar sonrasında renal pelvise doğru boşalır.

Peristaltik hareketler ile idrar mesaneye doğru iletilir ve orada saklanır. Her böbreğin medial yönünde, üreterin, kan damarlarının, sinirlerin ve lenfatik damarların böbreğe girdiği veya çıktığı hilum olarak adlandırılan bir bölge yer almaktadır (8).

2.1.1. Renal Yapı ve Fonksiyonunun Temel Birimi Nefron

İnsan böbreği, her biri bir renal korpus ve bir böbrek tübülünden oluşan yaklaşık bir milyon nefron içerir (Şekil 2). Renal korpus, Bowman kapsülü ile çevrili kapiller yumaklardan (glomerül) oluşur. Renal tübül birkaç bölüme ayrılmıştır. Glomerüle en yakın tübül parçası proksimal tübüldür. Proksimal kıvrımlı tübül ve proksimal düz tübül olarak ayrılır. Düz kısım, böbreğin yüzeyinden uzaklaşarak medulla doğru ilerler. Henle kulpu ise, proksimal düz tübül, ince inen kol ve kalın çıkan kolu içerir. Bağlantı tübülleri, bir sonraki segment olan kısa distal kıvrımlı tübülü, toplayıcı kanal sistemine bağlar (8).



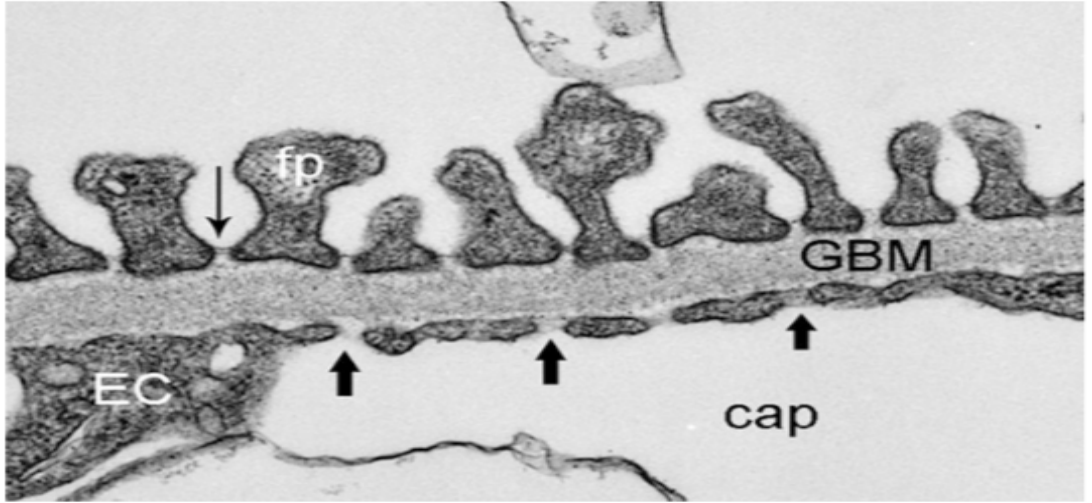
Şekil 2. Nefron ve toplayıcı kanal sistemi (solda uzun kulplu jukstaglomerüler nefron, sağda süperfizyel kortikal nefron) (10)

Birkaç nefron, dış medullar toplayıcı kanala giren kortikal toplayıcı kanal ile devamlılık gösterirken, iç medullada ise, iç medullar toplayıcı kanallar büyük papiller kanalı oluşturacak şekilde birleşirler. Toplayıcı kanallar, böbrek tübülleriyle aynı fonksiyonları gerçekleştirir, bu yüzden çoğu zaman nefronun parçası olarak kabul edilirler (8).

Üç nefron grubu bulunur. Korteksdeki glomerüllerinin bulunduğu yere göre ayırt edilir: süperfizyel, midkortikal ve jukstaglomeruler nefronlar. Glomerülleri medulla yanındaki kortekste bulunan jukstamedullar nefronlar, toplam nefronların sekizde birini oluşturmaktadırlar. Diğer nefron tiplerinden birçok durumda farklılık göstermektedirler (uzun bir Henle kulpu, düşük renin içeriği vb.) (Şekil 2) (8).

2.1.2. Glomerül Yapısı

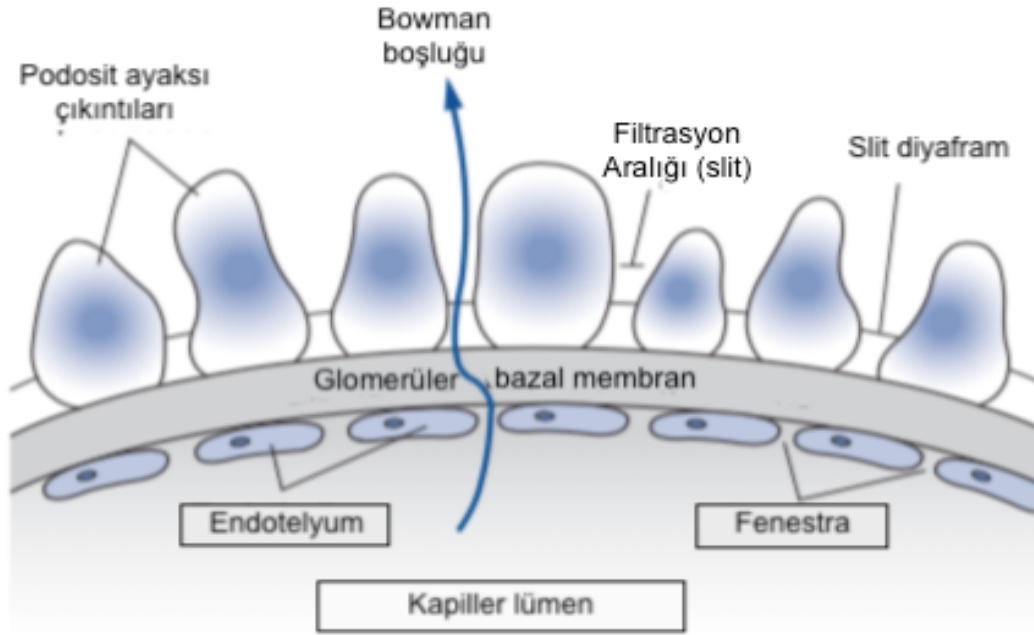
Glomerüler kapillerler özelleşmiş kan damarlarıdır. Tek katlı ince endotel hücrelerinden oluşurlar ve bu endotel hücreleri glomerüler bazal membran (GBM) tarafından sarılmıştır. Glomerüler, kapillerler mezangium adı verilen destek dokusuna tutunmuş olup tüm bu yapı glomerüler bazal membran tarafından sarılmıştır.



Şekil 3. Glomerüler kapiller tübülün yapısı Ayaksı çıkıntılar (fp), slit diyafram (ince ok işareti), glomerüler bazal membran (GBM), kapiller (cap), fenestralı endotel hücresi (kalın ok işareti) (11)

Bazal membranının dışında Bowman kapsülünün visseral yaprağı olarak da bilinen, podosit adı verilen epitel hücreleri yer alır. Podositler, mikrotübül bazlı hücresel uzantılara ve aktin bazlı birbirine kenetlenmiş sekonder çıkıntılara sahiptirler (12, 13). Matür podositlerin ayaksı çıkıntıları, slit diyafram (SD) olarak adlandırılan modifiye adherens bağlantı ile bağlanır. Glomerülogenez sırasında, kolumnar podositler, bazal tarafa doğru ilerler ve ilerledikçe SD'nin özelliklerini alarak sıkı bağlantılarla (tight junction) birleşirler (11).

Kapillerlerin duvarı iç taraftan dışa doğru sırası ile endotel hücresi, glomerüler bazal membran ve podosit katlarından oluşur. Bu yapı glomerüler filtrasyon membranı olarak bilinir.



Şekil 4. Glomerüler filtrasyon bariyerinin üç katmanının şematik gösterimi (endotel, bazal membran, podosit) (8)

Kapiller damarların içi tek sıralı endotel hücreleri ile döşeli olup bu hücreler büyük fenestralara (pencere) sahiptir. Endotel hücreleri sadece çift kat hücre zarından oluşacak kadar incedir ve fenestraları yaklaşık 50-100 nm boyutundadır. Endotel hücreleri yüzeyi kuvvetli negatif yüklü podokaliksin ve glikoproteinler ile kaplıdır.

Glomerül bazal membran, kapillerleri dıştan sarar. Sadece kapillerlerin mezangiumla ilişkili olan küçük bir kısmını açıkta bırakır. Bazal membranın elektron mikroskopisinde ayırt edilebilen üç katmanı vardır: Endotel hücresi tarafında lamina rara interna, ortada lamina densa ve en dışta (lateralde) epitel hücresi ile temasta olan lamina rara externa. Glomerül bazal membranının esas yapısını vücudun diğer yerlerindeki bazal membranlarda olduğu gibi tip 4 kollajen oluşturur. Ayrıca heparan sülfat, agrin ve perlekan gibi proteoglikanlar ile laminin de mevcuttur. Tüm bu proteoglikanlar GBM'nin kuvvetli negatif yüklü olmasına neden olurlar. Ayrıca, GBM'nin diğer bazal membranlardan önemli farklılıkları vardır. Diğer bazal membranlarda tip 4 kollajen, alfa 1 ve 2 subünitelerinden oluşurken, GBM alfa 3, 4 ve 5 subüniteleri içerir. Bu subünitelerin kodlandığı genlerdeki anormallikler Alport

Sendromu gibi bazı konjenital glomerüler hastalıklardan sorumludur.

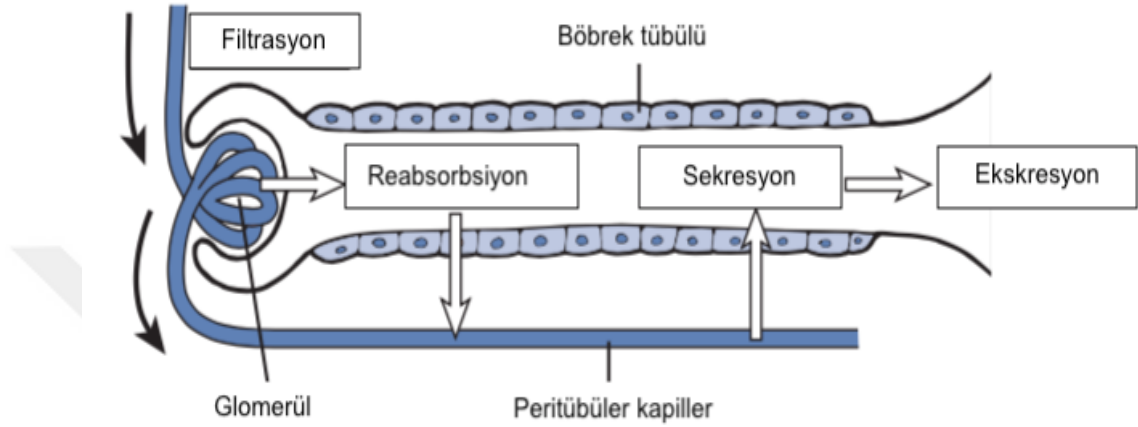
Bazal membranın dışında visseral epitel hücreleri ya da diğer adıyla podositler bulunur. Podositler polarize hücrelerdir. Yani bazal membran tarafına bakan yüzeyleri ve Bowman aralığına bakan yüzeyleri farklıdır. Podositler kapiller damarları dıştan bir örümcek gibi sararken komşu podositler birbirlerine iç içe geçmiş parmaklara benzer şekilde organize olmuşlardır. Komşu podositler arasında oluşan aralığa filtrasyon aralığı adı verilir ve 30-40 nm genişliğindedir. Bu filtrasyon aralıkları slit diyafram denilen proteinöz yapılarla örtülmüş durumdadır. Filtrasyon aralıklarının etkili alanı 14 nm² (3.7x3.7 nm) olup albumin 3,6 nm'lik çapıyla bu aralıktan ancak geçebilmektedir. Ancak idrarda çok az miktarda albumin bulunur. Bu da filtrasyon membranının her katmanının negatif yüklü olmasından kaynaklanmaktadır. Podositlerin yüzeyi podoendin ve podokaliksin gibi kuvvetli negatif yüklü kalın bir proteoglikan tabaka ile örtülüdür. Podositler, integrinler ve distroglikanlar denilen iki ayrı protein sistemi ile bazal membrana bağlanırlar. Bazal membranla temas eden ayaklı çıkıntılar hafifçe bazal membrana gömülüdürler. Hücre içi iskelet proteinleri olan aktin ve alfa aktinin ile bazal membran proteoglikanları, laminin 11, agrin ve kollajen birbirine bu proteinler yoluyla bağlanırlar. Bu bağlanmaya aracılık eden vinkulin, talin ve paxilin gibi aracı proteinler mevcuttur.

Filtrasyon membranını örten ve slit diyafram denilen proteinöz yapıların bileşiminde nefrin, podosin, P kadherin, FAT ve NEPH gibi proteinler bulunur. Bu proteinlerin mutasyona bağlı eksikliklerinde konjenital nefrotik sendromlar görülmektedir.

Mezangium; mezangial hücreler ve mezangial matriksten oluşur. Mezangial hücreler poligonal şekilli olup hücre uzantıları mezangial köşelere uzanır. Kontraktil özellik de gösteren bu hücreler hem mezangial matriksi sentezler hem de sitokinlere yanıt vererek fagositik özellikler gösterir. Mezangial matriks; kollojen, extraselüler matriks proteinleri ve bazı glikoproteinleri de içeren karışık yapıya sahiptir, mezangial hücreler arasını doldurur (14).

2.2. BÖBREK FONKSİYONLARINA GENEL BİR BAKIŞ

İdrarın oluşumunda üç süreç vardır: glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorpsiyon ve tübüler sekresyon (Şekil 5).



Şekil 5. İdrar oluşumu (8)

Glomerüler filtrasyon, glomerüldeki plazmanın ultrafiltrasyonunu içerir. Filtrat, Bowman kapsülünün idrar boşluğu içinde toplanır ve daha sonra bileşimini ve hacmini değiştirerek tüp lümeninden aşağı doğru akar.

Tübüler reabsorpsiyon, tübüler idrardan bazı maddelerin transportunu içerir. Bu maddeler daha sonra böbrek tübülleri çevreleyen kapillerlere geri döndürülür. Reabsorbe edilen maddeler birçok önemli iyonları (örn. Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} , Cl^- , HCO_3^- , fosfat), suyu, önemli metabolitleri (örn., glukoz, amino asitler) ve hatta bazı atık ürünlerini de (örn. üre, ürik asit) içermektedir.

Tübüler sekresyon, maddelerin tübüler idrara aktarılmasını olarak ifade edilmektedir. Örneğin, pek çok organik anyon ve katyon tübüllerin epiteli tarafından tübüller çevreleyen kan akınımına emilerek tübüler idrara aktarılır. Bazı maddeler (örn., H^+ , amonyak) tübüler hücrelerde üretilir ve tübüler idrara sekrete edilir. Geri emilim ve sekresyon, tübüler idrara doğru gerçekleşir. Tübüler transport (geri emilim, salgılama), belirli maddelere ve koşullara bağlı olarak aktif veya pasif olabilir.

Ekskresyon idrar yoluyla atılma anlamına gelir. Genel olarak, atılan miktar aşağıdaki denklemle ifade edilir.

$$\text{Ekskresyon} = \text{Filtreleme} - \text{Geri emilim} + \text{Sekresyon}$$

Böbreklerin fonksiyonel durumu, renal klirens kavramına dayanan birkaç test ile değerlendirilebilir. Bu testler glomerüler filtrasyon oranları, renal kan akımı ve tübüler reabsorpsiyon veya çeşitli maddelerin sekresyonunu ölçmektedir. Glomerüler filtrasyon oranının ölçümü gibi bu testlerin bazıları, böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için rutin olarak kullanılmaktadır (8).

2.2.1. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)

Serum kreatinin ve kan üre azotu, ilk değerlendirmede en çok kullanılan testler olmakla birlikte böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde tek başına yeterli değildir. GFR tayini, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde halen en iyi gösterge olarak kabul edilmektedir (15).

GFR bilgilerimiz böbrek hemodinamiği değerlendirilmesi ve glomerüler fizyolojideki ilerleme ile birlikte değişmektedir. Klasik glomerüler filtrasyon kavramı, Ludwig'in filtrasyon teorisinden kaynaklanmaktadır. Bu teoride, su ve solütler, filtrelemeyi destekleyen bir hidrostatik basınç farkı nedeniyle glomerüler filtrasyon bariyerini geçmektedir (16). Temel ve yaygın olarak kabul edilen bu teori rafa kaldırılarak, ekskresyon için primer mekanizma olan tübüler sekresyon öne çıkarılmıştır (17).

Glomerüler filtrasyon sırasında, suyun ve solüt maddelerin hareketi, glomerüler kılcallar (PG) içindeki hidrostatik basıncın, onkotik basınç (Po) ve kapsüler basınç (Pc) toplamını aşmasını ile gerçekleşir. Bowman kapsülünde mevcut basınç ise yaklaşık olarak interstisyel basınca eşittir. Kapiller boyunca, hidrostatik basınç azaldıkça ve plazma onkotik basıncı arttıkça, bir noktada net ultrafiltrasyon basıncı sağlanır ve bir filtrasyon dengesi elde edilir. Bu hidrostatik sıfır noktası, efferent arteriolün proksimal kısmında, maksimal GFR'yi ve peritübüler kılcal damarlarda maksimal reabsorpsiyonu sağlayacak şekilde oluşur (18, 19). Filtrasyon dengesi, ilke olarak, glomerüler dolaşımın devam ettiği ve Bowman kapsülünün serbest sıvı içerdiği sürece

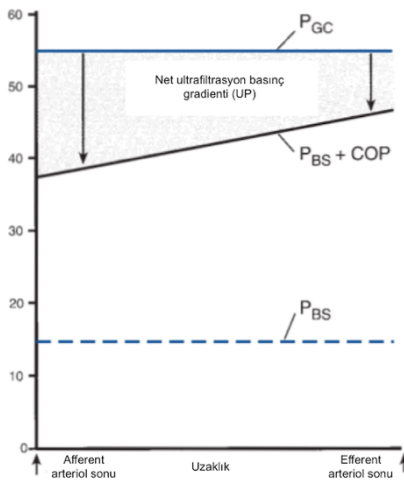
sürdürülecektir.

Glomerüler filtrasyon hızına etki eden faktörler aşağıdaki formülle özetlenebilir:

$$GFR = K_f \times UP = K_f \times (P_{GC} - P_{BS} - COP)$$

Glomerüler filtrasyon katsayısı: K_f Net ultrafiltrasyon basıncı: UP , Glomerüler kapiller hidrostatik basınç: P_{GC} , Bowman kapsülü hidrostatik basıncı: P_{BS} , Kolloid osmotik basıncı: COP

Glomerüler filtrasyon katsayısı (K_f), hem sıvı geçirgenliğine ve glomerüler filtrasyon bariyerinin yüzey alanına bağlıdır. Kronik böbrek hastalığında, glomerüllerin işlevi kaybolur ve bu da filtrasyon için mevcut yüzey alanının azalmasına ve böylece GFR'nin düşmesine neden olur. Akut olarak, çeşitli ilaç ve hormonların glomerüler K_f 'yi değiştirdiği ve dolayısıyla GFR'yi değiştirdiği görülmektedir, ancak mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.



Şekil 6. Glomerüler basınç gradiyentleri

Glomerüler kılcalda, glomerüler hidrostatik basınç (P_{GC}) (üst çizgi) yüksektir ve zamanla hafifçe azalır. Alt çizgi, Bowman kapsülünde hidrostatik basıncı temsil (P_{BS}) eder. Orta çizgi, P_{BS} ve glomerüler kapiller kolloid ozmotik basıncın (COP) toplamıdır. P_{GC} ve $P_{BS} + COP$ arasındaki fark, net ultrafiltrasyon basıncı gradyanına (UP) eşittir.

Filtrasyon tüm kılcal boyunca gerçekleşir. K_f , kılcal damar uzunluğu boyunca sabittir, filtrasyon oranı, aferent arteriolar ucunda en yüksek ve glomerülün efferent arteriolar ucunda en düşük olacaktır (8).

Glomerüler kapiler hidrostatik basınç (P_{GC}) filtrasyon için itici güçtür; bu, arteriyel kan basıncına ve periferik kan damarlarının direncine bağlıdır. Otoregülasyondan

dolayı, arteriyel kan basıncı 80 ila 180 mmHg arasında değiştiğinde P_{GC} ve GFR nispeten sabit değerlerde tutulur. Bununla birlikte, 80 mm Hg'lik bir basınç altında, P_{GC} ve GFR azalır ve GFR, yaklaşık 40 ila 50 mm Hg'lik bir kan basıncında durur. Hemorajik veya kardiyojenik şokun klasik belirtilerinden biri, yetersiz P_{GC} ve GFR'nin bir sonucu olan idrar çıkışının olmamasıdır.

Normal olarak, böbrekler geçen plazmanın yaklaşık %20'si glomerül içinden süzülür. Bu yüzdeye filtrasyon fraksiyonu denir. Filtrasyon fraksiyonundaki değişiklikler, afferent veya efferent arteriollerin vazokonstriksiyon veya dilatasyonundan kaynaklanır. Filtrasyon fraksiyonundaki bir artış, glomerülden çıkan kanın protein konsantrasyonunu artıracak ve dolayısıyla peritübüler kılcal damarlardaki kolloid ozmotik basıncı arttıracaktır.

Bowman kapsülünde hidrostatik basınç (P_{BS}), glomerüler filtratın girişine ve bu sıvının tübül ile çıkarılma oranına bağlıdır. Bu basınç filtrasyona karşıdır. Ayrıca akışkan hareketi için tübül lümenine itici güç de sağlamaktadır. İdrar yolunun herhangi bir yerinde, örneğin taş veya üreter tıkanıklığı nedeniyle tıkanıklık varsa, o zaman bloğun üst kısmındaki basınç artmakta ve sonuç olarak GFR düşmektedir.

Kolloid ozmotik basıncı (COP) glomerüler filtrelemeye karşı hareket etmektedir. Plazma proteinlerinin dilue edilmesi (örneğin, büyük hacimde izotonik salinin intravenöz infüzyonu ile) plazma COP'unu düşürmekte ve GFR'de bir artışa yol açmaktadır. Glomerüler kan akımı da GFR üzerinde önemli etkilere sahiptir ve glomerüler kapiller boyunca COP profilini değiştirmektedir. Glomerüler kapiler kan akımının azalması, COP'da glomerülün uzunluğu boyunca erken bir yükselmeye yol açacaktır. Sonuç olarak, filtrasyon yakında sona erecek ve GFR düşük olacaktır (8).

Yüksek glomerüler filtrasyon hızına sebep olan faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir,

1. Glomerüllerde filtrasyon katsayısı alışılmadık derecede yüksektir. Diğer kılcallarla karşılaştırıldığında, glomerüler kılcallar birim yüzey alanı başına daha fazla gözeneğe sahip gibi davranır ve böylece yüksek sıvı geçirgenliğine ulaşırlar.

2. Kapiller hidrostatik basınç, glomerüllerde diğer kılcallardan daha yüksektir.
3. Yüksek renal kan akımı oranı, kolloid ozmotik basıncındaki artışı sınırlayarak yüksek bir GFR'nin sürdürülmesine neden olur ve böylece glomerüler kılcal damarlar boyunca filtrasyon yapılmasını sağlar.

Özetle, glomerüler filtrasyon, glomerüler kapillerdeki kanın büyük gözenekli bir yüzeye maruz kalması ve yüksek bir transmural basınç gradyanının var olması nedeniyle yüksektir (8).

2.2.2. Klirens Kavramı

X maddesinin renal klirensi, belirli bir zaman periyodunda (C_x ; ml/dk) böbrekler tarafından X maddesinin “temizlendiği” plazma hacmidir. “Klirens” terimi, fizyolojik ve patofizyolojik koşullar altında çeşitli maddelerin renal tutulumunun matematiksel bir tanımını gerektirir ve böylelikle GFR ve renal kan akımı (RBF) gibi böbreğin fonksiyonel özelliklerini ölçmek için kullanılır (20, 21). Klirens, bir oran (ml/dk) olup vücut ağırlığı, böbrek ağırlığı ya da vücut yüzey alanına göre düzeltilmiş olarak ifade edilmektedir. Özellikle bu düzeltmeler pediatrik hastalarda vazgeçilmezdir. Herhangi bir maddenin renal klirensi glomerüler filtrasyondan ve aşağıdaki durumların kombinasyonundan kaynaklanır: tübüler sekresyon, tübüler reabsorpsiyon ve intrarenal metabolizma.

$$C_x = (U_x * V) / P_x$$

U_x ve P_x , idrarda X ve X'in konsantrasyonlarıdır (mg/ml), ve V (ml/dk) idrar akışıdır. Böylece, C_x ml / dak olarak ifade edilir (11).

2.2.3. Renal Kan Akımı (RBF) Ölçümü

Böbreklerden tek geçişte tamamen temizlenen bir plazma maddesi renal kan akımının belirteci olarak kullanılabilir. Normalde insan vücudunda bulunmayan bir organik asit olan paraaminohippürik asit (PAH), intravenöz olarak verildiğinde düşük konsantrasyonda kalır (<12 mg/dL) ve PAH klirensi tahmini RBF'yi göstermekte kullanılmaktadır (22, 23).

Konvansiyonel olarak PAH infüzyonu sırasında periyodik olarak plazma ve idrar örnekleri alınmakta olup, 131I etiketli PAH kullanılarak yapılan tek bir enjeksiyon

tekniki daha pratiktir. Doppler ultrasonografi ile RBF'nin dolaylı olarak değerlendirilmesi klinik uygulamada daha sıklıkla kullanılmaktadır. Benzer şekilde, doppler RBF problemleri, deneysel çalışmalarda basınç ve akışı değerlendirmeye ek olarak intraglomerüler basınç ölçümü için renal artere yerleştirilmektedirler (18).

2.2.4. Glomerüler Filtrasyon Hızının (GFR) Ölçümü

Klinikte klirensi belirlemede en sık kullanılan yöntem glomerüler filtrasyon hızının ölçümüdür. Renal klirens tüm nefronların performansını kümülatif olarak gösterirken, tek böbrek ve tek nefron GFR'sinin ölçümünde deneysel ölçüm teknikleri kullanılmaktadır.

Bir maddenin GFR'yi doğru olarak ölçebilmesi için, Homer Smith tarafından tanımlanan bir dizi kritere uyması gerekir. Bunlar, söz konusu madde böbreklerden serbetçe süzülmesi, tübüller tarafından ne sekrete edilmeli ne de emilmeli, nonefektif ya da toksik olmamalı, ekstrarenal alanda ne temizlenmeli ne de metabolize edilmeli, böbrek içinde ne sentez edilmeli ne depolanmalı ne de metabolize edilmeli, plazma proteinlerine bağlanmayıp plazma düzeyi sabit kalmalı ve plazma içinde çözelti içindeki miktardan bağımsız olarak sabit bir hızla temizlenmelidir (11).

GFR tayini için altın standart inülin klirensi yöntemidir (24). İnülin küçük, inert bir polisakkarittir, 32 fruktoz molekülü içeren bir fruktoz polimeridir, molekül ağırlığı 5.7 KDa'dır ve yukarıda belirtilen tüm kriterleri karşılar. Geleneksel olarak, GFR, periyodik kan ve idrar örnekleme ile inülinin sabit bir intravenöz infüzyonunu takiben ölçülmüştür. Bu yöntem şu anda klinik pratikte kullanılmamaktadır, ancak bir araştırma aracı olarak hala değeri vardır (22, 25).

Inülinin insanlar üzerinde kullanılmaması ve maliyetli olması klinik kullanımını başlıca sınırlayan faktörlerdir. Bu nedenle, inülin, diğer tüm yöntemlerin test edilebildiği ve karşılaştırılabildiği altın standart validasyon aracı olarak işlev görmektedir.

Radyoaktif (³H) işaretli inülin, kemirgenlerdeki deneysel çalışmalarda tek nefron GFR' nin (SNGFR) doğrudan ölçümü için mevcut tek yöntemdir. İnsanlarda kullanılan minimum radyasyon maruziyetine neden olan radyoaktif işaretli inüline eşdeğer madde ¹²⁵I-iothalamattır, diğer maddeler ile karşılaştırılabilecek düzeyde doğru sonuçlar

verdiği gösterilmiştir (26–28). Bununla birlikte, tıpta kullanılan radyoaktif izotoplara erişimin zor olması bu yöntemlerin kullanımını sınırlandırmaktadır. ⁵¹Cr-EDTA, ⁹⁹Tc-DTPA, ¹²⁵I-iothalamate ve iohexol gibi ekzojen belirteçlerin renal klirensine dayanan yöntemler etkindir, ancak klinik kullanım için pratik bir değildirler (11).

2.2.4.1. Endojen belirteç olarak kreatinin

Serum kreatinin gibi endojen belirteçleri kullanan yöntemler klinik uygulamada en yaygın kullanılanlardır. Kreatinin, kreatin ve fosfokreatin metabolizmasından kaynaklanan küçük bir (113 Da) moleküldür, üretilerek idrarda kas kütlesine orantılı bir şekilde sabit bir hızda ($20 \pm 5\text{mg/kg/gün}$) atılır. Serum kreatinin, proteinlere bağlı değildir, serbestçe filtrelendir ve proksimal tübül tarafından aktif olarak da salgılanır. Kreatinin, tübüler sekresyonu normal erişkinlerde %16'ya kadar çıkmaktadır, ancak düşük GFR 'lerde %92'ye kadar artmaktadır, bu nedenle GFR'nin kreatinin klirensi ile değerlendirildiğinde aşırı yüksek elde edilmesi GFR <40 ml/dk olan hastalarda dikkate değerdir (29).

GFR'nin bir belirteci olan kreatininin bir başka kısıtlaması da kas kütlesine bağımlı olmasıdır, bu da kronik malnütrisyon, malignite, karaciğer, kalp veya nörolojik hastalık gibi kas kütlesi azalmış hastalarda anlamlı olmadığını ortaya koymaktadır. Bu kısıtlama aynı zamanda sağlıklı çocuklarla da ilgilidir, çünkü kas kütlesi büyüme ve gelişmeyle birlikte değişmektedir. Aynı zamanda postpubertal dönemde cinsiyetler arasında farklılıklar oluşturmaktadır. Kreatinin klirensinin ölçülmesi, belirli bir zamanda idrar toplanmasını gerektirir, bu da küçük çocuklarda ve ayaktan tedavi görenlerde hem zor hem de pratik olmayan bir yöntemdir. Serum kreatinin, toplumsal araştırmalarda ve normal kas kitlesi olduğu kabul edilen bireysel hastalarda böbrek fonksiyonunun uzun süreli takibi için yararlı olabilmektedir. Mevcut serum kreatinin analizleri için kullanılan enzimatik veya kütle spektrometresi ve standartlaştırılmış değerler, daha önce kullanılan kolorimetrik ölçümlerden yaklaşık %25 daha düşüktür (11).

Serum kreatinin ve boya dayalı pediatrik tahmini GFR ölçümleri büyük ölçüde doğru ve klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Hesaplanan GFR'yi standart bir yetişkin yüzey alanına göre modifiye eden ve enzimatik kreatinin analizi

dikkate alınarak güncellenen tahmini GFR'nin hesaplanması için en çok kullanılan ve önerilen yöntem Schwartz denklemidir (30).

Kreatinin klirensi (ml/dk/1.73 m²) = k x boy (cm) / plazma kreatinin (mg/dL);

K sabiti = 0.413.

2.2.4.2. Endojen belirteç olarak sistatin C ve beta trace protein (BTP)

Çoğu doku tarafından salgılanan, serbestçe süzülen ve tübüllerde neredeyse tamamen yıkılan endojen küçük moleküler ağırlıklı bir protein olan plazma sistatin C, GFR'nin bir belirteci olarak kullanılmakta olup çocuklar da dâhil olmak üzere büyük çalışmalarda metaanalizlerle güvenilirliği kanıtlanmıştır (4, 31). Genel olarak tahmini GFR'yi belirlemede serum kreatinin kadar etkin ve GFR'ın 75 ml / dk' dan daha düşük olduğu durumlarda ise (kreatininin tübüler sekresyon yüzdesi arttığından) daha doğru olduğu sonuçlar ortaya koyduğu düşünülmektedir (4, 31–33).

Sistatin C kullanımı için temel dezavantaj, referans değerlerinin standardizasyonunun sağlanamaması (33) ve maliyeti yüksek olmasıdır. Beta-trace protein, boyut, cinsiyet veya kas kütlesinden bağımsız endojen düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Gebe kadınlar ve yenidoğanlarda umut verici potansiyel bir GFR belirteci olarak kabul edilir (34).

2.3. ÇOCUKLARDA PROTEİNÜRİ

İdrarda protein varlığı çocuklarda yaygın bir laboratuvar bulgusudur ve genellikle benign olmasına rağmen, altta yatan ciddi renal ya da sistemik bir hastalığın belirteci olabilir (1, 35, 36). Proteinüri, hematüri ile birlikte olduğunda, klinik olarak anlamlı böbrek hastalığı olma olasılığı daha yüksektir (35, 36). Ayrıca, proteinüri, çocuklarda nonglomerüler veya glomerüler kronik böbrek hastalığına ilerlemesinde bağımsız bir risk faktörüdür (37–42).

Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı çalışmasında, yüksek idrar proteinin kreatinin (U_{Pr}/Cr) oranı (nonglomerüler hastalığı olan hastalarda 2'den fazla ve glomerüler hastalığı olan hastalarda 0.5' den fazla) , persistan proteinürili hastaların kronik hastalığa ilerleyişinin iyi bir göstergesi olduğunu gösterilmiştir (42).

2.3.1. Epidemiyoloji

Proteinüri, okul çağındaki çocuklarda rutin idrar tetkikinde %10'unda saptanmakta iken, bu oran tekrarlanan testlerle %0.1'e düşmektedir (43). Prevalansı yaşla, ergenlik döneminde pik yaparken, kızlarda erkeklerden daha yüksektir (44).

2.3.2. Proteinüri Mekanizması

Proteinüri mekanizmaları glomerüler, tübüler, sekretuar veya taşma olarak sınıflandırılabilir (35, 36, 45, 46).

Glomerüler proteinüri, glomerüler kılcal duvar boyunca makromoleküllerin, özellikle albuminin artan filtrasyonuna bağlıdır. Bu, membranın yapısal kusurları, negatif yüklerinin kaybı veya immün komplekslerin doğrudan hasarı nedeniyle glomerüler bazal membranının artan geçirgenliğinin bir sonucu olabilir (35, 36, 45). Glomerüler proteinüri, azalan sayıda fonksiyonel nefronun, kalan glomerüllerden artmış protein difüzyonuna yol açması durumunda da ortaya çıkabilir.

Tübüler proteinüri, proksimal tübüller tarafından bozulmuş reabsorbsiyon nedeniyle normal filtrasyona sahip düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin artan bir atılımı olduğunda ortaya çıkar (45).

Sekretuar proteinüri, tübüllerdeki belirli proteinlerin, özellikle de interstisyel nefritte Tamm-Horsfall proteinlerinin fazla sentezlenmesinden kaynaklanır.

Taşma (overflow) proteinürisi, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin plazma konsantrasyonlarının, tübüllerde reabsorbsiyon kapasitesini aştığı zaman ortaya çıkar.

2.3.3. Etiyoloji (35)

- Geçici (fonksiyonel, transiyent) proteinüri
 - İdiyopatik
 - Mevcut hastalık ile ilişkili (ateş, nöbet vb.)
 - Mevcut hastalık ile ilişkisiz (egzersiz, stres, dehidratasyon, soğuğa maruziyet vb.)
- Ortostatik proteinüri
- Persistan (sabit) proteinüri

- Glomerüler
 - Adaptasyon (hiperfiltrasyon) ve nefron kaybı (reflü, VUR'a sekonder reflü nefropatisi vb.)
 - Alport sendromu
 - Kollajen vasküler hastalıklar veya vaskülitler: Henoch-Schönlein purpura, sistemik lupus eritematosus
 - Diyabetes mellitus
 - Glomerulopati: konjenital nefrotik sendrom, fokal segmental glomeruloskleroz, immünglobulin A nefropatisi, membranoproliferatif glomerulonefrit, mezengial proliferatif glomerulonefrit, minimal lezyon hastalığı
 - Enfeksiyonlar: A grubu β hemolitik streptokok enfeksiyonu, viral enfeksiyonlar (hepatit B ve C, HIV, enfeksiyöz mononükleoz), diğer enfeksiyonlar (malarya, sifiliz)
 - Maligniteler (lenfoma, solid tümörler)
 - Toksinler (cıva)
- Tübülointerstisyel
 - Akut tübüler nekroz: aminoglikosidler, amfoterisin B, sisplatin, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, radyokontrast madde
 - Akut tübülointerstitiyel nefrit: nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, penisilin, sefalosporin, kinolon, sulfonamidler, simetidin, allopurinol
 - Polikistik böbrek hastalıkları
 - Proksimal renal tübüler asidoz: Fanconi sendromu (global proksimal tübüler disfonksiyon), sistinozis, Lowe sendromu, galaktozemi, Wilson hastalığı
 - Piyelonefritler
 - Toksinler (kurşun, bakır, cıva)

2.3.3.1. Geçici (fonksiyonel) proteinüri

Geçici (fonksiyonel) proteinüri, mevcut faktör ortadan kaldırıldığında veya giderildiğinde geriler. Mevcut medikal durum (örn. ateş, nöbet) veya egzersiz, stres,

dehidratasyon veya soğuk maruz kalma gibi başka bir tetikleyici ile ortaya çıkabilir. Aynı zamanda idiyopatik de olabilir.

2.3.3.2. Ortostatik proteinüri

Ortostatik proteinüri, özellikle ergen erkeklerde en yaygın görülen proteinüri nedenidir (35, 47, 48). Klinik anlamlılığı olmayan benign bir durumdur (35, 48). Tanı, hastanın tüm gece supin pozisyonunda kaldıktan sonra alınan sabah ilk idrarında normal protein atılımı (örneğin, negatif dipstick test ya da U_{Pr}/Cr oranı 0.2' den az olan) saptanıp en az dört ya da altı saat ayakta durduktan sonra alınan idrarındaki protein atılımının artmasıyla (örneğin, pozitif dipstick test ya da U_{Pr}/Cr oranının 0.2'den daha fazla) konmaktadır (1, 35, 36). Ortostatik proteinüri nedeni açık değildir, fakat, sol renal venin anatomik olarak basısı buna sebep olabildiği söylenmektedir.

2.3.3.3. Persistan (sabit) Proteinüri

Persistan proteinüri tübülointerstisyel veya daha sık olarak glomerüler olabilir (1, 35, 36). Albumin ve idrardaki immünoglobulin G glomerüler hastalıklar için genel göstergelerdir. Glomerüler hastalıklar nefrotik ve / veya nefritik özelliklerine sahip olabilir ve bu özellikler ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir.

Nefrotik sendrom ağır proteinüri ($1.000 \text{ mg/m}^2\text{mg}$ veya $U_{Pr}/Cr > 2$), ödem, hipoalbuminemi ($< 2.5 \text{ g/dL}$) ve hiperlipidemi ile karakterizedir (49). Nefritik sendrom özellikleri arasında hematüri, hipertansiyon, oligüri ve eritrosit, lökosit ve hücrel atıklar gibi idrar sedimentleri yer alır.

Tübülointerstisyel hastalıklar genellikle düşük moleküler ağırlıklı proteinleri içerir. Renal tübüler bozukluklarla ilişkili proteinüri genellikle hafiftir. Tübüler proteinüride altta yatan hastalık genellikle proteinüriden önce saptanır (50).

2.3.4. Proteinüri Hasar Mekanizması

Proteinüri, altta yatan primer hastalığın bir bulgusu olmasının yanı sıra, nefronlara hasar veren bir başka etken olarak da görülmektedir. Tarihsel olarak bakıldığında; 1978 yılında Cameron ve arkadaşlarının nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastaların prognozunun, proteinürisi olmayanlara göre belirgin kötü olduğunu

göstermesi, yine benzer sonuçların mezengiokapiller (51) ve membranöz glomerülonefritli (52) hastalarda da rapor edilmesi, proteinüri ve renal hasar arasındaki ilişkinin ilk kanıtlarıdır.

Takip eden dönemde, nefron kaybını karşılamak için sağlam nefron başına düşen glomerüler filtrasyon hızının (GFR) artırılmasının ve buna bağlı gelişen glomerüler hipertansiyonun, zaman içinde altta yatan hastalık ortadan kalksa bile, sağlam nefronlarda da hasar oluşmasına yol açtığı (53) ve protein ultrafiltrasyonuna yol açtığı iddia edilmiştir (54).

Günümüzde glomerüler hasarın temelinde artmış intraglomerüler basıncın ve eşlik eden inflamasyonun rolü açık olarak bilinmektedir. İntraglomerüler basınç artışı, esas olarak üç ana sebepten kaynaklanmaktadır; var olan nefron kaybını karşılamak amacıyla kompensatuvar olarak, diabetes mellitusta olduğu gibi renal vazodilatasyonunun sonucu olarak ya da glomerüler hastalık sonucu geçirgenliğin bozulması ile glomerüler filtrasyon hızının azalmasına karşı düzeltici bir tepki olarak ortaya çıkabilir. Artan basınç, direkt mekanik etki ile endotel hücre hasarına, mezengial hücreler üzerinde yarattığı baskı ile de inflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasına yol açar. İnflamasyon ise zaten var olan hasarın artmasına sebep olur ve bu iki etken kısır döngü ile birbirlerine bağlanırlar. Proteinüri ise bu iki etkenin hem sonucu hem de sebebi olabilmektedir.

Sonuç olarak, günümüzde; proteinürinin eşlik ettiği glomerülopatilerde, glomerüler kapiler bariyer üzerinden gerçekleşmekte olan anormal protein trafiğinin hastalığın bir parçası olmasının yanı sıra intrinsik bir toksisiteye yol açtığı ve hastalığın ilerlemesine doğrudan katkısı olduğu kabul edilmektedir. Proteinürinin bu etkisi, esas olarak varolan inflamasyonu artırmasından kaynaklanmaktadır. Atılan protein miktarı ile tübülointerstisiyel infiltrattaki inflamatuvar hücre ve özellikle T lenfosit miktarı arasında ilişki gösterilebilir (55). Özellikle T lenfosit miktarı, böbrek fonksiyon kaybının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Proteinürinin tübülointerstisiyel hasarı artırmasına yol açan birden fazla mekanizma var gibi gözükmektedir. Bu mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir:

- Uzun süre ve fazla miktarda protein geri Emilimi proksimal hücre fonksiyonunu bozmakta ve lizozomal enzim kaçığına yol açmaktadır (56).

- Albumin geri Emilimi sırasında albumin ile birlikte yağ asitleri de emilmekte, bu yağ asitleri kapiler duvarlarda ve interstisiyumda birikerek kemoatraktan aktiviteleri sayesinde inflamasyonu uyarmaktadırlar (57).
- Filtre edilerek tübüler alana geçen kompleman faktörleri, özellikle proksimal tübül hücrelerine bağlanarak aktive olmakta ve hücre hasarına yol açmaktadır (58).
- Transferrin gibi bazı moleküllerin proksimal hücreler üzerinde doğrudan toksik etkileri vardır (59).
- Protein geri Emilimi, özellikle proksimal tübül hücrelerinde, gen transkripsiyonunu da etkilemektedir. Yapılan in-vitro çalışmalarda; lipidden arındırılmış albumin, transferrin ve immunoglobulin G'ye maruz bırakılan proksimal tübül hücrelerinin konsantrasyona bağımlı şekilde giderek artan miktarlarda endotelin-1 sentezledikleri gösterilmiştir (60). Albumin ve transferrinin monosit kemoatraktan protein (MCP-1) geninin transkripsiyonunu uyardığı, bu uyarının luminal protein geri Emiliminin lizin aracılığıyla engellenmesi halinde ortadan kalktığı gösterilmiştir (61).
- Benzer şekilde albuminin RANTES sitokinin miktarında artışa yol açtığı bilinmektedir (62). Kültür hücrelerinde MCP-1, RANTES ve endotelin-1'in ve tübülointerstisiyel alandaki hasarın lokalizasyonu ile uyumlu olacak şekilde, bazolateral bölgelerde kümelenmeye eğilimli oldukları da bilinmektedir (63). Endotelin-1, MCP-1 ve RANTES ile ilgili bu in-vitro çalışmalar in-vivo gözlemlerle de uyumludur. Moleküler düzeyde inflamatuvar gen transkripsiyonunun artmasına yol açan faktör, nükleer faktör-kB'dır (NF-kB). Normalde proksimal hücre sitoplazmasında inaktif durumda bulunan bu faktör, proksimal hücre içindeki albumin ve idrarla atılan protein miktarının artmasına paralel olarak artmakta ve inflamatuvar gen transkripsiyonu üzerindeki engellemeyi ortadan kaldırmaktadır (64).
- Proteinüriye eşlik eden inflamasyonda, normalde proksimal hücre bazal duvarda bulunması gereken T lenfosit CD40 reseptörleri tübüler duvara kaymaktadır (65). T lenfositlerine bağlanmış proksimal hücreler daha fazla inflamatuvar sitokin ve kemoatraktan üretmektedirler.

- Protein geri emilimine bağlı hormonal (artmış glukagon ve IGF-1 salınımı) ve intrarenal (artmış sodyum emilimi sonucu aktive olan túbüloglomerüler geri uyarı) değişikliklerle ortaya çıkan hiperfiltrasyon ve artmış intraglomerüler basınç söz konusudur.

Proteinüri, bu etkilerinin yanısıra, glomerüler hipertansiyona, intraglomerüler ozmotik basıncı artırırıp hiperfiltrasyona yol açarak da katkıda bulunmaktadır. Bu kısır döngü ile nefron hasarı geri dönüşümsüz noktaya ulaşmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi ocuk Nefrolojisi tarafından proteinüri nedeniyle takip edilmekte olan 212 hastadan, 24 saatlik idrar biriktirebilecek olan 3–18 yaş arasındaki 71 hasta ile 10 kontrol grubu çalışmaya dâhil edildi.

Arşiv dosyasında yer alan demografik veriler, antropometrik ölçümler ve kullandığı ilaçlar ile birlikte, hastanın başvuru anında, 3., 6. ve 12. ayında, takip olduğu süre içinde yılda bir ve test anında bakılan ve PROBEL hasta bilgi sisteminde de yer alan serum kreatinin, serum albumin, 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ve 24 saatlik idrar ile kreatinin klirensi hesaplandı. Hastanın onamı alındıktan sonra mevcut kontrolleri sırasında alınan serum örneğinden bir kez olmak üzere sistatin C düzeyinin (ELISA) bakılması ve sistatin C eGFR hesaplanması planlandı.

3.1.1. Çalışma dâhil etme kriterleri

Dokuz Eylül Üniversitesi ocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından takipli,

- 3-18 yaş arası
- Nefrotik ve nefritik düzeyde proteinürisi olan
- Eşlik eden ek sistemik hastalığı (taş vb.) olmayıp izole proteinüri ile seyreden
- Serum sistatin C çalışılması için hasta onam formunu kabul eden tüm hastalar çalışmaya dâhil edildi.

3.1.2. Çalışma dışı bırakma kriterleri

On sekiz yaşın üstünde olan hastalar, kronik böbrek yetmezliğinde bulunan ve diyaliz uygulanan hastalar, böbrek nakli olan hastalar, eşlik eden ek sistemik hastalığı olan hastalar, mevcut takiplerine uyum göstermeyen ve hasta onam formunu kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Hasta Verilerinin Toplanması

Çalışmada hasta veri formu kullanılarak çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik verilerinin yanı sıra, böbrek biyopsisi yapılan hastaların biyopsi tanısı, nefrotik sendrom nedeniyle takip edilen hastaların steroide olan cevapları (steroid yanıtı, dirençli ve bağımlı) ve hastaların çalışma sırasındaki mevcut durumları atak, remisyon ve izole proteinüri olarak şekilde gruplandırıldı. Hastanın başvuru anındaki yaşı, test anındaki yaşı ve takipli olduğu yıl sayısı hesaplandı. Ayrıca, hastaların başvuru anında, 3., 6. ve 12. ayı ile birlikte takipli oldukları süre boyunca yılda bir olmak üzere boy, kilo, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ve kan basıncı persentilleri, serum kreatinin, serum albumin, 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı, 24 saatlik idrar ile hesaplanan kreatinin klirensi ile birlikte, hastanın herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadığı, glomerüler filtrasyon hızına etki eden (kortikosteroid, ACEİ, ARB vb.) ilaçların kullanımı ve kullanılan diğer ilaçlar kaydedildi.

Hastaların çalışma esnasındaki mevcut durumları gruplandırılırken 24 saatlik idrarda $>40\text{ mg/m}^2/\text{sa}$ nefrotik düzeyde proteinürisi ve $<2,5\text{ g/dL}$ serum albumini olanlar atak, $<4\text{ mg/m}^2/\text{sa}$ ve $>2,5\text{ g/dL}$ serum albumini olan ve öncesinde nefrotik ve nefritik sendrom nedeniyle takip edilen hastalar remisyon, herhangi bir sistemik hastalığın eşlik etmediği fakat, $>4\text{ mg/m}^2/\text{sa}$ üzerinde proteinürisi olup serum albümini $>3,5\text{ g/dL}$ olanlar izole proteinüri olarak sınıflandırıldı. Son olarak ise, herhangi bir hastalığın eşlik etmediği, proteinürisi olmayan ve serum albumini $>3,5\text{ g/dL}$ olan kontrol grubu oluşturuldu. Serum sistatin C ile eş zamanlı bakılan 24 saatlik idrar ile hesaplanan kreatinin klirensi $\geq 150\text{ ml/dk/1.73m}^2$ üzerinde olanlar hiperfiltrasyon olarak kabul edildi. Mevcut serum sistatin C değerleri ile birlikte eGFR_{cysC} Filler formülü ' $\log(\text{GFR})=1.962+ [1.123*\log(1/\text{Cystatin C})]$ ' ile hesaplandı. (66).

3.3. Serum Sistatin C Ölçülmesi

Çalışmamızda kullanılan olan serum sistatin C kiti için gereken bütçe, Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine yaptığımız, 2018211 talep numaralı, 2018.KB.SAG.108 nolu projemiz Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu'nun 15/11/2018 tarih ve 6 sayılı toplantısı ve 21/11/2018 tarihli Olur'u ile BAP tarafından karşılandı.

Çalışmamıza dahil edilen 81 hastadan alınan serum örneklerinde Sistatin C düzeyinin ölçümü ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) (Quantikine ELISA Human Cystatin C Immunoassay, R&D Systems, ABD, Katalog No: DSCTC0) kiti ile gerçekleştirildi.

3.3.1. Serum sistatin C ölçüm prensibi

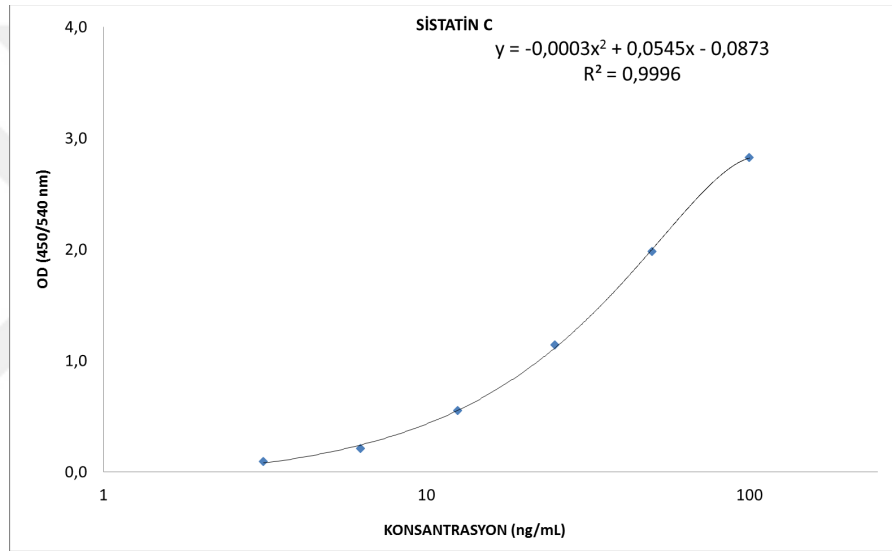
Bu ölçüm yöntemi, kantitatif bir sandviç enzim immunoassay tekniğidir. Bu teknikte kuyucuklar sistatin C'ye karşı geliştirilmiş poliklonal antikorlarla kaplanmıştır. Standartlar, kontroller ve örneklerde bulunan sistatin C kuyucuklara kaplanmış olan antikorlar tarafından tutulur. Yıkama ile bağlanmamış komponentler uzaklaştırıldıktan sonra sistatin C'ye spesifik monoklonal antikor eklenir. Inkubasyon sürecinde, bu antikor standart, kontrol ya da örnekteki sistatin C'ye bağlanır. Bağlanmayan antikorların uzaklaştırılması amacıyla yapılan yıkama işleminden sonra streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) konjugatı ilave edilir. Yıkama sonrası substrat solusyonu ilave edilir ve ışıktan korunarak inkübe edilir. Enzim-substrat reaksiyonu sonucu oluşan mavi rengin yoğunluğu, örnekte bulunan sistatin C miktarı ile doğru orantılıdır. Reaksiyon, ortama asit ilavesi ile sonlandırılır ve oluşan sarı rengin yoğunluğu 450/540 nm'de ölçülür. Örneklerdeki sistatin C konsantrasyonu çizilen standart grafikten yararlanılarak ng/ml olarak hesaplanır.

Kontrol Örnekleri: Her bir çalışmada 3 farklı seviye kontrol örneği çalışıldı (Human Cystatin C Controls, R&D Systems, Katalog No: QC23).

1. Düşük seviye kontrol ölçüm aralığı: 7.28-11.9 ng/ml
2. Orta seviye kontrol ölçüm aralığı: 22.4-36.6 ng/ml
3. Yüksek seviye kontrol ölçüm aralığı: 41.0-66.9 ng/ml

Aynı zamanda orta seviye kontrol örnekleri kullanılarak gün içi ve günler arası %CV (varyasyon katsayısı) değerleri hesaplandı. Gün içi % CV değeri kontrol örneğinin aynı gün içerisinde 10 kez çalışılması ile elde edilen sonuçlar üzerinden hesaplandı. Günler arası % CV değeri kontrol örneğinin 3 farklı günde birer kez çalışılması ile elde edilen sonuçlar üzerinden hesaplandı.

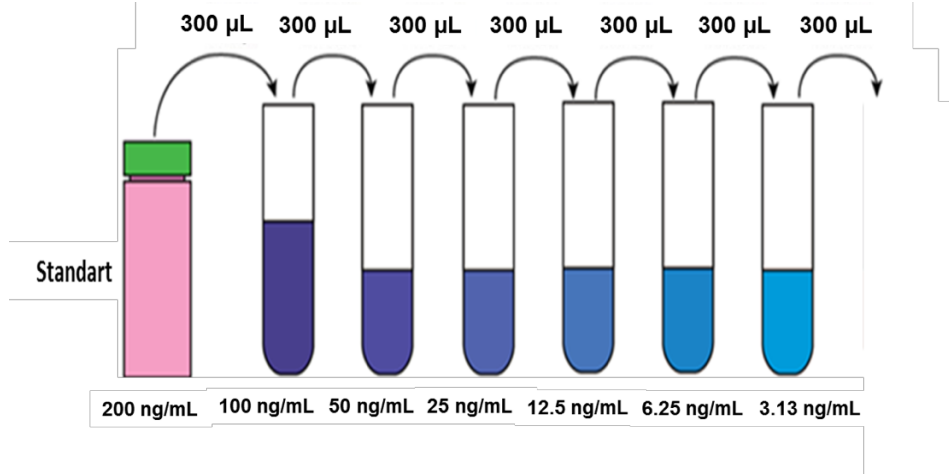
Serum sistatin C, tüm çalışma grupları için ölçüldü. Standart grafiklerin R^2 değerleri 0,99'dan büyük bulundu (Şekil 12). Orta seviye kontrol örnekleri ile çalışılan gün içi ve günler arası %CV (varyasyon katsayısı) değerleri sırasıyla %5,83, %1,46 olarak hesaplandı (Şekil 7).



Şekil 7. Serum sistatin C standart grafiği

3.3.2. Standartların hazırlığı:

Liyofilize haldeki stok standart 1.0 ml distile su ile çözündürüldü. 200 ng/ml stok standart çözeltisi elde edildi. 6 adet tüpün her birine 300 µL dilüsyon tamponu pipetlendi. Stok standart çözeltisinden 300 µL diğer tüpe pipetlendi ve sonrasında seri dilüsyon yapılarak (Şekil 7) diğer seviye standart örnekleri hazırlandı. Standart örnekleri 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50 and 100 ng/ml olacak şekilde hazırlandı. Kör numunesi olarak dilüsyon tamponu kullanıldı.



Şekil 8. Sistatin C standartlarının seri dilüsyon ile hazırlık şeması

3.3.3. Uygulama basamakları

- 100'er µL Assay Diluent RD1-43 ELISA mikropalak kuyucuklarına pipetlendi.
- Standartlar, kör, kontrol örnekleri ve serum örnekleri (1:45 dilüsyonlu) ELISA mikropalak kuyucuklarına 50'şer µL olarak pipetlendi.
- Plağın üstü yapışkan band ile kapatılarak 3 saat boyunca +4 °C'de inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrasında kuyucuklardaki çözelti döküldü ve 3 kez 400 µL yıkama tamponu ile yıkama yapıldı.
- Her bir kuyucuğa soğum 200 µL konjugat eklendi. 1 saat +4 °C'de inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrasında kuyucuklardaki çözelti döküldü ve 3 kez 400 µL yıkama tamponu ile yıkama yapıldı.
- Tüm kuyucuklara 200 µL substrat solüsyonu eklendi. Işıktan korunarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- Her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı.
- Mikropalak okuyucu (Biotek, ELX 800, ABD) kullanılarak 450/540 nm'de ölçüm yapıldı. Tüm örneklerle ait absorbanlar elde edildi.
- Serum sistatin C konsantrasyonları hazırlanan logaritmik skalada standart grafiğin denkleminde yararlanılarak hesaplandı (Şekil 13). Tüm standartlar çift çalışıldı. Tüm sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

3.4. İstatiksel Analiz

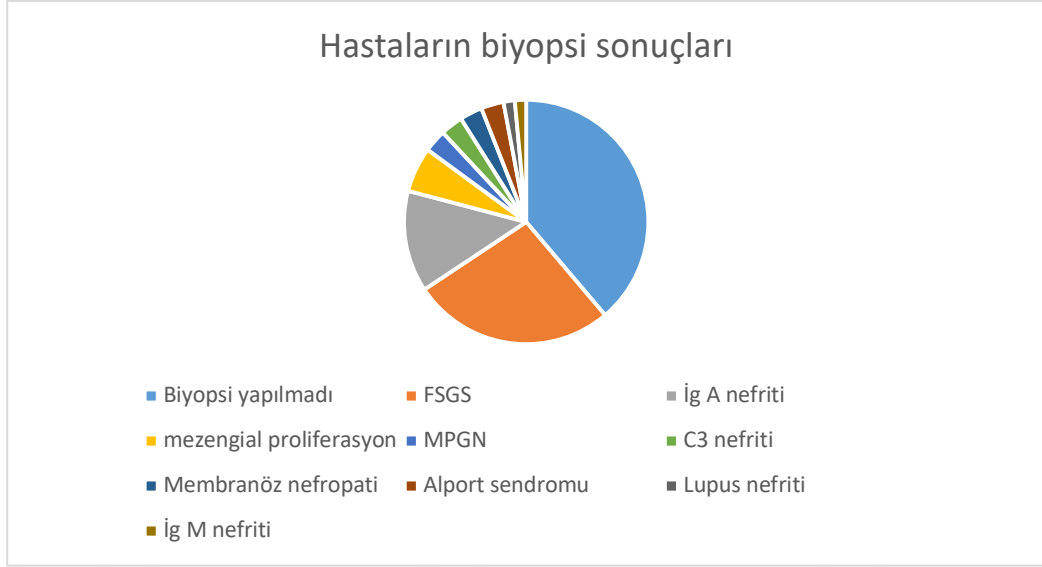
Kategorik veriler sayı ve yüzdeler ile, ölçüm ile elde edilen veriler minimum, maksimum ortalama ve standart sapma değerleri ile sunuldu. Kategorik veriler arasındaki ilişkiyi analiz etmek için Ki kare testi kullanıldı. Ölçüm ile elde edilen ve normal dağılıma uymayan verileri karşılaştırmak için Mann Whithney U ve Kruskal-Wallis varyans analizi ile birlikte Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlı kabul edilen p değeri <0,05 idi. Veri çözümlemesi için IBM SPSS version 23 kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından proteinüri nedeniyle takipli çalışmamıza dahil edilen 3-18 yaş arası 71 hasta ile 10 kişiden oluşan kontrol grubu arasında yürütülmüştür.

Olguların yaş ortalaması $11,7 \pm 3,9$ yıl (aralık: 4-18) ve ortanca yaşı 12 yıl olarak saptandı. Hastaların çocuk nefroloji polikliniğimize başvuru yaşları $7,3 \pm 4,6$ yıl (aralık: 1-17) ve ortanca 6 yıl idi. Çalışmamıza dâhil edilen hastaların izlem süresi ortalaması $4,3 \pm 3,5$ ve ortancası 4 yıl idi.

Hastaların 24'i (%34) kız ve 47'i (%66) erkek idi. Hastaların (n=71) 26'sına (%37) biyopsi yapılmadı. Biyopsi yapılan 45 hastanın (%63,4), 18'i (%40) FSGS, 9'u (%20) İgA nefriti, 5'i (%11,1) mezengial proliferasyon, 4'ü (%9) MPGN, 2'si (%4,4) C3 nefriti, 2'si (%4,4) membranöz nefropati, 2'si (%4,4) Alport Sendromu, 2'si (%2,5) Lupus nefriti ve 1'i (%2,2) İgM nefriti idi.



Şekil 9. Hastaların biyopsi sonuçlarının gösterilmesi

Nefrotik sendrom nedeniyle takip edilen 45 (%63,3) hastanın 13'ü (%29) steroide yanıtı, 12'si (%27) steroid bağımlı ve 20'si (%44,4) steroid dirençli idi.

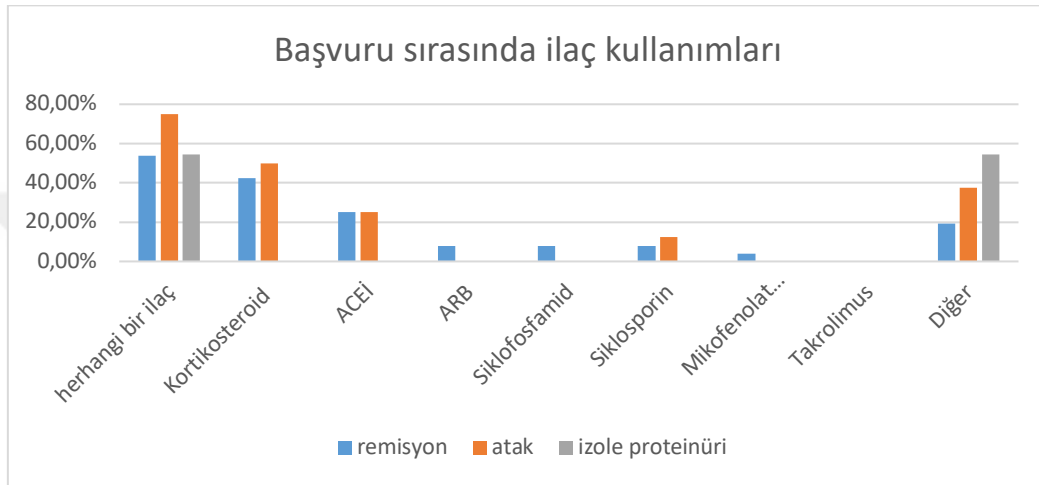
Çalışma grubu üçe ayrılmış olup, remisyonda (grup 1) 52 (%73,2), atakta olan (grup 2) 8 (%11,2), izole proteinürisi olan (grup 3) 11 (%15,4) hasta ile 10 kontrol grubu hastası bulunmaktaydı.

Grup 1'deki hastaların 16'sı (%31) FSGS, 8'i (%15,4) İgA nefriti, 3'ü (%6) MPGN, 2'si (%4) C3 nefriti, 2'si (%4) membranöz nefropati, 2'si (%4) Alport sendromu, 2'si (%4) Lupus nefriti, 3'ü (%6) mezengial proliferasyon ve 1'i (%2) İg M nefriti olup 13'üne (%25) biyopsi yapılmadı. Grup 2'deki hastaların ise, 4'üne (%50)' biyopsi yapılmamış olup 2'sinde (%25) FSGS, 1'inde (%12,5) İgA nefriti ve 1'inde (%12,5) ise MPGN tanısı mevcut idi. Grup 3'deki hastaların yalnız 2'sine (%18,2) yapılan biyopside mezengial proliferasyon saptandı.

Hastaların demografik ve antropometrik verileri başvuru anında ve test anında olmak üzere Tablo 2'de gösterilmiştir.

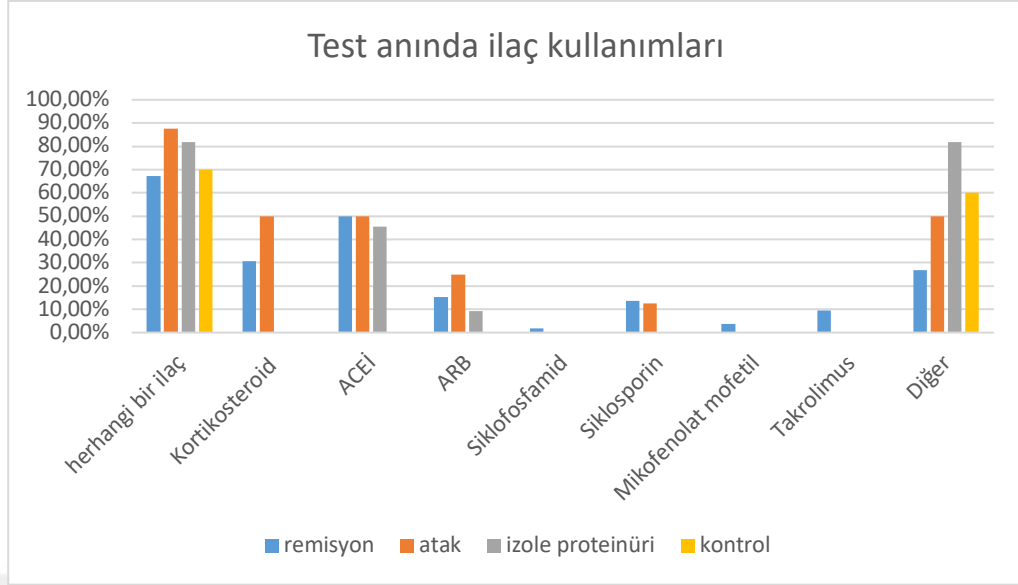
Grup 1'deki 52 hastanın başvuru anında (grup 1A) 28'i (%54), grup 2'deki 8 hastanın başvuru anında (grup 2A) 6'sı (%75'i), grup 3'deki 11 hastanın başvuru anında (grup 3A) 6'sı (%54,5) ilaç kullanmaktaydı. Bir hasta başvuru sırasında birden fazla ilaç kullandığından gruplar içinde bakıldığında grup 1A'nın 22'si (%42,3), Grup 2A'nın 4'ü (%50) kortikosteroid kullanmaktaydı. ACEİ kullanan grup 1A'da 13 (%25), grup 2A'da ise 2 (%25) hasta bulunmakta idi. ARB ve siklofosfamid kullanan yalnızca

grup 1A'da 4 (%8) hasta olup, siklosporin kullanan grup 1A'da 4 (%8) hasta ve grup 2A'da ise 1 (%12,5) hasta mevcut idi. Mikofenolat mofetil (MMF) kullanan yalnızca grup 1A'da 2 (%4) hasta mevcut idi. Başvuru sırasında takrolimus kullanan hasta yoktu. Hastaların mevcut tedavilerinin yanı sıra grup 1A'da 10 (%19,2), grup 2A'da 3 (%37,5) ve grup 3A'da 6 (%54,5) hasta diğer ilaç kullanmakta idi. Hastaların başvuruları sırasında ilaç kullanımları Şekil 9'da gösterilmiştir.



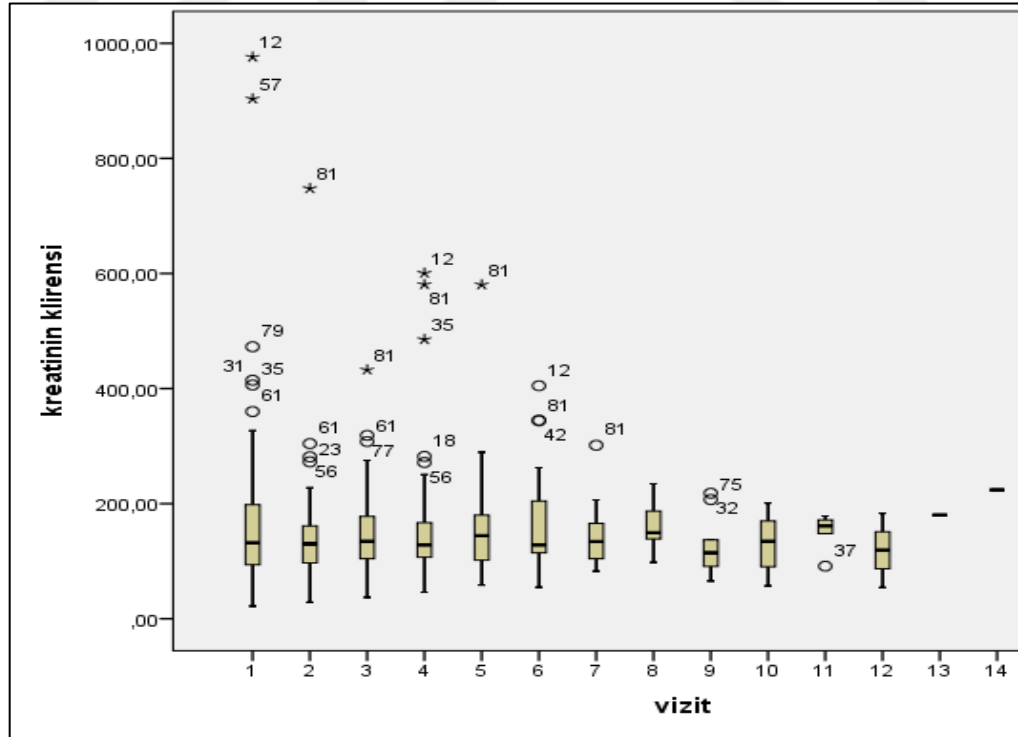
Şekil 10. Başvuru anında hastaların ilaç kullanımlarının gösterilmesi

Test anında hasta grupları içinde ilaç kullanımlarına bakıldığında, grup 1'deki hastaların 35'i (%67,3), grup 2'deki hastaların 7'si (%87,5), grup 3'deki hastaların 9'u (%82) ve kontrol grubundaki hastaların 7'si (%70) ilaç (GFR ölçümünü etkilemeyen) kullanmaktaydı. Grup 1'dekilerin 16'sı (%31) ve grup 2'dekilerin 4'ü (%50) kortikosteroid kullanmakta idi. ACEİ kullanımına bakıldığında ise, grup 1'dekilerin 26'sı (%50), grup 2'dekilerin 4'ü (%50) ve grup 3'dekilerin 5'i (%45,5) ACEİ kullanmakta idi. Aynı şekilde, grup 1'de 8 (%15,4), grup 2'de 2 (%25) ve grup 3'de 1 (%9,1) hasta ARB kullanmakta idi. Siklofosfamid kullanan yalnızca grup 1'de 1 (%2) hasta mevcut idi. Siklosporin kullanan ise grup 1'de 7 (%13,5) ve grup 2'de ise yalnız 1 (%12,5) kişi bulunmaktaydı. Takrolimus ve MMF kullanan hastalar yalnızca grup 1 de olup sırasıyla 2 (%4) ve 5 (%10) hasta mevcut idi. Hastanın kullandıkları diğer ilaçlara grup 1, grup 2, grup 3 ve kontrol grubu içinde bakıldığında sırasıyla, 14 (%27), 4 (%50), 9 (%82) ve 6 (%60) olarak saptandı. Hastaların çalışma sırasındaki ilaç kullanımları Şekil 10'da özetlenmiştir.



Şekil 11. Test anında hastaların ilaç kullanımların gösterilmesi

Test anında grup 1, 2 ve 3 ile bu grupların başvurusundaki (grup 1A, 2A ve 3A) serum kreatinin, serum albumin, 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı, kreatinin klirensi, sistatin C düzeyi ve eGFRcysC tablo 1’de yer almaktadır. Hastaların izlemleri sırasında kreatinin klirenslerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri şekil 11’ de gösterilmiştir.



Şekil 12. İzlem süresince kreatinin klirensinin minimum, maksimum ve ortalama değerlerinin gösterilmesi

Tablo 1. Grupların demografik ve antropometrik verilerinin gösterilmesi

Ort.±ss. (min.-maks.)	BAŞVURU ANINDA			TEST ANINDA			
	Grup 1A	Grup 2A	Grup 3A	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Kontrol
Yaş	11,3±4,9 (1-17)	9,3±4,4 (4-16)	10±5,1 (2-17)	11,4±3,9 (4-18)	9,3±4,4 (4-16)	14,6±2,4 (12-18)	11,4±3,8 (6-18)
Kilo (kg)	30,6±19,3 (10,5-94,8)	28,3±13,6 (10,3-51)	36,7±17,1 (13,5-61)	48±21 (19-97)	33,7±16,1 (15,5-53,7)	49,8±15,5 (26,5-84)	44,9±17,4 (17-73)
Boy (cm)	122±26 (85-181)	125±28 (81-167)	136±0,3 (77-178)	148±20 (102-184)	134±25 (102-167)	158±13 (133-180)	150±23 (110-182)
VKI (kg/m²)	18,6±3,9 (13-29,2)	17,2±2,8 (14,1-22,9)	18,8±3,9 (13,4-25,7)	20,6±5,1 (12,3-31,6)	17,5±3,8 (12,1-23,2)	19,5±4 (14,8-28,3)	19±3,4 (14,5-26,1)
Sistolik KB (mm/Hg)	102,5±12,2 (80-142)	96,9±5,8 (90-104)	108,4±19 (90-150)	103,4±11,5 (80-135)	99±6,4 (90-110)	105,4±11,5 (80-120)	105±15 (90-130)
Sistolik KB percentili	64,5±28,6 (2-99)	51,7±24,5 (10-77)	65,3±27,4 (20-99)	49,2±28,4 (1-96)	45,7±25,3 (10-84)	45,9±31,3 (2-82)	49,2±37 (1-99)
Diyastolik KB (mm/Hg)	64,5±11,9 (40-98)	62,9±5,3 (60-73)	70±13 (50-90)	66,5±11 (40-110)	61±2 (60-65)	72±11 (60-90)	64±11 (50-80)
Diyastolik KB percentili	72,4±29 (6-99)	72,1±25 (32-95)	79,5±17,4 (45-99)	62,9±27,3 (4-99)	57,4±19 (32-87)	73±20,5 (35-99)	52,4±33 (14-99)
Serum kreatinin (mg/dL)	0,4±0,2 (0,14-0,83)	0,3±0,3 (0,1-1)	0,5±0,2 (0,4-0,9)	0,5±0,2 (0,2-1,1)	0,3±0,3 (0,2-1)	0,6±0,2 (0,4-0,9)	0,5±0,1 (0,3-0,8)
Serum albumin (g/dL)	3,2±1,1 (1,2-5)	2,2±0,7 (0,9-3,2)	4,3±0,3 (3,6-4,8)	4,3±0,3 (3,4-5)	2,3±0,7 (1,2-3,4)	4,5±0,3 (4-6)	4,4±0,2 (4,1-5)
Proteinüri miktarı (mg/m²/sa)	154,5±323,1 (2-1626)	174,8±131,3 (51,5-412)	23±51 (1,5-175)	6,3±8,3 (1,2-48,3)	172,5±118,8 (51,5-412)	12±15,4 (2,2-51,1)	2,1±0,2 (2-2,5)
CCr (ml/dk/1.73 m²)	174±132,2 (22-903)	348,7±274,9 (108,6-976,1)	108,6±62,8 (30,7-247)	133,5±46 (37,1-291)	261,7±127,6 (92,4-472,6)	117,5±25 (76-150,4)	124,8±27 (78-178)
Serum sistatin C (mg/L)				0,9±0,2 (0,5-1,5)	0,9±0,5 (0,4-1,9)	0,9±0,2 (0,7-1,2)	0,9±0,2 (0,6-1,4)
eGFRcysC (ml/dk/1.73 m²)				113,1±34,1 (44,5-267)	131,1±73 (44,5-267)	106±23 (74-143,2)	108,4±26,7 (64,2-164)

Test anında grup 2 ve diğer grupların test anındaki kreatinin klirensi ile klirens etki eden faktörler karşılaştırılmıştır (Tablo 2).

Grup 2'in serum kreatinin ve serum albumin düzeyi ortalamaları diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha düşük saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Grup 2'deki hastaların proteinüri miktarı ve kreatinin klirens ortalaması da diğer gruplardan yüksek saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Fakat, gruplar arasında serum sistatin C ve eGFRcysC arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 2. Test anında grup 2 ile diğer grupların verilerinin karşılaştırılması

Test anında (Ort. $\pm$ ss.)	Grup 2 (N=8)	Diğer (N=72)	P değeri
Serum kreatinin (mg/dL)	0,3 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,2	p=0,00*
Serum albumin (g/dL)	2,3 $\pm$ 0,7	4,4 $\pm$ 0,3	p=0,00*
Proteinüri miktarı (mg/m2/sa)	173 $\pm$ 119	7 $\pm$ 9,5	p=0,00*
CCr (ml/dk/1.73m ²)	262 $\pm$ 128	130 $\pm$ 41,5	p=0,00*
Serum sistatin C (mg/L)	0,9 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 0,2	p=0,80
eGFRcysC (ml/dk/1.73 m ²)	131,2 $\pm$ 73,1	111,5 $\pm$ 31,6	p=0,80

*p değeri $p<0,05$ 'te anlamlıdır

Grup 2'deki hastaların CCr'leri, sistatin C ile ters yönde ($r=-0,90$) eGFRcys ile aynı yönde ($r=0,90$) güçlü düzeyde anlamlı korelasyon mevcut idi ($p=0,00$) ($p<0,05$). Aynı şekilde, serum kreatininleri ile serum sistatin C ve eGFRcys arasında güçlü düzeyde anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,83$, $r=0,83$, $p=0,01$) ($p<0,05$). Fakat, grup 2'deki hastaların proteinüri miktarları ve serum albümin düzeyleri ile CCr'leri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,82$, $p=0,38$) ($p>0,05$). Benzer şekilde, sistatin C düzeyi ile de anlamlı ölçüde korelasyon görülmedi ($p=0,53$, $p=0,23$) ($p>0,05$).

Başvuru ve test anında hastalar hiperfiltrasyon ($CCr \geq 150$ ml/dk/1.73 m²) durumuna göre iki gruba ayrıldı. Klirens etki eden diğer faktörler gruplar arasında karşılaştırıldı (Tablo 3). Hastaların başvuru anında serum kreatinin, serum albumin düzeyleri ve proteinüri miktarları arasında anlamlı fark mevcut idi ($p < 0,05$). Test anında ise serum sistatin C ve eGFRcysC haricindeki tüm faktörler arasında da anlamlı fark gösterildi ($p < 0,05$).

Tablo 3. Başvuru ve test anında klirens etki eden faktörlerin hiperfiltrasyon durumuna göre karşılaştırılması

	Başvuru anında N =71			Test anında N =81		
N Ort.±ss	CCr $\geq$ 150 ml/dk/1.73 m ²	CCr<150 ml/dk/1.73 m ²	P değeri	CCr $\geq$ 150 ml/dk/1.73 m ²	CCr<150 ml/dk/1.73 m ²	P değeri
CCr (ml/dk/1.73 m ²)	31 287,4±192	40 104±35,4	0,00*	24 216±79	57 112±25	0,00*
Serum Kreatinin (mg/dL)	31 0,31±0,14	40 0,5±0,19	0,00*	24 0,36±0,12	57 0,54±0,2	0,00*
Serum Albumin (g/dL)	31 2,6±1,1	40 3,8±0,8	0,00*	25 3,8±1	57 4,3±0,4	0,03*
Proteinüri miktarı (mg/m ² /sa)	24 205±367	39 90±210	0,00*	22 44,6±94	56 12,5±34	0,02*
Serum Cys C düzeyi (mg/ml)				24 0,79±0,21	56 0,94±0,25	0,56
eGFRcysC (ml/dk/1.73 m ²)				24 130,1±46	56 106,3±31	0,56

*p değeri $p < 0,05$ 'te anlamlıdır

Başvuru sırasında hiperfiltrasyonu olan hastaların test sırasında, test sırasında hiperfiltrasyonu olan hastaların ise başvuru sırasında da CCr'leri hiperfiltrasyonu olmayanlara oranla anlamlı ölçüde yüksek saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Başvuru ve test anında hiperfiltrasyonu olan grubun başvuru ve test anındaki kreatinin klirenslerinin karşılaştırılması

N Ort. ±ss.	Başvuruda CCr (ml/dk/1.73 m ²) N =71	P değeri	Test anında CCr (ml/dk/1.73 m ²) N =71	P değeri
Başvuruda CCr≥150 ml/dk/1.73 m²	31 287,4±192	p=0,00*	31 182,4±88	p=0,00*
Başvuruda CCr<150 ml/dk/1.73 m²	40 104±35,4		40 116,8±34	
Test anında CCr≥150 ml/dk/1.73 m²	24 222±100,9	p=0,00*	24 216,2±79,1	p=0,00*
Test anında CCr<150 ml/dk/1.73 m²	47 164,7±178		47 109,3±24,1	

*p değeri p<0,05'te anlamlıdır

Çalışmamızdaki gruplar proteinüri miktarları ile de anlamlı farklılıklar göstermekteydi (Tablo 2, 3). Bu farkı, belirli proteinüri düzeylerinde de gösterebilmek amacıyla hastalar hem başvuru hem de test anında 3 gruba ayrıldı: nefrotik (>40 mg/m²/sa), nefritik (4-40 mg/m²/sa) ve normal (<4 mg/m²/sa). Bu grupların öncelikle CCr'leri karşılaştırıldı ve nefrotik düzeyde proteinürisi olanların CCr'leri anlamlı ölçüde yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 5). Fakat, bu grupların serum sistatin C düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,66) (p>0,05).

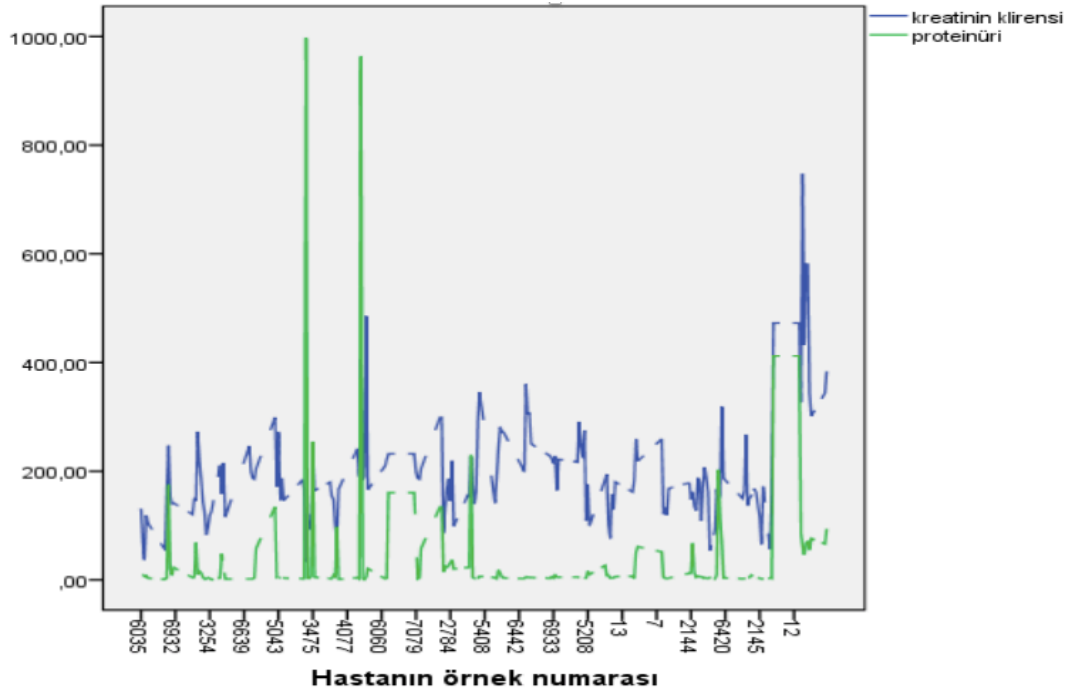
Tablo 5. Proteinüri düzeyleri ile kreatinin klirensi ortalamalarının karşılaştırılması

N Ort.±ss.	Başvuru anında N =71		Test anında N =81			
	CCr (ml/dk/1.73m ²)	P değeri	CCr (ml/dk/1.73m ²)	P değeri	Cys C düzeyi (mg/L)	P değeri
Nefrotik düzeyde proteinüri	26 253,6±224,4	0,00*	9 233,6±134,5	0,04*	9 0,91±0,4	0,66
Nefritik düzeyde proteinüri	30 132±82,7		21 120 ±41,4		21 0,93±0,2	
Normal	7 112,8±60		48 130±35		48 0,88±0,2	

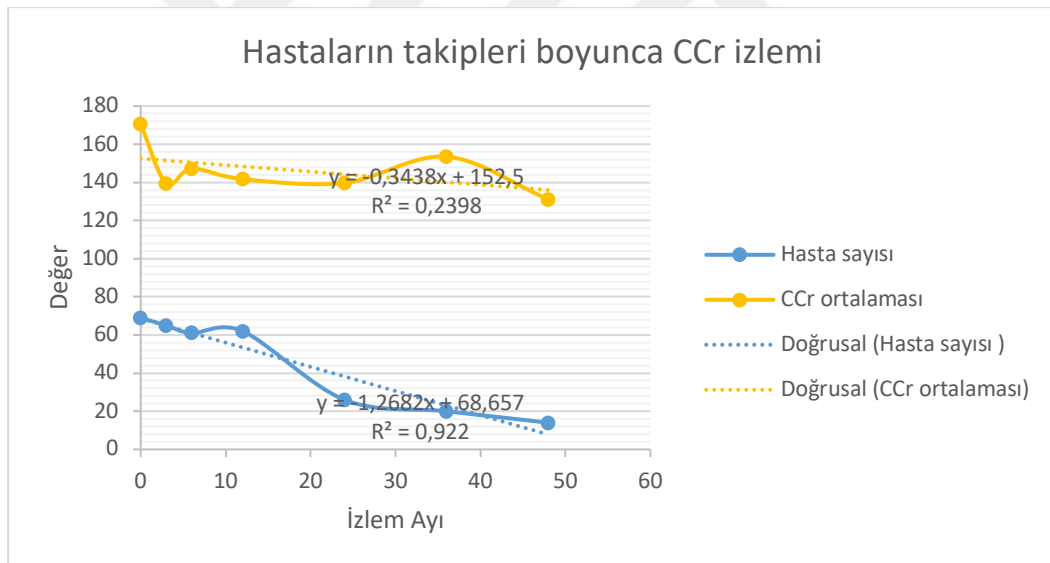
*p değeri p<0,05'te anlamlıdır

Çalışmamızda başvuru anından itibaren persistan dirençli nefrotik düzeyde proteinürisi olan sadece iki hasta mevcut idi. Dört yıllık izlem sonunda bu hastaların birisinin CCr yüksek seyrederken (326 ve 383 ml/dk/1.73m²), ikincisinin CCr'sinde 10 kat bir düşüş gözlemlendi (976 ve 92 ml/dk/1.73m²). Bu iki hastanın test anındaki eGFRcysC'leri sırasıyla 266,7 ve 78 ml/dk/1.73m² idi ve CCr'leri ile uyumlu idi. Bu hastaların benzer şekilde test anında proteinüri miktarları arasında fark görülmedi (93 ve 128 mg/m²/sa). Mevcut hasta sayısından dolayı hipoalbumemiye sekonder yüksek CCr'nin böbrek fonksiyonu üzerine etkisi net değerlendirilemedi.

Test anında hiperfiltrasyon saptanan 25 hastadan 20'sinin hastanın takip süresince kreatinin klirensi ve proteinüri arasındaki ilişki Şekil 13'de gösterilmiştir. Persistan proteinüri haricindeki 69 hastanın ortalama takip süreleri 4,2±3,6 yıl idi. Bu hastaların CCr'in seyri Şekil 14'de gösterilmiştir. Hastaların CCr'deki yıllık ortalama değişim oranı %5 olarak saptanmıştır.



Şekil 13. Hiperfiltrasyon ile proteinüri ilişkisi



Şekil 14. Hastaların takipleri boyunca CCr seyrinin gösterilmesi

Çalışmamızda Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilen serum albumin düzeylerindeki anlamlı fark, farklı albümin seviyelerinde de gösterildi. Bu amaçla, hastalar serum albumin düzeyi $<2,5$, $\geq 2,5$, $<3,5$ ve $\geq 3,5$ g/dL olacak şekilde gruplandırıldı. Başvuru ve test anında hiperfiltrasyonu olan hastaların farklı serum albumin düzeyleri ile CCr'leri arasındaki ilişki incelendi. Düşük albümin seviyesi ($<2,5$ g/dL, $<3,5$ g/dL) olan grupların CCr ortalamaları anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Tablo 6). Fakat, farklı

albumin düzeyleri ile serum sistatin C arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 6. Başvuru ve test anında hiperfiltrasyonu olan farklı serum albumin düzeyleri ile olan ilişkisinin karşılaştırılması

	Başvuru anında N =71			Test anında N =81		
Ort.±ss.	CCr (ml/dk/1.73 m²)		P değeri	CCr (ml/dk/1.73 m²)		P değeri
	≥150	<150	0,00*	≥150	<150	0,00*
Alb. <2,5 g/dL	299,2± 181,4	121±21,3		319±105,1	-	
Alb. ≥2,5 g/dL	275±208,4	101,5±37		189±42,1	111±24	
Alb. <3,5 g/dL	309±217	129±20	0,00*	315,4±94,4	116,5±29	0,02*
Alb. ≥3,5 g/dL	226,3±65,4	96±36		183±34	110,5±24	

*p değeri $p<0,05$ 'te anlamlıdır

Tablo 7. Test anındaki serum albumin düzeyleri ile serum sistatin C düzeylerinin karşılaştırılması

N Ort.±ss.	Test anında N =81			
	Serum Cys C (mg/L)	P değeri	eGFRcysC (ml/dk/1.73m ²)	P değeri
S. albumin <2,5 g/dL	5 0,67±0,2	0,86	5 165±71,8	0,86
S. albumin ≥2,5 g/dL	76 0,91±0,2		76 110±32	
S. albumin <3,5 g/dL	9 0,93±0,4	0,92	9 126,2±70	0,92
S. albumin ≥3,5 g/dL	72 0,89±0,2		72 112±32	

*p değeri $p<0,05$ 'te anlamlıdır

Hiperfiltrasyon olan ve olmayan gruplar arasında serum kreatinin, serum albumin ve proteinüri miktarları anlamlı ölçüde farklı saptanmıştı (Tablo 3). Bu anlamlı değerlerin CCr'leri ile olan ilişkisi Tablo 8'de gösterilmiştir. Hiperfiltrasyonu olan hastaların test anındaki yüksek CCr'leri serum kreatinin ve albumin ile ters, proteinüri miktarı ile de aynı yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon göstermektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Başvuru ve test anında hiperfiltrasyonu olan hastalarının kreatinin klirensi ile klirens etki eden faktörlerin karşılaştırılması

	Başvuru anında CCr $\geq$ 150 ml/dk/1.73 m ²		Test anında CCr $\geq$ 150 ml/dk/1.73 m ²	
	CCr (ml/dk/1.73 m ²)		CCr (ml/dk/1.73 m ²)	
S. Kreatinin (mg/dL)	Korelasyon katsayısı (r)	-0,52	Korelasyon katsayısı (r)	-0,66
	P değeri	0,00**	P değeri	0,00**
	N	31	N	25
S. Albumin (g/dL)	Korelasyon katsayısı (r)	-0,24	Korelasyon katsayısı (r)	-0,57
	P değeri	0,18	P değeri	0,00**
	N	31	N	25
Proteinüri miktarı (mg/m²/sa)	Korelasyon katsayısı (r)	0,33	Korelasyon katsayısı (r)	0,50
	P değeri	0,10	P değeri	0,01*
	N	24	N	22
S. Cys C düzeyi (mg/ml)	Korelasyon katsayısı (r)		Korelasyon katsayısı (r)	-0,36
	P değeri		P değeri	0,07
	N		N	25
eGFRcysC (ml/dk/1.73 m²)	Korelasyon katsayısı (r)		Korelasyon katsayısı (r)	0,36
	P değeri		P değeri	0,07
	N		N	25

*p değeri p<0,05'te, ** p değeri p<0,01'de anlamlıdır

Başvuru ve test anında hiperfiltrasyonu olan hastaların demografik verileri, antropometrik ölçümleri ve kullandıkları ilaçlar karşılaştırıldı (Tablo 9). Hiperfiltrasyonu olan kızlar ve erkek arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,89, p=0,74) (p>0,05).

Fakat, test anında boy ve VKİ ile kreatinin klirensi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcut idi ($p=0,00^*$, $r=0,90$), ($p=0,00^{**}$, $r=0,62$) ($*p<0,05$).

Test anında hiperfiltrasyonu olan hastaların boy ve VKİ'leri ile serum sistatin C düzeyi ve eGFRcysC değerleri karşılaştırıldı. Sistatin C ile yapılan ölçümler ile boy ve VKİ arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi (sırasıyla $p=0,87$, $p=0,48$) ($p>0,05$). Aynı şekilde hastanın yaşı ile de anlamlı bir korelasyon mevcut değildi ($p=0,80$) ($p>0,05$).

Hiperfiltrasyonu olup, başvuru anında kortikosteroid, test anında ise siklosporin kullanan hastaların CCr'leri arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 9). Kortikosteroid kullananların CCr ortalamaları kullanmayanlara göre daha yüksek ($290\pm213,1$, 286 ± 180), siklosporin kullananların ise daha düşük (203 ± 60 , 218 ± 83) olduğu görüldü. Benzer şekilde, test anında kortikosteroid ve siklosporin kullananlar ve kullanmayanlar karşılaştırıldığında, kullananların serum sistatin C düzeyleri daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla, $0,97\pm0,1$, $0,99\pm0,1$) ($p=0,15$) ($p<0,05$).

Tablo 9. Hiperfiltrasyon olan hastalarda kreatinin klirensi ile antropometrik ölçümlerin ve ilaç kullanımının ilişkisinin karşılaştırılması

	Başvuru anında		Test anında	
	CCr $\geq$ 150 ml/dk/1.73 m ²		CCr $\geq$ 150 ml/dk/1.73 m ²	
	N (%)	P değeri	N (%)	P değeri
Kız	11 (%35,5)	p=0,90	8 (%32)	p=0,74
Erkek	20 (%64,5)		17	
Yaş (yıl)	31	p=0,03*(r=-0,40)	25	p=0,08 (r=-0,36)
Kilo (kg)	31	p=0,14 (r=-0,30)	25	p=0,36 (r=-0,19)
Boy (cm)	31	p=0,04*(r=-0,40)	25	p=0,00*(r=0,92)
VKİ (kg/m²)	31	p=0,89 (r=-0,02)	25	p=0,00*(r=0,62)
Sis.KB. per.	31	p=0,20 (r=-0,23)	25	p=0,84 (r=0,04)
Diy.KB. per.	31	p=0,94 (r=-0,01)	25	p=0,12 (r=-0,32)
Herhangi bir ilaç kullanımı	19 (%61,3)	p=0,82	18 (%72)	p=0,8
Kortikosteroid	14 (%45,2)	p=0,04*	8 (%32)	p=0,31
ACEİ	6 (%19,4)	p=0,88	13 (%52)	p=0,34
ARB	1 (%3,2)	p=1,00	2 (%8)	p=0,49
Siklofosfamid	1 (%3,2)	p=1,00	0	
Siklosporin	4 (%13)	p=0,07	5 (%20)	p=0,04*
MMF	1 (%3,2)	p=0,73	0	
Takrolimus	0		2 (%8)	p=0,65
Diğer	9 (%30)	p=0,63	11 (%44)	p=0,7

*p değeri p<0,05'te anlamlıdır. r: korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Proteinüri, hiperfiltrasyon için bir belirteç olduğu gibi kronik böbrek hastalığına neden olan tek ve en önemli bağımsız risk faktörüdür (67).

Hiperfiltrasyon, renal hasarın kronik böbrek hastalığına ilerleyişine neden olan mekanizmalardan biridir (68). Glomerüler filtrasyon hızında anormal bir artış olarak ifade edilir (69, 70). Birçok çalışmada, hiperfiltrasyonun artmış glomerüler kapiller hidrostatik basıncının bir sonucu olduğu gösterilmiştir (71, 72).

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için sıklıkla kullanılan serum kreatinin temelli tahmini GFR ($eGFR_{Scr}$) ile mortalite arasında, yapılan birçok kohort ve metaanaliz çalışmalarına göre J şeklinde bir ilişki mevcuttur (73–78). Bu ilişki, vücut kas kitlesi düşük olan yaşlı olguların $eGFR_{Scr}$ 'lerinin aşırı yüksek hesaplanmasıyla açıklanmaktadır (75). Bu nedenle, hem erişkin hem de çocuklarda, kreatinin gibi endojen belirteçler ile hesaplanan $eGFR$ ile ölçülen gerçek GFR ($mGFR$) arasındaki ilişkiyi ele alan birçok çalışma yapılmıştır (7, 79, 80). Fakat, bu çalışmalar normal ve/veya düşük GFR'ye sahip hastalar ile yapılmıştır (7). Aşırı yüksek hesaplanan CCr ile klirens etki eden faktörlerin (cinsiyet, VKİ, kullanılan ilaç, serum kreatinin düzeyi, serum albumin, proteinüri miktarı) araştırıldığı ve sistatin C (31, 80–84) düzeyi ile karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda kontrol grubu ile birlikte dört grup mevcuttu. Nefrotik sendrom atağı geçiren ya da persistan nefrotik sendromu olan hastalar (Grup 2) test anında diğer gruplar ile karşılaştırıldı (Tablo 2). Düşük serum albumin düzeyleri, yüksek proteinüri miktarları ve CCr'leri diğer gruplardan anlamlı ölçüde farklılık göstermekteydi. Öte yandan, sistatin C düzeyi ve $eGFR_{cysC}$ gruplar arasında farklılık saptanmadı. Bu durum, test anında hiperfiltrasyonu olan hastalarda da mevcut idi. Yüksek protein atılımı ve hipoalbuminemi olan bu hastalarda, CCr'leri yüksek olmasına karşın, serum sistatin C düzeyi ve $eGFR_{cysC}$ farklı değildir (Tablo 8). Bu artan CCr, hipoalbuminemi ile ilişkili bir durumdur, gerçek bir GFR artışını temsil etmemektedir. Buna karşın, sistatin C, J.F. Roos ve ark. yaptığı metaanaliz çalışmasına göre (31) serum kreatinininden daha yüksek sensitivite (%81) ve benzer spesivite (%88) sahiptir (SCr, %69, %88). Sistatin C'nin anormal VKİ ve GFR

değerlerinde de serum kreatininden daha üstün olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda da yüksek CCr sahip gruplar arasında sistatin C düzeyi ve eGFR_{cys} arasında fark gösterilmemiştir (Tablo 2, 3).

Proteinüri miktarları da gruplar arasında anlamlı fark göstermekteydi (Tablo 2). Bu fark, hiperfiltrasyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında da mevcuttu. Artan CCr ortalamaları ile birlikte proteinüri miktarları da artmaktadır, tam tersi için de bu ilişki geçerlidir. Bu durum, proteinürinin hem kronik böbrek hastalığına ilerleyişin en önemli risk faktörü hem de hiperfiltrasyonun en önemli belirteçlerinden biri olduğunun bir göstergesidir (67, 85). Hastalarımızdaki proteinüri miktarı ile hiperfiltrasyon ilişkisi Şekil 13'de gösterilmiştir. Artan proteinüri miktarları ile CCr'leri de artmaktadır, fakat sistatin C düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmemektedir (Tablo 5). Bu nedenle, son zamanlarda GFR tayini için yapılan birçok çalışma serum ya da plazma sistatin C'nin serum kreatinine kıyasla daha iyi sonuç verdiğini ortaya koymaktadır (4).

Proteinüri miktarı ile serum albumin düzeyleri arasında anlamlı ilişkinin olmaması Praga ve ark. (86) yaptığı çalışmaya göre hiperfiltrasyona sekonder masif proteinürisi olan hastalarda serum albumin düzeylerindeki düşüşün kompensatuvar olarak engellenmesinden kaynaklandığı söylenebilir.

Çalışmamızda, grup 2'deki hastaların serum albumin düzeyi diğer gruplardan anlamlı ölçüde düşük ve hipoalbuminürik idi. Benzer şekilde, başvuru ve test anında hiperfiltrasyonu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında düşük albumin düzeyine sahip grupların (<2,5 g/dL, <3,5 g/dL) CCr ortalamalarının yüksek olduğu görüldü (Tablo 2 ve 6). Test sırasında ise, albumin ile CCr arasında ters korelasyon mevcut iken, serum sistatin C düzeyi ve eGFR_{cys} arasında bu ilişki bulunmamaktaydı (Tablo 8). Bu bulgular, hipoalbuminemik hastalarda gözlenen yüksek CCr'nin artmış intraglomerüler basınç ile ilişkili olduğunu ve gerçek bir hiperfiltrasyonu temsil etmediğini, azalmış onkotik basınç nedeniyle meydana geldiğini ortaya koymaktadır. Çünkü albumin, intravasküler sıvısının yalnızca %40'nı oluşturan interstisyel bir protein olmasına rağmen, plazma proteinlerinin %50-60'ını oluşturmaktadır. Düşük molekül ağırlığına rağmen albumin (~67KDa, van't Hoff kanunu), kolloid osmotik basıncının %75-80'ini oluşturmaktadır (87–89). Guasch ve Myers (90) yaptığı bir çalışmada,

hipoalbuminemi olan hastalarda, filtrasyona zıt yönde etki eden ortalama intraluminal onkotik basıncın azaldığı ve böylece GFR'de bir azalışın aksine artışın meydana geldiği göstermiştir.

Başvuru ve test anında hiperfiltrasyonu olan hastalarımızın antropometrik ölçümler ile kullandığı ilaçların CCr'leri ile olan ilişkisi incelendi. Hiperfiltrasyon ile cinsiyet ilişkisi gösterilemedi ($p>0,05$). Oysaki, eGFR hesaplamalarında en çok kullanılan endojen belirteçlerden biri olan kreatininin, birçok faktörden (yaş, cinsiyet, kas kütlesi vb.) etkilenmektedir. Fakat bu durum, hastalarımızın yaş ortalamasına bakıldığında puberte öncesinde olduklarından ve bu yüzden de mevcut kas kitlelerinin birbirine yakın düzeylerde olduğundan kaynaklanmaktadır. Çünkü, puberte ve genç yetişkin döneminde kızlar ve erkeklerin vücut yapısı birbirinden farklıdır ve erkekler aynı yaştaki kızlara oranla %15-20 daha az yağ kitlesine sahiptir (91). Bununla birlikte, test anındaki artan boy ve VKİ ile CCr'leri anlamlı ölçüde artarken, sistatin C ile yapılan ölçümlerde anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Çünkü, serum kreatinin konsantrasyonu gelişmeye devam eden çocuk popülasyonunda hem daha düşük saptanmakta hem de yüksek değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, sistatin C'nin pediatrik hastalarda kullanımı GFR tayininde önemli ölçüde yarar sağlamaktadır (84).

Hiperfiltrasyonu olan hastalarımızın ilaç kullanımlarıyla CCr ilişkisine baktığımızda, özellikle başvuru sırasında kortikosteroid kullananların kullanmayanlara göre CCr'lerinin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görüldü. Baylis C ve ark. (92) da, glukokortikoidlerin akut ve ya kronik kullanımlarının GFR'yi arttırdığı yaptıkları çalışmada belirtmişlerdir. Bu durum, glukokortikoidlerin hem afferet hem de efferent arteriolde yaptıkları vazodilatasyon sayesinde glomerüler plazma kan akımının artışına sebep olduğundan kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, nefrona su ve sodyum akışını artırmaları GFR artışının diğer bir sebebi olarak da düşünülebilir. Fakat, klinik olarak bu mekanizmalardan daha önemlisi, glukokortikoidlerin glomerüler hasardan sorumlu olan immünolojik ve hücresel mekanizmaları modifiye etmesidir (92). Bu nedenle, idiyopatik nefrotik sendromlu tedavisinde ilk sıra ilaç glukokortikoidlerdir. Hastaların %85'ten fazlası prednizolon tedavisine yanıt vermekte ve tedavinin seyrini etkilemektedir (93). Bu yüzden, kortikosteroidlerin GFR artışının bir sebebi olarak değil,

glomerüler filtrasyonun arttığı nefrotik sendrom gibi hastalıklarda klinikte ilk kullanılan ilaçlardan biri olduğunun unutulmaması gerekir.

Steroid dirençli nefrotik sendromda kullanılacak olan diğer ilaçlardan biri de siklosporindir (94). Fakat, affarent arteriolde yaptığı vazokonstruksiyondan dolayı, akut böbrek fonksiyon kaybına yol açtığı unutulmamalıdır (95). Çalışmamızda da siklosporin kullanan hastaların kullanmayanlara göre kreatinin klirensi ortalamalarının anlamlı ölçüde daha düşük olması yaptığı nefrotoksisitenin bir göstergesidir. Bununla birlikte, hiperfiltrasyonu olup kortikosteroid veya siklosporin kullanan hastaların serum sistatin C düzeyleri de anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Bökenkamp ve ark. 'nın renal transplantlı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, prednizolon ve siklosporin tedavilerinin sistatin C düzeyinde artışa sebep olan majör faktörlerden biri olduğunu göstermişlerdir (96, 97).

Çalışmamızda hiperfiltrasyonu olan hastaların ARB/ ACEİ kullanımları ile CCr ilişkisi gösterilemedi. Fakat, bilinmektedir ki ARB/ACEİ kullanımı proteinüri miktarı ile birlikte glomerüler filtrasyon hızında da düşüşe sebep olmaktadır (98).

Son olarak, serum sistatin C düzeyi ile birlikte eGFR hesaplamak adına birçok formül gündeme getirilmiştir (31). Fakat, bu hesaplamalarda da aşırı yüksek GFR değerlerinde büyük farklar ortaya çıkmaktadır (99). Çalışmamızda hiperfiltrasyon için belirlediğimiz sınır değer (7, 100) 150 ml/dk/1.73 m² idi. Bu değerde yapılan mevcut çalışmalar (2,30) nedeniyle eGFR_{cysC} hesaplamasında GFR ≥150 ml/dk/1.73 m² düzeyinde sensitivitesi %39,4, spesivitesi %91,5 (AUC=0,84) olan Filler formülünü tercih edildi.

Hastalarımızın gerçek GFR (mGFR)'leri ile mevcut verilerimizi karşılaştırmak isterdik. Ancak, mGFR için altın standart olarak kabul edilen inülin klirensi hem çok maliyetli hem de invaziv bir yöntem olduğundan, noninvaziv ve güvenilir olan bir yöntem olan serum sistatin C düzeyi ölçümünü çalışmamızda kullandık. Fakat hem zaman hem maliyet nedeniyle yeterli hasta sayısına ulaşamadık.

6. SONUÇLAR

1. Test sırasında, çalışma gruplarında CCr ve eGFRcysC değerlendirildi. CCr'i nefrotik sendrom atağı geçiren ya da persistan nefrotik sendromu olan hastalarda (Grup 2), diğer gruplardan anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Öte yandan, eGFRcysC gruplar arası farklılık göstermedi. Grup 2'deki hastaların serum albumin düzeyi diğer gruplardan anlamlı ölçüde düşük ve hipoalbuminemik düzeydi. Ayrıca, bu grubun proteinüri miktarları anlamlı ölçüde yüksek olup nefrotik düzeyde idi. Bu bulgular, nefrotik sendrom kilinği olan hastalarda gözlenen yüksek CCr'nin artmış intraglomerüler basınç ile ilişkili gerçek bir hiperfiltrasyonu temsil etmediğini, azalmış onkotik basınç nedeniyle ortaya çıktığını düşündürmektedir.
2. Çalışmamızda başvuru anından itibaren persistan dirençli nefrotik düzeyde proteinürisi olan sadece 2 hasta mevcut idi. Dört yıllık izlem sonunda bu hastaların birisinin CCr yüksek seyrederken (326 ve 383 ml/dk/1.73m²), ikincisinin CCr'sinde 10 kat bir düşüş gözlemlendi (976 , 92). Bu iki hastanın Test anındaki eGFRcysC'leri sırasıyla $266,7$ ve 78 ml/dk/1.73m² idi ve CCr'leri ile uyumlu idi. Bu hastaların benzer şekilde test anında proteinüri miktarları arasında fark görülmedi (93 ve 128 mg/m²/sa). Hasta sayısı kısıtlı olduğu için, kreatinin klirensinin böbrek fonksiyonu üzerine etkisi net değerlendirilemedi. Başvuru sırasındaki diğer hastaların ise ortalama takip süreleri $4,2 \pm 3,6$ yıl olup, yıllık ortalama CCr değişim oranı %5 olarak saptandı.
3. Hastalar başvuruları sırasında ve test anında CCr'leri (≥ 150 ve < 150 ml/dk/1.73m²) sınıflandırıldı. Test sırasında, CCr ortalamaları arasında anlamlı fark var iken (216 ± 79 ve 112 ± 25), serum sistatin C ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı ($0,79 \pm 0,2$ ve $0,94 \pm 0,2$ mg/L). Aynı şekilde, serum albumin ortalamaları ($3,8 \pm 1$ g/dL ve $4,3 \pm 0,4$ g/dL) ve proteinüri miktarları ($44,6 \pm 94$ ve $12,5 \pm 34$) arasında da anlamlı ölçüde fark görüldü. Azalan albümin düzeyleri ile artan proteinüri miktarlarının CCr'ni arttırdığı ancak, serum sistatin C düzeyinin etkilenmediği görüldü.

4. Hastaların başvuru ve test sırasındaki proteinüri miktarları 3 gruba ayrıldı: nefrotik ($>40 \text{ mg/m}^2/\text{sa}$), nefritik ($4-40 \text{ mg/m}^2/\text{sa}$) ve normal ($<4 \text{ mg/m}^2/\text{sa}$). Test sırasında nefrotik düzeyde proteinürisi olanların CCr'si, nonnefritik proteinürisi olanlardan anlamlı ölçüde yüksek bulundu (sırasıyla 233 ± 134 , 120 ± 41 , 130 ± 35). Fakat bu fark, serum sistatin C düzeylerinde görülmedi ($p=0,66$).
5. Hastaların başvuru ve test sırasındaki albumin düzeyleri 4 gruba ayrıldı: $<2,5$, $\geq 2,5$, $<3,5$ ve $\geq 3,5 \text{ g/dL}$. Test sırasında düşük albümin seviyesi ($<2,5 \text{ g/dL}$, $<3,5 \text{ g/dL}$) olan grupların CCr'si ortalamaları anlamlı ölçüde yüksek olduğu (319 ± 105 , 315 ± 94) görüldü. Fakat bu fark, serum sistatin C düzeylerinde görülmedi.
6. Grup 2'deki yüksek CCr ortalamalarına sahip hastaların CCr ile sistatin C ve eGFRcys arasında güçlü düzeyde anlamlı korelasyon var iken ($p<0,05$), proteinüri miktarları ve albümin düzeyleri ile sistatin C düzeyleri arasında anlamlı ilişkisi görülmedi. Hastalar hiperfiltrasyon durumuna göre ikiye ayrılıp incelendiğinde ise, CCr'lerinin, serum kreatinin ve serum albumin ile ters yönde, proteinüri miktarları ile aynı yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı. Bu durum, serum sistatin C düzeyi ve eGFRcys ile CCr arasında gözlenmedi ($p>0,05$).
7. Hiperfiltrasyonun cinsiyet ile olan ilişkisi gösterilemedi ($p>0,05$). Test anında ise hastaların boy ve VKİ ile CCr arasındaki anlamlı korelasyon mevcut idi. Fakat bu ilişki serum sistatin C arasında gösterilemedi ($p>0,05$).
8. Hiperfiltrasyonu olup kortikosteroid kullanan hastaların kreatinin klirensleri kullanmayanlara göre anlamlı ölçüde yüksek ($290\pm213,1$, 286 ± 180), siklosporin kullananların ise daha düşük (203 ± 60 , 218 ± 83) olduğu görüldü. Benzer şekilde, test anında kortikosteroid ve siklosporin kullananlar ve kullanmayanlar karşılaştırıldığında, kullananların serum sistatin C düzeyleri daha yüksek olduğu görüldü ($0,97\pm0,1$, $0,99\pm0,1$) ($p=0,01$) ($p<0,05$). Özellikle, kortikosteroid ve

siklosporin kullanımının serum sistatin C düzeylerini anlamlı ölçüde etkilediği gösterildi.

7. KAYNAKLAR

1. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, et al. Evaluation and Management of Proteinuria and Nephrotic Syndrome in Children: Recommendations From a Pediatric Nephrology Panel Established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, and Elimination. *Pediatrics* 2000;105:1242–9.
2. Gutman Y, Gottschalk CW, Lassiter WE. Micropuncture study of inulin absorption in the rat kidney. *Science* 1965;147:753–4.
3. Picciotto G, Cacace G, Cesana P, et al. Estimation of chromium-51 ethylene diamine tetra-acetic acid plasma clearance: a comparative assessment of simplified techniques. *Eur J Nucl Med* 1992;19:30–5.
4. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221–6.
5. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, et al. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983;37:478–94.
6. Okuda Y, Namba S, Nagata M, et al. [Plasma creatinine and cystatin C ratio is useful for discriminate diagnosis of postrenal renal failure]. *Rinsho Byori* 2008;56:101–7.
7. Huang S-HS, Sharma AP, Yasin A, et al. Hyperfiltration affects accuracy of creatinine eGFR measurement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:274–80.
8. Rhoades R BD. Medical physiology : principles for clinical medicine. *Med Physiol Princ Clin Med Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins*; 2012.p. 391–405.
9. HW. S. Principles of Renal Physiology. Oxford Univ Press 1956.p.453-67

10. Kriz W, Bankir L, Bulger RE, et al. A standard nomenclature for structures of the kidney. *Kidney Int* 1988;33:1–7.
11. Tufro A, Gulati A. Development of Glomerular Circulation and Function. *Pediatr Nephrol Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg*; 2016. p. 37–59
12. Dressler GR. The Cellular Basis of Kidney Development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006;22:509–29.
13. Mundel P, Kriz W. Structure and function of podocytes: an update. *Anat Embryol (Berl)* 1995;15:205-8
14. Arınsoy T., Güngör Ö. Kİ. Böbrek Fizyopatolojisi. Böbrek Fiz Reaktif; 2012. at <www.nefroloji.org.tr/folders/file/bobrek-fizyopatolojisi-kitabi.pdf>.
15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1-266.
16. Ludwig CFW. Carl Ludwig original reference. *Beitraege zur Lehre vom Mech der Harnsekretion Marburg: N.G. Elwert*; 1843.
17. HL L. Heidenhain RP. In: *Handbuch d Physiol Fuenfter*, editor. Heidenhain RP Absonderungsvorgaenge Sechster Abschnitt Die Harnabsonderung (Viertes Capitel Die Absonderung der festen Harnbestandteile) 1883. p. 341–343.
18. Brenner BM, Troy JL, Daugharty TM. The dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. *J Clin Invest* 1971;50:1776–80.
19. Smith HW, Chasis H, Goldring W, et al. Glomerular dynamics in the normal human kidney. *J Clin Invest* 1940;19:751–64.
20. Levinsky NG, Berliner RW. Changes in composition of the urine in ureter and bladder at low urine flow. *Am J Physiol* 1959;196:549–53.
21. Levinsky NG LW. Clearance techniques. In: Windhager E, editor. *Handb Physiol Ren Physiol* New York: Oxford University Press; 1992. p. 227–47.
22. Kaplan BI, Smith HW. Excretion of Inulin, Creatinine, Xylose and Urea In The Normal Rabbit. *Am J Physiol* 1935;113:354–60.

23. Heiskanen T, Weber T GR. Determination of I131 hippuric acid renal clearances using single- injection techniques. *Scand J Clin Lab Invest* 1968;21:211–5.
24. Smith HW, Goldring W, Chasis H. the Measurement of the Tubular Excretory Mass, Effective Blood Flow and Filtration Rate in the Normal Human Kidney. *J Clin Invest* 1938;17:263–78.
25. HW S. The kidney structure and function in health and disease. Oxford Univ Press New York 1951.p.35-9
26. Bing J EP. Comparative tests of the thiosulphate and creatinine clearances in rabbits and cats. *Acta Physiol Scand* 1948;15:231–6.
27. Berglund F. Renal Clearances of Inulin, Polyfructosan S and a Polyethylene Glycol (PEG 1,000) in the Rat. *Acta Physiol Scand* 1965;64:238–44.
28. Brismar J, Jacobsson BF, Jorulf H. Miscellaneous adverse effects of low-versus high-osmolality contrast media: a study revised. *Radiology* 1991;179:19–22.
29. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28:830–38.
30. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629–37.
31. Roos JF, Doust J, Tett SE, et al. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children-A meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40:383–91.
32. Filler G, Yasin A, Medeiros M. Methods of assessing renal function. *Pediatr Nephrol* 2014;49:20-25
33. Abitbol CL, Seeherunvong W, Galarza MG, et al. Neonatal kidney size and function in preterm infants: What is a true estimate of glomerular filtration rate? *J Pediatr* 2014;164:1026-31
34. Filler G, Kusserow C, Lopes L, et al. Beta-trace protein as a marker of GFR - History, indications, and future research. *Clin Biochem* 2014;47:1188–94.
35. Leung AKC, Wong AHC. Proteinuria in children. *Am Fam Physician*

- 2010;82:645–51.
36. AK L. Proteinuria in Common Problems in Ambulatory Pediatrics: Symptoms and Signs. *Common Probl Ambul Pediatr Symptoms Signs, Proteinuria* New York: Nova Science; 2011. p. 215–26.
 37. Fathallah-Shaykh SA, Flynn JT, Pierce CB, et al. Progression of pediatric CKD of nonglomerular origin in the CKiD cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:571–77.
 38. Noone D, Licht C. Chronic kidney disease: A new look at pathogenetic mechanisms and treatment options. *Pediatr Nephrol* 2014;49:213-22
 39. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and Treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1917–28.
 40. Wuhl E, Schaefer F. Can we slow the progression of chronic kidney disease? *Curr Opin Pediatr* 2010;35:124-34
 41. Litwin M. Risk factors for renal failure in children with non-glomerular nephropathies. *Pediatr Nephrol* 2004;19:178–86.
 42. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, et al. Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: The chronic kidney disease in children (CKiD) cohort. *Am J Kidney Dis* 2015;65:878–88.
 43. Vehaskari VM, Rapola J. Isolated proteinuria: Analysis of a school-age population. *J Pediatr* 1982;101:661–68.
 44. Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schonlein Purpura (HSP). *Arch Dis Child* 2013;98:756–63.
 45. D’Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003;28:25-45
 46. Waller K V, Ward KM, Mahan JD, et al. Current concepts in proteinuria. *Clin Chem* 1989;14:34-45

47. Brandt JR, Jacobs A, Raissy HH, et al. Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1131–37.
48. Sebestyen JF, Alon US. The teenager with asymptomatic proteinuria: Think orthostatic first. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;32:158-69
49. Abitbol C, Zilleruelo G, Frendlich M, et al. Quantitation of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. *J Pediatr* 1990;116:243–47.
50. Park K, Koh S. Evaluating the Child with Seizures. *Epilepsy Child Adolescence* 2012. p. 73–89.
51. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, et al. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978;10:213–8.
52. Row PG, Cameron JS, Turner DR, et al. Membranous nephropathy. Long-term follow-up and association with neoplasia. *Q J Med* 1975;44:207–39.
53. Epstein FH, Brenner BM, Meyer TW, et al. Dietary Protein Intake and the Progressive Nature of Kidney Disease: *N Engl J Med* 1982;307:652–59.
54. Bohrer MP, Deen WM, Robertson CR, et al. Mechanism of angiotensin II-induced proteinuria in the rat. *Am J Physiol* 1977;233:13-21.
55. D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1995;26:124–32.
56. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990;38:384–94.
57. Kees-Folts D, Sadow JL, Schreiner GF. Tubular catabolism of albumin is associated with the release of an inflammatory lipid. *Kidney Int* 1994;45:1697–709.
58. Biancone L, David S, Della Pietra V, et al. Alternative pathway activation of complement by cultured human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 1994;45:451–60.

59. Burton C, Harris KP. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996;27:765–75.
60. Zoja C, Morigi M, Figliuzzi M, et al. Proximal tubular cell synthesis and secretion of endothelin-1 on challenge with albumin and other proteins. *Am J Kidney Dis* 1995;26:934–41.
61. Wang Y, Chen J, Chen L, et al. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1537–45.
62. Zoja C, Donadelli R, Colleoni S, et al. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-kappa B activation. *Kidney Int* 1998;53:1608–15.
63. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. In: Epstein FH, editor. *N Engl J Med* 1998;339:1448–56.
64. Barnes PJ, Karin M. Nuclear Factor-kB — A Pivotal Transcription Factor in Chronic Inflammatory Diseases. In: Epstein FH, editor. *N Engl J Med* 1997;336:1066–1071.
65. van Kooten C, Gerritsma JS, Paape ME, et al. Possible role for CD40-CD40L in the regulation of interstitial infiltration in the kidney. *Kidney Int* 1997;51:711–21.
66. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003;18:981–5.
67. Ariceta G. Clinical practice: proteinuria. *Eur J Pediatr* 2011;170:15–20.
68. Brenner BM, Lawler E V, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49:1774–7.
69. Hyperfiltration Medical Definition | Merriam-Webster Medical Dictionary. at <<https://www.merriam-webster.com/medical/hyperfiltration>>.
70. Estorch M, Tembl A, Antonijoan R, et al. Evaluation of renal graft haemodynamia by 51Cr-EDTA and o-[131I]iodohippurate: its use in the early diagnosis of glomerular hyperfiltration. *Nucl Med Commun* 2003;24:679–82.
71. Kimura G, London GM, Safar ME, et al. Glomerular hypertension in renovascular

- hypertensive patients. *Kidney Int* 1991;39:966–72.
72. Berg UB. Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2577–82.
 73. Astor BC, Levey AS, Stevens LA, et al. Method of glomerular filtration rate estimation affects prediction of mortality risk. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2214–22.
 74. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, et al. Risk Implications of the New CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation Compared With the MDRD Study Equation for Estimated GFR: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010;55:648–659.
 75. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1649–61.
 76. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA* 2012;308:2349–60.
 77. Donfrancesco C, Palleschi S, Palmieri L, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, All-Cause Mortality and Cardiovascular Diseases Incidence in a Low Risk Population: The MATISS Study. In: Lipinski M, editor. *PLoS One* 2013;8:784-75.
 78. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307:1941–51.
 79. Pottel H. Measuring and estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 2017;32:249–63.
 80. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24:48–356.
 81. Björk J, Nyman U, Berg U, et al. Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *Pediatr Nephrol* 2019;doi:10.1007/s00467-018-4185-y.

82. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48:699–707.
83. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:97–101.
84. Cordeiro VF, Pinheiro DCSN, Silva GB, et al. Comparative study of cystatin C and serum creatinine in the estimative of glomerular filtration rate in children. *Clin Chim Acta* 2008;391:46–50.
85. Rademacher ER, Sinaiko AR. Albuminuria in children. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:246–51.
86. Praga M, Morales E, Herrero JC, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999;33:52–8.
87. Fanali G, di Masi A, Trezza V, et al. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med* 2012;33:209–90.
88. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000;85:599–610.
89. Colombo G, Clerici M, Giustarini D, et al. Redox albuminomics: oxidized albumin in human diseases. *Antioxid Redox Signal* 2012;17:1515–27.
90. Guasch A, Myers BD. Determinants of glomerular hypofiltration in nephrotic patients with minimal change nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1571–81.
91. Ogden CL, Li Y, Freedman DS, et al. Smoothed percentage body fat percentiles for U.S. children and adolescents, 1999-2004. *Natl Health Stat Report* 2011;1–7.
92. Baylis C, Handa RK, Sorkin M. Glucocorticoids and control of glomerular filtration rate. *Semin Nephrol* 1990;10:320–9.
93. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM, et al. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013;28:415–26.

94. Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Heal* 2018;2:880–890.
95. Ryffel B, Weber E, Mihatsch MJ. Nephrotoxicity of immunosuppressants in rats: comparison of macrolides with cyclosporin. *Exp Nephrol* 2:324–33.
96. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem* 1999;45:1866–8.
97. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, et al. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001;47:2055–9.
98. Quiroga B, Arroyo D, de Arriba G. Present and future in the treatment of diabetic kidney disease. *J Diabetes Res* 2015;2015:801348.
99. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:610–6.
100. Palatini P, Mormino P, Dorigatti F, et al. Glomerular hyperfiltration predicts the development of microalbuminuria in stage 1 hypertension: the HARVEST. *Kidney Int* 2006;70:578–84.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	3974-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☒ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Proteinüri ile Seyreden Böbrek Hastalıklarında Aşırı Yüksek Hesaplanan Kreatinin Klirensinin, Glomerüler Filtrasyon Hızında Gerçek Bir Artışı Temsil Edip Etmediğinin ve Uzun Vadede Böbrek Fonksiyonlarına Etkisinin Araştırılması
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Alper SOYLU Çocuk Nefroloji B.D.
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	Araştırmacı Dilekçesi	24.05.2019		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/14-32	Tarih:12.06.2019
	Prof.Dr.Alper SOYLU'nun sorumlusu olduğu "Proteinüri ile Seyreden Böbrek Hastalıklarında Aşırı Yüksek Hesaplanan Kreatinin Klirensinin, Glomerüler Filtrasyon Hızında Gerçek Bir Artışı Temsil Edip Etmediğinin ve Uzun Vadede Böbrek Fonksiyonlarına Etkisinin Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait 24.05.2019 tarihli araştırmacı dilekçesine ilişkin; -Çalışmaya yardımcı araştırmacı olarak Uzm. Dr. Gizem Yıldız'ın eklenmesi ile ilgili belgeler incelenerek bilgi edinilmiş ve uygun bulunmuştur.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER (Başkan Yardımcısı)	Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEÜ Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

Ek 2: Olgu Rapor- Veri Kayıt Formu

Proteinüri ile seyreden böbrek hastalıklarında aşırı yüksek hesaplanan kreatinin klirensinin, glomerül filtrasyon hızında gerçek bir artışı temsil edip etmediğinin ve uzun vadede böbrek fonksiyonlarına etkisinin araştırılması

VERİ KAYIT FORMU

3-18 yaş arası hiperfiltrasyonu olan ve olmayan çocuklar arasında yapılacak olan çalışma için elde edilecek retrospektif ve prospektif verilerin bu formda toplanması amaçlanmıştır.

1. Çocuk Nefroloji Arşiv Dosya No:
2. Hasta No:
3. Hasta Adı-Soyadı:
4. Hastanın Cinsiyeti: ☐ Kız ☐ Erkek
5. Hastanın başvuru yaşı:
6. Hastanın yaşı:
7. Hastanın takipli olduğu yıl sayısı:
8. Böbrek biyopsisi yapıldı mı? ☐ Evet ☐ Hayır
9. Böbrek biyopsisi yapıldıysa, biyopsi tanısı:
10. Nefrotik sendrom ise alt tipi: ☐ steroid yanıtı ☐ steroid bağımlı ☐ steroid dirençli
11. Çalışma grubu tipi: ☐ remisyon ☐ atak ☐ izole proteinüri ☐ kontrol
12. Hastanın başvuru anında, 3. ,6. ,12. ayında ve takipli olduğu süre boyunca yılda bir ve serum sistatin C ölçümü sırasında (test anında);
 - a. Hastanın kilosu (kg):
 - b. Hastanın boyu (cm):
 - c. Hastanın sistolik kan basıncı (KB) ve diyastolik KB değerleri (mmHg), sırasıyla:
 - d. Hastanın sistolik ve diyastolik KB persentilleri, sırasıyla:
 - e. Hastanın kullandığı herhangi bir ilaç var mı: ☐ Evet ☐ Hayır
 - f. Hasta, kortikosteroid kullanıyor mu? ☐ Evet ☐ Hayır
 - g. Hasta, ACEİ kullanıyor mu? ☐ Evet ☐ Hayır
 - h. Hasta, ARB kullanıyor mu? ☐ Evet ☐ Hayır

- i. Hasta, siklofosfomid kullanıyor mu? ☐ Evet ☐ Hayır
- j. Hasta, siklosporin kullanıyor mu? ☐ Evet ☐ Hayır
- k. Hasta, mikofenolat mofetil kullanıyor mu? ☐ Evet ☐ Hayır
- l. Hasta, takrolimus kullanıyor mu? ☐ Evet ☐ Hayır
- m. Hastanın diğer kullandığı ilaçların adı:
- n. Hastanın serum kreatinin düzeyi (mg/dL):
- o. Hastanın serum albumin düzeyi (g/dL):
- p. Hastanın 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı (mg/m²/sa):
- q. Hastanın 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi (ml/dk/1.73 m²):

13. Hastanın Test anında;

- a. Serum sistatin C düzeyi (ELISA): ...mg/L
- b. eGFR_{cys} C (Filler formülü): ... ml/dk/1.73 m²