

PROTEİNÜRİ

Dr. Fatih Özaltın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı

Proteinüri, böbrek hastalıklarının en sık bulgusudur.¹ Proteinürinin böbrek hasarının bir bulgusu olduğu kadar böbrek hastalığının ilerlemesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu da iyi bilinmektedir.² Okul çağı çocuklarının %10'unda herhangi bir zamanda bakılan rutin idrar analizinde proteinüri saptanmaktadır. Proteinüri saptanan her çocukta böbrek hastalığı olmayabilir. Bu çocuklar dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli, böbrek hasarının bir belirtisi olan sürekli proteinüri, geçici ya da benign seyreden postural proteinüriden ayırt edilmelidir (Tablo 1).¹

En sık kullanılan proteinüri tarama metodu idrar dipstik testidir. Dipstik testi esas olarak albumini saptar; diğer protein türlerini (düşük molekül ağırlıklı proteinler, Bence Jones proteini, gama globulin) saptamada yetersizdir. İdrardaki protein miktarına göre dipstiğin renginde değişiklikler gözlenir. Dipstik testinde proteinüri negatif, eser (10-20 mg/dL), 1+ (30 mg/dL), 2+ (100 mg/dL), 3+ (300 mg/dL), 4+ (1000-2000 mg/dL) olarak sonuçlanır. İdrarın seyreltik olması (idrarda dansitesi <1.005) ya da baskın olan proteinin albumin olmaması yanlış negatif sonuca yol açabilirken, makroskopik hematüri, piyüri, bakteriüri, dansitesi yüksek idrar, antiseptik ajanlar (klorheksidin, benzalkonium klorid) ile kontamine idrar, alkali idrar, fenazopiridin tedavisi yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir.³

Küçük çocuklarda 24 saatlik idrar toplamak zor olduğu için proteinürinin niceliksel olarak ölçümünde spot idrar proteininin kreatinine (mg/mg.kreatinin) oranı kullanılmaktadır. Bu ölçümün sabah ilk idrar örneğinde bakılması önerilmekte ve bu şekilde postural proteinüri ihtimali dışlanmaktadır. Spot idrarda proteinin kreatinine oranı 2 yaşın altındaki çocuklarda 0.5 mg/mg.kreatinin'den, 2 yaş ve üzerindeki çocuklarda 0.2 mg/mg.kreatinin'den küçük olmalıdır.³

Sağlıklı çocuklarda 24 saatlik idrarda 150 mg (≤ 4 mg/m²/saat) protein olabilir, 4-40 mg/m²/saat anormal protein atılımını gösterirken, >40 mg/m²/saat protein atılımı nefrotik düzeyi göstermektedir.⁴

GEÇİCİ PROTEİNÜRİ

İdrar dipstik testi ile proteinüri saptanan birçok çocukta test tekrarlandığında normal sonuçlar elde edilmiştir.¹ Geçici proteinüri genellikle 1 veya 2 (+)'i geçmez ve herhangi bir tedavi gerektirmez. Ateş, egzersiz, dehidratasyon, soğuk algınlığı, kalp yetmezliği, nöbet geçirme veya stres geçici proteinüriye sebep olabilir.⁴

ORTOSTATİK (POSTURAL) PROTEİNÜRİ

Dik pozisyonda ya da aktivite sonrası bakılan idrar tetkikinde proteinüri saptanırken sabah ilk idrar örneğinde proteinin kreatinine oranının 0.2 mg/mg.kreatinin altında bulunması ortostatik proteinüri olarak tanımlanır ve 6-18 yaş arası çocuklarda oldukça sık görülmektedir (\geq %15).⁵ Ortostatik proteinürisi olan çocuklar genellikle asemptomatiktir, protein atılımı 24 saatte nadiren 1 gram üzerindedir ve hematüri, hipoalbuminemi, ödem, hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu eşlik etmez.⁴

Ortostatik proteinüri glomerüler hemodinamik değişiklikler ve renal venin kısmi darlığı ile ilişkili olabilir.⁶ Ortostatik proteinüri saptanan olguların %68'inde sol renal venin aorta ile superior mezenterik arter arasında sıkıştığı (Nutcracker fenomeni) saptanmıştır. Sol renal venin retroaortik ya da kitle ile sıkışmasına bağlı olarak ortaya çıkabildiği gibi, transplantasyon sonrası sol renal venin bükülmesi gibi nedenlerin de benzer tabloya yol açtığı gösterilmiştir. Uzun dönem izlemleri bu durumun iyi huylu olduğunu ortaya koymuştur.⁵

SÜREKLİ PROTEİNÜRİ

Üç gün üst üste sabah ilk idrarda protein atılımının (dipstik ile >1 (+) veya idrar proteininin kreatinine oranının >0.2 mg/mg.kreatinin) saptanması sürekli proteinüri olarak tanımlanır.⁴ Glomerüler veya tübüler kaynaklı olabilir ve her iki durum da primer böbrek hastalığına bağlı ya da sistemik hastalıklara ikincil gelişebilir. Proteinüriye hematüri, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon eşlik ediyorsa önemli bir böbrek hastalığı olduğu düşünülmelidir.³

Glomerüler Proteinüri

Olguların çoğunda proteinüri, glomerüler kapiller duvarın geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak glomerüler orijinlidir.^{3, 6} Glomerüler filtrasyon bariyeri kapiller endotel hücreleri, glomerüler bazal membran ve podositlerin ayakları çıkıntılarında meydana gelen 3 tabakalı bir yapıdır (Şekil 1). Podositlerin ayakları çıkıntıları "slit membran" adı verilen yapılar ile birbirine

bağlanmaktadır. Albumin ve diğer büyük moleküllerin geçişi özellikle glomerüler bazal membran ve “slit membran” tarafından büyük ölçüde engellenir ve bu sayede ultrafiltrattaki protein miktarı çok düşük düzeylerde tutulur.⁷

Glomerüler hastalıklar nefrotik ve/veya nefritik özelliklere sahip olabilir. Nefrotik sendrom, nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbuminemi, ödem, hiperlipidemi ile karakterli iken; hematüri, hipertansiyon, oligüri ve aktif idrar sedimenti nefritik özelliklerdir.¹

Tübüler Proteinüri

Tübüler proteinüri ağırlıklı olarak düşük molekül ağırlıklı proteinleri içerir ve proteinürinin çok daha az görülen bir nedenidir. Tübüler hastalıklarda proteinüri genellikle düşük düzeydedir.¹ Proksimal tübülopati filtre edilen düşük ağırlıklı moleküllerin bozulmuş geri emilimiyle karakterlidir. Bazı tübüler hastalıkların çocukluk çağında izole proteinüri ile ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır (Tablo 2).^{6,8} Akut tübüler nekroz, akut tübülointertisyel nefrit, polikistik böbrek hastalıkları, piyelonefrit, ağır metallere (bakır, kurşun, civa) maruziyet de tübüler proteinüriye sebep olabilir.¹

NEFROTİK SENDROM

Nefrotik sendrom, nefrotik düzeyde proteinüri (>1 g/m²/gün veya >40 mg/m²/saat veya spot idrar protein/kreatinin oranı >2 mg/mg.kreatinin veya ≥ 300 mg/dL veya dipstik ile 3(+)), hipoalbuminemi (<2.5 g/dL), ödem ve hiperlipidemi ile karakterlidir.^{9,10} Nefrotik sendrom bir çok böbrek hastalığı ile ilişkili olabilese de, çocukluk çağında en sık idiyopatik olarak (>90) görülür. İkincil nedenler (%10) ve konjenital nefrotik sendrom (KNS) (<1) daha nadirdir.⁹ İdiyopatik nefrotik sendromun Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’da insidansı 100 bin çocukta 2-7, prevalansı 100 bin çocukta 16 olarak bildirilmektedir.¹¹ Nefrotik sendromlu vakaların %85-90’ında steroid tedavisine yanıt alınır (steroid sensitif nefrotik sendrom, SSNS) ve bu hastaların uzun dönem prognozları iyidir fakat geriye kalan %10-15’lik grupta steroid tedavisine yanıt alınamamaktadır (steroide rezistan nefrotik sendrom, SRNS) bu hastalarının %30-40’ında 10 yılda son dönem böbrek yetmezliği geliştiği bilinmektedir.¹²

Etiyoloji

İdiyopatik nefrotik sendrom iki temel histolojik tipe ayrılmaktadır: minimal değişim hastalığı (MDH) (%85) ve fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) (%10).¹³ Diğer idiyopatik

nefrotik sendrom tipleri: membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN), membranöz nefropati (MN) ve diffüz mezengial proliferasyondur.⁴

Nefrotik sendrom sistemik hastalıklara (lupus nefriti, Henoch-Schönlein purpura nefriti, Alport hastalığı), malignitelere, ilaçlara, enfeksiyonlara ikincil gelişebilir.¹¹ Nefrotik sendromun genetik formu izole böbrek hastalığı olarak ortaya çıkabileceği gibi, böbrek dışı tutulumları olan sendromik bir hastalığın parçası da olabilir (Tablo 3).¹⁴

Patogenez

MDH ve FSGS'ye ikincil gelişmiş olan nefrotik sendromun bir T hücre hastalığı olduğu ve bu hücrelerden açığa çıkan sitokinlerin (İnterlökin (IL)-2, soluble IL-2 reseptörü, IL-1, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, interferon gama, tümör nekrozis faktör-alfa, vasküler endotelial büyüme faktörü) glomerülde plasma proteinlerine olan geçirgenliği arttırdığı düşünülmektedir.¹³ Bu hipotezi destekleyen bulgular şunlardır: Glomerüllerde immun depolanmanın olmaması, T hücrelerinde baskılanmaya neden olan kızamık enfeksiyonu sonrası remisyona gelişmesi, T hücre kökenli lenfoma olan Hodgkin hastalığı ile ilişkisi, T hücre fonksiyonlarını baskılayan kortikosteroid ve siklosporin ile tedaviye yanıt alınması.⁹ İmmun disregülasyonun, slit diyaframı etkileyerek proteinüriye sebep olan dolaşan faktörlerin (soluble ürokinaz plasminojen aktivatör reseptörü, soluble CD80) üretimine de sebep olduğu düşünülmektedir. MDH'de monoklonal antikolar veya anti-CD20 (Ritüksimab) ile B hücrelerini baskılayıp remisyona sağlanması, relapslar sırasında B hücrelerince üretilen nitrik oksit miktarında artış saptanması patogenezde B hücrelerinin de rolü olduğunu düşündürmektedir.¹³

Ağır kombine immun yetmezliği olan farelerde MDH modeli oluşturularak, patogenezde T ve B hücrelerinden bağımsız faktörlerin de rol aldığını destekleyen kanıtlar gösterilmiştir. Son yıllarda MDH patogenezinde podositlerin rolü üzerine odaklanılmıştır. CD80 (B7.1) T hücre kostimülatörüdür ve T hücre yanıtını hem aktive eder hem de sonlandırır. Direkt podosit aktivasyonunun CD80 ekspresyonunu arttırdığı, CD80 aktivasyonu ile de podosit ayakları çıkıntılarının silindiği ve proteinüri geliştiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. MDH'da CD80 aktivasyonunu kontrol eden otopregülatör mekanizmaların neden bozuk olduğu henüz bilinmemekte, genetik ve çevresel faktörlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.¹³ MDH'de podositlerde "anjiopöietin-like 4 (Angptl4)" ifadesinin arttığı gösterilmiştir. Angptl4

glomerüler bazal membranda bozulma ve ayaksı çıkıntılarda silinmeye yol açar. Ayrıca MDH'nın bir bulgusu olan dislipidemi (hipertrigliseridemi) gelişimini uyarır.¹⁵

MDH humoral faktörler ile disfonksiyonel podositler arası etkileşim sonucunda oluşmaktadır. Patogenezin aydınlatılması ile lenfositleri hedef alan immunosupresif ilaçlara ilaveten, podositler tarafından ifade edilen anormal moleküllerin hedef alındığı yeni tedaviler (biyolojik ajanlar) gündeme gelmektedir.¹³

Klinik Bulgular

Nefrotik sendrom genellikle 2-6 yaş arasında ortaya çıkar ve erkeklerde kızlara göre 2 kat fazla görülür. Altı yaş altında tanı almış hastaların %85-90'ında, adolesan dönemde tanı almış hastaların da %20-30'unda MDH'ye bağlı nefrotik sendrom görülür.⁴

Nefrotik sendromun başlangıcı bir üst solunum yolu enfeksiyonu ile tetkiklenebilmekte ve hastalar tipik olarak ödem şikayeti ile başvurumaktadırlar.^{11, 16} Sıklıkla ödem ilk olarak periorbital alanda ortaya çıkar ve bunun görünür hale gelebilmesi için sıvı retansiyonunun vücut ağırlığının %3-5'ini geçmesi gerekmektedir. Ödem yer çekiminin etkisi ile dik pozisyonda iken pretibial bölgede, sırt üstü yatar pozisyonda iken sakral bölgede belirginleşir. Yumuşak ve gode bırakır tarzıdır, sıkı giysiler iz bırakabilir. Asit, plevral ve perikardiyal efüzyonun eşlik ettiği anazarka tarzı ödem de gelişebilir. Bu tabloya göz kapaklarının açılmasına engel olacak kadar belirgin periorbital ödem ve dış genital organlarda ödem eşlik edebilir.¹⁶ Nefrotik sendromda ödem gelişimini açıklamada iki temel mekanizma ortaya atılmıştır. İlki, proteinüriye ikincil gelişmiş olan hipoalbumineminin neden olduğu plasma onkotik basıncındaki azalmadır. Başlangıçta bu etki lenfatik drenaj ve interstisyumdaki hidrostatik basıncın artırılması ile engellenmeye çalışılır fakat bir noktadan sonra kompensatuvar mekanizmalar yetersiz kalır ve ödem gelişir. İntravasküler hacim iyice azaldığında taşikardi, periferik vazokonstriksiyon, düşük kan basıncı, oligüri ve sodyum retansiyonu gibi durumlar ortaya çıkar. Sonuç olarak glomerüler filtrasyon hızı azalır (genelde prerenal), bu durum uzarsa akut tübüler nekroz gelişebilir. Hem renal parankimal hastalığa hem de plasma hacminin azalmasına ikincil olarak renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktive olur ve plasma norepinefrin ve arjinin vazopressin konsantrasyonu artar. Bunun sonucu olarak tübüllerden sodyum ve su geri emilimi artar, böylece plasma ve hücre dışı sıvı hacmi artar. Bu da ödeme yol açan ikinci mekanizmadır.¹⁰ Atriyal natriüretik peptid

ile sodyum atılımı sağlanarak plasma ve hücre dışı sıvı hacmi dengelenmeye çalışılır ama bazı hastalarda atriyal natriüretik peptide direnç olduğu bilinmektedir.^{10, 11}

Tanı

Tanı nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi varlığı ile konulur. Tanı konduğu zaman, sebebe yönelik bir dizi araştırma gerekir. Hastanın tanı yaşı, eşlik eden böbrek dışı semptomlar (artrit, döküntü), kronik hastalık öyküsü, önceki tedaviler, ebeveynler arasında akrabalık, aile öyküsü, eşlik eden bulgular (anemi, hipertansiyon, pulmoner ödem, böbrek yetmezliği, aktif idrar sedimenti, enfeksiyon varlığı) sorgulanmalıdır. Böbrek biyopsisi idiyopatik nefrotik sendromlu pek çok hastada gerekli değildir ancak başlangıçta MDH dışında bir sebepten şüphe ediliyorsa yapılır (Tablo 4).^{9, 11} Steroide dirençli olgularda steroid dışında diğer immunosupresif ilaçlarla tedavi planlandığında tedavi öncesinde böbrek biyopsisi yapma endikasyonu vardır.⁹ SRNS'de steroid ve diğer immunosupresif ajanlarla gereksiz tedaviden kaçınılması, böbrek nakli sonrası rekürrens riskini tahmin ve prenatal tanı şansı için genetik analiz yapılması önerilmektedir.¹⁴

Patoloji

Minimal değişim hastalığında ışık mikroskopisinde glomerüller normaldir veya minimal mezengial hücre ve matriks artışı vardır. İmmunofloresan incelemede glomerüllerde immunoglobulin veya kompleman depolanması yoktur. Elektron mikroskopide podositlerin ayaklı çıkıntılarında silinme ve aktin filamanlarında bozulma vardır (Şekil 2).⁹ Bu grupta steroidde yanıt %95'dir.⁴

Mezengial proliferasyonda ışık mikroskopisinde mezengial hücre ve matrikste artış vardır (her mezengial lobülde >3 hücre). İmmunofloresan incelemede IgM ve/veya IgA ile eser ile 1 (+) arasında boyanma vardır. Elektron mikroskopide mezengial hücre ve matrikste artış ve ek olarak ve podositlerin ayaklı çıkıntılarında silinme vardır. Bu grupta steroidde yanıt %50'dir.⁴

Fokal segmental glomerüloskleroz bir hastalıktan ziyade altta yatan birincil ya da ikincil nedene bağlı gelişen histolojik bir tanımdır. FSGS'de lezyonlar fokaldır (glomerüllerin bazıları etkilenmiştir) ve segmentaldir (glomerül içinde bazı segmentler etkilenmiştir). Işık mikroskopide mezengial hücre proliferasyonu, segmental skar alanları görülür. İmmunofloresan incelemede segmental skleroz alanlarında spesifik olmayan IgM ve C3 ile boyanma, elektron mikroskopide glomerüler yumakta segmental skar ve glomerüler kapiller

lümenlerde obliterasyon, podosit ayaksı çıkıntılarında yaygın silinme (>%80) görülebilir (Şekil 2). Bu grupta steroide yanıt %20'dir.^{4, 17}

FSGS'ye podosit genlerindeki mutasyonlar (Tablo 3) yol aabilse de birçok hastada bu durum genetik bir hastalık olmaksızın gelişir. FSGS'li hastalara böbrek nakli uygulandıktan sonra proteinürinin tekrarlaması, bunun plazmaferez tedavisine yanıt vermesi, FSGS'li annenin yenidoğan bebeğinde geçici nefrotik sendrom gelişmesi muhtemel dolaşan faktörlerin varlığını düŐündürmüŐtür (Tablo 5). Ancak kesin iliŐki tam olarak ortaya konamamıŐtır. Bu dolaşan faktörlerin FSGS'nin tanısında belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.¹⁸

Membranöz nefropati böbreğe özgü otoimmun bir hastalıktır.¹⁹ Nefrotik sendromlu çocuklarda biyopsi yapılanların %5'inden azında saptanır.¹¹ Podositler bu inflamatuvar olmayan antikor ilişkili sürecin hedefindedirler. Podositlerde tanımlanmıŐ iki hedef protein vardır: bir membran glikoproteini olan nötral endopeptidaz (NEP)-metallopeptidaz ve M-tip A2 fosfolipaz reseptörü (PLA₂R). Bu antijenik yapılara karşı gelişen otoantikolar glomerüllerde subepitelyal immun depolanma, kompleman aktivasyonu ve podosit hasarına yol açar. Anti-PLA₂R otoantikoları idiyopatik MN'de %70-89 oranında saptanmaktadır. Bu nedenle serumda anti-PLA₂R saptanması ile idiyopatik MN tanısı konabilir ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilir.^{19, 20}

IŞık mikroskopide glomerüler bazal membranda kalınlaŐma ve "spike" formasyonu görülür. İmmunofloresan incelemede IgG, C3, C5b-9 ile granüler depolanmalar ve elektron mikroskopide subepitelyal ya da intramembranöz elektron-dense depolanmalar görülür (Şekil 2).¹⁹

MN'nin %70-80'i idiyopattır, geri kalan %20'lik kısmı enfeksiyonlar (Hepatit B, sifiliz gibi), sistemik lupus eritematozus, kanser veya ilaç entoksikasyonlarına ikincil olarak gelişir. Klinik gidiŐat oldukça deėiŐkendir, bir kısmı spontan remisyona girerken önemli kısmı da steroide yetersiz yanıt verir ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerler.²⁰

Membranoproliferatif glomerülonefrit biyopsi yapılan glomerülonefritlerin yaklaŐık %7-10'unu oluŐturur. IŞık mikroskopisinde mezengial hücre artışı, endokapiller proliferasyon, kapiller duvarda çift kont r formasyonu, bazal membranda duplikasyon gözlenir. Klasik sınıflaması elektron mikroskopi bulgularına göre yapılırken yeni sınıflandırma immunofloresan boyanmaya dayanır ve hastalığın patofizyolojisi hakkında daha çok bilgi verir (Şekil 2).²¹

MPGN, immün kompleks ya da kompleman yolağındaki anormallikler sonucunda gelişebilir. İmmün kompleks ilişkili MPGN’de otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar ve paraproteinemik durumlara ikincil artmış dolaşan immün kompleksler bulunur, kompleman ilişkili MPGN’de alternatif kompleman yolağıının düzenlenmesinde bir bozukluk söz konusudur (Şekil 3).²¹

Sekonder Nefrotik Sendrom

Sekonder nefrotik sendrom, yaş>8 ise; hipertansiyon, hematüri, böbrek fonksiyon bozukluğu, böbrek dışı bulgular (döküntü, ateş, artralji, artrit), serum kompleman seviyelerinde düşüklük varsa düşünülmelidir.⁴

Akut post streptokoksik glomerülo nefrit, lupus nefriti, Alport sendromu, Henoch-Schönlein purpura (HSP) nefriti gibi bir çok glomerüler hastalığa ikincil nefrotik sendrom gelişebilir.⁴ Çocukluk çağı başlangıçlı sistemik lupus eritematozus nadir fakat ciddi, birçok sistemi tutan otoimmün bir hastalıktır. Böbrek tutulumu bu hastaların %50-75’inde görülür ve artmış morbidite ve mortalitenin temel sebebidir.²² Alport sendromu, sensörinöral işitme kaybı ve göz bulguları (anterior lentikonus) ile birlikte olan herediter bir glomerülo nefrittir. Glomerüler bazal membranın bir komponenti olan tip IV kollajenin alfa zincirlerini kodlayan *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* genlerindeki mutasyon sonucu gelişir ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerler.²³ HSP çocuklardaki sistemik vaskülitlerin en yaygın görülenlerinden birisidir ve %30-50’sinde HSP nefriti gelişmektedir. Glomerüllerde immunoglobulin A1 içeren immün komplekslerin depolandığı HSP nefriti genelde ılımlı seyreder fakat küçük bir kısmı son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir.²⁴

Sifiliz, malarya, şistozomiyazis, toksoplazmozis, filaryazis, leptospiroz, hepatit B virus, hepatit C virus, HIV enfeksiyonları da sekonder nefrotik sendroma yol açabilir.¹¹

Nefrotik sendrom malignitelerle ilişkili olabilir. Bu durum daha çok erişkinlerde görülmekle birlikte çocuklarda da daha nadir olarak görülebilir. Akciğer ve gastrointestinal sistem karsinomu gibi solid tümörlerle gelişen nefrotik sendrom özellikle MN’e benzer, tümör antijenlerine karşı gelişen immün kompleksler vardır. Lenfomalarda (özellikle Hodgkin lenfomada) lenfokin üretimi olur bu da glomerüler kapiller duvarın geçirgenliğini artırır, MDH’a benzeyen bir durum ortaya çıkar. Tümör gerilediğinde nefrotik sendrom tablosu da geriler, tümör rekürrensi olduğunda yeniden görülür.⁴

İlaçlardan penisilamin, kaptopril, altın tuzları, steroid dışı antiinflamatuvarlar, civa membranöz glomerülopatiye yol açarken; probenesit, etosüksimit, metimazol, lityum MDH'a; prokainamit, klorpropamit, fenitoin, trimetadion, parametadion gibi ilaçlar proliferatif glomerülonefrite yol açar.^{4, 11}

Konjenital Nefrotik Sendrom

Hayatın ilk üç ayında ortaya çıkan nefrotik sendroma konjenital nefrotik sendrom (KNS), 4-12 ay arası ortaya çıkana infantil nefrotik sendrom adı verilir.^{7, 25} KNS genetik nedenlere bağlı olabileceği gibi intrauterin ya da edinilmiş enfeksiyonlara ikincil gelişmiş olabilir (Tablo 6).⁷ Yapılan bir çalışmada bir yaş altındaki nefrotik sendrom hastalarının üçte ikisinde glomerüler filtrasyon bariyerinin oluşumunda ve düzenlenmesinde önemli roller üstlenen proteinleri kodlayan *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2* genlerinden birinde mutasyon olduğu gösterilmiştir.²⁵

KNS'nin ağır formlarında yaygın ödem, ağır proteinüri ve hipoalbuminemi doğumdan hemen sonra saptanabilir. Fin tipi KNS'da (*NPHS1* mutasyonu) plasenta ağırlığının doğum ağırlığının %25'inden fazla olması tipiktir. Ultrasonografide böbrek boyutları normal ya da artmıştır ve renal korteks sıklıkla hiperekojendir. Mikroskopik hematüri ve lökositüri genelde vardır. Böbrek fonksiyon testleri değişkenlik göstermekle birlikte Fin tipi KNS'de ilk aylarda genelde normaldir. Diğer formlarda böbrek fonksiyonları çok daha hızlı bozulabilir. Böbrek dışı malformasyonların araştırılması etiyolojiye yönelik önemli ipuçları verebilir, örneğin genital anomaliler (ambigus genitale gibi) *WT1* mutasyonu, göz anomalileri (mikrokori gibi) *LAMB2* mutasyonu (Pierson sendromu) ile ilişkili olabilir.⁷

KNS'de böbrek biyopsisi etiyolojiyi aydınlatmada faydalı değildir. Genetik nedenlere bağlı KNS'de mezengial genişleme, minimal glomerüler değişiklik, FSGS, diffüz mezengial skleroz (DMS) gibi çeşitli glomerüler lezyonlar görülür. Ayrıca tübüler dilatasyon, intertisyel fibrozis ve inflamasyon da eşlik eder.⁷

Konjenital ve infantil nefrotik sendrom olan hastalara mutlaka genetik inceleme yapılmalıdır. Önce *NPHS1*, *NPHS2* genlerinin tüm ekzonları ile *WT1* geninin 8 ve 9. ekzonlarında mutasyon aranmalı, eğer bunlarda mutasyon saptanmaz ise ya da *LAMB2* mutasyonu düşündürecek klinik bulgu varsa bu gende de mutasyon taraması yapılmalıdır. Etiyolojinin

saptanması ile hastalık prognozu ve yönetimi belirlenirken aileye genetik danışma verme imkanı da doğmuş olur.⁷

Tedavi

Nefrotik sendromlu vakaların %90'ında steroid tedavisine yanıt alınırken (steroid sensitif nefrotik sendrom, SSNS) geriye kalan %10'luk grupta steroid tedavisine yanıt alınamamaktadır (steroide rezistan nefrotik sendrom, SRNS).¹²

SSNS, hastalar arasında değişik klinik seyir gösterebilir. Hastaların %40'ında takipte relaps olmaz ya da tek relaps görülür, geri kalanında birden çok relaps ve steroide bağımlılık görülebilmektedir (Tablo 7).⁹

KDIGO (*Kidney Disease : Improving Global Outcomes*) tarafından 2012 yılında yayınlanan kılavuzdaki öneriye göre başlangıç tedavisi, günde tek doz halinde 4-6 hafta süresince verilen oral prednizon (2 mg/kg/gün veya 60 mg/m²/gün (maksimum 60 mg/gün)), sonrasında gün aşırı tek dozda 6 hafta süresince verilen oral prednizon (1,5 mg/kg veya 40 mg/m² (maksimum 40 mg/gün)) şeklinde olup daha sonra 2-5 ay boyunca doz azaltılması yapılarak tedaviye devam şeklindedir.²⁶

SSNS'de sık olmayan relapsların tedavisinde oral prednizon 2 mg/kg/gün veya 60 mg/m²/gün (maksimum 60 mg/gün) günde tek dozda ardışık 3 gün idrar proteini negatif olana dek devam edilir. Tam remisyon sağlandıktan sonra 1,5 mg/kg veya 40 mg/m² (maksimum 40 mg) gün aşırı tek doz şeklinde en az 4 hafta verilir.²⁶

Sık relapsların ya da steroid bağımlı nefrotik sendromun (SBNS) tedavisinde oral prednizon tam remisyon sağlanana kadar devam edilir. Tam remisyon sağlandıktan sonra remisyon halini sürdüreceği en düşük dozda gün aşırı prednizon en az 3 ay devam edilir. Ciddi yan etkilerin olmadığı durumlarda gün aşırı tedavi etkili olmuyorsa remisyon halini sürdüreceği en düşük dozda günlük prednizon verilebilir.²⁶

Relapslar morbidite, komplikasyonlarda artışa ve yaşam kalitesinde azalmaya sebep olur. Relapsların viral üst solunum yolu enfeksiyonları ile tetiklendiği bilinmektedir, bu nedenle sık relaps gösteren ve steroide bağımlı hastalarda gün aşırı steroid tedavisi alınırken üst solunum yolu enfeksiyonu süresince günlük steroid tedavisine geçilmesi önerilmektedir.²⁶

Sık relaps ve steroide bağımlı nefrotik sendromda, steroid ilişkili yan etkiler gelişmesi durumunda diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir.²⁶

Alkilleyici ajanlardan siklofosamid 2 mg/kg/gün dozunda 8-12 hafta (maksimum kümülatif doz 168 mg/kg), klorambusil 0.1-0.2 mg/kg/gün dozunda 8 hafta (maksimum kümülatif doz 11.2 mg/kg) kullanılabilir. Alkilleyici ajanların steroid ile remisyona sağlandıktan sonra başlanması önerilir. Farklı zamanlarda da olsa birden fazla kür ve kümülatif dozların üzerinde dozlar önerilmez.²⁶

Levamisol 2,5 mg/kg gün aşırı en az 12 ay kullanımı önerilir. Yan etkileri çok olan ve etkinliği tartışmalı olan ilaçlardandır.²⁶

Kalsinörin inhibitörlerinden (KNİ) siklosporin 4-5 mg/kg/gün bölünmüş iki dozda başlanır. Siklosporinin kozmetik yan etkileri söz konusu olduğunda takrolimus 0,1 mg/kg/gün bölünmüş 2 dozda tercih edilebilir. Tedavinin en az 12 ay devam edilmesi önerilmektedir. Tedavi boyunca KNİ'nin kan seviyeleri (0.saat) yakın olarak takip edilmelidir (siklosporin için 50-100 ng/mL, takrolimus için 4-7 ng/mL).²⁶

Mikofenolat mofetil 1200 mg/m²/gün bölünmüş 2 dozda başlanır, en az 12 ay kullanımı önerilir.²⁶

Rituksimab anti CD20 monoklonal antikorudur, 375 mg/m² dozunda haftada bir defa 3-4 hafta boyunca uygulanır. Prednizon ve diğer tedavilerin uygun kombinasyonuna rağmen sık relaps gösteren nefrotik sendrom ve SBNS'da ve/veya ciddi yan etki durumunda kullanılabilir.²⁶

SRNS, en az 8 haftalık kortikosteroid tedavisine rağmen tam remisyona sağlanamamasıdır. İlk tedavi olarak KNİ'nin en az 6 ay kullanılması, eğer parsiyel ya da tam yanıt elde edilemez ise kesilmesi önerilmektedir. Eğer en azından parsiyel remisyona sağlanmışsa 12 ay tedaviye devam edilir. KNİ'nin düşük doz steroid ile kombine edilmesi önerilir.²⁶

SRNS hastalarında **anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri** (ACE_i) (enalapril 0.3-0.6 mg/kg/gün veya ramipril 6 mg/m²/gün) ve **anjiyotensin reseptör blokerleri** (ARB) (losartan 5 yaş üzerinde 0.75-1.4 mg/kg/gün, en fazla 100 mg/gün veya valsartan 5 yaş üzerinde 1.3-2.7 mg/kg/gün, en fazla 160 mg/gün) antiproteinürik etkilerinden dolayı kullanılması önerilmektedir. ACE_i'nin kuru öksürük, hiperpotasemi ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi yan etkileri olabilir. ARB, ACE_i ile kuru öksürük olduğunda ya da ACE_i ile birlikte daha etkili bir antiproteinürik etki istendiğinde kullanılır. Birlikte kullanımı ile ilgili sınırlı çalışma vardır.⁹

SRNS'de KNİ ile remisyona sağlanamadığında mikofenolat mofetil veya yüksek doz steroid tedavisi veya bu ikisinin kombinasyonu önerilmektedir.²⁶ Pulse intravenöz metilprednizolon tedavisi (30mg/kg) SRNS'de kullanılabilir, bununla birlikte sistemik enfeksiyon, hipertansiyon, elektrolit anormallığı gibi steroidlere bağlı toksik etki riski artmaktadır.^{9, 16}

Tam remisyona sonrası relaps olduğunda oral steroid veya daha önce başarı sağlanmış immunosupresif bir ajan ile tedaviye yeniden başlanması önerilmektedir.²⁶

SRNS'in bir kısmından (%10-20) podosit proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sorumludur (ailevi veya sporadik) ve immunosupresif tedavilere dirençlidir, hızla son dönem böbrek yetmezliğine ilerler ve böbrek nakli sonrasında genetik nedenli olmayan (immun) FSGS'nin tersine tekrarlama riski düşüktür.⁹ Genetik nedenlere bağlı NS'da fayda sağlamayan ve birçok yan etkiye sahip immunosupresif tedavilerin devam edilmemesi önerilmektedir. Bununla birlikte koenzim Q10 (CoQ10) biyosentezini ilgilendiren çeşitli genlerdeki (*COQ2*, *COQ6* ve *PDSS2*) mutasyonlar sonucu gelişen ve nefrotik sendroma neden olan CoQ10 glomerulopatilerde, koenzim Q10 tedavisinin faydalı olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde *ADCK4* (AarF Domain Containing Kinase-4) genindeki mutasyonun da hücrel CoQ10 içeriğini azaltarak SRNS'a yol açtığı görülmüştür, bu hastalarda da koenzim Q10 tedavisinin 30 mg/kg/gün bölünmüş 2-3 dozda kullanılması önerilmektedir.²⁷

Aktif D vitamininin çeşitli mekanizmalar ile proteinüriyi azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır ve böbrek hastalığının ilerlemesini önlemede yeni bir hedef olabilir.²⁸ Ayrıca hastalara uzun süreli steroid aldıkları için de D vitamini (125-250 IU/gün) ve kalsiyum karbonat desteği (250-500 mg/gün) başlanmalıdır.⁹

Ödem tedavisinde tuz alımının kısıtlanması (35 mg/kg/gün) önerilmektedir. Su kısıtlaması hiponatremik hastalarda önerilir. Ödem devam ediyorsa diüretik tedavi düşünülebilir fakat damar içi sıvı hacmi az olduğu için dikkatli uygulanmalıdır. Albumin ile diüretiklerin birlikte uygulanması daha etkili olmaktadır, geçici olarak arttırılan damar içi sıvı hacmi nedeniyle daha iyi bir diürez sağlanır. Bazı hastalarda albumin infüzyonu hipervolemi, sistemik hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve mevcut pulmoner ödemin alevlenmesi ile sonuçlanabilir.¹⁰

KNS olan hastalarda ağır ve sürekli proteinüri hayatı tehdit edici ödem, protein malnütrisyonu, büyüme hızında azalma ve sekonder komplikasyonlara yol açtığı için mutlaka

parenteral olarak albumin infüzyonları yapmak gerekir. Bu hastalar yüksek enerjili (130 kcal/kg/gün) ve yüksek proteinli (3-4 g/kg/gün) diyetle beslenmelidir. KNS'de unilateral ya da bilateral nefrektomi uygulaması protein kaybını azaltarak komplikasyonlardan korumakta ve hastanın yönetimini kolaylaştırmaktadır. KNS'de en etkin tedavi böbrek naklidir.⁷

Komplikasyonlar

NS'nin komplikasyonları oldukça ciddidir. Akut dönemde ya da uzun dönemde hastalığın kendisine ya da uygulanan tedaviye bağlı olarak gelişebilir.¹¹

Peritonit ve selülit sık görülen enfeksiyöz komplikasyonlardır.⁹ İdrar ile gama globulinlerin ve kompleman proteinlerinin kaybı, immunosupresif tedavi kullanımı, asit varlığı, ayrıca birçok hastada santral kateter varlığı bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlar. Enfeksiyöz bulguları olan bireylerde sepsis gelişebileceği unutulmamalı ve uygun antibiyotikle tedavi hızla başlanmalıdır.^{7, 11} Nefrotik sendromlu çocuklarda karşılaşılabilecek bir diğer problem de suçiçeği enfeksiyonudur. Önceden bağışıklığı olmayan ve immunosupresif tedavi alan hastalara temas sonrası ilk 96 saatte suçiçeği immünoglobulin tedavisi veya intravenöz immünoglobulin önerilmektedir. Suçiçeği enfeksiyonu olan tüm hastalara oral asiklovir (7 gün), enfeksiyonu daha ciddi olanlara ise intravenöz asiklovir başlanmalıdır.⁹

Hiperlipidemi proteinüri devam ettikçe devam eder. Biyokimyasal anormallik (total kolesterol >200 mg/dL, LDL kolesterol >130 mg/dL veya trigliseridler > 200 mg/dL) 3-6 ay boyunca devam ederse HMG CoA redüktaz inhibitörleri (atorvastatin 10-20 mg/gün, 5 yaşından büyük çocuklarda) başlanabilir.⁹

Tromboembolik komplikasyonlar hastaların %1-5'inde görülebilmektedir.²⁹ Trombozun patogenezinde koagülasyon faktörlerinin (faktör 2, 5, 7, 8, 9, 10, 13) sentezinde artış, idrar ile antitrombin 3, protein S gibi antikoagülan moleküllerin kaybı, trombosit sayısında ve agregasyon özelliğinde artış, hipervizkosite, hiperlipidemi, diüretik ve steroid kullanımı, hareketsizlik, santral kateter varlığı rol oynamaktadır.¹¹ Hematüri, böğür ağrısı durumunda renal ven trombozundan; venöz konjesyon, ağrı ve ekstremitelerde azalmış hareket durumunda derin ven trombozundan; nöbet, kusma, nörolojik bulgular varlığında sagittal sinüs trombozundan veya kortikal venöz trombozdan şüphe edilmelidir. Derin ven trombozu pulmoner emboliye sebep olabilir. Doppler ultrasonografi ve gerektiğinde kraniyal manyetik

rezonans görüntüleme yapılmalıdır. Altta yatan ilave tromboz risk faktörleri (Faktör V Leiden, protrombin mutasyonun gibi) de araştırılmalıdır. Tedaviye heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin ile başlanır, oral antikoagülan ile 4-6 ay devam edilir.⁹

Nefrotik sendromlu hastalar steroid maruziyeti, hiperlipidemi, oksidan hasar, hipertansiyon, hiperkoagülabilité nedenleri ile kardiyovasküler hastalık riski altındadırlar.¹¹

Prognoz

Nefrotik sendroma bağı mortalite immunosupresif ajanların ve antibiyotiklerin kullanımı ile azalmış olsa da relapslar, enfeksiyonlar, kullanılan ilaçların yan etkileri halen morbidite ve mortalitenin önemli nedenleridir.³⁰ Nefrotik sendrom tanısı almış bir hastanın seyrini önceden tahmin etmek zordur.⁴ Nefrotik sendromda en iyi prognostik gösterge steroid tedavisine yanıt alınmasıdır ve ilerleyici böbrek hastalığı gelişmesindeki en önemli risk faktörü de başlangıç steroid tedavisine olan yanıtızsızlıktır.³⁰

SrNS'li hastaların prognozları daha kötüdür. Birden fazla immunosupresif ilaç ile tedaviyi gerektirir. Bu hastalarda diyaliz veya böbrek nakli gerektirecek son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riski yüksektir. FSGS'nin immun formlarında nakil yapılan böbrekte tekrarlama riski yüksek olmasına rağmen bu hastalarda en iyi yaklaşım yine uygun hazırlık ve önlemlerle böbrek naklidir. Genetik nedenlere bağı nefrotik sendromda immunosupresif ilaçlar etkili değildir ve bu nedenle verilmesi önerilmez. Bu hastalar hızla son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Böbrek nakli en etkin tedavi yöntemidir ve immun formlarla karşılaştırıldığında genetik nedenlere bağı FSGS olgularında hastalığın nakil böbrekte tekrarlama riski düşüktür.^{4, 11}

Teşekkür

Bu bölümdeki böbrek biyopsisi fotoğrafları ile bizlere katkı sağlayan Hacettepe Üniversitesi Çocuk Patoloji Bölümü'ne teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Leung AK, Wong AH. Proteinuria in children. *Am Fam Physician* 2010;82:645-651.
2. de Goeij MC, Liem M, de Jager DJ, et al. Proteinuria as a risk marker for the progression of chronic kidney disease in patients on predialysis care and the role of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker treatment. *Nephron Clin Pract* 2012;121:c73-82.
3. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. 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 (PARADE). *Pediatrics* 2000;105:1242-1249.
4. Kliegman RM (ed). *Nelson textbook of pediatrics* (19th ed). Philadelphia: Saunders, 2011: 1786-1807
5. Mazzoni MB, Kottanatu L, Simonetti GD, et al. Renal vein obstruction and orthostatic proteinuria: a review. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:562-565.
6. Ariceta G. Clinical practice: proteinuria. *Eur J Pediatr* 2011;170:15-20.
7. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2121-2128.
8. Ludwig M, Sethi SK. Novel techniques and newer markers for the evaluation of "proximal tubular dysfunction". *Int Urol Nephrol* 2011;43:1107-1115.
9. Sinha A, Bagga A. Nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* 2012;79:1045-1055.
10. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1159-1167.
11. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629-639.
12. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1525-1532.

- 13.** Kaneko K, Tsuji S, Kimata T, Kitao T, Yamanouchi S, Kato S. Pathogenesis of childhood idiopathic nephrotic syndrome: a paradigm shift from T-cells to podocytes. *World J Pediatr* 2015;11:21-28.
- 14.** Joshi S, Andersen R, Jespersen B, Rittig S. Genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome: a review of mutation spectrum and suggested approach for genetic testing. *Acta paediatr* 2013;102:844-856.
- 15.** Clement LC, Mace C, Avila-Casado C, Joles JA, Kersten S, Chugh SS. Circulating angiopoietin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. *Nat Med* 2014;20:37-46.
- 16.** Avner ED (ed). *Pediatric Nephrology* (6 th ed). Heidelberg: Springer, 2009: 601-702
- 17.** Bose B, Cattran D, Toronto Glomerulonephritis R. Glomerular diseases: FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:626-632.
- 18.** Aparecida da Silva C, Molinar Mauad Cintra M, de Castro Cobo E, et al. Renal biopsy: use of biomarkers as a tool for the diagnosis of focal segmental glomerulosclerosis. *Dis Markers* 2014;2014:192836.
- 19.** Debiec H, Ronco P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update. *Semin Immunopathol* 2014;36:381-397.
- 20.** Santos FR. Membranous glomerulonephritis: new insights in pathophysiology and therapeutic approach. *J Bras Nefrol* 2014;36:59-62.
- 21.** Masani N, Jhaveri KD, Fishbane S. Update on membranoproliferative GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:600-608.
- 22.** Sinha R, Raut S. Pediatric lupus nephritis: Management update. *World J Nephrol* 2014;3:16-23.
- 23.** Miner JH, Baigent C, Flinter F, et al. The 2014 International Workshop on Alport Syndrome. *Kidney Int* 2014;86:679-684.
- 24.** Pohl M. Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2015;30:245-252.
- 25.** Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007;119:e907-919.
- 26.** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl* 2012;2:139-274.

- 27.** Korkmaz E, Lipska-Zietkiewicz BS, Boyer O, et al. ADCK4-Associated Glomerulopathy Causes Adolescence-Onset FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2015.
- 28.** Shroff R, Aitkenhead H, Costa N, et al. Normal 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Less Proteinuria and Attenuate Renal Failure Progression in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015.
- 29.** Citak A, Emre S, Sairin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000;14:138-142.
- 30.** Ozlu SG, Demircin G, Tokmeci N, et al. Long-term prognosis of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Ren Fail* 2015;37:672-677.