



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NEFROTİK DÜZEYDE OLMAYAN PROTEİNÜRİ VAKALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve Büşra GÜNEYLİ OĞLAKCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2024



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NEFROTİK DÜZEYDE OLMAYAN PROTEİNÜRİ VAKALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve Büşra GÜNEYLİ OĞLAKCI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Evrim KARGIN ÇAKICI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinin her aşamasında engin bilgisi sabrı ve hoşgörüsüyle benden desteklerini esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Evrim KARGIN ÇAKICI'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Uzmanlık eğitimine beraber başladığımız ve zorlu koşullarda birlikte yola devam ettiğimiz sevgili eş kıdemlerime ve çalışma arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen ve bana her daim güvenen annem Türkan GÜNEYLİ, çocukluğumdan beri en büyük hayalim olan doktorluk mesleğine adım atmamda katkıları çok büyük olan babam Ali GÜNEYLİ, her zaman desteğiyle yanımda olan abim Alp Buğra GÜNEYLİ ve kardeşim Mustafa Alperen GÜNEYLİ'ye,

Hayatıma girdiği ilk andan beri yolumu güzelleştiren her konuda en büyük destekçim, hayat arkadaşım sevgili eşim Ferhat OĞLAKCI, tez yazım sürecinde en büyük fedakârlığı yapan canım kızım Umay Gökçe'ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve Büşra GÜNEYLİ

OĞLAKCI

Ankara, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ÇOCUKLARDA PROTEİNÜRİ.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Proteinüri Sınıflandırması ve Patofizyolojisi.....	4
2.1.4. Proteinüride Renal Hasar Mekanizmaları.....	9
2.1.5. İdrarda Protein Ölçüm Yöntemleri.....	11
2.1.5.1. Semikantitatif Yöntemler.....	11
2.1.5.1.a. İdrar Dipstick Yöntemi.....	11
2.1.5.1.b. Sülfosalisilik Asit Yöntemi.....	12
2.1.5.2. Kantitatif Yöntemler.....	12
2.1.5.2.a. Spot İdrarda Protein/Kreatinin Düzeyi.....	13
2.1.5.2.b. 24 Saatlik İdrarda Protein Ölçümü.....	13
2.1.5.3. Spesifik Protein Ölçümü.....	14
2.1.6. Proteinüriye Klinik Yaklaşım.....	14
2.1.7. Çocuklarda Proteinüriye Yaklaşım.....	15
2.1.8. Böbrek Biyopsisi Endikasyonları.....	18
2.1.9. Nefrotik Düzeyde Olmayan Proteinüride Tedavi Seçenekleri.....	18

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. ÇALIŞMA GRUBU.....	20
3.2. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI.....	21
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	22
3.4. ETİK KURUL.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	55
KAYNAKLAR.....	58
EKLER.....	64
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	64
ÖZGEÇMİŞ.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ACEİ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ANA	: Anti-Nükleer Antikor
ANCA	: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
APSGN	: Akut Poststreptokoksik Glomerulonefrit
ARB	: Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri
ASO	: Anti-Streptolizin O
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
CKD	: Chronic Kidney Disease
CMV	: Cytomegalovirus
DMSA	: Dimerkaptosüksinik Asit
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
eGFR	: Estimated Glomerular Filtration Rate
ESRD	: End Stage Renal Disease
FSGS	: Fokal Segmental Glomeruloskleroz
GFR	: Estimated Glomerular Filtration Rate
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HSP	: Henoch Schönlein Purpura
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
IgAN	: İmmünglobulin A Nefropatisi
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerulonefrit
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflatuar İlaç
Ort	: Ortalama

SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SS	: Standart Sapma
TİT	: Tam İdrar Tetkiki
USG	: Ultrasonografi
VCUG	: Voiding Sistoüretrografi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Proteinüriye yaklaşım.....	17
-------------------------------------	----



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çocuklarda proteinüri sınırları.....	3
Tablo 2. Geçici proteinüri nedenleri.....	6
Tablo 3. Glomeruler proteinüri nedenleri.....	9
Tablo 4. Tübüler proteinüri nedenleri.....	9
Tablo 5. İdrar dipstick testi değerlendirilmesi.....	11
Tablo 6. Hastaların sosyodemografik özellikleri.....	24
Tablo 7. Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri.....	25
Tablo 8. Klinik ve laboratuvar bulguları.....	26
Tablo 9. Hastaların başvuru sırasındaki idrar bulguları.....	27
Tablo 10. Hastaların laboratuvar bulguları.....	29
Tablo 11. Hastaların ultrasonografi bulguları.....	30
Tablo 12. Hastaların biyopsi ve genetik sonuçları.....	31
Tablo 13. Proteinüri hastalarının tanılarının değerlendirilmesi.....	31
Tablo 14. Hastaların ACE inhibitörü tedavisi kullanımı.....	32
Tablo 15. Hastaların cinsiyete göre verilerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 16. Hastaların yaş gruplarına göre verilerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 17. Hastaların ultrason sonucuna göre verilerinin karşılaştırması.....	35
Tablo 18. ACE inhibitörü kullanımı ile proteinüri ilişkisi.....	37
Tablo 19. Proteinüri hastalarının tanılarının karşılaştırması.....	38
Tablo 20. Geçici Proteinüri ve ortostatik proteinüri tanısı alan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 21. Geçici Proteinüri ve nutcracker tanısı alan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 22. Glomerülonefrit ve izole persistan proteinüri tanısı alan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.....	42

ÖZET

Giriş ve Amaç: Proteinüri plazma proteinlerinin idrar ile fazla miktarda kaybı olarak tanımlanır ve çocukluk çağında sık rastlanan bir bulgudur. Çocukluk çağında proteinüriler genellikle geçici olsa da sebat eden proteinüri böbrek hasarının önemli bir belirticidir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) çeşitli nedenlerle böbrek fonksiyonlarının geri döndürülemez bir şekilde bozulmasıdır. Erken tanı ve uygun tedavi ile son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleme önlenabilir veya geciktirilebilir (1).

Çalışmamızda 0-18 yaş arası proteinüri ile başvuran hastaların proteinüri nedenlerinin araştırılması; hastaların klinik izlem, laboratuvar, radyolojik, patolojik ve tedavi verilerinin değerlendirilmesi ve bu verilerden elde edilecek sonuçlar ışığında risk faktörü taşıyan hastaların tespit edilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Nefrolojisi Polikliniği'ne 02.10-2022 – 31.07.2023 tarihleri arasında başvuran 0-18 yaş arası proteinüri tanılı hastalar retrospektif olarak taranmış; demografik verileri, tıbbi öyküleri, etiyolojik faktörleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 206 hastanın 121'i (%58,7) kız, 85'i (%41,3) erkekti. Başvuruda ortalama yaşları $10,96 \pm 4,54$ yıl idi. Hastaların %48'i başvuru sırasında asemptomatikti. Hastaların aile öyküleri değerlendirildiğinde %18'inde ailede böbrek hastalığı öyküsü, %14,1'inde ebeveynler arası akrabalık vardı. Fizik muayenede hastaların %13,1'inde hipertansiyon, %1,9'unda ödem tespit edildi. Hastaların başvuru sırasında bakılan 24 saatlik idrarda protein miktarı ortanca değeri $11 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ olarak hesaplandı. Hastaların üriner sistem ultrasonu (USG) değerlendirmelerinin %24'ünde anormal bulgu saptanırken, renkli renal doppler USG'lerin %18,2'sinde nutcracker sendromu tespit edildi. Hastaların %4,3'üne böbrek biyopsisi, %2,4'üne genetik inceleme yapıldı. Biyopsi sonucunda 4 hastaya immünglobulin A nefropatisi (IgAN), 2 hastaya C3 glomerulopati, 1 hastaya fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), 1 hastaya sistemik lupus eritematozus (SLE)

tanısı koyuldu. Bir hastanın patoloji incelemesi normal böbrek dokusu ile uyumluydu. Genetik inceleme ile 5 hastaya Alport sendromu tanısı koyuldu. Hastaların %35,4'ünde saptanan geçici proteinüri en sık görülen proteinüri nedeniydi. Bunu sırasıyla %22,8 glomerulonefritler, %16 nutcracker sendromu, %13,2 persistan proteinüri ve %12,6 ortostatik proteinüri takip etti.

Sonuç: Proteinüri ön tanısı ile Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne yönlendirilen hastaların büyük kısmında geçici proteinüri saptanmıştır. Bu hastalar Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne yönlendirilmeden önce bir müddet proteinüri açısından takip edilebilir. Fakat persistan proteinüri ve başvuru anında renal hastalıkları düşündürecek klinik ve laboratuvar bulgularına sahip olan hastalar ivedilikle Çocuk Nefroloji takibi için yönlendirilmelidir. Proteinürinin kronik böbrek hastalığına ilerleyebilecek böbrek hastalıklarının erken belirteci olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, geçici proteinüri, ortostatik proteinüri, böbrek hastalığı

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Proteinuria is defined as excessive loss of plasma proteins through urine and is a common finding in childhood. Although proteinuria is usually temporary in childhood, persistent proteinuria is an important indicator of kidney damage. Chronic kidney disease (CKD) is an irreversible deterioration of kidney functions due to various reasons. With early diagnosis and appropriate treatment, progression to end-stage kidney disease (ESRD) can be prevented or delayed (1).

We investigated the causes of proteinuria in patients whom are 0-18 years and applied with proteinuria in our study; it was aimed to evaluate the clinical follow-up, laboratory, radiological, pathological and treatment data and to identify patients with risk factors in the light of the results obtained from aforementioned data.

Materials and Methods: In this study, patients that are diagnosed with proteinuria and are aged 0-18 years whom are applied to Ankara Etlik City Hospital Pediatric Nephrology Polyclinic between 02.10-2022 and 31.07.2023 were retrospectively screened; demographic data, medical history, etiological factors, laboratory and radiological findings were evaluated.

Findings: Of the 206 patients included in the study, 121 (58.7%) were girls and 85 (41.3%) were boys. Their average age at application was 10.96 ± 4.54 years. 48% of patients were asymptomatic at presentation. When the family history of the patients was evaluated, 18% of them had a family history of kidney disease and 14.1% had parental consanguinity. During physical examination, hypertension was detected in 13.1% of the patients and edema was detected in 1.9%. The median value of protein amount in the 24-hour urine of the patients, measured at the time of admission, was calculated as 11 mg/m²/hour. While abnormal findings were detected in 24% of the urinary system ultrasound (USG) evaluations of the patients, nutcracker syndrome was detected in 18.2% of the color renal Doppler USGs. Kidney biopsy was performed in 4.3% of the patients and genetic analysis was performed in 2.4%. As a result of biopsy, 4 patients were diagnosed with IgAN, 2 patients with C3 glomerulopathy, 1 patient

with FSGS, and 1 patient with SLE. Pathology examination of one patient was compatible with normal kidney tissue. By genetic analysis, 5 patients were diagnosed with Alport syndrome. Temporary proteinuria, detected in 35.4% of patients, was the most common cause of proteinuria. This was followed by glomerulonephritis in 22.8%, nutcracker syndrome in 16%, persistent proteinuria in 13.2% and orthostatic proteinuria in 12.6%, respectively.

Result: Temporary proteinuria was detected in most of the patients who were referred to the Pediatric Nephrology Outpatient Clinic with a preliminary diagnosis of proteinuria. These patients can be monitored for proteinuria for a while before being referred to the Pediatric Nephrology Outpatient Clinic. However, patients with persistent proteinuria and clinical and laboratory findings suggestive of renal diseases at the time of admission should be urgently referred for Pediatric Nephrology follow-up. It should be kept in mind that proteinuria may be an early indicator of kidney diseases that may progress to chronic kidney disease.

Keywords: Childhood, temporary proteinuria, orthostatic proteinuria, kidney disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Plazma proteinlerinin idrar ile yüksek miktarda kaybı proteinüri olarak tanımlanır (1). Çocuklarda prevelansı %5-15 arasında değişir (2). Çocukluk çağında sık görülen proteinüri genellikle ateş, dehidratasyon, egzersiz gibi geçici nedenlere bağlı olabilir. Ancak kronik böbrek hastalıklarına gidişin de önemli bir göstergesidir. Proteinürilerin erken tanı ve tedavisi ile kronik böbrek hastalığına gidişin önüne geçilebilir veya geciktirilebilir (3). Plazma proteinlerinin büyük miktarı glomerullardan filtre olur ve proksimal tübüllerden geri emilir. Filtrasyon ve reabsorbsiyon mekanizmalarının herhangi birinde meydana gelen patoloji proteinüriye sebep olur. İdrar protein ölçüm yöntemleri ile proteinürinin derecesi belirlenir (4). İdrarda protein atılımı semikantitatif (dipstick testi ve sülfosalisilik asit testi) ve kantitatif (spot idrar protein/kreatinin ve 24 saatlik idrarda protein ölçümü) testlerle ölçülür.

Fizyolojik şartlarda böbreklerden minimal protein atılımı olmaktadır. Sağlıklı çocuklarda 100 mg/m²/gün, 150 mg/gün veya 4 mg/m²/saat altında protein atılımı normal düzeydedir. Yenidoğanlarda bu miktar 300 mg/m²/gün'e kadar çıkabilir (5). Protein miktarına göre proteinüriler nefrotik düzeyde proteinüri (24 saatlik idrarda protein atılımı >40 mg/m²/saat, spot idrar protein/kreatinin oranı > 2 mg/mg) ve nefrotik düzeyde olmayan proteinüri (24 saatlik idrarda protein atılımı 4-40 mg/m²/saat, spot idrar protein/kreatinin oranı; 2 yaş altında 0,5-2 mg/mg 2 yaş üzerinde 0,2-2 mg/mg) olarak sınıflandırılır. Proteinüriler devam etme süresine göre geçici, ortostatik (postural), persistan (dirençli) proteinüri olarak sınıflandırılır (3).

Hastaların ileri tetkik ve tedavi gerektirip gerektirmediğine karar vermek için proteinürinin geçici, ortostatik ya da persistan ayrımı yapılmalıdır. Geçici ve ortostatik proteinüri iyi huyludur, ileri tetkik ve tedavi gerektirmez. Fakat sebat eden proteinürilerde altta yatan böbrek hastalıkları açısından ayrıntılı inceleme gerekir. Bu durumda proteinin idrarda kantitatif ölçümü mutlaka yapılmalı, ayrıntılı biyokimya ve görüntüleme yöntemleri ile hasta değerlendirilmeli ve endikasyonu olan durumlarda böbrek biyopsisi planlanmalıdır (5).

Çalışmamızda proteinüri ön tanısı ile Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne başvuran, nefrotik düzeyde olmayan proteinürisi olan 0-18 yaş aralığında hastalar incelenmiştir. Proteinüri nedenlerinin, hastaların demografik, laboratuvar, radyolojik ve patolojik verilerinin değerlendirilmesi ve bu verilerle elde edilen bilgilerle hangi hastaların kronik böbrek hasarı için risk faktörü taşıdığının, birinci basamakta yapılması gereken tetkiklerin, takip sürecinin nasıl olması gerektiğinin ve hangi hastaların Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne yönlendirilmesinin uygun olacağının belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOCUKLARDA PROTEİNÜRİ

2.1.1. Tanım

Proteinüri, idrarla anormal miktarda protein atılımıdır ve böbrek hastalıklarının en sık bulgusudur. Proteinürinin böbrek hasarının bir bulgusu olduğu kadar böbrek hastalığının ilerlemesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu da iyi bilinmektedir (3). Proteinüri saptanan her çocukta böbrek hastalığı olmayabilir. Bu çocuklar dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli, böbrek hasarının bir belirtici olan sürekli proteinüri, geçici ya da benign seyreden ortostatik proteinüriden ayırt edilmelidir (1).

Böbreklerde günlük minimal seviyede protein atılımı olmaktadır. İdrarla atılan protein miktarının yaklaşık yarısını Tamm-Horsfall proteini, %40'ını albümin ve geri kalan miktarını da plazma proteinleri olan immünglobülinler ve düşük moleküler ağırlıklı proteinler (transferrin, beta-2-mikroglobulin) oluşturmaktadır (5). 24 saatlik idrarda, 4 mg/m²/saat veya 150 mg/gün altında protein atılımı normal olarak değerlendirilmektedir. Yenidoğanlarda protein atılım miktarı 300 mg/m²/gün'e kadar çıkabilmektedir (3).

Çocuklarda 24 saatlik idrar toplamının mümkün olmadığı durumlarda spot idrar protein/kreatinin oranı kullanılabilir. 2 yaş altındaki çocuklarda spot idrar protein/kreatinin oranının <0,5 mg/mg (50 mg/mmol), 2 yaş üzerindeki çocuklarda <0,2 mg/mg (20 mg/mmol) olması normal düzeyde protein atılımı olarak kabul edilir. Spot idrar protein/kreatinin oranının >2 mg/mg (200 mg/mmol) üzerinde olması ise nefrotik düzeyde protein atılımı olarak değerlendirilir (6).

Tablo 1. Çocuklarda proteinüri sınırları.

Proteinüri	24 saatlik idrar (mg/m ² /saat)	Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	
		2 yaş altı	2 yaş üstü
Normal	<4	<0,5	<0,2
Nefrotik düzeyde olmayan	4-40	0,5-2	0,2-2
Nefrotik düzeyde	>40	>2	>2

Bazı özel durumlarda idrarda albümin atılımı ölçülür. Albuminüri diyabetik nefropatinin erken belirticidir. İdrarda 20 mg/gün altında albümin atılımı normal kabul edilir. Mikroalbuminüri 30-300 mg/gün albümin atılımını, makroalbuminüri ise >300 mg/gün protein atılımını tanımlamaktadır (7).

2.1.2. Epidemiyoloji

Proteinüri böbrek hasarının önemli bir belirticidir ve çocuklarda kronik böbrek hastalığı açısından önemli bir risk faktörüdür (3). Çok sayıda büyük ölçekli çalışmaya göre okul çağındaki asemptomatik çocuklardan alınan rastgele idrar örneğinde proteinüri saptanma prevalansı %5-%15 arasındadır (8).

Okul çağında (8-15 yaş) 9000 çocuktan oluşan bir kohort çalışmasında tek idrar örneğinde anlamlı düzeyde proteinüri %10,7 oranında görülürken yalnızca %0,1’inde dört örnekten dördünde kalıcı proteinüri görüldü. Çocuklarda asemptomatik izole proteinüri saptandığında böbrek veya sistemik hastalık için ileri test yapılmadan önce idrar tahlili mutlaka tekrarlanmalıdır (9).

Ülkemizde 1374 çocuğun tarandığı bir çalışmada proteinüri görülme sıklığı %6,7 olarak bulunmuştur. Kırsal kesimdeki çocukların %7,6’sında, kentsel kesimdeki çocukların %4’ünde proteinüri saptanmıştır. Kırsal kesimdeki çocuklarda kentsel kesimdeki çocuklara göre daha fazla proteinüri saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,022). Proteinüri sıklığında cinsiyetler arası anlamlı fark görülmemiştir. Yaş gruplarına göre proteinüri sıklığına bakıldığında en sık 14-18 yaş aralığında görülmüştür (10).

2.1.3. Proteinüri Sınıflandırması ve Patofizyolojisi

Proteinüri atılan protein miktarı, proteinüri devam etme süresi ve proteinüri oluşum mekanizmalarına göre sınıflandırılır (11).

Atılan protein miktarına göre proteinüriler:

- a) **Normal düzeyde proteinüri:** 24 saatlik idrarda 100 mg/m²/gün, 4 mg/m²/saat veya 150 mg/gün altında protein atılımıdır. Yenidoğanlarda 300 mg/m²/gün'e kadar çıkabilmektedir (3).
- b) **Nefrotik düzeyde olmayan proteinüri:** 24 saatlik idrarda 100-1000 mg/m²/gün veya 4-40 mg/m²/saat arasında proteinüri atılımıdır.
- c) **Nefrotik düzeyde proteinüri:** 24 saatlik idrarda 40 mg/m²/saat veya 1000 mg/m²/gün üzerinde protein atılımıdır (12).

Devam etme süresine göre proteinüriler: geçici (transient, fonksiyonel) proteinüri, ortostatik (postural) proteinüri, dirençli (persistan) proteinüri olarak sınıflandırılır (13).

- a) **Geçici (transient, fonksiyonel) proteinüri:** Birkaç kez kaydedilen ancak sonraki testlerde mevcut olmayan proteinüri olarak tanımlanır. Sıklıkla ateş, egzersiz, dehidrasyon, stres, nöbet gibi durumlara bağlı olarak görülür. Neden olan faktör ortadan kalktığında düzelir (14). Proteinürisi olan çocukların yüzde 30 ila 50'sinde geçici proteinüri görülmektedir (15).
- b) **Ortostatik (postural) proteinüri:** Ortostatik proteinüri, çocuklarda bildirilen tüm asemptomatik proteinüri vakalarının yüzde 60 kadarını oluşturur ve ergenlerde daha fazla görülür (16). Hasta tüm gece yattıktan sonra sabah ilk idrar örneğinde normal düzeyde proteinüri görülürken (idrara dipstick negatif, spot protein/kreatinin <0,2 mg/mg) hasta gün içinde 4-6 saat ayakta kaldıktan sonra bakılan idrar örneğinde proteinüri (idrara dipstick pozitif, spot protein/kreatinin >0,2 mg/mg) görülür (9,13). Ortostatik proteinürisi olan çocuklarda 24 saatte protein atılımı 1000 mg/gün'den azdır. Yıllık takip gerektiren iyi huylu bir durumdur (13,17). Hastaların semptomu yoktur, genellikle rastgele bakılan idrar örneğinde proteinüri saptanır. Hastalarda ödem, hipertansiyon, hematüri, böbrek fonksiyonlarında bozukluk gözlenmez (3,17).

Ortostatik proteinürinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte dik pozisyonunda norepinefrin ve anjiyotensin II'deki artış duyarlı bireylerde glomerüler geçirgenliği artırılabilir (18). Sol renal venin aort ve superior

mezenterik arter tarafından sıkışması sonucu anjiotensin II'deki artış ortostatik proteinürinin patogeneğinde rol oynar (19). Sol renal venin superior mezenterik arter ve aorta arasında sıkışması Nutcracker sendromu olarak adlandırılır (20).

- c) Persistan (dirençli) Proteinüri:** Üç gün üst üste sabah ilk idrarda protein atılımının (dipstik ile >1 (+) veya idrar proteininin kreatinine oranının > 0,2 mg/mg.kreatinin) saptanması persistan proteinüri olarak tanımlanır. Proteinüriye hematüri, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon eşlik ediyorsa önemli bir böbrek hastalığı olduğu düşünülmelidir (21). Glomerüler veya tübüler kaynaklı olabilir ve her iki durum da primer böbrek hastalığına bağlı ya da sistemik hastalıklara ikincil gelişebilir (2,22). Enfeksiyonlar, ilaçlar, toksik madde alımı, tümörler, romatolojik hastalıkların böbrek tutulumu, anatomik sebepler (Nutcracker sendromu) persitan proteinüriye neden olabilir (13). Bu hastalarda ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile ayırıcı tanı mutlaka yapılmalıdır.

Tablo 2. Geçici proteinüri nedenleri.

Geçici (transient) Proteinüri Nedenleri
Ateş
İdrar yolu enfeksiyonu
Dehidratasyon
Ağır egzersiz
Stres
Konjestif kalp yetmezliği
Yakın zamanda geçirilmiş nöbet
Soğuk maruziyeti

Proteinüri oluşum mekanizmalarına göre; glomerüler proteinüri, tübüler proteinüri, taşma (overflow) proteinürisi, postrenal proteinüri olarak sınıflandırılır (12,23).

- a) Glomeruler Proteinüri:** Glomerüllerdeki anatomik veya fonksiyonel bir lezyon nedeniyle glomerüler kılcal damar duvarının geçirgenliğinin artması sonucu görülmektedir. Glomeruler proteinüri selektif (albümin ve transferrine kadar molekül ağırlığına sahip proteinler) veya non selektif (İmmünglobulin G

(IgG) gibi daha büyük molekül ağırlığına sahip proteinler) olarak sınıflandırılabilir. Bu selektif olma durumunu IgG'nin düşük molekül ağırlıklı bir proteine oranı belirler. IgG/albumin oranı $<0,1$ ise selektif proteinüri, IgG/albumin $>0,5$ ise non selektif proteinüri varlığı söz konusudur (24). Lipoid nefrotik sendrom olarak da adlandırılan minimal değişiklik hastalığında seçici proteinüri görülürken, glomerülonefritlerin çoğu formunda seçici olmayan proteinüri görülmektedir (25).

Glomeruler filtrasyon bariyerinde negatif yük kaybı durumunda globülinlere geçirgenlik azalırken albumin geçirgenliği artmaktadır. Bu durum selektif proteinürinin tipik örneği olan minimal değişiklik hastalığında gözlenir (26).

Seçici geçirgen özellikli glomeruler filtrasyon bariyerinin bileşenleri; endotelial hücreler, glomerüler bazal membran, podositler ve podositlerin ayakları çıkıntılarının oluşturduğu slit diyaframdır. Enfeksiyon, bozulmuş immün yanıt gibi durumlarla glomerüler filtrasyon bariyerinin direk hasarlanması ile podosit ve slit diyaframa hasar meydana gelir. Glomerüllerde por çapında genişleme ve protein filtrasyon bariyerinin geçirgenliğinde artışa neden olur ve böylece albumin ve globülin gibi büyük molekül ağırlıklı proteinlerin filtrasyonunda artış ortaya çıkar. Bu durumda non-selektif proteinüri gözlenir (11).

Podosit proteinlerinde meydana gelen mutasyon podosit yapısını değiştirerek filtrasyon bariyerinin geçirgenliğini bozmaktadır. En sık görülen genetik mutasyonlar NPHS1 (nefrin proteinini kodlar), NPHS2 (podisin proteinini kodlar), WT1 (tümör baskılayıcı geni, podosit nükleer transkripsiyon faktörünü kodlar) ve LAMB2 (laminin $\beta 2$ proteinini kodlar)'dır (27).

Hipereninemi, diyabetik nefropati gibi durumlarda podosit basıncında meydana gelen değişiklik proteinüriye neden olmaktadır (28).

Sonuç olarak farklı mekanizmalarla oluşan glomerüler hasar nedeni ile protein filtrasyonu artar, tübüler reabsorbsiyon sınırının üzerinde protein tübüllere geçer ve reabsorbe olamadığı için idrarla protein atılır (11).

b) Tubuler proteinüri: Daha az sıklıkla gözlenir. Proksimal tübül geri emilimindeki problem sonucu beta-2-mikroglobulin, alfa-1-mikroglobulin ve

retinol bağlayıcı protein gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerin atılımında artış gözlenir. Bu moleküller normalde glomerulden filtrelendikten sonra proksimal tübülde büyük ölçüde geri emilir. Çeşitli tübülointerstisyel hastalıklara bağlı olarak proksimal tübüler emiliminde problem, bu küçük proteinlerin atılımını artırır. Tübüler hasara bağlı gözlenen proteinüri genellikle 1gr/gün düzeyini geçmez (3,11).

Edinilmiş ve kalıtsal bazı hastalıklar tubuler proteinüriye neden olabilir. Glukozüri, fosfatüri, aminoasidüri, bikarbonat kaybı ile seyreden renal fankoni sendromunda proksimal tübüllerde fonksiyon kaybı gözlenir. Dent hastalığında renal klor kanallarında mutasyon sonucu proksimal tübüllerde proteinüri gözlenir. Lowe sendromunda her iki gözde katarakt ve hipotoni ile birlikte tubuler proteinüri gözlenir (3,6,11,24). Glomeruler proteinüride majör protein albüminidir. Tubuler proteinüride ise albümin neredeyse hiç yoktur (3).

c) Taşma (overflow) proteinürisi: Düşük molekül ağırlıklı proteinlerin tubuler geri emilim kapasitesinin çok üzerinde üretilmesi nedeniyle atılımında artış gözlenmesidir. Çocuklarda nadir görülür, immünoglobulin hafif zincirlerini aşırı üreten plazma hücre diskrazisi (örn. multipl miyelom) olan yetişkinlerde görülür. Kas travmalarında görülen miyoglobinüri, hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında görülen hemoglobinüri, dissemine intravasküler koagülopati durumunda artan fibrin yıkım ürünleri, lösemilerde görülebilen lizozimüri çocuklarda görülen diğer taşma proteinüri örnekleridir (5,7).

d) Postrenal proteinüri: Mekanizması net olmamakla birlikte üriner sistemde oluşan inflamasyon sonucu proteinüri gözlenir. Enfeksiyon, taş, tümörler bu duruma sebep olabilir. Etken ortadan kalkınca proteinüri düzelir. Genellikle albümin dışı proteinlerin atılımı görülür (11,12).

Tablo 3. Glomeruler proteinüri nedenleri.

Primer	Sekonder	Diğer
-Minimal Değişiklik Hastalığı	- IgA nefropatisi	- Hipertansiyon
-Membranöz nefropati	- Henoch- Schönlein Purpura (HSP) nefriti	-Orak hücreli nefropati
-Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS)	- Hemolitik üremik sendrom (HÜS)	-Diyabetik nefropati
- Mezengial proliferatif glomerülonefrit	- Alport sendromu	-Maligniteler
- Primer amiloidoz	- Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) nefriti	-Reflü nefropatisi
-Konjenital nefrotik sendrom	- Serum hastalığı	-Preeklampsi
- Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN)	- Enfeksiyöz sebepler (streptokok, hepatit B ve C virüs, HIV, sifiliz, CMV)	-Toksinler

Tablo 4. Tübüler proteinüri nedenleri.

Genetik	Edinilmiş
-Fanconi Sendromu	-Piyelonefrit
-Sistinozis	-Toksinler
-Wilson hastalığı	-İnterstisyel nefrit
-Lowe sendromu	-Akut tübüler nekroz
-Proksimal renal tubuler asidoz	
-Dent hastalığı	
-Galaktozemi	
-Tirozinemi	

2.1.4. Proteinüride Renal Hasar Mekanizmaları

Glomerüler filtrasyon bariyeri, proteinüri gözlenen kalıtsal ve edinsel glomerüler hastalıkların çoğunda etkilenir. Çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar, proteinürinin böbrek üzerinde zararlı etkileri olduğunu, proteinürinin derecesi ile böbrek yetmezliğinin ilerleme hızı ve morfolojik patolojideki artış arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir (29). Altta yatan neden ne olursa olsun nefron kitlesindeki azalma sonucu kalan glomerüllerde hipertrofi ve hidrostatik basınçta artış gözlenir. Artan basınç etkisi ile ultrafiltrat oluşumunda da artış meydana gelir. Bu artış fiziksel etki ile endotelde hasarlanma ve stres etkisi ile inflamasyona neden olur. Nefron kaybını kompanse etmek için oluşan mekanizma ilerleyen dönemde sağlıklı nefronlarda da hasar oluşturur. Filtrasyon bariyerinde bozulma, ultrafiltrat artışına

sekonder proteinürde artış gözlenir. Proteinüri hem hasar mekanizmasının başlangıcı hem de sonucu olabilir (30).

Proteinürinin renal hasar oluşturmaları birden fazla mekanizma ile açıklanmaktadır. Bu mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir:

-Proteinüri proksimal tübül hücrelerinden MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) ve RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) gibi kemokinlerin sentezlenmesini uyarır. Bu kemokinler ortama monositleri, T-lenfositleri ve nötrofiller ile fibrosis-promoting molekülleri çeken interlökinleri (örneğin; endotelin, anjiyotensin II, Transforming Growth Factor- β (TGF β)) çağırır. Bunlar tübüllerden protein geri emilimini baskılayarak tübülointerstisyel hasara neden olur. Sonuçta bir kısır döngü ile idrar protein atılımı artar. Salgılanan vazokonstriktif maddeler iskemik hasara neden olur (21,28).

-Proksimal tübüllerde protein geri emiliminde artış proksimal tübül hücre fonksiyonunu bozarak lizozomal enzimlerin açığa çıkmasına neden olur. Lizozomal enzimlerin tübül hücreleri sitoplazmasına salınımı hücre hasarına neden olan inflamatuvar süreçleri aktive eder (23).

-Distal nefronda fazla miktarda olan protein idrar akımını azaltarak tubuler hasarı artırır (2,28).

-Tubüllerden albümin reabsorbsiyonu sırasında albümine eşlik eden yağ asitleri kapiller duvar ve interstisyumda birikir. Biriken yağ asitlerinin kemoatraktan aktivitesi ile inflamasyon uyarılır (31).

-Tübüler ultrafiltrata süzülen ve protein yapıda olan transferrin, demir bağlayarak doğrudan proksimal tübüllere toksik olabilir (23).

-Proteinüri; kemoatraktanların salınımı, interstisyumda kompleman aktivasyonuna yol açarak inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, fibrojeniz gibi mekanizmalar ile renal hasarın son dönem böbrek hastalığına ilerlemesini hızlandırır (28).

2.1.5. İdrarda Protein Ölçüm Yöntemleri

Proteinüri genellikle dipstick metodu kullanılarak saptanır. Sülfosalisilik asit testi ile protein saptama da bir diğer yöntemdir. Bu testler semikantitatif ölçüm yaparak protein konsantrasyonunu belirlemede faydalıdır. Ancak protein miktarını belirlemede kullanılamaz. İdrarın konsantre veya seyreltik olması test sonuçlarını etkiler (27).

Spot idrar örneğinde protein ölçümü, 24 saatlik idrarda protein ölçümü, spesifik protein ölçümü kantitatif ölçüm yöntemleridir (1).

2.1.5.1. Semikantitatif Yöntemler

2.1.5.1.a. İdrar Dipstick Yöntemi

Dipstick testi albümin duyarlıdır, düşük molekül ağırlıklı proteinleri saptayamaz. Albumin ve tetrabromofenol mavisi arasındaki kolorimetrik reaksiyon yoluyla dipstick çubuğu albümin konsantrasyonuna göre yeşilin tonlarında renk değiştirir (5,12).

Tablo 5. İdrar dipstick testi değerlendirilmesi.

Dipstick test sonucu	Protein düzeyi
Negatif	Negatif
Eser	15-30 mg/dL
1+	30-100 mg/dL
2+	100-300 mg/dL
3+	300-1000 mg/dL
4+	>1000 mg/dL

Yüksek alkali idrar ($\text{pH} > 8$), konsantre idrar (idrarda dansitesi > 1015) makroskopik hematüri varlığı, test öncesi antiseptik (benzalkonyum, klorheksidin) kullanımı, iyotlu radyokontrast madde alımı idrar dipstick yönteminde yanlış pozitif protein saptanmasına yol açabilir (27,32,33). Seyreltik idrar (idrarda dansitesi < 1005), asidik idrar ($\text{pH} < 4,5$), albümin dışı protein atılımının olduğu durumlarda yanlış negatif sonuç verebilir (3).

Dipstick yöntemi albümin dışındaki proteinleri saptayamaz, bu nedenle pozitif dipstick testi genellikle glomeruler patolojiyi gösterir (5,12).

2.1.5.1.b. Sülfosalisilik Asit Yöntemi

İdrar dipstick testinin aksine sülfosalisilik asit yöntemi idrarla atılan düşük molekül ağırlıklı proteinler dahil tüm proteinleri saptayabilir ve 5-10 mg/dL proteinüri hassasiyetinde saptar. Özellikle düşük molekül ağırlıklı proteinlerin saptanmasında faydalıdır (2,12). İdrarın santrifüj edilmesi sonrası elde edilen 10 ml süpernatant kısmına %20'lik sülfosalisilik asitten 6 damla eklenir. Elde edilen çözeltinin bulanıklığına göre protein konsantrasyonu değerlendirilir (12).

Sülfosalisilik asit testi değerlendirilmesi;

- 0 = Bulanıklık yok (idrarda protein negatiftir)
- Eser = Siyah bir zemin üzerinde görülebilen hafif bir bulanıklık (1 ila 10 mg/dL)
- 1+ = Arkasından yazının okunabileceği bulanıklık (15-30 mg/dL)
- 2+ = Çökelti oluşmadan yoğun beyaz bulanıklıkla birlikte bulutlanma (40 ila 100 mg/dL)
- 3+ = İçinden yoğun siyah çizgilerin görülemediği ince çökelti içeren yoğun beyaz bulutlanma (150-350 mg/dL)
- 4+ = Yoğun çökelti (> 500 mg/dL)

Bu testte makroskopik hematüri varlığı, penisilin ve iyotlu radyokontrast madde kullanımı sonrası yanlış pozitiflik gözlenebilir (12).

2.1.5.2. Kantitatif Yöntemler

Semikantitatif yöntemle proteinürinin sebat etmesi durumunda kantitatif yöntemlerle ölçüm yapılmalıdır. Glomeruler hastalıklarda proteinüri derecesinin belirlenmesi hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için önemlidir. Böbrek yetmezliklerinde progresyon takibi için proteinüri düzeyi önemlidir. 24 saatlik

idrarda protein ve spot idrar protein/kreatinin oranı protein atılımının kantitatif ölçüm yöntemleridir (12,27).

2.1.5.2.a. Spot İdrarda Protein/Kreatinin Düzeyi

Tercihen sabah ilk idrar örneğinde bakılan spot idrar protein konsantrasyonu (mg/dL) ile spot idrar kreatinin konsantrasyonu (mg/dL) oranıdır. 2 yaş altında spot idrarda protein/kreatinin oranı $<0,5$ mg/mg, 2 yaş üzerinde ve erişkinlerde $<0,2$ mg/mg olması normal kabul edilir. Spot idrar protein/kreatinin >2 mg/mg olması nefrotik düzeyde proteinüriyi göstermektedir (3).

Spot idrar protein/kreatinin yöntemi daha pratik ve güvenilir bir yöntem olması nedeniyle çoğu durumda tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalar spot idrar protein/kreatinin oranının 24 saatlik idrarda protein ölçümü ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır (23).

Bu yöntemle çok seyreltik idrar durumunda (spot idrarda kreatinin $<38,8$ mg/dL) protein atılımı yüksek çıkarken, çok konsantre idrar durumunda (spot idrarda kreatinin $>61,5$ mg/dL) ise protein atılımı düşük çıkacaktır (34).

2.1.5.2.b. 24 Saatlik İdrarda Protein Ölçümü

Proteinüri değerlendirmesinde altın standart ölçüm yöntemidir. Semikantitatif ölçüm yöntemleri ile persistan proteinürisi olan hastalarda 24 saatlik idrarda protein atılımı değerlendirilmelidir (23).

Sağlıklı çocuklarda 24 saatlik protein atılımı <100 mg/m²/gün, <4 mg/m²/saat veya <150 mg/gün olmalıdır. Yenidoğanlarda 300 mg/m²/gün düzeyine kadar protein atılımı normal kabul edilir. Anormal proteinüri demek için 4-40 mg/m²/saat protein atılımı olmalıdır. Nefrotik düzeyde proteinüride >40 mg/m²/saat protein atılımı gözlenir.

Protein atılımının hesaplanmasında 24 saatlik idrardaki protein miktarı (mg) x idrar volümü (dL) / vücut yüzey alanı (m²) / 24 saat formülü kullanılır (3).

2.1.5.3. Spesifik Protein Ölçümü

Kantitatif yöntemlerle protein ölçümü (spot idrarda protein ve 24 saatlik idrarda protein) total protein atılımını gösterir. Glomeruler selektivite ve tubuler proteinüriyi değerlendirmek için spesifik protein ölçümleri gerekebilir. Kromatografik yöntem, elektroforetik yöntem ve immunoassay yöntemleri spesifik protein ölçüm yöntemleri olarak sayılabilir. İmmunoassay yöntemi duyarlılık ve güvenilirliği yüksek olduğu için tercih edilir (35). Örneğin diyabetik hastalarda nefropati değerlendirilmesinde mikroalbuminüri ölçümü önemlidir. Semikantitatif yöntemle idrarda albümin tespit edilebilir ancak düşük konsantrasyonlardaki albüminüriyi göstermek için immünoassay yöntemleri tercih edilir (36).

2.1.6. Proteinüriye Klinik Yaklaşım

Çocuklarda rastgele bakılan idrar örneğinde dipstick testi ile proteinin pozitif gelme olasılığı oldukça fazladır. Ergenler ve okul çağı çocuklarında dipstick ile tarama testinde %5-10 oranında pozitiflik (+1 ve üzeri) gözlenirken çocukların yalnızca %0,1'inde persistan proteinüri vardır. Persistan proteinürisi olan çocuklar kronik böbrek hastalığına ilerleme açısından yüksek risk grubunu oluşturur (9).

Proteinürinin geçici, ortostatik, persistan ayrımı yapılmalıdır. İleri tetkik ve tedavi gerektirmeyen ortostatik ve geçici proteinüri benign sebeplere dayanır. Fakat persistan proteinüriler altta yatan böbrek hastalıkları açısından detaylı incelenmelidir.

Detaylı öykü ve fizik muayene proteinüri ile polikliniğe başvuran hastaların etiyolojisini belirlemek için önemlidir. Hastaların öyküsünde hipertansiyon, ödem varlığı, idrar miktarı, idrar rengi, geçirilen enfeksiyonlar, eklem şikayetleri, döküntüler, önceki idrar tetkikleri, ilaç alım öyküsü (non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi), kronik hastalıkları sorgulanmalıdır. Aile öyküsünde böbrek hastalıkları, hipertansiyon, diyabet, otoimmün hastalıklar ve sağırılık mutlaka sorgulanmalıdır (37).

Yoğun egzersiz, ateşli hastalık dönemi veya geçirilmiş nöbet sonrası idrar örneğinin alınmış olması geçici proteinüri düşündürür (38).

Glomerulonefrit semptomları olan ödem, hematüri sorgulanmalıdır. Artrit, artralji, döküntü bağ dokusu hastalıklarının böbrek tutulumları açısından sorgulanmalıdır. Yakın zamanda geçirilmiş streptokokal enfeksiyon öyküsü akut poststreptokoksik glomerulonefrit (APSGN) açısından önemlidir (11).

Proteinüri etiyolojisini belirlemek için detaylı fizik muayene ve vital bulgular önemlidir. Özellikle kan basıncı ölçümü mutlaka yapılmalıdır. Büyüme takibinde saptanan bir gerilik veya duraklama kronik renal hastalık göstergesi olabilir (37). Fizik muayenede ödem, deri lezyonları, döküntü araştırılmalıdır. Batın muayenesinde hassasiyet varlığı, hepatospenomegali, ele gelen kitle varlığı değerlendirilmelidir. Pulmoner konjesyon ve anormal kardiyak ritimler akciğer ve kalp oskultasyonu ile saptanabilir. İşitme ve görme bozuklukları açısından değerlendirilmelidir (13). Ekstremitelerde purpurik döküntüler, eklem ağrıları, eklem şişlikleri Henoch Schönlein Purpura (HSP)'yi düşündürür. Yan karın bölgesinde ele gelen kitleler hidronefroz veya polikistik böbrek hastalığını düşündürebilir (7,11).

2.1.7. Çocuklarda Proteinüriye Yaklaşım

Böbrek hastalığını düşündüren belirti ve bulguları olan çocuklarda ayrıntılı araştırmaya daha erken başlanırken asemptomatik izole proteinürisi olan, geçici proteinüri düşünülen hastalarda basamaklı yaklaşım önerilir. Proteinüri yanında hematüri birlikteliği glomeruler böbrek hastalıklarının en yaygın göstergesidir (11,39).

Tekrarlayan idrar tetkiklerinde negatifleşen izole proteinüri durumunda 3-6 ay sonra kontrol önerilerek daha güvenli bir yaklaşım tercih edilebilir.

Ortostatik proteinüri düşünülmesi durumunda sabah ilk idrarda protein ve spot idrar protein/kreatinin oranı bakılmalıdır. Gün içinde bakılan idrar örneğinde proteinüri gözlenirken sabah ilk idrar örneğinde protein yoksa veya protein/kreatinin oranı $<0,2$ mg/mg ise ileri inceleme gerekmez. Yıllık takip önerilir.

İdrar dipstick testinde proteinüri pozitifliğinin devam etmesi ve spot idrar protein/kreatinin oranının $>0,2$ mg/mg olması durumunda 24 saatlik idrarda proteinüri değerlendirilmelidir (40).

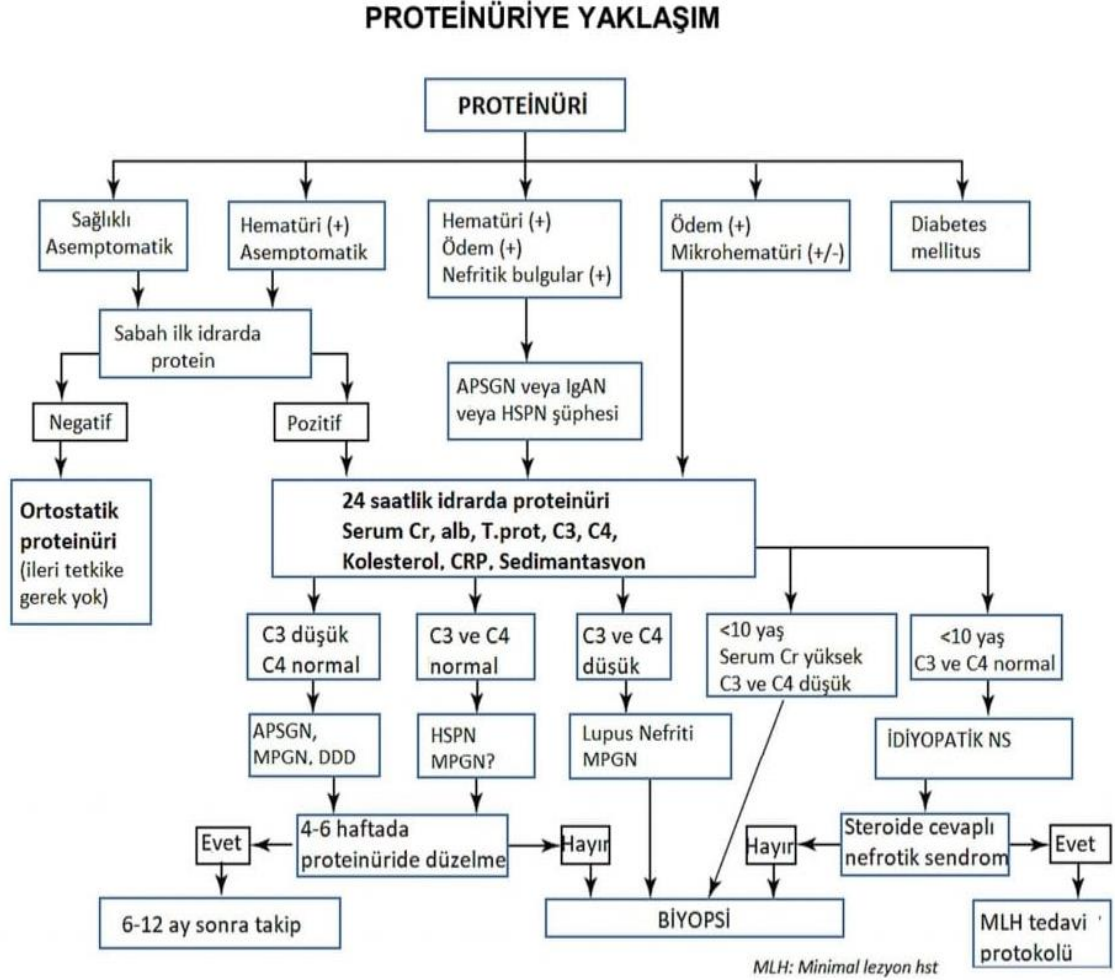
Tam idrar tetkikinde proteinüriye eşlik eden nitrit pozitifliği, piyüri, lökosit esterase pozitifliği gibi idrar yolu enfeksiyonunu düşündüren bulgular varlığında enfeksiyon tedavisi ile proteinüri düzelir. Enfeksiyon tedavisi sonrası sebat eden proteinüri detaylı incelenmelidir (2).

Hipertansiyon böbrek hastalıklarının önemli bir belirticidir. Persistan proteinürisi olan çocuklarda kan basıncı ölçümü mutlaka yapılmalıdır (2).

Tübülointerstisyel böbrek hastalıkları gibi düşük molekül ağırlıklı proteinüriden şüphelenildiğinde idrar protein elektroforezi yapılmalıdır. Tübüler bozukluktan şüphelenilen durumlarda β 2-mikroglobulin, α 1-mikroglobulin ve retinol bağlayıcı protein düzeyleri ölçülebilir (5,11,24). Persistan proteinürisi olan hastalarda ilk basamak laboratuvar değerlendirmesi üre, kreatinin, albümin, serum elektrolitleri bakılması olmalıdır. Tam kan sayımı sitopeniler açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Anemi kronik böbrek hastalığı bulgusu olabilir. Sitopeniler kollajen doku hastalıkları, malignansileri düşündürür. Serum albümin ve total protein düzeylerinde uzun dönem ağır proteinüri olmadığı sürece düşüklük beklenmez (11,41,42). Sitopeni, döküntü, eklem bulguları olan şüpheli lupus glomerulonefritlerinde anti nükleer antikor (ANA), anti ds DNA, serum kompleman 3 (C3) ve kompleman 4 (C4) düzeyleri bakılabilir. Lupus nefritinde kompleman düzeyi düşük, ANA ve anti ds DNA pozitif gözlenir. Öyküde poststreptokokal glomerulonefrit şüphesi varsa birinci basamak tetkiklerle birlikte serum C3 düzeyi, anti-streptolizin O düzeyi (ASO) ve hızlı streptokok A testi istenebilir (2).

Proteinüri değerlendirmesinde böbreklerin ve idrar yollarının anatomik anormalliklerini tespit etmek için üriner sistem USG yapılır. Böbrek boyutlarında farklılık saptanması durumunda reflü nefropatisi, kronik böbrek hastalığı ve böbrek displazileri akla gelebilir. Reflü nefropatisi şüphesinde böbrekte skar varlığını göstermek için dimerkaptosüksinik asit (DMSA) renal kortikal sintigrafi yapılır. Ortostatik proteinüri ve hipertansif böbrek hastalıklarından şüphelenildiğinde renal renkli doppler USG tanıda yardımcıdır. Renal renkli doppler USG’de aort ile üst mezenterik arter arasında sol renal venin sıkışması görüldüğünde Nutcracker sendromu tanısı konulabilir. Ultrasonda hidronefroz bulguları ile vezikoüretal reflüden şüphelenildiğinde voiding sistoüretrografi (VCUG) yapılabilir (13).

Hastaya yapılan birinci basamak tetkiklerde patoloji saptanmadıysa dipstick testi farklı zamanlarda tekrarlanmalıdır. Geçici proteinüride farklı zamanlarda yapılan dipstick testinde protein negatif saptanır. Proteinüri sebat ediyorsa veya birinci basamak laboratuvar tetkiklerinde bozukluk varsa hasta nefrolojiye yönlendirilmelidir (2).



Şekil 1. Proteinüriye Yaklaşım (43).

2.1.8. Böbrek Biyopsisi Endikasyonları

İzole proteinürisi olan çocuklarda biyopsi kararı tartışmalıdır. Nefrotik sendrom tanısı koyulan çocukların çoğunda biyopsi yapılmadan tedaviye başlanır. Çünkü çoğunluğunun tanısı steroide duyarlı minimal değişiklik hastalığıdır. Klinik ve laboratuvar olarak minimal değişiklik hastalığı düşündürmeyen durumlar, ilk bir yaş veya >10-12 yaşta nefrotik sendrom tanısı alan hastalarda biyopsi düşünülebilir (2,11,38).

İzole persistan proteinürisi olan hastalarda proteinüri miktarına göre biyopsi kararı verilir. Protein atılımı >1 gr/gün veya spot idrar protein/kreatinin oranı >0,5 mg/mg ise biyopsi düşünülebilir (minimal değişiklik hastalığı düşündüren durumlar hariç) (44).

İdrar incelemesinde proteinüriye eşlik eden hematüri varlığında günlük protein atılımı 1 gram altında olsa bile biyopsi planlanabilir. Enfeksiyöz nedenlere bağlı akut glomerulonefritte glomeruler filtrasyon hızında (eGFR) düşme gözlenebilir. Enfeksiyona bağlı akut glomerulonefrit düşünülmeyen durumlarda eGFR'de düşme gözlenmesi veya eGFR<60 ml/dk/1,73m² olması durumunda biyopsi planlanmalıdır. Enfeksiyona bağlı glomerulonefrit düşünülüyorsa 1 ay sonra kontrolde eGFR bakılmalı, düşüklük devam ederse biyopsi planlanmalıdır. Klinik ve laboratuvar olarak vaskülit düşünülmesi durumunda, >3 ay süren serum kompleman düzeyi düşüklüğünde biyopsi yapılmalıdır (11,38).

2.1.9. Nefrotik Düzeyde Olmayan Proteinüride Tedavi Seçenekleri

Persistan proteinüri böbrek hasarını arttırması ve kronik böbrek hastalığına ilerleyişi hızlandırması nedeniyle mümkün olduğunca erken dönemde tedavi edilmelidir. Proteinüri nedeni belirlenerek etiyolojiye yönelik tedavi planlanmalıdır.

Kronik böbrek hastalığı olan erişkin hastalara KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) rehberlerinde diyetle protein kısıtlaması önerilmektedir. Çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda diyetle protein kısıtlaması yapılan kronik böbrek yetmezliği hastalarının proteinüri düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmemiştir.

Çocuk hastalarda protein alımı desteklenmekte, diyetle protein kısıtlaması önerilmemektedir (45).

Düşük sistolik kan basıncı diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda proteinüri düzeyini ve son dönem böbrek hastalığına ilerleyişi azaltır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) intraglomeruler basıncı düşürerek ve anjiyotensin II'nin fibrozis etkisini baskılayarak idrar protein atılımını azaltmaktadır (11).

Kalsiyum kanal blokörleri olan diltiazem ve verapamil (dihidropridin grubu olmayan kalsiyum kanal blokörleri) önemli antiproteinürik etkiye sahiptir. Ancak bu ilaçların proteinürisi olan çocuk hastalar üzerinde etkinliğini gösteren çalışmalar sınırlıdır (46).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışmada, Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Nefroloji polikliniğine 02.10.2022 ile 31.07.2023 tarihleri arasında ‘proteinüri’ ön tanısı ile başvuran 0-18 yaş arası hastaların demografik verileri, tıbbi öyküleri, etiyolojik faktörleri, laboratuvar verileri, radyolojik bulguları ve uygulanan tedavileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bu amaçla Çocuk Nefroloji polikliniğine başvuran, 0-18 yaş aralığındaki olgular ICD 10 tanı sistemine göre İzole proteinüri; tanımlanmış morfolojik lezyon ile (N06) ve İzole proteinüri (R80) tanı kodları ile taranmıştır. Toplam 356 hasta dosyası incelenmiştir.

Çalışmaya dâhil olma kriterleri:

- Hastanemiz çocuk nefroloji kliniğine izole proteinüri tanı kodu ile başvuran nefrotik düzeyde olmayan proteinürisi olan 0-18 yaş arası hastalar

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- İlk başvuruda proteinüri düzeyi normal düzeyde (24 saatlik idrarda $<4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ ve/veya spot idrar protein/kreatinin; 2 yaş altında $<0,5 \text{ mg/mg}$, 2 yaş üzerinde $<0,2 \text{ mg/mg}$) olan ve nefrotik düzeyde (24 saatlik idrarda $>40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ ve/veya spot idrar protein/kreatinin $> 2 \text{ mg/mg}$) olan hastalar

- Retrospektif incelenecek dosya verileri yetersiz olan hastalar

- Yalnızca bir kez poliklinik kaydı olan hastalar

Dosyası incelenen 356 hastadan 150 tanesi gerekli koşulları sağlamadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI

Hastaların cinsiyeti, başvuru yaşı, başvuru sırasındaki şikayeti, takip süresi, fizik muayenede kan basıncı ölçümü, ödem varlığı, eşlik eden komorbidite, daha önce geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü, aile öyküsü, akrabalık öyküsü hasta dosyalarından elde edilerek her hasta için hazırlanmış formlara kaydedilmiştir.

Hastaların takip süresi için proteinüri saptanan ilk tarih ile en son poliklinik takibi arasındaki süre hesaplanmış ve gün olarak kaydedilmiştir. Hastaların serum üre, albümin, kreatinin düzeyi, tam idrar tetkiki, spot idrar protein/kreatinin, 24 saatlik idrar proteini, idrar kültürü, üriner sistem USG, renkli renal doppler USG, hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Biyopsi yapılan hastalar için biyopsi materyalinin patolojik verileri, genetik tetkik edilen hastaların sonuçları ve tedavi alma durumları not edilmiştir.

Bütün veriler Ankara Etlik Şehir Hastanesi bilgisayar veri tabanı kullanılarak elde edilmiştir.

Hastalarda proteinüri dipstick yöntemi, spot idrar protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrar protein atılımı ile değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda 24 saatlik protein atılımı $\text{mg}/\text{m}^2/\text{sa}$ birimi ile hesaplanmış ve $<4\text{mg}/\text{m}^2/\text{sa}$ olanlar fizyolojik düzeyde proteinüri, $4-40\text{ mg}/\text{m}^2/\text{sa}$ olanlar non-nefrotik proteinüri, $>40\text{ mg}/\text{m}^2/\text{sa}$ olanlar nefrotik proteinüri olarak tanımlanmıştır. Spot idrarda protein/kreatinin değeri 2 yaş üzeri için $<0,2\text{ mg}/\text{mg}$ ve 2 yaş altındaki hastalar için $<0,5\text{ mg}/\text{mg}$ olması fizyolojik düzeyde protein atılımı, 2 yaş üzerindeki hastalarda $0,2-2\text{ mg}/\text{mg}$ ve 2 yaş altında $0,5-2\text{ mg}/\text{mg}$ olması durumunda non-nefrotik proteinüri, $>2\text{mg}/\text{mg}$ olan hastalar nefrotik proteinüri olarak tanımlanmıştır (3).

Çalışmamıza non nefrotik düzeyde proteinürisi olan 206 hasta dahil edilmiştir. TİT ile bakılan protein atılımları negatif, eser, +1, +2 ve +3 olarak gruplandırılmıştır.

Hastaların serum albümin, kreatinin, üre ve GFR değerleri yaşa ve laboratuvar referans verilerine göre değerlendirilmiştir (47).

Hasta yaşı grupları başvuru yaşlarına göre <5 yaş (okul öncesi), 5-12 yaş (okul çağı) ve >12 yaş (adölesan) olarak ayrılmıştır.

Hipertansiyon sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının, yaşı, cinsiyet ve boya göre ≥ 95 persentil olması olarak tanımlanmıştır(48).

Hastaların GFR'si Schwartz formülü; $GFR = \text{kas faktörü} \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatinin (mg/dL)}$ kullanılarak hesaplandı. Kas faktörü bir yaşından küçük prematüre bebekler için 0,33, bir yaş altı term bebekler için 0,45, çocuk ve adölesan kız için 0,55, adölesan erkek için 0,7 olarak alındı (49).

Hastalarda 10 ml taze idrarın 2000 rpm'de santrifüj edilmesi sonrasında 40 x büyütmede her sahada 5'ten fazla eritrosit bulunması hematüri olarak tanımlandı (3).

Hastaların klinik ve laboratuvar verileri, görüntüleme bulgularına göre aldığı tanımlar geçici proteinüri, ortostatik proteinüri, persistan proteinüri olarak sınıflandırılmıştır.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiklerin tamamı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 27 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Ortalamaları, standart sapma değerleri ve gerekli görülen yerlerde (standart sapması çok yüksek görülen değerlerde) ortanca değerler de verildi. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ki kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin veriler ile karşılaştırılmasında uygun duruma göre Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. İlgili yerlerde post-hoc analizlere başvurularak istatistiki olarak anlamlı farkın hangi gruplar arasından kaynaklandığı tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi için p değerinin 0,05'ten küçük olması arandı.

3.4. ETİK KURUL

Çalışmamızın etik kurul onayı 09.08.2023 tarihinde Ankara Etik Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan alındı (Ek 1). Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup Helsinki Deklarasyon Kararları'na, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak düzenlendi.



4. BULGULAR

Bu araştırmaya Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne 02.10-2022–31.07.2023 tarihleri arasında 'proteinüri' ön tanısı ile başvuran ve non nefrotik düzeyde proteinürisi olan 0-18 yaş arası 206 hasta dahil edildi.

Hastalara ilişkin sosyodemografik özelliklerin dağılımı Tablo 6'da verildi.

Tablo 6. Hastaların sosyodemografik özellikleri.

	Hasta Sayısı (n) (%)	Min-Maks	Ort ± SS
Yaş	206	2-17	10,96±4,54
Cinsiyet			
Kız	121 (58,7)	2-17	11,05±4,41
Erkek	85 (41,3)	2-17	10,82±4,76
Başvuru Şikayetleri			
Asemptomatik	98 (48,0)		
Karın ağrısı	32 (15,5)		
Üriner sistem şikayetleri	23 (11,1)		
Döküntü	21 (10,0)		
Bulantı Kusma	11 (5,3)		
Üst solunum yolu enfeksiyonu	8 (3,8)		
Diğer	13 (6,3)		

Çalışmaya dahil edilen 206 hastanın başvuru sırasında yaş ortalaması 10,96±4,54 yıl (minimum 2 yıl, maksimum 17 yıl) olarak görüldü. Hastaların 85'i (%41,3) erkek, 121'i (%58,7) kız idi. Kızlarda ortalama yaş 11,05 ± 4,41 yıl (en küçük 2 yıl en büyük 17 yıl), erkeklerde ortalama yaş 10,82±4,76 yıl (en küçük 2 yıl, en büyük 17 yıl) olarak saptandı.

Araştırmaya dahil edilen hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde en sık 98 (%48) hastada asemptomatik olarak proteinüri saptandığı görüldü. Bunu sırasıyla karın ağrısı (%15,5), üriner sistem şikayetleri (%11,1), döküntü (%10), bulantı kusma (%5,3) ve üst solunum yolu enfeksiyonu şikayetleri (%3,8) takip etmekteydi. Halsizlik, göğüs ağrısı vb. nonspesifik şikâyetleri olan hastalar diğer grubuna dâhil edilerek değerlendirildi. Üriner sistem şikayetleri içinde enürezis, yan ağrısı, sık idrara çıkma, idrar renginde koyuluk şikayetleri bulunmaktaydı.

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri.

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
İYE öyküsü		
Yok	157	76,2
1	18	8,7
2	16	7,8
3 ve üstü	15	7,3
Komorbidite		
Var	52	25,2
Yok	154	74,8
Aile Hikayesi		
Var	37	18,0
Yok	169	82,0
Akrabalık		
Var	29	14,1
Yok	177	85,9

Hastaların idrar yolu enfeksiyonu (İYE) öyküsü olup olmadığı varsa sayıları incelenmiştir. Yapılan inceleme sonucunda hastaların 157’sinde (%76,2) idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olmadığı görülmüştür. Bir kez İYE geçiren 18 (%8,7) hasta, 2 kez geçiren 16 hasta (%7,8), 3 ve daha çok İYE geçiren 15 hasta (%7,3) hasta bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların komorbiditeleri değerlendirildiğinde 52 (%25,2)’sinde kronik bir hastalık mevcutken, 154’ünde (%74,8) bilinen bir hastalık olmadığı görüldü. Komorbiditeler tip1 diyabetes mellitus, SLE, ailevi akdeniz ateşi (AAA), Hashimoto tiroiditi, juvenil idiopatik artrit, psöriazis, dermatomiyozit, down sendromu ve spinal muskuler atrofi idi.

Aile öyküleri değerlendirildiğinde 37 (%18) hastanın ailesinde böbrek hastalığı öyküsü vardı. Bunların çoğunluğu nefrolithiazis (12 hasta), hipertansiyon (10 hasta), AAA (6 hasta), KBH (5 hasta) idi. Diğer nadir görülen nedenler arasında nefrotik sendrom, polikistik böbrek, izole proteinüri, Alport sendromu vardı. Çalışmaya dahil edilen çocukların 29’unda (%14,1) ebeveynler arasında akraba evliliği varken, 177’sinde (%85,9) ebeveynler arası akraba evliliği yoktu.

Hastaların başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Klinik ve laboratuvar bulguları.

	Min-Maks	Ort ± SS
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	84-156	105,26±10,84
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	50-90	68,33±7,20
Üre (mg/dL)	9,8-144	24,66±14,01
Kreatinin (mg/dL)	0,07-3,00	0,57±0,32
GFR (ml/dk/1,73m²)	26-263	156,25±36,52
Albumin (gr/dL)	3,0-5,4	4,52±0,39
	Hasta sayısı (n)	(%)
Hipertansiyon		
Var	27	13,1
Yok	179	86,9
Ödem		
Var	4	1,94
Yok	202	98,06

Çalışmaya dahil edilen çocukların sistolik kan basıncı (SKB) ortalaması 105,26±10,84 mmHg (minimum 84, maksimum 156 mmHg), diastolik kan basıncı (DKB) ortalaması 68,33±7,20 mmHg (minimum 50, maksimum 90 mmHg) olarak görüldü. Daha önce hipertansiyon tanısı olmayan 27 (%13,1) hastada başvuru sırasında kan basıncı yüksekliği tespit edildi. Kan basıncı yüksek saptanan 12 hasta (%44,4) glomerülonefrit, 5 hasta (%18,5) izole persistan proteinüri, 5 hasta (%18,5) geçici proteinüri, 3 hasta (%11,1) ortostatik proteinüri ve 2 hasta (%7,4) nutcracker sendromu tanısı aldı.

Serum üre değerinin ortalaması 24,66±14,01 mg/dL (minimum 9,8, maksimum 144 mg/dL) olarak görüldü. Serum üre değeri yüksek olan 9 (%4,3) hasta saptandı. Serum kreatinin değerinin ortalaması 0,57±0,32 mg/dL (minimum 0,07, maksimum 3 mg/dL) olarak görüldü. Yaş, cinsiyet ve boy persentiline göre kreatinin değeri yüksek olan 7 hasta (%3,3) tespit edildi. Serum albumin değerinin ortalaması 4,52±0,39 gr/dL (minimum 3, maksimum 5,4 gr/dL) olup albumin değeri <3,5 gr/dL olan 4 hasta (%1,94) bulundu. Schwartz formülüne göre hesaplanan GFR değerlerinin ortalaması

156,25±36,52 ml/dk/1,73m² (minimum 26, maksimum 263 ml/dk/1,73m²) olarak görüldü. GFR <90 ml/dk/1,73m² olan 8 hasta (%3,8) bulunmaktadır.

Hastaların başvuru sırasındaki ödem varlığına bakıldığında 4 hastada (%1,94) ödem görülürken, 202 hastada (%98,06) ödem görülmemiştir.

Hastaların başvuru sırasındaki idrar bulguları tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların başvuru sırasındaki idrar bulguları.

	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
İdrar kültürü		
Üreme var	6	2,9
Üreme yok	200	97,1
Tam idrar tetkiki protein (Dipstick yöntemi)		
Negatif	30	14,6
Eser	73	35,4
1	51	24,8
2	37	18,0
3	15	35,4
Tam idrar tetkikiinde hematüri	50	24,2
	Min-Maks (ortanca)	Ort ± SS
Spot İdrar Protein/Kreatinin (mg/mg)	0,18-1,80 (0,85)	0,55±0,37
24 Saatlik İdrar Proteini (mg/m²/saat) (n=51)	3,6-106 (11,0)	15,97±16,41
Hasta takip süresi (gün)	2-735 (70,5)	123,17±135,35

İdrar kültürleri incelendiğinde 6 hastada (%2,9) idrar kültüründe üreme tespit edildi. Dört hastada E.coli üremesi ve 2 hastada klebsiella üremesi oldu.

Hastaların başvuru sırasında idrar protein atılımları tam idrar tetkiki (TİT) dipstick yöntemi, spot idrar protein/kreatinin oranı veya 24 saatlik idrarda protein düzeyi ile değerlendirildi. Tam idrar tetkikiinde dipstick yöntemi ile bakılan protein 30 hastada (%14,6) negatif, 73’ünde (%35,4) eser, 51’inde (%24,8) +1, 37’sinde (%18) +2 ve 15’inde (%35,4) +3 olarak görüldü.

Tam idrar tetkikinde hematüri görülen 50 hasta (%24,2) mevcuttu.

Spot idrar protein/kreatinin oranı ortalaması $0,55 \pm 0,37$ mg/mg (minimum 0,18, maksimum 1,8, ortanca 0,85 mg/mg) olarak bulundu. Başvuruda spot idrar protein/kreatinin miktarı 0,18 olan bir hastanın 24 saatlik idrarda protein miktarı >4 mg/m²/saat olması nedeniyle çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 51'inde 24 saatlik idrarda protein bakıldı. 24 saatlik idrarda protein miktarı ortalaması $15,97 \pm 16,41$ mg/m²/saat (minimum 3,6, maksimum 106, ortanca 11 mg/m²/saat) olarak hesaplandı. 24 saatlik idrarda protein miktarı $3,6$ mg/m²/saat olan bir hastanın spot idrar protein/kreatinin oranı $>0,2$ mg/mg olması üzerine çalışmaya dahil edildi.

Hastaların poliklinik takip süreleri incelenmiştir. Takip süreleri ortalaması $123,17 \pm 135,355$ gün (minimum 2, maksimum 735, ortanca 70,5 gün) bulunmuştur.

Araştırmaya dâhil edilen hastaların bir kısmında etiyolojiye yönelik lipit paneli, ANA, Anti-dsDNA, C3, C4, ASO, c-ANCA, p-ANCA bakıldı. Üç hastada ANA pozitif saptandı, bu hastalardan ikisi geçici proteinüri tanısı aldı. Her iki hastada da 2 ay sonra ANA kontrolü yapıldığı ve ANA pozitifliğinin sebat etmekte olduğu görüldü. ANA pozitif hastalardan biri de SLE tanısı aldı. On üç hastada C3 düşük saptandı. Bu hastalardan 9'u APSGN, 2'si C3 glomerülopati tanısı ve 1 tanesi de SLE tanısı aldı. Diğer C3 düşüklüğü olan hasta izole persistan proteinüri tanısı ile takip edildi, bu hastanın takiplerine devam etmemesi nedeni ile C3 düşüklüğünün sebat edip etmediği bilinmemektedir. Bu tetkiklerin detayları Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hastaların laboratuvar bulguları.

Değişken tipi	N (%)
Beyaz Küre Sayısı (mm³) (n=190)	
Düşük	2 (1,05)
Normal	174 (91,57)
Yüksek	14 (7,36)
Hemoglobin (gr/dL) (n=190)	
Düşük	11 (5,78)
Normal	178 (93,6)
Yüksek	1 (0,52)
Platelet (mm³) (n=190)	
Düşük	2 (1,05)
Normal	178 (93,6)
Yüksek	10 (5,26)
Üre (mg/dL) (n=206)	
Normal	197 (95,63)
Yüksek	9 (4,36)
Kreatinin (mg/dL) (n=206)	
Normal	199 (96,6)
Yüksek	7 (3,39)
Albümin (gr/dL) (n=206)	
Düşük	4 (1,94)
Normal	202 (98,05)
Kompleman 3 (mg/dL) (n=78)	
Düşük	13 (16,66)
Normal	65 (83,33)
Kompleman 4 (mg/dL) (n=78)	
Düşük	3 (3,84)
Normal	75 (96,15)
Trigliserit (mg/dL) (n= 95)	
Normal	74 (77,89)
Yüksek	21 (22,10)
Total Kolesterol (mg/L) (n= 91)	
Normal	72 (79,12)
Yüksek	19 (20,87)
ANA (n=70)	
Normal	67 (95,71)
Pozitif	3 (4,28)

Hastaların üriner USG ve renal renkli doppler USG sonuçları Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların ultrasonografi bulguları.

	Hasta sayısı (n)	(%)
Üriner USG (n=183)		
Normal	139	76,0
Patolojik	44	24,0
Patolojik Üriner USG		
Konjenital böbrek anomalisi	28	15,3
Parankimal eko artışı	18	9,8
Nefrolithiazis	5	2,7
Kist	3	1,6
Renal Doppler USG (n=181)		
Normal	148	81,8
Nutcracker sendromu	33	18,2
DMSA renal kortikal sintigrafi (n=13)		
Normal	9	69,2
Patolojik	4	30,8

Hastaların 183’üne üriner sistem USG yapıldı. Hastaların 44’ünde (%24) üriner USG’de patoloji saptandı. Patolojik üriner ultrasonlar incelendiğinde 28 hastada konjenital böbrek anomalisi, 18 hastada böbrekte parankimal eko artışı, 5 hastada nefrolithiazis, 3 hastada böbrek kisti görüldü. Konjenital böbrek anomalisi sınıfında 21 hastada hidronefroz, 2 hastada nefrokalsinozis, 2 hastada çift toplayıcı sistem anomalisi, 1 hastada ektopik yerleşimli böbrek, 1 hastada at nalı böbrek anomalisi ve 1 hastada atrofik böbrek vardı. Bazı hastaların üriner USG sonucunda birden fazla patoloji mevcuttu.

Hastaların 181’ine renkli renal doppler USG yapıldı ve 33 (%18,2) hastada nutcracker sendromu tespit edilirken, 148 (%81,8) hastanın doppler ultrasonu normal sonuçlandı. Dört hastada DMSA renal kortikal sintigrafide skar saptandı.

Hastaların biyopsi ve genetik sonuçları Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Hastaların biyopsi ve genetik sonuçları.

	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Biyopsi (n=9)		
IgA nefropatisi	4	44,4
C3 glomerulopati	2	22,3
FSGS	1	11,1
SLE	1	11,1
Nonspesifik	1	11,1
Genetik		
Yok	201	97,5
Var	5	2,5

FSGS; Fokal segmental glomerüloskleroz, SLE; Sistemik lupus eritematozus

Dokuz hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsi patolojileri 4 hastada IgA nefropatisi, 2 hastada C3 glomerulopati, 1 hastada FSGS ve 1 hastada SLE nefriti olarak raporlandı. Bir hastada biyopsi sonucu normal böbrek bulguları ile uyumlu geldi. Hastaların ortalama biyopsi yaşı $10,75 \pm 3,75$ yıl olarak hesaplandı. Başvuru ile biyopsi tarihleri arasında geçen süre ortalama 165 gün (en kısa 7 gün, en uzun 320 gün) olarak hesaplandı.

Hastaların 5 (%2,5)'ine genetik inceleme yapıldı ve 5 hasta Alport sendromu tanısı aldı.

Hastaların takipte aldığı tanılar Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Proteinüri hastalarının tanılarının değerlendirilmesi.

Tanılar	Hasta sayısı (n) (%)	Hasta takip süresi (gün) (Min-Max)	Hasta takip süresi (gün) (Ort±SS)
Geçici proteinüri	73 (35,4)	1-188	33,55±45,87
Ortostatik proteinüri	26 (12,6)	9-272	84,38±76,40
Nutcracker sendromu	33 (16,0)	25-364	151,48±105,72
Persistan proteinüri			
İzole persistan proteinüri	27 (13,2)	51-735	294,59±184,58
Glomerülonefritler	47 (22,8)	22-440	165,49±122,05

Geçici proteinüri 73 hasta (%35,4) ile en sık saptanan tanı iken, bunu sırasıyla glomerülonefritler 47 hasta (%22,8), nutcracker sendromu 33 hasta (%16,0), izole persistan proteinüri 27 hasta (%13,2) ve ortostatik proteinüri 26 hasta (%12,6) ile takip etmekteydi. Glomerülonefritler grubunda 24 hasta HSP nefriti, 10 hasta APSGN, 5 hasta Alport sendromu, 4 hasta IgAN, 2 hasta C3 glomerulopati, 1 hasta FSGS, 1 hasta Lupus nefriti tanısı almıştı. Çocuk nefroloji polikliniğinde proteinüri nedeni ile takip süresi en kısa olan geçici proteinüri hastaları iken en uzun takip süresi persistan proteinüri hastalarında görüldü. Geçici proteinüri takip süresi ortalama $33,55 \pm 45,87$ gün (minimum 1, maksimum 188 gün) olarak görüldü. İzole persistan proteinüri takip süresi ortalama $294,59 \pm 184,58$ gün (minimum 51, maksimum 735 gün) olarak görüldü.

Hastaların ACEİ tedavisi kullanma durumu Tablo 14'te gösterilmektedir.

Tablo 14. Hastaların ACE inhibitörü tedavisi kullanımı.

	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
ACE inhibitörü tedavisi		
Var	20	9,7
Yok	186	90,3

Çalışmaya dahil edilen 20 hastaya (%9,7) ACE inhibitörü tedavisi başlanmış olup, 186 hastaya (%90,3) ise başlanmamıştır. Tedavi başlanan hastaların 11'i glomerülonefrit, 7'si izole persistan proteinüri ve 2'si nutcracker sendromu tanısı ile takip edilmektedir. Glomerulonefrit grubunda tedavi başlanan hastaların 6'sı HSP, 3'ü IGAN, 1'i C3 glomerulopati ve 1'i alport sendromu tanılıdır.

Hastaların cinsiyetlere göre verilerinin karşılaştırması Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Hastaların cinsiyete göre verilerinin karşılaştırılması.

	Erkek (n=85) (Ort±SS)	Kız (n=121) (Ort±SS)	P
Üre (mg/dL)	27,39±19,21	22,74±8,23	0,051*
Kreatinin (mg/dL)	0,65±0,44	0,52±0,20	0,056*
Albumin (gr/dL)	4,46±0,42	4,55±0,37	0,122*
GFR (ml/dk/1,73 m²)	151,49±40,61	156,19±33,39	0,772***
Spot İdrar protein/kreatinin (mg/mg)	0,57±0,40	0,53±0,35	0,777*
24 Saatlik idrar protein (mg/m²/saat)	n=13 25,08±26,77	n=10 16,60±13,37	0,573*
	Hasta sayısı (n) (%)	Hasta sayısı n (%)	
Doppler USG			
Normal	64 (%75,2)	84 (%69,4)	0,765**
Patolojik	11 (%12,9)	22 (%18,1)	
Üriner USG			
Normal	54 (%63,5)	85 (%70,2)	0,414**
Patolojik	22 (%25,8)	22 (%18,1)	
TİT (Dipstick ile)			
Negatif	16 (%53,3)	14 (%46,7)	0,401**
Eser	27 (%37)	46 (%63)	
1	7 (%46,6)	8 (%53,4)	
2	12 (%32,4)	25 (%67,6)	
3	23 (%45)	28 (%55)	

* Kruskal Wallis ** Chi Square *** Mann Whitney U

Çalışmada üre, kreatinin, albümin, spot idrar protein/kreatinin düzeyi, TİT proteini ve 24 saatlik idrarda protein miktarı açısından erkekler ve kızlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Doppler USG ve Üriner USG açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($p>0,05$).

Hastaların yaş gruplarına göre verilerinin karşılaştırması Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Hastaların yaş gruplarına göre verilerinin karşılaştırılması.

	Yaş			p
	<5 yaş n =23 Ort ± SS (Ortanca)	5-12 yaş n =90 Ort ± SS (Ortanca)	12+ yaş n= 93 Ort ± SS (Ortanca)	
Üre (mg/dL)	25,73±10,78 (22,90)	24,94±14,17 (22,85)	24,12±14,64 (22,10)	0,518*
Kreatinin (mg/dL)	0,25±0,08 (0,28)	0,50±0,19 (0,475)	0,72±0,38 (0,67)	0,001*
GFR (ml/dk/1,73m ²)	194,87±34,02 (194)	150,75±32,25 (155)	147,98±34,416 (149,50)	0,000*
Albumin (gr/dL)	4,36±0,38 (4,30)	4,40±0,42 (4,50)	4,66±0,32 (4,70)	0,000*
Spot İdrar Protein/Kreatinin (mg/mg)	0,42±0,28 (0,29)	0,57±0,40 (0,43)	0,55±0,37 (0,42)	0,289*
24 Saatlik İdrar Protein (mg/m ² /saat)	<5 yaş n =0 Ort ± SS Medyan	5-12 yaş n =12 Ort ± SS Medyan	>12 yaş n= 18 Ort ± SS Medyan	p
		25,33±28,29 (13,50)	15,19±10,52 (10,50)	0,204*
TİT protein Negatif	<5 yaş n =23 9 (%39,1)	5-12 yaş n =90 11 (%12,4)	>12 yaş n= 93 10 (%10,7)	0,001**
Eser	12 (%52,1)	38 (%42,2)	23 (%24,8)	
1	0 (%0)	8 (%8,8)	7 (%7,5)	
2	1 (%9,4)	15 (%16,6)	21 (%22,5)	
3	1 (%9,4)	18 (%20,0)	32 (%34,5)	

* Kruskal Wallis ** Chi Square

Çalışmaya dahil edilen çocuklar 5 yaşından küçük, 5 -12 yaş arası ve 12 yaşından büyük olmak üzere üç gruba ayrıldı. Üre, spot idrar protein /kreatinin ve 24 saatlik idrar proteini ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p >0,05).

Yaş grupları arasında >12 yaş çocukların serum kreatinin düzeylerinin <5 yaş ve 5-12 yaş arası çocuklardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,001, p<0,05).

Yaş grupları arasında >12 yaş çocukların serum albümin düzeylerinin, <5 yaş ve 5-12 yaş arası çocuklardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Yaş grupları arasında <5 yaş çocukların GFR değerinin 5-12 yaş ve >12 yaş çocuklardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0,001).

Tam idrar tetkikinde +3 protein >12 yaş hastaların %34,5 'inde görülürken 5-12 yaş hastaların %20'sinde, <5 yaş hastaların %9,4'ünde görüldü. Tam idrar tetkikinde +3 ve +2 protein en sık >12 yaş grubunda görülürken eser ve negatif protein en sık <5 yaş grubunda tespit edildi (p<0,001; p<0,05).

Hastaların renkli renal doppler usg ve üriner sistem usg sonucuna göre verilerinin karşılaştırması Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. Hastaların ultrason sonucuna göre verilerinin karşılaştırması.

	Doppler USG		p*
	Normal n =148 Ort±SS (Ortanca)	Patolojik n =33 Ort ± SS (Ortanca)	
Üre (mg/dL)	25,83±16,03 (22,55)	22,06±5,99 (22,20)	0,330*
Kreatinin (mg/dL)	0,58±0,37 (0,51)	0,61±0,37 (0,58)	0,065*
Albumin (gr/dL)	4,47±0,42 (4,50)	4,7±0,31 (4,70)	0,003*
GFR (ml/dk/1,73m²)	151,61±38,23 (153,33)	152,70±27,61 (148)	0,757*
Spot İdrar protein/kreatinin (mg/mg)	0,56±0,38 (0,44)	0,49±0,33 (0,33)	0,471*
24 Saatlik İdrar Protein (mg/m²/saat)	n=37 18,60±18,35 (12,30)	n=13 9,37±5,72 (8)	0,035*
Hasta takip süresi	n (%)	n (%)	0,000**
<30 gün	46 (31,0)	1 (3,0)	
>30 gün	102 (69,0)	32 (97,0)	
	Üriner USG		p*
	Normal n =139 Ort ± SS (ortanca)	Patolojik n =44 Ort ± SS (ortanca)	
Üre (mg/dL)	22,52±7,32 (21,70)	33,20±25,65 (26,30)	0,004*
Kreatinin (mg/dL)	0,54±0,18 (0,52)	0,75±0,59 (0,54)	0,149*
Albumin (gr/dL)	4,55±0,37 (4,56)	4,43±0,50 (4,55)	0,591*
GFR (ml/dk/1.73m²)	158,26±29,72 (155,83)	132,34±47,21 (133)	0,003*
Spot İdrar Protein/kreatinin (mg/mg)	0,52±0,36 (0,37)	0,66±0,40 (0,60)	0,009*
24 Saatlik İdrar Protein	n=36 12,09±7,99 (8,2)	n=14 26,77±26,22 (16,8)	0,010*
Hasta takip süresi	n (%)	n (%)	0,26**
<30 gün	35 (25,2)	15 (34,0)	
>30 gün	104 (74,8)	29 (66,0)	

*Kruskal wallis **Chi square

Doppler usg sonucu normal ve patolojik olan olgular arasında üre, kreatinin, GFR, spot idrarda protein/kreatinin açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Doppler usg sonucu patolojik olan hastaların serum albümin düzeyi doppler usg sonucu normal olanlardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:0,003, p<0,05).

Doppler usg sonucu patolojik olan hastaların 24 saatlik idrarda protein miktarı normal olanlardan daha düşük bulundu (p:0,035 p<0,05).

Hasta takip süresi doppler usg sonucu patolojik olanların %97'sinde 30 günün üzerindeyken doppler usg sonucu normal olanların %69'unda 30 gün üzerinde görülmüştür (p<0,001, p<0,05).

Üriner USG sonucu normal ve patolojik olan olgular arasında kreatinin, albümin ve takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p>0,05).

Üriner USG sonucu patolojik olan hastaların üre düzeyleri, normal olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p:0,004, p<0,05).

Üriner USG sonucu patolojik olan hastaların spot idrarda protein/kreatinin oranı üriner USG sonucu normal olan hastalardan daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,009, p<0,05).

Üriner USG sonucu patolojik olan hastaların 24 saatlik idrarda protein miktarı üriner USG sonucu normal olan hastalardan daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,010, p<0,05).

Hastaların ACE inhibitörü kullanımı ile proteinüri ilişkisi Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. ACE inhibitörü kullanımı ile proteinüri ilişkisi.

	ACE inhibitörü Kullanımı		P*
	Var (n=20) Ort ± SS (ortanca)	Yok (n=186) Ort ± SS (ortanca)	
Spot İdrar Protein/Kreatinin (mg/mg)	0,73±0,40 (0,63)	0,53±0,36 (0,38)	0,019*
24 Saatlik İdrar Protein (mg/m ² /saat)	n=4 24,75±9,43 (24,50)	n=19 20,68±23,91 (12,0)	0,138*
Hasta takip süresi (gün)	278,85±193,26	106,44±116,46	0,000***

*Kruskal Wallis ***Mann Whitney U

Başvuru sırasında spot idrar protein/kreatinin oranının ACE inhibitörü kullanılan hastalarda daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0,019, p<0,05). ACE inhibitörü kullanılan ve kullanılmayan hastalar arasında 24 saatlik idrarda protein miktarı açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

ACE inhibitörü tedavisi kullanılan hastaların takip süresinin kullanılmayan hastalardan daha uzun olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001, p<0,05).

Proteinüri ile takipli hastaların tanılarının karşılaştırması Tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19. Proteinüri hastalarının tanılarının karşılaştırması.

	Geçici proteinüri (n=73)	Ortostatik proteinüri (n=26)	İzole persistan proteinüri (n=27)	Nutcracker (n=33)	Glomerulonefrit (n=47)	p
Yaş						0,000**
<5 yaş	29 (39,7)	0 (0,0)	2 (7,4)	0 (0,0)	7 (14,9)	
5-12 yaş	14 (19,3)	5 (19,2)	11 (40,7)	9 (27,2)	22 (46,8)	
>12 yaş	30 (41,0)	21 (80,8)	14 (51,9)	24 (72,8)	18 (38,3)	
Cinsiyet						0,640**
Erkek	29 (39,7)	12 (46,1)	10 (37,0)	11 (33,3)	23 (48,9)	
Kız	44 (60,3)	14 (53,9)	17 (63,0)	22 (66,7)	24 (51,1)	
Üre (mg/dL)	22,91±7,81	21,48±6	24,29±9,51	22,06±5,99	31,17±25	0,304*
Kreatinin (mg/dL)	0,48±0,17	0,62±0,14	0,59±0,23	0,61±0,17	0,67±0,59	0,001*
Albümin (gr/dL)	4,51±0,31	4,65±0,30	4,49±0,47	4,71±0,32	4,33±0,48	0,002*
GFR (ml/dk/1,73m²)	164,4±32,7	153,0±24,6	144,5±33,0	152,7±27,6	145,7±49,9	0,183*
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	0,44±0,29	0,44±0,28	0,69±0,43	0,49±0,33	0,72±0,45	0,002*
24 saatlik idrarda protein (mg/m²/saat)	6,95±0,07	10,2±6,04	11,6±8,13	9,37±5,72	26,82±22,93	0,003*

*Kruskal wallis **Chi square

Proteinüri ile takipli hastaların aldığı tanıların yaş gruplarına göre incelendiğinde 5 yaş altında nutcracker sendromu ve ortostatik proteinüri tanısı alan hasta yoktu. Beş yaş altı hastaların çoğu geçici proteinüri tanısı aldı. Nutcracker sendromu tanılı hastaların %72,8'i, ortostatik proteinüri tanısı alanların %80,8'i 12 yaş ve üzerinde idi. İzole persistan proteinüri ve glomerulonefritler 5-12 yaş ve >12 yaş grubunda daha sık görüldü. Hasta tanılarının yaş grupları ile karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Serum kreatinin ortalaması en yüksek grup glomerulonefrit tanılı hastalar oldu. Serum kreatinin ortalaması izole persistan proteinüri hastalarda geçici proteinüri hastalardan daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0,039). Ortostatik proteinüri tanılı hastaların serum kreatinin ortalaması geçici proteinüri tanılı hastalardan daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,001).

Glomerulonefritlerin serum kreatinin ortalaması ortostatik proteinüri ve nutcracker sendromu tanılı hastalardan yüksektir (p:0,009 ve 0,027).

Serum albümin ortalaması en düşük glomerülonefrit tanılı hastalarda saptanmış olup, en yüksek nutcracker sendromu tanılı hastalarda bulunmuştur. Glomerulonefrit tanılı hastaların serum albümin düzeyi ortalaması ortostatik ve nutcracker sendromu tanılı hastalardan daha düşüktür (p:0,006 ve p<0,001).

Spot idrarda protein/kreatinin oranı geçici proteinüri ve ortostatik proteinüri tanılı hastalarda daha düşük görülürken, glomerülonefrit ve izole persistan proteinüri tanılı hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Glomerulonefrit tanılı hastaların spot idrarda protein/kreatinin oranı geçici proteinüri ve ortostatik proteinüri tanılı hastalardan daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,001 ve p:0,006).

24 saatlik idrarda protein atılımı en yüksek glomerülonefritler grubunda görülürken en düşük geçici proteinüri tanılı hastalarda görülmüştür. Glomerulonefrit tanılı hastaların 24 saatlik idrarda protein atılımı nutcracker sendromu, ortostatik proteinüri ve geçici proteinüri tanılı hastalardan daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,001, p:0,008 ve p:0,045).

Poliklinik takip süreleri karşılaştırıldığında glomerülonefrit ve izole persistan proteinüri tanılı hastaların takip süresinin geçici proteinüri tanılı hastalardan daha uzun olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,0001).

Cinsiyet, serum üre ve GFR ile hasta tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05).

Tablo 20. Geçici Proteinüri ve ortostatik proteinüri tanısı alan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Tanılar						p*
	Geçici Proteinüri			Ortostatik proteinüri			
	n	Ortalama	SS	n	Ortalama	SS	
Yaş	73	9,56	4,552	26	13,12	3,453	0,000021
BUN (mg/dL)	73	22,915	7,8077	26	21,498	6,0002	0,304
Kreatinin (mg/dL)	73	0,4833	0,17420	26	0,6231	0,17760	0,000681
GFR (ml/dk/1,73m ²)	73	164,40	32,76	26	153,08	24,69	0,205
Albumin (g/dL)	73	4,516	0,3114	26	4,654	0,3199	0,107
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	73	0,4492	0,28607	26	0,4477	0,33634	0,907
24 saatlik idrar protein (mg/m ² /saat)	2	6,950	0,0707	9	9,377	5,7270	0,596
Hasta takip süresi (gün)	73	33,55	45,87	26	84,38	76,40	0,001

*Kruskal wallis

Geçici proteinüri ve ortostatik proteinüri tanısı alan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 20’de belirtildi.

Hastaların takip süresi ve yaş ortostatik proteinüri tanısı alanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Başvuru laboratuvar bulgularından kreatinin ortostatik proteinürili hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo 21. Geçici Proteinüri ve nutcracker sendromu tanısı alan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Tanılar						p*
	Geçici Proteinüri			Nutcracker Sendromu			
	n	Ortalama	SS	n	Ortalama	SS	
Yaş	73	9,56	4,552	33	13,12	3,453	0,000231
BUN (mg/dL)	73	22,915	7,8077	33	22,067	5,9895	0,304
Kreatinin (mg/dL)	73	0,4833	0,17420	33	0,6133	0,17760	0,002
GFR (ml/dk/1.73m ²)	73	164,40	32,76	33	152,7	27,61	0,120
Albumin (g/dL)	73	4,516	0,3114	33	4,712	0,3199	0,008
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	73	0,4492	0,28607	33	0,4930	0,33634	0,809
24 saatlik idrar protein (mg/m ² /saat)	2	6,950	0,0707	13	9,377	5,7270	0,726
Hasta takip süresi (gün)	73	33,55	45,87	33	151,48	105,72	0,000012

*Kruskal wallis

Geçici Proteinüri ve Nutcracker sendromu tanılı hastalar arasındaki ilişki Tablo 21’de incelenmiştir.

Kreatinin, albümin, yaş ve poliklinik takip süresi arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptandı ($p<0,05$). Nutcracker sendromu tanılı hastaların yaşı daha büyük, takip süreleri daha uzun, kreatinin ve albümin değerleri daha yüksek idi.

Tablo 22. Glomerülonefrit ve izole persistan proteinüri tanısı alan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Tanılar						p*
	Glomerulonefrit			İzole persistan proteinüri			
	n	Ortalama	SS	n	Ortalama	SS	
Yaş (yıl)	47	9,49	4,606	27	11,70	4,623	0,040
BUN (mg/dL)	47	31,170	25,0058	27	24,293	9,5068	0,304
Kreatinin (mg/dL)	47	0,6655	0,58977	27	0,5937	0,23160	0,460
GFR (ml/dk/1.73m ²)	47	145,79	49,92	27	144,59	33,05	0,650
Albumin (g/dL)	47	4,330	0,4881	27	4,496	0,4711	0,663
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	47	0,7228	0,45580	27	0,6930	0,43248	0,00005
24 saatlik idrar protein (mg/m ² /saat)	18	26,822	22,9337	9	11,600	8,1388	0,389
Hasta takip süresi (gün)	47	165,49	122,05	27	294,59	184,58	0,008

*Kruskal wallis

Glomerülonefrit ve izole persistan proteinüri tanısı alan hastaların karşılaştırılması Tablo 22’de verilmiştir.

Başvuru yaşı ve poliklinik takip süresi izole persistan proteinüri grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Spot idrar protein/kreatinin oranı glomerülonefrit tanısı alan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında proteinüri çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerinde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Pek çok hastalığın göstergesi olabileceği gibi geçici veya ortostatik nedenlere de bağlı olabilir. Hastaların çoğunda geçici proteinüri görülmektedir. Geçici proteinüri hastalarının çocuk nefroloji polikliniğine yönlendirilmeden önce çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerinde takibi zaman, iş gücü ve maliyet tasarrufu sağlayacaktır. Bu sebeple proteinüri ön tanısı ile Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne yönlendirilen hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri ve gerekli durumlarda yapılan biyopsi sonuçlarını tarayarak en sık hangi tanımlarla karşı karşıya olduğumuzu ve hangi hasta gruplarının Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne yönlendirilmesi gerektiğini saptamak amacıyla çalışmamızı gerçekleştirdik. Çalışmamızda proteinüri tespit edilerek çocuk nefroloji polikliniğine yönlendirilen hastaların demografik verileri, laboratuvar, görüntüleme ve biyopsi sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Çocuklarda proteinürinin cinsiyetler arasındaki insidansı sık tartışılan bir konudur. Türkiye'den Gül ve arkadaşları tarafından yapılan 1374 okul çağı çocuğunun idrar tetkikinde proteinürinin incelendiği bir çalışmada 52'si kız, 40'ı erkek olmak üzere 92'sinde proteinüri tespit edilmiş ve cinsiyetler arasında proteinüri görülme açısından anlamlı fark görülmemiştir (10). Kore'den Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 27081 çocuk taranmış; proteinüri saptanan 529 hastadan 290'ı kız (%54,8), 239'u erkek (%45,2) olarak bulunmuş ve cinsiyetler arası anlamlı farklılık saptanmıştır (50). Chandar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada proteinürisi olan 79 hastadan %45,5'i kız, %54,5'i erkek saptanarak cinsiyetler arası anlamlı farklılık bulunmamıştır (51). Benze şekilde Vehaskari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da proteinüri saptanan 959 çocuktan %51,6'sı erkek %48,4'ü kız olarak saptanarak cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (9). Bizim çalışmamızda proteinürisi olan hastaların %58,7'si kız, %41,3'ü erkek olarak bulundu. Cinsiyetler arasında literatüre benzer şekilde proteinüri açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Proteinüri her yaşta görülebilmekle beraber Kore’de Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1044 sağlıklı çocuğun idrar analizi değerlendirilmesinde 169 çocukta izole proteinüri tespit edilmiştir ve bunların ortalama yaşı $10,2 \pm 2,4$ yıl hesaplanmıştır (52). Tayvan’dan Chang Chien ve arkadaşları tarafından yapılan 2011-2016 yılları arası 37645 çocukta yaptıkları taramada 6507 çocukta izole proteinüri saptanmış ve hastaların yaş ortalaması 10,2 olarak görülmüştür (53). Bizim çalışmamızda proteinüri saptanan hastaların ortalama başvuru yaşı mevcut çalışmalarla benzer şekilde $10,96 \pm 4,54$ yıl olarak bulundu.

Proteinüri sıklıkla herhangi bir zamanda yapılan tam idrar tetkikinde rastlantısal olarak ortaya çıkan bir bulgudur. Proteinüri asemptomatik çocuklar genellikle geçici veya ortostatik proteinüri tanısı alırlar (22). Bizim çalışmamızda hastaların %48’inde semptom olmadan asemptomatik olarak proteinüri saptandı.

Kore’de Park ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 1044 hastanın 33 (%3,1)’ünün ailesinde böbrek hastalığı öyküsü mevcuttu. Bu hastalıklar 16 hastada kronik glomerülonefrit, 14 hastada benign hematüri, 6 hastada hipertansif nefroskleroz, 3 hastada kistik böbrek hastalığı, 2 hastada SLE ve 2 hastada gut nefropatisi olarak saptanmıştır (52). Cho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hastaların %6,2’sinin ailesinde böbrek hastalığı öyküsü saptanmıştır (54). Bizim çalışmamızda aile öyküleri değerlendirildiğinde 37 (%18) hastanın ailesinde böbrek hastalığı öyküsü mevcuttu. Bunlar 12 hastada nefrolithiazis, 10 hastada hipertansiyon, 6 hastada AAA, 5 hastada KBH, 4 hastada glomerülonefrit öyküsü idi. Çalışmamızda 29 hastanın (%14,1) ebeveynleri arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. Çalışmamızda ailede böbrek hastalığı öyküsünün literatüre göre daha yüksek olmasının nedeni çalışmamızın hasta sayısının daha az olması ve akraba evlilikleri oranının ülkemizde daha yaygın olması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

İran’da 478 okul çağı çocuğuna idrar dipstick testi ile proteinüri taramasının yapıldığı bir çalışmada; hastaların sistolik kan basıncı ortalaması $102,8 \pm 13,7$ mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması $65,9 \pm 10,8$ mmHg olarak bulunmuştur. Sistolik ve diastolik kan basıncında cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (55).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların sistolik kan basıncı ortalaması $105,2 \pm 10,8$ mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması $68,3 \pm 7,2$ mmHg olarak bulundu.

Japonya'dan Yoskihawa ve arkadaşları tarafından yapılan asemptomatik izole persistan proteinürili 25 çocuğun incelendiği çalışmada başvuruda serum albümin değerleri ortalamasını $4,1 \pm 0,6$ gr/dL olarak bulmuş; yine aynı çalışmada başvuru serum kreatinin değerleri ortalaması $0,6 \pm 0,2$ mg/dL olarak bulunmuştur (56). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların başvuru sırasındaki serum albümin değerleri ortalaması $4,52 \pm 0,39$ gr/dL, serum kreatinin değerleri ortalaması $0,57 \pm 0,32$ mg/dL olarak bulunmuştur. Çalışmamıza non nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalar dahil edilip, nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldığı için albümin düşüklüğü beklenen bir bulgu değildi.

Gül ve arkadaşlarının okul çağındaki Türk çocuklarda proteinüri prevalansını araştırdığı çalışmasında 1374 çocuktan 67'sinde (%4,9) hipertansiyon mevcuttu. Ancak hipertansiyon ile proteinüri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (10). V্লাidimir ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada hipertansiyon ve proteinüri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (57). Türkiye'den Girişken ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 56 hipertansif ve 27 normotansif çocuğun 24 saatlik idrar mikroalbümin düzeyi karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görülmüştür (58). Çalışmamızda daha önce hipertansiyon tanısı almamış olmasına rağmen başvuruda kan basıncı yüksekliği saptanan 27 (%13,1) hasta vardı. Ancak kan basıncı yüksek saptanan hastaların yaklaşık yarısını glomerülonefrit tanısı alan hastalar oluşturmaktaydı. Glomerülonefrit tanısı alan hastalarda da hem proteinürinin diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksek olması hem de hastalıkla ilgili bir kan basıncı yüksekliği ihtimali nedeni bizim çalışmamızda benzer bir karşılaştırma yapılmadı.

Tam idrarda dipstick testi ile proteinüri saptanan hastaların testlerinin tekrarlanması gerekmektedir. Muradova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada proteinüri saptanan hastaların testleri tekrarlandığı zaman proteinüri prevalansının azaldığı görülmüştür (59). Takiplerde proteinüri devam etmesi durumunda 24 saatlik idrar proteini, spot idrar protein/kreatinin oranı gibi kantitatif testler ile proteinüri

doğrulanmalıdır. Hindistan'dan Malla ve arkadaşları tarafından yapılan 2068 sağlıklı çocuğun tarandığı bir çalışmada 128 çocukta proteinüri saptanmıştır. Bir ay sonra kontrol dipstick testi yapıldığında 45 hastada persistan proteinüri saptanmıştır. Persistan proteinürisi olan hastalardan 24 saatlik idrar proteini bakıldığında yalnızca 19 hastada (%42,2) 100 mg/gün den fazla protein atılımı saptanmıştır (60). Bizim çalışmamızda da dipstick testi ile protein pozitifliği saptanarak nefroloji polikliniğine yönlendirilen hastalara kontrol tam idrar tetkiki (özellikle sabah ilk idrar) istendi. Proteinüri sebat etmesi durumunda 24 saatlik protein atılımı ve/veya spot idrar protein/kreatinin oranı bakıldı. Hastaların 73'ünde (%35,4) geçici proteinüri saptandı.

Persistan proteinüri etiyolojisinin aydınlatılmasında böbreklerin ve idrar yollarının anatomik anormalliklerini saptamak için üriner sistem ultrasonografisi yapılması gerekir. Çin'den Yang ve arkadaşları tarafından asemptomatik 14256 çocuğa üriner usg taraması yapılan bir çalışmada 409 (%2,8) çocukta üriner ultrasonda anormallik saptanmıştır. Hastaların 242'sinde üriner sistem anomalileri (ekstrarenal pelvis, renal hipoplazi, polikistik böbrek, nefrokalsinozis gibi), 130'unda hidronefroz, 75'inde nefrolithiazis, 57'sinde üreteral dilatasyon görülmüştür. Bazı hastalarda birden fazla üriner anomali mevcuttur (61). Kore'den Park ve arkadaşlarının yaptığı 1044 sağlıklı çocuğun idrar analizi değerlendirmesinde proteinüri saptanan hastaların üriner sistem USG ve renkli renal doppler USG ile değerlendirmesinde 147 hastada patolojik bulguya rastlanmıştır. Hastaların 65'inde Nutcracker sendromu, 40'ında parankimal eko artışı, 15'inde hidronefroz, 6'sında mesane kalınlaşması, 5'inde böbrek kisti, 3'ünde böbrek hipoplazisi, 2'sinde çift üreter, 1'inde böbrek agenezi, 1'inde ektopik böbrek, 1'inde atnalı böbrek, 1'inde prostatik kalsifikasyondur (52). Kore'den Cho ve arkadaşlarının okul çağındaki sağlıklı çocukların taraması çalışmasında 3761 çocuğa üriner usg ve/veya renkli renal Doppler USG uygulanmış, 462 hastada anormal sonuç bulunmuştur. Hastaların 159'unda nutcracker sendromu, 92'sinde parankimal eko artışı, 76'sında hidronefroz, 76'sında kist, 26'ında taş, 14'ünde böbrek hipoplazisi, 10'unda çift üreter, 4'ünde böbrek agenezi olarak raporlanmıştır (62). Bizim çalışmamızda 183 hastaya üriner sistem USG yapıldı, 44 (%24) hastada anormal sonuç bulundu. Bunlar 28 hastada konjenital böbrek anomalileri (hidronefroz, nefrokalsinozis, çift toplayıcı sistem, ektopik böbrek, at nalı

böbrek, atrofik böbrek), 18 hastada parankimal eko artışı, 5 hastada nefrolithiazis, 3 hastada kist olarak saptandı. Bazı hastaların üriner ultrasonunda birden fazla patolojik bulgu bulunmakta idi. Bizim çalışmamızdaki patolojik ultrason bulguları diğer çalışmalarla benzerdi. Çalışmamızda hastaların USG görüntüleri normal ve anormal olarak iki gruba ayrılarak laboratuvar değerleri (albümin, üre, kreatinin, TİT, spot idrarda protein/kreatinin ve 24 saatlik idrarda protein miktarları) ve proteinüri takip süresi ile karşılaştırıldı. Üre değeri anormal USG sonucu olan hastalarda normal olan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0,004$). Spot idrar protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda protein miktarı patolojik üriner usg olan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu durum usg'de böbrek anomalisi saptanan hastalarda mutlaka tam idrar analizi bakılması gerektirdiğini düşündürmektedir. Anormal ve normal usg bulgusu olan hastalar arasında takip süreleri açısından anlamlı fark görülmedi.

Nutcracker Sendromu aorta ile süperior mezenterik arter arasındaki açının daralması ve bunun sol renal vene kompresyon yapması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (63). Nutcracker Sendromu şüphesinde ilk sırada önerilen görüntüleme yöntemi renkli renal Doppler ultrasonudur. Nutcracker sendromu tanısında Doppler USG yönteminin duyarlılığı %69-90, özgüllüğü %89-100 dür (64,65). Bizim çalışmamızda 181 hastaya renkli renal doppler USG yapıldı ve 33 (%18,2) hastaya nutcracker sendromu tanısı koyuldu. Çalışmamızda hastaların Doppler USG sonuçları normal ve anormal olarak iki gruba ayrılıp laboratuvar değerleri (albümin, üre, kreatinin, GFR, TİT, spot idrarda protein/kreatinin ve 24 saatlik idrarda protein miktarları) ve poliklinik takip süreleri ile karşılaştırıldı. Yapılan karşılaştırmada patolojik doppler usg sonucu olan hastaların serum albümin değerleri daha yüksek görüldü. Bu durum nutcracker sendromu tanısı alan hastaların genellikle adölesan dönemde olması ve kas kitlesinin diğer yaş gruplarına göre fazla olması ile açıklanabilir. Doppler usg sonucu patolojik ve normal olan gruplar arasında spot idrar protein/kreatinin oranı açısından fark gözlenmezken ($p:0,471$); 24 saatlik idrarda protein doppler usg sonucu normal olan grupta daha yüksek saptandı ($p:0,035$). Bu durumun 24 saatlik idrar proteini bakılan hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı

düşünüldü. Doppler usg sonucu patolojik olan hastaların poliklinik takip sürelerinin daha uzun olması anlamlı bulundu.

Sebat eden ve etiyolojisi aydınlatılamayan proteinürilerde çocuk nefroloji konsültasyonu ve gerekli durumlarda böbrek biyopsisi önerilmektedir (2). Nepal’de Amatya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2016-2020 yılları arası proteinürisi olan 126 çocuğa renal biyopsi yapılmıştır. Çocukların 86’sı primer glomerüler hastalık (22’si minimal değişiklik hastalığı, 16’sı IgAN, 13’ü FSGS, 10’u MPGN, 10’u postenfeksiyöz glomerülonefrit, 10’u kresentik glomerülonefrit, 15’i diğer nefropatiler) tanısı almıştır. Sekonder glomerüler hastalık tanısı (en sık SLE) 37 hastaya koyulmuştur (66). Kore’den Park ve arkadaşlarının 1044 sağlıklı çocuğun idrar analizinin değerlendirildiği çalışmada 163 hastada izole proteinüri saptanmıştır. İzole proteinüri saptanan hastaların 10’una böbrek biyopsisi yapılmıştır. Üç hastada FSGS, 3 hastada IgAN, 1 hastada MPGN, 1 hastada minimal değişiklik hastalığı, 1 hastada ince bazal membran hastalığı, 1 hastada normal bulgular olarak raporlanmıştır (52). Amerika’da Trachtman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 31 izole proteinürisi olan hastanın 17’sine böbrek biyopsisi yapılmıştır. Biyopsi örneklerinin 8’i FSGS, 2’si postenfeksiyöz nefrit, 1’i membranöz nefropati, 1’si fokal global glomeruloskleroz, 5’i normal böbrek dokusu olarak raporlanmıştır (67). İzole persistan proteinüri ile takipli hastalarda biyopsi kararı tartışmalı olmasına rağmen proteinüri miktarı ile ilgili kriterler benimsenmiştir. Total protein miktarı 1 gr/m²/gün’den fazla ise ve/veya protein/kreatinin oranı >0,5 mg/mg’den fazla ise biyopsi düşünülmelidir (minimal değişiklik hastalığı düşündüren durumlar hariç) (11). İzole proteinürlü hastalarda protein atılımı 1 gr/m² /gün’den az olmasına rağmen biyopsi yapılması gereken durumlar; takipte eGFR’da düşüş gözlenmesi veya GFR’nin 60 ml/dk/1,73 m² düzeyinden düşük olması, üç aydan uzun süren C3 düzeyi düşüklüğü, laboratuvar veya klinik olarak vaskülit kanıtının olmasıdır (2,11). Bizim çalışmamızda biyopsi yapılan hastalar bu kriterlerden bir veya birkaçını karşılamaktaydı ve hastaların 9 (%4,3)’una böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek biyopsi patolojilerinin 4’ü IgAN, 2’si C3 glomerulopati, 1’i FSGS, 1’i SLE, 1’i normal böbrek dokusu olarak raporlandı. En sık görülen patoloji IgAN olarak bulundu. Çalışmamızda 5 hastaya genetik inceleme ile Alport sendromu tanısı koyulmuştur.

Proteinüri saptanan hastalarda protein atılımının geçici veya persistan olması önemlidir. Ateşli enfeksiyon döneminde bakılan idrarda protein pozitifliği geçici proteinürinin en sık nedenlerinden biridir. Persistan proteinüriler altta yatan ciddi bir glomerüler lezyonun erken bir işareti olabilir; bu açıdan takip ve gerekli durumda ileri tetkik yapılmalıdır. Hastaların bir kısmında ise altta yatan sebep bulunamayıp aralıklı olarak proteinüri takibi yapılır (68). Kore’de Park ve arkadaşlarının yaptığı 1044 sağlıklı çocuğun idrar analizinin değerlendirildiği çalışmada izole proteinüri saptanan 163 hastanın %74,2’si geçici proteinüri, %18,6’sı ortostatik proteinüri ve %7,2’si persistan proteinüri olarak değerlendirilmiş ve persistan proteinürilere biyopsi yapılmıştır. Ortostatik proteinürili hastaların büyük çoğunluğu nutcracker sendromu tanısı almıştır (52). Japonya’da Murakami ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 96 izole proteinürili çocuk hasta takip edilmiş olup; 44’ünde ortostatik proteinüri, 42’sinde asemptomatik proteinüri, bir hastada membranöz nefropati, bir hastada idrar yolu enfeksiyonu ve dört hastada üriner sistem anomalisi saptanmıştır (69). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak en sık saptanan tanı %35,4 ile geçici proteinüri oldu. Bunu sırasıyla %22,8 glomerulonefritler, %16 nutcracker sendromu, %13,2 persistan proteinüri ve %12,6 ortostatik proteinüri takip etti. Glomerulonefritler grubunda akut poststreptokoksik glomerulonefrit, C3 glomerulonefrit, FSGS, IgAN, Alport sendromu ve Lupus nefriti mevcuttu. Tayvan’dan Chang-Chien ve arkadaşlarının yaptığı idrar örneklerinin retrospektif olarak tarandığı çalışmada 855 çocukta persistan proteinüri tespit edilmiş, orta derecede persistan proteinüri ve şiddetli persistan proteinürisi olan çocukların ortalama takip süresi sırasıyla $1158,26 \pm 710,9$ gün ve $1287,94 \pm 604,08$ gün tespit edilmiştir (53). Bizim çalışmamızda en uzun ortalama takip süresine sahip olan persistan proteinürili hastaların takip süresi $294,59 \pm 184,58$ gün olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama takip süresinin düşük olmasının nedeni hastanenin yaklaşık 1 yıldır hizmet veriyor olması ve verilerin hastane sisteminde retrospektif olarak incelenmesi olduğunu düşünüyoruz.

İran’dan Jari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 478 ilkokul öğrencisinde yapılan çalışmada dipstick testi ile proteinürinin pozitif görülme sıklığı kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (55). Bizim çalışmamızda da

hastaların cinsiyetlerine göre proteinüri düzeyleri karşılaştırıldı. Erkek ve kız hastalarda proteinüri açısından anlamlı fark gözlenmedi.

Pakistan’da Jafar ve arkadaşlarının 1990-1994 yılları arasında yaptığı çalışmada yaşla birlikte anlamlı olarak daha yüksek proteinüri oranları gözlenmiş, hastaların SKB ve DKB’lerinde yaşla birlikte artış izlenmiştir (70). Türkiye’den Gül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocuklar yaşlarına göre 6-9, 10-13, 14-18 yaş olarak gruplandırılmış ve yaş arttıkça proteinüri görülme sıklığının arttığı görülmüştür. Bu durum yaşla birlikte fiziksel aktivitenin artması ile geçici ve ortostatik proteinürinin görülme sıklığının artması ile açıklanmıştır. Literatürde birçok çalışmada yaş büyüdükçe proteinüri görülme sıklığının arttığı görülmektedir (10,70,71). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak yaşla birlikte SKB ve DKB’lerinde artış olduğu görüldü. Literatürden farklı olarak yaş grupları arasında spot idrarda protein/kreatinin değeri ve 24 saatlik idrarda protein düzeylerine bakıldığında anlamlı fark görülmedi. Bu durum 5 yaş altı hasta sayısının az olması ve 5 yaş altı hastalarda 24 saatlik idrarda protein verisinin olmamasından kaynaklanabilir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) intraglomerüler basıncı azaltarak ve anjiyotensin II’nin fibrozis yapıcı etkisini baskılayarak idrar protein atılımını azaltabilir (11). İngiltere’den Webb ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Alport sendromu ile takipli 27 hastaya 3 yıl boyunca uygun dozda losartan (15 hasta) veya enalapril (12 hasta) kullanımı sağlanmış ve bu hastaların idrar protein/kreatinin oranları takip edilmiştir. Çalışmanın 12. haftasının sonunda losartan kullananların idrar protein/kreatinin oranında başlangıca göre %1,1, enalapril kullananlarda %13,9 düşüş saptanmıştır (72). İngiltere’den Webb ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada proteinüri ile takipli hipertansiyonu olan veya olmayan 109 hastanın 3 yıl boyunca uygun dozda losartan (55 hasta) ve enalapril (54 hasta) kullanımı sağlanmış ve bu hastaların idrar protein/kreatinin oranları takip edilmiş. Çalışma sonunda losartan kullananların idrar protein/kreatinin oranında başlangıca göre %30,01, enalapril kullananlarda %40,45 düşüş saptanmıştır (73). Hindistan’dan Hari ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada KBH ile takipli 41 çocuktan 20’sine bir yıl boyunca enalapril tedavisi verilmiştir. Bir yıl sonunda enalapril alan ve almayan grup karşılaştırıldığında,

enalapril alan grupta başlangıca göre proteinüri miktarlarında %65 azalma görüldü (74). Bizim çalışmamızda hastaların 20 (%9,17)'sine enalapril tedavisi başlandı. Enalapril tedavisi uygulanan hastaların başvuruda spot idrar protein/kreatinin oranları anlamlı düzeyde daha yüksekti. Enalapril uygulanan hastaların başvuruda 24 saatlik idrar proteini açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca enalapril kullanan hastaların takip süresi enalapril kullanmayan hastalara göre daha uzun bulundu.

Nutcracker sendromu tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte özellikle çocukluk dönemi ve orta yaş yetişkinlerde saptanır (63). Hematüri, yan ağrısı, varikozel gibi çok geniş spektrumda semptom ve klinik bulgularla karşımıza çıksa da literatürde hastaların çoğu asemptomatik olarak görülmektedir (75). Bekci ve arkadaşları tarafından 43 kişilik hasta grubunda yapılan çalışmada yaş ortalaması $13,5 \pm 3,27$ olarak bulunmuştur (76). Vianello ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede Nutcracker sendromunun 10-14 yaş aralığı içerisinde insidansının arttığını bildirmişlerdir (77). Çakıcı ve arkadaşları tarafından 2015-2018 yılları arasında Nutcracker sendromu tanılı 41 hastada yapılan retrospektif çalışmada kızların insidansını daha yüksek saptamış, 24 saatlik idrarda protein atılımı medyanını $12 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ olarak bulmuşlardır (78). Bizim çalışmamızda nutcracker sendromu tanısı alan 33 hasta vardı. Literatür ile uyumlu olarak hastaların 22'si (%66,7) kızdı ve en sık 12 yaş üzerinde (%72,8) görüldü. 24 saatlik idrarda protein atılımı ortalaması $9,37 \pm 5,72 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ olarak bulunmuştur. Nutcracker sendromu tanılı hastaların serum kreatinin ve albumin ortalamasının geçici proteinüri tanılı hastalardan yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu durumun nutcracker sendromu hastalarının daha çok adölesan dönemde olması nedeniyle olduğu düşünüldü. Nutcracker sendromu tanılı hastaların spot idrar protein/kreatinin ve 24 saatlik idrarda protein ortalamalarının geçici proteinüri hastalarından daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Nutcracker sendromu tanılı hastaların takip süresi geçici proteinüri tanılı hastalardan daha uzun bulunmuştur.

Ortostatik proteinüri, çocuklarda bildirilen tüm asemptomatik proteinüri vakalarının yüzde 60 kadarını oluşturur ve ergenlerde daha fazla görülür (16).

Hastaların genellikle semptomu yoktur ve rastgele bakılan idrar örneğinde proteinüri saptanır. Sabah bakılan idrar örneğinde protein atılımı normalken, 4-6 saat ayakta kaldıktan sonra bakılan örnekte protein atılımı görülür. İyi huylu bir durumdur ve yıllık takip gerekir (17). Proteinürisi olan hastalarda ilk basamakta geçici proteinüri ve ortostatik proteinüri dışlanmalıdır. Eğer geçici ve ortostatik proteinüri tanıları dışlanıyorsa hastanın ileri tetkik ve tedavi için çocuk nefroloji bölümüne yönlendirilmesi gerekmektedir. Amerika'da Ağustos 2005 ile Kasım 2008 yılları arasında 91 katılımcının idrar örneklerinin incelendiği bir çalışmada 18 (%19,8) hastada ortostatik proteinüri tespit edilmiştir. Ortostatik proteinüri tanısı alan 18 hastanın 14'ü (%78) erkek ve %78'inin 10 yaş üzerinde olduğu görüldü. Ortostatik proteinüri tanılı hastaların 24 saatlik idrarda protein ortalaması $7 \pm 2,95$ mg/m²/saat bulundu (79). Bizim çalışmamızda ortostatik proteinüri tanılı 26 (%12,6) hasta bulunmaktadır. Hastaların 14'ü kız, 12'si erkek olup ortostatik proteinüri ile cinsiyetler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ortostatik proteinüri tanılı hastaların %80,8'i 12 yaş üzerindedir. Ortostatik proteinüri tanılı hastaların 24 saatlik idrarda protein ortalaması $10,2 \pm 6,04$ mg/m²/saat olarak görüldü. Spot idrar protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda protein miktarı açısından geçici ve ortostatik proteinüri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Ancak glomerülonefritler ve persistan proteinüri tanılı hastaların spot idrar protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda protein miktarının ortostatik ve geçici proteinüri hastalarından daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Glomerulonefritler genellikle hematüri, proteinüri, ödem ve sıklıkla hipertansiyon gibi bulgularla kendini gösterir (80). Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da mevcut kanıtlar çoğu vakanın enfeksiyöz ajanlar da dahil olmak üzere farklı etiyolojik ajanlara karşı genetik faktörler tarafından modifiye edilen otoimmün tepkiye bağlı olduğunu göstermektedir (81,82). İmmünolojik süreç; kompleman aktivasyonu, lökosit toplanması, büyüme faktörleri ve sitokin salınımını aktive ederek glomerüler enflamasyon ve hasarlanmaya neden olur (83). Literatürde Sanjad ve arkadaşları tarafından yapılan 153 akut glomerülonefrit tanılı çocuğun izlendiği çalışmada cinsiyetler arasında kızlarda glomerülonefrit oranı erkeklerden daha yüksek saptanmıştır (84). Bizim çalışmamızda glomerülonefrit tanısı olan 47

(%22,8) hasta bulunmaktadır. Hastaların 24'ü HSP nefriti, 10'u akut poststreptokoksik glomerülonefrit, 5'i Alport sendromu, 4'ü IgA nefriti, 2'si C3 glomerulopati, 1'i FSGS, 1'i lupus nefriti tanısı almıştır. Glomerulonefrit tanılı hastaların 24'ü kız, 23'ü erkek olup cinsiyetler arasında anlamlı fark görülmedi. Hastaların %46,8'i 5-12 yaş arasındaydı. Glomerulonefrit hastalarının serum kreatinin ortalamasının ortostatik ve nutcracker sendromu tanılı hastalardan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu. Serum albümin düzeyi ortalaması ortostatik ve nutcracker sendromu tanılı hastalardan daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Spot idrar protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda protein miktarı glomerülonefrit hastalarında geçici proteinüri hastalarından daha yüksektir. Glomerulonefrit hastalarının takip süresi geçici proteinüri hastalarından daha uzundur.

Ortostatik proteinürisi olan çocuklar genellikle asemptomatiktir, protein atılımı 24 saatte nadiren 1 gram üzerindedir ve hematüri, hipoalbuminemi, ödem, hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu eşlik etmez. Uzun dönem izlemleri bu durumun iyi huylu olduğunu ortaya koymuştur (19). Bu durumu destekler nitelikte bizim çalışmamızda geçici proteinüri ile ortostatik proteinüri tanısı alan hastalar karşılaştırıldığında birçok verinin benzer özellikte olduğu görülmüştür. Ortostatik proteinüri hastalarında yaş istatistiksel olarak anlamlı daha büyüktür ve buna bağlı olarak kreatinin değerleri de yüksek saptanmıştır ancak GFR değerleri arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda geçici proteinüri tanısı alan hastalarla Nutcracker sendromu tanılı hastalar karşılaştırıldı ve yaş ortalamalarına bakıldığında Nutcracker sendromu tanısı alan hastaların geçici proteinüri tanısı alanlardan daha yüksek olduğu saptandı, Hasta grupları arasında BUN, spot idrarda protein/kreatinin, 24 saatlik idrarda protein, başvuru anında verilen ilk idrardaki protein miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Nutcracker sendromu da ortostatik proteinüri hastalarına benzer şekilde uzun dönemde iyi huylu seyretmektedir.

Glomerülonefrit ve izole persistan proteinüri tanısı alan hastaların karşılaştırıldığında başvuru yaşı glomerülonefrit grubunda daha küçük saptandı. Glomerülonefrit tanısı alanlarda başvuru spot protein/ kreatinin oranı anlamlı olarak

izole persistan proteinüri tanısı alanlara göre yüksek bulundu. Başvuruda serum albümin düzeyi glomerülonefrit tanısı alanlarda anlamlı olarak düşük saptandı. Glomerülonefrit tanısı alan hastalarda hematüri, ödem, hipertansiyon ve/veya böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk gibi destekleyici bulgular proteinüriye sıklıkla eşlik etmektedir ve tanı konulması görece daha kolaydır. Ancak izole persistan proteinüri ile takip edilen, klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanı konulamayan hasta gruplarında biyopsi kararını uygun zamanda ve uygun kişilere vermek önemlidir. Tanıda erken davranılması ve erken tedavi KBH'ye ilerlemeyi engelleyebilir.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmamızda 02.10.2022 ile 31.07.2023 tarihleri arasında Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Nefroloji polikliniğine proteinüri ön tanısı ile yönlendirilen ve nefrotik düzeyde olmayan proteinürisi olan hastaların demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları, radyoloji bulguları, patoloji ve genetik sonuçları, takiplerinde aldıkları tanılar retrospektif olarak değerlendirildi.

- Çalışmamızda nefrotik düzeyde olmayan proteinürlü 206 hasta değerlendirildi.
- Hastaların %58,7'si kız, %41,3'ü erkekti.
- Hastaların başvuru sırasındaki yaş ortalamaları $10,96 \pm 4,54$ yıl idi.
- Hastaların %48'i başvuru sırasında asemptomatikti.
- Hastaların %76,2'sinde geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü yokken, %23,8'inde en az bir kez idrar yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü mevcuttu.
- Hastaların %25,2'sinde eşlik eden komorbidite mevcuttu. Komorbiditeler tip 1 diyabetes mellitus, SLE, AAA, Hashimoto tiroiditi, juvenil idiyopatik artrit, dermatomiyozit, down sendromu ve spinal musküler atrofi idi.
- Hastaların %18'inde ailede böbrek hastalığı öyküsü mevcuttu ve %14,1'inde ebeveynler arası akrabalık vardı.
- Başvuru sırasındaki fizik muayenede daha önce bilinen hipertansiyonu olmayan 27 hastada (%13,1) tansiyon yüksekliği tespit edildi. 4 hastada (%1,94) ödem mevcuttu.
- Laboratuvar verileri incelendiğinde serum üre değeri yüksek olan 9 hasta (%4,3), kreatinin değeri yüksek olan 7 hasta (%3,3), albümin değeri düşük olan 4 hasta (%1,94) ve GFR<90 ml/dk/1,73m² olan 8 hasta (%3,8) bulunmaktadır.
- Hastaların tamamına tam idrar tetkiki ve spot idrar protein/kreatinin oranı bakıldı. 24 saatlik idrarda protein atılımı değerlendirilen 51 hasta (%24,75) mevcuttu.

- Proteinüri nedeniyle poliklinik takip süresi en kısa 1 gün en uzun 735 gün olup ortalaması $123,17 \pm 135,35$ gün olarak görüldü.
- Üç hastada ANA pozitif saptandı, bu hastalardan ikisi geçici proteinüri tanısı aldı. Her iki hastada da 2 ay sonra bakılan ANA kontrolünde pozitiflik sebat etti. ANA pozitif hastalardan biri SLE tanısı aldı.
- On üç hastada C3 düşük saptandı. Bu hastalardan 9'u APSGN, 2'si C3 glomerulopati, ve 1 tanesi SLE tanısı aldı. Diğer C3 düşüklüğü olan hasta izole persistan proteinüri tanısı ile takip edildi. Bu hastanın takiplerine devam etmemesi nedeniyle C3 düşüklüğünün sebat edip etmediği bilinmemektedir.
- Üriner USG 183 hastaya yapıldı, %24'ünde patoloji saptandı. En sık gözlenen patoloji konjenital böbrek anomalileri oldu.
- Doppler usg yapılan hastaların %18,2'sinde patoloji saptandı. Anormal doppler usg sonucu olan hastalar nutcracker sendromu tanısı aldı.
- DMSA renal kortikal sintigrafi yapılan 13 hastadan 4'ünde (%30,8) skar görüldü.
- Hastaların 9'una biyopsi ve 5'ine genetik inceleme yapıldı. Biyopsi ile 4 hasta IgAN, 2 hasta C3 glomerulopati, 1 hasta FSGS, 1 hasta SLE nefriti tanısı aldı. Bir hastanın patoloji incelemesi normal böbrek dokusu ile uyumluydu. Genetik inceleme ile 5 hasta (%2,5) Alport sendromu tanısı aldı.
- Hastaların nefroloji polikliniğinde takibi sonucu aldığı tanılarda en sık %35,4 ile geçici proteinüri tanısı yer aldı. Geçici proteinüri tanısını sırasıyla glomerülonefritler (% 22,8), Nutcracker sendromu (%16), izole persistan proteinüri (%13,2) ve ortostatik proteinüri (%12,6) izledi.
- ACEİ tedavisi 20 hastaya (%9,7) uygulandı.
- Çalışmamızda laboratuvar ve ultrason bulguları ile karşılaştırıldığında cinsiyetler arası anlamlı fark görülmedi.
- Hastalar yaş gruplarına göre <5yaş, 5-12 yaş ve >12 yaş olarak sınıflandırıldı. Adölesan dönemde (>12 yaş) serum kreatinin, albümin, SKB ve DKB istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde daha yüksek görüldü. Adölesan dönemde spot idrarda protein/kreatinin oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek görülürken 24 saatlik idrarda protein atılımında farklılık görülmedi.

- Üriner usg sonucu patolojik olan hastaların spot idrar protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda protein atılımı normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek görüldü.

- ACEİ tedavisi başlanan hastaların spot idrar protein/kreatinin oranları daha yüksek ve poliklinik takip süreleri daha uzun bulundu.

- Ortostatik proteinüri ve nutcracker sendromu daha çok adölesan dönemde görülürken, geçici proteinüri 5 yaş altında sık görüldü.

- Glomerulonefrit tanılı hastaların serum albümin düzeyi ortostatik proteinüri tanılı hastalardan anlamlı düzeyde daha düşüktür.

- Glomerulonefrit tanılı hastaların spot idrar protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda protein atılımı diğer tanılardan anlamlı düzeyde daha yüksekti.

- Proteinüri nedeniyle poliklinik takip süresi en kısa geçici proteinüri hastalarıyken, en uzun izole persistan proteinüri hastalarıydı.

- Ortostatik proteinüri tanılı hastaların yaş, serum kreatinin ve poliklinik takip süresi geçici proteinüri tanılı hastalardan anlamlı düzeyde daha yüksektir.

- Nutcracker sendromu hastalarının geçici proteinüri tanılı hastalara göre yaşı daha büyük, takip süreleri daha uzun, kreatinin ve albümin değerleri daha yüksekti.

KAYNAKLAR

1. Viteri B, Reid-Adam J. Hematuria and proteinuria in children. *Pediatr Rev.* 2018 Dec;39(12):573–87.
2. 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(6):1242–9.
3. Kliegman RM, Geme JS. *Nelson textbook of pediatrics*, 21st Edition. 21 ed 2020.
4. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiological Reviews.* 2008 Apr;88(2):451–87.
5. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, et al. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Springer Heidelberg; 2016.
6. Ariceta G. Clinical practice: Proteinuria. *Eur J Pediatr.* 2011 Jan 1;170(1):15–20.
7. Johnson RJ, Feehally J, Floege J, Tonelli M. *Comprehensive clinical nephrology*. 6 ed: Elsevier; 2019.
8. RJ H. National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics.* 2003;111:1416–21.
9. Vehaskari VM, Rapola J. Isolated proteinuria: analysis of a school-age population. *Journal of Pediatrics.* 1982;101(5):661–8.
10. Kazanci NO, Gul A, Ozer S, Yilmaz R, Sonmezgoz E, Kasap T, et al. Prevalence of Proteinuria in School-Aged Turkish Children, and Its Association with Obesity and Hypertension. 2017;
11. Geary DF, Schaefer F. *Pediatric Kidney Disease*. 2 ed: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016.
12. Gilbert SF, Weiner DE. *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases*. 7 ed: Elsevier; 2017. 680p.
13. Leung AK, Wong AH, Barg SS. Proteinuria in children: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2017;95(4):248–54.
14. Hogg RJ. Adolescents with proteinuria and/or the nephrotic syndrome. *Adolesc Med Clin.* 2005;16(1):163.
15. Feld LG, Schoeneman MJ, Kaskel FJ. Evaluation of the child with asymptomatic proteinuria. *Pediatr Rev.* 1984;5(8):248–54.

16. Norman ME. An office approach to hematuria and proteinuria. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34(3):545–60.
17. Sebestyen JF, Alon US. The teenager with asymptomatic proteinuria: think orthostatic first. *Clin Pediatr (Phila).* 2011;50(3):179–82.
18. Vehaskari VM. Mechanism of orthostatic proteinuria. *Pediatric Nephrology.* 1990;4:328–30.
19. Mazzoni MB, Kottanatu L, Simonetti GD, Ragazzi M, Bianchetti MG, Fossali EF, et al. Renal vein obstruction and orthostatic proteinuria: a review. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011;26(2):562–5.
20. Park SJ, Lim JW, Cho BS, Yoon TY, Oh JH. Nutcracker syndrome in children with orthostatic proteinuria: diagnosis on the basis of Doppler sonography. *Journal of ultrasound in medicine.* 2002;21(1):39–45.
21. Tural E, Sezer S. Proteinüri: Tanısı, Hasar mekanizmaları ve Tedavisi. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.* 2003;12(3).
22. Leung AK, Wong AH. Proteinuria in children. *Am Fam Physician.* 2010/09/17. 2010;82(6):645–51.
23. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Alan SL, Luyckx V. Brenner & Rector's the kidney. 11th ed. Elsevier Philadelphia, PA; 2019.
24. Jang KM, Cho MH. Clinical approach to children with proteinuria. *Childhood Kidney Diseases.* 2017;21(2):53–60.
25. Williams JD, Coles GA. Proteinuria—a direct cause of renal morbidity? *Kidney Int.* 1994;45(2):443–50.
26. Takahashi S, Watanabe S, Wada N, Murakami H, Funaki S, Yan K, et al. Charge selective function in childhood glomerular diseases. *Pediatr Res.* 2006;59(2):336–40.
27. Blaine J. Proteinuria: Basic Mechanisms, Pathophysiology and Clinical Relevance. Springer; 2016.
28. Gorritz JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev.* 2012;26(1):3–13.
29. Remuzzi G. Abnormal protein traffic through the glomerular barrier induces proximal tubular cell dysfunction and causes renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1995;4(4):339–42.
30. Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(4):516–23.
31. Kees-Folts D, Sadow JL, Schreiner GF. Tubular catabolism of albumin is associated with the release of an inflammatory lipid. *Kidney Int.* 1994;45(6):1697–709.
32. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician.* 2005;71(6):1153–62.

33. Morcos SK, El-Nahas AM, Brown P, Haylor J. Effect of iodinated water soluble contrast media on urinary protein assays. *BMJ: British Medical Journal*. 1992;305(6844):29.
34. Yang CY, Chen FA, Chen CF, Liu WS, Shih CJ, Ou SM, et al. Diagnostic Accuracy of Urine Protein/Creatinine Ratio Is Influenced by Urine Concentration. *PLoS One*. 2015;10(9): e0137460.
35. Kocabas RN, Basol G. Proteinüri ve laboratuvar değeriendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2006;4(3):133-145.
36. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 6 ed. Lamb EJ, Jones GRD, editors: Saunders; 2017. 479-517 p.
37. Falkner B, Daniels SR. Summary of the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Hypertension*. 2004 Oct;44(4):387-8.
38. Bergstein JM. A practical approach to proteinuria. *Pediatric Nephrology*. 1999 Oct;13(8):697-700.
39. Lin CY, Hsieh CC, Chen WP, Yang LY, Wang HH. The underlying diseases and follow-up in Taiwanese children screened by urinalysis. *Pediatric Nephrology*. 2001;16(3):232-7.
40. Florin T, Ludwig S. *Netter's Pediatrics*. 1 ed 2011. 372-9 p.
41. Wang CS, Greenbaum LA. Nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):73-85.
42. Gattineni J. Highlights for the management of a child with proteinuria and hematuria. *Int J Pediatr*. 2012;2012:768142.
43. Çocuk Nefroloji El Kitabı. Çocuk Nefroloji Derneği. Available from: <https://www.cocuknefroloji.org/site/kitap>.
44. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, Wong CS, Muñoz A, Betoko A, et al. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015 Jun 1;65(6):878–88.
45. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney int*. 2013;3(1):5–14.
46. Kumar NS, Singh AK, Mishra RN, Prakash J. Comparative study of angiotensin converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in the treatment of steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2004;52:454-8.
47. Kleinman K, McDaniel L, Molloy M. *The Harriet Lane Handbook*. 22ed. McDaniel L, editör: Elsevier;2020.

48. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carrol AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140(3).
49. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017 Nov 1;24(6):348–56.
50. Kim S, Uhm JY. Individual and environmental factors associated with proteinuria in Korean children: a multilevel analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep 9;16(18):3317.
51. Chandar J, Gómez-Marín O, Del Pozo O, Sanders L, Montane B, Abitbol C, et al. Role of routine urinalysis in asymptomatic pediatric patients. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005 Jan;44(1):43–8.
52. Park YH, Choi JY, Chung HS, Koo JW, Kim SY, Namgoong MK, et al. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr Nephrol*. 2005 Aug;20(8):1126-30.
53. Chang-Chien C, Chuang GT, Tsai IJ, Chiang BL, Yang YH. A large retrospective review of persistent proteinuria in children. *J Formos Med Assoc*. 2018 Aug;117(8):711-9.
54. Cho BS, Hahn WH, Cheong H II, Lim I, Ko CW, Kim SY, et al. A nationwide study of mass urine screening tests on Korean school children and implications for chronic kidney disease management. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(2):205–10.
55. Jari M, Merrikhi A, Kelishadi R, Ghaffarzadeh Z. The First Report on the Frequency of Asymptomatic Proteinuria in Iranian School-aged Children. *Adv Biomed Res*. 2018;7:35.
56. Yoshikawa N, Kitagawa K, Ohta K, Tanaka R, Nakamura H. Asymptomatic constant isolated proteinuria in children. *J Pediatr*. 1991;119(3):375-9.
57. Boulatov VA, Stenehjem A, Os I. Association between albumin: Creatinine ratio and 24-hour ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(4 I):338–44.
58. Girişgen İ, Sönmez F, Yenisey C, Kurt-Omurlu İ. Urinary markers of renal damage in hypertensive children diagnosed with ambulatory blood pressure monitoring. *Turk J Pediatr*. 2014;56(1):48-55.
59. Muradova G, Yürük Yıldırım Z, Türkkan ÖN, Nayır A. Results Of Urine Dipstick Screening Test in Elementary School Children. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2020; 83(3): 254-258.
60. Malla HA, Bhat AM, Shazia B, Rather FA, Najar SM, Wani IA. Prevalence of proteinuria in school children (aged 12-14 years) in Kashmir valley, India, using dipstick method. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(5):1006–10.
61. Yang H, Wang Q, Luo J, Li Q, Wang L, Li CC, et al. Ultrasound of urinary system and urinary screening in 14 256 asymptomatic children in China. *Nephrology*. 2010;15(3):362–7.

62. Cho BS, Hahn WH, Cheong H II, Lim I, Ko CW, Kim SY, et al. A nationwide study of mass urine screening tests on Korean school children and implications for chronic kidney disease management. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(2):205–10.
63. Mahmood SK, Oliveira GR, Rosovsky RP. An easily missed diagnosis: flank pain and nutcracker syndrome. *BMJ Case Report*. 2013 May 24; 2013:bcr2013009447.
64. Kurklinsky AK, Rooke TW. Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(6):552-9.
65. Shin J II, Park JM, Lee JS, Kim MJ. Effect of renal Doppler ultrasound on the detection of nutcracker syndrome in children with hematuria. *Eur J Pediatr*. 2007 May; 166(5):399–404.
66. Amatya M, Pant AD. Clinical and histopathological study of renal biopsy in Nepalese children: A single center experience. *PLoS One*. 2022 Oct 1;17(10 October).
67. Trachtman H, Bergwerk A, Gauthier B. Isolated Proteinuria in Children: Natural History and Indications for Renal Biopsy. *Clin Pediatr (Phila)*. 1994;33(8):468–72.
68. Feather A, Randall D, Waterhouse M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. 10th ed: Elsevier; 2020.
69. Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, Hukunaga Y. Proteinuria screening for children. *Kidney Int Suppl*. 2005(94):S23-7.
70. Jafar TH, Chaturvedi N, Hatcher J, Khan I, Rabbani A, Khan AQ, et al. Proteinuria in South Asian children: Prevalence and determinants. *Pediatric Nephrology*. 2005 Oct;20(10):1458–65.
71. Chaudhury AR, Reddy TV, Divyaveer SS, Patil K, Bennikal M, Karmakar K, et al. A cross-sectional prospective study of asymptomatic urinary abnormalities, blood pressure, and body mass index in healthy school children. *Kidney Int Rep*. 2017;2(6):1169-75.
72. Webb NJA, Shahinfar S, Wells TG, Massaad R, Gleim GW, Sisk CMC, et al. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children with Alport syndrome. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2013 May 4 [cited 2024 Feb 2];28(5):737–43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-012-2372-9>
73. Webb NJA, Shahinfar S, Wells TG, Massaad R, Gleim GW, Santoro EP, et al. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children. *Kidney International*. 2012;82(7):819-26.
74. Hari P, Sahu J, Sinha A, Pandey RM, Bal CS, Bagga A. Effect of enalapril on glomerular filtration rate and proteinuria in children with chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2013 Oct;50(10):923–8.
75. Waseem M, Upadhyay R, Prosper G. The nutcracker syndrome: An underrecognized cause of hematuria. *Eur J Pediatr*. 2012 Aug 14;171(8):1269–71.

76. Bekci T, Bilgici MC, Genc G, Tekcan D, Polat AV, Tomak L. Evaluation of Renal Parenchyma Elasticity With Acoustic Radiation Force Impulse Quantification in Nutcracker Syndrome and Comparisons With Grayscale Doppler Sonography and Laboratory Findings. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2017 Jan 1;36(1):61–7.
77. Vianello FA, Mazzoni MBM, Peeters GGAM, Fossali EF, Camozzi P, Bianchetti MG, et al. Micro- and macroscopic hematuria caused by renal vein entrapment: systematic review of the literature. *Pediatric Nephrology*. 2015;31(2):175–84.
78. ÇAKICI E, YAZILITAŞ F, ÇINAR HG, CAN G, KURT ŞÜKÜR ED, GÜNGÖR T, ÇELİKKAYA E, KARAKAYA D, BÜLBÜL M. ÇOCUKLARDA NUTCRACKER SENDROMU: DOPPLER ULTRASONOGRAFİNİN SEMPTOMATİK HASTALARDAKİ ROLÜ. *Türkiye Çocuk Hast Derg*. 2019;13(5):348-52.
79. Brandt JR, Jacobs A, Raissy HH, Kelly FM, Staples AO, Kaufman E, et al. Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children. *Pediatric Nephrology*. 2010 Jun;25(6):1131–7.
80. Sethi S, De Vriese AS, Fervenza FC. Acute glomerulonephritis. *Lancet*. 2022;399(10335):1646–63.
81. Couser WG. Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis-an update. *Jornal brasileiro de nefrologia*. 2016 Mar 1;38(1):107–22.
82. Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int*. 2014 Nov 5;86(5):905–14.
83. Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet*. 2005 May 21;365(9473):1797–806.
84. Sanjad S, Tolaymat A, Whitworth J, Levin S. Acute glomerulonephritis in children: a review of 153 cases. *South Med J*. 1977 Oct;70(10):1202-6.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Nefrotik Düzeyde Olmayan Proteinüri Vakalarının Değerlendirilmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Etik Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Varlık Mh. Halil Sezai Erkut Cc. No:5 Etik/ANKARA		
	TELEFON	0312 797 00 00/ 750274		
	FAKS	-		
	E-POSTA	etiksh.etikkurul@saglik.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Evrim KARGIN ÇAKICI		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Etik Şehir Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐		
Diğer ise belirtiniz : Retrospektif Araştırma (Dr.Merve Büşra GÜNEYLİ OĞLAĞÇI' nın Tez Araştırması)				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hüseyin ZEKİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nefrotik Düzeyde Olmayan Proteinüri Vakalarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	28/07/2023	0
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	28/07/2023	0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: AESH-EK1-2023-438	Tarih: 09/08/2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hüseyin
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nefrotik Düzeyde Olmayan Proteinüri Vakalarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROJE KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ALANI	Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
Başkanın Unvanı / Adı	YADI: Prof. Dr. Hüseyin Levent KESKİN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım
Prof. Dr. Hüseyin Levent KESKİN	Kardiyo-astalıkları ve	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐
Prof. Dr. Güleser SAYLA	Kardiyo-astalıkları	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐
Prof. Dr. Sibel ÖRSEL	Kardiyo-atri	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Prof. Dr. Ece ÜNLÜ AKYÜZ	Kardiyo-tedavi-ilitasyon	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐
Prof. Dr. Ebru GÖK OĞUZ	Kardiyo-Neuroloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐
Doç.Dr. Emin GEMCİOĞLU	Dahiliye	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐
Doç.Dr. Rasime Pelin KAVAK	Radyoloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐
Doç. Dr. Ayşen Sumru KAVURT	Neonatoloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐
Doç.Dr.Ahmet Burak ERDEM	Acil Tıp Kliniği	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐
Doç.Dr.. Emine ARIK	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐
Dr. Öğ.Ü.Burcu KÜÇÜK BİÇER	Halk Sağlığı	Gazi Üni. Tıp Fak. Tıp Eğitimi ve Bilişimi AD	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐
Uzm.Dr. Hürriyet Ekmel OLCAY	Farmakoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐
Yüksek Mühendis Burcu DEMİR	Biyomedikal	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐
Avukat Çiğdem GÜNERİ AYDIN	Hukukçu	S.B. Halk Sağlığı Genel Mdr.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐
Serdar YILMAZ	Sağlık Mensubu Olmayan	Emekli Bürokrat	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐

09/08/2023

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hüseyin Levent KESKİN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

II-Eğitimi

III-Ünvanları

IV-Mesleki Deneyimi

V-Bilimsel İlgi Alanları Yayınları:

VI-Diğer Bilgiler