



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İZOLE
PROTEİNÜRİLERİN ETİYOLOJİK NEDENLERİ
İLE HASTALARIN KLİNİK İZLEM,
LABORATUVAR, RADYOLOJİK VE
PATOLOJİK VERİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esra Keskin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2021



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOğUM, ÇOCUK SAğLIğI VE
HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**ÇOCUKLUK AėINDA İZOLE
PROTEİNÜRİLERİN ETİYOLOJİK NEDENLERİ
İLE HASTALARIN KLİNİK İZLEM,
LABORATUVAR, RADYOLOJİK VE
PATOLOJİK VERİLERİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esra Keskin

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet BÜLBÜL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2021

TEŞEKKÜR

Her zaman desteğini hissettiğim canım kardeşim Ahmet KESKİN'e, beni yetiştirip bugünlere gelmemi sağlayan annem Naciye DEVECİ ve babam Zeki KESKİN'e,

Tez hocam sayın Prof. Dr. Mehmet BÜLBÜL ve tez sürecinde desteğini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Fatma YAZILITAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bizlerde emeği gecen, bizlerden bilgilerini esirgemeyen, iyi ve kötü günümüzde hep yanımda olan hocalarıma,

Asistanlık süresince karşılaştığımız tüm zorluklarla beraber mücadele ettiğimiz ikinci ailem olan canım arkadaşlarım başta Dr. Ece EKER, Dr. İlknur ATALAY, Dr. Cankat GENİŞ olmak üzere tüm eşkıdemlerime, çok sevdiğim çalışma arkadaşlarıma, iyi bir çocuk hekimi olma yolunda yardımlarını esirgemeyen çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm kıdemlilerime,

İlkelerinin ışığında tüm varlığımla yol almaktan onur duyduğum ulu önderimiz Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
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. Sınıflandırma ve Patofizyoloji.....	5
2.1.4. Proteinüride Renal Hasar Mekanizmaları	10
2.1.5. İdrarda Protein Ölçüm Yöntemleri.....	12
2.1.5.1. Semikantitatif Yöntemler.....	12
2.1.5.2. Kantitatif Yöntemler	13
2.1.5.3. Spesifik Protein Ölçümü.....	14
2.1.6. Etiyoloji.....	15
2.1.6.1.Geçici Proteinüri	15
2.1.6.2.Ortostatik Proteinüri.....	16
2.1.6.3.Persistan Proteinüri.....	16
2.1.7. Proteinüriye Klinik Yaklaşım.....	18
2.1.8. Proteinürlü Çocuk Hastaya Yaklaşım.....	19
2.1.9. Kronik Böbrek Yetmezliği Progresyonu İçin Risk Belirteci Olarak Proteinüri.....	23
2.1.10. Non-nefrotik Proteinüride Tedavi Seçenekleri.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Çalışma Grubu.....	26
3.2. Hasta Verilerinin Toplanması	27
3.3. Biyokimyasal Analiz	28
3.4. Görüntüleme	29
3.5. İstatistiksel Analiz	29
3.6. Etik Kurul	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ	64
7. KAYNAKLAR	66
8. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	70
9. EKLER	72

KISALTMALAR

AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
ACEİ	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
Alb	Albümin
ANA	Anti-nükleer antikor
ANCA	Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
ARB	Anjiyotensin II reseptör blokerleri
ASO	Anti-streptolizin O
BUN	Kan üre azotu
DMSA	Dimerkaptosüksinik asit
eGFR	Glomerüler filtrasyon hızı
FSGS	Fokal segmental glomerüloskleroz
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HSP	Henoch Schönlein Purpura
HT	Hipertansiyon
HÜS	Hemolitik üremik sendrom
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Kre	Kreatinin
MPGN	Membranoproliferatif glomerülonefrit
NSAİİ	Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar
Ort	Ortalama
RAAS	Renin-anjiyotensin-aldesteron sistem
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SS	Standart sapma
TİT	Tam idrar tetkiki
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Hastaların sosyodemografik özellikleri	30
Tablo 2: Hastaların özgeçmiş özellikleri	32
Tablo 3: Hastaların başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları	33
Tablo 4: Hastaların başvuru sırasında idrar bulguları	34
Tablo 5: Hastaların laboratuvar bulguları	35
Tablo 6: Hastaların ultrasonografi ve böbrek biyopsi sonuçları	37
Tablo 7: İzole proteinüri saptanan hastaların tanıları	39
Tablo 8: Hastaların medikal tedavi kullanımı ve takip süreleri	40
Tablo 9: Enalapril kullanımı ile proteinüri ilişkisi	41
Tablo 10: Hastaların cinsiyete göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	42
Tablo 11: Hastaların yaş gruplarına göre verilerinin karşılaştırılması	43
Tablo 12: Hastaların 24 saatlik idrar proteinüri düzeylerinin obezite ve HT durumu ile ilişkisi	43
Tablo 13: Hastaların USG bulguları ile proteinüri özelliklerinin karşılaştırılması	44
Tablo 14: Hastaların proteinüri düzeyine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	45
Tablo 15: Biyopsi uygulanan ve uygulanmayan hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	46
Tablo 16: Nutcracker Sendromu ve Geçici Proteinüri tanısı alan hastalara dair özelliklerin karşılaştırılması	47
Tablo 17: Hidronefroz ve Geçici Proteinüri tanısı alan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	48
Tablo 18: Glomerülonefrit ve izole persistan proteinüri tanısı alan hastaların karşılaştırılması	50
Tablo 19: Hastaların başvuru ve son muayenelerindeki idrar tetkiklerinin karşılaştırılması	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Proteinüride Renal Hasar Mekanizmaları

11



ÖZET

Giriş ve amaç: İzole proteinüri başvuru sırasında hastada anormal idrar protein atılımı olması ancak klinik ve laboratuvar olarak böbrek hastalığını düşündürecek başka herhangi bir anormal bulgusunun olmamasıdır. Çocuklarda sık karşılaşılan bir durumdur (1). İzole proteinürilerin genellikle iyi huylu bir durum olduğu düşünülmektedir. Ancak izole proteinürinin ciddi böbrek hastalıklarının veya böbrek tutulumu olan sistemik hastalıkların ilk bulgusu olabileceği unutulmamalıdır. Kronik böbrek hastalığı (KBH) çeşitli nedenlerle böbrek fonksiyonlarının geri döndürülemez bir şekilde bozulmasıdır ve takipte son dönem böbrek hastalığına (SDBH) yol açabilir. Proteinüri böbrek hasarının önemli bir belirteçidir; bu nedenle proteinüri tespiti ile böbrek hastalıklarının erken tanı ve tedavisi sağlanarak SDBH önlenebilir ve /veya geciktirilebilir (2). Çalışmamızda 0-18 yaş arası izole 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 saptanması amaçlandı.

Gereç ve yöntemler: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, 01.01.2005 ile 01.01.2020 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde 'izole proteinüri' tanısı ile değerlendirilen, 0-18 yaş arası hastaların demografik verileri, tıbbi öyküleri, etiyolojik faktörleri, laboratuvar verileri, radyolojik bulguları ve uygulanan tedavileri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 199 hastanın %58,3'ü kız, %41,7'si erkekti; başvuruda ortalama yaşları 10,34±4,21 yıl olarak saptandı. Hastaların aile öyküleri değerlendirildiğinde %17,1'inde ebeveynler arasında akrabalık öyküsü vardı ve %29'unda ailede böbrek hastalığı öyküsü vardı. Hastaların başvuru sırasında bakılan 24 saatlik proteinüri miktarı ortalama değeri 10,9 mg/m²/sa olarak hesaplandı. Hastaların üriner sistem USG değerlendirmelerinin %25'inde anormal bulgu saptanırken, renkli renal doppler USG'lerin %32,1'inde nutcracker sendromu tespit edildi. Hastaların %7 'sine böbrek biyopsisi yapıldı; biyopsi sonuçlarında en sık %35,7 ile FSGS, %28,8 ile MPGN saptanırken; C3 glomerülopati, kresentrik glomerülonefrit, minimal değişim hastalığı, C1q nefropatisi daha az oranlarda gözlemlendi. Hastaların

%36,7'sinde saptanan geçici proteinüri en sık görülen proteinüri nedeniydi. Bunu sırasıyla izole persistan proteinüri (%17,1), nutcracker sendromu (%16,6), ortostatik proteinüri (%9,5), hidronefroz (%7,5) ve glomerülonefrit (%7) takip etmekteydi. Değerlendirilen sürede SDBH'na ilerleyen hasta yoktu.

Sonuç: İzole proteinüri ile takipli hastaların çoğunluğunda geçici proteinüri saptanmış olsa da izole proteinürinin kronik böbrek hastalığına ilerleyebilecek böbrek hastalıklarının erken belirteci olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: izole proteinüri, geçici proteinüri, ortostatik proteinüri, çocukluk çağı, glomerülonefrit

ABSTRACT

Objective: The presence of abnormal urine protein excretion during isolated proteinuria administration is the reason for another abnormal finding suggesting clinical and laboratory kidney disease. It is a common condition in children. Chronic kidney disease is the irreversible deterioration of kidney functions for various reasons and may lead to end-stage kidney disease in the follow-up. Proteinuria is an important marker of kidney damage; Therefore, ESRDs can be prevented and/or delayed by providing early diagnosis and treatment of kidney diseases with the detection of proteinuria. Investigating the causes of proteinuria in patients aged 0-18 years presenting with isolated proteinuria; It was aimed to evaluate the clinical follow-up, laboratory, radiological, pathological and treatment data of the patients and to determine the patients with risk factors in the light of the results obtained from these data.

Material and Method: In this retrospective study, demographic data, medical histories, etiological factors, laboratory data, radiological findings and treatments of patients aged 0-18 years who were evaluated with the diagnosis of 'isolated proteinuria' in the Pediatric Nephrology Outpatient Clinic of our hospital between 01.01.2005 and 01.01.2020 was evaluated.

Results: 199 patients included in the study, 58.3% were girls and 41.7% were boys; the mean age at admission was found to be 10.34 ± 4.21 years. When the family histories of the patients were evaluated, there was a consanguinity between their parents in 17.1% and a family history of kidney disease in 29%. The median value of 24-hour proteinuria measured at the time of admission was calculated as 10,9 mg/m²/hr. While abnormal findings were detected in 25% of the urinary system USG evaluations of the patients, nutcracker syndrome was detected in 32.1% of the renal Doppler USGs. Kidney biopsy was performed in 7% of the patients; The most frequent biopsy pathology results were FSGS with 35.7% and MPGN with 28.8%; less frequent

diagnoses were C3 glomerulopathy, crescentic glomerulonephritis, minimal change disease, C1q nephropathy. Transient proteinuria detected in 36.7% of the patients was the most common cause of proteinuria.

Conclusion: It should be kept in mind that although most of the patients followed up with isolated proteinuria have transient proteinuria, it may be an early indicator of kidney diseases that may progress to chronic kidney disease.

Key Words: isolated proteinuria, transient proteinuria, orthostatic proteinuria, childhood, glomerulonephritis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Proteinüri plazma proteinlerinin idrar ile fazla miktarda kaybı olarak tanımlanır. Çocuklarda proteinüri prevalansı %5-15 arasında değişir. Çocukluk yaş grubunda sık karşılaşılan proteinürinin önemi böbrek hasarının önemli bir belirtici olmasıdır (3). Kronik böbrek hastalığı (KBH) çeşitli nedenlerle böbrek fonksiyonlarının geri döndürülemez bir şekilde bozulmasıdır ve takipte son dönem böbrek hastalığına (SDBH) yol açabilir. Proteinüri tespiti ile böbrek hastalıklarının erken tanı ve tedavisi mümkün olup SDBH'nın oluşması önlenabilir veya geciktirilebilir (2).

Plazma proteinlerinin büyük çoğunluğu böbrekte glomerüllerden filtre olur ve proksimal tübüllerden geri emilir. Filtrasyon ve geri emilim mekanizmalarında gelişen patolojiler sonucunda proteinüri oluşur. İdrar protein ölçüm yöntemleri ile proteinürinin derecesi belirlenir ve hastaların izleminde tedavi yanıtlarının takibi yapılır (4).

Proteinüriler devam etme süresine göre geçici, ortostatik (postural), persistan (dirençli) proteinüri olarak sınıflandırılır (5). İdrarda protein atılımını ölçen semikantitatif (dipstick yöntemi, sülfosalisilik asit test yöntemi) ve kantitatif (spot idrar protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrar protein ölçümü) testler mevcuttur.

İzole proteinüri hastanın başvurusu sırasında anormal protein atılımı haricinde klinik ve laboratuvar olarak böbrek hastalığını düşündürecek bulgusunun olmamasıdır (1). İzole proteinüri ile başvuran hastaların büyük çoğunluğu geçici proteinüri ve ortostatik proteinüri tanısı alırlar (6). Ancak izole proteinürinin ciddi böbrek hastalıklarının veya böbrek tutulumu olan sistemik hastalıkların ilk bulgusu olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle izole proteinürili hastalar değerlendirilirken geçici proteinürinin dışlanması ardından, devam eden proteinüri durumunda idrarda protein ölçümü kantitatif yöntemlerle yapılmalı, detaylı biyokimya ve görüntüleme yöntemleri ile hastalar değerlendirilmeli, gereken durumlarda böbrek biyopsisi yapılmalıdır (6).

Çalışmamızda 0-18 yaş arası izole proteinüri ile başvuran hastaların proteinüri nedenlerinin, hastaların klinik izlem, laboratuvar, radyolojik, patolojik ve tedavi verilerinin değerlendirilmesi ve bu verilerden elde edilecek bilgiler ile kronik böbrek hasarı için risk faktörü taşıyan hastaların saptanması, birinci basamakta yapılması önerilen tetkiklerin, takip sürecinin nasıl olması gerektiğinin ve hastaların hangi durumlarda nefroloji polikliniğine yönlendirilmesinin uygun olacağının belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOCUKLARDA PROTEİNÜRİ

2.1.1. Tanım

Proteinüri plazma proteinlerinin idrar ile fazla miktarda kaybı olarak tanımlanır ve çocukluk çağında sık karşılaşılan bir durumdur. Çocuklarda proteinüri sıklıkla stres, ateş, dehidrasyon gibi durumlarda geçici olarak görülebilir. Tekrarlanan ölçümlerde idrarda fazla miktarda protein atılımının saptanması çocuk ve erişkinlerde iyi tanımlanmış renal hasar belirticidir (1).

Normalde böbreklerden günlük minimal protein atılımı olmaktadır. Fizyolojik koşullarda sağlıklı çocuklarda idrarla 150 mg/gün, 100 mg/m²/gün veya 4 mg/m²/saat altında protein atılımı normal düzeyde protein atılımı olarak değerlendirilmektedir. Yenidoğanlarda protein atılımı 300 mg/m²/gün'e kadar çıkabilir (5). İdrarda normal aralıkta saptanan protein miktarının yaklaşık yarısını Tamm-Horsfall proteini, %40'ını albümin ve geri kalanını da immünglobülinler ve düşük moleküler ağırlıklı proteinler (transferrin, beta-2-mikroglobulin) gibi plazma proteinleri oluşturur (6).

Total idrar proteini hesabı için 24 saatlik idrar toplamının mümkün olmadığı durumlarda spot idrar protein kreatinin oranı proteinüri hakkında bilgi verir. Spot idrarda normal protein kreatinin oranı 2 yaş altında <0,5 mg/mg (50 mg/mmol) ve 2 yaş üstü çocuklarda <0,2 mg/mg (20 mg/mmol) altındadır. Nefrotik düzeyde proteinüri demek için spot idrar protein/kreatinin oranının >2 mg/mg (200 mg/mmol) üzerinde olması gerekir (7).

Bazı selektif proteinüri durumlarında albümin atılımı hesaplanır. Normal albümin atılımı 20 mg/gün altındadır. 30 ile 300 mg/gün arasında olan albümin altımı mikroalbuminüri, 300 mg/gün üstünde ise makroalbuminüri olarak sınıflandırılır. Mikroalbuminüri diyabetik nefropatinin erken belirteçlerinden biridir (8).

İzole proteinüri

İzole proteinüri hastanın başvurusu sırasında idrarda anormal protein atılımı haricinde klinik ve laboratuvar olarak böbrek hastalığını düşündürecek başka anormal

bir bulgusunun olmaması olarak tanımlanır (1). İzole proteinüride böbrek fonksiyon testleri yaşa göre normal aralıktadır. İdrar incelemesinde proteinüriden başka anormal bir bulgu görülmez, protein atılımı genellikle 1 g/gün düzeyinin altındadır ve nefrotik düzeye ulaşması beklenmez. Hastaların klinik olarak proteinüriyi açıklayacak diyabet, hipertansiyon, kollajen doku hastalıkları ile daha önce tanı almış olması izole proteinüri tanısından uzaklaştırır. Nefrotik sendromu düşündürecek ödem, hipoalbünemi, hiperlipidemi, lipidüri gibi durumlar izole proteinüriyi hariç tutmaktadır (9). İzole proteinüri, asemptomatik hastalarda sıklıkla rastlantısal bir bulgudur. İzole proteinüride protein atılımının geçici, ortostatik veya persistan olması önemlidir. Geçici durumlar benign proteinüri olarak değerlendirilir ve tanımlanan hastaların %50'ye yakını ortostatik proteinüri tanısı alır, diğer sık sebep ise ateşli enfeksiyon döneminde bakılan idrar örnekleridir. Persistan durumlarda altta yatan sebepler IgA nefropatisi, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), membranöz glomerülonefrit, diyabetik nefropati veya amiloidoz gibi ciddi bir glomerüler lezyonun erken bir işareti olabilir ve bu açıdan takip edilip, gerekli durumlarda hastaların ileri tetkik edilmesi gerekebilir. Hastaların bir kısmında ise altta yatan herhangi bir sebep bulunamayıp aralıklı olarak proteinüri takibi yapılması gerekir (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalarda çocuklarda idrar dipstick yöntemi ile bakılan tek bir idrar örneğinde protein değerinin pozitif gelme oranı %5-15 arasındadır. Tekrarlayan idrar örnekleri ile bakıldığında, ilk idrarda pozitif olan idrar proteininin takipte çoğunlukla negatif olarak saptandığı görülmektedir (3).

Yapılan bir araştırmada yaşları 8-15 yıl arasında değişen 8954 çocukta bakılan dört idrar örneğinden en az birinde idrarda protein pozitif gelen çocuk sayısı yaklaşık %10 (959) iken, dört idrar örneğinde de pozitif gelme oranının %0,1 ile azaldığı görülmüştür (9). İlk idrar örneğinde protein pozitif saptanan çocukların %51,6'sı (495) erkek ve %48,4'ü (464) kız iken, kız ve erkek cinsiyet arasında idrarda protein saptanması açısından anlamlı fark görülmemiştir (10).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise 1374 tarama olarak çocukta bakılan idrar örneklerinin %6,7’sinde idrarda protein pozitif saptanmıştır. Erkeklerde %7,6 ve kızlarda ise %5,8 idrar proteini pozitif saptanmış ve cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Aynı çalışmada kırsal kesimlerde yaşayan çocuklarda proteinüri görülme oranı, kentsel kesimde yaşayan çocuklara oranla daha yüksek görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,022$). Bu durum kalabalık şehir ortamında enfeksiyon/ateşli hastalık olasılığının yüksek olması ve böylece geçici proteinüri görülme ihtimalinin artmasına bağlanmıştır (11).

2.1.3. Sınıflandırma ve Patofizyoloji

Proteinüriler devam etme süresine göre, oluşum mekanizmasına göre ve atılan protein miktarına göre sınıflandırılabilir (1).

Devam etme süresine göre proteinüriler;

- a) Geçici proteinüri
- b) Ortostatik (Postural) Proteinüri
- c) Persistan (Devamlı) Proteinüri olarak sınıflandırılır (7, 12).

Protein atılımında rol oynayan mekanizmalara göre proteinüriler;

- a) Glomerüler Proteinüri
- b) Tübüler Proteinüri
- c) Taşma (Overflow) Proteinürisi
- d) Postrenal Proteinüri olarak sınıflandırılır (13, 14).

Atılan protein miktarına göre ise proteinüriler normal aralıkta, non-nefrotik veya nefrotik düzeyde proteinüri olarak sınıflandırılır (14):

- a- Normal aralıkta proteinüri: $100 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ veya $4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ altında protein atılımı, normal düzeyde protein atılımı olarak değerlendirilmektedir.

- b- Non nefrotik proteinüri: Protein atılımının 100-1000 mg/m²/gün veya 4-40 mg/m²/saat arasında olması durumudur.
- c- Nefrotik proteinüri: 1000 mg/m²/gün veya 40 mg/m²/saat üstünde proteinin idrar ile kaybedilmesidir (5).

a- Geçici Proteinüri

Geçici proteinüri, tekrarlayan testler sonucunda proteinürinin devam etmemesi durumudur. Stres, ağır egzersiz, ateş, nöbet gibi durumlarda geçici proteinüri görülebilir. İdrar protein atılımı genellikle 1gr/gün'ün altındadır. Genellikle sebep olan durum ortadan kalktığında proteinüri düzelir ve hastaların ileri tetkik edilmesine gerek yoktur (12, 15).

b- Ortostatik Proteinüri

Ortostatik proteinüri ayakta iken alınan idrar örneğinde proteinüri olması ancak yatay pozisyonda alınan idrar örneğinde proteinürinin normal olarak saptanması durumudur. Sabah ilk idrar örneğinde bakılan idrar tetkikinde proteinürinin saptanmaması veya protein/kreatinin oranının <0,2'nin altında olması ile tanı konulur. Genellikle hastaların ayakta iken bakılan protein atılımı 1000 mg/gün düzeylerini geçmez (16). Tanıda şüphe duyulan durumlarda gündüz ve gece idrarları ayrı olarak toplanır ve ortostatik proteinüri tanısı için gece dinlenme sırasında toplanan idrarda patolojik proteinürinin olmaması gerekir (7).

Okul çağındaki çocuklarda ve ergenlerde persistan proteinürinin en sık sebebi ortostatik proteinüridir. Persistan proteinüri ile takipli çocukların %60'a yakınında ortostatik proteinüri görülür. Genellikle hastalar asemptomatiktir ve rastlantısal olarak bakılan idrar örneğinde tespit edilir. Hastaların çoğunda ödem, hematüri, hipertansiyon, böbrek fonksiyonlarında bozulma yoktur (5, 16).

Ortostatik proteinürinin sebebi net olarak bilinmemekle birlikte dik pozisyona abartılı renal hemodinamik yanıt, dik pozisyonda iken sol renal venin obstrüksiyonu gibi olası durumlar ileri sürülmektedir (5, 17). Benign bir süreç olduğu bilinmesine rağmen çocuklarda olası renal etkilenmelere karşı yıllık takip önerilir (5).

Nutcracker sendromu aort ile üst mezenterik arter arasında sol renal venin sıkışması sonucu görülür. Klinik olarak hematüri, yan ağrısı, varikozel, ovarian ven

sendromu gibi durumlar ile birlikte görülebilir. Ortostatik proteinürinin de nutcracker sendromu kliniğinde de görülebileceği gösterilmiştir (18).

c- Persistan Proteinüri

Persistan proteinüri genel olarak altta yatan sistemik veya böbrek ile ilgili bir hastalığı düşündürür (19).

Persistan proteinüri düşünülen hastalar detaylı öykü, fizik muayene ile ayırıcı tanı açısından değerlendirilmelidir. Ortostatik proteinüri gibi benign sebepler ekarte edildikten sonra ileri tetkik ile detaylı araştırma yapılmalıdır.

Böbrek kaynaklı persistan proteinüri sebepleri arasında en sık glomerüler hastalıklar gelir. Tübülointerstisyel hastalıklar, toksik madde/ilaç kaynaklı etkilenimler, enfeksiyöz kaynaklı etkilenimler, romatolojik hastalıkların böbrek tutulumları, anatomik sebepler (nutcracker sendromu), tümörler vs. açısından ileri laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile hastaların değerlendirilmesi gerekebilir (12).

-Glomerüler Proteinüri

Glomerüler hastalıkların en sık bilinen belirteçlerinden biri idrarda plazma proteinlerinin artmasıdır (13). Glomerüler proteinüriyi selektif (albümin, transferrin gibi düşük moleküler ağırlıklı proteinler) ve non-selektif (IgG gibi yüksek moleküler ağırlıklı proteinler) olarak iki grupta incelemek mümkündür. Selektiviteyi IgG'nin, düşük moleküler ağırlıklı bir proteine oranı belirlemektedir. Örneğin albümin için IgG/albümin oranı $<0,1$ altında ise selektif proteinüri olarak tanımlanır (20). Glomerüler filtrasyon bariyerinde oluşan bir hasar proteinüriye yol açmakta ve bu durum birçok mekanizma ile açıklanır (21).

Total nefron kütesinin azaldığı böbrek hastalıklarında kalan nefronlarda plazma proteinlerine karşı glomerüler geçirgenliğin artması bu mekanizmalardan biridir. Bu durum son dönem böbrek hastalarında ve böbrek nakli için donör olanlarda artmış proteinüriyi açıklar (22).

Glomerüler proteinüri için diğer bir mekanizma glomerüler filtrasyon bariyerinde negatif yük kaybıdır. Bu durum çoğunlukla albüminüriye neden olur. Negatif yük kaybı durumunda globülinlere glomerüler geçirgenlik çok az artmıştır, bu

nedenle geçirgenlik yüksek seçicilik gösterir. Tipik örneği minimal değişiklik hastalığıdır (23).

Glomerüler filtrasyon bariyerinin direk hasarı (enfeksiyon, bozulmuş immün yanıt vs.) da glomerüler proteinüri mekanizmalarından biridir. Glomerüler kapiller duvarı seçici geçirgenliği sağlayan glomerüler filtrasyon bariyeri üç ana bileşenden oluşur; endotelyal hücreler, glomerüler bazal membran, podositler ve podositlerin ayaksı çıkıntılarının oluşturduğu slit diyafram. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki podositlerin, glomerüler filtrasyon bariyerinin bütünlüğünün sağlanmasında önemli bir rolü vardır. Podositlerin ayaksı çıkıntılarının ve slit diyaframın hasarlanmasında proteinüri meydana gelir. Oluşan hasar glomerüldeki por çapının artışı ve protein filtrasyonunu sağlayan mekanik bariyerin geçirgenliğinin artışı ile sonuçlanarak albümin ve globülinler gibi büyük moleküler ağırlıklı proteinlerin filtrasyonunda artış gözlenir. Bu mekanizmadaki proteinüri nonselektif olarak tanımlanmıştır (1).

Podositlerde eksprese olan proteinlerdeki mutasyonlar da proteinüriye sebep olmaktadır. İlk kez 1998 yılında yayınlanan çalışmada Kestila ve arkadaşları NPHS1 genindeki mutasyonu tanımladı, bu gen nefrin proteinin kodlamaktaydı ve mutasyon sonucunda Finnish tipi konjenital nefrotik sendromun ortaya çıktığı gösterildi (24). Sonrasında insanlarda tanımlanan yaklaşık 45 gendeki mutasyonların, büyük çoğunluğu podosit yapısı ve işlevi ile ilgi, nefrotik sendromlarla ilişkilendirilmiştir. Bu mutasyonların çoğunluğu çocuklarda tanımlanmıştır. Çocuklarda nefrotik sendromla ilgili 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 (25).

Podosit basıncının değiştiği durumlarda filtrasyon fraksiyonunun artması sonucunda proteinüri meydana gelir. Bu durumlara örnek olarak hiperreninemi ve diyabetik nefropatinin ilk aşamaları gösterilebilir (26).

Sonuç olarak oluşan glomerüler hasar nedeni ile protein filtrasyonu artar, tübüler reabsorbsiyon sınırının çok üzerinde protein tübüllere geçer ve reabsorbe olamadığı için idrar ile atılır (1).

-Tübüler Proteinüri

Tübüler proteinüri çoğunlukla proksimal tübül hasarında görülür. Normalde glomerüllerden filtre olan albüminden daha düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin

büyük çoğunluğu proksimal tübülde reabsorbe olur. Tübüler hasara bağlı proteinüri genellikle 1gr/gün düzeyini geçmez. Tübüler proteinüri düşük moleküler ağırlıklı proteinlerden oluşur. Beta-2-mikroglobülin, alfa-1-mikroglobülin ve retinol-binding protein düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdendir ve tübüler proteinüri belirteci olarak kullanılır (1, 5).

Tübüler proteinüri edinilmiş ve kalıtsal hastalıklarda görülebilir. Renal Fankoni Sendromu (glukozüri, fosfatüri, aminoasitüri, bikarbonat kaybı) gibi proksimal tübüllerdeki diğer fonksiyon kayıpları ile birlikte görülebilir (5, 20). Yine proksimal tübüllerde proteinüriye sebep olan kalıtsal hastalıklardan Dent Hastalığı X'e bağlı resesif kalıtım gösterir ve renal klor kanallarında mutasyon sonucu görülür (5, 7, 20). Diğer bir proksimal tübülopati örneği, bilateral katarakt ve hipotoni ile seyreden Lowe Sendromu' dur (20).

Bazı vakalarda tübüler ve glomerüler proteinüri ayrımı için protein elektroforezi gereklidir. Tübüler proteinüride albümin çok az ya da hiç yok iken glomerüler proteinürilerde ise majör protein albümindir (5).

-Taşma (Overflow) Proteinürisi

Taşma proteinüri bazı düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin aşırı üretimi ile glomerüler filtrasyon ve atılımın artmasına bağlıdır. Bu durum çoğunlukla multiple myelom da immünglobülin hafif zincirinden kaynaklansa da akut miyeloid lösemiler de artan lizozim, rabdomiyolizde miyoglobin, intravasküler hemoliz durumlarında serbest hemoglobin taşma proteinüri sebebi olabilir. Genellikle filtrasyona uğrayan proteinler o kadar fazladır ki proksimal tübüllerde reabsorbsiyon kapasitesi aşılar ve proteinüri görülür (6-8). Bu proteinlerin hemen hepsi immünglobulin hafif zincir (multiple miyelomadaki beta-2 mikroglobulin, benign monoklonal gamopati, makroglobulinemi, malign lenfomalarda görülebilen Bence Jones proteinürisi, kas travmalarında görülen miyoglobinüri, hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında görülen hemoglobinüri, dissemine intravasküler koagülopati durumunda artan fibrin yıkım ürünleri, lösemilerde görülebilen lizozimüri, pankreatitteki amilaz) proteinleridir (6).

-Postrenal Proteinüri

Üriner sistemde oluşan inflamasyon sonucu da proteinüri görülebilir. Mekanizması net değildir. Enfeksiyon, irritasyon (nefrolitiazis vb.) veya idrar yolu tümörleri aynı sebeple proteinüriye sebep olabilir. Atılan protein genellikle albümin dışı proteinlerdir ve oluşmasına sebep olan durum ortadan kalktığında genellikle proteinüri düzelir (1, 14).

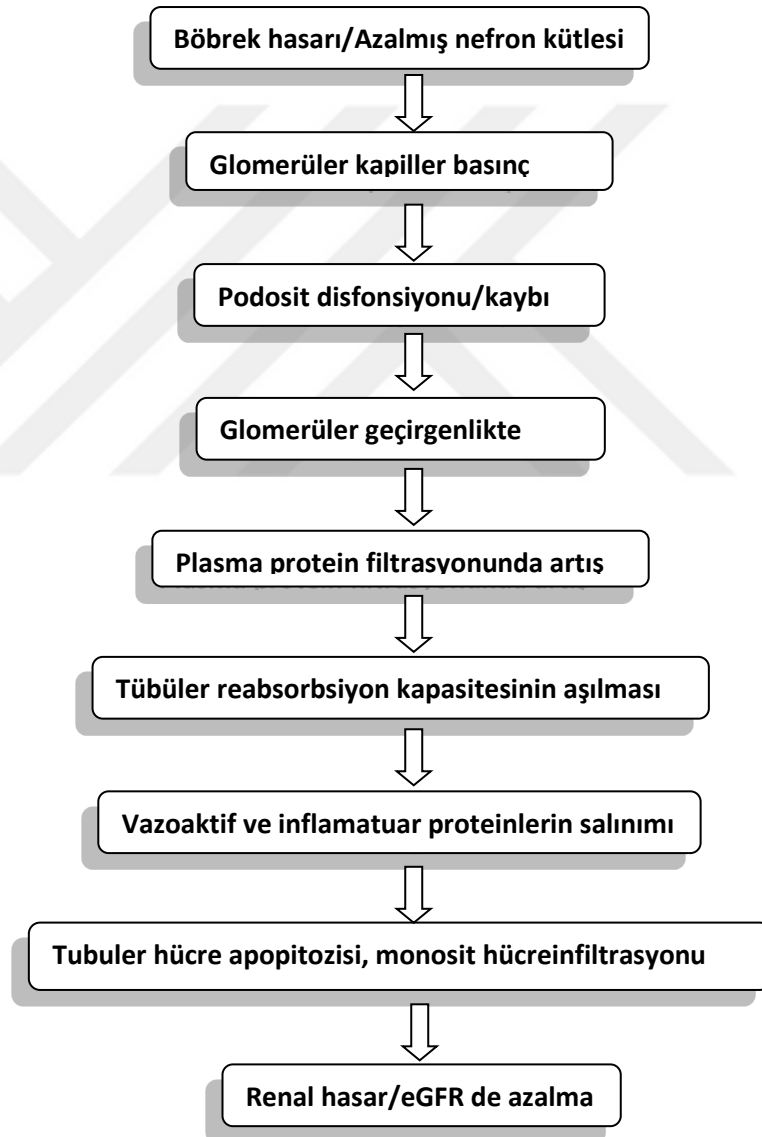
2.1.4. Proteinüride Renal Hasar Mekanizmaları

Böbrek hasarının KBH'ya ilerleme mekanizmasını gösteren çalışmalarda altta yatan sebep ne olursa olsun nefron kitlesinde azalma sonucu kalanlar glomerüller hipertrofiye uğrar. Glomerüller hidrostatik basınç artar ve kalan glomerüllerde daha fazla ultrafiltratın oluşmasına neden olur. Artan basıncın fiziksel etkisi ile endotel hasarı olur ve stres etkisi ile inflamasyona sebep olur. Başlangıçta nefron kaybının fonksiyonel sonuçlarını en aza indirmeye çalışan bu mekanizma, ilerleyen dönemlerde sağ kalan nefronların da hasarlanmasına neden olur. Sonuç olarak filtrasyonun bozulmasına ve proteinler gibi daha büyük moleküllerin idrara geçmesine sebep olur. Proteinüri bu mekanizmanın başlangıcı veya devam eden hasarın sebebi olabilir (27).

Proteinürinin renal hasar oluşturmada birden fazla mekanizma ile açıklanmıştır (Şekil 1). Proteinürinin renal hasara neden olabileceği varsayılan mekanizmalar aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır:

- Proteinüri proksimal tübül hücrelerinden MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) ve RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) gibi kemokinlerin sentezlenmesi 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. Bu ürünler tübüllerden protein geri emilimini inhibe ederek tübülointerstisyel hasara neden olur, sonuçta bir kısır döngü gibi çalışarak idrar protein atılımını artırır. Vazokonstriktör moleküllerin salınması iskemik tübüler hasara neden olabilir (19, 26).
- Distal nefron boyunca mevcut protein kitleleri idrar akımını azaltıp tübülointerstisyel hasarı artırabilir (3, 26).

- Aşırı protein geri Emilimi proksimal hücre fonksiyonunu bozarak lizozomal enzimlerin ortaya çıkmasına yol açar. Lizozomal enzimlerin tübüllerin sitoplazmasına salınması tübüler hasara neden olabilir.
- Lipoproteinlerin filtrasyonu ve proksimal tübüller tarafından absorpsiyonu hücre hasarına neden olan inflamatuvar yolları aktive edebilir (4).
- Tübüler ultrafiltrata süzülen ve protein yapıdaki transferrine bağlanan demir, doğrudan toksik olabilir veya reaktif oksijen metabolitlerinin sentezine bağlı olarak dolaylı etkilerle toksite oluşturabilir (4).



Şekil 1. Proteinüride Renal Hasar Mekanizmaları

Kronik glomerüler hastalığa bağlı yüksek derecede proteinüriye sahip hastaların, düşük derecede proteinürisi olan veya proteinürisi olmayan hastalara göre kronik böbrek yetmezliği geliştirme olasılığı daha yüksektir (26).

Proteinüri; tübüler kemokin ekspresyonunun indüksiyonu, interstisyumda inflamatuvar hücre infiltrasyonuna yol açan kompleman aktivasyonu, kemoatraktanların salınımı, Nuclear Factor kappa B (NF- κ B,) aktivasyonu ve fibroenez gibi mekanizmalar ile böbrek hastalığının son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesini hızlandırabilir (26).

2.1.5. İdrarda Protein Ölçüm yöntemleri

İdrar protein atılımını göstermek için en çok kullanılan yöntemler dipstick yöntemi ve sülfosalisilik asit testleridir. Bu testler semikantitatif ölçüm yapmaktadırlar, sadece protein konsantrasyonunu gösterirler protein miktarını belirlemek için kullanılmazlar. Seyreltik veya ileri derecede konsantre idrar bu testlerin sonucunu etkileyebilir (15).

2.1.5.1. Semikantitatif Yöntemler

a- Dipstick Yöntemi

Dipstick yönteminde idrardaki albümin konsantrasyonu gösterilir. Bakılan idrardaki albümin konsantrasyonuna göre albümin ve tetrabromofenol mavisi arasındaki kolorimetrik reaksiyon yoluyla yeşilin değişik tonlarında renk değişikliği olur. En açık renkten koyu renge göre albümin miktarı tahminen belirlenir (6, 14).

- Negatif
- Eser= 15 ile 30 mg/dL arası
- 1+ = 30 ile 100 mg/dL arası
- 2+ = 100 ile 300 mg/dL arası
- 3+ = 300 ile 1000 mg/dL arası
- 4+ = > 1000 mg/dL

Dipstick yönteminde yanlış protein pozitifliğine neden olan birkaç durum mevcuttur. İyotlu radyokontrast ajan kullanımı sonrası, yüksek alkali idrar (pH >8), makroskopik hematüri varlığı, test öncesi antiseptik (klorheksidin, benzalkonyum)

kullanımı dipstick yöntemi ile bakılan idrarda yanlış pozitif protein saptanmasına yol açabilir (15, 28, 29). Asidik idrar (pH<4,5), seyreltik idrar veya albümin dışı protein atılımlarında yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir (5).

Bu test ile albümin dışındaki proteinler gösterilemez, bu nedenle pozitif bir dipstick yöntemi genellikle glomerüler patolojiyi gösterir (6, 14).

b- Sülfosalisilik Asit Test

Sülfosalisilik asit testi, sadece albümini saptayan dipstick testinin aksine idrardaki bütün proteinleri tespit edebilir ve 5-10 mg/dL proteinüri hassasiyetinde saptar. Düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin saptanmasında özellikle yararlıdır (3, 14).

Sülfosalisilik asit testi için idrar santrifüj edilir ve süpernatant kısımdan alınan 10 ml idrar üzerine %20'lik sülfosalisilik asit çözeltisinden 6 damla karıştırılması ile elde edilen çözeltinin bulanıklığına göre yaklaşık protein konsantrasyonları tahmin edilir (14):

- 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+ = içinden yoğun siyah çizgilerin görülemeyeceği ince çökelti içeren yoğun beyaz bulutlanma (150-350 mg/dL)
- 4+ = yoğun çökelti (> 500 mg/dL)

Sülfosalisilik asit testinde de yanlış pozitif sonuçlar olabilir. İyotlu radyokontrast ajan kullanımı sonrası, makroskopik hematüri, penisilin ve sülfizoksazol kullanımı sonrası yanlış pozitiflik meydana gelebilir (14).

2.1.5.2. Kantitatif Yöntemler

Semikantitatif yöntemle persistan proteinüri saptanan hastalarda proteinüri miktarı kantitatif yöntemlerle belirlenir. Proteinüri derecesinin saptanmasının klinik olarak önemli olduğu durumlar vardır. Glomerüler hastalıklarda proteinüri derecesi

hastalığın şiddeti ile ilgilidir. Proteinüri miktarı bu hastalıklarda tedaviye yanıtı izlemek için takip edilir. Böbrek yetmezliklerinde progresyonu izlemek amaçlı protein atılımı takip edilir (14, 15).

a- Spot İdrar Örneği

Kantitatif testlerden birisi de tercihen sabah ilk idrar örneğinde bakılan spot idrar protein konsantrasyonunun (mg/dL) spot idrar kreatinin konsantrasyonuna (mg/dL) oranıdır. Spot idrarda protein/kreatinin oranının 2 yaş altında $<0,5\text{mg/mg}$ düzeyinin altında, 2 yaş üstü çocuklarda ve erişkinlerde $<0,2\text{mg/mg}$ düzeyinin altında olması normal olarak kabul edilir. Bu oranın $>2\text{mg/mg}$ üzerinde olması ise nefrotik düzeyde proteinüriyi gösterir (5).

Bu yöntem pratikliği ve güvenilirliği nedeni ile çoğu durumda 24 saatlik idrar toplanmanın yerini almıştır. Yapılan çalışmalar böbrek hastalığı olan çocuklarda ve sağlıklı çocuklarda protein/kreatinin oranının 24 saatlik idrar protein atılımı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (13).

Spot idrar protein/kreatinin oranı yöntemi ile çok seyreltik idrar durumlarında protein atılımı normalden yüksek ölçülebilir, aksi durumda ileri derecede konsantre idrarlar da yapılan ölçüm protein atılımını olduğundan düşük gösterebilir (30).

b- 24 Saatlik İdrarda Protein Atılımı

Proteinüri ölçüm yöntemleri arasında altın standarttır. Dipstick yöntemi, spot idrar protein/kreatinin oranı hesaplanması gibi yöntemler 24 saatlik protein miktarını tahmin etmeye yönelik bilgiler verir (13). Semikantitatif yöntemler ile persistan proteinüri tanısı alan hastaların protein atılımları 24 saatlik protein atılımı ile doğrulanmalıdır (5, 13).

Normal sağlıklı çocuklarda idrarda 24 saatlik protein atılımı $100\text{ mg/m}^2/\text{gün}$ veya 150 mg/gün altındadır. Yenidoğanlarda bu sınır $300\text{ mg/m}^2/\text{gün}$ düzeyine kadar çekilebilir. Daha spesifik olarak $<4\text{ mg/m}^2/\text{saat}$ altındaki değerler normal, $4\text{-}40\text{ mg/m}^2/\text{saat}$ anormal protein atılımı, $>40\text{ mg/m}^2/\text{saat}$ üzeri ise nefrotik düzeyde protein atılımı olarak belirlenmiştir (5).

2.1.5.3. Spesifik Protein Ölçümü

Spot idrar örneği ve 24 saatlik protein atılımı ölçümü yöntemleri total protein atılımını göstermeye yönelik testlerdir. Tübüler proteinüri ve glomerüler selektiviteyi değerlendirmek için bazı proteinlerin tek başına ölçülmesi gereklidir. Protein ölçüm teknikleri arasında kromatografik yöntem, elektroforetik yöntem ve immünassay yöntemleri sayılabilir. Güvenilirliği ve duyarlılığı sebebi ile immünassay yöntemi öncelikle tercih edilir (31).

Diyabetik hastalarda nefropati tayini için mikro albüminüri değerlendirilmesi önemlidir. İdrarda albümin semi kantitatif yöntemlerle de saptanabilir fakat düşük konsantrasyonda albüminüriyi göstermek için immünotürbidimetrik veya nefelometrik yöntemler gibi immünassay yöntemleri tercih edilir (32).

Çeşitli sebeplerle oluşan tübüler hasarın değerlendirilmesinde idrarda düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin ölçümü en yaygın yaklaşımdır. Çoğunlukla tübüler protein ölçmek için immünotürbidimetrik veya immüno nefelometrik yöntemler duyarlıdır ve tercih edilir. Bu proteinlere örnek olarak alfa-1-mikroglobulin, retinol-binding protein verilebilir. Beta 2-mikroglobulin asidik ortamda yıkılma eğilimindedir ve idrara düşük miktarda atılır bu nedenle ölçümü için daha sensitif olan immünassay yöntemler gerekir. Multiple myelomada görülen Bence Jones proteinürisi, monositik lösemilerde görülen lizozimüri ve çeşitli hemolitik durumlarda görülen miyoglobininüri de immünassay yöntemlerle değerlendirilir (32).

2.1.6. Etiyoloji

Proteinüriler geçici, ortostatik ve persistan olarak sınıflandırılır (5, 33);

2.1.6.1. Geçici Proteinüri Nedenleri:

- Ateş
- Ağır egzersiz
- İdrar yolu enfeksiyonu
- Konjestif kalp yetmezliği
- Yakın zamanda geçirilmiş nöbet
- Stres
- Dehidrasyon
- Soğuk maruziyeti

- Epinefrin kullanımı sonrası

2.1.6.2.Ortostatik Proteinüri Nedenleri:

- Nutcracker sendromu

2.1.6.3.Persistan Proteinüri Nedenleri:

a) Glomerüler Proteinüri

Primer Glomerüler Hastalıklar:

- Minimal değişiklik hastalığı
- Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)
- Mezengial proliferatif glomerülonefrit
- Membranöz nefropati
- Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN)
- Konjenital nefrotik sendrom
- Primer amiloidoz

Sekonder Glomerüler Hastalıklar:

- IgA nefropatisi
- Henoch- Schönlein Purpura (HSP) nefriti
- Enfeksiyöz sebepler (streptokok, hepatit B ve C virüs, HIV, sifiliz, CMV)
- Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) nefriti
- Serum hastalığı
- Alport sendromu
- İnce bazal membran hastalığı
- Hemolitik üremik sendrom (HÜS)

Diğer:

- Hipertansiyon
- Diyabetik nefropati
- Orak hücreli nefropati
- Reflü nefropatisi
- Malignansiler

- Toksinler
- Preeklampsi

b) Tübüler Proteinüri

Genetik:

- Sistinozis
- Fankoni sendromu
- Lowe sendromu
- Wilson hastalığı
- Dent hastalığı
- Proksimal renal tubuler asidoz
- Galaktozemi
- Tirozinemi

Edinilmiş:

- Akut tübüler nekroz
- Toksinler (altın, kurşun, bakır ve cıva)
- İntertisyel nefrit (penisilin ve diğer antibiyotikler, nsaii, penisilamin)
- Pyelonefrit

c) Yapısal Böbrek Anomalileri

- Hidronefroz
- Kistik böbrek hastalıkları
- Renal displazi
- Unilateral böbrek agenezi
- Reflü nefropatisi

d) Diğer

- Taşma (overflow) proteinüri
 - Multiple miyeloma
 - Monoklonal gamopati
 - Makroglobulinemi

- Malign lenfoma
- Rabdomiyoliz
- Hemolitik trasfüzyon reaksiyonları
- Dissemine intravasküler koagülopati
- Lösemi
- Pankreatitteki

2.1.7. Proteinüriye Klinik Yaklaşım

Çocuklarda tek idrar örneğinde proteinüri saptanması sık görülen bir durumdur. Tekrarlayan idrar örneklerinde proteinürinin sebat etmesi daha az sıklıkla görülür. Bir hastada proteinüri saptandığında bunun ortostatik, geçici veya persistan olup olmadığını saptamak önemlidir (10).

Geçici ve ortostatik proteinüri, benign proteinüri olarak değerlendirilip genelde ileri tetkik ve tedavi gerektirmez. Persistan proteinüri altta yatan böbrek hastalığı olma durumu nedeni ile detaylı araştırma gerektirir.

Persistan proteinüri etiyolojisini belirlemek için detaylı öykü, fizik muayene ve bu bulgular eşliğinde gerekli tetkikler planlanmalıdır.

- Öykü

Hastanın öyküsünde öncelikle proteinüriye sebep olduğu bilinen bir hastalığı olup olmadığı (diyabetes mellitus, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, kanser gibi) araştırılmalıdır. Ailede polikistik böbrek hastalığı, proteinüri, hematüri, sağırılık, böbrek yetmezliği gibi genetik geçişli böbrek hastalığı düşündüren hastalıklar sorgulanmalıdır (5, 14).

Ateşli bir hastalık, yoğun egzersiz döneminde veya geçirilmiş bir nöbet sonrasında alınan idrar örneğinin sorgulanması geçici proteinürinin düşünülmesi açısından önemlidir (34).

Böbrek yetmezliği ve/veya glomerülonefrit semptomları (ödem, hematüri, poliüri, noktüri), sorgulanmalıdır. Böbrek tutulumu olan bağ dokusu hastalıkları açısından artrit, artralji, döküntü vb. bulgular ve tekrarlayan idrar yolu öyküsü olup olmadığı (reflü nefropatisi) mutlaka sorgulanmalıdır. Nonsteroid antiinflatuar

ilaçlar (nsaii) gibi proteinüri ile ilişkisi olan ilaç kullanımını veya toksik madde maruziyeti olup olmadığı araştırılmalıdır. Yakın zamanda geçirilmiş streptokokal enfeksiyon öyküsü poststreptokoksik glomerülonefrit düşündürür (1).

- Fizik Muayene

Proteinüri etiyolojisi araştırılırken hastanın tam fizik muayenesi yapılmalıdır. Ayrıca vital bulgular; boy, kilo, tansiyon, varsa önceki değerleri ile karşılaştırılmalı olarak büyüme eğrileri değerlendirilmelidir. Fizik bakıda ödem, solukluk, deri lezyonları veya iskelet deformiteleri olup olmadığını kontrol edilmelidir. İşitme ve görme bozuklukları için araştırma yapılmalıdır. Palpasyon ile abdominal hassasiyet, hepatosplenomegali ve ele gelen kitle olup olmadığı değerlendirilmelidir. Akciğerler ve kalbin oskültasyonun değerlendirilmesi ile pulmoner konjesyon ve anormal kardiyak ritimlerin varlığı saptanabilir (12).

Muayene ile KBH bulguları olan anemi, osteodistrofi, büyüme geriliği saptanabilir. Hipertansiyon böbrek hastalıkları açısından önemli bir muayene bulgusudur; proteinüri değerlendirilirken tansiyon mutlaka bakılmalıdır. Artmış juguler venöz dolgunluk, hepatamegali, ödem gibi bulgular nefritik sendrom veya böbrek yetmezliğinde sıvı yüküne işaret edebilir ve acil diürez gerektirebilir. Nefrotik sendrom açısından mutlaka generalize ödem, skrotal ödem, asit, plevral efüzyon gibi bulgulara yönelik değerlendirmeler yapılmalıdır. Ekstremitelerde purpurik döküntüler, eklem şişlikleri gibi bulgular HSP düşündürür. Sistemik bağ dokusu hastalıkları açısından ekstremit ve eklem muayenelerine dikkat edilmelidir. Ele gelen yan karın bölgesi kitleleri hidronefroz veya polikistik böbrek hastalığını düşündürebilir (1, 8).

2.1.8 Proteinürili Çocuk Hastaya Yaklaşım

Asemptomatik bir çocukta izole proteinüriyi değerlendirmek için adım adım bir yaklaşım önerilir. Bununla birlikte, başlangıçta çocuğun böbrek hastalığını düşündüren belirti ve semptomları varsa, ayrıntılı bir araştırmaya erken başlanmalıdır. Yine başlangıçta proteinüri yanında hematüri birlikteliği varsa böbrek hastalıkları açısından detaylı inceleme yapılmalıdır. Mikroskopik hematüri, proteinürik bir hastada glomerüler böbrek hastalığının en yaygın göstergesidir. Kalıcı hematüri ve

proteinürisi olan hastalarda yapılan biyopsilerde böbrek hastalıklarının çoğunluğunun glomerüler kaynaklı olduğu gösterilmiştir (1, 35).

Takipte negatifleşen proteinüri durumlarında daha güvenli bir yaklaşım tercih edilerek 3-6 ay sonra kontrol idrar örneği planlanabilir. İdrar ölçüm çubuğu ile bir hafta ara ile iki kez protein pozitif gelmesi durumunda, protein miktarını kantitatif olarak ölçmek gerekir.

Ortostatik proteinüri de sabah ilk idrarda protein ve idrar protein/kreatinin oranı bakılmalıdır. Gün içinde bakılan idrar proteininin pozitif olmasına rağmen sabah ilk idrar da protein yoksa ve protein/kreatinin oranı $<0,2$ mg/mg'ın altında ise ileri araştırma gerekmez ve yıllık kontrol önerilir.

Spot idrar protein/kreatinin $0,2$ mg/mg'dan fazlaysa, 24 saatlik protein toplama ile anlamlı proteinüri varlığının doğrulanması önerilir. Geçici ve ortostatik proteinüri hariç tutulduktan sonra, 24 saatlik idrardaki toplam protein atılımı yüksekse ileri tetkik yapılmalıdır (36). İleri tetkik olarak detaylı idrar ve kan analizi, görüntüleme ve gerekli durumlarda biyopsi yapılması önerilmektedir.

- İdrar Analizi

Persistan proteinürili hastalarda idrar tetkiki olarak öncelikle protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrar protein atılımı hesaplanmalıdır. Takibinde taze idrar numunesinin kan, hücre ve kristaller için mikroskopik incelenmesi gerekir. Özellikle infantil dönemde tekrarlayan ateş öyküsü olan hastalarda steril idrar kültürü alınmalıdır. Tübülointerstisyel böbrek hastalıklarında düşük moleküler ağırlıklı proteinüriden şüphelenildiğinde idrar protein elektroforezi düşünülmelidir. Eğer öyküden tübüler bozukluk düşünülüyorsa $\beta 2$ -mikroglobulin, $\alpha 1$ -mikroglobulin ve retinol bağlayıcı protein düzeyleri ölçülmesi tanıda yardımcı olabilir (1, 6, 20). Diyabetik çocuklarda idrarda mikroalbumin ölçülmesi diyabetik nefropatinin erken tanınması için önemli bir belirteçtir. Fakat çocuklarda albuminüri düzeyinin yaşa göre değişmesi nedeniyle, erişkinlerdeki gibi böbrek ve kardiyovasküler hastalık riski ile albuminüri arasındaki ilişki çocuklarda henüz tanımlanmamıştır (1, 26).

- Kan Analizi

Persistan proteinürili hastalarda böbrek fonksiyonunu gösteren serum üre, kreatinin ve elektrolit değerleri çalışılmalıdır. Kreatinin klirensi veya Schwartz formülü gibi bir formül ile hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) böbrek fonksiyonunu yansıtmada tek başına serum kreatininden daha doğru bir sonuç verir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma biyopsi için en önemli endikasyonlardan birisidir. Total kan sayımı mutlaka değerlendirilmelidir. Anemi kronik böbrek hastalıklarını düşündürür. Nefrotik sendromlarda trombositoz görülebilir, sitopeniler, kollajen doku hastalıklarından malignansilere kadar geniş bir tanı aralığını yansıtır. Serum total protein ve albümin değerleri de kontrol edilmelidir. Proteinürik hastaların çoğunda, nefrotik sendrom kliniği olmadıkça veya uzun bir süre ağır proteinüri olmadıkça düşük serum protein veya albümin düzeyi görülmez. Serum total kolesterol ve trigliserid düzeyleri nefrotik sendrom komponentleri içinde olması sebebi ile ayırıcı tanı için değerlendirilmelidir (1, 37, 38).

Kompleman yolağının bileşenlerinden olan C3 ve C4 düzeyleri glomerülonefrit tanısı için yol gösterebileceğinden değerlendirilmelidir. Sistemik lupus eritamatoziste C3 ve C4 düşük olarak ölçülürken, enfeksiyöz glomerülonefrit ve MPGN’de C3 düzeyi düşük saptanırken C4 düzeyi normaldir. Anti-nükleer antikorlar (ANA), anti-dsDNA antikorları, IgA seviyeleri, anti-streptolizin O titreleri (ASO), anti-DNAz B titreleri, anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA), hepatit B, hepatit C ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) serolojisi proteinüri etiyojisine katkıda bulunabileceğinden öykü ve fizik muayene ışığında şüphelenilen durumlarda değerlendirilmelidir. Genetik mutasyon taraması gerekli durumlarda yapılmalıdır (3, 20).

- Görüntüleme

Üriner sistem ultrasonografisi (USG), böbreklerin veya idrar yollarının anatomik anormalliklerini belirlemek için proteinürinin değerlendirilmesinde rutin olarak yapılır. Böbreklerin boyutlarındaki farklılık; KBY, altta yatan reflü nefropatisi veya böbrek displazisini akla getirebilir. Reflü nefropatisinden şüpheleniliyorsa, böbrek skarlarının varlığını göstermek için bir dimerkaptosüksinik asit (DMSA) renal kortikal sintigrafi taraması yararlıdır. Renkli renal doppler ultrasonografi hipertansif

börek hastalıkları ve ortostatik proteinüri tanısında yararlıdır. Ortostatik proteinüride aort ile üst mezenterik arter arasında sol renal venin sıkışması renkli renal doppler ultrasonografi ile gösterilerek Nutcracker sendromu tanısı konulabilir (12). USG bulgusu ile renal pelvis ve üreterlerde dilatasyon, hidronefroz gibi bulgular sonucu vezikoüreteral reflüden şüpheleniliyorsa voiding sistoüretrografi (VCUG) veya radyonüklid sistogram (RNC) tanıda yardımcı olabilir. Hipertansif hastalarda altta yatan renal arter stenozu olup olmadığı gösterilmelidir (12, 39).

- Böbrek Biyopsisi Endikasyonları

İzole proteinüri ile takipli çocuk hastada biyopsi kararı tartışmalıdır. Klinik uygulamada nefrotik sendrom ile takipli çocukların çoğunda biyopsi yapılmadan tedavi edilir, çünkü büyük çoğunluğunun tanısı steroide yanıtı minimal değişiklik hastalığıdır. Yine de yaşamın ilk yılında veya adölesan dönemde (>10-12 yıl) nefrotik sendrom gelişen hastalar ve minimal değişiklik hastalığını düşündürmeyen klinik, laboratuvar bulguları olan hastalar için böbrek biyopsisi düşünülmelidir (1, 3, 34).

İzole persistan proteinüri ile takipli hastalarda biyopsi kararı proteinüri miktarı ile de ilgilidir. Total protein miktarı 1gr/gün'den fazla ise veya protein/kreatinin oranı 0,5 mg/mg'dan fazla ise biyopsi düşünülmelidir (minimal değişiklik hastalığı düşündüren durumlar hariç) (40).

Protein atılımı 1 gr/gün'den az olmasına rağmen biyopsi yapılması gereken durumlar:

- İdrar incelemesinde proteinüriye ek anormallikler olması durumlarda biyopsi düşünülmelidir. Hematüri ve proteinüri birlikteliği bu duruma örnek olarak verilebilir (34).
- eGFR da düşüş gözlenmesi veya eGFR'nin 60 ml/dk /1.73 m² düzeyinden düşük olması durumlarında biyopsi yapılması gerekmektedir. İstisnası enfeksiyöz nedenlere bağlı akut glomerülonefritlerdir. Bu durumlarda eGFR bir ay içinde tekrar hesaplanmalı ve düşüklük sebat etmesi durumunda biyopsi düşünülmelidir. Üç aydan uzun süren C3 düzeyinde düşüklüğü biyopsi yapılmasını gerektirir. Laboratuvar veya klinik olarak vaskülit (SLE, HSP,

ANCA pozitif vaskülit vs.) kanıtının olması durumlarında da biyopsi yapılmalıdır (1, 34).

2.1.9. Kronik Böbrek Yetmezliği Progresyonu için Risk Belirteci Olarak Proteinüri

Proteinüri, KBH ile ilişkili önemli bir biyolojik belirteçtir ve altta yatan glomerüler hastalık veya renal tübüler disfonksiyonun bir göstergesidir. Erişkin ve çocuk çalışmaları göstermiştir ki yüksek proteinüri düzeyleri altta yatan sebepten bağımsız böbrek hastalıklarının, SDBH'ya ilerlemesini gösteren önemli bir risk faktörüdür (41).

Yapılan bir çalışmada kronik böbrek hastalığının nedenine bakılmaksızın eGFR seviyesi düştükçe proteinürinin arttığı gösterilmiştir. Aralıklı proteinüri takibi çocuklarda ilerleyici böbrek hastalığı progresyonu değerlendirmek için faydalı bulunmuş ve önerilmiştir (42).

Warady ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başlangıçta yüksek protein/kreatinin oranı olan konjenital renal hipodisplazili hastalarda eGFR' de daha hızlı düşüş ve KBH'ya ilerleme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Proteinüri tespit edilen çocuklarda altta yatan sebepten bağımsız olarak, başlangıçta yüksek proteinüri seviyeleri olanların daha düşük seviyede olanlara oranla KBH'ya ilerleme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (41).

Erişkin çalışmalarında ve KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kılavuzunda KBH risk faktörü ve progresyon belirteci olarak albüminüri takibi tercih edilmektedir. Yapılan bir çalışmada 6-19 yaş arası sağlıklı çocukların idrar albümin konsantrasyonu 30 mg/gün' ün üstünde gösterilmiştir. Bu nedenle KDIGO kılavuzunda erişkinlerin aksine çocuklarda KBH risk faktörü ve progresyon belirteci olarak total idrar proteini takibi önerilmektedir (43).

Böbrek hastalığının, SDBH'ya ilerlemesi; uygun tedavi ile proteinüri düzeyinin azaltılması sonucu yavaşlatılabilir. Proteinürinin uygun seviyelerde tutulması kronik böbrek yetmezliğinde tedavi hedefi olarak kullanılmaktadır (42).

2.1.10. Non-nefrotik Proteinüride Tedavi Seçenekleri

Persistan proteinürinin kendisi de böbrek hasarına yol açması nedeni ile mümkün olduğunca önlenmelidir. Proteinüri tedavilerinde öncelikle proteinüri etiyojisi araştırılıp, nedene yönelik tedavi planlanabilir. Proteinüri tedavisi diyet önerileri ve anti-proteinürik ilaç kullanımını içermektedir.

- **Diyette Protein Kısıtlanması**

Kronik böbrek hastalığı olan yetişkinlerde böbrek fonksiyonunu stabilize etmek için diyetle protein kısıtlaması önerilir. Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada KBH olan 250 çocuk hastada diyetle protein kısıtlaması yapılan ve yapılmayan olarak iki grup belirlenmiş ve iki yıllık takip sonucunda her iki grup arasında proteinüri atılımı arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir ($p: 0,98$). Yine aynı çalışmada her iki grup arasında son dönem böbrek yetmezliğine progresyonu değerlendirmek için kreatinin klirens takibi yapılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p: 0,63$) (44). Kronik böbrek hastalıkları takibi için oluşturulan KDIGO rehberinde erişkin kronik böbrek hastalarına diyetle protein kısıtlaması önerilmesine rağmen, çocuk hastalarda önerilen günlük protein alımını desteklemekte ve kısıtlama önermemektedir (43). Çocuklar için yapılan çalışmalarda fikir birliği sağlanamasa da aşırı protein alımı nefrotik sendromlu hastalarda proteinüriyi artırabilir ancak serum albümin düzeyinin artmasına da önemli bir katkı sağlamaz. Bu nedenle proteinürik çocuk hastalarda ciddi bir kısıtlama olmaksızın yeterli büyüme gelişme için önerilen günlük diyet ile alınması gereken proteini almaları ve alması gerekenden fazla proteinden kaçınmaları önerilir (1).

- **Anti-Proteinürik Etkili İlaçlar**

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) gibi ajanların, idrar protein atılımını azaltma gibi faydalı etkileri vardır. Bu etki intraglomerüler basınçtaki azalma ve anjiyotensin II'nin fibrozis yapıcı etkisinin baskılanması ile sağlanır. Diyabetik veya non-diyabetik böbrek hastalığı olan hastalarda daha düşük sistolik kan basınçları elde edildiğinde proteinüri ve SDBH'ya ilerleme hızlarının azaldığı gösterilmiştir (1). Webb ve arkadaşlarının yaptığı 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 protein/kreatinin oranları takip edilmiş; çalışma sonunda losartan kullananların protein/kreatinin oranında başlangıca göre % 30,01 ve enalapril kullananlarda % 40,45 oranında düşüş saptanmıştır (45).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) kullanımının normal kan basıncına sahip böbrek hastalığı olan hastalarda da proteinüriyi azaltabildiği gösterilmiştir (45).

Chandar ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da proteinürik böbrek hastalığı olan çocuklarda renin-anjiyotensin-aldesteron-sistem (RAAS) blokerlerinin kullanılması ile proteinüride azalma olduğu gösterilmiştir. ACEİ ve ARB'nin birlikte kullanılmasının monoterapiye göre proteinüri düzeyini azaltma da daha etkili olduğu gösterilmiştir. İkili tedavide her iki ilaç için düşük dozların kullanılması ile yan etkilerin de daha az görülmüştür (46). Bu bulguların desteklendiği çalışmalar günümüzde giderek artmaktadır (45, 47).

Diğer antihipertansif ilaçların protein atılımı üzerinde değişken etkileri vardır. Bu ilaçlar protein atılımını daha da azaltmak için RAAS inhibitörleri ile birlikte kullanılabilir. Diltiazem ve verapamil gibi non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri, proteinürili hastalarda önemli antiproteinürik etkilere sahiptir. Fakat dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin (amlodipin, nifedipin vs.) proteinüri üzerine etkisi değişkendir. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (spironolakton), bir ACE inhibitörüne veya ARB' ne eklendiğinde protein atılımını daha da azaltır. Bu ilaçların proteinürili çocuk hastalar üzerindeki etkilerini gösteren kısıtlı çalışmalar mevcuttur (48-50).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 01.01.2005 ile 01.01.2020 tarihleri arasında Çocuk Nefroloji polikliniğinde 'izole proteinüri' tanısı ile değerlendirilen 0-18 yaş arası hastaların demografik verileri, tıbbi öyküleri, etiyolojik faktörleri, laboratuvar verileri, radyolojik bulguları ve uygulanan tedavileri değerlendirilmiştir.

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 578 hasta dosyası incelenmiştir.

Çalışmaya dâhil olma kriterleri:

- Hastanemiz çocuk nefroloji kliniğine izole proteinüri bulgusu ile başvuran 0-18 yaş arası hastalar

Çalışmaya alınmama kriterleri

- İlk başvuruda proteinüriye ek olarak nefrotik sendrom, KBH, HÜS gibi böbrek tutulumu seyredilen hastalıkları düşündürecek klinik bulgular (ödem, peteşi, döküntü, anemi vs. gibi) ile başvuran hastalar
- Takibinde proteinüri bulgusu görülebilen hastalık (diabetes mellitus, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), çocukluk çağı vaskülitleri vs. gibi) tanısı olan hastalar
- Başvuruda böbrek fonksiyon testleri yaş grubuna göre normal aralıkta olmayan hastalar
- Başvuruda hipoalbünemi (albümin <3,5gr/dL) saptanan hastalar
- Retrospektif incelenecek olan dosya verileri yetersiz olan hastalar

Dosyası incelenen 578 hastadan 379 tanesi belirtilen kriterlere uymadığı için araştırmaya dâhil edilmemiştir.

3.2. Hasta Verilerinin Toplanması

Hastaların başvuru yaşı, takip süresi, boy, kilo, iki yaşından küçük hastalar için boya göre ağırlık, iki yaşından büyük hastalar için vücut kitle indeksi, kan basıncı, aile öyküsü, komorbidite, ilaç kullanımı ve başvuru sırasındaki şikâyetleri hasta dosyalarından elde edilerek her hasta için hazırlanmış formlara kaydedilmiştir. Hastaların takip süresi için başvuru tarihi ile son poliklinik takibi arasındaki süre hesaplanmış ve gün olarak sunulmuştur. İlk başvuruda idrar kültürü, idrar beta 2 mikroglobülin değeri, serum lipit paneli, ANA, Anti-dsDNA, C3, C4, c-ANCA, p-ANCA, ASO, üriner sistem USG, renkli renal doppler USG, DMSA renal kortikal sintigrafi; ilk ve son başvuruda tam idrar tetkiki, serum albümin düzeyi, serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri, spot idrarda ve/veya 24 saatlik idrarda protein atılımları hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Biyopsi yapılan hastalar için biyopsi materyalinin patolojik verileri, başlanılan tedavi, tedavi süresi, proteinüri süresi not edilmiştir. Bütün veriler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bilgisayar veri tabanından elde edilmiştir.

Proteinüri plazma proteinlerinin idrar ile kaybı olarak, izole proteinüri hastanın başvurusu sırasında idrarda anormal protein atılımı haricinde klinik ve laboratuvar olarak böbrek hastalığını düşündürecek başka anormal bir bulgusunun olmaması olarak tanımlanmaktadır ve hastalar bu tanımlara göre seçilmiştir (1).

Hastalarda proteinüri ilk ve son başvuruda 24 saatlik protein atılımı, spot idrar protein/kreatinin oranı, dipstick yöntemi ve sülfosalisilik asit yöntemi ile protein atılımları değerlendirilmiştir. 24 saatlik protein atılımı bütün hastalarda $\text{mg}/\text{m}^2/\text{sa}$ birimi ile hesaplanmış ve $<4\text{mg}/\text{m}^2/\text{sa}$ olanlar fizyolojik düzeyde protein atılımı, $4-40\text{mg}/\text{m}^2/\text{sa}$ arasında olanlar non-nefrotik proteinüri, $>40\text{mg}/\text{m}^2/\text{sa}$ olanlar nefrotik proteinüri olarak tanımlanmıştır (5). Spot idrarda protein/kreatinin oranları $<0,2\text{mg}/\text{mg}$ altında olanlar fizyolojik düzeyde protein atılımı, $0,2-2\text{mg}/\text{mg}$ arasında olanlar non-nefrotik proteinüri, $>2\text{mg}/\text{mg}$ olan hastalar nefrotik proteinüri olarak

gruplandırılmıştır (5). Dipstick yöntemi ve sülfosalisilik asit yöntemi ile bakılan protein atılımları negatif, eser, 1+, 2+, 3+, 4+ olarak gruplandırılmıştır (5).

Hastaların serum albümin (alb), kreatinin (kre), kan üre azotu (BUN), eGFR, lipit paneli, ANA, Anti-dsDNA, C3, C4, c-ANCA, p-ANCA, ASO, beta 2 mikroglobulin değerleri yaşa ve laboratuvar referans verilerine göre değerlendirilmiştir (51). Hasta yaş grupları başvuru yaşlarına göre <6 yaş (okul öncesi), 6-13 yaş (okul çağı) ve >13yaş (adölesan) olarak ayrıldı.

Hipertansiyon sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının, en az üç ayrı zamanda yaş, cinsiyet ve boya göre ≥ 95 . persentil üstünde olması olarak tanımlandı. Hastaların yaş, cinsiyet ve boya göre kan basıncı değerleri referans tabloya göre değerlendirilip persentil aralığı belirlendi ve >95 persentil üstünde olanlar hipertansif olarak kabul edildi (52).

Vücut kitle indeksinde cinsiyete göre >95 persentil üstünde olanlar Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından belirtilen referans tabloya göre değerlendirilip obez sınıfına dâhil edildi (53).

Hastaların eGFR'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 (54).

Hastalarda eGFR değerlendirilirken KDIGO 2012 rehberi kullanıldı ve eGFR değeri $>90 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ normal (evre 1), $60-89 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ arasında hafif (evre 2), $30-59 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ arası orta (evre 3), $15-29 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ arası ağır (evre 4) ve $<15 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olması son dönem (evre 5) böbrek yetersizliği olarak tanımlandı (55). Kreatinin değeri yaşa göre ve/veya eGFR'ları normal aralıkta olanlar çalışmaya dâhil edildi.

3.3. Biyokimyasal Analiz

Hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarında yapılan biyokimyasal tetkikler Beckman Coulter AU5800 cihazında çalışıldı. Albümin bromocresolpurple (BCP) yöntemi, kreatinin jaffe yöntemi ve BUN enzimatik kondaktivite yöntemi ile çalışıldı. Kantitatif spot idrar proteini ve 24 saatlik idrar proteini Pyrogallol kırmızısı yöntemi ile çalışıldı. ASO, C3, C4 ise BNII Simens cihazında nefelometrik yöntem ile çalışıldı.

Hastanemiz laboratuvarında çalışılmayan ANA, Anti-dsDNA, c-ANCA, p-ANCA, beta 2 mikroglobulin tetkikleri anlaşmalı dış laboratuvarlarda çalışıldı. Tam idrar tetkiki (TİT) idrar proteini dipstick testi ile tetrabromfenol blue yöntemi ile değerlendirildi. İkinci bir yöntem olarak TİT idrar proteini sülfosalisilik asit yöntemi ile hastanemiz nefroloji laboratuvarında değerlendirildi.

3.4. Görüntüleme

Hastalarımızın DMSA renal kortikal sintigrafileri çift başlıklı GE Infinia Gamma Camera cihazı ile yapıldı ve hastanemiz nükleer tıp uzmanları tarafından değerlendirildi. Ultrasonografik görüntülemeler Philips İU22 ultrasonografi cihazı ile hastanemiz radyoloji uzmanları tarafından yapıldı.

3.5. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizlerin tümü IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics 20.0 paket programı kullanıldı. Değişkenlerin tanımlayıcı analizleri yapılmış, ortalamalar standart sapma ile ortanca değerler 25 ve 75. persentil değerleri ile sunuldu. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. Verilerin kategorik değişkenlerle karşılaştırılmasında normal dağılım olan değişkenlerde Student's t-test, normal dağılım olmaması halinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı ölçüm tipi değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi için p değerinin 0,05'ten küçük olması kabul edildi.

3.6. Etik Kurul

Çalışmamızın etik kurul onayı 02.12.2020 tarihinde Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma 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 01.01.2005 ile 01.01.2020 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Nefroloji polikliniğinde izole proteinüri tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arası 199 hasta dâhil edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların %58,3'ü kız, %41,7'si erkek idi. Hastaların başvuruda ortalama yaşı $10,34 \pm 4,21$ yıl (en küçük 1 ay, en büyük 17 yıl) iken; kızlarda ortalama yaş $10,49 \pm 0,38$ yıl (en küçük 4 ay, en büyük 16 yıl), erkeklerde ortalama yaş $10,13 \pm 0,48$ yıl (en küçük 1 ay, en büyük 17 yıl) idi. Başvuru ortalama boy $144,70 \pm 23,98$ cm, ortalama ağırlık $38,07 \pm 16,01$ kg idi.

Hastaların obezite durumunu belirlemek için iki yaş üstü hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Hastaların 11 (%5,5)'i obez, 169 (%84,9)'u normal olarak değerlendirilirken, 19 (%9,5) hastanın VKİ başvuru verisi eksikliği nedeniyle hesaplanamadı (**Tablo 1**). Başvuruda 2 yaş altında 8 hasta vardı ve bu hastaların başvuru kiloları yaşa göre normal persentil aralığındaydı (10-95p).

Tablo 1: Hastaların sosyodemografik özellikleri

Değişkenler	Sayı (N) (%)
Cinsiyet	
Erkek	83 (41,7)
Kız	116 (58,3)
Yaş	
Ortalama±Standart Sapma	$10,34 \pm 4,21$
Min-Max	0-17
Erkek	
Ortalama±Standart Sapma	$10,13 \pm 0,48$
Min-Max	0-17
Kız	
Ortalama±Standart Sapma	$10,49 \pm 0,38$
Min-Max	0-16
Ağırlık (kg)	
Ortalama±Standart Sapma	$38,07 \pm 16,01$
Min-Max	3,1-70,0
Boy (cm)	
Ortalama±Standart Sapma	$144,70 \pm 23,98$
Min-Max	64,0-183,0
VKİ	
Ortalama±Standart Sapma	$17,66 \pm 3,33$
Min-Max	10,8-29,1

Araştırmaya dâhil edilen hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde en sık 59 (%29,6) hastada rastlantısal olarak proteinüri fark edilmişti. Bunu sırasıyla karın ağrısı (%24,1), üriner sistem şikâyetleri (%15,1), bulantı-kusma (%10,1), üst solunum yolu enfeksiyonu (%9,5) ve ateş (%5,5) takip etti (**Tablo 2**). Üriner sistem şikâyetleri içerisinde idrar yolu enfeksiyonu, enürezis, sık idrara çıkma ve yan ağrısı dâhil edildi. Non spesifik karın ağrısı, göğüs ağrısı, bacak ağrısı ve bel ağrısı şikâyetleri olan hastalar diğerleri grubuna dâhil edilerek değerlendirildi.

Hastaların aile öyküleri değerlendirildiğinde 34 (%17,1) hastanın ebeveynleri arasında akrabalık varken, 149 (%74,9)'unda akrabalık yoktu ve 16 (%8)'sında veriye ulaşamadı. Aile öyküleri değerlendirildiğinde 59 (%29) hastanın ailesinde böbrek hastalığı öyküsü vardı (**Tablo 2**). Bunların çoğunluğu nefrokalsinozis, KBH, hipertansiyon ve AAA idi. Diğer nadir görülen nedenler HÜS, nefrotik sendrom, polikistik böbrek, Behçet hastalığı, izole proteinüri, Alport sendromu, böbrek kanseri, nefrektomi ve renal tübüler asidozdu.

Başvuruda ilaç kullanım öyküsü sorgulandığında 16 (%8) hastanın rutin kullandığı ilaçlar mevcuttu. Bu ilaçlar antiepileptikler, desmopressin, metoprolol, asiklovir, deposilin, budesonide inhaler, levotiroksin idi. Hastaların komorbiditeleri değerlendirildiğinde 44 (%22,1) hastada ek hastalık mevcuttu. Bunlar; epilepsi, enürezis, boy kısalığı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, hiperfenilalaninemi, Wilson hastalığı, Wolf Parkinson White sendromu, prematürite, obezite, astım, kabızlık, reflü, splenomegali, duodonal atrezi ve invajinasyon idi (**Tablo 2**).

Tablo 2: Hastaların özgeçmiş özellikleri

Değişkenler	Sayı (N) (%)	
Başvuru öyküsü		
Ateş	11	(5,5)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	19	(9,5)
Bulantı/kusma	20	(10,1)
Üriner sistem şikâyeti	30	(15,1)
Karın ağrısı	48	(24,1)
Rastlantısal	59	(29,6)
Diğer	15	(7,5)
Aile hikâyesi		
Yok	135	(67,8)
Var	59	(29,7)
Bilinmiyor	5	(2,5)
Nefrokalsinozis	26	(13,1)
KBH	18	(9,0)
HT	7	(3,5)
AAA	6	(3,0)
Akrabalık		
Yok	149	(74,9)
Var	34	(17,1)
Bilinmiyor	16	(8,0)
Komorbidite		
Yok	163	(81,9)
Var	36	(18,0)
Tanı öncesi ilaç kullanımı		
Yok	183	(92,0)
Var	16	(8,0)

*Bazı hastaların birden fazla başvuru şikâyeti vardı.

Araştırmaya dâhil edilen hastaların başvuruda bakılan sistolik kan basıncı ortalaması $100,6 \pm 13,0$ mm/Hg, diastolik kan basıncı ortalaması $63,2 \pm 8,9$ mm/Hg idi. Daha önceden hipertansiyon tanısı almamış olmasına rağmen başvuruda hipertansiyonu olan 16 (%8,2) hasta vardı (**Tablo 3**).

Hastaların ortalama albümin değeri $4,36 \pm 0,37$ gr/dL idi. Tüm hastaların başvuru albümin değeri $>3,5$ gr/dL üstünde ve normal aralıktaydı. Başvuruda bakılan kreatinin ortalaması $0,62 \pm 0,14$ mg/dL idi. Hastaların yaşına göre kreatinin değerleri 34 (%18) hastada yüksek olarak saptandı. Bu hastaların eGFR'ları normal aralıkta olması nedeni ile çalışmaya dâhil edildi (**Tablo 3**).

Tablo 3: Hastaların başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları

Değişkenler	N (%)
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	
Ortalama±Standart Sapma	100,6±13,0
Min-Max	80-140
Diastolik Kan Basıncı (mm/Hg)	
Ortalama±Standart Sapma	63,2±8,9
Min-Max	40-100
Hipertansiyon (n=196)	
Yok	180 (91,8)
Var	16 (8,2)
eGFR (ml/dk/1.73m²) (n=170)	
Ortalama±Standart Sapma	137,6±23,6
Min-Max	90,0-226,5
Albümin (gr/dL) (n=186)	
Ortalama±Standart Sapma	4,36±0,37
Min-Max	3,5-5,2
Normal	186 (100,0)
Kreatinin (mg/dL) (n=188)	
Ortalama±Standart Sapma	0,62±0,14
Min-Max	0,32-1,00
Normal	154 (82,0)
Yüksek	34 (18,0)
BUN (mg/dL) (n=188)	
Ortalama±Standart Sapma	10,64±3,25
Min-Max	5,0-23,0
Normal	188 (100)

Araştırmaya dâhil edilen hastaların 92 tanesinin idrar kültürü bakıldı. Bakılan kültürlerin 88 (95,7)'inde üreme olmazken 4 (%4,3)'ünde *Escherichia coli* üremesi tespit edildi (**Tablo 4**).

Hastaların başvuruda idrar protein atılımları dipstick yöntemi, sülfosalisilik asit yöntemi, 24 saatlik idrar proteini, spot idrar protein/kreatinin oranı ile değerlendirildi. Başvuruda bakılan 24 saatlik proteinüri miktarı ortanca 10,9 mg/m²/sa (en düşük 1,1 mg/m²/sa, en yüksek 150 mg/m²/sa) olarak hesaplandı. Hastaların başvuru 24 saatlik proteinüri miktarı ve spot idrar protein/kreatinin oranı normal, nonnefrotik ve nefrotik olarak gruplandı. Hastalar proteinüri sürelerine göre <30 gün, 1-12 ay, >1yıl olarak gruplandırıldı. Ortanca proteinüri süresi 43 gün (en kısa 1 gün, en uzun 4016 gün) olarak değerlendirildi. Başvuru idrar tetkikleri ile ilgili veriler **Tablo 4**'te verilmiştir.

Tablo 4: Hastaların başvuru sırasında idrar bulguları

Değişkenler	N (%)	
İdrar Kültürü (n=92)		
Üreme yok	88	(95,7)
<i>Escherichia coli</i>	4	(4,3)
Dipstick Yöntemi (n=186)		
Negatif	24	(12,9)
Eser	8	(4,3)
+1	63	(33,9)
+2	55	(29,6)
+3 ve üzeri	36	(19,4)
Sülfosalisik Asit Test Yöntemi (n=194)		
Negatif	88	(45,4)
Eser	32	(16,5)
+1	43	(22,2)
+2	26	(13,4)
+3 ve üzeri	5	(2,6)
24 saatlik idrar protein miktarı (mg/m²/sa) (n=110)		
Ortalama±Standart Sapma	19,6±25,9	
Min-Max	1,1-150,0	
Ortanca	10,90	
25-75 persentil (interquartil range)	5,0-23,3 (18,3)	
Normal	19	(17,3)
Non-nefrotik proteinüri	79	(71,7)
Nefrotik proteinüri	12	(10,9)
Spot protein/kreatinin oranı (n=108)		
Ortalama±Standart Sapma	0,83±1,29	
Min-Max	0,01-8,60	
Ortanca	0,29	
25-75 persentil (interquartil range)	0,12-0,90 (0,78)	
Normal	60	(55,6)
Non-nefrotik proteinüri	36	(33,3)
Nefrotik proteinüri	12	(11,1)
Proteinüri süresi (gün)		
Ortalama±Standart Sapma	326,4±634,6	
Min-Max	1-4016	
Ortanca	43,0	
25-75 persentil (interquartil range)	1-365 (364)	
<30 gün	87	(43,7)
1-12 ay	69	(34,7)
>1 yıl	43	(21,6)

Araştırmaya dâhil edilen hastaların bir kısmında etiyolojiye yönelik lipit paneli, ANA, Anti-dsDNA, C3, C4, ASO, c-ANCA, p-ANCA, beta 2 mikroglobülin bakıldı. İki hastada ANA pozitifliği, bu hastalar geçici proteinüri ve hipertansiyon tanısı aldılar. Her iki hastada da 2 ay sonra ANA kontrolü yapıldığı ve ANA pozitifliğinin sebat etmekte olduğu görüldü. İki hastada C3 düşüktü, bu hastalardan biri C3

glomerülopati tanısı aldı. Diğer C3 düşüklüğü olan hasta izole persistan proteinüri tanısı ile takip edildi, bu hasta takiplerine devam etmemesi nedeni ile C3 düşüklüğünün sebat edip etmediği bilinmemektedir. Beta 2 mikroglobulin yüksekliği olan 3 hasta vardı, bu hastalar izole persistan proteinüri, dent hastalığı ve nutcracker sendromu tanısı ile takip edildi. Bu tetkiklerin detayları **Tablo 5'** te verildi.

Tablo 5: Hastaların laboratuvar bulguları

Değişken Tipi	N (%)	
Total kolesterol (n=22)		
Normal	15	(68,2)
Yüksek	7	(31,8)
LDL (n=21)		
Normal	15	(62,5)
Yüksek	6	(28,5)
Trigliserit (n=23)		
Normal	17	(73,9)
Yüksek	6	(26,1)
ANA (n=42)		
Negatif	40	(95,2)
Pozitif	2	(4,8)
Anti Ds DNA (n=41)		
Negatif	41	(100,0)
C3 (n=71)		
Düşük	2	(2,8)
Normal	69	(97,2)
C4 (n=71)		
Normal	71	(100)
ASO (n=28)		
Normal	16	(57,1)
Yüksek	12	(42,9)
c-ANCA (n=12)		
Negatif	12	(100,0)
p-ANCA (n=11)		
Negatif	11	(100,0)
Beta 2 mikroglobulin (n=15)		
Normal	12	(80,0)
Yüksek	3	(20,0)

Toplamda 180 hastaya üriner sistem USG uygulandı. Normal üriner sistem USG olan 135 (%75) hasta vardı. Hastaların %25'nde USG ile üriner sistemde çeşitli anormallikler saptandı. Bu anormallikler 27 hastada hidronefroz/üriner sistem anomalisi, 18 hastada böbrek parankimi eko artışı, 3 hastada böbrek kisti, 3 hastada nefrokalsinozis, 3 hastada mesane duvarında kalınlaşma, 3 hastada üriner sistem enfeksiyonu ve 1 hastada sürrenal adenom idi. Anormal USG bulguları içinde en sık saptananın hidronefroz (%14,9) olduğu görüldü (**Tablo 6**). Bazı hastaların birden fazla anormal USG sonucu mevcuttu; 8 hastada parankimal eko artışı ve hidronefroz, 3 hastada üriner sistem enfeksiyonu ve hidronefroz, 1 hastada da nefrokalsinozis ve hidronefroz bulgusu saptandı.

Hastaların 106'sına renkli renal doppler USG yapıldı, 34 (%32,1) hastada nutcracker sendromu tespit edildi. Toplam 58 hastaya DMSA renal kortikal sintigrafi uygulandı, 17 hastanın DMSA tutulumu azalmış olarak tespit edildi (**Tablo 6**).

Hastaların 14 (%7)'üne böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsi patolojilerinin 5 (%35,7)'i FSGS, 4 (%28,8)'ü MPGN, geri kalan 1'er taneleri C3 glomerülopati, kresentrik glomerülonefrit, minimal değişiklik hastalığı, C1q nefropatisi olarak değerlendirildi. 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 ortanca 72 gün (en kısa 7 gün, en uzun 3210 gün) olarak hesaplandı (**Tablo 6**).

Tablo 6: Hastaların ultrasonografi ve böbrek biyopsi sonuçları

Değişken Tipi	N (%)	
Üriner USG (n=180)		
Normal	135	(75,0)
Patolojik	45	(25,0)
Anormal USG		
Hidronefroz/Üriner sistem anomalisi	27	(14,9)
Parankimal eko artışı	18	(10,0)
Böbrek kisti	4	(2,2)
Nefrokalsinozis	3	(1,7)
Mesane kalınlaşması	3	(1,7)
Üriner sistem enfeksiyonu	3	(1,7)
Sürrenal adenom	1	(0,5)
Renal renkli Doppler USG (n=106)		
Normal	72	(67,9)
Nutcracker sendromu	34	(32,1)
DMSA renal kortikal sintigrafi (n=58)		
Normal	41	(70,7)
Patolojik	17	(29,3)
Biyopsi		
Yok	185	(93,0)
Var	14	(7,0)
FSGS	5	(35,7)
MPGN	4	(28,8)
C3 Glomerulopati	1	(7,1)
Kresentik Glomerulonefrit	1	(7,1)
Minimal değişiklik hastalığı	1	(7,1)
Normal Böbrek	1	(7,1)
C1q nefropatisi	1	(7,1)
Biyopsi yapılan hastaların biyopsi sırasında yaşı (n=12)		
Ortalama±Standart Sapma	10,75±3,75	
Min-Max	3-15	
Başvuru ile biyopsi arasında geçen süre (gün) (n=12)		
Ortalama±Standart Sapma (gün)	500,4±987,5	
Min-Max	7-3210	
Ortanca	72	
25-75 persentil (interquartil range)	32,5-344,5 (312)	

*Bazı hastaların birden fazla anormal USG sonucu mevcuttu.

Geçici proteinüri %36,7 ile en sık saptanan tanı idi, bunu sırasıyla izole persistan proteinüri (%17,1), nutcracker sendromu (%16,6), ortostatik proteinüri (%9,5), hidronefroz (%7,5) ve glomerülonefrit (%7) takip etmekteydi. Glomerülonefritler grubunda nefrotik sendrom, FSGS, MPGN, C3 glomerülopati, kresentrik glomerülonefrit, minimal değişiklik hastalığı, C1q nefropatisi mevcuttu. Diğer olarak gruplandırılan hastaların tanıları içinde hipertansiyon (7 hasta), böbrek agenezisi (2 hasta), böbrekte skar (3 hasta), ilaç nefrotoksitesi (2 hasta) ve ektopik böbrek (1 hasta) yer almaktaydı. İzole proteinüri saptanan hastaların takipte aldıkları tanıları, takip süreleri ve proteinüri süreleri **Tablo 7**'de belirtildi.

Tablo 7: İzole proteinüri saptanan hastaların tanıları

Tanı	N (%)
Geçici proteinüri	73 (36,7)
Takip süresi	
Ort±SS (min-max)	105,6±233,1 (1-1198)
Ortanca (25-75 persentil)	13,0 (1,0-87,0)
Proteinüri süresi	
Ort±SS (min-max)	12,8±44,8 (1-367)
Ortanca (25-75 persentil)	1,0 (1,0-7,0)
İzole persistan proteinüri	34 (17,1)
Takip süresi	
Ort±SS (min-max)	639,8±864,3 (5-3846)
Ortanca (25-75 persentil)	359,0 (82,3-739,8)
Proteinüri süresi	
Ort±SS (min-max)	623,8±867,5 (5-3846)
Ortanca (25-75 persentil)	314,0 (82,3-731,5)
Nutcracker Sendromu	33 (16,6)
Takip süresi	
Ort±SS (min-max)	646,1±860,5 (1-3671)
Ortanca (25-75 persentil)	320,0 (76,0-845,5)
Proteinüri süresi	
Ort±SS (min-max)	467,2±685,7 (1-2871)
Ortanca (25-75 persentil)	159,0 (30,0-640,5)
Ortastatik Proteinüri	19 (9,5)
Takip süresi	
Ort±SS (min-max)	412,1±557,9 (1-1536)
Ortanca (25-75 persentil)	127,0 (6,0-568,0)
Proteinüri süresi	
Ort±SS (min-max)	309,4±499,3 (1-1536)
Ortanca (25-75 persentil)	90,0 (6,0-365,0)
Hidronefroz	15 (7,5)
Takip süresi	
Ort±SS (min-max)	340,0±461,8 (1-1750)
Ortanca (25-75 persentil)	210,0 (46,0-500,0)
Proteinüri süresi	
Ort±SS (min-max)	218,0±442,1 (1-1750)
Ortanca (25-75 persentil)	46,0 (13,0-286,0)
Glomerülonefrit	14 (7,0)
Takip süresi	
Ort±SS (min-max)	1196,1±1046,5 (149-4016)
Ortanca (25-75 persentil)	913,0 (344,0- 1842,0)
Proteinüri süresi	
Ort±SS (min-max)	983,0±1041,7 (149-4016)
Ortanca (25-75 persentil)	711,0 (344,0-1060,8)
Diğer	14 (7,0)
Takip süresi	
Ort±SS (min-max)	547,9±377,0 (1-1261)
Ortanca (25-75 persentil)	529,0 (267,0-754,3)
Proteinüri süresi	
Ort±SS (min-max)	428,5±331,1 (1-1203)
Ortanca (25-75 persentil)	365,0 (180,0-617,3)

*Bazı hastaların birden fazla tanısı mevcuttu.

Hastaların 42 (%21,1)'sine medikal tedavi başlandı. Başlanılan tedavilerin büyük çoğunluğu ACEİ idi. Hastaların 39'una enalapril, 9'una deltacortril, 3'üne pulse steroid, 2'sine siklosporin, 2'sine losartan, 2'sine takrolimus, 1'ine mikofenolat mofetil, 1'ine ramipril, 1'ine hidroklorotiyazid başlandı. Glomerülonefrit grubundaki 14 hastanın 13'üne çeşitli immünsüpresif ajan ile enalapril tedavisi başlandı. Enalapril tedavisi başlanan hastaların tanıları sırası ile 13'ü glomerülonefrit, 11'i izole persistan proteinüri, 6'sı nutcracker sendromu, 3'ü hipertansiyon, 3'ü böbrekte skar, 1'i hidronefroz, 1'i Dent hastalığı, 1'i ektopik böbrek tanısı almıştı.

Hastaların ortanca takip süresi 139 gün (en kısa 1 gün, en uzun 4016 gün) olarak hesaplandı. Enalapril kullanım durumu, kullanım süresi ve hastaların takip süresi ile ilgili bilgiler **Tablo 8**'de verildi.

Tablo 8: Hastaların medikal tedavi kullanımı ve takip süreleri

Tanı	N (%)	
Tedavi alma durumu (n=199)		
Yok	157	(78,9)
Var	42	(21,1)
Enalapril kullanımı (n=199)		
Yok	160	(80,4)
Var	39	(19,6)
Enalapril kullanım süresi (gün) (n=38)		
Ortalama±Standart Sapma	503,3±499,0	
Min-Max	30-2430	
Ortanca	365,0	
25-75 persentil (interquartil range)	180,0-636,25(456,25)	
Toplam takip süresi (gün)		
Ortalama±Standart Sapma	427,6±688,7	
Min-Max	1-4016	
Ortanca	139,0	
25-75 persentil (interquartil range)	11,0-568,0	
Takibe devam etme durumu (n=199)		
Devam etmiyor	158	79,3
Devam ediyor	41	20,7

Başvuru proteinüri miktarı enalapril kullanılan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$). Enalapril kullanımı olan ve olmayan hastalar arasında son kontrolde bakılan 24 saatlik proteinüri açısından ise fark bulunmadı. Enalapril

kullanan hastalarda ek olarak başvuru ve son kontroldeki 24 saatlik idrar protein atılımı karşılaştırıldı anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p:0,051$). Ayrıca enalapril kullanan hastaların proteinüri süresinin daha uzun olduğu da görüldü ($p<0,001$) (**Tablo 9**).

Tablo 9: Enalapril kullanımı ile proteinüri ilişkisi

Değişken	Enalapril kullanımı yok	Enalapril kullanımı var	P^1
Başvuru 24 saatlik proteinüri ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{sa}$)			
Ort $\pm$ SS	14,81 $\pm$ 17,20	35,91 $\pm$ 38,12	<0,001
Ortanca (25-75 persentil)	7,8 (4,0-14,2)	23,0 (10,0-41,0)	
Son 24 saatlik proteinüri ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{sa}$)			
Ort $\pm$ SS	17,28 $\pm$ 28,37	28,15 $\pm$ 32,70	0,062
Ortanca (25-75 persentil)	10,0 (3,75-17,50)	14,0 (6,4-37,0)	
Proteinüri süresi (gün)			
Ort $\pm$ SS	781,6 $\pm$ 783,5	804,4 $\pm$ 938,2	<0,001
Ortanca (25-75 persentil)	14,5 (1,0-157,75)	518,0 (270,0-970,0)	

¹ Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Hastaların cinsiyetlerine göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında erkek hastalarda 24 saatlik proteinüri miktarının ($p:0,009$) ve BUN düzeylerinin ($p:0,001$) kız hastalardan daha yüksek olduğu görüldü. Serum kreatinin, albümin ve TİT protein değerleri ile cinsiyet arasında ise fark bulunmadı (**Tablo 10**).

Tablo 10: Hastaların cinsiyete göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişken	Erkek	Kız	P
Başvuru 24 saatlik proteinüri (mg/m²/sa)	28,4±4,9	12,6±1,6	0,009¹
Başvuru BUN (mg/dL)	11,5±3,3	10,0±3,0	0,001¹
Başvuru Kre (mg/dL)	0,63±0,15	0,61±0,12	0,343
Başvuru Alb (gr/dL)	4,31±0,44	4,39±0,31	0,304 ¹
Anormal Üriner USG			
Yok	55 (40,7)	80 (59,3)	0,486
Var	21 (46,7)	24 (53,3)	
Patolojik renkli renal Doppler			
Yok	29 (40,3)	43 (59,7)	0,841
Var	13 (38,2)	21 (61,8)	
Patolojik DMSA			
Yok	15 (36,6)	26 (63,4)	0,458
Var	8 (47,1)	9 (52,9)	
TİT (Dipstick ile)			
Negatif	6 (25,0)	18 (75,0)	0,233
Eser-+1	30 (42,3)	41 (57,7)	
>+1	40 (44,0)	51 (56,0)	
TİT (Sülfosalisilik asit ile)			
Negatif	37 (42,0)	51 (58,0)	0,996
Eser-+1	31 (41,3)	44 (58,7)	
>+1	13 (41,9)	18 (58,1)	

¹ Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Yaş gruplarına göre hasta özellikleri **Tablo 11**'de gösterildi. Yaş gruplarına göre bakıldığında hastaların VKİ, sistolik ve diastolik kan basınçlarının yaş grubu büyüdükçe anlamlı düzeyde arttığı görüldü ($p<0,001$). Yaş grubu ile BUN, 24 saatlik proteinüri ve TİT sonuçlarının istatistiksel olarak farklılık göstermediği görüldü ($p>0,05$). Serum kreatinin değerinin yaş grubu büyüdükçe anlamlı düzeyde artmakta olduğu görüldü ($p<0,001$). Albümin değeri ise 13 yaş üzeri hastalarda diğer hasta gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek iken 6 yaş altı ve 6-13 yaş grupları arasında fark bulunmadığı görüldü ($p<0,001$).

Tablo 11: Hastaların yaş gruplarına göre verilerinin karşılaştırılması

Değişken	<6 yaş	6-13 yaş	>13 yaş	P
VKİ	14,7±1,9	17,2±3,3	19,4±2,7	<0,001^{1,2}
Sistolik kan basıncı	88,7±8,0	99,1±11,7	108,5±12,7	<0,001^{1,2}
Diastolik kan basıncı	58,5±9,7	62,2±7,4	67,1±10,1 ³	<0,001¹
Başvuru 24 saatlik proteinüri (mg/m²/sa)⁴	33,03±27,03 30,0 (9,2-50,0)	20,6±28,9 12,0 (5,0-23,0)	11,9±11,6 7,7(4,0-14,0)	0,028 ¹
Başvuru BUN (mg/dL)	11,7±4,8	10,6±3,1	10,3±2,8	0,654 ¹
Başvuru Kre (mg/dL)	0,46±0,12	0,59±0,10	0,73±0,11	<0,001^{1,2}
Başvuru Alb (gr/dL)	4,11±0,47	4,32±0,35	4,53±0,28	<0,001^{1,2}
TİT (Dipstick ile)				
Negatif	4 (16,7)	14 (58,3)	6 (25,0)	0,761
Eser-+1	6 (8,5)	46 (64,8)	19 (26,8)	
>+1	13 (14,3)	53 (58,2)	25 (27,5)	
TİT (Sülfosalisilik asit ile)				
Negatif	11 (12,5)	53 (60,2)	24 (27,3)	0,205
Eser-+1	11 (14,7)	39 (52,0)	25 (33,3)	
>+1	2 (6,5)	24 (77,4)	5 (16,1)	

¹ Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.
² Tüm gruplar istatistiksel olarak birbirinden farklıdır. (p<0,05)
³ İşaretli grup istatistiksel olarak diğer iki gruptan farklıdır. (p<0,05)
⁴ İkinci satırda verilen değerler “ortanca (25-75 persentil)” şeklindedir.

Hastaların 24 saatlik proteinüri miktarlarının başvuru obezite ve/veya hipertansiyon durumu olup olmamasına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların 24 saatlik idrar proteinüri düzeylerinin obezite ve HT durumu ile ilişkisi

Değişken Tipi	24 saatlik Proteinüri (mg/m ² /sa) (Ort±SS)	P
Obezite		
Yok	19,4±25,2	0,747
Var	25,9±37,9	
HT		
Yok	20,2±26,6	0,275
Var	10,8±8,7	

Hastaların üriner sistem USG görüntülemeleri normal ve anormal olarak iki gruba ayrıldı, 24 saatlik protein atılımı ve proteinüri süreleri karşılaştırıldı. Proteinüri süresi 30 günün altında olan hastaların %84'ünde USG normal iken, 30 gün ve üzeri olan hastaların sadece %69'unda normal USG gözlendi ($p:0,022$). Anormal USG'si olan hastalarda proteinüri miktarı anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,005$). Anormal USG'si olan hastaların başvuru albümin düzeyi normal USG olana göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p:0,31$). Anormal USG'si olan hastaların takip süresi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p:0,009$). Hastaların üriner USG bulguları ile proteinüri özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo 13**'te verildi.

Tablo 13: Hastaların USG bulguları ile proteinüri özelliklerini karşılaştırılması

Değişken	Normal USG	Anormal USG	P
24 saatlik Proteinüri (mg/m²/sa)	19,4±4,3	30,5±7,9	0,005¹
Proteinüri süresi (gün)	829,4±141,8	671,6±126,4	0,021¹
Proteinüri süresi			
<30 gün	59 (84,3)	11 (15,7)	0,022
≥30 gün	76 (69,1)	34 (30,9)	
Başvuru Kre (mg/dL)	0,63±0,14	0,60±0,14	0,287
Başvuru Alb (gr/dL)	4,38±0,35	4,24±0,44	0,031¹
Başvuru BUN (mg/dL)	10,74±3,34	10,49±3,08	0,527 ¹
Başvuru eGFR (ml/dk/1.73m²)	135,0±21,8	139,9±27,0	0,347 ¹
Takip süresi (gün)²	431,8±728,2 127,0 (13,0-540,0)	580,6±650,2 342,0 (69,0-828,0)	0,009¹

¹ Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

² İkinci satırda verilen değerler “ortanca (25-75 persentil)” şeklindedir.

Hastaların 24 saatlik proteinüri miktarları normal, non-nefrotik ve nefrotik proteinüri olarak gruplandırıldı ve gruplar arası laboratuvar bulguları **Tablo 14**'te karşılaştırıldı. Üç grup arasında BUN, kre ve eGFR düzeylerinin farklı olmadığı

saptandı ($p>0,05$). Albümin düzeyinin ise nefrotik proteinürisi olanlarda diğerlerine göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulundu ($p<0,001$).

Tablo 14: Hastaların proteinüri düzeyine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişken	24 saatlik Proteinüri			P
	(mg/m ² /sa)	Normal	Non-Nefrotik	Nefrotik
Başvuru BUN (mg/dL)	10,63±3,30	10,35±3,12	10,92±3,12	0,570
Başvuru Kre (mg/dL)	0,63±0,16	0,61±0,13	0,58±0,12	0,576 ¹
Başvuru Alb (gr/dL)	4,46±0,29	4,35±0,34	3,75±0,41 ²	<0,001 ¹
Başvuru eGFR (ml/dk/1.73m ²)	147,1±32,7	138,0±22,9	135,5±29,0	0,632 ¹

¹ Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.
² İşaretli grup istatistiksel olarak diğer iki gruptan farklıdır. ($p<0,05$)

Biyopsi uygulanan ve uygulanmayan hastaların verileri karşılaştırıldığında başvuruda bakılan 24 saatlik proteinüri miktarlarının biyopsi yapılan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Başvuru eGFR, BUN, kreatinin, son eGFR ve son kreatinin değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Proteinüri süresi ve takip süresinin biyopsi yapılan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Başvuru albümin değeri biyopsi yapılan grupta anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Aynı şekilde son muayenede bakılan albümin değeri biyopsi yapılan grupta düşük bulundu ($p:0,008$) (Tablo 15).

Tablo 15: Biyopsi uygulanan ve uygulanmayan hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Değişken	Normal	Biyopsi	P
Yaş	10,41±4,24	9,38±3,78	0,301 ¹
Başvuru 24 saatlik proteinüri (mg/m ² /sa) ²	13,3±12,9 9,1 (4,3-17,0)	66,6±45,3 48,5 (27,3-104,0)	<0,001 ¹
Başvuru eGFR (ml/dk/1.73m ²)	137,9±23,7	133,4±23,3	0,870 ¹
Başvuru BUN (mg/dL)	10,63±3,24	10,85±3,44	0,836 ¹
Başvuru Kre (mg/dL)	0,62±0,14	0,58±0,12	0,296
Başvuru Alb (gr/dL)	4,40±0,34	3,79±0,29	<0,001
Son 24 saatlik proteinüri (mg/m ² /sa) ²	16,55±22,70 11,0 (4,0-18,0)	49,27±44,95 36,5 (11,8-79,5)	0,010 ¹
Son eGFR (ml/dk/1.73m ²)	122,9±18,0	115,0±24,7	0,085
Son BUN (mg/dL)	11,0±3,0	14,4±6,8	0,036 ¹
Son Kre (mg/dL)	0,69±0,15	0,77±0,29	0,548
Son Alb (gr/dL)	4,49±0,36	4,02±0,54	0,008
Proteinüri süresi (gün) ²	277,2±565,5 30,0 (1,0-280,5)	1030,5±1068,4 817,0 (344,0-1513,0)	<0,001 ¹
Takip süresi (gün) ²	377,3±627,7 99,0 (6,5-513,0)	1147,6±1072,7 913,0 (344,0-2009,5)	<0,001 ¹

¹ Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.
² İkinci satırda verilen değerler “ortanca (25-75 persentil)” şeklindedir.

Nutcracker sendromu ve geçici proteinüri tanısı alan hastalara dair özelliklerin karşılaştırılması **Tablo 16**'da verildi. Nutcracker sendromu ve geçici proteinüri tanısı olan hastaların cinsiyet açısından farklı olmadıkları görüldü, aynı şekilde dipstick testi ile bakılan TİT, başvuru serum kreatinin, serum albümin, eGFR sonuçları da benzer bulundu ($p>0,05$). Nutcracker sendromunda başvuru 24 saatlik proteinüri, protein atılım süresi ve sülfosalisilik asit ile bakılan TİT protein pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Buna karşın başvuru spot idrar protein/kreatinin oranı geçici proteinüride yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tablo 16: Nutcracker Sendromu ve Geçici Proteinüri tanısı alan hastalara dair özelliklerin karşılaştırılması

	Nutcracker S.	Geçici Proteinüri	P
Cinsiyet			
Erkek	12 (27,9)	31 (72,1)	0,554
Kız	21 (33,3)	42 (66,7)	
Yaş	12,12±3,04	10,36±4,32	0,018
TİT (Dipstick ile)			
Negatif	5 (26,3)	14 (73,7)	0,121
Eser-+1	5 (16,7)	25 (83,3)	
>+1	19 (38,0)	31 (62,0)	
TİT (Sülfosalisilik asit ile)			
Negatif	7 (10,4)	60 (89,6)	<0,001
Eser-+1	18 (69,2)	8 (30,8)	
>+1	5 (62,5)	3 (37,5)	
Spot idrar protein/kreatinin oranı²	0,67±0,72 0,60 (0,21-0,90)	1,11±2,23 0,12 (0,09-0,24)	<0,001¹
Başvuru 24 saatlik proteinüri (mg/m²/sa)²	15,22±11,54 11,5 (6,6-17,8)	4,36±4,74 2,9 (1,9-4,2)	<0,001¹
Protein atılım süresi (gün)²	682,9±870,2 149,0 (30,0-680,8)	31,3±35,4 1,0 (1,0-7,0)	<0,001¹
Başvuru Kre (mg/dL)	0,66±0,12	0,64±0,14	0,502
Başvuru Alb (gr/dL)	4,48±0,34	4,44±0,32	0,597
Başvuru BUN (mg/dL)	9,58±2,72	11,30±3,62	0,018
Başvuru eGFR (ml/dk/1.73m²)	142,4±27,6	142,8±34,7	0,340 ¹
Takip süresi (gün)²	956,5±1090,6 293,0 (75,5-907,8)	321,9±405,0 13,0 (1,0-87,0)	<0,001¹

¹ Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.
² İkinci satırda verilen değerler “ortanca (25-75 persentil)” şeklindedir.

Hidronefroz ve geçici proteinüri tanısı alan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo 17**’de belirtildi. Protein atılım süresi ve takip süresi hidronefroz tanısı alanlarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Buna karşın 24 saatlik idrar protein düzeyi, protein/kreatinin oranı ve TİT ile proteinüri ölçümlerinde her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Hastaların başvuru yaşı ve cinsiyet

özellikleri bakımından anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Başvuru laboratuvar bulgularından BUN geçici proteinürlü hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tablo 17: Hidronefroz ve Geçici Proteinüri tanısı alan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	Hidronefroz	Geçici Proteinüri	<i>P</i>
Cinsiyet			
Erkek	3 (8,8)	31 (91,2)	0,104
Kız	12 (22,2)	42 (77,8)	
Yaş	10,33±3,52	10,36±4,32	0,898 ¹
TİT (Stick ile)			
Negatif	3 (17,6)	14 (82,4)	0,515
Eser-+1	7 (21,9)	25 (78,1)	
>+1	4 (11,4)	31 (88,6)	
TİT (Sülfosalisilik asit ile)			
Negatif	7 (10,4)	60 (89,6)	-
Eser-+1	5 (38,5)	8 (61,5)	
>+1	3 (50,0)	3 (50,0)	
Spot idrar protein/kreatinin oranı²	0,46±0,36 0,46 (0,10-0,72)	0,36±1,03 0,12 (0,09-0,24)	0,085 ¹
Başvuru 24 saatlik proteinüri (mg/m²/sa)²	4,94±3,21 5,00 (2,35-7,50)	4,00±4,19 2,90 (1,85-4,15)	0,256 ¹
Protein atılım süresi (gün)²	218,00±442,08 46,0 (13,0-286,0)	12,84±44,84 1,0 (1,0-7,0)	<0,001 ¹
Başvuru Kre (mg/dL)	0,57±0,11	0,64±0,14	0,114
Başvuru Alb (gr/dL)	4,33±0,26	4,44±0,32	0,251
Başvuru BUN (mg/dL)	8,31±1,31	11,30±3,62	<0,001
Başvuru eGFR (ml/dk/1.73m²)	142,1±22,4	136,3±24,2	0,361 ¹
Takip süresi (gün)²	340,0±461,8 210 (46-500)	105,8±233,1 13 (1-87)	0,001 ¹

¹ Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

² İkinci satırda verilen değerler “ortanca (25-75 persentil)” şeklindedir.

Glomerülonefrit ve izole persistan proteinüri tanısı alan hastaların karşılaştırılması **Tablo 18**'de verildi. Başvuru yaşı ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). USG'de anormallik glomerülonefrit tanısı alan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p:0,042$). Bakılan DMSA renal kortikal sintigrafi bulguları açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Persistan proteinüri tanısı alan hastaların yalnızca 1 tanesine biyopsi yapılırken, glomerülonefrit tanısı alanların 13'üne biyopsi yapıldı ($p<0,001$). Persistan proteinüri tanısı alıp biyopsi yapılan hastanın patoloji sonucu normal böbrek ile uyumlu geldi. Glomerülonefrit tanısı alanlarda başvuru 24 saatlik protein atılımı ($p<0,001$), protein atılım süresi ($p:0,039$) ve takip süresi ($p:0,013$) anlamlı olarak izole persistan proteinüri tanısı alanlara göre yüksek bulundu. Başvuruda serum albümin düzeyi glomerülonefrit tanısı alanlarda anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,001$).

Tablo 18: Glomerülonefrit ve izole persistan proteinüri tanısı alan hastaların karşılaştırılması

	Glomerülonefrit	İzole Persistan Proteinüri	P
Cinsiyet			
Erkek	10 (40,0)	15 (60,0)	0,085
Kız	4 (17,4)	19 (82,6)	
Yaş	8,93±4,01	7,59±4,49	0,338
Patolojik USG			
Yok	6 (18,8)	26 (81,2)	0,042¹
Var	8 (50,0)	8 (50,0)	
Patolojik DMSA			
Yok	4 (21,1)	15 (78,9)	0,340 ¹
Var	3 (42,9)	4 (57,1)	
Biyopsi			
Yok	1 (2,9)	33 (97,1)	<0,001¹
Var	13 (92,9)	1 (7,1)	
TİT (Stick ile)			
Negatif	0 (80,0)	1 (100,0)	-
Eser-+1	3 (15,8)	16 (84,2)	
>+1	10 (41,7)	14 (58,3)	
TİT (Sülfosalisilik asit ile)			
Negatif	2 (33,3)	4 (66,7)	-
Eser-+1	6 (20,7)	23 (79,3)	
>+1	6 (50,0)	6 (50,0)	
Spot idrar protein/kreatinin oranı³	2,58±3,47 1,80 (0,25-5,30)	1,36±1,10 1,10 (0,31-2,25)	0,812 ²
Başvuru 24 saatlik proteinüri (mg/m²/sa)³	67,68±43,76 54,5 (30,5-104,0)	15,84±11,46 13,5 (5,8-22,0)	<0,001²
Protein atılım süresi (gün)³	983,0±1041,7 711(344-1060)	623,8±867,5 314 (82-731)	0,039²
Başvuru Kre (mg/dL)	0,57±0,13	0,54±0,12	0,571
Başvuru Alb (gr/dL)	3,76±0,30	4,24±0,39	<0,001
Başvuru BUN (mg/dL)	10,79±3,31	10,79±3,24	0,944 ²
Başvuru eGFR (ml/dk/1.73m²)	135,4±23,7	133,1±21,1	0,736
Tedavi			
Yok	2 (8,0)	23 (92,0)	<0,001
Var	12 (52,2)	11 (47,8)	
Takip süresi (gün)³	1196,1±1046,5 913 (344-1842)	639,8±864,3 359 (82-739)	0,013²

¹ Fisher's test kullanılmıştır.

² Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

³ İkinci satırda verilen değerler "ortanca (25-75 persentil)" şeklindedir.

Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları ile son kontrolleri sırasındaki laboratuvar bulguları **Tablo 19'**da karşılaştırıldı. BUN ve 24 saatlik idrar

protein atılımlarında istatistiksel anlamlı bir değışiklik saptanmadı. eGFR ve spot idrar protein/kreatinin oranlarının azaldığı, kreatinin ve albümin düzeylerinin ise yükseldiğı görüldü ($p<0,001$). Son başvuruındaki değlendirmelere göre SDBH’na ilerleyen hasta yoktu.

Tablo 19: Hastaların başvuru ve son muayenelerindeki idrar tetkiklerinin karşılaştırılması

	Başvuru	Son	<i>P</i>
eGFR (ml/dk/1.73m ²)	137,6±23,6	121,6±19,4	<0,001
Kre (mg/dL)	0,62±0,14	0,70±0,18	<0,001
BUN (mg/dL)	10,64±3,25	11,50±3,95	0,220
Alb (gr/dL)	4,36±0,37	4,41±0,43	0,001
24 saatlik proteinüri (mg/m ² /sa) ¹	19,61±25,91 10,0 (5,6-28,0)	22,69±30,58 10,0 (3,8-15,9)	0,083
Spot idrar protein/kreatinin oranı ¹	0,83±1,29 0,90 (0,38-2,20)	0,81±1,32 0,75 (0,15-1,40)	0,001
Tüm analizler Wilcoxon sıralı işaretler testi ile yapılmıştır.			
¹ İkinci satırda verilen değerler “ortanca (25-75 persentil)” şeklindedir.			

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda izole proteinüri tespit edilip nefroloji polikliniğine yönlendirilen hastaların demografik verileri, laboratuvar, görüntüleme ve biyopsi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Proteinüri görülme sıklığı açısından yapılan çalışmalarda çoğunlukla kızlarda yüksek bulunmuştur ancak erkeklerde yüksek bulan veya iki cinsiyet arasında anlamlı fark bulmayan çalışmalar da mevcuttur (11, 56). Amerika’da yapılan NHANES III çalışmasında kız çocuklarda idrarda albüminüri görülme sıklığı erkeklere göre 2-3 kat yüksek bulunmuştur (57). Türkiye’ den Gül ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada proteinüri prevalansını değerlendirmek için bakılan idrar tetkiklerinde 1374 çocuk hastadan 52’si kız, 40’ı erkek olmak üzere 92’sinde proteinüri tespit edilmiş ve cinsiyetler arasında proteinüri görülme açısından fark görülmemiştir ($p > 0,05$) (11). Tazeen ve arkadaşlarının yaptığı dipstickle protein tarama çalışmasında da proteinüri prevalansı kız çocuklarında daha yüksek bulunmuştur ($p: 0,04$) (58). Başka bir çalışmada ise izole proteinüri tespit edilen hastaların %51,6’sı erkek, %48,4’ü kız bulunmuş ve cinsiyetler arasında proteinüri saptanma açısından anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$) (10). Bizim çalışmamızda izole proteinüri tespit edilen hastaların %58,3’ü kız, %41,7’si erkekti.

İzole proteinüri her yaşta karşımıza çıkabilir. Kore’de Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1044 sağlıklı çocuğun idrar analizi değerlendirilmesinde 169 kişide izole proteinüri tespit edilmiştir ve bunların ortalama yaşı $10,2 \pm 2,4$ yıl hesaplanmıştır (59). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde izole proteinüri ile başvuran hastaların ortalama başvuru yaşı $10,34 \pm 4,21$ yıl bulundu.

Park ve arkadaşlarının Kore’de yaptığı bir çalışmada idrar tetkiklerinde izole proteinüri, izole hematüri, hematüri+proteinüri saptanan 1044 hastanın 33 (%3,1)’ünün ailesinde böbrek hastalığı öyküsü bulunmuş olup, 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 nefropatisidir (59). Aynı şekilde Cho ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %6,2’sinin ailesinde böbrek hastalığı öyküsü saptanmıştır (60). Çalışmamızda hastaların aile öyküleri değerlendirildiğinde, 34 (%17,1) hastanın ebeveynleri arasında

akrabalık, 59 (%29) hastanın ailesinde böbrek hastalığı öyküsü vardı. Bunların çoğu 26 hasta ile nefrokalsinozis idi; ayrıca 18 hastanın ailesinde KBH, 7 hastada hipertansiyon ve 6 hastada AAA idi. Çalışmamızda aile öyküsünün daha yüksek oranda olmasının sebebinin çalışmamıza katılan hasta sayısının daha az olması ve akraba evliliklerinden dolayı genetik hastalıkların daha sık görülme ihtimali olabilir.

Gül ve arkadaşlarının okul çağındaki Türk çocuklarda proteinüri prevalansının araştırdığı çalışmasında 141 obez çocukta 16 (%11,3)'sında proteinüri saptanırken, 1233 obez olmayan çocukta 76 (%6,3)'sında proteinüri görülmüştür ve obez çocuklarda proteinüri görülme olasılığı daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Aynı çalışmada başvuruda hipertansiyonu olan çocuklarda proteinüri görülme sıklığı %7,5 iken, normotansif çocuklarda %6,7 bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Malla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 2068 hastadan tek dipstick testi ile protein pozitifliği saptanan 128 hastanın 104'ünde normal BMİ varken, 15'i zayıf, 7'si overweight ve 1'i obez bulunmuştur. Aynı çalışmada proteinüri saptanan 128 hastanın 108'i normotansif, 14'ü prehipertansif ve 6'sı hipertansif bulunmuş; BMİ ve hipertansiyon ile proteinüri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (61). Hindistan'da Chaudhury ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 9306 sağlıklı çocuk taranmış 175 (%1,9)'in de izole proteinüri saptanmıştır; düşük persentil aralığındaki VKİ ($p: 0,0001$) olan, yüksek persentil aralığında (obez) VKİ ($p: 0,0086$) olan ve hipertansiyonu ($p: 0,002$) olan çocuklardaki izole proteinüri görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (62). Bizim çalışmamız da daha önce hipertansiyon tanısı almamış olmasına rağmen başvuruda hipertansiyonu olan 16 (%8,2) hasta vardı ve bunlardan beyaz önlük hipertansiyonu ekarte edildiğinde 7 tanesi hipertansiyon tanısı aldı. İzole proteinüri ile başvuran hastalardan obezitesi olan 11 (%5,5) hasta vardı. Çalışmamızda hastaların 24 saatlik proteinüri miktarları, başvuruda obezite ve/veya hipertansiyon eşlik etmesine göre karşılaştırıldı; hipertansiyonu olan ve olmayan, obezitesi olan ve olmayan gruplar arasında 24 saatlik proteinüri miktarı açısından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Hipertansiyon ve 24 saatlik idrar mikroalbumin düzeyleri arasında erişkin hastalarda belli bir korelasyon gösterilirken, çocuk hastalarda net tanımlanmış bir korelasyon bulunmamaktadır (63). Türkiye' den Girişken ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 56 hipertansif ve 27 normotansif çocuğun 24 saatlik idrar mikroalbumin

düzeyi karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı görülmüştür (64). Bizim çalışmamızda hipertansiyonu olan ve olmayan, obezitesi olan ve olmayan gruplar arasında 24 saatlik proteinüri miktarı açısından anlamlı fark olmaması gerçeği yansıtır olabilmekle birlikte, değerlendirilen hasta sayısının yetersiz olması nedeni ile doğru bir veri vermemiş olabilir.

Japonya'dan Yoshikawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada asemptomatik persistan izole proteinürili 25 hastanın başvuru verileri değerlendirilmiş ve başvurudaki albümin değerleri ortalaması $4,1 \pm 0,6$ gr/dL (bütün hastalar $>3,5$ gr/dL), başvuru kreatinin değerleri ortalaması $0,6 \pm 0,2$ mg/dL bulunmuştur (65). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların ortalama albümin değeri $4,36 \pm 0,37$ gr/dL idi. Tüm hastaların başvuru albümin değeri $>3,5$ gr/dL üstünde ve normal aralıkta, kreatinin ortalaması $0,62 \pm 0,14$ mg/dL idi.

Dipstick testi ile proteinüri gösterilmiş hastaların takipte proteinüri devam etmesi durumunda 24 saatlik idrar proteini, spot idrar protein/kreatinin oranı gibi kantitatif testler ile proteinürinin doğrulanması gerekmektedir. Hindistan'dan Malla ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 2068 sağlıklı çocuk dipstick testi ile taranması sonucunda ilk test sonucunda 128'inde protein pozitifliği görülmüştür. Bu 128 hastaya 1 ay sonra kontrol dipstick testi yapıldığında 45'inde proteinürinin sebat ettiği görülmüş, 83'ünde gerici proteinüri tespit edilmiştir. Persistan proteinüri olan 45 hastanın 24 saatlik proteinüri miktarları hesaplandığında 19 (%42,2)'unda 100 mg/gün den yüksek protein atılımı tespit edilmiştir (61). Bizim çalışmamızda da dipstick testi ile protein pozitifliği saptanarak nefroloji polikliniğine yönlendirilen hastalara sülfosalisilik asit testi ile kontrol yapıldı, Proteinüri sebat etmesi durumunda 24 saatlik protein atılımı ve/veya spot idrar protein/kreatinin oranı bakıldı. Çalışmamıza katılan 199 hastadan 194'üne sülfosalisilik asit test bakıldı ve bu testlerin başvuruda 88'i negatif olarak sonuçlandığı görüldü. Takipte 110 hastaya 24 saatlik proteinüri ve 104 hastaya da spot idrar protein/kreatinin bakıldığı görüldü.

Hindistan'dan Agarwal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nefrotik sendromla takipli 26 hastanın 24 saatlik idrar proteini, spot idrar protein/kreatinin oranı ve spot idrar dipstick testi karşılaştırıldığında her üç örneğinde idrar proteinini saptama bakımından benzer olduğu görülmüştür ($p < 0,001$) (66). Bizim çalışmamızda

başvuruda bakılan 24 saatlik proteinüri miktarı ortalama $10,9 \text{ mg/m}^2/\text{sa}$ (en düşük $1,1 \text{ mg/m}^2/\text{sa}$, en yüksek $150 \text{ mg/m}^2/\text{sa}$) hesaplandı. Bunların 19'u normal, 79'u non-nefrotik ve 12'si nefrotik düzeyde proteinüri idi. Spot idrar protein/kreatinin oranına bakıldığında ortalama $0,29 \text{ mg/mg}$ (en düşük $0,01 \text{ mg/mg}$, en yüksek $8,60 \text{ mg/mg}$) hesaplandı. Spot idrar protein/kreatinin oranı bakılan bu hastaların 60'ında normal aralıktaki, 36'sında non-nefrotik ve 12'sinde nefrotik düzeyde proteinüri saptandı. Çalışmamızda bazı hastalara sülfosalisilik asit test ve ayrıca spot idrar protein/kreatinin oranı aynı anda bakıldı ve proteinüri tespit edilmeyen hastalarda 24 saatlik idrar protein değerlendirmesi yapılmadı. Agarwal ve arkadaşlarının çalışmasında ise tüm hastalarda spot idrar protein/kreatinin oranı ve 24 saat idrar protein atılımı aynı anda bakılmıştı. Bu nedenle bizim çalışmamızda spot idrar protein/kreatinin oranı ile 24 saatlik protein atılımı karşılaştırması yapılması doğru olmayacaktır.

İzole proteinüride protein atılımının geçici veya persistan olması önemlidir. Geçici proteinüri düşünülen hastaların %50'ye yakını ortostatik proteinüri tanısı alır, diğer sık sebep ise ateşli enfeksiyon döneminde bakılan idrar örnekleridir. Persistan durumlarda altta yatan sebep membranöz glomerülonefrit, IgA nefropatisi, FSGS, diyabetik nefropati veya amiloidoz gibi ciddi bir glomerüler lezyonun erken bir işareti olabilir; bu açıdan takip ve gerekli durumda ileri tetkik gerekebilir. Hastaların bir kısmında ise altta yatan sebep bulunamayıp aralıklı olarak proteinüri takibi yapılması gerekir (2). Japonya'da Murakami ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 96 izole proteinürlü çocuk hastanın 44'ü ortostatik proteinüri tanısı alırken, 42'si asemptomatik proteinüri olarak takip edilmiş; bir hastada membranöz nefropati, bir hastada idrar yolu enfeksiyonu ve dört hastada üriner sistem anomalisi tespit edilmiştir (67). Kore'de Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1044 sağlıklı çocuğun idrar analizi değerlendirilmesinde izole proteinüri saptanan 163 hastanın %74,2'si geçici proteinüri, %18,6'sı ortostatik proteinüri ve %7,2 (10)'si persistan proteinüri olarak değerlendirilmiş ve persistan proteinürilere biyopsi yapılmıştır. Ortostatik proteinürlü hastaların büyük çoğunluğu nutcracker sendromu tanısı almıştır (59). Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak geçici proteinüri %36,7 ile en sık saptanan tanı oldu; bunu sırasıyla izole persistan proteinüri (%17,1), nutcracker sendromu (%16,6), ortostatik proteinüri (%9,5), hidronefroz (%7,5) ve glomerülonefrit (%7)

takip etti. Glomerülonefritler grubunda nefrotik sendrom, FSGS, MPGN, C3 glomerulopati, kresentrik glomerülonefrit, minimal değişiklik hastalığı, C1q nefropatisi mevcuttu.

Proteinüri etiyolojisi araştırılırken radyolojik görüntüleme yöntemlerinden de faydalanılmaktadır. Kore'den Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1044 sağlıklı çocuğun idrar analizi değerlendirilmesinde proteinüri ve/veya hematüri saptanan hastaların bir kısmında üriner sistem USG ve renkli renal Doppler USG ile değerlendirilmesinde 147 hastanın USG'sinde patolojik bulguya rastlanmıştır. Patolojik USG bulguları sıklık sırasına göre 65 hastada nutcracker sendromu, 40'nda 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. Nutcracker sendromu tanısı nonglomerüler orijinli hematüri sebebi olarak bilinmesine rağmen bu çalışmada nutcracker sendromu tanısı alan hastaların çoğunluğu ortostatik proteinüri tanısı alan hastalardan oluşmuştur (59). Kore'den Cho ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise okul çağındaki sağlıklı çocukların taramasında idrar anormalliği bulunan 5114 çocuğun nefroloji bölümüne yönlendirilip araştırılması sonucu idrar anormallikleri izole proteinüri (%10,7), izole hematüri (%72,8) ve hematüri ile birlikte proteinüri (%16,3) olarak gruplanmıştır. Bu hastaların 3761'ine üriner USG ve/veya renkli renal Doppler USG uygulanmış, 462 hastada anormal sonuç bulunmuştur. Bu anormal sonuçlar sıklık sırasına göre 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 (60). Bizim çalışmamızda ise üriner sistem USG ve/veya renkli renal doppler USG yapılan hastaların 34'ünde nutcracker sendromu, 22'sinde hidronefroz, 18'inde parankimal eko artışı, 3'ünde böbrek kisti, 3'ünde nefrokalsinozis, 3'ünde mesane duvarında kalınlaşma, 3'ünde üriner sistem enfeksiyonu, 2'sinde böbrek agenezi, 2'sinde çift toplayıcı sistem, 1'inde ektopik böbrek, 1'inde sürrenal adenom vardı. Yapılan çalışmalarda hasta örnekleminin içerisinde anormal idrar bulgusu olan proteinüriye ek olarak hematüri de katılmış olmasına rağmen bizim çalışmamızda sık görülen patolojik USG bulguları her iki çalışma ile de benzer oranda görüldü.

Bildiğimiz kadarı ile literatürde sadece proteinüri olan hastalarda üriner sistem USG'si değerlendiren herhangi bir çalışma yoktur.

Üriner sistem ultrasonografisi böbreklerin veya idrar yollarının anatomik anormalliklerini belirlemek için persistan proteinürinin değerlendirilmesinde rutin olarak yapılır. Bizim çalışmamızda 180 hastaya üriner USG yapıldı ve bunlardan 45'inde anormallik saptandı. Hastaların USG görüntülemeleri normal ve anormal olarak iki gruba ayrıldı, 24 saatlik protein atılımı ve proteinüri süreleri karşılaştırıldı. Proteinüri süresi 30 günün altında olan hastaların %84'ünde USG normal iken, 30 gün ve üzeri olan hastaların sadece %69'unda normal USG gözlendi ($p: 0,022$). Anormal USG bulguları olan hastalarda proteinüri miktarı anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,005$). Bu durum USG anormalliklerinin bir kısmının proteinürinin de sebebi olması ve görece daha düşük protein atılımı olan geçici proteinürlü hastaların büyük çoğunluğunun normal USG bulgularına sahip olması ile açıklanabilir. Anormal USG bulguları olan hastaların başvuru albümin düzeyi normal USG olana göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p: 0,310$). Bu durum bize anormal USG'si olan hastalarda proteinüri ihtimalinin daha yüksek olabileceğini ve altta yatan önemli bir böbrek hastalığı saptanma oranının artacağını düşündürdü. Anormal USG bulguları olan hastaların takip süresi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p: 0,009$).

Birçok kaynak laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile etiyolojisi aydınlatılamayan izole persistan proteinüri tanısında nefroloji konsültasyonu önermekte ve gerekli durumlarda böbrek biyopsisi yapılmasını önermektedir (3). Amerika'dan Trachman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 31 izole proteinürlü hastanın 17'sine böbrek biyopsisi yapılmış ve patoloji sonuçları sırası ile 8 hastada FSGS, 2 hastada postinfeksiyöz nefrit, 1 hastada MN, 1 hastada fokal global glomerüloskleroz, 5 hastada normal böbrek dokusu olarak raporlanmıştır (68). Japonya'dan Hama ve arkadaşları böbrek biyopsisi yapılan 29 izole proteinürlü çocuk hastanın biyopsi patolojilerini ise sırası ile 17 hastada minör glomerüler anormallikler, 5 hastada FSGS, 4 hastada MPGN ve birer hastada IgA nefropatisi, IgG nefropatisi ve menranöz nefropati olarak raporlamıştır (40). Kore'den Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1044 sağlıklı çocuğun idrar analizi değerlendirilmesinde izole proteinüri saptanan 163 hastanın 10'una böbrek biyopsisi yapılmış; biyopsi sonuçları üçer hastada FSGS ve IgA nefropatisi, birer hastada MPGN, minimal değişiklik hastalığı

ve ince bazal membran hastalığı olarak raporlanmış olup bir hastada böbrek biyopsisinde normal bulgular saptanmıştır (59). Bizim çalışmamızda hastaların 14 (%7)'üne böbrek biyopsisi yapıldı ve böbrek biyopsi patolojilerinin 5 (%35,7)'i FSGS, 4 (%28,8)'ü MPGN, birer hastada C3 glomerülopati, kresentrik glomerülonefrit, minimal değişiklik hastalığı ve C1q nefropatisi olarak raporlandı. Bir hastamızın biyopsi sonucu normal böbrek bulguları ile uyumlu idi. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalar ile uyumlu olarak en sık görülen patoloji FSGS idi.

Japonya'dan Hama ve arkadaşları biyopsi yapılan 29 izole proteinürlü çocuk hastaların böbrek biyopsisi sırasındaki yaş ortalaması $10,9 \pm 3,9$ yıl, başvuru ile böbrek biyopsisi arasında geçen süre $1,9 \pm 2,6$ yıldır (40). Bizim çalışmamızda da benzer olarak hastaların böbrek biyopsisi sırasında ortalama yaşı $10,75 \pm 3,75$ yıl idi ve başvuru ile böbrek biyopsi tarihleri arasında geçen süre ortanca 72 gündü (en kısa 7 gün, en uzun 3210 gün).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) gibi ajanların, idrar protein atılımını azaltma gibi faydalı etkileri vardır. Bu etki intraglomerüler basınçtaki azalma ve anjiyotensin II'nin fibrozis yapıcı etkisinin baskılanması ile sağlanır (1). İngiltere'den Webb ve arkadaşlarının yaptığı 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 (45). Ancak Webb ve arkadaşlarının çalışmasında hasta tanıları olmadığı için tam bir yorum yapmak doğru olmayabilir. Hindistan'dan Hari ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada bir yıl boyunca KBH ile takipli 41 çocuktan 20'si enalapril tedavisi almıştır. Bir yılın sonunda enalapril kullanan ve kullanmayan grup arasında, karşılaştırıldığında enalapril kullanan grupta başlangıca göre %65 proteinüri miktarlarında düşüş tespit edilmiş ve enalapril kullananlarda, kullanmayanlara göre düşüş olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$). Bizim çalışmamızda hastaların 42 (%21,1)'sine medikal tedavi başlandı. Başlanılan tedavilerin büyük çoğunluğu ACEİ idi. Hastaların 39'una enalapril, 9'una deltacortril, 3 hastaya pulse steroid, 2 hastaya siklosporin, 2 hastaya losartan, 2 hastaya takrolimus, 1 hastaya mikofenolat mofetil, 1 hastaya

ramipril, 1 hastaya hidroklorotiyazid başlandı. Enalapril tedavisi başlanan hastaların proteinürilerinin en az 6 ay boyunca sebat ettiği görüldü. Enalapril kullanan hastaların kullanma süresi ortanca 365 gündü (en kısa 30 gün, 2330 gün). Enalapril kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında; başvuru proteinüri miktarı enalapril kullanılan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0,001$). Enalapril kullanımı olan ve olmayan hastalar arasında son kontrolde bakılan 24 saatlik proteinüri açısından ise fark bulunmadı. Enalapril kullanan hastalarda başvuru ve son kontroldeki 24 saatlik idrar protein atılımı arasında fark bulunmadı ($p: 0,051$). Ayrıca enalapril kullanan hastaların proteinüri süresinin enalapril kullanmayan hastalara göre daha uzun olduğu görüldü ($p < 0,001$). Bizim çalışmamızda bir FSGS, bir Dent hastalığı ve bir böbrekte skar saptanan hastanın enalapril kullanmasına rağmen son proteinüri miktarlarının, başvuru proteinüri miktarına göre yaklaşık iki kat artmış olduğu tespit edildi. Çalışmamızda enalapril kullanım sonrası proteinüri miktarında anlamlı azalma görülmemesinin sebebi bu hastalar olabilir. Bu hastaların proteinürisinin artma sebebi medikal tedaviye dirençli proteinüri, enalapril dozunun yetersiz olması veya ilaç kullanımındaki uyumsuzluk olabilir. Enalapril kullanan hastalarda proteinüri miktarı ve proteinüri süresinin daha yüksek olmasının sebebinin enalapril kullanan hastalar içinde nefrotik düzeyde proteinürisi olan çeşitli glomerülonefrit tanısı alan hastaların bulunması olabilir.

Tayvan'dan Chang-Chien ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada retrospektif olarak taranan idrar örneklerinde 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 (56). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama takip süresi $427,6 \pm 688,7$ gündü (en kısa 1 gün en uzun 4016 gün). Hastaların %20,7'sinin takibe devam ettiği görüldü. Hastaların ortalama takip süresinin ve takip durumunun beklenenden düşük olmasının sebebi geçici proteinüri hastaların büyük çoğunluğunun takibe gelmemesi ve/veya takiplerini oturdukları semte yakın başka merkezlerde devam etmeleri olduğu düşünüldü.

İran'dan Jari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada okul çağındaki çocukların dipstick testi ile taranması sonucu pozitif görülme sıklığı kız cinsiyette erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Hastaların idrar albümin/kreatinin oranlarına

bakıldığında 30–300 mg/g arasında olanlar arasında kız ve erkek cinsiyet arasında fark bulunmamıştır, >300mg/g olan hasta bulunmamıştır (58). Bizim çalışmamızda da hastaların cinsiyetlerine göre laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Erkek hastalarda 24 saatlik proteinüri miktarı ortalamasının kız hastalardan daha yüksek olduğu görüldü (p : 0,009). Bu durumun erkeklerin 24 saat idrar toplamasının daha kolay olması, kız çocuklarında idrar toplama zorluğuna bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca erkek çocuklarda BUN düzeylerinin kız hastalardan daha yüksek olduğu gözlemlendi (p : 0,001). BUN düzeylerinin erkek çocuklarda yüksek olması onların aşırı egzersiz yapmaları ile açıklanabilir. Ayrıca erkek çocuklarda kas oranının kız çocuklara göre daha fazla olması da sebep olabilir. Kreatinin, albümin ve TİT protein değerleri ile cinsiyet arasında ise fark bulunmadı. Literatürde izole proteinürili kız ve erkek çocuklarının laboratuvar bulgularını karşılaştıran bir çalışmaya rastlanamadı.

Gül ve arkadaşları tarafından proteinüri prevalansını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada çocuklar 6-9,10-13,14-18 yaş olarak gruplandırılmış ve yaş büyüdükçe proteinüri görülme sıklığı arttığı tespit edilmiştir (p <0,001). Bu durum yaşla birlikte artan fiziksel aktivite, bunun sonucunda geçici proteinüri ve ortostatik proteinürinin görülme sıklığının artmış olması ile açıklanmıştır. Literatüre bakıldığında yaş büyüdükçe proteinüri görülme sıklığının ve miktarının arttığı görülmektedir (62, 69). Bizim çalışmamızda ise yaş grubu ile 24 saatlik proteinüri ve TİT protein sonuçlarının istatistiksel olarak farklılık göstermediği görüldü (p >0,05).

Proteinüriler atılan protein miktarına göre normal, non-nefrotik veya nefrotik düzeyde proteinüri olarak sınıflandırılır (14). Hastaların 24 saatlik proteinüri miktarları normal, non-nefrotik ve nefrotik proteinüri olarak gruplandırıldı ve gruplar arası laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Bu üç grupta BUN, kreatinin ve eGFR düzeyleri farklı değildi. (p >0,05). Albümin düzeyinin ise nefrotik proteinürisi olanlarda diğerlerine göre düşük bulundu (p <0,001). Nefrotik düzeyde proteinürisi olan grubun çoğunluğu, glomerülonefrit tanısı alanların olması nedeni ile albümin düzeyinin diğer gruplara göre düşük olması zaten beklenen bir durumdur.

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'dan

fazla ise biyopsi düşünölmelidir (minimal değışiklik hastalığı düşöndüren durumlar hariç) (1). 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 düşöklüğü, laboratuvar veya klinik olarak vaskülit kanıtının olmasıdır (1, 3, 40). Bizim çalışmamızda biyopsi yapılan hastalar bu kriterlerden bir veya birkaçını karşılamaktaydı. Biyopsi uygulanan ve uygulanmayan hastaların verileri karşılaştırıldığında başvuruda bakılan 24 saatlik proteinüri miktarlarının biyopsi yapılan hastalarda yüksek göröldü ($p < 0,001$). Biyopsi yapılan hastaların başvuru 24 saatlik ortalanca proteinüri miktarı 48,5 mg/m²/sa idi (25 persentil 27,3 mg/m²/sa, 75 persentil 104,0 mg/m²/sa). Biyopsi yapılan hastaların büyük çoğunluğunda nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttu. Biyopsi yapılan ve yapılmayan gruplar arasında başvuru eGFR, BUN, kreatinin, son eGFR ve son kreatinin değeri arasında fark bulunmadı ($p > 0,05$). Proteinüri süresi ve takip süresinin biyopsi yapılan grupta anlamlı olarak yüksek olduğı göröldü ($p < 0,001$). Başvuru albümin değeri biyopsi yapılan grupta anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$). Aynı şekilde son muayenede bakılan albümin değeri biyopsi yapılan grupta düşük bulundu ($p: 0,008$). Biyopsi yapılan hastaların büyük çoğunluğu takipte nefrotik sendrom tanısı alması nedeniyle nefrotik düzeyde proteinüri ve albümin düşöklüğü beklenen bir durumdur.

Nutcracker sendromu aort ile üst mezenterik arter arasında sol renal venin sıkışması sonucu göröölür. Nutcracker sendromunda hematüri, yan ağrısı, varikosel, ovarian ven sendromu gibi durumlar göröülebilir. Çocuklarda sıklıkla asemptomatiktir, bazen ortostatik proteinüri göröülebilir (70). Semptomların değışkenliği ve tanı kriterleri üzerinde fikir birliği olmaması nedeniyle, nutcracker sendromunun kesin prevalansı bilinmemektedir ancak adölesanlarda ve kızlarda yüksek olduğunu gösteren yayınlar vardır (18, 70, 71). Bizim çalışmamızda nutcracker sendromu tanısı alan 33 hasta vardı ve bunların 21 tanesi literatürle uyumlu olarak kız idi. Çalışmamızda nutcracker sendromu ve geçici proteinüri tanısı olan hastalar karşılaştırıldığında cinsiyet açısından farklı olmadıkları göröldü, aynı şekilde dipstick testi ile bakılan TİT, başvuru serum kreatinin, serum albümin, eGFR sonuçları da benzer bulundu ($p > 0,05$). Nutcracker sendromu tanısı konulan hastaların başvuru bulguları en sık karın ağrısı (%36,4) ve rastlantısal proteinüri (%30,3) idi. Geçici proteinürilerde de benzer şekilde

karın ağrısı (%23,3) ve rastlantısal proteinüri (%21,9) olduğu görüldü. Bu bulgular göz önüne alındığında rastlantısal proteinüri saptanan hastalarda nutcracker sendromunu da düşünmek ve renkli renal doppler USG yapmak gerekebileceği düşünüldü. Nutcracker sendromunda başvuru 24 saatlik proteinüri, protein atılım süresi ve sülfosalisilik asit ile bakılan TİT protein pozitifliği anlamlı olarak geçici proteinüriye göre yüksek bulundu ($p < 0,001$). Buna karşın başvuru spot idrar protein/kreatinin oranı geçici proteinüride yüksek bulundu ($p < 0,001$). Protein miktarı ve proteinüri süresi nutcracker sendromunda yüksek olması sebebi ile nutcracker sendromlu hastaların takip süresi geçici proteinürili hastalardan uzun bulundu ($p < 0,001$). Literatürde nutcracker sendromu ile geçici proteinüriyi karşılaştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

Ülkemiz Çocuk Nefroloji Derneği antenatal hidronefroz izlem kılavuzu postnatal hidronefroz tanısını ve derecelendirilmesini pelvis ön arka çap (PÖAÇ) ölçümü ve Society of Fetal Urology (SFU) kriterleri ile yapılmasını önermektedir. Yenidoğan bebekte hidronefroz demek için SFU evre ≥ 1 veya PÖAÇ ≥ 7 mm olması gerekmektedir (72). Bizim çalışmamızda 15 hasta hidronefroz tanısı aldı ve bu hastaların hepsi antenatal hidronefroz tanılı bebeklerde izlem kılavuzuna göre hafif hidronefroz olarak değerlendirildi. Çalışmamızda hidronefroz ve geçici proteinüri tanısı alan hastalar karşılaştırıldığında protein atılım süresi ve takip süresi hidronefroz tanısı alanlarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). Bununla birlikte 24 saatlik idrar protein düzeyi, protein/kreatinin oranı ve TİT ile proteinüri ölçümlerinde her iki grup arasında fark görülmedi ($p > 0,05$). Geçici proteinüri ve hidronefroz tanısı alan hastaların başvuru yaşı ve cinsiyet özellikleri bakımından fark görülmedi ($p > 0,05$). Hafif hidronefroz tanılı hastaların semptomatik seyretmesi beklenmeyen bir durumdur. Geçici proteinüri ile hidronefroz tanısı alan hastalar karşılaştırıldığında birçok verinin benzer özellikte olduğu görülmüştür. Bu nedenle hafif hidronefroz tanısı alan hastaların rastlantısal olarak anormal USG bulgusu saptanmış geçici proteinürili hastalar olduğunu düşünülebilir.

Nefrotik sendrom, bazı glomerüler hastalıkların klinik prezantasyonudur. Nefrotik sendromda nefrotik düzeyde proteinüriye hipoalbünemi ($< 2,5$ g/dL), ödem ve hiperlipidemi (kolesterol > 200 mg/dL) eşlik eder (5). Bizim çalışmamızda glomerülonefritler olarak sınıflandırılan gruptaki hastaların çoğu FSGS ve MPGN tanısı almıştı. Glomerülonefrit ve izole persistan proteinüri tanısı alan hastaların

karşılaştırıldığında başvuru yaşı ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). USG’de anormallik glomerülonefrit tanısı alan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p:0,042$). Glomerülonefrit grubunda 6 hastanın üriner USG’sinde anormallik saptandı; bunların üçünde hidronefroz+böbrek parankim ekojenite artışı, ikisinde böbrek parankim ekojenite artışı ve birinde sadece hidronefroz vardı. Persistan proteinüri tanısı alan hastaların yalnızca birine böbrek biyopsisi yapılırken, glomerülonefrit tanısı alanların 13’üne böbrek biyopsi yapıldı ($p <0,001$). Glomerülonefrit tanısı alanlarda başvuru 24 saatlik protein atılımı ($p <0,001$), protein atılım süresi ($p: 0,039$) ve takip süresi ($p: 0,013$) anlamlı olarak izole persistan proteinüri tanısı alanlara göre yüksek bulundu. Başvuruda serum albümin düzeyi glomerülonefrit tanısı alanlarda anlamlı olarak düşük saptandı ($p: 0,001$). Glomerülonefritler grubunda başvuruda ortalama albümin $3,76\pm0,30$ mg/dL iken, izole proteinüri grubunda $4,24\pm0,39$ mg/dL bulundu.

6. SONUÇ

Çalışmamızda çocukluk yaş grubunda izole proteinüri tanısı ile başvuran hastalarının demografik özellikleri, laboratuvar, radyolojik, böbrek patolojisi bulguları ve takip sırasında aldıkları tanıları, tanıya yönelik uygulanan tedavi seçenekleri değerlendirildi.

Çalışmamızda başvuran hastaların %29,7'sinin ailesinde böbrek hastalığı öyküsü mevcuttu. Proteinüri ile başvurularda kalıtsal böbrek hastalıklarını düşündürebilecek durumlar olması nedeni ile aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır.

Başta genel pediatri, acil ve aile hekimlikleri olmak üzere tüm polikliniklerden idrar tetkikinde izole proteinüri saptanması nedeni ile nefroloji polikliniğine yönlendirme sık karşılaşılan bir durumdur. Çalışmamızda izole proteinüri ile nefroloji polikliniğine yönlendirilen hastaların %36,7'si geçici proteinüri tanısı aldı. Geçici proteinüriyi ekarte etmek için uygun koşullarda idrar tetkiki tekrarlanmalı ve bazal böbrek fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. Proteinürinin persiste etmesi durumunda öncelikli olarak ortostatik proteinüriyi ekarte etmek için sabah ilk idrarda protein bakılmalıdır. Gerekli durumlarda görüntüleme, kantitatif proteinüri ölçümü, böbrek ve diğer biyokimyasal tetkikler yapılmalıdır. Hastalarda renal patoloji düşünülmesi durumunda nefroloji kliniğine yönlendirilmelidir. Özellikle geçici proteinüri düşünülen durumlarda hastanın fizik muayene bulguları ve böbrek fonksiyon testleri renal patoloji düşündürmüyorsa nefroloji konsültasyonu için acele edilmemeli hasta uygun koşullarda tekrar değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda hastaların dipstick, sülfosalisilik asit, spot idrar protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrar proteini ile protein ölçümlerine yer verildi. Proteinüri sebat eden tüm hastalara kantitatif testler ile protein ölçümü yapıldı, takip ve tedaviye cevabı değerlendirmede kantitatif testler kullanıldı. Hastalarda birinci basamakta dipstick ve sülfosalisilik asit ile değerlendirmede proteinüri persiste ediyorsa ikinci basamak olarak kantitatif testler ile değerlendirilmelidir.

İzole persistan proteinürlü hastalarda görüntüleme tanıda yol göstericidir. Bizim çalışmamızda Üriner sistem USG uygulanan hastaların %25'inde anormal bulguya rastlandı. Aynı şekilde renkli renal doppler USG uygulanan hastaların

%32,1’inde anormal bulgu saptandı. Çalışmamızda anormal USG bulgusu olanlarda protein atılımının daha yüksek olduğu görüldü. USG bulguları bazı durumlarda geçici olabilmekle birlikte, çoğu zaman takip gerektiren durumlardır. Bu nedenle izole persistan proteinüri tanı ve takibinde USG önemlidir.

Çalışmamızda hastaların %7’sine biyopsi yapıldı. İzole 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’ya ilerlemeyi engelleyebilir.

Çalışmamızda hastaların %7’sine glomerülonefrit tanısı kondu. İzole proteinüri ile takipli hastaların çoğunluğu geçici proteinüri olsa da KBH’ya ilerleyebilecek böbrek hastalıklarının erken belirteci olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu konuda öncelikli olarak nefroloji polikliniğine yönlendirme yapan hekimler ve izole proteinüri ile takipli çocukların aileleri bilgilendirilmeli ve proteinürinin önemi hakkında farkındalık artırılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Geary DF, Schaefer F. Pediatric Kidney Disease. 2 ed: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016.
2. Feather A, Randall D, Waterhouse M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. 10th ed: Elsevier; 2020.
3. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics*. 2000;105(6):1242-9.
4. Chertow GM, Taal MW, Marsden PA, Yu A, Skorecki K. Brenner and Rector's The Kidney. Pathophysiology of Proteinuria. 11 ed: Elsevier; 2019. p. 978-1006.
5. Kliegman RM, Geme JS. Nelson Textbook of Pediatrics, 21st Edition. 21 ed2020.
6. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, et al. Pediatric Nephrology. 7 ed2016.
7. Ariceta G. Clinical practice: proteinuria. *Eur J Pediatr*. 2011;170(1):15-20.
8. Johnson RJ, Feehally J, Floege J, Tonelli M. Comprehensive Clinical Nephrology. 6 ed: Elsevier; 2019.
9. Srivastava RN. Isolated asymptomatic proteinuria. *Indian J Pediatr*. 2002;69(12):1055-8.
10. Vehaskari VM, Rapola J. Isolated proteinuria: analysis of a school-age population. *J Pediatr*. 1982;101(5):661-8.
11. Gul A, Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Kasap T, Takçı Ş, et al. Prevalence of Proteinuria in School-Aged Turkish Children and Association with Obesity and Hypertension. *The Journal Of Pediatric Research*. 2017;4(4):195-9.
12. Leung AK, Wong AH, Barg SS. Proteinuria in Children: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2017;95(4):248-54.
13. Yu A, Chertow G, Luyckx V, Marsden P, Skorecki K, Taal M. Brenner and Rector's The Kidney. 11 ed2019.
14. Gilbert S, Weiner DE. National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases. 7 ed: Elsevier; 2017. 680 p.
15. Blaine J. Proteinuria: Basic Mechanisms, Pathophysiology and Clinical Relevance. Blaine J, editor2016. 1-11 p.
16. Sebestyen JF, Alon US. The teenager with asymptomatic proteinuria: think orthostatic first. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50(3):179-82.
17. Vehaskari VM. Mechanism of orthostatic proteinuria. *Pediatr Nephrol*. 1990;4(4):328-30.
18. Mazzoni MB, Kottanatu L, Simonetti GD, Ragazzi M, Bianchetti MG, Fossali EF, et al. Renal vein obstruction and orthostatic proteinuria: a review. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(2):562-5.
19. Tutal E, Sezer S. Proteinuria: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Turkish J Nephrol* 2003. 2003;12:127-33.
20. Jang KM, Cho MH. Clinical Approach to Children with Proteinuria. *Child Kidney Dis*. 2017;21(2):53-60.
21. Arınsoy T, Güngör O, Koçyiğit I. Böbrek fizyopatolojisi. 1 ed. Türkiye2017.
22. Rizvi SA, Naqvi SA, Jawad F, Ahmed E, Asghar A, Zafar MN, et al. Living kidney donor follow-up in a dedicated clinic. *Transplantation*. 2005;79(9):1247-51.
23. 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.

24. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell*. 1998;1(4):575-82.
25. Blaine J. Proteinuria: Basic Mechanisms, Pathophysiology and Clinical Relevance. 1 ed: Springer International Publishing; 2016.
26. Gorriz JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012;26(1):3-13.
27. 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.
28. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2005;71(6):1153-62.
29. Morcos SK, el-Nahas AM, Brown P, Haylor J. Effect of iodinated water soluble contrast media on urinary protein assays. *Bmj*. 1992;305(6844):29.
30. 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.
31. Kocabas RN, Basol G. Proteinuri ve laboratuvar degerlendirmesi. *Turk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2006;4:133-45.
32. Rifai N. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 6 ed. Lamb EJ, Jones GRD, editors: Saunders; 2017. 479-517 p.
33. Mazaheri M, Assadi F. Simplified Algorithm for Evaluation of Proteinuria in Clinical Practice: How should A Clinician Approach? *Int J Prev Med*. 2019;10:35.
34. Bergstein JM. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(8):697-700.
35. Lin CY, Hsieh CC, Chen WP, Yang LY, Wang HH. The underlying diseases and follow-up in Taiwanese children screened by urinalysis. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(3):232-7.
36. Florin T, Ludwig S. *Netter's Pediatrics*. 1 ed 2011. 372-9 p.
37. Wang CS, Greenbaum LA. Nephrotic Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):73-85.
38. Gattineni J. Highlights for the management of a child with proteinuria and hematuria. *Int J Pediatr*. 2012;2012:768142.
39. Darge K. Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(1):52-60.
40. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, et al. Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(8):3186-90.
41. 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 : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;65(6):878-88.
42. Wong CS, Pierce CB, Cole SR, Warady BA, Mak RH, Benador NM, et al. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):812-9.
43. Eknoyan G. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease 2013 [15/12/2020]. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
44. Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic renal failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):Cd006863.

45. 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.
46. Chandar J, Abitbol C, Montané B, Zilleruelo G. Angiotensin blockade as sole treatment for proteinuric kidney disease in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(5):1332-7.
47. van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, de Zeeuw D, Wühl E, Schaefer F, et al. Early Proteinuria Lowering by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Predicts Renal Survival in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(8):2225-33.
48. Alexandrou ME, Papagianni A, Tsapas A, Loutradis C, Boutou A, Piperidou A, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2019;37(12):2307-24.
49. 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.
50. Kaito H, Nozu K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshiya K, Kanda K, et al. The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(12):1824-9.
51. Kleinman K, McDaniel L, Molloy M. *The Harriet Lane Handbook*. 22 ed. McDaniel L, editor: Elsevier; 2020.
52. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3).
53. Centers for Disease Control and Prevention 2005 [cited 15/12/2020. Available from: https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm#Summary.
54. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(6):348-56.
55. the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 [15/12/2020]. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
56. 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;117(8):711-9.
57. Mueller PW, Caudill SP. Urinary albumin excretion in children: factors related to elevated excretion in the United States population. *Ren Fail*. 1999;21(3-4):293-302.
58. 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.
59. 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;20(8):1126-30.
60. Cho BS, Hahn WH, Cheong HI, 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.
61. 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.
62. 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.
63. Flynn JT. Microalbuminuria in Children With Primary Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(10):962-5.
64. 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.
65. Yoshikawa N, Kitagawa K, Ohta K, Tanaka R, Nakamura H. Asymptomatic constant isolated proteinuria in children. *J Pediatr*. 1991;119(3):375-9.

66. Agarwal I, Kirubakaran C, Markandeyulu, Selvakumar. Quantitation of proteinuria by spot urine sampling. *Indian J Clin Biochem.* 2004;19(2):45-7.
67. Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, Hukunaga Y. Proteinuria screening for children. *Kidney Int Suppl.* 2005(94):S23-7.
68. 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.
69. Jafar TH, Chaturvedi N, Hatcher J, Khan I, Rabbani A, Khan AQ, et al. Proteinuria in South Asian children: prevalence and determinants. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(10):1458-65.
70. Kurklinsky AK, Rooke TW. Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(6):552-9.
71. Gulleroglu K, Gulleroglu B, Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol.* 2014;3(4):277-81.
72. Emre s, Topaloğlu R, Kavukçu S, Gündüz Z, Özünan İ, Yavaşcan Ö, et al. Çocuk nefroloji derneği CAKUT çalışma grubu antenatal hidronefroz tanılı bebeklerde izlem kılavuzu.

8. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

I. Bireysel Bilgiler

Adı – Soyadı:

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II. Eğitimi

SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi (2017-2021)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2015)

Karaman Fen Lisesi (2003-2007)

III. Ünvanları

Tıp doktoru (2016)

IV. Mesleki Deneyimi

- T.C. Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Asistan Doktor (2017-halen)
- T.C. Sağlık Bakanlığı Aksaray Devlet Hastanesi Acil Hekimi (2015 Eylül - 2016 Mart)

V. Bilimsel İlgi Alanları

Esra Keskin, Mutlu Uysal Yazıcı, Ebru Azapağası, Şenay Savaş Erdeve, Nuran Yıldırım, Semra Çetinkaya; Geç Başvuran Ağır Diyabetik Ketoasidozlu

Olguda: Akut Hepatik Yetmezlik, Akut Renal Yetmezlik 16. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi-2019, Poster bildirir

VI. Diğer Bilgiler

- 4. Temel İmmünoloji ve Nöroimmünoloji Öğrenci Okulu (2012)
- 8. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Kongresi (2018)
- Neonatal Resüsitasyon Programı Kursu (2020)
- 64.Türkiye Milli Pediatri Derneği Online Kongresi (2020)
- Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu (2021)



9. EKLER

EK-1: İzole Proteinüri ile Başvuran Hasta Takip Formu

	İlk Başvuru	Son Başvuru
Cinsiyet		
Yaş		
Vücut ağırlığı		
Özgeçmiş (tıbbi öykü)		
Aile hikayesi		
Vital bulgular (tansiyon)		
Biyokimya (BUN,kre,albümin,)		
Biyokimya ek (lipid parametreleri, ASO,C3,C4, ANA, antidsDNA, ANCA)		
TİT protein		
Spot idrar pro/kre oranı		
24 sa idrar protein		
İdrar kültürü		
Üriner Sistem USG		
Renkli Renal Doppler USG		
Biyopsi		
Tedavi		

EK-2: Etik Kurul Kararı



T.C
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

03/12/2020

Sayı : 2020-KAEK-141/40
Protokol No: E-20/12-045
Konu: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı

Dr. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

'Çocukluk Çağında İzole Proteinürilerin Etyolojik Nedenleri ve Hastaların Klinik İzlem, Laboratuvar, Radyolojik ve Patolojik Verilerin Değerlendirilmesi ' adlı klinik araştırmalar başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Can'Demir KARACAN
Etik Kurul Başkanı

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Plevne Mahallesi Babür Cad.No:44 Altındağ/ANKARA

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İZOLE PROTEİNÜRİLERİN ETYOLOJİK NEDENLERİ VE HASTALARIN KLİNİK İZLEM ,LABORATUVAR,RADYOLOJİK VE PATOLOJİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/12-045	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI E.A.H. BABUR CAD. NO 44 (06080) ALTINDAĞ / ANKARA
	TELEFON	0312 305-61 83
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	PROF.DR.MEHMET BÜLBÜL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ÇOCUK NEFROLOJİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ. ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	PROF.DR.SALİHA ŞENEL			
	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	☒ UZMANLIK TEZ		
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanı
Prof.Dr. Can Demir KARACAN
İmza:

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İZOLE PROTEİNÜRİLERİN ETYOLOJİK NEDENLERİ VE HASTALARIN KLİNİK İZLEM ,LABORATUVAR,RADYOLOJİK VE PATOLOJİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/12-045

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	☒					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐					
	İLAN	☐					
	YILLIK BİLDİRİM	☐					
	SONUÇ RAPORU	☐					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐					
	DİĞER	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2020-045	Tarih: 02.12.2020					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.CAN DEMİR KARACAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		K
Prof. Dr. Can Demir KARACAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Prof. Dr. İlknur BOSTANCI	Çocuk İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Prof. Dr. Saliha ŞENEL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐
Prof/Dr. Ayşegül ZENCİROĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI E.A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐

Etik Kurul Başkanı
Prof.Dr.Can Demir KARACAN
İmza:

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İZOLE PROTEİNÜRİLERİN ETYOLOJİK NEDENLERİ VE HASTALARIN KLİNİK İZLEM ,LABORATUVAR,RADYOLOJİK VE PATOLOJİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/12-045

Prof.Dr.Ayşe KARAMAN	Çocuk Cerrahisi	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Prof. Dr. Şenay ŞAĞAŞ ERDEVE	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Doç. Dr. Melikşah KESKİN	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Doç.Dr.Fatma Nur ÖZ	Çocuk Enfeksiyon	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Doç.Dr.Ali FETTAH	Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Doç.Dr.Leyla AYDIN	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Doç.Dr.Elif YILMAZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Uzm.Dr.Erol Rauf AGİŞ	Farmakoloji	SERBEST	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Dr.Öğret. Üyesi Hülya ŞİRİN	Halk Sağlığı	ANKARA GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Aysun ÖZDEMİR SOYDAN	Avukat	ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Kenan AKSİN	Sivil Savunma Sorumlusu	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Prof.Dr.Can Demir KARACAN
İmza:

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

EK-3: Beyan Formu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlaledici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

25.03.2021

Dr. Esra Keskin

