



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**NEFROTİK SENDROM TANILI ÇOCUK HASTALARDA  
TÜBÜLER PROTEİNÜRİNİN (DÜŞÜK MOLEKÜL  
AĞIRLIKLIL PROTEİNÜRİNİN) RENAL FONKSİYONLAR  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Zekiye ŞAHİN TAPSIZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA/2024





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

**ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI**

**NEFROTİK SENDROM TANILI ÇOCUK HASTALARDA  
TÜBÜLER PROTEİNÜRİNİN (DÜŞÜK MOLEKÜL  
AğIRLIKLI PROTEİNÜRİNİN) RENAL FONKSİYONLAR  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Zekiye ŞAHİN TAPSIZ**

**Tez DanıŐmanı:**

**Prof. Dr. Fatma Şemsa ÇAYCI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA/2024

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hem akademik hem de hayata dair tecrübelerini paylaşan, her daim desteğini hissettiğim, örnek aldığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Fatma Őemsacı ÇAYCI'ya varlığı, sabrı ve tüm emekleri için,

Çalışmamda desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI'ya, Prof. Dr. Sare Gülfem ÖZLÜ'ye ve canım ablalarım Uzm. Dr. Mihriban İNÖZÜ'ye, Uzm. Dr. Özlem YÜKSEL AKSOY'a, Uzm. Dr. Burcu YAZICIOĞLU'na, Uzm. Dr. Sibel ŐENSES'e, Uzm. Dr. Hacer YURTTAŐ'a tüm yardımları için,

Asistanlık eğitimim boyunca hiçbir zaman yalnız hissettirmeyen, desteğini esirgemeyen başta Prof. Dr. Emine Dibek MISIRLIOĞLU ve Doç. Dr. Metin YİĞİT olmak üzere tüm hocalarıma,

Bana her daim abi ve ablalık yapan başta Dr. Naz KIRGIL, Dr. Yasemin GÜDEK ve Dr. Eren ÖZCAN olmak üzere tüm uzmanlarıma,

Tüm zorlukları birlikte aŐtıđım, çok güzel anılar biriktirdiğim başta Dr. Bensus KOÇYİĞİTOĞLU, Dr. Betül ARIKAN, Dr. Beyza DURAN, Dr. Esra AKBULUT, Dr. İlknur KODAL, Dr. Merve CAN, Dr. Safa ALDAĐ, Dr. Őüheda HATİP, Dr. Zeynep CANTENUR olmak üzere tüm arkadaşlarıma,

Beni sonsuz bir sevgi ve büyük bir özveriyle büyüten, her zaman yanımda olan anneme, babama, canım ablalarım Kübra ve Nur'a, canım abim Fatih'e ve hayatımızın neŐesi Duru'ma,

Bana asistanlığımın en güzel hediyesi, çalışmayı en çok sevdiğim, hayatı paylaŐtıđım, hep çok sevildiğimi hissettiren, bu satırları yazarken bile yüzümü gülümseten, eŐim Levent TAPSIZ'a hep yanımda olduğu için

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Zekiye ŞAHİN TAPSIZ

ANKARA/2024

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ÇOCUKLARDA NEFROTİK SENDROM .....	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji .....	2
2.1.3. Etiyoloji ve Sınıflama.....	3
2.1.3.1. Başlangıç Yaşına Göre Sınıflama .....	3
2.1.3.2. Klinik Sınıflama .....	3
2.1.3.3. Histopatolojik Sınıflama .....	4
2.1.3.4. Tedavi Yanıtına Göre Sınıflama .....	5
2.1.4. Patofizyoloji .....	6
2.1.5. Klinik Bulgular.....	8
2.1.6. Laboratuvar Bulguları .....	9
2.1.6.1. İdrarda Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinlerin Bulunması .....	11
2.1.7. Tedavi .....	12
2.1.8. Komplikasyonlar .....	13
2.2.9. Prognoz.....	14
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	15
3.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ .....	15
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	15
3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN PARAMETRELER .....	15
3.4. TANIMLAMALAR.....	16
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ.....	17

4. BULGULAR.....	18
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	18
4.2. HASTALARIN RENAL BİYOPSİ SONUÇLARI .....	19
4.3. HASTALARIN ALDIĞI TEDAVİYE GÖRE SINIFLANDIRILMASI .....	20
4.4. HASTALARIN LABORATUVAR BULGULARI.....	20
4.5. HASTALARIN REMİSYON DURUMUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI .....	21
4.6. HASTALARIN REMİSYON DURUMUNA GÖRE RENAL BİYOPSİ SONUÇLARI .....	22
4.7. HASTALARIN REMİSYON DURUMUNA GÖRE ALDIĞI TEDAVİLER	23
4.8. HASTALARIN REMİSYON DURUMUNA GÖRE LABORATUVAR BULGULARI .....	24
4.9. HASTALARIN STEROİD DİRENCİNE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI ..	25
4.10. HASTALARIN STEROİD DİRENCİNE GÖRE RENAL BİYOPSİ SONUÇLARI .....	26
4.11. HASTALARIN STEROİD DİRENCİNE GÖRE ALDIĞI TEDAVİLER ...	27
4.12. HASTALARIN STEROİD DİRENCİNE GÖRE LABORATUVAR BULGULARI .....	28
4.13. HASTALARIN LABORATUVAR VERİLERİNİN KORELASYON ANALİZİ İLE İNCELENMESİ .....	29
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇLAR .....	36
7. KAYNAKLAR.....	38
8. ÖZGEÇMİŞ .....	43
9. EKLER.....	44
EK-1: ETİK KURUL ONAM FORMU .....	44
EK-2: NS TANILI ÇOCUK HASTALARDA ALINACAK TETKİKLER İÇİN HASTA VE HASTA YAKINLARINDAN ALINAN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU .....	48

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b><math>\alpha</math>1M</b>	: Alfa-1 mikroglobulin
<b><math>\beta</math>2M</b>	: Beta-2 mikroglobulin
<b>DMAP</b>	: Düşük Molekül Ağırlıklı Protein
<b>GBM</b>	: Glomerüler Bazal Membran
<b>GFB</b>	: Glomerüler Filtrasyon Bariyeri
<b>GFH</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>eGFH</b>	: estimated Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>FSGS</b>	: Fokal Segmental Glomeruloskleroz
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>İNS</b>	: İdiyopatik Nefrotik Sendrom
<b>i<math>\alpha</math>1M</b>	: İdrar Alfa-1 Mikroglobulin
<b>i<math>\alpha</math>1M/kreat</b>	: İdrar Alfa-1 Mikroglobulin/Kreatinin
<b>i<math>\beta</math>2M</b>	: İdrar Beta-2 Mikroglobulin
<b>i<math>\beta</math>2M/kreat</b>	: İdrar Beta-2 Mikroglobulin/Kreatinin
<b>iprot/kreat</b>	: Spot İdrar Protein/Kreatinin
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>kDa</b>	: KiloDalton
<b>MDH</b>	: Minimal Değişiklik Hastalığı
<b>MezPGN</b>	: Mezengial Proliferatif Glomerülonefrit
<b>MMF</b>	: Mikofenolat Mofetil
<b>MN</b>	: Membranöz Nefropati
<b>MPGN</b>	: Membranoproliferatif Glomerülonefrit
<b>NS</b>	: Nefrotik Sendrom
<b>SBNS</b>	: Steroid Bağımlı Nefrotik Sendrom
<b>SDNS</b>	: Steroid Duyarlı Nefrotik Sendrom
<b>SDİNS</b>	: Steroid Dirençli Nefrotik Sendrom

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Nefrotik Sendrom Klinik Sınıflaması.....	4
<b>Tablo 2.</b> Çocukluk Çağı Nefrotik Sendromunun Biyopsi Endikasyonları .....	10
<b>Tablo 3.</b> Hastaların Demografik Özellikleri .....	19
<b>Tablo 4.</b> Hastaların Renal Biyopsi Sonuçları.....	19
<b>Tablo 5.</b> Hastaların Aldığı Tedaviye Göre Sınıflandırılması .....	20
<b>Tablo 6.</b> Hastaların Laboratuvar Bulguları .....	21
<b>Tablo 7.</b> Hastaların Remisyon Durumuna Göre Karşılaştırılması.....	22
<b>Tablo 8.</b> Hastaların Remisyon Durumuna Göre Renal Biyopsi Sonuçları .....	23
<b>Tablo 9.</b> Hastaların Remisyon Durumuna Göre Aldığı Tedaviler .....	24
<b>Tablo 10.</b> Hastaların Remisyon Durumuna Göre Laboratuvar Bulguları.....	25
<b>Tablo 11.</b> Hastaların Steroid Direncine Göre Karşılaştırılması .....	26
<b>Tablo 12.</b> Hastaların Steroid Direncine Göre Renal Biyopsi Sonuçları .....	27
<b>Tablo 13.</b> Hastaların Steroid Direncine Göre Aldığı Tedaviler .....	28
<b>Tablo 14.</b> Hastaların Steroid Direncine Göre Laboratuvar Bulguları.....	29
<b>Tablo 15.</b> Hastaların Laboratuvar Verilerinin Korelasyonun İncelenmesi .....	30

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Glomerül Yapısı .....	7
Şekil 2. Glomerüler Filtrasyon Bariyerinin Yapısı.....	7
Şekil 3. Nefrotik Sendromda Ödem Mekanizması .....	9



## ÖZET

**Amaç:** İdiyopatik Nefrotik Sendrom (İNS), ağır proteinürinin görüldüğü bir böbrek hastalığıdır. NS' da albümin atılımına bağlı proteinüri ön plandayken, son dönemde bazı çalışmalarda düşük molekül ağırlıklı proteinürinin de olduğu ve bunun prognozu göstermede etkili olabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmada İNS tanısı alan hastalarda düşük molekül ağırlıklı proteinlerden beta-2 mikroglobulin ( $\beta 2M$ ) ile alfa-1 mikroglobulin' in ( $\alpha 1M$ ) idrarla atılımının, glomerüler filtrasyon hızı (GFH), sistatin C ve kreatinin ile ve remisyon durumları, steroid duyarlı ve dirençli hastalarla ilişkisini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemizde 1 Mayıs 2023-30 Kasım 2023 tarihleri arasında İNS tanısı ile izlenen 2-18 yaş arası 82 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tek merkezli prospektif kesitsel olarak yapılan bu çalışmada hastaların dosya verileri, serum üre, kreatinin, albümin, total protein, sistatin C; idrarda protein, kreatinin,  $\beta 2M$ ,  $\alpha 1M$  çalışılmıştır.

**Bulgular:** Remisyonda olmayan hastaların idrarda  $\beta 2M$  ve  $\beta 2M$ /kreatinin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmazken,  $\alpha 1M$  ve  $\alpha 1M$ /kreatinin düzeyleri anlamlı oranda yüksek saptandı ( $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ). Steroid dirençli ve duyarlı hastaların idrarda  $\beta 2M$ ,  $\beta 2M$ /kreatinin,  $\alpha 1M$ /kreatinin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmazken,  $\alpha 1M$  düzeyinde yükseklik saptandı ( $p=0,046$ ). Serum sistatin C düzeyi ile  $\beta 2M$ /kreat oranı arasında pozitif korelasyon mevcuttu ( $r=0,276$ ,  $p<0,05$ ). Serum sistatin C düzeyi ile  $\alpha 1M$ /kreat oranı arasında da pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,255$ ,  $p=0,021$ ). eGFH ile  $\beta 2M$  arasında ve eGFH ile  $\alpha 1M$  arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** NS'lu hastalarımızın çoğunu FSGS ve steroid dirençli hastalar oluşturmaktaydı. Serum sistatin C ile  $\beta 2M$ /kreat oranı ve  $\alpha 1M$ /kreat oranı arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Düşük molekül ağırlıklı proteinürinin NS'da böbrek fonksiyonlarını öngörmeye yararlı olabileceği düşünülmeyle beraber eGFH ile ilişkisinin olmaması bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** idiyopatik nefrotik sendrom, düşük moleköl ağırlıklı protein,  
beta-2 mikroglobulin, alfa-1 mikroglobulin, sistatin C



## ABSTRACT

**Aim:** Idiopathic Nephrotic Syndrome (INS) is a kidney disease with severe proteinuria. While proteinuria due to albumin excretion is at the forefront in NS, some recent studies have emphasized that low molecular weight proteinuria is also present and this may be effective in indicating prognosis. In this study, in patients diagnosed with INS, urinary excretion of low molecular weight proteins beta-2 microglobulin ( $\beta 2M$ ) and alpha-1 microglobulin ( $\alpha 1M$ ) was determined to be related to glomerular filtration rate (GFR), cystatin C and creatinine, and remission states, steroid sensitive and resistant ones.

**Material and Methods:** 82 patients between the ages of 2 and 18, who were followed up with a diagnosis of INS in our hospital between May 1, 2023 and November 30, 2023, were included in the study. In this single-center prospective cross-sectional study, patient file data were collected, including serum urea, creatinine, albumin, total protein, cystatin C; urine protein, creatinine,  $\beta 2M$ ,  $\alpha 1M$  were studied.

**Results:** While no significant difference was detected between  $\beta 2M$  and  $\beta 2M$ /creatinine levels in the urine of patients who were not in remission, a significant difference was detected between  $\alpha 1M$  and  $\alpha 1M$ /creatinine levels ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.002$ ). While no significant difference was detected between the  $\beta 2M$ ,  $\beta 2M$ /creatinine, and  $\alpha 1M$ /creatinine levels in the urine of steroid-resistant and sensitive patients, a statistical difference was detected in the  $\alpha 1M$  level ( $p = 0.046$ ). There was a positive correlation between serum cystatin C level and  $\beta 2M$ /creatinine ratio ( $r = 0.276$ ,  $p < 0.05$ ). A positive correlation was also detected between serum cystatin C level and  $\alpha 1M$ /creatinine ratio ( $r = 0.255$ ,  $p = 0.021$ ). No significant relationship was detected between eGFR and  $\beta 2M$  or between eGFR and  $\alpha 1M$ .

**Conclusion:** Most of our patients with NS consisted of FSGS and steroid resistant patients. There was a positive correlation between serum cystatin C and the  $\beta 2M$ /creatinine ratio and  $\alpha 1M$ /creatinine ratio. Although it is thought that low molecular weight proteinuria may be useful in predicting renal functions in NS, its lack of relationship with eGFR suggests that more studies are needed on this subject.

**Keywords:** idiopathic nephrotic syndrome, low molecular weight protein, beta-2 microglobulin, alpha-1 microglobulin, cystatin C



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik nefrotik sendrom (İNS) glomerüler duvar geçirgenliğinin artması sonucu, ağır proteinürinin görüldüğü bir böbrek hastalığıdır. [1, 2] Molekül ağırlığı 50.000 KiloDalton (kDa) ‘dan büyük olan albumin gibi molekül ağırlığı yüksek proteinlerin atılımı söz konusudur. [3] Alfa-1 mikroglobulin ( $\alpha$ 1M) ve Beta-2 mikroglobulin ( $\beta$ 2M) gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (DMAP) molekül ağırlığı 40.000 kDa’ dan küçük olup glomerüler filtrasyon bariyerinden (GFB) kolaylıkla geçip proksimal tübülden geri emilmektedir. [3-5] DMAP’ ler sağlıklı çocukta idrarda görülmemekte olup proksimal tübül reabsorpsiyonunu bozan durumlarda idrarda miktarı artar. [4]

[Chehade, Parvex \[6\]](#) ve arkadaşları tarafından, remisyondaki ve relapstaki nefrotik sendrom(NS) tanılı çocuk hastaların karşılaştırıldığı çalışmada, relapstaki hastalarda idrar alfa-1 mikroglobulin ( $i\alpha$ 1M) ve idrar alfa-1 mikroglobulin/kreatinin‘ in ( $i\alpha$ 1M/kreat) anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. [Sesso, Santos \[7\]](#) ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada idrar beta-2 mikroglobulin ( $i\beta$ 2M) düzeyinin steroid dirençli nefrotik sendrom (SDİNS) tanılı hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür. [Adeyemi, Obineche \[2\]](#) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise glomerüler filtrasyon hızı (GFH) normal olan NS tanılı hastalarda böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için  $i\beta$ 2M kullanılmış ve  $i\beta$ 2M değerinin kronik böbrek yetmezliğine (KBY) ilerleyebileceğini gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceği görülmüştür.

Biz bu çalışmada İNS tanısı alan hastalarda DMAP’ lerden  $\beta$ 2M ile  $\alpha$ 1M’ nin idrarla atılımının, GFH, sistatin C ve kreatinin ile ve remisyon durumu, steroid duyarlı ve dirençli hastalarla ilişkisini araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ÇOCUKLARDA NEFROTİK SENDROM

#### 2.1.1 Tanım

Nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbuminemi ( <2.5 gr/dl) ve ödem ile giden glomerüler bir hastalığa NS denir. [20] NS hastalarında vücuttaki protein kaybı nedeniyle karaciğerde kolesterol taşıyan proteinlerin üretiminde artış olur ve hiperlipidemi (serum kolesterol >200 mg/dl) görülür. [21]

Çocukluk çağında en sık İNS görülmekte olup ve yaklaşık %90 oranında görülür. [8] Sekonder ve konjenital nedenler daha az sıklıkta görülür ve görülme sıklığı yaklaşık %10 kadardır. [8]

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Çocukluk döneminde NS görülme sıklığı 100,000 çocuk başına ortalama 4,7 olarak bildirilmiştir. Ancak bu değer etnik köken ve coğrafi konum gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. [9, 10] Güney Asya ve Afrika kökenli Amerikan çocuklarda, Avrupalı çocuklara göre NS insidansı daha yüksek bulunmuştur. [11-13]

Çocukluk çağında erkeklerde daha sık görülür ve bu oran 2:1' dir, ancak adolesan döneminden itibaren her iki cinsiyette de aynı sıklıkta görülmektedir. [14]

Türkiye' de 2007 yılında [Özkaya, Çakar \[15\]](#) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10 yıl boyunca NS tanısı alan 392 Türk hasta izlenmiş, bu hastaların %76 Minimal Değişiklik Hastalığı(MDH), %10' u Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN), %6' sı Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS) ve geri kalan hastalar ise Mezengioproliferatif Glomerülonefrit (MezPGN), Membranöz Nefropati (MN) ve IgA Nefropatisi tanısı almış. [15] Yine aynı çalışmada 6 yaşından büyük çocuklarda MPGN daha sık görülürken, 6 yaşın altındaki çocuklarda FSGS daha sık görülmekteydi. [15] Türkiye' de 2019 yılında tek merkezde yapılan başka bir çalışmada ise 220 hasta incelenmiş ve %68 MDH, %10 FSGS, %5 MPGN, geri kalanlar ise MezPGN, MN, Konjenital NS tanısı saptanmış. [16]

Steroid direnci oranı NS' lu çocuk hastalarda %2,1 ile %27,3 arasındadır, etnik kökene ve coğrafi konuma göre değişir. [17] Bu oran Avrupalılar, Afrikalılar ve Asyalılar arasında değişmekte olup sırasıyla %20, %16-27ve %27-54 olarak bildirilmiştir. [18]

### **2.1.3. Etiyoloji ve Sınıflama**

NS başlangıç yaşına, kliniğine, steroid tedavisi cevabına ve histopatolojik değişikliklerine göre farklı şekillerde sınıflandırılır. [14, 18-20]

#### **2.1.3.1. Başlangıç Yaşına Göre Sınıflama**

NS, başlangıç yaşına göre yaşamın ilk 3 ayında gördüğümüz konjenital NS, 4-12 aylar arasında gördüğümüz infantil NS ve 1 yaşından sonra gördüğümüz çocukluk çağı NS olarak 3' e ayrılır.[20]

#### **2.1.3.2. Klinik Sınıflama**

NS, klinik olarak primer ve sekonder olarak 2' ye ayrılır. [18]

Primer NS' da sadece böbrek kaynaklı bir patoloji olup sistemik bir hastalık yoktur. [18] Primer NS, idiyopatik, immunkompleks glomerülonefritler ve konjenital NS olarak kendi içinde sınıflandırılır. [18] İNS, en sık görülen primer nefrotik sendrom olup 1 yaşından büyük çocuklardaki NS' lu hastaların %70-90' ını oluşturur ve bu hastalar steroid tedavisine %92 oranında cevap verir. [21]

Primer NS, hastaların %85' inde MDH, %10' unda FSGS, %5' inde MGN, MPGN ve MezPGN görüldüğü 5 farklı histopatolojik sınıfa ayrılır.[22]

Sekonder NS, sistemik hastalıklara, enfeksiyonlara, ilaçlara veya maligniteye ikincil olarak ortaya çıkar ve daha az sıklıkla görülür. [18]

NS klinik sınıflaması Tablo 1’ de verilmiştir. [23]

**Tablo 1.** Nefrotik Sendrom Klinik Sınıflaması

<b>PRİMER NEFROTİK SENDROM</b>	<b>SEKONDER NEFROTİK SENDROM</b>
<b>1)İdiyopatik Nefrotik sendrom</b> -Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH) -Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)	<b>1) Sistemik hastalıklar</b> <b>2) Viral Enfeksiyonlar</b> <b>3) İlaçlar</b>
<b>2)İmmunkompleks İlişkili Nefrotik Sendrom</b> -Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN) - Mezengioproliferatif Glomerülonefrit (MezPGN) - Membranöz Glomerülonefrit (MGN)	<b>4) Malignite</b> <b>5) Diğer nedenler</b>
<b>3)Konjenital Nefrotik Sendrom</b>	

### **2.1.3.3. Histopatolojik Sınıflama**

NS’ da oluşan glomerüler hasarın ışık, immunfloresan ve elektrik mikroskopunda incelenmesiyle histopatolojik olarak sınıflandırılır. [24]

### **Minimal Değişiklik Hastalığı**

MDH, primer NS’ luların en sık görülen nedeni olup %85 oranında görülmektedir. [22] MDH, steroid tedavisine %80-90 oranında yanıt verir ve biyopsi yapılmasına gerek kalmaz. [21] Biyopsi yapıldığında ışık mikroskopunda glomerüller normal görülür, immunfloresan incelemede immunkompleks depolanması olmaz, elektron mikroskopunda podositlerin ayaksı çıkıntılarında silinme ve aktin filamanlarında bozulma görülür. [25]

MDH insidansı 100.000 çocukta 2-7 vaka iken prevalansı bilinmemektedir. [21] Fakat ırk ve coğrafi bölge gibi faktörlere bu değer değişkenlik gösterebilir. [9, 10, 14]MDH’ da başlangıç yaşı 3 olup hastaların %70’ i 5 yaşından küçüktür.[26]

### **Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)**

FSGS, primer NS' un en sık 2. nedenidir, %10 oranında görülür.[22] Çocuklarda son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olan glomerüler hastalıktır.[27] FSGS' de glomerülde fokal ve segmental etkilenme vardır. Işık mikroskopunda mezengial hücrede proliferasyon ve segmentlerde skar formasyonu, immunfloresan ile incelemede IgM ve C3 ile boyanma, elektron mikroskopisinde podosit ayakları çıkıntılarında yaygın silinme, glomerülde skar formasyonu izlenir. [25, 28]

FSGS, görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır, ortalama tanı aldığı yaş 6' dır. [29]

### **Membranoproliferatif Glomerülonerit (MPGN)**

MPGN histopatolojik incelemesinde mezengial proliferasyon ve glomerüler bazal membranda (GBM) çift kontur ve tren yolu görünümü mevcuttur.[30]

### **Mezengioproliferatif Glomerülonerit (MezPGN)**

Histopatolojisinde ışık mikroskopunda mezengial hücre ve matriksinde artış vardır, immunfloresan incelemede IgM veya IgA' da boyanma görülür, elektron mikroskopunda podositlerin ayakları çıkıntılarında silinme görülür. [31]

### **Membranöz Glomerülonerit (MGN)**

Işık mikroskopuyla incelemesinde, GBM' da diffüz kalınlaşma görülür ve bu görünüme dantel görünüm denir. [32] İmmunfloresan incelemede IgG, C3 depolanması görülür ve elektron mikroskopunda subepitelyal veya intramembranöz depolanmalar mevcuttur. [32]

#### **2.1.3.4. Tedavi Yanıtına Göre Sınıflama**

NS' lu hastaların %90' ında steroid tedavisine yanıt alınırken, %10' luk hastada steroid tedavisine yanıt alınamamaktadır. [33] Hastalar tedavi yanıtına göre sınıflarken Steroide Duyarlı NS (SDNS), SDiNS, Steroide Bağımlı NS (SBNS) olmak üzere 3 ana sınıfa ayrılır. [34]

NS hastalarının tedaviye yanıtını ve tedavi takibi yapmak amacıyla bazı tanımlamalar yapılmıştır. [20]

**NS' lu hastaların tanısında kullanılan tabirler [20]:**

**Remisyon:** Art arda bakılan 3 gün boyunca idrar protein/kreatinin oranının  $<4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$  veya idrar test çubuğunda proteinin 0-1 olmasıdır.

**Relaps:** Daha önce remisyonunda olan hastanın art arda bakılan 3 gün boyunca idrar protein/kreatinin oranının  $>2 \text{ mg/mg}$  veya  $>40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$  veya idrar test çubuğunda  $>3+$  olmasıdır.

**Steroid Duyarlı Nefrotik Sendrom (SDNS):** Steroid tedavisi aldıktan sonra remisyonun sağlanmasıdır.

**Steroid Dirençli Nefrotik Sendrom (SDiNS):** 4 hafta boyunca  $2 \text{ mg/kg/gün}$  veya  $60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$  prednizolon veya 3 kez pulse steroid tedavisi almasına rağmen remisyonun girmemesidir.

**Steroid Bağımlı Nefrotik Sendrom (SBNS):** Steroide önceden yanıt alınan hastanın steroid tedavisi azaltılırken veya kesildikten sonraki 2 hafta içinde relaps olması ve bu durumun 2 kez olmasıdır.

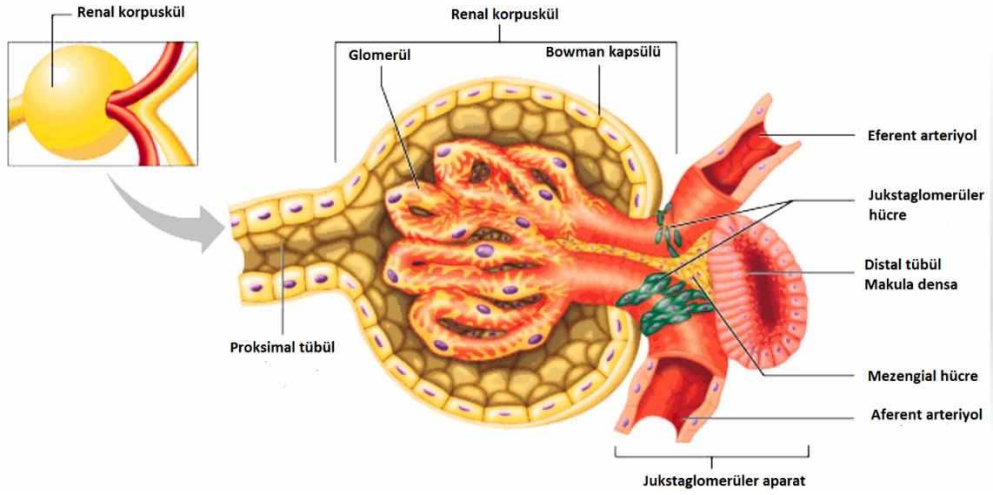
**Sık Relaps:** Remisyona girmiş hastanın ilk 6 aylık izleminde en az 2 kez relaps olması veya herhangi bir 1 yıllık izleminde en az 4 kez relaps olmasıdır.

**Erken Cevapsız Nefrotik Sendrom:** İlk atakta steroid direnç gelişmesidir.

**Sekonder Glikokortikoid Direnci (geç cevapsız):** Daha önce steroid duyarlı iken hastada steroid direnci gelişmesidir.

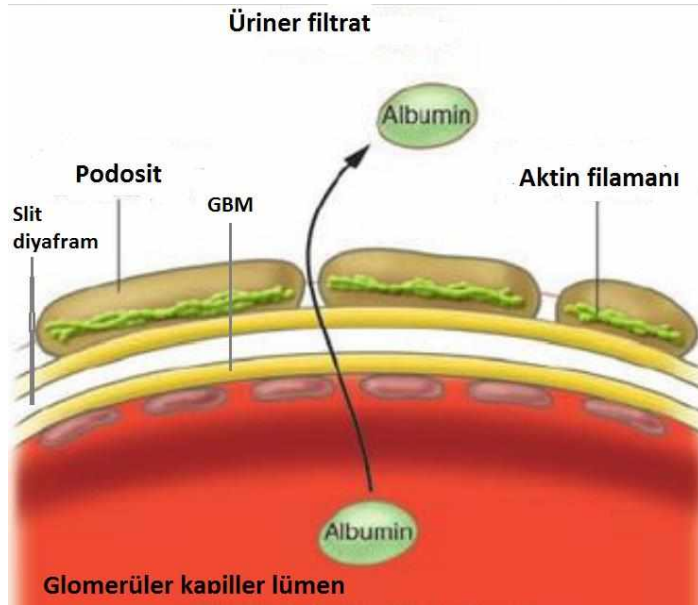
#### 2.1.4. Patofizyoloji

Böbrekler vücudun fonksiyonel bir şekilde çalışmasını sağlayan, homeostazisten sorumlu olan hayati bir organdır. [35] Renal korpuskül ve GFB ile filtrasyon, tübülleri ile sekresyon ve reabsorbsiyon görevini yaparak homeostazisi sağlar. [35] Şekil 1' de glomerül yapısı verilmiştir. [36]



**Şekil 1.** Glomerül Yapısı

GFB üç tabakadan oluşur: içte kapiller endotel, GBM ve dışta podosit. [35] Şekil 2' de GFB' nin yapısı verilmiştir. [36] Bu filtrasyon bariyeri albümin ve immunglobulin gibi büyük proteinlerin geçişini engeller. [3] Su, iyonlar, kreatinin ve glukoz gibi küçük moleküllerin ve  $\alpha$ 1M VE  $\beta$ 2M gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerin geçişine ise izin verir. [3, 35] NS' da GFB' inde hasar meydana gelir, podositlerde düzleşme ile idrarda büyük proteinler görülür. [14]



**Şekil 2.** Glomerüler Filtrasyon Bariyerinin Yapısı

GFB' indeki bu hasara neden olan çeşitli mekanizmalar vardır. *Podosit* genini kodlayan genlerdeki mutasyonlar GFB' de kusurlara neden olarak özellikle Konjenital NS' a neden olabilir. [14]

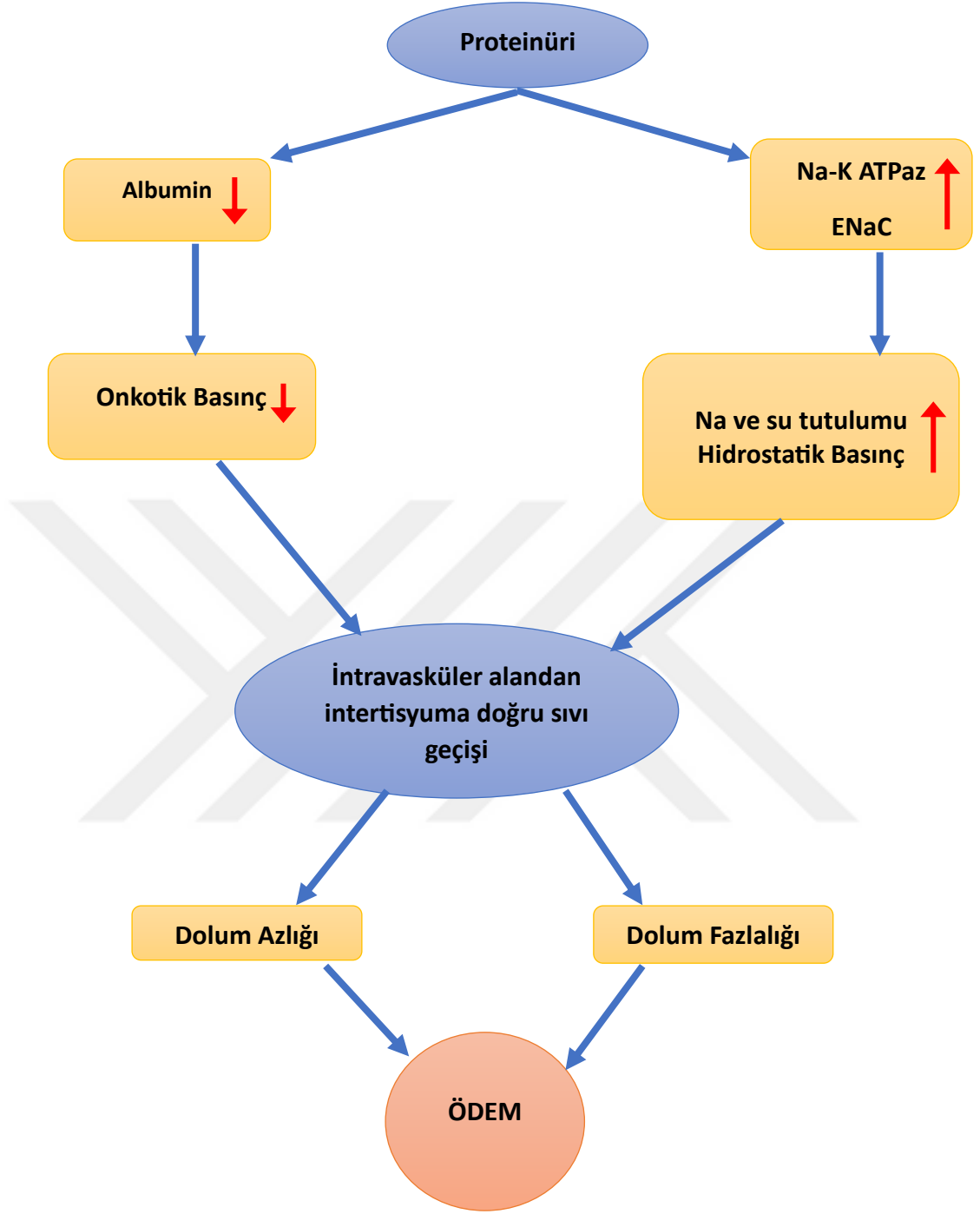
İNS patogenezi tam anlaşılammakla birlikte T hücre fonksiyon bozukluğu ve bağışıklık aracılı olarak 2 farklı yolla NS' a neden olduğu düşünülmektedir. [14] T hücresindeki disfonksiyon ile glomerüllerdeki geçirgenlik artar ve proteinüriye sebep olur. Bağışıklık sistemindeki fonksiyon bozukluğu ile dolaşımdaki çözünebilir moleküller artar ve podositte hasar meydana gelir, böylece proteinüri görülür. [14]

### 2.1.5. Klinik Bulgular

NS hastaları en sık ödem ile başvurmaktadır. [37] Ödem yer çekimi etkisiyle en sık pretibial bölgede görülse de periorbital ödem, plevral efüzyon, asit ile de karşımıza çıkar. [38] NS' da ödemi açıklamak için 2 ana hipotez öne sürülmüştür: dolum azlığı ve dolum fazlalığı hipotezi. [38]

Dolum azlığı hipotezi, özellikle İNS' lu hastalardaki ödem mekanizmasını açıklar. Bu hipoteze göre albümin kaybıyla onkotik basınç azalır ve intravasküler alandan intertisyel alana doğru sıvı geçişi olur, sonucunda da ödem görülür. İntravasküler hipovolemi nedeniyle renin aldosteron-anjiyotensin sistemi ile arjinin vazopressin aktive olur ve su ve sodyum retansiyonu olur. [38]

Dolum fazlalığı hipotezine göre, böbreklerdeki Sodyum retansiyonuna bağlı olarak kapiller damarlardaki hidrostatik basınç artışı nedeniyle intertisyel alanda sıvı birikimi olur ve ödem olur. Özellikle yetişkinlerdeki NS ödem mekanizmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. [38] Şekil 3'te NS ödem mekanizması gösterilmiştir.[38]



Şekil 3. Nefrotik Sendromda Ödem Mekanizması

### 2.1.6. Laboratuvar Bulguları

NS hastalarında laboratuvar değerlendirmesinin temelde 3 amacı vardır:

- 1) NS tanısını koymak ve hastalığın şiddetini belirlemek
- 2) Etyolojiyi belirlemek
- 3) Renal biyopsi ile histopatolojik tanısını ortaya koymaktır. [39]

NS' un en sık görülen laboratuvar bulgusu proteinüri olup bu proteinüri nefrotik düzeydedir. [21] Nefrotik düzeyde proteinürinin ölçümü semikantitatif ve kantitatif olarak yapılır. [40] Semikantitatif olarak ölçüm yöntemi, proteinüri tarama testi olarak da kullanılan idrar test çubuğudur. [40] İdrar test çubuğu albümine spesifik olup DMAP' leri ve immunglobulinleri saptamaz. [41] Küçük çocuklarda 24 saatlik idrar toplamak zor olduğu için proteinüri ölçümü spot idrarda bakılır. [1] Ancak 24 saatlik idrar protein atılımı, proteinürinin tespiti için altın standart tanı yöntemidir. [1, 40] 24 saatlik alınan idrar örneğinde protein atılımının  $\geq 40$  mg/m<sup>2</sup>/saat veya spot idrar örneğinde protein/kreatinin oranının  $>2$  mg/mg olması veya idrar test çubuğunda 3+ protein olması nefrotik düzeyde proteinüriyi gösteririr. [21]

NS tanı kriterlerinden olan bir diğer laboratuvar bulgusu hipoalbuminemi ve serum albümin düzeyinin 2.5 g/l altında olması hipoalbuminemi olarak tanımlanır. [14]

NS hastalarında vücuttaki protein kaybı nedeniyle karaciğerde kolesterol taşıyan proteinlerin üretiminin artmasına neden olur ve hiperlipidemi (serum kolesterol  $>200$  mg/dl) görülür. [21]

SDiNS gibi MDH dışında başka bir etiyolojiyi düşündüren bulguları olan hastalarda böbrek biyopsisi yapılır. [18]

Çocukluk NS hastalarında renal biyopsi endikasyonları Tablo 2' de verilmiştir. [18]

**Tablo 2.** Çocukluk Çağı Nefrotik Sendromunun Biyopsi Endikasyonları

<b>Çocukluk Çağı Nefrotik Sendrom Biyopsi Endikasyonları</b>
1) 1 yaşından küçük veya 12 yaşından büyük hastalar
2) Kreatinin değerinde sebat eden yükseklik olması
3) Kompleman C3 değerinin düşük olması
4) Makroskopik hematüri
5) Steroide direnç olması
6) HIV, HBV, HCV veya Tüberküloz enfeksiyonu

### 2.1.6.1. İdrarda Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinlerin Bulunması

NS hastalarında albümin atılıma bağlı proteinüri olurken, son dönemde yapılmış bazı çalışmalar tübüler proteinürinin de olduğunu ve idrarda DMAP'lerin de görüldüğünü göstermiştir. [2, 6, 7]  $\alpha$ 1M ve  $\beta$ 2M gibi molekül ağırlığı 40.000 kDa'dan küçük moleküller, GFB'den kolaylıkla geçip proksimal tübülden geri emilmektedir. [3-5] Düşük molekül ağırlıklı proteinler sağlıklı çocukta idrarda görülmemekte olup proksimal tübül reabsorpsiyonunu bozan durumlarda idrarda miktarı artar. [4] İdrar test çubuğu ile bu proteinler saptanamaz. [41]

Tübüler proteinüri, glomerüler proteinüriden daha az görülür ve glomerüler proteinüriye göre şiddeti daha hafiftir. [42]

DMAP'lerin idrarda bulunması NS hastalarında prognozu tahmin eder. [43] Branten, du Buf-Vereijken [44] ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MN'de idrar  $\beta$ 2M atılımının renal yetmezlik için güçlü öngörüye sahip olduğu ve böylece immünsüpresif tedaviye başlama kararı açısından değerli olduğunu göstermiştir.

#### 2.1.6.1.1. İdrarda Beta-2 Mikroglobulin

$\beta$ 2M, ilk kez 1968 yılında Wilson hastalığı ve kronik kadmiyum zehirlenmesi olan hastaların idrarında tespit edilmiştir. [45] 11.8 kDa büyüklüğünde, 100 aminoasitten oluşan bir polipeptit zinciridir. [2, 45]  $\beta$ 2M, boyutundan dolayı GFB'den serbest bir şekilde geçer ve çoğu proksimal renal tübüllerde reabsorpsiyona uğrar. [2] Bu nedenle sağlıklı insanda idrarda  $\beta$ 2M görülmez. [46] Proksimal tübülde hasar meydana geldiğinde bu reabsorpsiyon gerçekleşemez ve idrarda  $\beta$ 2M görülür. [4]

i $\beta$ 2M düzeyi ile İNS'da steroid tedavi yanıtı arasında ilişki olduğunu öngören çalışmalar mevcuttur. [7, 47] Yine aynı çalışmada i $\beta$ 2M düzeyi ile SDNS ve SDiNS ayrımı yapılabileceği gösterilmiştir. [7]

$\beta$ 2M'nin atılımı 6'nın altındaki pH'larda ve oda ısısında stabil değildir, bu nedenle doğru ölçümü için idrar alkalizasyonu gerekir. [5, 48]

### 2.1.6.1.2. İdrarda Alfa-1 Mikroglobulin

$\alpha$ 1M, ilk kez 1979 yılında, lenfosit kültür süpernatantında tespit edilmiştir. [49] 33.000 kDa büyüklüğünde bir glikopeptittir. [49]  $\alpha$ 1M, daha büyük molekül olması nedeniyle glomerüler proteinüride de görülür. [4]

[Chehade, Parvex \[6\]](#) ve arkadaşları tarafından, remisyonadaki ve relapstaki NS tanımlı çocuk hastaların karşılaştırıldığı çalışmada, relapstaki hastalarda  $\alpha$ 1M ve  $\alpha$ 1M/kreatinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur.  $\beta$ 2M' nin aksine,  $\alpha$ 1M' nin ölçümü için idrar alkalizasyonuna gerek yoktur. [43]

### 2.1.7. Tedavi

NS' un ilk atak tedavisi, 4-6 hafta boyunca 60 mg/m<sup>2</sup>/gün veya 2 mg/kg (maksimum 60 mg/gün) oral prednizon, sonrasında 4-8 hafta boyunca gün aşırı 40 mg/m<sup>2</sup>/gün veya 1.5 mg/kg (maksimum 40 mg/gün) prednizon ile yapılır. [50] MDH' ın yaklaşık %95' i, FSGS' nin %20' si 8 haftalık steroid tedavisi sonrası remisyona girer. [37]

Sık relapsa giren ve steroid bağımlı NS hastalarında siklofosfomid gibi alkilleyici ajanlar, siklosporin, levamisol gibi ajanlar relaps riskini azaltmaktadır. Siklofosfomid' in sık relaps NS hastalarında uzun süre remisyon sağladığı bilinmektedir. [51]

SDiNS hastalarında 2. basamak tedavi olarak alkilleyici ajanlar, kalsinorin inhibitörleri ve pulse steroid tedavisi önerilmektedir. Yapılan çalışmalar pulse steroid tedavisi ile en yüksek yanıt aldığı gösterilmiştir. [37]

Günlük prednizon, nükslerde kullanılır ve idrar 3 gün boyunca negatif veya protein açısından izlenene kadar alternatif gün dozlamaya düşürülür. [52] Sık nüksleri olan hastalarda, özellikle önemli steroid yan etkileri varsa, nüksleri önlemek için alkilleyici ajanlar, kalsinörin inhibitörleri, mikofenolat mofetil (MMF) ve rituksimab gibi çeşitli ilaçlar kullanılır. [53]

### 2.1.8. Komplikasyonlar

NS, komplikasyonları kısa veya uzun dönemde hastalığa bağlı veya tedaviye ikincil gelişebilir.[37]

NS' un en sık görülen komplikasyonu enfeksiyona yatkınlık oluşturmaktadır. [54] İmmünesüpresif tedavi, katater kullanımı enfeksiyona yatkınlık oluşturur ve sepsis gelişebilir. [37] En sık görülen enfeksiyöz komplikasyonu peritonit ve selülitir. [8] Özellikle Streptococcus pneumoniae gibi kapsüllü bakterilere karşı duyarlılık artar. [37, 55, 56] NS' lu hastalarda Suçiçeği riski artmıştır[8]

NS' da koagülasyon faktörlerinin sentezi artar. Aynı zamanda steroid tedavisi, hiperlipidemi, katater kullanımı, diüretik kullanımına bağlı hiperviskozite de tromboza yatkınlık yapar. [37]

Akut böbrek hasarı NS hastalarında 3. sıklıkta görülmektedir. [57] Yapılan çalışmalar, MDH' li hastaların yaklaşık %20-30' unda GFH' da yaklaşık %20-30 oranında azalma olduğunu göstermiştir. [58] Ve bunun nedeni olarak masif proteinüri ve ciddi hipoalbuminemi, sepsis, diüretik kullanımına bağlı hipovolemi ve nefrotoksik ajanların kullanımı gösterilmiştir. [57, 58]

KBY, NS hastalarında nadir görülür ve 10 yıl ve üzerinde SDiNS nedeniyle izlenen hastalarda %50 oranında geliştiği görülmüştür. [59]

NS hastalarında böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi için GFH ve kreatinine alternatif olarak, kas kitlesi, boy ve cinsiyet gibi parametrelerden etkilenmeyen Sistatin C kullanımı son dönemde yaygınlaşmıştır. [60, 61]

#### Sistatin C

İlk kez 1961 yılında insanın beyin omurilik sıvısında tanımlanan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. [62] Molekül ağırlığı 13 kDa' dur.

Glomerüler filtrasyon belirleyicilerinden biridir. [61] Sistatin C kas kitlesinden, boy ve cinsiyet gibi parametrelerden etkilenmez. [60] Kreatinin glomerüllerden tamamen süzülüp tübüler reabsorpsiyonu olmazken sistatin C glomerülden sabit bir oranda filtre edildikten sonra tübülerden tamamı reabsorbe edilir. [60, 61, 63] Sistatin C glomerüler reabsorpsiyonu nedeniyle GFH için kreatinin kadar belirleyici değildir

ancak GFH sabit kaldığı müddetçe, sistatin C belli bir aralıkta (0.7-1.38 mg/l) seyrederek. [60]

### 2.2.9. Prognoz

NS' lu hastalarda prognozun en iyi göstergesi steroid tedavisine verdiği yanıtıdır. [21] İlerleyici böbrek hastalığına gidişin en önemli risk faktörü ise steroid tedavisine yanıtıdır. [64] Hastaların yaklaşık %30' unda remisyona sonrası 18-24 ay boyunca relaps görülmez, %20-30' unda nadiren relaps görülür ve steroid tedavisiyle remisyona girer. Hastaların %40-50' sinde steroid azaltırken ve kesildikten hemen sonra relaps görülür. [21]

MDH' lı hastaların steroid cevabı iyidir ve steroid yanıtı olduğu sürece böbrek yetmezliği tablosu gelişmesi beklenmez. [25]

SDiNS hastaların prognozu kötü seyrederek ve ilerleyici böbrek yetmezliği gelişir. Bu hastalar diyaliz ve ardından böbrek nakli gereksinimi olan son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. [37]

Konjenital NS' lu hastaların çoğu remisyona girmez ve bu hastalara immunsupresif ajanlar önerilmez. [37] Bu hastalara renal transplantasyon gerekir ve renal transplante edilen böbrekte NS gelişme ihtimali düşüktür. [25, 37]

### **3. GEREÇLER VE YÖNTEM**

#### **3.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ**

Bu Çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği' nde 1 Mayıs 2023-30 Kasım 2023 tarihleri arasında İdiyopatik Nefrotik Sendrom tanısı ile izlenen hastalarda tek merkezli prospektif kesitsel çalışma olarak yapılmıştır. Çalışma protokolü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir hastanesi, 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nda 04/01/2023 tarihli ve E2-23-3122 sayılı karar ile onaylanmıştır. (Bkz. EK 1)

#### **3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği' nde 2-18 yaş arası İdiyopatik Nefrotik Sendrom tanısı ile gelen 82 hasta dahil edildi. Dosya verileri eksik olan, takibe gelmeyen, sekonder nefrotik sendrom tanısı alan, hematolojik- onkolojik hastalığı olan, konjenital ve infantil nefrotik sendrom tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların kayıtları, arşiv dosyaları hastane bilgisayar sisteminden incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların çocuk nefroloji polikliniğine geldiği anda idrar ve kan laboratuvar incelemeleri aşağıda belirtildiği şekilde yapılmıştır.

#### **3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN PARAMETRELER**

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında İNS tanılı hastalardan idrar beta-2 mikroglobulin, idrar alfa-1 mikroglobulin ve serum sistatin C düzeylerinin çalışılması için Siemens Healthcare Sağlık Anonim Şirketi ile görüşülerek kit temin edilmiştir.

Hastalardan Aydınlatılmış Onam Formu (Bkz. EK 2) alındıktan sonra kanda üre, kreatinin, albümin, total protein, sistatin C çalışıldı. Ayrıca idrar tetkiki, spot idrarda protein, kreatinin, beta-2 mikroglobulin ve alfa-1 mikroglobulin çalışılmıştır.

Kanda üre, kreatinin, albümin, total protein parametreleri 'Atellica CL Analyzer' cihazında nefelometrik yöntemle çalışıldı. Kanda Sistatin C ise hastanemiz laboratuvarında serumu ayrılarak 2-8 derecede saklanıp Acıbadem Labmed' e transfer

edilerek 'BN-PROSPEC' cihazında nefelometrik yöntemle çalışılmıştır. Sistatin C düzeyinin 0.5-1.3 mg/l aralığında olması normal olarak kabul edilmiştir.

Tam idrar tahlili, hastanemiz biyokimya laboratuvarında 'CLINITEK Novus' cihazında yapılmıştır. İdrarın kimyasal analizinde 'RFID' etiketli test sribi ile reflektans fotometre yöntemi kullanılmıştır.

Spot idrar protein ve kreatinin düzeyleri 'Atellica CL Analyzer' cihazında nefelometrik yöntemle ölçülmüş ve oranlanmıştır.

Nefrotik düzeyde proteinüri, spot idrar protein/kreatinin oranının  $\geq 2$  mg/mg veya idrar test çubuğu 3+ protein olması; hipoalbuminemi ise serum albümin  $\leq 2.5$  gr/dl olarak tanımlanmıştır.

İdrar beta-2 mikroglobulin ve alfa-1 mikroglobulin çalışılmadan önce ilk 48 saatte çalışılacaksa 4 °C'de, daha uzun sürede (2 ay içinde olmak kaydıyla) çalışılacaksa -20 °C' de saklandı ve hastanemiz laboratuvarında 'Atellica Neph630' cihazında nefelometrik yöntemle çalışıldı. Laboratuvar verisine göre spot idrarda beta-2 mikroglobulin değeri 0- 0.2 mg/l aralığında ise normal olarak kabul edilmiş 0.2 mg/l değerinin üzerinde ise yüksek olarak kabul edilmiştir. Yine aynı şekilde laboratuvar verisine göre spot idrarda alfa-1 mikroglobulin değeri <12 mg/l normal olarak kabul edilmiş >12 mg/l değerinin üzerinde ise yüksek olarak kabul edilmiştir.

Tüm hastaların GFH değeri modifiye Schwartz formülüne göre eGFH (ml/dl/1.73 ) = $0.413 \times \text{boy(cm)}/\text{serum kreatinin(mg/dl)}$  formülü kullanılarak hesaplandı. [63] eGFH' si <90 ml/dk/1.73 olması kronik böbrek yetmezliği olarak kabul edildi.

### 3.4. TANIMLAMALAR

**Steroide Duyarlı Nefrotik Sendrom (SDNS):** 4 hafta boyunca 2 mg/kg/gün veya 60 mg/m<sup>2</sup>/gün prednizolon tedavisi ile remisyon sağlanmasıdır.

**Steroid Dirençli Nefrotik Sendrom (SDiNS):** 4 hafta boyunca 2 mg/kg/gün veya 60 mg/m<sup>2</sup>/gün prednizolon veya 3 kez pulse steroid tedavisi almasına rağmen remisyona girmemesidir.

**Remisyon:** Art arda bakılan 3 gün boyunca idrar protein/kreatinin oranının  $<4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$  veya idrar test çubuğunda proteinin 0-1 olmasıdır.

**Remisyon yok:** İdrar protein/kreatinin oranının  $2 \text{ mg/mg}$  üzerinde olmasıdır.

**Relaps:** Daha önce remisyonunda olan hastanın art arda bakılan 3 gün boyunca idrar protein/kreatinin oranının  $>2 \text{ mg/mg}$  veya  $>40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$  veya idrar test çubuğunda  $>3+$  olmasıdır.

### 3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Öncelikle değişkenlerin tanımlayıcı özellikleri (kategorik değişkenler için medyan, sayı, yüzde) hesaplandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları kontrol edildi. Sürekli değişkenler normal dağılım göstermediği için grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sonuçların değerlendirmesinde “Statistical Package for Social Sciences” SPSS 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde 2-18 yaş arası idiyoPATİK nefrotik sendrom tanısı ile takip edilmekte olan 82 hasta dahil edildi.

### 4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Araştırmaya dahil edilen hastaların medyan tanı yaşı 5 yıl (3;8), mevcut yaşı 10 yıl (7;13), izlem süresi 3 yıldır (1;7).

Hastaların 58'i (%70,73) erkek, 24'ü (%29,27) kızdır. Erkek/kız oranı 2,4 idi.

Hastaların 15'inin (%18,29) anne babası arasında akrabalık var iken 12 (%14,63) hastanın ailesinde böbrek hastalığı, bunların 3'ünde ailesinde (%3,6) NS tanısı vardı.

Çalışmaya dahil edildiği anda 6 (%7, 32) hastanın vücut ağırlığı < 3 persentil iken 5 (%6,1) hasta 3-10 persentil arasındaydı. 11 (%13,41) hastanın boyu < 3 persentil iken, 7 (%8,54) hastanın boyu 3-10 persentil arasındaydı.

Hastaların medyan VKİ' i 19,46 kg/m<sup>2</sup> (16,35;21,49) idi. 14 hastada (%17,07) ödem, 1 hastada (%1,22) makroskobik hematüri, 28 hastada (%34,15) HT vardı (Tablo 3)

**Tablo 3.** Hastaların Demografik Özellikleri

	Medyan(%25-75p)
Mevcut yaş (yıl)	10(7;13)
Tanı aldığı yaş (yıl)	5(3;8)
Takip süresi (yıl)	3(1;7)
Cinsiyet	n (%)
Erkek	58(70,73)
Kız	24(29,27)
Vücut ağırlığı (percentil)	n (%)
<3 p	6(7,32)
3-10 p	5(6,1)
>50 p	41(50)
Boy (percentil)	n (%)
<3 p	11(13,41)
3-10 p	7(8,54)
>50 p	28(34,14)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )(medyan)	19,46(16,35;21,49)

**VKİ:** vücut kitle indeksi

#### 4.2. HASTALARIN RENAL BİYOPSİ SONUÇLARI

Hastaların 53'üne (%64,63) renal biyopsi yapılmıştı. Biyopsi yapılan hastaların %66,04 gibi büyük bir oranında FSGS görülürken 2. sıklıkta MPGN saptanmıştır (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hastaların Renal Biyopsi Sonuçları

Renal biyopsi	n (%)
Yok	29(35,37)
Var	53(64,63)
Biyopsi sonucu	n (%)
Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)	5(9,43)
Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)	35(66,04)
Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)	8(15,09)
Mezangioproliferatif Glomerülonefrit (MezPGN)	5(9,43)

### 4.3. HASTALARIN ALDIĞI TEDAVİYE GÖRE SINIFLANDIRILMASI

Çalışmaya dahil edilen hastaların 56'sı (%68,29) steroid tedavisi alıyordu. Steroid alan hastaların 13'ü (%15,9) beraberinde siklosporin, 13'ü (%15,9) takrolimus, 5'i (%6,1) MMF alıyordu.

Hastaların 63'ü (%76,83) SDiNS olarak tanımlanmıştı.

Çalışmaya dahil edildiğinde 30 (%36,59) hastanın remisyonda olduğu, 52 (%63,41) hastanın ise relapsta olduğu saptandı (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hastaların Aldığı Tedaviye Göre Sınıflandırılması

Steroid tedavisi alımı	n (%)
Hayır	26(31,71)
Evet	56(68,29)
İlaçlar	n (%)
Yok	19(23,2)
Steroid	25(30,5)
Siklosporin ve Steroid	13(15,9)
Siklosporin	5(6,1)
Takrolimus ve Steroid	13(15,9)
Takrolimus	2(2,4)
MMF ve Steroid	5(6,1)
SDNS	19(23,17)
SDiNS	63(76,83)
Remisyon	n (%)
Yok	52(63,41)
Var	30(36,59)
Relaps sayısı(medyan)	2(1;5)

**MMF:** mikofenolat mofetil, **SDNS:** steroid duyarlı nefrotik sendrom, **SDiNS:** steroid dirençli nefrotik sendrom

### 4.4. HASTALARIN LABORATUVAR BULGULARI

Hastaların çalışmaya dahil edildiği andaki medyan üre: 25,5(19;34) mg/dl, kreatinin: 0,46 (0,35;0,62) mg/dl, sistatin C: 0,84(0,72;1,02) mg/l, albümin: 42(30;45)

g/l, total protein: 64,5(52;69) g/l olarak saptandı. Medyan idrar pH: 6(5,5;7), iprot/kreat 0,22(0,12;4) mg/mg, eGFH: 176,88 (140,7;221,53) ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan hastaların 8 tanesinin serum kreatinin değeri yaşına göre yüksek ve 8 hastanın sistatin C değeri yüksek saptandı. 5 hastanın eGFH: <90 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> idi.

Hastaların medyan iβ2M düzeyi: 0,19(0,18;0,25) mg/l, iα1M: 12,36 (4,99;36,35) mg/l saptandı (Tablo 6).

**Tablo 6.** Hastaların Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar Bulguları	Medyan
Serum Üre (mg/dl)	25,5(19;34)
Serum Kreatinin (mg/dl)	0,46(0,35;0,62)
Serum Sistatin C (mg/l)	0,84(0,72;1,02)
Serum Albumin (g/l)	42(30;45)
Serum Total Protein (g/l)	64,5(52;69)
iprot/kreat (mg/mg)	0,22(0,12;4)
eGFH (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	176,88(140,7;221,53)
İdrar pH	6(5,5;7)
iβ2M (mg/l)	0,19(0,18;0,25)
iβ2M/kreat (mcg/mg)	0,25(0,15;0,52)
iα1M (mg/l)	12,36(4,99;36,35)
iα1M/kreat (mcg/mg)	12,66(4,99;36,35)
eGFH	n (%)
>90	77(%93,9)
<90	5(6,1)

**iprot/kreat:** spot idrar protein/kreatinin, **eGFH:** estimated glomerüler filtrasyon hızı, **iβ2M:** spot idrar β-2 mikroglobulin, **iβ2M/kreat:** idrar β-2 mikroglobulin/kreatinin, **iα1M:** spot idrar α-1 mikroglobulin, **iα1M/kreat:** idrar α-1 mikroglobulin/kreatinin

#### 4.5. HASTALARIN REMİSYON DURUMUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya dahil edilen hastaların 30' u (%36,59) remisyondaydı.

Remisyon olan hastaların medyan yaşları 10,5 (8;14) yıl, remisyon olmayan hastaların medyan yaşları 10 (7;13) yıl olarak bulundu (p=0,478).

Remisyonda olan ve olmayan hastaların tanı yaşları ( $p=0.741$ ) takip süreleri ( $p=0.250$ ) ve cinsiyetleri ( $p=0.098$ ) açısından anlamlı fark saptanmadı.

Remisyonda olan hastaların 2' sinde akrabalık varken remisyonda olmayan hastaların 13' ünde (%25) akrabalık vardı ( $p=0.076$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Hastaların Remisyon Durumuna Göre Karşılaştırılması

	Remisyon		<i>p</i>
	Yok	Var	
Mevcut yaş (yıl)	10(7;13)	10,5(8;14)	0,478
Tanı aldığı yaş (yıl)	5(2,5;8)	4,5(3;8)	0,741
Takip süresi (yıl)	2,5(1;6,5)	4(2;7)	0,250
Cinsiyet	n (%)	n (%)	0,098
Kız	19(36,54)	5(16,67)	
Erkek	33(63,46)	25(83,33)	

#### 4.6. HASTALARIN REMİSYON DURUMUNA GÖRE RENAL BİYOPSİ SONUÇLARI

Remisyonda olan hastaların 14' üne (%46,67), remisyon olmayan hastaların 39' una (%75) renal biyopsi yapılmıştı ( $p=0,019$ ).

Remisyonda olmayan hastaların hiçbirinde MDH patolojisi yoktu. Buna karşın remisyonda olan hastaların 5' inde (%35,71) MDH patolojisi vardı. MDH anlamlı oranda remisyonda olan hastalarda saptandı. ( $p=0,001$ )

Remisyonda olmayan hastaların %66,67 gibi büyük bir kısmında FSGS saptandı ve bu anlamlı oranda yüksek idi ( $p=0,001$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Hastaların Remisyon Durumuna Göre Renal Biyopsi Sonuçları

	Remisyon		<i>p</i>
	Yok	Var	
<b>Renal biyopsi</b>	n (%)	n (%)	<b>0,019</b>
Yok	13(25)	16(53,33)	
Var	39(75)	14(46,67)	
<b>Biyopsi sonucu</b>	n (%)	n (%)	<b>0,001</b>
Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)	0(0)	5(35,71)	
Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)	26(66,67)	9(64,29)	
Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)	8(20,51)	0(0)	
Mezengioproliferatif Glomerülonefrit (MezPGN)	5(12,82)	0(0)	

#### 4.7. HASTALARIN REMİSYON DURUMUNA GÖRE ALDIĞI TEDAVİLER

Remisyonunda olan hastaların 15' i (%50), remisyonunda olmayan hastaların 41' i (%78,85) steroid tedavisi alıyordu ( $p=0,014$ ).

Remisyonunda olan hastaların 16' sı (%53,33), remisyonunda olmayan hastaların 47' si (%90,38) steroid tedavisine dirençli idi ( $p<0,001$ ). Remisyonunda olmayan hastalarda anlamlı derecede steroid tedavisine direnç ( $p=<0,001$ ) vardı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hastaların Remisyon Durumuna Göre Aldığı Tedaviler

	Remisyon		
	Yok	Var	<i>p</i>
<b>Steroid tedavisi alımı</b>	n (%)	n (%)	<b>0,014</b>
Hayır	11(21,15)	15(50)	
Evet	41(78,85)	15(50)	
<b>İlaçlar</b>	n (%)	n (%)	<b>0,380</b>
Yok	8(15,4)	11(36,7)	
Steroid	18(34,6)	7(23,3)	
Siklosporin ve Steroid	10(19,2)	3(10)	
Siklosporin	2(3,8)	3(10)	
Takrolimus ve Steroid	10(19,2)	3(10)	
Takrolimus	1(1,9)	1(3,3)	
MMF ve Steroid	3(5,8)	2(6,7)	
	n (%)	n (%)	<b>&lt;0,001</b>
SDNS	5(9,62)	14(46,67)	
SdiNS	47(90,38)	16(53,33)	
Relaps sayısı (medyan)	3(1;7)	1,5(0;3)	0,155

**MMF:** mikofenolat mofetil, **SDNS:** steroid duyarlı nefrotik sendrom; **SdiNS:** steroid dirençli nefrotik sendrom

#### **4.8. HASTALARIN REMİSYON DURUMUNA GÖRE LABORATUVAR BULGULARI**

Remisyon olmayan hastaların iprot/kreat oranı ( $p<0,001$ ), serum üre değeri ( $p=0,010$ ) remisyonunda olan hasta grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı. Kanda medyan sistatin C düzeyi remisyonunda olmayan hastalarda anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,009$ ).

$i\beta 2M$  düzeyi,  $i\beta 2M/kreat$  oranı remisyonunda olan ve olmayan hastalarda farklılık göstermedi. ( $p=0,103$ ,  $p=0,169$ )

$i\alpha 1M$  ve  $i\alpha 1M/kreat$  oranı remisyonda olmayan hastalarda anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ). (Tablo 10)

**Tablo 10.** Hastaların Remisyon Durumuna Göre Laboratuvar Bulguları

	Remisyon		<i>p</i>
	Yok	Var	
<b>Serum Üre (mg/dl)</b>	28(20;43,5)	19(17;26)	<b>0,010</b>
Serum Kreatinin (mg/dl)	0,46(0,3;0,65)	0,45(0,39;0,55)	0,935
<b>Serum Sistatin C (mg/l)</b>	0,88(0,78;1,3)	0,78(0,71;0,88)	<b>0,009</b>
<b>Serum Albumin (g/l)</b>	36(25;45)	45(42;47)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Serum Total Protein (g/l)</b>	56(43;67)	67,5(65;71)	<b>&lt;0,001</b>
<b>iprot/kreat (mg/mg)</b>	2,77(0,21;9,43)	0,12(0,12;0,19)	<b>&lt;0,001</b>
eGFH (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	176,88(133,39;244,8)	178(151,25;204,29)	0,743
İdrar Ph	6(5,5;7)	6(5,5;6,5)	0,516
i $\beta$ 2M (mg/l)	0,19(0,18;0,33)	0,19(0,18;0,19)	0,103
i $\beta$ 2M/kreat (mcg/mcg)	0,29(0,16;0,52)	0,18(0,14;0,52)	0,169
<b>i<math>\alpha</math>1M (mg/l)</b>	13,09(5,42;61,90)	5,42(5,42;5,42)	<b>&lt;0,001</b>
<b>i<math>\alpha</math>1M/kreat (mcg/mg)</b>	17,27(6,05;74,1)	5,43(4,12;14,79)	<b>0,002</b>
eGFH	n (%)	n (%)	0,153
>90	47(90,38)	30(100)	
<90	5(9,62)	0(0)	

**iprot/kreat:** spot idrar protein/kreatinin, **eGFH:** estimated glomerüler filtrasyon hızı, **i $\beta$ 2M:** spot idrar  $\beta$ -2 mikroglobulin, **i $\beta$ 2M/kreat:** idrar  $\beta$ -2 mikroglobulin/kreatinin, **i $\alpha$ 1M:** spot idrar  $\alpha$ -1 mikroglobulin, **i $\alpha$ 1M/kreat:** idrar  $\alpha$ -1 mikroglobulin/kreatinin

#### 4.9. HASTALARIN STERÖİD DİRENCİNE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

Steroid duyarlı hastaların mevcut yaşı 8 (5;10) yıl ve steroid dirençli hastaların mevcut yaşı 11 (8;15) yıl olarak bulundu. SDiNS hastaların mevcut yaşı anlamlı derecede yüksek idi ( $p= 0,003$ ).

Steroid duyarlı olan hastalar ile steroid dirençli hastaların akrabalık, ailede böbrek hastalığı öyküsü açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

HT tanısı, steroid duyarlı hastaların %5,26' sında, steroid dirençli hastaların %42,86' sında saptandı. Steroid dirençli hastaların kan basınçları steroid duyarlı hastalara göre anlamlı derecede yüksek idi ( $p=0,006$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Hastaların Steroid Direncine Göre Karşılaştırılması

	Steroid tedavisi		
	SDNS	SDiNS	<i>p</i>
<b>Mevcut yaş (yıl)</b>	8(5;10)	11(8;15)	<b>0,003</b>
Tanı aldığı yaş (yıl)	3(3;5)	5(2;8)	0,187
Takip süresi (yıl)	2(2;4)	4(1;7)	0,572
Cinsiyet	n (%)	n (%)	0,078
Kız	17(89,47)	41(65,08)	
Erkek	2(10,53)	22(34,92)	
<b>HT</b>	n (%)	n (%)	<b>0,006</b>
Yok	18(94,74)	36(57,14)	
Var	1(5,26)	27(42,86)	

**SDNS:** steroid duyarlı nefrotik sendrom; **SDiNS:** steroid dirençli nefrotik sendrom, **HT:** hipertansiyon

#### 4.10. HASTALARIN STEROİD DİRENCİNE GÖRE RENAL BİYOPSİ SONUÇLARI

Steroid duyarlı hastaların 1' ine (%5,26), steroid dirençli hastaların 52' sine (%82,54) biyopsi yapılmıştı.

Steroid duyarlı hastaların 1'inde (%100) MDH, buna karşın steroid dirençli hastaların 4' ünde (%7,69) MDH patolojik tanısı vardı.

Steroid dirençli hastaların %67,31 gibi büyük çoğunluğunu FSGS oluştururken %15,38' ini MPGN oluşturuyordu (Tablo 12).

**Tablo 12.** Hastaların Steroid Direncine Göre Renal Biyopsi Sonuçları

	Steroid tedavisi		
	SDNS	SDiNS	<i>p</i>
<b>Renal biyopsi</b>	n (%)	n (%)	
Yok	18(94,74)	11(17,46)	<b>&lt;0,001</b>
Var	1(5,26)	52(82,54)	
Biyopsi sonucu	n (%)	n (%)	
Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)	1(100)	4(7,69)	0,097
Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)	0(0)	35(67,31)	
Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)	0(0)	8(15,38)	
Mezengioproliferatif Glomerülonefrit (MezPGN)	0(0)	5(9,62)	

**SDNS:** steroid duyarlı nefrotik sendrom; **SDiNS:** steroid dirençli nefrotik sendrom

#### 4.11. HASTALARIN STEROİD DİRENCİNE GÖRE ALDIĞI TEDAVİLER

Steroid dirençli hastaların steroid dışında diğer immunsupresif ilaç kullanımı ( $p=0,002$ ) ve relaps sayısı ( $p=0,001$ ) anlamlı derecede yüksek idi. Steroid dirençli nefrotik sendrom hastaların çoğunluğunu remisyonda olmayan hastalar oluşturuyordu. ( $p<0,001$ ) (Tablo 13)

**Tablo 13.** Hastaların Steroid Direncine Göre Aldığı Tedaviler

	Steroid tedavisi		
	SDNS	SDiNS	<i>p</i>
<b>Steroid tedavisi alımı</b>	n (%)	n (%)	<b>&lt;0,001</b>
Hayır	14(73,68)	12(19,05)	
Evet	5(26,32)	51(80,95)	
<b>İlaçlar</b>	n (%)	n (%)	<b>0,002</b>
Yok	11(57,9)	8(12,7)	
Steroid	5(26,3)	20(31,7)	
Siklosporin ve Steroid	0(0)	13(20,6)	
Siklosporin	2(10,5)	3(4,8)	
Takrolimus ve Steroid	0(0)	13(20,6)	
Takrolimus	1(5,3)	1(1,6)	
MMF ve Steroid	0(0)	5(7,9)	
<b>Remisyon</b>	n (%)	n (%)	<b>&lt;0,001</b>
Yok	5(26,32)	47(74,6)	
Var	14(73,68)	16(25,4)	
<b>Relaps sayısı (medyan)</b>	1(0;2)	3(1;7)	<b>0,001</b>

**MMF:** mikofenolat mofetil, **SDNS:** steroid duyarlı nefrotik sendrom; **SDiNS:** steroid dirençli nefrotik sendrom

#### 4.12. HASTALARIN STEROİD DİRENCİNE GÖRE LABORATUVAR BULGULARI

Steroid duyarlı hastaların serum üre ( $p=0,036$ ), kreatinin ( $p=0,019$ ) değerleri, iprot/kreat oranı ( $p=0,025$ ) anlamlı derecede daha düşük; serum albümin ( $p=0,013$ ) değeri anlamlı derecede daha yüksekti.

SDNS ile SDiNS hastaların  $i\beta 2M$  ( $p=0,507$ ),  $i\beta 2M/kreat$  oranı ( $p=0,762$ ) ve  $i\alpha 1M/kreat$  oranı ( $p=0,198$ ) açısından anlamlı farkı yoktu. Ancak  $i\alpha 1M$  düzeyi SDiNS hastalarında yüksek saptandı. ( $p=0,046$ ) (Tablo 14)

**Tablo 14.** Hastaların Steroid Direncine Göre Laboratuvar Bulguları

	Steroid tedavisi		<i>p</i>
	Duyarlı	Dirençli	
<b>Serum Üre (mg/dl)</b>	19(17;27)	26(19;43)	<b>0,036</b>
<b>Serum Kreatinin (mg/dl)</b>	0,39(0,29;0,49)	0,51(0,36;0,65)	<b>0,019</b>
Serum Sistatin C (mg/l)	0,79(0,72;0,89)	0,87(0,74;1,12)	0,111
<b>Serum Albumin (g/l)</b>	45(41;47)	41(29;45)	<b>0,013</b>
Serum Total Protein (g/l)	66(63;69)	63(45;69)	0,099
<b>iprot/kreat(mg/mg)</b>	0,16(0,12;0,22)	0,81(0,12;7,05)	<b>0,025</b>
eGFH (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	184,74(154,6;255,36)	173,37(138,52;221,53)	0,299
İdrar pH	6(5,5;7)	6(5,5;7)	0,853
iβ2M (mg/l)	0,19(0,18;0,19)	0,19(0,18;0,28)	0,507
iβ2M/kreat(mcg/mg)	0,26(0,17;0,52)	0,23(0,14;0,58)	0,762
<b>iα1M(mg/l)</b>	5,42(5,42;6,31)	5,42(5,42;42,70)	<b>0,046</b>
iα1m/kreat (mcg/mg)	7,45(4,98;20,6)	12,93(4,99;56,02)	0,198
eGFH	n (%)	n (%)	0,585
>90	19(100)	58(92,06)	
<90	0(0)	5(7,94)	

**iprot/kreat:** spot idrar protein/kreatinin, **eGFH:** esimated glomerüler filtrasyon hızı, **iβ2M:** spot idrar β-2 mikroglobulin, **iβ2M/kreat:** idrar β-2 mikroglobulin/kreatinin, **iα1M:** spot idrar α-1 mikroglobulin, **iα1M/kreat:** idrar α-1 mikroglobulin/kreatinin, **SDNS:** steroid duyarlı nefrotik sendrom; **SDiNS:** steroid dirençli nefrotik sendrom

#### 4.13. HASTALARIN LABORATUVAR VERİLERİNİN KORELASYON ANALİZİ İLE İNCELENMESİ

Serum sistatin C ile serum kreatinin arasında anlamlı ve pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ).

Serum sistatin C ile iβ2M/kreat arasında pozitif korelasyon mevcuttu ( $r=0,276$ ,  $p<0,05$ ).

Serum sistatin C ile iα1M/kreat arasında da pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,255$ ,  $p<0,05$ ).

Serum sistatin C ile eGFH arasında anlamlı ve negatif yönde orta düzeyde korelasyon mevcuttu ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,05$ ).

eGFH ile serum kreatinin arasında anlamlı ve negatif yönde güçlü korelasyon tespit edildi ( $r = -0,81, p < 0,05$ ).

eGFH ile i $\beta$ 2M arasında ve eGFH ile i $\alpha$ 1M arasındaki anlamlı ilişki saptanmadı.

i $\alpha$ 1M ile i $\beta$ 2M arasında anlamlı ve pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu tespit edildi ( $r = 0,36, p < 0,05$ ).

i $\alpha$ 1M ile iprot/kreat arasındaki ilişkinin anlamlı ve pozitif yönde güçlü olduğu tespit edildi ( $r = 0,72, p < 0,05$ ).

i $\beta$ 2M ile iprot/kreat arasında anlamlı ve pozitif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttu ( $r = 0,33, p < 0,05$ ).

i $\beta$ 2M/kreat oranı ile i $\alpha$ 1M/kreat oranı arasında pozitif güçlü korelasyon vardı ( $r = 0,752, p = 0,001$ ) (Tablo 15)

Gruplar arasında korelasyon analizi hasta sayılarının az olması nedeniyle yapılamadı.

**Tablo 15.** Hastaların Laboratuvar Verilerinin Korelasyonun İncelenmesi

Değişkenler	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
<b>1. Serum Kreatinin (mg/dl)</b>	--							
<b>2. Serum Sistatin C (mg/l)</b>	,55**	--						
<b>3. eGFH (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	-,81**	-,54**	--					
<b>4. iprot/kreat (mg/mg)</b>	-,05	,26*	,09	--				
<b>5. i<math>\beta</math>2M (mg/l)</b>	-,03	,19	,07	,33*	--			
<b>6. i<math>\beta</math>2M/kreat (mcg/mg)</b>	-,02	,27*	-,11	,38**	,52**	--		
<b>7. i<math>\alpha</math>1M (mg/l)</b>	,10	,29*	,02	,72**	,36**	,25*	--	
<b>8. i<math>\alpha</math>1M/kreat (mcg/mg)</b>	-,02	,26*	,01	,66**	,42**	,75**	,73**	--

\*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .001$ .

**iprot/kreat:** spot idrar protein/kreatinin, **eGFH:** esimated glomerüler filtrasyon hızı, **i $\beta$ 2M:** spot idrar  $\beta$ -2 mikroglobulin, **i $\beta$ 2M/kreat:** idrar  $\beta$ -2 mikroglobulin/kreatinin, **i $\alpha$ 1M:** spot idrar  $\alpha$ -1 mikroglobulin, **i $\alpha$ 1M/kreat:** idrar  $\alpha$ -1 mikroglobulin/kreatinin,

## 5. TARTIŞMA

İNS, glomerüler duvar geçirgenliğinin artması sonucu, ağır proteinürinin görüldüğü bir böbrek hastalığıdır. [1, 2]

NS, çocukluk çağında erkeklerde daha siktir ve erkek/kız oranı 2:1' dir.[14] Almanya' da yapılan bir çalışmada ortalama tanı yaşı 4,7 yıl, erkek/kız oranı 2,3/1 saptanmıştır. [65] Ülkemizde Malatya' dan yapılan bir çalışmada ortalama tanı yaşı 4,8 yıl, erkek/kız oranı 1,65/1 olarak saptanmıştır. [16] Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak erkek/kız oranı 2,41/1, ortalama tanı yaşı 5 yıl olarak saptandı.

Ülkemizden yapılan çalışmalarda NS' lu hastalarda akraba evliliği %15,2- %25,9 arasında olduğu saptanmıştır [16, 66, 67]. Yine Türkiye' den, Malatya' dan 220 hasta ile yapılan çalışmada ailede NS öyküsü %5, ailede böbrek hastalığı öyküsü %16,4 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da akraba evliliği %18, 29 saptandı ve ek olarak 3 (%3,6) hastanın ailesinde NS, toplam 12 (%14,63) hastanın ailesinde böbrek hastalığı öyküsü vardı. Bu da Türkiye' deki diğer çalışmalar ile uyumluydu.

2002 yılında Hindistan' dan yapılan bir çalışmada NS' lu hastalarda renal biyopsi oranı %55 olarak bildirilmişken 2017 yılında Kanada' dan yapılan bir çalışmada %49 olarak bildirilmiştir. [68, 69] Bizim çalışmamızda renal biyopsi 53 hastaya (%64,63) yapıldı. Bu oranının yüksek olması SDiNS hastalarının oranının fazla olması ve hastanemizin son basamak referans hastanesi olmasına bağlandı.

MDH, primer NS' lu hastalarda en sık görülen, FSGS ise ikinci sıklıkta görülen klinik patolojidir. [22]. NS tanılı hastalarda HT varlığı ve steroid direnci özellikle MDH dışındaki NS hastalarını düşünmemiz için önemli bir gösterge olarak vurgulanmıştır. [70] Son yıllarda yurtdışından yapılmış olan çalışmalarda MDH sıklığının azaldığı, FSGS sıklığının ise arttığı bildirilmiştir. [37] Kanada' dan yapılan bir çalışmada FSGS sıklığının yaklaşık 2.5 kat arttığı vurgulanmışken 2007 yılında Türkiye' den yapılan çalışmada MDH ve MPGN' nin en sık görüldüğü, 2019 yılında yapılan çalışmada ise MDH ve FSGS' nin ön planda olduğu vurgulanmıştır. [15, 16, 71] Bizim çalışmamızdaki SDNS tanılı hastaların 1'inde (%5,26), SDiNS tanılı hastaların 27' sinde (%42, 86) HT tanısı vardı, steroid dirençli NS tanılı hastalarımızda HT anlamlı derecede yüksek saptanmıştı (P=0,006). Ayrıca hastalarımızın %66,04'

ünü FSGS, %15,09' ini MPGN, %9,43' ünü MDH ve %9,43' ünü MezPGN oluşturuyordu. Bu bulgular literatürle uyumluydu.

NS, prognozunun en iyi göstergesi steroid tedavisine verdiği yanıtıdır. [21] İlerleyici böbrek hastalığına gidişin en önemli risk faktörü ise steroid tedavisine yanıtıdır. [64] Genel olarak SDNS, en sık 2-6 yaş arasında, SDiNS daha büyük çocuklarda görülür.[72] Ülkemizden yapılan bir çalışmada SDNS tanı yaşı 5 yıl, SDiNS tanı yaşı 4 yıl olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak SDNS tanı yaşı 3 yıl SDiNS tanı yaşı 5 yıl saptandı. Almanya, İran ve Arabistan' dan yapılan çalışmalarda da SDiNS kızlarda daha yüksek oranda bildirilmiştir. [73-75] Bizim hastalarımızda da steroid direnci kızlarda daha yüksek saptandı.

Daha önceden yapılan çalışmalarda FSGS' li hastalarının %20 'sinin, MDH' li hastaların %95' inin steroid tedavisiyle remisyona girdiği bildirilmiştir. [37] Son dönemde ise steroid direncinde artış olduğu, SDiNS' lu hastaların böbrek biyopsilerinin %70' ini FSGS' nin oluşturduğu gösterilmiştir. [76, 77] Polonya' dan 2012 yılında yapılan 20 yıllık verilerin incelendiği bir çalışmada steroid direncinin ilk 10 yılda %15, 8' den, ikinci 10 yılda ise %31.4' e çıktığı vurgulanmıştır [78] Ülkemizden 2008 yılında yapılan bir çalışmada steroid direnci %22,6, 2020 yılında yapılan bir çalışmada ise %33,3 olarak bildirilmiştir. [79, 80] Bizim çalışmamızda steroid direnci ise %76,83 gibi yüksek oranda saptandı ve FSGS, SDiNS hastaların %67,31' i gibi büyük bir oranını oluşturuyordu. Bu SDiNS oranının yüksekliği tüm dünyada steroid direncinde artış olması, hastalarımızın çoğunluğunu FSGS' nin oluşturması ve steroide cevap vermeyen çoğu hastaların üçüncü basamak referans hastanesi olarak bize sevk edilmesi olarak düşünüldü.

Yapılan çalışmalarda sistatin C' nin renal disfonksiyonu göstermede kreatinine göre daha duyarlı bir belirteç olduğu, böbrek hasarını önceden tahmin edeceği, yaş ve kas kitlesinden etkilenmediği gösterilmiştir. [81-83] Birçok çalışmada relapstaki NS hastalarında sistatin C düzeyi yüksek saptanmıştır.[82, 84, 85] Çalışmamızda da remisyonda olan ve olmayan İNS tanılı hastaları karşılaştırıldığında remisyonda olmayan hastalarda sistatin C (p=0,009) anlamlı derecede yüksek saptanırken, kreatinin (p=0,935) değeri için anlamlı fark saptanmadı.

NS hastalarında albümin atılımına bağlı proteinüri olurken, son dönemde yapılmış bazı çalışmalarda düşük molekül ağırlıklı proteinürinin de görüldüğünü göstermiştir. [2, 6, 7]  $\alpha$ 1M ve  $\beta$ 2M gibi molekül ağırlığı 40.000 kDa' dan küçük moleküller, GFB' den kolaylıkla geçip proksimal tübülden geri emilmektedir. [3-5] Düşük molekül ağırlıklı proteinler sağlıklı çocukta idrarda görülmemekte olup proksimal tübül reabsorpsiyonunu bozan durumlarda idrarda miktarı artmaktadır. [4] İdrardaki  $\beta$ 2M asidik idrarda parçalanıp yanlış sonuçlanabilmektedir [4, 43] Enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlarda da artabilmektedir. [86] .  $\alpha$ 1M ise  $\beta$ 2M' e göre oda sıcaklığında bile kararludur ve tübüler disfonksiyona daha duyarlıdır.[4, 48, 87] Ayrıca daha geniş bir pH aralığında da kararludur ve tübüler hasar için daha güvenilir bir belirteçtir. [88] Ancak  $\alpha$ 1M ' in maliyeti  $\beta$ 2M' den daha yüksektir [88]

NS' da düşük molekül ağırlıklı proteinüriyle ilgili çalışmalar az sayıdadır. Brezilya'da yapılan bir çalışmada SDiNS hastalarında idrarda  $\beta$ 2M düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. [7] Türkiye' de yapılan çalışmada ise SDNS ile SDiNS hastalarında idrarda  $\beta$ 2M atılımı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. [89] 2013 yılında İsviçre' de yapılan bir çalışmada da remisyonda olmayan hastalarda da idrar  $\alpha$ 1M /kreat yüksek bulunmuş. [6] Çalışmamızda, daha önceden Türkiye' den yapılan çalışmayla uyumlu olarak, SDNS ile SDiNS hastalarda idrarda  $\beta$ 2M ve idrar  $\beta$ 2M /kreat açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun da idrar alkalizasyonunun yapılamamış olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. İdrarda  $\alpha$ 1M SDİNS da anlamlı derecede yüksek saptansa da idrar  $\alpha$ 1M /kreat oranı SDNS ve SDiNS hastalarında farklılık göstermedi. Bu konuda literatürde yapılmış çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmamızda, remisyon olan ve olmayan NS tanılı hastaların spot idrarda  $\beta$ 2M ve spot idrarda  $\beta$ 2M /kreat düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,103$ ). Ancak  $i\alpha$ 1M ve  $i\alpha$ 1M/kreat remisyonda olmayan NS hastalarında anlamlı derecede yüksek saptandı. ( $p=<0.001$ ) Bunun sebebi yukarıda söylediğimiz gibi  $\alpha$ 1M'nin,  $\beta$ 2M 'den tübüler disfonksiyona daha duyarlı olması ve  $\beta$ 2M' in idrar pH, oda sıcaklığı gibi değişikliklerden etkilenmesi olarak düşünüldü. Türkiye' de bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

KBY, NS hastalarında nadir görülür ve 10 yıl ve üzerinde SDiNS nedeniyle izlenen hastalarda %50 oranında geliştiği görülmüştür. [59] FSGS hastalarının da uzun

vadeli prognozu kötü olup 5 yıllık izlemde KBY için risk faktörü olduğu saptanmış.[90] . [Adeyemi, Obineche \[2\]](#) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise GFH normal olan NS tanılı hastalarda böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için  $i\beta 2M$  kullanılmış ve  $i\beta 2M$  değerinin KBY'ye ilerleyebileceğini gösteren bir belirteç olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir. [2] Yine başka bir çalışmada  $i\alpha 1M$ 'nin, tübüler hasar için GFH'dan bağımsız olarak prognostik belirleyici olduğu ve yüksek  $i\alpha 1M$  düzeyi böbrek fonksiyonunun kötüleşmesini gösterdiği vurgulanmıştır. [91] Başka bir çalışmada da  $i\alpha 1M$  ile KBY progresyonu arasında bağımsız bir ilişki olduğu ve düşük  $i\alpha 1M$ 'nin uzun yaşama, yüksek  $i\alpha 1M$ 'nin kısa yaşam süresiyle ilgisi bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada  $i\alpha 1M$ 'nin KBY seyrini değerlendirmede potansiyel bir belirteç olarak kullanılabilirliği öngörülmüştür. [92]

1990 yılında İngiltere'den yapılan çalışmada  $i\beta 2M$  ve  $i\alpha 1M$  in seviyelerinin eGFH  $<40-50 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$  olduğu durumda yükseldiği saptanmıştır. [4] Kadmiyum kaynaklı renal hasarı olan hastalarda  $i\alpha 1M$ /kreatinin spot idrar protein/kreatinin ile daha az korele olduğu;  $i\alpha 1M$ /kreatinin' in en güçlü korelasyonunun  $i\beta 2M$  ile olduğu saptanmıştır. [93]

Bazı çalışmalarda  $i\alpha 1M$  ile serum kreatinin arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. [94] Bazı çalışmalarda da sistatin C ve  $i\alpha 1M$  in böbrek hasarını önceden ve daha duyarlı bir şekilde tahmin ettiği ve kreatinine'e kıyasla daha hassas ve erken belirteçler olduğu bildirilmiştir.[83] Aynı şekilde serum kreatinin ile karşılaştırıldığında sistatin C ve  $i\beta 2M$ 'in GFH tespiti için daha duyarlı olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur.  $i\beta 2M$  ve sistatin C nin her ikisi de yaş ve kas kitlesinden etkilenmez. [95]

Bizim çalışmamızda ise serum sistatin C düzeyi ile  $i\beta 2M$ /kreat oranı; sistatin C ile  $i\alpha 1M$ /kreat oranı arasında pozitif yönde; serum sistatin C ile eGFH arasında anlamlı ve negatif yönde korelasyon saptandı. eGFH ile  $i\beta 2M$  arasında ve eGFH ile  $i\alpha 1M$  arasındaki anlamlı ilişki saptanmadı.  $i\alpha 1M$  ile  $i\beta 2M$  arasında ve  $i\beta 2M$ /kreat oranı ile  $i\alpha 1M$ /kreat oranı arasında anlamlı ve pozitif yönde korelasyon saptandı. Gruplar arasında korelasyon analizi hasta sayılarının az olması nedeniyle yapılamadı.

Sonuç olarak, NS' lu hastalarımızın çoğunu FSGS ve steroid dirençli hastalar oluşturmaktaydı. Serum sistatin C ile  $i\beta 2M$ /kreat oranı ve  $i\alpha 1M$ /kreat oranı arasında

pozitif korelasyon mevcuttu. Düşük molekül ağırlıklı proteinürinin NS' da böbrek fonksiyonlarını öngörmeye yararlı olabileceği düşünülmele beraber eGFH ile ilişkisinin olmaması bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.



## 6. SONUÇLAR

Bu Çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği'nde 1 Mayıs 2023-30 Kasım 2023 tarihleri arasında İdiyopatik Nefrotik Sendrom tanısı ile izlenen hastalarda tek merkezli prospektif kesitsel çalışma olarak yapılmıştır. Çalışmamızdan çıkardığımız sonuçlar maddeler halinde verilmiştir.

- 1) Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak erkek/kız oranı 2,41/1, ortalama tanı yaşı 5 yıl olarak saptandı.
- 2) Çalışmamızda da akraba evliliği %18,29 saptandı ve ek olarak 3 (%3,6) hastanın ailesinde NS, toplam 12 (%14,63) hastanın ailesinde böbrek hastalığı öyküsü vardı. Bu da Türkiye' deki diğer çalışmalar ile uyumluydu.
- 3) Bizim çalışmamızda renal biyopsi 53 hastaya (%64,63) yapıldı. Bu oranının yüksek olması SDiNS hastalarının oranının fazla olması ve hastanemizin son basamak referans hastanesi olmasına bağlandı.
- 4) Bizim çalışmamızdaki SDNS tanılı hastaların 1'inde(%5,26) , SDiNS tanılı hastaların 27' sinde (%42, 86) HT tanısı vardı, steroid dirençli NS tanılı hastalarımızda HT anlamlı derecede yüksek saptanmıştı.
- 5) Hastalarımızın %66,04' ünü FSGS, %15,09' ini MPGN, %9,43' ünü MDH ve %9,43' ünü MezPGN oluşturuyordu. Bu bulgular literatürle uyumluydu.
- 6) Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak SDNS tanı yaşı 3 yıl SDiNS tanı yaşı 5 yıl saptandı.
- 7) Bizim hastalarımızda da steroid direnci kızlarda daha yüksek saptandı.
- 8) Bizim çalışmamızda steroid direnci %76,83 gibi yüksek oranda saptandı ve FSGS, SDiNS hastaların %67,31' i gibi büyük bir oranını oluşturuyordu. Bu SDiNS oranının yüksekliği tüm dünyada steroid direncinin artmış olması, hastalarımızın çoğunluğunu FSGS' nin oluşturması ve steroide cevap vermeyen çoğu hastaların üçüncü basamak referans hastanesi olarak bize sevk edilmesi olarak düşünüldü.

- 9) Çalışmamızda remisyonda olan ve olmayan İNS tanılı hastaların kreatinin ve sistatin C düzeyleri karşılaştırıldığında remisyonda olmayan hastalarda sistatin C ( $p=0,009$ ) anlamlı derecede yüksek saptanırken, kreatinin ( $p=0,935$ ) değeri için anlamlı fark saptanmadı. Sistatin C'nin böbrek hasarını önceden ve daha duyarlı bir şekilde tahmin eden kreatinin'e göre daha hassas olduğu bilinmektedir.
- 10) Çalışmamızda, daha önceden Türkiyeden yapılan çalışmayla uyumlu olarak, SDNS ile SDİNS hastalarda idrarda  $\beta 2M$  ve idrar  $\beta 2M$  /kreat açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun da idrar alkalizasyonunun yapılamamış olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.
- 11) İdrarda  $\alpha 1M$  SDİNS da anlamlı derecede yüksek saptansa da idrar  $\alpha 1M$  /kreat oranı SDNS ve SDİNS hastalarında farklılık göstermedi. Bu konuda literatürde yapılmış çalışmaya rastlanmadı.
- 12) Çalışmamızda remisyon olan ve olmayan NS tanılı hastaların spot idrarda  $\beta 2M$  ve spot idrarda  $\beta 2M$ /kreat düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,103$ ).
- 13)  $\alpha 1M$  ve  $\alpha 1M$ /kreat remisyonda olmayan NS hastalarında anlamlı derecede yüksek saptandı. ( $p=<0.001$ ) Bunun sebebi  $\alpha 1M$  'in,  $\beta 2M$  'den tübüler disfonksiyona daha duyarlı olması olabilir. Türkiye'de bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.
- 14) Serum sistatin C düzeyi ile  $i\beta 2M$ /kreat oranı; sistatin C ile  $\alpha 1M$ /kreat oranı arasında pozitif yönde; serum sistatin C ile eGFH arasında anlamlı ve negatif yönde korelasyon saptandı.
- 15) eGFH ile  $i\beta 2M$  arasında ve eGFH ile  $\alpha 1M$  arasındaki anlamlı ilişki saptanmadı.
- 16)  $\alpha 1M$  ile  $i\beta 2M$  arasında ve  $i\beta 2M$ /kreat oranı ile  $\alpha 1M$ /kreat oranı arasında anlamlı ve pozitif yönde korelasyon saptandı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Abitbol, C.L., et al., *Profiling proteinuria in pediatric patients*. *Pediatr Nephrol*, 2006. **21**(7): p. 995-1002.
2. Adeyemi, E.O., et al., *Evaluation of Plasma Beta-2-microglobulin in Patients with the Nephrotic Syndrome*. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2001. **12**(2): p. 151-6.
3. Beetham, R. and D. Newman, *Urinary albumin and low molecular weight protein excretion in the nephrotic syndrome--sequential studies during corticosteroid treatment*. *Ann Clin Biochem*, 1992. **29** ( Pt 4): p. 450-3.
4. Donaldson, M.D., et al., *Alpha 1-microglobulin, beta 2-microglobulin and retinol binding protein in childhood febrile illness and renal disease*. *Pediatr Nephrol*, 1990. **4**(4): p. 314-8.
5. Tomlinson, P.A., *Low molecular weight proteins in children with renal disease*. *Pediatr Nephrol*, 1992. **6**(6): p. 565-71.
6. Chehade, H., et al., *Urinary low-molecular-weight protein excretion in pediatric idiopathic nephrotic syndrome*. *Pediatr Nephrol*, 2013. **28**(12): p. 2299-306.
7. Sesso, R., et al., *Prediction of steroid responsiveness in the idiopathic nephrotic syndrome using urinary retinol-binding protein and beta-2-microglobulin*. *Ann Intern Med*, 1992. **116**(11): p. 905-9.
8. Sinha, A. and A. Bagga, *Nephrotic syndrome*. *Indian J Pediatr*, 2012. **79**(8): p. 1045-55.
9. Banh, T.H.M., et al., *Ethnic Differences in Incidence and Outcomes of Childhood Nephrotic Syndrome*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016. **11**(10): p. 1760-1768.
10. Chanchlani, R. and R.S. Parekh, *Ethnic Differences in Childhood Nephrotic Syndrome*. *Front Pediatr*, 2016. **4**: p. 39.
11. McKinney, P.A., et al., *Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK*. *Pediatr Nephrol*, 2001. **16**(12): p. 1040-4.
12. Feehally, J., et al., *High incidence of minimal change nephrotic syndrome in Asians*. *Arch Dis Child*, 1985. **60**(11): p. 1018-20.
13. Srivastava, T., S.D. Simon, and U.S. Alon, *High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood*. *Pediatr Nephrol*, 1999. **13**(1): p. 13-8.
14. Andolino, T.P. and J. Reid-Adam, *Nephrotic syndrome*. *Pediatr Rev*, 2015. **36**(3): p. 117-25; quiz 126, 129.
15. Özkaya, N., et al., *Primary nephrotic syndrome during childhood in Turkey*. *Pediatrics international*, 2004. **46**(4): p. 436-438.
16. Alatas, C., et al., *Evaluation of children with nephrotic syndrome: A single-center experience*. *Ann Nephrol*, 2020. **5**(1): p. 78-83.
17. Noone, D.G., K. Iijima, and R. Parekh, *Idiopathic nephrotic syndrome in children*. *Lancet*, 2018. **392**(10141): p. 61-74.
18. Downie, M.L., et al., *Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management*. *Paediatr Int Child Health*, 2017. **37**(4): p. 248-258.
19. Gipson, D.S., et al., *Complete Remission in the Nephrotic Syndrome Study Network*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016. **11**(1): p. 81-9.
20. Ruhan Düşünsel, F.B., *Çocuk Nefroloji El Kitabı*. 2018.
21. Vivarelli, M., et al., *Minimal Change Disease*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017. **12**(2): p. 332-345.

22. Kaneko, K., et al., *Pathogenesis of childhood idiopathic nephrotic syndrome: a paradigm shift from T-cells to podocytes*. World J Pediatr, 2015. **11**(1): p. 21-8.
23. Gipson, D.S., et al., *Management of childhood onset nephrotic syndrome*. Pediatrics, 2009. **124**(2): p. 747-57.
24. Hall, G. and J. Lin, *Outscoring Current Classification Systems for Nephrotic Syndrome*. Am J Kidney Dis, 2022. **79**(6): p. 783-784.
25. Kliegman RM, *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2011.
26. Wang, C.S. and L.A. Greenbaum, *Nephrotic Syndrome*. Pediatr Clin North Am, 2019. **66**(1): p. 73-85.
27. Holt, R.C. and N.J. Webb, *Management of nephrotic syndrome in childhood*. Current Paediatrics, 2002. **12**(7): p. 551-560.
28. Bose, B., D. Cattran, and R. Toronto Glomerulonephritis, *Glomerular diseases: FSGS*. Clin J Am Soc Nephrol, 2014. **9**(3): p. 626-32.
29. Jalanko, H., T. Jahnukainen, and K.H. Ng, *Congenital nephrotic syndrome*. Pediatric nephrology, 2022: p. 285-299.
30. Valentini, R.P. and W.E. Smoyer, *11 Nephrotic syndrome*. Clinical pediatric nephrology, 2006: p. 155.
31. Hodson, E.M., et al., *Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome*, in *Pediatric Kidney Disease*. 2023, Springer. p. 405-442.
32. Debiec, H. and P. Ronco. *Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update*. in *Seminars in immunopathology*. 2014. Springer.
33. Mekahli, D., et al., *Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study*. Pediatric nephrology, 2009. **24**: p. 1525-1532.
34. Mendonça, A.C.Q., et al., *A predictive model of progressive chronic kidney disease in idiopathic nephrotic syndrome*. Pediatric Nephrology, 2015. **30**: p. 2011-2020.
35. Murray, I.V. and M.A. Paolini, *Histology, Kidney and Glomerulus*, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL).
36. Cummings, B., *an imprint of Addison Wesley Longman*. Inc, 2001. **2**: p. 416-434.
37. Eddy, A.A. and J.M. Symons, *Nephrotic syndrome in childhood*. Lancet, 2003. **362**(9384): p. 629-39.
38. Kallash, M. and J.D. Mahan, *Mechanisms and management of edema in pediatric nephrotic syndrome*. Pediatr Nephrol, 2021. **36**(7): p. 1719-1730.
39. Kher, K.K., *Nephrotic syndrome*. Clinical Pediatric Nephrology, Kher KK Eds. 1st Edition, New York: McGraw-Hill Inc, 1992: p. 137-174.
40. Hogg, R.J., et al., *Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE)*. Pediatrics, 2000. **105**(6): p. 1242-9.
41. Leung, A.K., A.H. Wong, and S.S. Barg, *Proteinuria in Children: Evaluation and Differential Diagnosis*. Am Fam Physician, 2017. **95**(4): p. 248-254.
42. Leung, A.K. and A.H. Wong, *Proteinuria in children*. Am Fam Physician, 2010. **82**(6): p. 645-51.
43. van den Brand, J.A., J.M. Hofstra, and J.F. Wetzels, *Low-molecular-weight proteins as prognostic markers in idiopathic membranous nephropathy*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(12): p. 2846-53.
44. Branten, A.J., et al., *Urinary excretion of  $\beta$ 2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study*. Journal of the American Society of Nephrology, 2005. **16**(1): p. 169-174.

45. Berggard, I. and A.G. Bearn, *Isolation and properties of a low molecular weight beta-2-globulin occurring in human biological fluids*. J Biol Chem, 1968. **243**(15): p. 4095-103.
46. Zhou, X., et al., *The urinary  $\beta$  2 microglobulin-creatinine ratio is inversely associated with lumbar spine bone mineral density in the elderly Chinese males*. Archives of Osteoporosis, 2020. **15**: p. 1-8.
47. Portman, R.J., et al., *Use of  $\beta$ 2 microglobulin to diagnose tubulo-interstitial renal lesions in children*. Kidney international, 1986. **30**(1): p. 91-98.
48. Flynn, F.V., *Assessment of renal function: selected developments*. Clinical biochemistry, 1990. **23**(1): p. 49-54.
49. Takagi, K., et al., *Tissue distribution of human alpha1-microglobulin*. J Clin Invest, 1979. **63**(2): p. 318-25.
50. Lombel, R.M., D.S. Gipson, and E.M. Hodson, *Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO*. Pediatric nephrology, 2013. **28**: p. 415-426.
51. Kemper, M.J., et al., *Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome*. Pediatric Nephrology, 2000. **14**: p. 772-775.
52. Brodehl, J., *Alternate-day prednisone is more effective than intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome: A report of "Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische nephrologie"*. European Journal of Pediatrics, 1981. **135**(3): p. 229-237.
53. Basu, B., B.G. Babu, and T. Mahapatra, *Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children*. Clinical and experimental nephrology, 2017. **21**: p. 143-151.
54. Hingorani, S.R., N.S. Weiss, and S.L. Watkins, *Predictors of peritonitis in children with nephrotic syndrome*. Pediatric nephrology, 2002. **17**: p. 678-682.
55. WEI, C.C., et al., *Occurrence of infection among children with nephrotic syndrome during hospitalizations*. Nephrology, 2012. **17**(8): p. 681-688.
56. Gipson, D.S., et al., *Inpatient health care utilization in the United States among children, adolescents, and young adults with nephrotic syndrome*. American journal of kidney diseases, 2013. **61**(6): p. 910-917.
57. Rheault, M.N., et al., *AKI in children hospitalized with nephrotic syndrome*. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN, 2015. **10**(12): p. 2110.
58. Meyrier, A. and P. Niaudet, *Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease*. Kidney International, 2018. **94**(5): p. 861-869.
59. Niaudet, P. and O. Boyer, *Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspects*, in *Pediatric nephrology*. 2009.
60. Tidman, M., P. Sjostrom, and I. Jones, *A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(1): p. 154-60.
61. Yilmaz, O., et al., *Biodistribution of 99m technetium-labeled creatinine in healthy rats*. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2007. **40**: p. 807-812.
62. Kyhse-Andersen, J., et al., *Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate*. Clinical chemistry, 1994. **40**(10): p. 1921-1926.
63. Work, D.F. and G.J. Schwartz, *Estimating and measuring glomerular filtration rate in children*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2008. **17**(3): p. 320-5.
64. Özlü, S.G., et al., *Long-term prognosis of idiopathic nephrotic syndrome in children*. Renal failure, 2015. **37**(4): p. 672-677.

65. Aydin, M., et al., *The long-term outcome of childhood nephrotic syndrome in Germany: a cross-sectional study*. Clinical and Experimental Nephrology, 2019. **23**: p. 676-688.
66. Van, A., et al., *Çocukluk çağı nefrotik sendromu: 230 olgunun değerlendirilmesi*. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 2001. **18**(2).
67. Hacıhamdioğlu, D.Ö., S. Kalman, and F. Gök, *İdiyopatik nefrotik sendrom tanılı çocukların uzun dönem sonuçları; tek merkez deneyimi*. Türk Pediatri Arşivi, 2015. **50**(1): p. 37-44.
68. Alshami, A., et al., *Indications for kidney biopsy in idiopathic childhood nephrotic syndrome*. Pediatric nephrology, 2017. **32**: p. 1897-1905.
69. Gulati, S., et al., *Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications?* Pediatric Nephrology, 2002. **17**: p. 404-408.
70. Barnett, H., et al., *Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children*. Kidney Int, 1978. **13**(2): p. 159-165.
71. Hogg, R., J. Middleton, and V.M. Vehaskari, *Focal segmental glomerulosclerosis—epidemiology aspects in children and adults*. Pediatric nephrology, 2007. **22**: p. 183-186.
72. Salsano, M.E., et al., *Atopy in childhood idiopathic nephrotic syndrome*. Acta paediatrica, 2007. **96**(4): p. 561-566.
73. Franke, I., et al., *The incidence of the nephrotic syndrome in childhood in Germany*. Clinical and experimental nephrology, 2018. **22**: p. 126-132.
74. Mortazavi, F. and Y.S. Khiavi, *Steroid response pattern and outcome of pediatric idiopathic nephrotic syndrome: a single-center experience in northwest Iran*. Therapeutics and clinical risk management, 2011: p. 167-171.
75. Kari, J.A., et al., *Pattern of steroid resistant nephrotic syndrome in children living in the kingdom of Saudi Arabia: a single center study*. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2009. **20**(5): p. 854-857.
76. Büscher, A.K., et al., *Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome*. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN, 2010. **5**(11): p. 2075.
77. Kim, J.S., et al., *High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome*. Kidney international, 2005. **68**(3): p. 1275-1281.
78. Banaszak, B. and P. Banaszak, *The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome*. Pediatric Nephrology, 2012. **27**: p. 927-932.
79. Peru, H., *The Retrospective Analysis Of 141 Children Patients With Nephrotic Syndrome*. Selcuk Medical Journal, 2008. **24**(1): p. 23-29.
80. Döven, S.S., et al., *Nefrotik sendromlu hastalarda trombosit indekslerinin değerlendirilmesi*. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2020. **13**(2): p. 200-207.
81. Zaffanello, M., M. Franchini, and V. Fanos, *Is serum Cystatin-C a suitable marker of renal function in children?* Annals of Clinical & Laboratory Science, 2007. **37**(3): p. 233-240.
82. Dharnidharka, V.R., C. Kwon, and G. Stevens, *Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis*. American journal of kidney diseases, 2002. **40**(2): p. 221-226.
83. Hansson, M., et al., *Cystatin C and  $\alpha$ -1-microglobulin predict severe acute kidney injury in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome*. Pathogens, 2020. **9**(8): p. 666.

84. Tkaczyk, M., M. Nowicki, and J. Lukamowicz, *Increased cystatin C concentration in urine of nephrotic children*. *Pediatric Nephrology*, 2004. **19**: p. 1278-1280.
85. Ležaić, V., *Serum and urinary biomarkers determination and their significance in diagnosis of kidney diseases*. *Journal of Medical Biochemistry*, 2010. **29**(4): p. 288-297.
86. Bataille, R., B.G. Durie, and J. Grenierj, *Serum beta2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple reliable marker for staging*. *British journal of haematology*, 1983. **55**(3): p. 439-447.
87. Weber, M. and R. Verwiebe, *~ 1-Microglobulin (protein HC): Features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction*. *European journal of clinical chemistry and clinical biochemistry*, 1992. **30**: p. 683-683.
88. Ikeda, A., et al., *In a non-diabetic Japanese population, the combination of macroalbuminuria and increased urine beta 2-microglobulin predicts a decline of renal function: the Takahata study*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2009. **24**(3): p. 841-847.
89. Çalişkan, S., et al., *Urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase and β2-microglobulin excretion in primary nephrotic children*. *Nephron*, 1996. **74**(2): p. 401-404.
90. Razukeviciene, L., V. Kuzminskis, and I.A. Bumblyte, *Focal segmental glomerulosclerosis: prognosis of chronic renal failure*. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2003. **39**: p. 16-22.
91. Amatruda, J.G., et al., *Urine alpha-1-microglobulin levels and acute kidney injury, mortality, and cardiovascular events following cardiac surgery*. *American Journal of Nephrology*, 2021. **52**(8): p. 673-683.
92. Robles, N.R., et al., *Alfa-1-microglobulina: Valor pronóstico en la enfermedad renal crónica*. *Medicina Clínica*, 2021. **157**(8): p. 368-370.
93. Nogawa, K., et al., *α1-Microglobulin in urine as an indicator of renal tubular damage caused by environmental cadmium exposure*. *Toxicology letters*, 1984. **22**(1): p. 63-68.
94. Saif, A. and N. Soliman, *Urinary α1-microglobulin and albumin excretion in children and adolescents with type 1 diabetes: 儿童与青少年1型糖尿病患者的尿α1-微球蛋白以及白蛋白的排泄*. *Journal of Diabetes*, 2017. **9**(1): p. 61-64.
95. Nolte, S., B. Mueller, and W. Pringsheim, *Serum α 1-microglobulin and β 2-microglobulin for the estimation of fetal glomerular renal function*. *Pediatric nephrology*, 1991. **5**: p. 573-577.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Zekiye ŞAHİN TAPSIZ

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

E-posta adresi:

Telefon:

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

### II- Eğitimi

- 1) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2020- Halen
- 2) Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi 2013-2018
- 3) Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi 2012-2013
- 4) Süleyman Demirel Anadolu Lisesi 2008-2012
- 5) Mareşal Fevzi Çakmak İlköğretim Okulu

### III- Mesleki Deneyimi

- 1) Şehit Ziya Sarpkaya Göynük İlçe Devlet Hastanesi 2018-2020  
(Pratisyen Hekim)
- 2) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2020-Halen  
(Uzmanlık Eğitimi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları)

### IV-Katıldığı Program ve Etkinlikler

- 1) ÇİYAD (Çocuklarda İleri Yaşam Desteği) Eğitimi, Aralık 2021, Ankara
- 2) NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) Eğitimi, Haziran 2021, Ankara
- 3) Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Eğitimi, Mart 2022, Ankara
- 4) Tütün Bağımlılığı Tedavi ve Eğitimi, Haziran 2022, Ankara
- 5) 1. Ulusal Meram Pediatri Kongresi, Mayıs 2023, Konya
- 6) 8. Genç Pediatristler ve 5. Balkan Pediatri Kongresi, Kasım 2023, İstanbul

### V- Ödüller

- 1) Uluslararası Meram Pediatri Kongresi Poster Sunumu İkincilik Ödülü

## 9. EKLER

### EK-1: ETİK KURUL ONAM FORMU



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Ankara Şehir Hastanesi  
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-3122 No'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği'nde planlanan; Prof. Dr. Fatma Şemsa ÇAYCI'nın sorumlu araştırmacısı olduğu "Nefrotik Sendrom Tanılı Çocuk Hastalarda Tübüler Proteinürinin (Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinürinin) Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkisi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

04/01/2023

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat  
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan  
K.Çetindağ  
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nefrotik Sendrom Tanılı Çocuk Hastalarda Tübüler Proteinürinin (Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinürinin) Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@sağlık.gov.tr

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Fatma Şemsa ÇAYCI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Nefroloji Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: <b>Prospektif Çalışma</b> (Dr. Zekiye ŞAHİN'in tezi)				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

**2 Nolu Etik Kurul Başkanının**  
**Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT**  
**İmza:**

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nefrotik Sendrom Tanılı Çocuk Hastalarda Tübüler Proteütrinin (Düşük Molekül Ağırlıklı Proteütrinin) Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:E2-23-3122	Tarih: 04/01/2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul 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.			

**2 Nolu Etik Kurul Başkanının**  
Unvanı/Adı/Sovadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT  
İmza:

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nefrotik Sendrom Tanılı Çocuk Hastalarda Tübüler Proteinürinin (Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinürinin) Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

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. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
			E	K	H	E	H		
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bediâ DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sağ. Mens. Olm. Üye, Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Türk Standartları Enstitüsü Direktifler Müdürlüğü	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

**2 Nolu Etik Kurul Başkanının**  
**Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT**  
**İmza:**

**EK-2: NS TANILI ÇOCUK HASTALARDA ALINACAK TETKİKLER  
İÇİN HASTA VE HASTA YAKINLARINDAN ALINAN  
AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

**HASTA GRUBUNA YÖNELİK VELİ/VASI İÇİN HAZIRLANAN  
AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU  
(Hekimin Açıklanması)**

Nefrotik Sendrom, böbrekte hasar gelişmesi nedeniyle vücutta ortaya çıkan çeşitli belirti ve bulgulara verilen isimdir. Böbrek hücrelerinin işlevlerini yerine getirememesi nedeniyle, idrar yoluyla ağır protein kaybı ve dokularda su tutulumu gibi tipik belirtiler ortaya çıkar. Tedavi edilmediğinde ciddi sonuçlara yol açabilen nefrotik sendrom birçok böbrek hastalığı ile ilişkili olsa da, çocukluk çağında en çok idiyopatik(nedeni bilinmeyen)(%90) olarak görülmektedir.

Biz İdiyopatik Nefrotik Sendrom'da düşük molekül ağırlıklı proteinürinin değerlerine bakılarak renal fonksiyon ve gidişatı öngörmek amacıyla yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “ Nefrotik Sendrom Tanılı Çocuk Hastalarda Tübüler Proteinürinin (Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinürinin) Renal Fonksiyonlar Üzerine Etkisi” dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda Nefrotik Sendrom hastalığı saptanmasıdır. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Pediatrik Nefroloji Anabilim dalında yapılacak bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof. Dr. Fatma Şemsa ÇAYCI'nın gözetiminde Dr Zekiye ŞAHİN TAPSIZ tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1 tüp) kadar kan ve idrar örneği(2 tüp) almamız gerekmektedir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

**Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:**

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

**Bu çalışmanın faydaları:** Böyle bir çalışma ilgili hastalığın erken döneminde böbrek fonksiyonlarının öğrenilmesinde, gidişatın belirlenmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

**Bu çalışmanın riskleri:** Çalışmanın herhangi bir sosyal, psikolojik, fizyolojik ve ekonomik riski bulunmamaktadır.

### **(Katılımcının/Veli/Vasisinin Beyanı)**

Sayın Dr Zekiye ŞAHİN TAPSIZ tarafından Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Pediatrik Nefroloji Anabilim dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

Katılımcı Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza :

Görüşme tanığı Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza: