

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
HAYDARPAŞA NUMUNE HASTANESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**STEROİDE DUYARLI PRİMER NEFROTİK  
SENDROMLU ÇOCUKLARDA REMİSYON DÖNEMİNDEKİ  
HİPERLİPİDEMİ İLE SIK RELAPS İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Z. Esra ÖNAL SÖNMEZ

İstanbul, 1996

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda yardım ve desteğini gördüğüm Haydarpaşa Numune Hastanesi Başhekimi Sayın Doç.Dr. İzzet TİTİZ'e, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygıdeğer hocam klinik şefimiz Sayın Dr. Doğan ÇORBACIOĞLU'na, değerli şef yardımcılarımız Sayın Dr. Serpil YAVRUCU ve Sayın Doç.Dr. Ayça VİTRİNEL'e, başasistanlarımız Sayın Dr. Asuman Kırıl, Sayın Dr. Nihal KARATOPRAK, Sayın Dr. Beyhan GÖKSAN, Sayın Dr. İsmail YILDIZ ve uzmanımız Sayın Dr. Fatma Kaya NARTER'e en derin sevgi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında geniş bilgi ve tecrübesiyle beni yönlendiren şef yardımcımız Sayın Dr. Serpil YAVRUCU'ya ve tezimin çalışılmasında büyük desteğini gördüğüm hastanemiz biyokimya bölümü şefi Sayın Doç.Dr. Işık TÜRKALP'e minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dört yıllık uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, fedakar hemşire ve yardımcı sağlık personeline teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Esra ÖNAL SÖNMEZ**

**İstanbul, 1996**

## KISALTMALAR

|                  |                                        |
|------------------|----------------------------------------|
| APO              | : Apoprotein                           |
| HDL              | : High density lipoprotein             |
| HMG-CoA REDÜKTAZ | : Hidroksi metil glutaril CoA redüktaz |
| Ig               | : İmmünglobulin                        |
| LCAT             | : Lesitin kolesterol asil transferaz   |
| LDL              | : Low density lipoprotein              |
| LPL              | : Lipoprotein lipaz                    |
| MCNS             | : Minimal change nefrotik sendromu     |
| PAF              | : Platelet aktivating faktör           |
| SDNS             | : Steroide duyarlı nefrotik sendrom    |
| VLDL             | : Very low density lipoprotein         |

## İÇİNDEKİLER

|                        |    |
|------------------------|----|
| GİRİŞ.....             | 1  |
| GENEL BİLGİLER.....    | 2  |
| MATERYAL VE METOD..... | 25 |
| BULGULAR .....         | 27 |
| TARTIŞMA .....         | 38 |
| ÖZET .....             | 43 |
| KAYNAKLAR.....         | 45 |



## GİRİŞ

Nefrotik sendrom ödem, masif proteinüri ve hipoalbuminemi, hiperlipidemi ile karakterize bir hastalık tablosudur. Bu tabloya yol açan nedenler primer ve sekonder olarak iki grupta toplanmaktadır. Primer nedenler arasında bulunan Minimal Change Nefrotik Sendrom (MCNS) çocukluk yaş grubunda en sık görülen nefrotik sendrom nedenini oluşturmaktadır. MCNS hastalığının histopatolojik görünümü dikkate alınarak verilmiş bir isim olmakla beraber, lipoid nefroz, Nil hastalığı, çocukluk çağının idiopatik nefrotik sendromu adları da kullanılmaktadır. MCNS'un kortikosteroidlere yanıtı olmasından dolayı hastalığa steroide duyarlı nefrotik sendrom adı da verilir (28).

Steroide duyarlı nefrotik sendromun en önemli özelliği tekrarlarla seyretmesidir. Olguların %70'i tekrar etmekte ve bu tekrarların önemli bir kısmı sık relaps veya steroide bağımlılık şeklinde ortaya çıkmaktadır (29).

Sık relaps ya da steroide bağımlı hastaların, hastalığının daha başlangıç dönemlerinde saptanarak, bunlara düşük doz steroid vererek uzun süre relaps yapmalarını önlemek için remisyon dönemlerindeki lipid düzeylerinden faydalanılabileceği ileri sürülmüştür (50). Bu çalışmada steroide duyarlı nefrotik sendromlu vakaların remisyon dönemindeki hiperlipidemi ile sık relaps ilişkisi incelenmiştir.

## GENEL BİLGİLER

### NEFROTİK SENDROM

Nefrotik sendrom, proteinüri, hipoalbuminemi, hiperkolesterolemi ve ödem ile karakterize çocukluk çağıının en sık görülen böbrek hastalıklarından biridir (3).

### ETİOLOJİ:

Nefrotik sendrom nedenlerini primer ve sekonder olarak sınıflandırmak mümkündür (27).

Primer Nefrotik Sendrom:

- Minimal Change Nefrotik Sendrom (MCNS)
- Kronik glomerülonefrit

Fokal glomerüloskleroz

Membranöz glomerülonefrit

Membranoproliferatif glomerülonefrit

Mesangial proliferatif glomerülonefrit

IgM depolanması

IgA - IgG depolanması (Berger Hastalığı)

- Konjenital Nefrotik Sendrom ((Fin tipi nefropati)

Sekonder Nefrotik Sendromu:

- Henoch-Schönlein purpurası

- Sistemik Lupus eritamatosus
- Sistemik infeksiyonlar
  - Hepatit
  - Konjenital ve sekonder sfiliz
  - Ventrikuloatrial shunt infeksiyonlar
  - Subakut bakteriyel endokardit
  - Malarya
  - Varisella
  - Kazanılmış immun yetmezlik sendromu (AIDS)
- Orak hücreli anemi
- Diabetes mellitus
- İlaçlar
  - Altın
  - Penisilamin
  - Cıva, ağır metaller
  - Kaptopril
  - Eroin
  - Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
- Tümörler: Hodgkin hastalığı ve diğer lenfomalar
- Kronik inflamatuvar hastalıklar
  - Familyal Akdeniz Ateşi
  - Amiloidoz
- Herediter Hastalıklar
  - Alport sendromu



### **PATOFİZYOLOJİ:**

Nefrotik sendromda primer renal anomali proteinüri ile sonuçlanan artmış glomerüler permeabilite iken, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi sekonder patofizyolojik olaylardır (27).

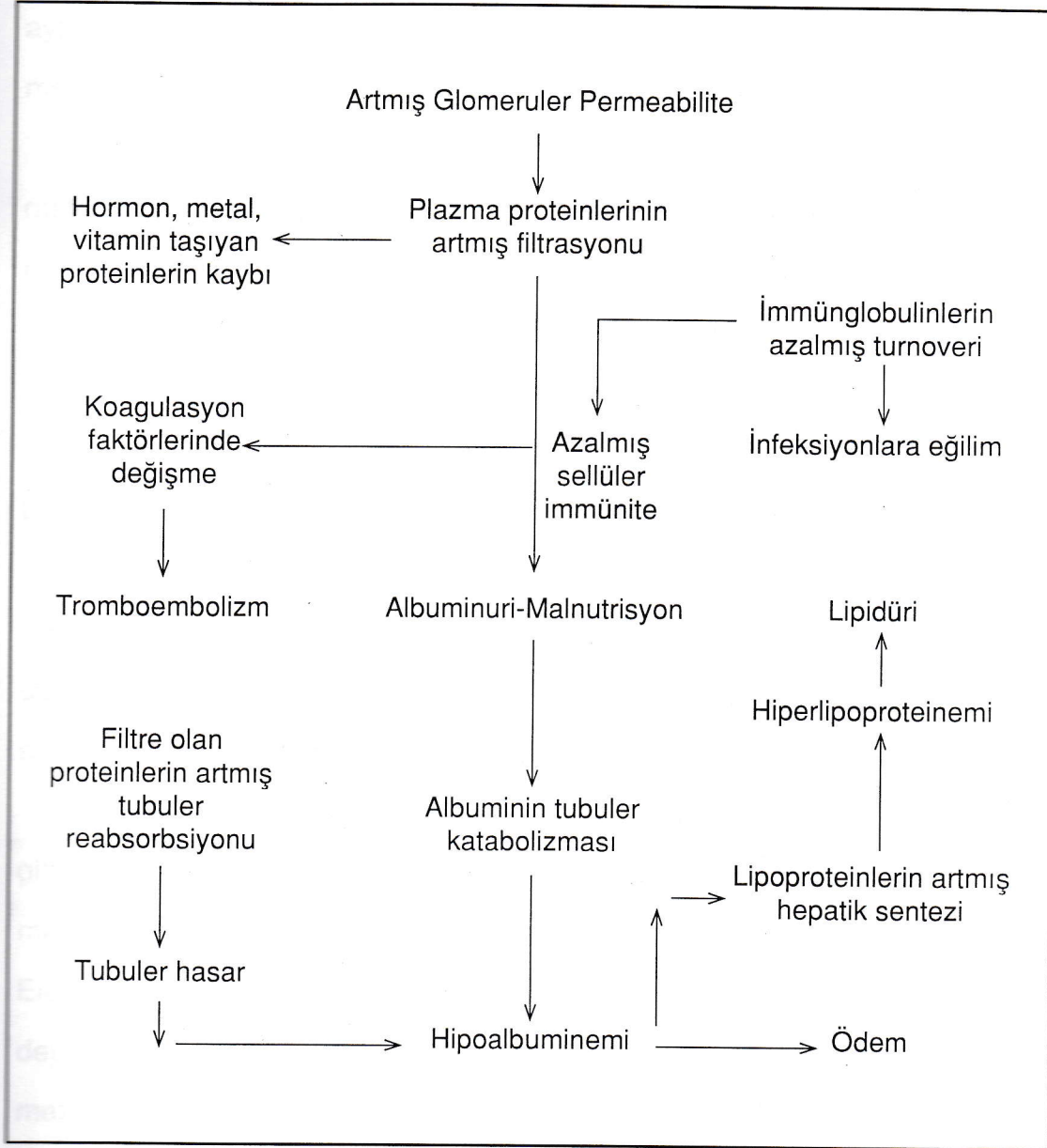
Plazma proteinlerinin glomerüler lümeninden geçişi glomerüler filtrasyon bariyerinin kompleks anatomik ve elektrostatik özellikleri ile engellenir. Glomerüler filtrasyon bariyeri endotelial hücre, glomerüler bazal membran ve epitelyal hücre olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Glomerüler kapiller serbest geçirgen zar değildir; kapiller lümeninden idrar geçişini hem moleküler ağırlık hem de elektrik yükü açısından selektif bir bariyer rolü oynayarak sınırlar. Glomerüler filtrasyon yüzeyindeki anyonik yük, plazma proteinleri ve diğer moleküllerin glomerüler kapiller lümeninden idrara geçişini önler. Filtrasyon bariyeri; özellikle glomerüler bazal membran ve epitel hücresi içerdiği sialoglikoprotein ve proteoglikanların varlığına bağlı olarak anyonik elektrostatik yüke sahiptir. Filtrasyon bariyerindeki negatif elektrostatik yük elektrostatik itme ile plazma proteinleri gibi anyonik yüklü moleküllerin geçişini engeller. Diğer yandan; katyonik ve nötral yüklü moleküllerin filtrasyonu desteklenir. Bu bilgilere dayanak, glomerüler filtrasyon bariyerinin anyonik yükündeki azalmanın, nefrotik sendromdaki artmış glomerüler permeabilite ve proteinürinin oluşumunda primer faktör olduğu kabul edilir (27).

Nefrotik sendromda, atılan proteinler çoğunlukla albumin, IgG, transferrin gibi molekül ağırlığı küçük olan proteinlerdir. İdrarla protein kaybı genellikle 2g/24 saati aşar ve kan albumin seviyesi 2,5g/dl altına düştüğünde ödem gözlenir (39).

Kan proteinlerinin özellikle albuminin azalması onkotik basıncın

düşmesine ve intravasküler alandaki sıvının ekstrasvasküler alana geçmesine neden olur. İntravasküler sıvının azalması renin-anjiyotensin sistemi yoluyla aldosteron salgısını artırır ve sonuç olarak tübüluslardan sodyum reabsorbsiyonun artışına yol açar. Sodyumla birlikte suyun da geri emilimi artar ve bu durum ödemin fazlalaşmasına neden olur. Ancak bazı nefrotik sendromlu hastalarda gözlenen normal ya da yükselmiş intravasküler volüm ve normalden azalmışa kadar değişen plazma renin ve aldosteron seviyeleri bize ödem oluşumunda başka faktörlerin de rol oynayabileceğini gösterir (Şema I) (39,3).

Nefrotik sendromda gözlenen hiperlipidemi patofizyolojisi 2 temel faktörle açıklanır. Birincisi; hipoproteinemi, karaciğerde lipoproteinleri de içeren generalize protein sentezini stimüle eder yani hepatik lipoprotein sentezinde artış vardır. İkincisi ise, lipid katabolizması, plazmadan lipidleri çeken major enzim sistemi lipoprotein lipazın (LPL) plazma seviyelerinin azalmasına bağlı olarak yavaşlamıştır yani lipoprotein katabolizmasında defekt vardır (3,9,12).



Şema I. Nefrotik Sendromda Patofizyoloji



### **PATOGENEZ VE PATOLOJİ:**

İdiopatik nefrotik sendrom histopatolojik olarak üç gruba ayrılmaktadır. Minimal change nefrotik sendrom, fokal segmental skleroz, mezangioproliferatif glomerülonefrit (33).

MCNS'lu hastaların renal biyopsilerinde immün depolanmalara rastlanmamasına rağmen, bu hastalığın etiopatogenezinde immün sistemin rol oynadığı düşünülmektedir. Shalhaub 1974'de MCNS'un anormal T hücre klon veya alt sınıfının persistans ve proliferasyonun sonucunda bir T hücre bozukluğu ve proteinürinin dolaşan lenfosit kökenli lenfokin glomerüler bazal membrana toksik etkisinden sonuçlandığını ileri sürdü. Bu da şuna dayanılarak ortaya atıldı; a) T lenfosit bozuklukları. Örneğin; Hodgkin lenfoma MCNS'a yol açıyor. b) doğal kızamık infeksiyonunu takiben (ki bu hücre kaynaklı immüniteyi deprese eder) MCNS remisyona uğrar. c) Siklofosamid gibi supresör T hücre fonksiyonunu bozan sitotoksik ilaçlar remisyonu indükler (27,32).

MCNS'da renal dokunun ışık mikroskopik incelemesinde önemli bir glomerüler veya interstisyel inflamasyonun olmaması belirgindir. Elektron mikroskopi epitel hücrelerin ayaksı çıkıntılarının füzyonunu gösterir. Elektron yoğun birikimler görülmez ve immünfloresan inceleme immün depolanmaları göstermez. Renal biyopsi bazı nefrotik hastalarda mezangial bölgede IgM ve C<sub>3</sub> depolanmaları ile değişik derecede mezangial matrix proliferasyonunu gösterir (6,27).

Fokal glomerülosklerozun karakteristik patolojik görünümü glomerüler hastalığın düzensiz dağılımıdır, renal biyopside birçok glomerül normal görünür. Etkilenmiş glomerüllerde skleroz ya segmentaldir ki burada sklerotik süreç glomerüllerin belli segmentlerini etkiler ya da

skleroz glomerüllerin tamamını tutmuştur. Vakaların %40 ile %60'ında intraglomerüler intrakapiller köpük hücreler görülürken ilerlemiş glomerüler hastalıkta tubuler atrofi vardır. İmmü floresan mikroskopide sklerotik bölgelerde IgM ve kompleman C<sub>3</sub> depoları, elektron mikroskopide epitel hücreleri ayaksı çıkıntılarının füzyonu ve mesangial elektron yoğun depolanmalar görülür. Glomeruloskleroz ilk önce Jukstamedüller glomerüllerde saptanır (27).

Mezangioproliferatif glomerülonefritte en erken histolojik lezyon olarak segmental mezangial hiperselülerite ve matriks genişlemesi oluşur, sonuç olarak ortaya segmental veya diffuz skleroz çıkar (13).

#### **KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARI:**

Ödem gelişimi, nefrotik sendromun en çok farkedilen belirtisidir. Öncelikle periorbital bölgede belirir, daha sonra bacaklarda görülmeye başlar. Tedavi edilmeyen ve uzun süren vakalarda asit ve plevral efüzyon mevcut olabilir. Ödem başlangıcı ani olmasına rağmen; bazı hastaların anamnezinde bakteriyel ya da viral bir enfeksiyon öyküsü vardır. Üst solunum yolu viral enfeksiyonları MCNS relapslarına yol açabilir. Ödemin başlamasıyla idrar çıkışı azalır ve idrar rengi konsantre görünümündedir (3).

Komplike olmayan MCNS'da gross hematüri görülmez. Eğer gross hematüri varsa, eşlik eden bir renal ven trombozu ya da etiolojide kronik glomerülonefrit yönünden dikkatli olunmalıdır. Diğer taraftan MCNS'lu çocukların %15'inde başlangıçta geçici mikroskopik hematüri görülür (27).

MCNS'un başlangıcında birçok çocukta kan basıncı normaldir fakat orta derecede bir hipertansiyon %15 oranında görülebilir. Ciddi bir hipertansiyon MCNS tanısından uzaklaştırmalıdır. Persistan hipertansiyon



MCNS'da görülmez ve varlığı MCNS'dan farklı histolojik lezyonları akla getirmelidir (27).

Önceleri nefrotik sendromlu vakalarda hipovolemi mutlak olarak görülürken yakın yıllarda yapılan çalışmalarda bir kısım vakanın normovolemik hatta bir kısım vakanın da hipervolemik olduğu gösterilmiştir (9).

İdrarda artmış protein itrahi nefrotik sendromun temel olgusudur ve hastanın daha sonraki takibinde en önemli diagnostik laboratuvar bulgusudur. 10 mg/m<sup>2</sup>/saate kadar günlük protein itrahi normal kabul edilir. 10-40 mg/m<sup>2</sup>/saat günlük protein itrahi araştırılmalıdır. 40 mg/m<sup>2</sup>/saatten büyük değerler masif proteinüri olarak kabul edilmektedir. Çoğunlukla günlük proteinüri miktarı >3 g/1,73 m<sup>2</sup>/24 saat'ir. MCNS'da görülen proteinüri selektif proteinüridir ve idrar yüksek oranda albumin içermektedir. Selektif proteinüri, biyopsi yapmadan olguyu MCNS olarak değerlendirmenin göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (14,21). Nefrotik sendromda protein kayıplarının vücuttaki etkileri Tablo I'de görülmektedir (27).

Proteinüriye ilaveten idrar sedimentinde hyalen, granüler ve selüler silendirler, serbest lipid damlacıkları, ışığı çift kıran kolesterol içeren cisimcikler ve yağ silendirleri yüksek oranda saptanmaktadır. Mikroskopik hematüri MCNS'lu vakaların %15'inde saptanmaktadır. Makroskopik hematüri ise %1,6 vakada tespit edilmiştir. Fokal glomerülosklerozda ise %50 oranında makroskopik hematüri bulunmuştur, dolayısıyla makroskopik hematürinin varlığı ve persiste etmesi MCNS'dan farklı bir histolojik lezyonun varlığını düşündürür (7,18).

Nefrotik sendromlu hastalarda serum kompleman C<sub>3</sub> seviyesi özellikle hipertansiyon, makroskopik hematüri veya azalmış renal fonksiyon mevcudiyetinde tayin edilmelidir. MCNS'da serum kompleman seviyeleri

normaldir ancak membranoproliferatif glomerülonefrite sekonder nefrotik sendromda, sistemik lupus eritematosus nefritinde poststreptokokal nefritte, shunt nefritinde serum kompleman  $C_3$  seviyeleri düşüktür (27).

Antinükleer antikor ve anti-DNA için serolojik testler özellikle hematüri ve düşük kompleman  $C_3$  seviyeleri varlığında, sistemik lupus eritematosus nefritine sekonder nefrolojik sendrom tanısı açısından yapılmalıdır (7).

Hipoalbuminemi, nefrotik sendromun diğer bir major bulgusudur. Hastalarda albumin sentezi artmıştır, ancak normal düzeyi sürdürmek için yeterli değildir. Tanı kriteri olarak, 2,5 g/dl veya düşük değerler alınmaktadır (21). Serum alfa<sub>2</sub> globulin ve beta globulin seviyeleri, artmış hepatic sentezden dolayı yüksektir. Protein elektroforezinde azalmış alfa<sub>1</sub> globulin, artmış alfa<sub>2</sub> globulin ve beta globulin seviyeleri saptanır (5,21).

MCNS'lu hastalarda renal fonksiyon testleri (BUN, kreatinin) normaldir, fakat hastaların %30'unda intravasküler volümde azalmaya bağlı olarak kreatinin klirensinde geçici bir azalma gözlenebilir (3,7).

IgG, molekül ağırlığı en küçük immünglobulindir ve nefrotik sendromda idrarla kaydedilir. IgM, nefrotik sendromda idrarda görülmez çünkü molekül ağırlığı çok büyüktür. Plazma seviyeleri yüksek ya da düşük olabilir; genellikle renal hastalığın immünolojik temelini yansıtır (7).



**Tablo I. Nefrotik sendromda protein kayıplarının etkileri (27)**

| <i>Protein</i>                            | <i>Etki</i>                                               |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Albumin                                   | Hipoalbuminemi, ödem                                      |
| Lesitin-kolesterol asil transferaz (LCAT) | Değişmiş kolesterol ve trigliserit                        |
| High-density lipoproteinler (HDL)         | metabolizması; hiperlipidemi                              |
| Antitrombin III                           | Anormal fibrinoliz ve artmış                              |
| Plasminojen                               | tromboz riski                                             |
| Antiplasmin                               |                                                           |
| IgG                                       | Hipogammaglobulinemi ve                                   |
| Faktor B                                  | azalmış opsonizasyon; artmış                              |
|                                           | infeksiyon riski                                          |
| Transferrin                               | Demire rezistan hipokromik                                |
|                                           | mikrositik anemi                                          |
| Diğer metal bağlayan protein              | Zayıf yara iyileşmesi                                     |
| kayıpları (Zn.Cu)                         |                                                           |
| Vitamin D bağlayan protein kaybı          | Değişmiş vitamin D                                        |
|                                           | metabolizması; metabolik kemik                            |
|                                           | hastalığı riski                                           |
| Transkortin                               | Kortizol metabolizmasında                                 |
|                                           | değişiklikler                                             |
| Tiroksin bağlayan globulin                | Tiroid fonksiyon testlerinde                              |
|                                           | değişiklik; total T <sub>3</sub> ve T <sub>4</sub> artışı |

### Nefrotik Sendromda Hiperlipidemi:

Hiperlipidemi, nefrotik sendromun önemli bulgularından biri olarak kabul edilmektedir. Bu durum genelde trigliserit, total kolesterol, very low density lipoprotein (VLDL) ve low density lipoprotein (LDL) kolesterol seviyelerinde yükselme ile karakterizedir. Nefrotik sendromda hiperlipidemi prevalansı kesin olarak bilinmemekle beraber MCNS'lu vakaların hemen tümünde yüksek seyrettiği kabul edilir (43,44,45,46).

Kolesterol ve trigliserit dolaşımında lipoprotein olarak isimlendirilen makromoleküler kompleksler tarafından taşınırlar. Bu komplekslerin protein içerikleri apoprotein olarak adlandırılır (Tablo II).

**Tablo II. Serum lipoproteinleri**

| <i>Lipoprotein</i> | <i>Apoprotein</i> | <i>Major lipid</i>       | <i>Elektroforetik mobilite</i> |
|--------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Şilomikronlar      | B C I II III      | Trigliserit              | —                              |
| VLDL               | B C I II III      | Trigliserit              | Prebeta                        |
| LDL                | B                 | Kolesterol               | Beta                           |
| HDL                | A I II C I II III | Fosfolipid<br>Kolesterol | Hızlı                          |

Her bir lipoprotein kompleksi değişik apoproteinler içerir. Her birinin elektroforetik mobilite, lipid içeriği ve lipid/protein oranı yönlerinden farklı özellikleri vardır. Bu özellikler lipoprotein elektroforezi ile gösterilebilir. HDL en geniş bant, VLDL en dar bant, LDL orta genişlikte görülür. Lipoproteinler karaciğerde daha az olarak da barsakta sentez edilirler (34).

Şilomikronlar en düşük dansiteli lipoproteinlerdir. Fosfolipid ve lipoprotein ile çevrilmiş trigliseritlerden oluşurlar, barsaktan emilen yağları taşırlar. Yağ içeren yiyeceklerin gastrointestinal sistemde intestinal ve

pankreatik lipazla hidrolizinden sonra serbest yağ asitleri ve kolesterolden reesterifikasyon sonucu sırası ile trigliserit ve kolesterol esterleri oluşur. Şilomikronlar bu lipidlerin daha sonra fosfolipid, serbest kolesterol ve en azından 2 apoprotein (Apo A<sub>1</sub> ve Apo B 48) ile yaptıkları komplekslerdir. Şilomikronlar, lipidlerin barsaktan emilimi sırasında barsak mukoza hücreleri tarafından yapılarak lenf sıvısına ve ductus torasikus yoluyla dolaşıma geçerler. Dolaşımda şilomikronlara yeni apoproteinler eklenir bunlar Apo E ve Apo C'dir. Şilomikronların esasını oluşturan trigliseritler kapillerlerde yerleşmiş olan LPL tarafından hidrolize edilirler. Bunun sonucu oluşan serbest yağ asitleri ya adipoz dokularda depolanır ya da kas dokusuna giderek beta oksidasyona uğrar (17).

Trigliserit içeriğini kaybetmiş ancak kolesterolü taşıyan şilomikron kalıntısı bazı apoproteinlerini (Apo C ve Apo A<sub>1</sub>)i HDL'ye verir böylece partiküldeki Apo B 48 ve Apo E içeriği artar. Bu şilomikron kalıntıları üzerlerindeki Apo E partikülleri aracılığı ile spesifik hepatik membran reseptörleri tarafından tanınır, bağlanır ve karaciğere alınırlar. Şilomikronlar, dolaşımda karşılaştıkları HDL'lerden kolesterol esterlerini olarak, bunları karaciğere getirirler. Böylece hem diyetle alınan kolesterol, hem de dokulardan HDL aracılığı ile aktarılan kolesterol karaciğere ulaştırılır. Bu kolesterol hidroksimetil glutaril CoA redüktazı (HMG-CoA redüktaz) inhibe ederek, endojen kolesterol yapımını baskılar (2,10,15).

VLDL ve LDL, diyetle alınan glikoz ve serbest yağ asitlerinden karaciğerde sentez edilirler. VLDL'de bulunan apoproteinler B-100, C<sub>I</sub>, C<sub>II</sub> ve C<sub>III</sub>'dür. VLDL daha küçük olmasına rağmen şilomikrona benzer, salınımında B-100 proteini rol oynar. VLDL partikülleri de apoproteinleri dolaşımda diğer lipoproteinlerle değiştirirler ve LPL ile trigliseritlerini, yağ



asitlerini, adipoz dokuya verirler. Bu olay sonunda karaciğerde degrade olurlar, kalıntı partiküllerin (intermediate density lipoproteinler, LDL) bir kısmı hepatik membran reseptörleri tarafından alınırken bir kısmı da LDL'e dönüşürler (14,19,43,44).

LDL, dolaşımda en fazla kolesterol taşıyan lipoproteindir. Karaciğerden dokulara kolesterol taşır, apoproteini Apo B-100'dür. LDL, küçük hacimde olduğundan, kapillerleri geçerek, periferik dokularda reseptör aracılı endositozla hücre içine alınır. Bunda sonra, lizozomlarca parçalanır ve serbest kolesterol açığa çıkar. Kolesterol böylece karaciğerden ekstrahepatik dokulara taşınır (1,42).

HDL, fazla oranda protein, düşük konsantrasyonda trigliserit, kolesterol ve fosfolipid içerir. HDL, dokulardan karaciğere kolesterol taşınmasından sorumludur. HDL, lesitin kolesterol asil transferaz (LCAT) enzimi aracılığıyla kolesterolün kolesterol esteri haline dönüşmesinde rol alır. LCAT enziminin aktivasyonu için, HDL yüzeyinde bulunan apoprotein AII'ye gerek vardır. HDL üzerinde, LCAT enzimi tarafından esterlenen kolesterol, LDL, VLDL ve şilomikronlara transfer olur ve bunlar da karaciğerde yıkıma uğradıklarında, kolesterol esterlerini karaciğere aktarmış olurlar (19,22,23,24).

Nefrotik sendromda en çok görülen lipid anomalisi total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerindeki yüksekliktir. Apoprotein B, CII ve CIII'de artmıştır. Ciddi hipoalbuminemi devam ettikçe trigliserit ve serum VLDL'de artış gözlenir. Proteinüri hipoalbuminemiye yol açıp karaciğerden VLDL yani lipoprotein sentezini stimüle ederek lipoprotein anomalilerine yol açar. Aynı zamanda lipid katabolizması plazmadan lipidleri çeken LPL enziminin plazma seviyesinin azalmasına bağlı olarak yavaşlamıştır yani



katabolizmada defekt söz konusudur (3,43,44,45,46).

Nefrotik sendromda VLDL'nin katabolizma hızı büyük ölçüde azalmıştır. VLDL'nin IDL'den LDL'e yetersiz dönüşümü için azalmış LPL enzim aktivitesi sorumlu tutulmuştur. Albuminin, LPL enzim aktivitesini optimize etmekte önemli olduğu düşünülür. LPL aktivitesini etkileyen bir diğer faktör Apo CII'dir. Total plazma Apo CII seviyesi yükselmiş olmasına rağmen; her VLDL birimine düşen Apo CII seviyesi %50'den fazla azaldığı için VLDL katabolizması yavaşlamıştır (19,22,23,44).

LDL, büyük oranda VLDL partiküllerinden origin aldığı için, artmış LDL seviyeleri desteklenmiş üretimin sonucudur. Aslında LDL'nin fraksiyonel katabolik hızı normal ya da hafifçe azalmıştır. LDL yapısında değişiklikler meydana gelir; apoprotein B artar. Fosfolipid ve kolesterol esterleri artarken; protein ve serbest kolesterol seviyesi azalır. Bu değişiklikler de LDL partiküllerinin aterojenik özelliğini artırır (19,22,24).

HDL seviyesi düşük, normal ya da yüksek olabilir. Ancak HDL alt sınıfları anormal dağılmıştır. Özellikle HDL<sub>2</sub> seviyesi azalmışken, HDL<sub>3</sub> seviyeleri sıklıkla artmıştır. Klinikte, azalmış HDL<sub>2</sub> seviyeleri artmış ateroskleroz riski ile beraberdir. Olgunlaşmamış HDL<sub>3</sub> kolesterolü safra ile atılmak üzere periferik dokudan karaciğere taşıyan transport sistemi için önemlidir. HDL<sub>3</sub>'ün matürasyonu kolesterol esterle zenginleşmiş HDL<sub>2</sub> formasyonu için LCAT enzimine ihtiyaç duyar. HDL<sub>2</sub>, Apo CII'nin VLDL ve şilomikronlara transportu için gereklidir, ayrıca LPL enzim aktivitesinde esansiyel kofaktördür. HDL<sub>2</sub>'nin Apo CII'yi tekrar kullanıma sokmaması büyük lipoproteinlerde LPL aktivitesinin azalmasına yol açar ve IDL konsantrasyonunun artmasına olanak verir. Nefrotik sendromda, HDL<sub>3</sub>'ün HDL<sub>2</sub>'ye maturasyonunu sağlayan LCAT enzim aktivitesinde azalma

tanımlanmıştır. Matür HDL<sub>2</sub> esansiyel LPL kofaktörü Apo CII transportu için gereklidir. Apo CII'nin HDL<sub>2</sub> ve VLDL arasında tekrar kullanıma sokulamaması VLDL kotabolizmasını negatif etkiler. Nefrotik sendromda VLDL seviyeleri ile HDL seviyeleri arasında ters bir ilişki söz konusudur (24,44,45).

Hipertrigliseridemi, nefrotik sendromda sık görülür ancak özellikle proteinüri derecesi ciddi olduğunda veya renal fonksiyon azaldığında görülmesi önemlidir. Deneysel olarak, karaciğerin VLDL partiküllerinin üretimini artırması yüksek trigliserit seviye sebeplerinden birisidir (2,4,24).

Nefrotik sendromda hiperlipidemi inflamasyon, glomerüler kan akımının azalması ve fibrozise yol açan lipid mediatörlerin artışına bağlı glomerülosklerozun hızlanmasıyla ilişkili olabilir. İntrinsik renal hücreler hiperlipidemik çevreye proinflamatuvar, profibrotik lipidlerin (kemotaktik faktörler, eicosanoidler, platelet aktivating faktor (PAF)) senteziyle cevap verirler. Lipid kemotaksinlerin üretimine cevap olarak glomerüler makrofaj glomerülusa girer ve LDL ile aktive edilip; birçok lipid metabolit üretir ki; bunlar glomerülosklerozun ilerlemesine yol açar. Hiperlipidemi nefrotik sendromun glomerüloskleroz, interstisyel fibrozis ve son devre böbrek yetmezliğine ilerlemesine yol açar (Şema II) (25,51).

Plazma kolesterol düzeyleri yenidoğanda çok düşüktür. Bu dönemde VLDL de çok düşük düzeydedir ve plazma kolesterolünün yaklaşık yarısı HDL ile geri kalanı LDL ile taşınır. LDL/Kolesterol oranı ilk ay çok hızlı daha sonra yavaş olarak artar. Serum trigliserit düzeyleri ise ilk 6 ayda ikinci 6 aya oranla daha yüksektir. Ergenlik döneminin sonuna kadar kız çocuklarında kan kolesterol ve trigliserit düzeyleri erkeklerden daha yüksektir. Ergenlikte kolesterol düzeylerinde düşme, trigliserit

düzeylerinde ise bir yükselme olur. Bu değişiklik erkek çocuklarda daha belirgindir. Her iki cinste de ergenlikte HDL kolesterol azalır, VLDL kolesterol artar. Ancak erkeklerde VLDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri kızlara göre biraz daha yüksektir. Değişik yaş ve cins gruplarındaki, total kolesterol, HDL, LDL ve VLDL kolesterol, trigliserit seviyeleri Tablo III ve Tablo IV'de görülmektedir (34).

**Tablo III. Çocuklarda lipoproteinlerin normal plazma konsantrasyonları (1)**

|           | HDL kolesterol mg/dl |      |     | LDL kolesterol mg/dl |      |     | VLDL kolesterol mg/dl |      |     |
|-----------|----------------------|------|-----|----------------------|------|-----|-----------------------|------|-----|
|           | 2                    |      | 3   |                      |      |     |                       |      |     |
|           | Alt                  | Ort. | Üst | Alt                  | Ort. | Üst | Alt                   | Ort. | Üst |
| Doğumda   | –                    | 37   | –   | –                    | 31   | –   | –                     | 6    | –   |
| 5-9 yaş   |                      |      |     |                      |      |     |                       |      |     |
| Erkek     | 38                   | 56   | 75  | 63                   | 93   | 129 | 0                     | 8    | 18  |
| Kız       | 36                   | 53   | 73  | 68                   | 100  | 140 | 1                     | 10   | 24  |
| 10-14 yaş |                      |      |     |                      |      |     |                       |      |     |
| Erkek     | 37                   | 55   | 74  | 64                   | 97   | 133 | 1                     | 10   | 22  |
| Kız       | 37                   | 52   | 70  | 68                   | 97   | 136 | 2                     | 11   | 23  |
| 15-19 yaş |                      |      |     |                      |      |     |                       |      |     |
| Erkek     | 30                   | 46   | 46  | 62                   | 94   | 130 | 2                     | 13   | 26  |
| Kız       | 35                   | 52   | 74  | 59                   | 96   | 137 | 2                     | 12   | 24  |

Not: (1) Bu değerler değişik laboratuvarlarda küçük farklılıklar gösterebilir.

(2) Alt sınır = 5 inci persentil

(3) Üst sınır = 95 inci persentil



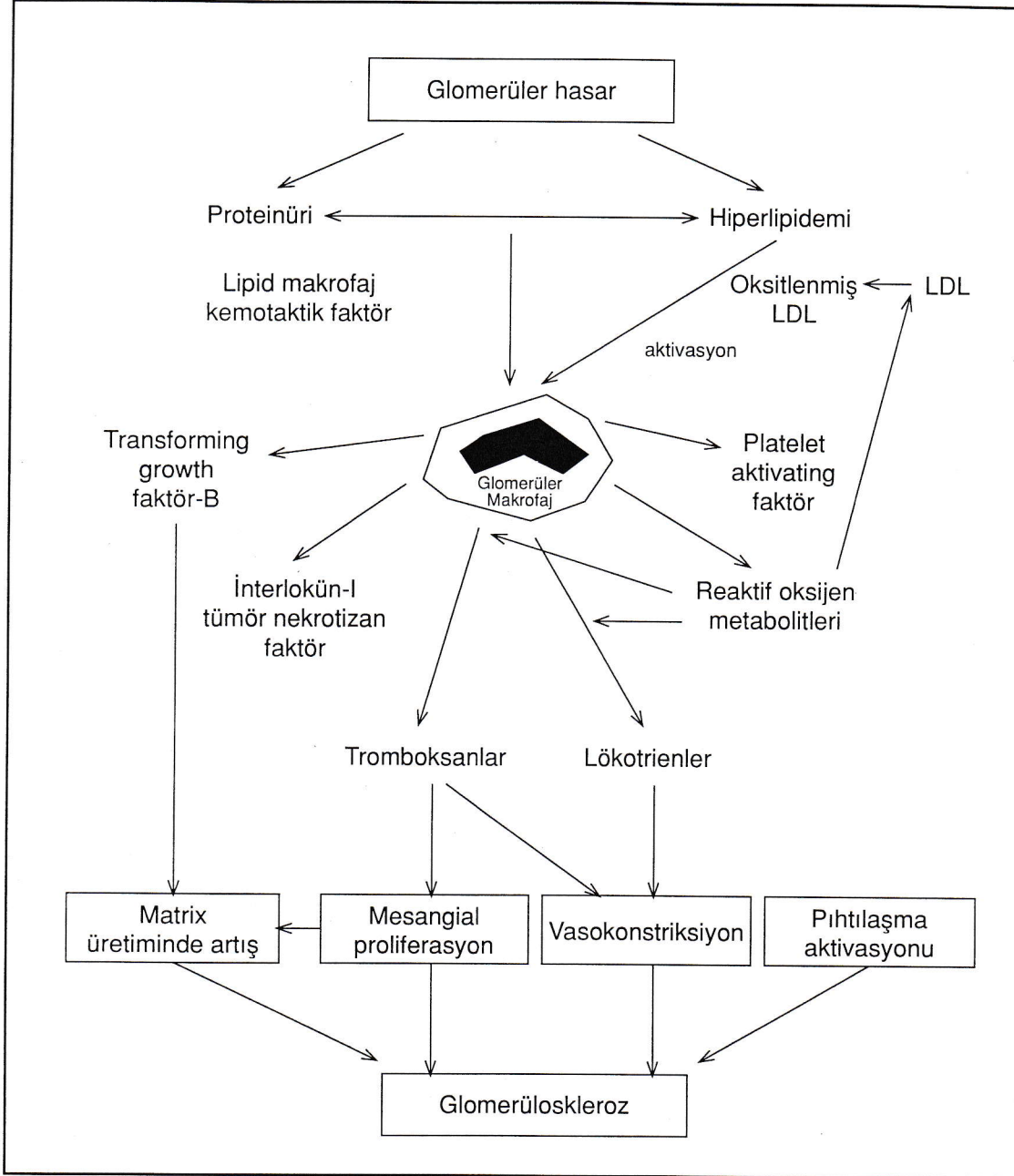
**Tablo IV. Çocuklarda kolesterol ve trigliseritlerin normal plazma konsantrasyonları (1)**

|           | Kolesterol mg/dl |      |          | Trigliserit mg/dl |      |     |
|-----------|------------------|------|----------|-------------------|------|-----|
|           | 2<br>Alt         | Ort. | 3<br>Üst | Alt               | Ort. | Üst |
| Doğumda   | –                | 74   | –        | –                 | 37   | –   |
| 5-9 yaş   |                  |      |          |                   |      |     |
| Erkek     | 114              | 155  | 203      | 29                | 56   | 99  |
| Kız       | 112              | 156  | 200      | 34                | 64   | 112 |
| 10-14 yaş |                  |      |          |                   |      |     |
| Erkek     | 121              | 160  | 203      | 30                | 56   | 101 |
| Kız       | 126              | 164  | 205      | 32                | 60   | 105 |
| 15-19 yaş |                  |      |          |                   |      |     |
| Erkek     | 113              | 150  | 197      | 37                | 78   | 148 |
| Kız       | 120              | 158  | 203      | 39                | 75   | 132 |

Not: (1) Bu değerler değişik laboratuarlarda küçük farklılıklar gösterebilir.

(2) Alt sınır = 5 inci persentil

(3) Üst sınır = 95 inci persentil



Şema 2. Nefrotik sendromda lipid mediatörlerin yol açtığı glomerüloskleroz patogenezi (25).

## KOMPLİKASYONLAR

Nefrotik sendromun en önemli komplikasyonlarından biri olan enfeksiyonların patogenezi düşük immünglobulin konsantrasyonlarına dayanır. Serum IgM ve IgE konsantrasyonları yüksekken, serum IgG konsantrasyonu azalmıştır. IgG eksikliği nefrotik hastalarda defektif bakteri opsonizasyonuna yol açar. *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'nin temel opsonini olan kompleman C<sub>3b</sub>'nin kompleman sisteminde üretiminde rol oynayan faktör B'nin idrarla kaybı defektif opsonizasyona yol açar. Kompleman kaskadının bazı komponentlerinin (C<sub>1q</sub>, C<sub>2</sub>, B, I, C<sub>8</sub> ve C<sub>9</sub>) seviyeleri azalmıştır. Nefrotik sendromda monosit makrofaj fonksiyonunda defektif litik aktivite mevcuttur. Hastalarda enfeksiyonların sebebi sıklıkla *streptococcus pneumoniae*'dir fakat gram negatif bakteriler de etken olabilir. Enfeksiyonlardan en sık görülen form selülit daha sonra peritonit ve bakteriyemidir (27).

Nefrotik sendromlu çocuklarda tromboembolik olayların insidansı %1,8 gibi düşük oranda olmasına rağmen, fatal seyirli olması önemlidir (7). Nefrotik sendromda artmış vasküler tromboz riski multifaktaryel kaynaklıdır. Fibrinojenin artmış hepatik sentezi hiperkoagülasyonun önemli sebebidir. Faktör II, V, VII, VIII ve X'un plazma seviyeleri artmışken, faktör IX, XI ve XII ise düşüktür. Nefrotik sendromda doğal koagülasyon inhibitörlerinden antitrombin III'ün idrarla kaybına bağlı olarak plazma seviyesinin azalması spontan trombozlara eğilimi artırır (27).

Vitamin D bağlayan globulin ve ona bağlanan 25-hidroksivitamin D'nin idrarla artmış kaybı nefrotik sendromlu hastalarda osteomalasinin temel sebebini teşkil eder (7). Yapılan çalışmalarda nefrotik sendromlu vakaların 25-hidroksikolekalsiferal metabolitini idrarla kaybettikleri gösterilmiştir (7).



## TEDAVİ

1-8 yaş arası başlayan, sekonder bir nefrotik sendrom nedenini düşündürecek fizik ve biyokimyasal bulgusu olmayan hastalarda hastalığın MCNS olması olasılığı yüksektir. Bu nedenle bu özellikleri olan nefrotik sendrom vakalarında biyopsi yapılmaksızın steroid tedavisi denenmektedir. Tedaviye başlamadan önce selektivite testinden de yararlanılabilir. Selektif proteinürili hastaların steroide yanıtı, dolayısıyla MCNS olma olasılığı yüksektir. Steroidler, immün sistemde dolaşımdaki monosit, lenfosit, immünglobulin ve kompleman komponentlerinin miktarını azaltma, lezyon yerine lökosit toplanmasını önleme, membran stabilizasyonu gibi etkileriyle immünolojik faktörleri değiştirerek patolojik durumu düzeltmek amacıyla kullanılmaktadır. MCNS'da steroid tedavisine başlamadan önce infeksiyon varsa kontrol altına alınmalıdır (6,14).

1-8 yaş grubu dışındaki hastaların MCNS olma olasılığı daha düşük olduğundan, böyle hastalarda sekonder nefrotik sendromu düşündürecek persistan makroskopik hematüri, persistan proteinüri ve hipertansiyon, tekrarlayan hematüri, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, akut tubulointerstisyel nefrit ya da kalıtsal nefropati şüphesi varsa renal biyopsi endikasyonu vardır. Ayrıca 1-8 yaş arası olup steroid tedavisine yanıtı olmayan hastalara da biyopsi yapılarak böbrek morfolojisi görülmelidir (14).

Tedavide seçilen kortikosteroid prednizondur. Prednizona 2 mg/kg/gün (60 mg/m<sup>2</sup>) olarak günde 4 doza bölünerek başlanır. 4 hafta full doz tedavinin genellikle ilk 14 gününde tedaviye yanıt alınır. 4. haftanın sonunda henüz yanıt vermeyen hastalarda bazen 8. hafta sonunda cevap alınabilir. Eğer hasta bu süre içinde yanıt vermezse daha uzun süre kortikosteroide devam etmeye gerek yoktur. Steroide yanıtı

hastalarda klinik ve biyokimyasal bulgular tümüyle düzelerek hasta remisyona girer. Steroide dirençli vakalarda ise hiçbir düzelme olmaz. Hastaların bir grubunda ise, proteinüride azalma ve kan biyokimyasında tam olmamakla beraber bazı düzelmeler şeklinde kısmi yanıtlar gözlenir. Bunlar yarı yanıtli hastalar grubunu oluşturur. Tam remisyon sağlanan hastalarda günlük dozun gūnaşırı bir defada verilmesi şeklinde olan alterne tedaviye geçilir. 4 hafta süren bu tedavinin amacı steroidlerin etkisini sürdürürken yan etkilerini azaltmaktır. Bu tedaviden sonra steroid dozu yavaş yavaş azaltılarak kesilir. MCNS'lu vakaların %30'unda hastalık tekrarlanmaz, geri kalan büyük grupta tekrarlar beklenir (16,39,41).

Yılda 3'ten fazla yani sık relaps yapan hasta grupları MCNS'lu hastaların önemli bir bölümünü oluştururlar. İlk 3 yılda relaps yapmayan vakaların daha sonra relaps olasılıkları belirgin olarak düşmektedir. 6 yaşından önce ilk aktivasyonu gösteren ve hastalığın ilk 6 ayında üç relaps gösteren vakaların sık relaps yapan vakalar olarak seyretme ihtimali yüksektir (16,41,48).

Sık tekrarlar yapan ve steroide bağımlı vakalarda steroid ile remisyon sağlandıktan sonra sürdürme (alterne) tedavisi daha uzun süreli yapılmalıdır. O zaman tedavi dozu hastayı remisyonda tutacak en düşük steroid dozu şeklinde uygulanmaktadır. 6 ay ile 2 yıl gibi süreler önerilmektedir. Bu hastalarda steroid yan etkileri fazla ise 8-12 hafta süre ile siklofosamid (3-7 mg/kg) ya da klorambusil (0.1-0.4 mg/kg) gibi immünsupresif ilaçlar kullanılmalıdır. Ek olarak 15-20 mg prednizon verilmesi, bu sürenin sonunda ise her iki ilacın da kesilmesi ile daha uzun süre bir remisyon sağlanabilir (20,30,36,37).



### **Nefrotik hiperlipideminin tedavisi**

Diyet, lipid düzeyini düşüren ilaçlar veya ikisinin kombinasyonu ile hiperlipidemi tedavi edildiği zaman ortaya çıkardığı zararlı etkiler de düzelebilir. Deneysel çalışmalarda nefrotik sendromda diyet ve ilaçların glomerülosklozozun gelişmesini yavaşlatabileceği gösterilmiştir.

**Diyet tedavisi:** Hiperlipidemide diyet tedavisi erken dönemde düzenlenmelidir. Diyet tedavisi önerilecek en uygun tedavi yöntemidir. Total kalorinin %30'unun yağ olması, diyetteki doymuş yağ asitlerinin doymamış yağ asitlerine oranının birden fazla olması, diyetteki kolesterol miktarının günde 300 mg'dan az olması önerilmektedir (11).

**Farmakolojik tedavi:** Kontrollü çalışmalar olmadığından lipid düzeyini düşürücü farmakolojik tedaviye yaklaşım şu anda sadece kişisel olmaktadır. Farmakolojik tedavi olarak safra asidi bağlayan maddeler, probukol, fibrik asit, HMGCoA redüktaz inhibitörleri ve nikotinik asit kullanılmaktadır (26).

**a) Kolestiramin ve kolestipol** gibi maddeler safra asitlerinin quarterner amin gruplarına bağlanarak absorbe edilmeyen resinleri meydana getirirler. Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımını engellerler. Böylece kolesterolün safra asitlerine dönüşümü artar. Plazma kolesterol konsantrasyonları azalır (26).

**b) Probukol:** Antioksidan maddedir. LDL'nin oksidasyonunu inhibe eder. LDL kolesterolü ılımlı olarak azaltır. HDL kolesterol konsantrasyonunu da azaltır. Probukol, LDL oksidasyonunu inhibe ederek ateroskleroza karşı korur. Hiperkolesterolemili nefrotik hastalar bu ilaçla ciddi yan etkiler görülmeden efektif olarak tedavi edilmişlerdir. Bununla birlikte, bu ilacın çocuklarda kullanımı konusunda yeterli veri yoktur (26).



**c) Fibrik asit:** Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan en yaygın fibrik asit klofibrattır. VLDL trigliseritlerin sekresyonunu inhibe eder ve metabolizmasını artırır. Myopati, safra taşları ve gastrointestinal distres gibi çeşitli yan etkileri vardır. Daha yeni fibrik asit derivelerinden olan gemfibrozil önemli yan etkiler olmaksızın lipid parametrelerinde anlamlı düzelmeler sağlar (26).

**d) HMG CoA redüktaz inhibitörleri:** Kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı enzimdir. Bu enzimi inhibe eden ajanlar LDL reseptörlerinin oluşumunu artırır. VLDL ve LDL'nin hepatik klirensi artar. Plazma LDL kolesterol ve VLDL trigliseritleri azalır. Ara sıra görülen yan etkiler gastrointestinal yakınmalar, karaciğer enzimlerinde yükselme ve uykusuzluktur. Kolesterol düzeylerini büyük oranda azaltması ve yan etkilerinin az olması bu grup ilaçların nefrotik sendromdaki hiperkolesterolemi tedavisinde elverişli olduğunu düşündürür (35,26).

**e) Nikotinik asit:** Lipid düzeyini düşürme mekanizması bilinmemektedir. LDL'yi etkili bir şekilde azaltır. VLDL trigliseritleri azaltır. HDL kolesterolü artırır. Yan etkileri gastrointestinal distres, hepatik disfonksiyon, ürik asit konsantrasyonunda artış ve glikoz intoleransdır (26).

Hayvan modelleri üzerinde yapılan bazı çalışmalar lipid düzeyini düşüren ilaçların renal hasarı düzelttiğini göstermiştir. Henüz insanlarda kontrollü çalışmalar yoktur. Safra asit bağlayıcıları ile HMG CoA redüktaz inhibitörlerinin teorik olarak nefrotik hiperlipidemilerde kabul edilebilir en iyi kombinasyon olduğu düşünülmektedir (17).

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nce steroide duyarlı nefrotik sendrom tanısı ile izlenen 24 olguda yapıldı. Olguların 10'u sık relaps yapan, 14'ü ise sık relaps yapmayan nefrotik sendromdur.

Olgularımızın tümü remisyonda (günde 100 mg/m<sub>2</sub> altı proteinüri) idi. Hiçbirinde diabetes mellitus, hipotiroidizm veya ailevi hiperkolesterolemi yoktu. Sık relaps grubundaki steroide bağımlı 2 olgu ki bunlar minimal dozda steroid almakta iken, diğer 22 olgunun steroidi kesilmişti.

Bir yılda 3'ten fazla relaps sık relaps olarak kabul edildi. Bu grupta toplam relaps sayısı 4-16 yıl (ort. 8.75±4.49 yıl) idi. Hastalığın başlangıç yaşı 1-3 yıl (ort. 2.4±0.67 yıl) idi. Yaşları 3-13 yıl (ort. 6.3±3.95 yıl) arasında olan 10 hastanın 4'ü kız, 6'sı erkekti.

Sık relaps yapmayan grupta toplam relaps sayısı 2-7 yıl (ort. 5.2±2.65 yıl) olup, olguların bir yıldaki relaps sayısı 1-2 arasında idi. Hastalığın başlangıç yaşları 2-4 yıl (ort. 3.3±1.05 yıl) idi. Yaşları 2-13 yıl (ort. 5.79±3.91 yıl) arası değişen toplam 14 hastanın 8'i kız, 6'sı erkek idi.

Sık relaps yapan ve yapmayan hasta gruplarının relaps dönemine ait trigliserit ve total kolesterol değerleri retrospektif olarak belirlendi.

Çalışmanın kontrol grubunu polikliniğimize değişik nedenlerle başvurmuş yaşları 3-13 yıl (ort. 8.31±3.23 yıl) arasında 8'i erkek, 12'si kız toplam 20 sağlıklı çocuk oluşturdu.

Hastalardan ve kontrol grubundaki çocuklardan 12 saatlik açlıktan sonra sabah alınan venöz kan örneğinden serum ayrılarak analiz yapılınca kadar buzdolabında (+4°C) saklandı. Serum örneklerinde trigliserit ve total kolesterol tayinleri Abbott spectrum otoanalizöründe yapıldı. HDL fraksiyonu dekstran sülfat sodyum tuzu ve magnezyum klorit içeren çöktürücü ile çöktürüldü. 20 dakika 3500 rpm'de santrifüj edildi. HDL kolesterol süpernatandan, Abbott firmasından temin edilen kolesterol kiti ile Abbott spectrum otoanalizöründe tayin edildi. VLDL kolesterol trigliserit/5; LDL kolesterol ise total kolesterol - (HDL + VLDL) formülü ile hesaplandı.

Sonuçlar ortalama-standart sapma olarak belirlendi. Gruplar arasındaki farklar student-t ve ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.



## BULGULAR

Sık relaps yapan 10 olgu ve sık relaps yapmayan 14 olguda relaps dönemi total kolesterol, trigliserit düzeyleri, remisyonda bunlara ek olarak VLDL, LDL, HDL, HDL/LDL kolesterol ortalama değerleri ve 95. persentilden büyük % oranları açısından kendi aralarında ve toplam 20 olgudan oluşan kontrol grubunun verileri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Aktivasyon döneminde sık relaps yapan grupta total kolesterol ( $X:518.9 \pm 175.31$  mg/dl), trigliserit ( $X:661.4 \pm 414.98$  mg/dl), sık relaps yapmayan grupta total kolesterol ( $X:427.07 \pm 86.76$  mg/dl), trigliserit ( $X:439.42 \pm 230.51$  mg/dl) olup ortalama değerler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.1$ ). Aktivasyon döneminde her iki grubun total kolesterol ve trigliserit değerleri 95. persentilin üzerinde idi (Tablo VII).

Remisyon döneminde total kolesterol değerleri hem sık relaps yapan grupta ( $X:339.1 \pm 110.49$  mg/dl) hem de sık relaps yapmayan grupta ( $X:172.14 \pm 39.51$  mg/dl) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldi ( $X:127.1 \pm 16.13$  mg/dl,  $p<0.05$ ) (Tablo VI, Tablo IX, Grafik 1). Total kolesterol değerleri sık relaps yapan grubun tümünde ve sık relaps yapmayan grupta %28 oranında 95. persentilin üzerinde olup, ortalama değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo VIII, Tablo IX, Grafik 1).

Remisyon döneminde sık relaps yapan hasta grubunun tümünde ortalama serum trigliserit değerleri ( $X:396.9 \pm 265.54$  mg/dl) 95. persentilin üzerinde olup kontrol grubuna ( $X:90.95 \pm 30.78$  mg/dl) göre anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.05$ ). Sık relaps yapmayan grupta ise ortalama serum trigliserit değerleri ( $X:112.2 \pm 40.07$  mg/dl) %28 oranında 95. persentilin üzerinde olup kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermedi ( $p = 0.09$ ) (Tablo VI, VIII, IX, Grafik 2). Her iki grup arasında ortalama trigliserit değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p = 0.001$ ).

Remisyon döneminde sık relaps yapan hasta grubunda ortalama serum VLDL değerleri ( $X:79.4 \pm 53.11$  mg/dl) kontrol grubuna göre ( $X:18.1 \pm 6.18$  mg/dl) anlamlı yüksek olup ( $p < 0.05$ ), tüm değerler 95. persentilin üzerinde idi. Sık relaps yapmayan grupta ise değerlerin %36'sı 95. persentilin üzerinde olup, ortalama VLDL değerleri ( $X:22.5 \pm 8.22$  mg/dl) ile kontrol grubunun VLDL değerleri ( $X:18.1 \pm 6.18$  mg/dl) arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0.08$ ) (Tablo VI, Tablo VIII, Tablo IX, Grafik 3). Sık relaps yapan ve yapmayan hasta gruplarının ortalama serum VLDL değerleri anlamlı olarak farklı idi ( $p = 0.001$ ).

Remisyonunda serum LDL kolesterol değerleri sık relaps yapan grupta ( $X:216.3 \pm 99.57$  mg/dl) ve sık relaps yapmayan grupta ( $X:103 \pm 34.55$  mg/dl) kontrol grubuna göre ( $X:73.1 \pm 11.35$  mg/dl) anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.05$ ) (Tablo VI, Tablo IX, Grafik 4). Sık relaps yapan grupta vakaların tümü 95. persentilin üzerinde iken, sık relaps yapmayan grupta %21 oranında 95. persentilin üzerinde idi (Tablo VIII). Her iki grup arasında ortalama LDL değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p = 0.001$ ).

Remisyonunda sık relaps yapan grupta serum HDL kolesterol

değerlerinin hepsi 5. ve 95. persentiller arası olup, ortalama HDL kolesterol değerleri ( $X:41.4 \pm 6.4$  mg/dl) kontrol grubuna ( $X:35.9 \pm 7.64$  mg/dl) anlamlı bir farklılık göstermiyordu ( $p=0.06$ ). Sık relaps yapmayan grupta ise ortalama serum HDL değerleri %15 oranında 5. persentilin altında olup, ortalama değerleri ( $X:46.35 \pm 16.52$  mg/dl) kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösteriyordu ( $p=0.01$ ) (Tablo VI, Tablo VIII, Tablo IX, Grafik 5). Sık relaps yapan ve yapmayan hasta gruplarında ortalama serum HDL kolesterol değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.380$ ).

Remisyonda sık relaps yapmayan hasta grubunda serum HDL/LDL kolesterol oranları ( $X:0.005 \pm 0.0025$ ) kontrol grubunun HDL/LDL kolesterol oranına göre ( $X:0.0049 \pm 0.0964$ ) anlamlı farklılık göstermiyordu ( $p=0.933$ ). Ancak sık relaps yapan hasta grubunda serum HDL/LDL kolesterol oranı ( $X:0.021 \pm 0.075$ ) kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösteriyordu ( $p<0.05$ ) (Tablo X). Sık relaps yapan ve yapmayan hasta grupları arasında serum HDL/LDL kolesterol oranları açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.003$ ).

**Tablo V. Nefrotik sendromlu hastalarda ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet ve steroid cevabına göre dağılım**

| Olgular<br>(steroid cevabına<br>göre dağılım) | n<br>hasta sayısı | Yaş aralığı<br>yıl | Cinsiyet |    |
|-----------------------------------------------|-------------------|--------------------|----------|----|
|                                               |                   |                    | E        | K  |
| Sık relaps                                    | 10                | 3 - 13             | 6        | 4  |
| Sık olmayan relaps                            | 14                | 2 - 13             | 6        | 8  |
| Kontrol                                       | 20                | 3 - 13             | 8        | 12 |



**Tablo VI. Kontrol grubunda serum lipid ve ortalama  $\pm$  SD değerleri**

| Vaka       | Kolesterol        | Trigliserit       | VLDL            | LDL              | HDL             |
|------------|-------------------|-------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| No         | mg/dl             | mg/dl             | mg/dl           | mg/dl            | mg/dl           |
| 1          | 139               | 60                | 12              | 90               | 37              |
| 2          | 87                | 56                | 11              | 49               | 27              |
| 3          | 117               | 140               | 28              | 62               | 27              |
| 4          | 139               | 64                | 13              | 79               | 47              |
| 5          | 124               | 97                | 19              | 64               | 41              |
| 6          | 130               | 127               | 25              | 70               | 35              |
| 7          | 157               | 125               | 25              | 90               | 42              |
| 8          | 124               | 90                | 18              | 73               | 33              |
| 9          | 132               | 35                | 7               | 79               | 46              |
| 10         | 127               | 98                | 20              | 85               | 22              |
| 11         | 107               | 71                | 14              | 62               | 31              |
| 12         | 152               | 98                | 20              | 88               | 44              |
| 13         | 137               | 132               | 26              | 79               | 32              |
| 14         | 122               | 61                | 12              | 72               | 38              |
| 15         | 138               | 86                | 17              | 75               | 46              |
| 16         | 140               | 71                | 14              | 80               | 46              |
| 17         | 115               | 112               | 22              | 60               | 33              |
| 18         | 123               | 143               | 29              | 69               | 25              |
| 19         | 107               | 77                | 15              | 58               | 34              |
| 20         | 125               | 76                | 15              | 78               | 32              |
| X $\pm$ SD | 127.1 $\pm$ 16.13 | 90.95 $\pm$ 30.78 | 18.1 $\pm$ 6.18 | 73.1 $\pm$ 11.35 | 35.9 $\pm$ 7.64 |

**Tablo VII. Sık relaps yapan ve yapmayan hasta gruplarında relaps dönemi serum trigliserit, total kolesterol ve ortalama  $\pm$  SD değerleri**

| Vaka<br>No | Sık relaps grubu     |                           | Sık relaps yapmayan grup |                           |
|------------|----------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
|            | Trigliserit<br>mg/dl | Total kolesterol<br>mg/dl | Trigliserit<br>mg/dl     | Total kolesterol<br>mg/dl |
| 1          | 790                  | 427                       | 696                      | 357                       |
| 2          | 850                  | 379                       | 760                      | 450                       |
| 3          | 343                  | 419                       | 840                      | 325                       |
| 4          | 778                  | 910                       | 745                      | 460                       |
| 5          | 477                  | 677                       | 294                      | 380                       |
| 6          | 266                  | 506                       | 242                      | 378                       |
| 7          | 455                  | 452                       | 560                      | 389                       |
| 8          | 240                  | 379                       | 258                      | 507                       |
| 9          | 774                  | 385                       | 200                      | 408                       |
| 10         | 1641                 | 655                       | 410                      | 360                       |
| 11         |                      |                           | 304                      | 490                       |
| 12         |                      |                           | 353                      | 559                       |
| 13         |                      |                           | 221                      | 600                       |
| 14         |                      |                           | 269                      | 316                       |
| X $\pm$ SD | 661.4 $\pm$ 414.98   | 518.9 $\pm$ 175.31        | 439.42 $\pm$ 230.51      | 427.07 $\pm$ 86.76        |

**Tablo VIII. Nefrotik sendromlu hastaların remisyon dönemi serum lipid değerleri**

| Sık relaps    |            |             |       |       |       |
|---------------|------------|-------------|-------|-------|-------|
| yapan grup    | Kolesterol | Trigliserit | VLDL  | LDL   | HDL   |
| Vaka No       | mg/dl      | mg/dl       | mg/dl | mg/dl | mg/dl |
| 1             | 260        | 283         | 57    | 170   | 33    |
| 2             | 491        | 1084        | 217   | 233   | 41    |
| 3             | 274        | 244         | 49    | 174   | 51    |
| 4             | 267        | 168         | 34    | 191   | 42    |
| 5             | 535        | 352         | 70    | 433   | 42    |
| 6             | 464        | 151         | 30    | 357   | 47    |
| 7             | 257        | 360         | 72    | 154   | 31    |
| 8             | 280        | 480         | 96    | 148   | 36    |
| 9             | 293        | 395         | 79    | 170   | 44    |
| 10            | 270        | 452         | 90    | 133   | 47    |
| Sık relaps    |            |             |       |       |       |
| yapmayan grup | Kolesterol | Trigliserit | VLDL  | LDL   | HDL   |
| Vaka No       | mg/dl      | mg/dl       | mg/dl | mg/dl | mg/dl |
| 11            | 118        | 95          | 19    | 71    | 28    |
| 12            | 168        | 109         | 22    | 102   | 40    |
| 13            | 183        | 174         | 35    | 69    | 79    |
| 14            | 154        | 76          | 15    | 101   | 38    |
| 15            | 200        | 75          | 15    | 154   | 31    |
| 16            | 181        | 82          | 16    | 130   | 35    |
| 17            | 160        | 178         | 36    | 84    | 40    |
| 18            | 179        | 88          | 18    | 115   | 46    |
| 19            | 240        | 125         | 25    | 167   | 48    |
| 20            | 217        | 90          | 18    | 115   | 84    |
| 21            | 226        | 177         | 36    | 134   | 56    |
| 22            | 118        | 57          | 11    | 71    | 36    |
| 23            | 146        | 130         | 26    | 77    | 43    |
| 24            | 120        | 115         | 23    | 52    | 45    |

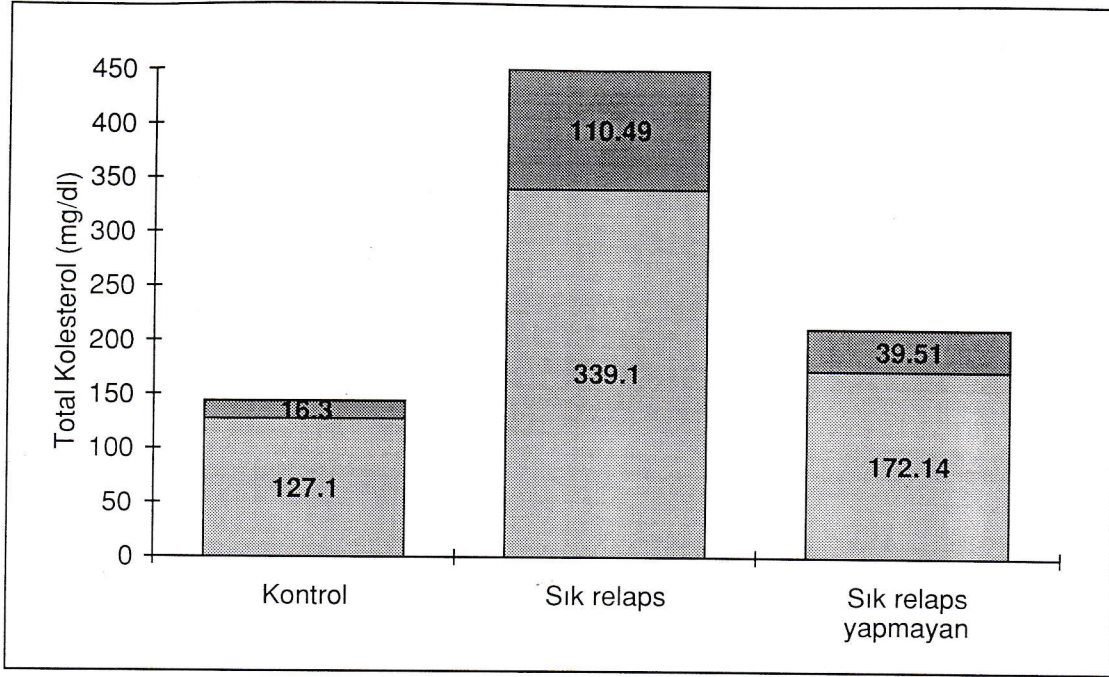


**Tablo IX. Sık relaps yapan ve yapmayan MCNS'lu hastaların remisyon dönemi serum lipidleri ortalama  $\pm$  SD değerleri**

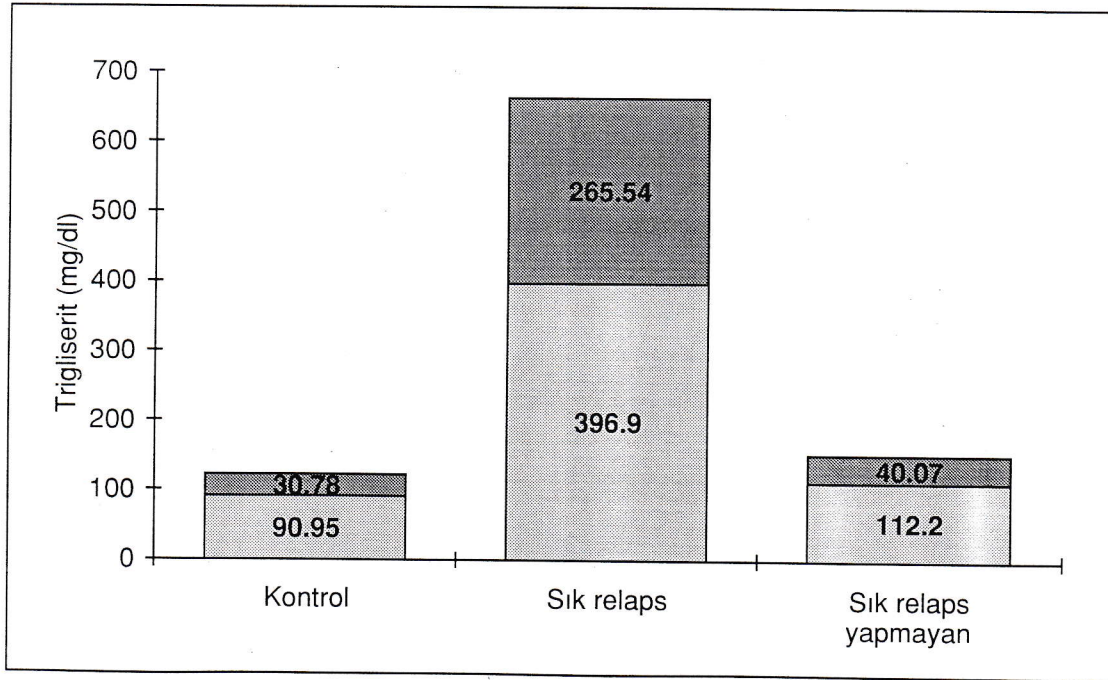
| Serum<br>lipidleri | Sık relaps yapan MCNS      |       | Sık relaps yapmayan MCNS   |       |
|--------------------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|
|                    | Ortalama $\pm$ SD<br>mg/dl | P     | Ortalama $\pm$ SD<br>mg/dl | P     |
| Kolesterol         | 339.1 $\pm$ 110.49         | <0.05 | 172.14 $\pm$ 39.51         | <0.05 |
| Trigliserit        | 396.9 $\pm$ 265.54         | <0.05 | 112.2 $\pm$ 40.07          | 0.09  |
| VLDL               | 79.4 $\pm$ 53.11           | <0.05 | 22.5 $\pm$ 8.22            | 0.08  |
| LDL                | 216.3 $\pm$ 99.57          | <0.05 | 103 $\pm$ 34.55            | <0.05 |
| HDL                | 41.4 $\pm$ 6.4             | 0.06  | 46.35 $\pm$ 16.52          | 0.01  |

**Tablo X. Sık relaps yapan, sık relaps yapmayan hasta gruplarında ve kontrol grubunda HDL/LDL oranları**

| Vaka No | Sık relaps grubu HDL/LDL | Sık relaps yapmayan grup HDL/LDL | Kontrol grubu HDL/LDL |
|---------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 1       | 0.194                    | 0.394                            | 0.411                 |
| 2       | 0.175                    | 0.392                            | 0.551                 |
| 3       | 0.293                    | 1.144                            | 0.435                 |
| 4       | 0.219                    | 0.376                            | 0.594                 |
| 5       | 0.096                    | 0.201                            | 0.64                  |
| 6       | 0.131                    | 0.269                            | 0.5                   |
| 7       | 0.201                    | 0.476                            | 0.466                 |
| 8       | 0.243                    | 0.4                              | 0.452                 |
| 9       | 0.258                    | 0.287                            | 0.582                 |
| 10      | 0.353                    | 0.73                             | 0.258                 |
| 11      |                          | 0.417                            | 0.5                   |
| 12      |                          | 0.507                            | 0.5                   |
| 13      |                          | 0.558                            | 0.405                 |
| 14      |                          | 0.865                            | 0.527                 |
| 15      |                          |                                  | 0.613                 |
| 16      |                          |                                  | 0.575                 |
| 17      |                          |                                  | 0.55                  |
| 18      |                          |                                  | 0.362                 |
| 19      |                          |                                  | 0.586                 |
| 20      |                          |                                  | 0.41                  |
| X±SD    | 0.021±0.075              | 0.005±0.0025                     | 0.0049±0.0964         |

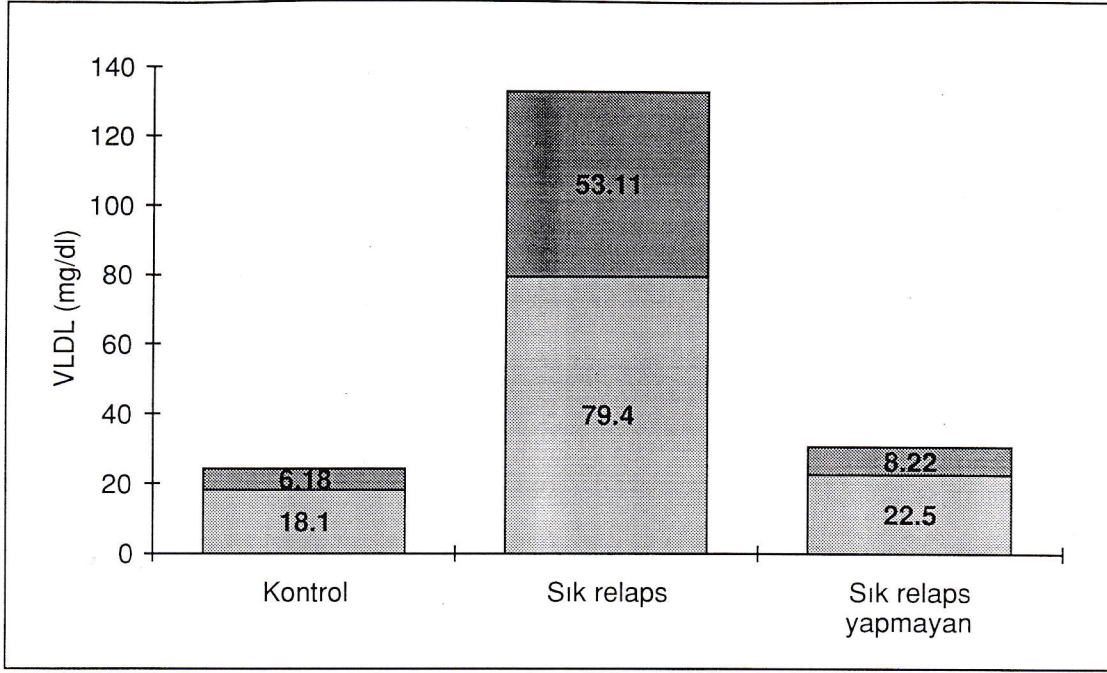


**Grafik 1. Kontrol, sık relaps yapan ve yapmayan hasta gruplarında serum total kolesterol ortalama  $\pm$  SD değerleri**

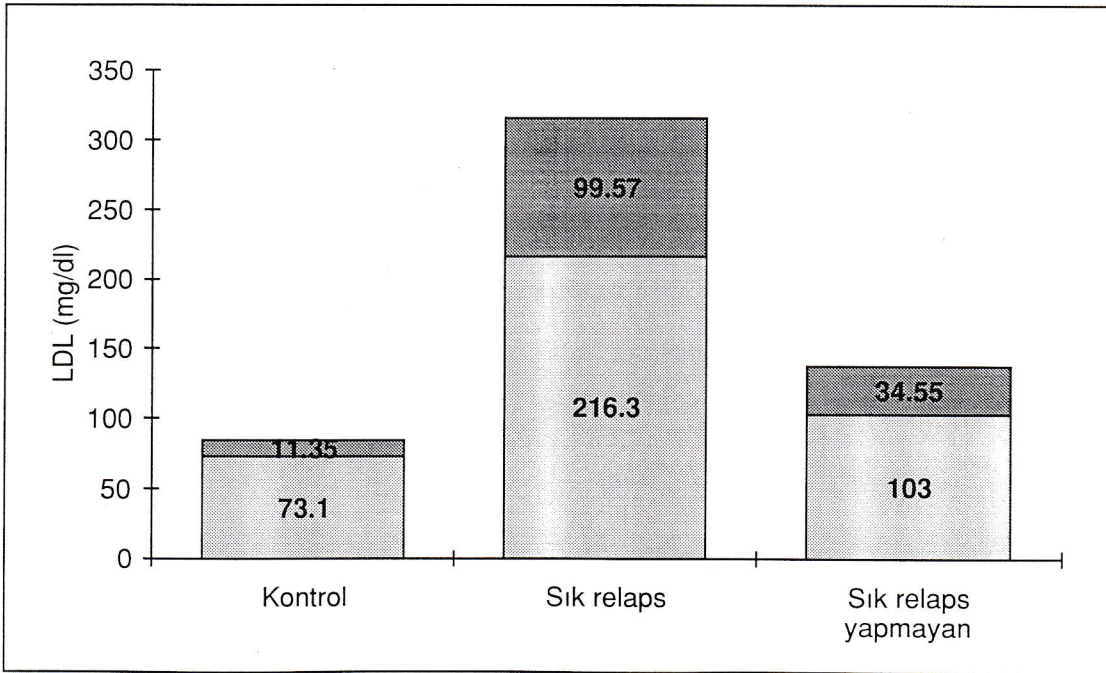


**Grafik 2. Kontrol, sık relaps yapan ve yapmayan hasta gruplarında serum trigliserit ortalama  $\pm$  SD değerleri**

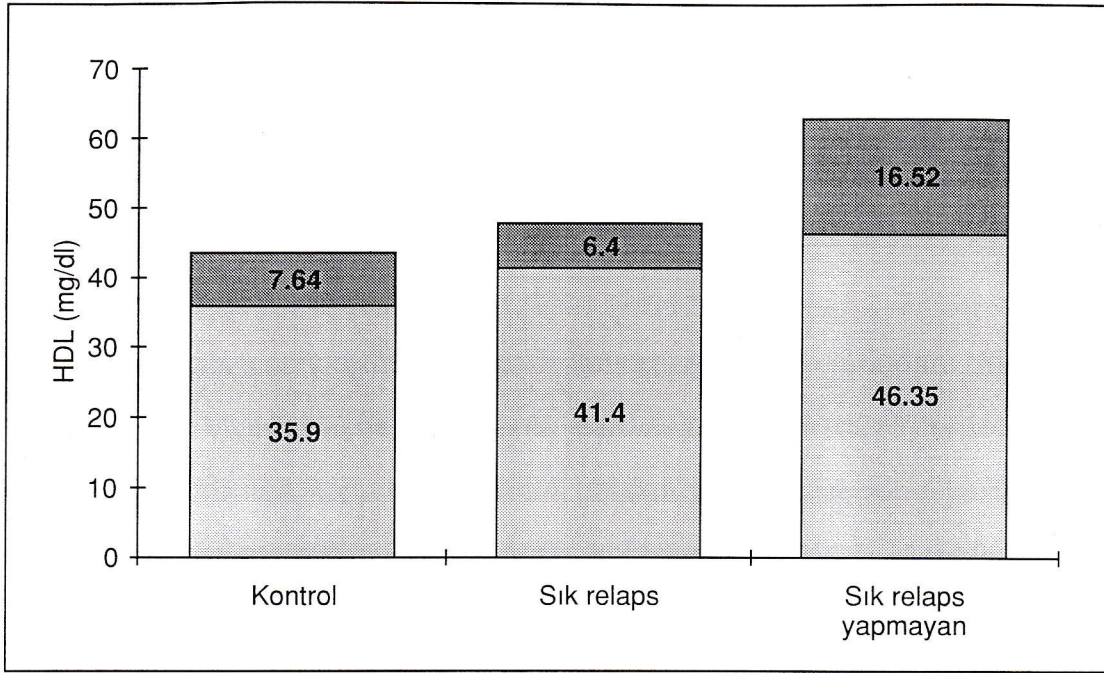




**Grafik 3. Kontrol, sık relaps yapan ve yapmayan hasta gruplarında serum VLDL kolesterol ortalama  $\pm$  SD değerleri**



**Grafik 4. Kontrol, sık relaps yapan ve yapmayan hasta gruplarında serum LDL kolesterol ortalama  $\pm$  SD değerleri**



**Grafik 5. Kontrol, sık relaps yapan ve yapmayan hasta gruplarında serum HDL kolesterol ortalama  $\pm$  SD değerleri**

## TARTIŞMA

Nefrotik sendromun önemli laboratuvar bulgularından biri olan hiperlipidemi MCNS'da hemen daima vardır ve yüksek düzeylerde (46). Nefrotik sendromda ilerleyen devrede gelişen hipertrigliseridemiye rağmen, major lipid anomalisinin plazma total kolesterol ve daha spesifik olarak LDL, VLDL kolesterolde yükseklik olduğu, HDL kolesterol'ün normal, düşük veya yüksek seyredebileceği belirtilmektedir (40). Plazma lipidlerinin seviyelerinin ateroskleroz ve glomerüler hasarın ilerlemesi gibi iki potansiyel risk taşıması, nefrotik sendromun bu uzun vadeli sekellerine engel olmak için lipid anomalilerini tanı ve tedavinin son derece önemli olduğuna dikkat çeker (40).

Çalışmamızda hastalığın relaps döneminde sık relaps yapan ve yapmayan grupların her ikisinde de total kolesterol ve trigliserit değerleri 95. persentilin üzerinde idi. Literatürde Zilleruole ve arkadaşları 1984 yılında sık relaps yapan ya da steroide bağımlı nefrotik sendromlu hastalarda remisyon döneminde lipid düzeylerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada sık relaps yapan ve steroide bağımlı 10 olgu ile sık relaps yapmayan 14 olgunun remisyon dönemi ve steroide duyarlı nefrotik sendromlu 27 olgunun da relaps dönemi lipoprotein değerlerini incelemişlerdir. Relaps dönemindeki 27 olgunun tümünün trigliserit ve total kolesterol değerlerini 95. persentilin üzerinde bulmuşlardır. Bu bulgular MCNS'lu olguların hemen tümünde hiperlipidemisinin olduğunu



göstermektedir.

Çalışmamızda total kolesterol değerleri remisyon döneminde sık relaps yapan grubun tümünde, sık relaps yapmayan grupta ise %28 oranında 95. persentilin üzerinde bulunmuştur. Sık relaps yapan ve yapmayan grupların ortalama total kolesterol değerleri kontrol grubuna göre yüksek olup, her iki grubun ortalama ve 95. persentilden % değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Querfeld ve ark. (31) 1984 yılında yaptıkları çalışmada sık relaps yapan ve yapmayan iki grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Oysa Zilleruole ve arkadaşları remisyon dönemindeki sık relaps yapan ve yapmayan olguların tümünün %46'sında total kolesterol değerlerinin 95. persentilin üzerinde olduğunu saptamışlar ve sık relaps yapan ya da steroide bağımlı hastalarda remisyon dönemi kolesterol değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak ( $p<0.01$ ) yüksek bulmuşlardır. Lipid değişikliklerindeki ciddiyet ve persistansın hastalığın süresi ve relapsların sıklığı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

Çalışmamızda sık relaps yapan grubun tümünün serum trigliserit değerleri 95. persentilin üzerinde bulundu ve sık relaps yapan grubun ortalama değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi ( $p<0.05$ ). Sık relaps yapmayan grubun ortalama serum trigliserit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermedi ( $p=0.09$ ). Bu grupta olguların %28'inde trigliserit değerleri 95. persentilin üzerinde idi. Sık relaps yapan grubun ortalama serum trigliserit değerleri sık relaps yapmayan gruba göre anlamlı olarak farklılık gösterdi ( $p=0.001$ ). Querfeld ve ark. (31) 1988 yılında yaptıkları çalışmada sık relaps yapan 3 MCNS'lu olgu ile sık relaps yapmayan 3 MCNS'lu olgunun remisyon dönemi

trigliserit sonuçları ile kontrol grubu sonuçları arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bu durum olgu sayılarının az olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızın sonuçları Zilleruelo ve ark.nın (50) sık relaps yapan ya da steroide bağımlı nefrotik sendromlu olgularda remisyon döneminde de trigliserit değerlerinin yüksek seyretmekte olduğu görüşü ile uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmada remisyon dönemindeki sık relaps yapan ya da yapmayan olguların tümünün %42'sinde trigliserit değerlerinin 95. persentilin üzerinde olduğu saptanmış, her iki grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığı belirtilmemiş, trigliserit değerlerinin remisyon döneminde yüksek seyretmesinin sık relaps ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

Çalışmamızda sık relaps yapan grubun ortalama LDL değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ( $p<0.05$ ) ve bu grupta LDL kolesterol değerlerinin tümü 95. persentilin üzerinde idi. Sık relaps yapmayan grupta da ortalama LDL değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ( $p<0.05$ ) ve %21 oranında 95. persentilin üzerinde idi. Sık relaps yapan ve yapmayan grupların ortalama değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Querfeld ve ark. (31) sık relaps yapan ve yapmayan grubun LDL kolesterol değerleri ile kontrol grubu LDL kolesterol değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığını saptamışlardır. Çalışmamızın sonuçları Zilleruelo ve ark.nın (50) LDL kolesterol değerleri remisyon döneminde %29 oranında 95. persentilin üzerinde bulunduğu ve bunun sık relapsla ilişkisi olup, sık relaps yapan nefrotik sendromlu olgularda remisyon dönemlerinde LDL kolesterol değerlerinin yüksek seyretmekte olduğu görüşü ile uyumludur. Sık relaps yapmayan grupta kontrol grubuna göre saptanan anlamlı farklılık bu grupta birtakım olguların ortalama



değerlerinin 95. persentilin üzerinde seyrediyor olması ile açıklandı.

Çalışmamızda VLDL kolesterol değerlerinin tümü sık relaps yapan grupta 95. persentilin üzerinde idi. Bu grupta ortalama serum VLDL değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi ( $p<0.05$ ). Sık relaps yapmayan grupta ortalama VLDL kolesterol değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermezken ( $p=0.08$ ), grupta olguların tümünün %36'sı 95. persentilin üzerinde idi. Sık relaps yapan ve yapmayan grupların ortalama VLDL kolesterol değerleri anlamlı olarak farklılık gösterip ( $p=0.001$ ), bu sonuç literatürde sık relaps yapan nefrotik sendromlu olgularda VLDL kolesterol değerlerinin remisyon döneminde de yüksek seyretmekte olduğu görüşünü destekliyordu.

Çalışmamızda sık relaps yapan grupta ortalama HDL kolesterol değerleri kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermiyordu ( $p=0.06$ ) ve serum HDL kolesterol değerlerinin hepsi 5. ve 95. persentiller arasındaydı. Bu grupta serum HDL/LDL kolesterol oranı kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösteriyordu ( $p<0.05$ ). Sık relaps yapmayan grupta ise ortalama HDL kolesterol değerleri kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterip ( $p=0.01$ ), HDL kolesterol değerleri %15 oranında 5. persentilin altında idi. Serum HDL/LDL kolesterol oranları ise kontrol grubunun HDL/LDL kolesterol oranına göre anlamlı bir farklılık göstermiyordu ( $p=0.933$ ). Sık relaps yapan ve yapmayan hasta gruplarında ortalama serum HDL kolesterol değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmazken ( $p=0.380$ ), gruplar arasında serum HDL/LDL kolesterol oranları açısından saptanan anlamlı fark ( $p=0.003$ ) sık relaps yapan hasta grubundaki LDL kolesterol değerlerinin anlamlı olarak yüksek olmasına bağlandı. Literatürde de nefrotik sendromlu hastaların remisyon döneminde HDL kolesterol



değerleri ile HDL/LDL kolesterol oranlarının kontrol grubu ile anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (50). Bizim sonuçlarımız sık relaps yapan ve steroide bağımlı çocuklarda remisyon dönemindeki HDL/LDL kolesterol oranının LDL kolesterol seviyelerindeki değişikliklere bağlı olarak farklılık gösterebileceğini yansıtmaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre steroide yanıtı ya da bağımlı sık relaps yapan nefrotik sendrom olgularının remisyon döneminde trigliserit, total kolesterol, LDL ve VLDL kolesterol ortalama değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. Sık relaps yapan ve yapmayan grupların serum trigliserit, total kolesterol, LDL, VLDL kolesterol ortalama ve 95. persentilden büyük % oranları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.05$ ). HDL kolesterol değerleri ise normal, düşük ya da yüksek seyredebilir. Bu durumda remisyon dönemindeki hiperlipidemi mevcudiyeti sık relaps göstergesi olarak değerlendirilebilir.

## ÖZET

Bu çalışmada steroide yanıtli sık relaps yapan ve yapmayan nefrotik sendromlu hastalarda remisyon dönemlerinde serum lipid profilinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmaya alınan sık relaps yapan gruptaki 4'ü kız, 6'sı erkek 10 hastada, hastalığın başlangıç yaşı 1-3 yıl (ort.  $2.4 \pm 0.67$  yıl) iken, hastaların yaşları 3-13 yıl (ort.  $6.30 \pm 3.95$  yıl) arasında idi. Sık relaps yapmayan grupta ise hastalığın başlangıç yaşı 2-4 yıl (ort.  $3.3 \pm 1.05$  yıl) olup, yaşları 2-13 yıl (ort.  $5.79 \pm 3.91$  yıl) arasında değişen 14 hastanın 8'i kız, 6'sı erkek idi. Çalışmamızın kontrol grubunu ise polikliniğimize değişik nedenlerle başvurmış yaşları 3-13 yıl olan (ort.  $8.31 \pm 3.23$  yıl) 8'i erkek, 12'si kız toplam 20 sağlıklı çocuk oluşturdu.

Hastalarımız steroide yanıtli oluşları ve klinik özellikleri ile biyopsi yapılmasına gerek görülmemiş, steroide duyarlı primer nefrotik sendromlu olgulardı. Sık relaps grubunda minimal dozda steroid kullanmakta olan 2 olgu hariç hastalarımızın hepsinin steroidi kesilmiş idi.

Hastalardan ve kontrol grubundan 12 saatlik açlığı takiben serum total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, VLDL kolesterol düzeyleri saptandı.

Sık relaps yapan ve yapmayan gruplarda total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştu ancak sık relaps yapan grubun tümünde total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri 95. persentil değerinin üstünde iken, sık relaps yapmayan grupta %28 ve %21 gibi oranlarda 95. persentilin üzerinde idi. Her iki grubun

ortalama LDL kolesterol ve total kolesterol değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). Sık relaps yapmayan grupta kontrol grubuna göre saptanan anlamlı farklılık bu grupta birtakım olguların 95. persentilin üstünde seyrediyor olması ile açıklandı. Sık relaps yapan grupta remisyon döneminde trigliserit ve VLDL kolesterol değerleri kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterirken, sık relaps yapmayan grubun ortalama trigliserit ve VLDL kolesterol değerleri kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi. Sık relaps yapan grupta tüm trigliserit ve VLDL kolesterol değerleri 95. persentilin üzerinde olup, sık relaps yapan ve yapmayan gruplar arasında ortalama trigliserit ve VLDL kolesterol değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı.

Tüm bu bulgular steroide yanıtı sık relaps yapan ve steroide bağımlı nefrotik sendromlu hastaların serum trigliserit, total kolesterol, LDL ve VLDL kolesterol düzeylerinin remisyon döneminde de yüksek seyrettiğini ve bu hiperlipidemi mevcudiyetinin takipte sık relaps işareti olarak kabul edilebileceğini göstermektedir.



## KAYNAKLAR

1. Appel GB, Valeri A, Appel AS: The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Am J Med 1989, 87:45-50.
2. Baxter JH: Hyperlipoproteinemia in nephrosis. Arch Intern Med 1962, 109:146-161.
3. Bergstein JM, Michael AF: Nephrologic Diseases. In Behrman RE, Kliegman RM (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia: WB Saunders Company, 1992, Chap:18, pp:1341-1343.
4. Berylne GM, Mallick NP: Ischemic heart disease as a complication of nephrotic syndrome. Lancet 1969, 23:399-400.
5. Bernard DB, Salan DJ: Clinical approach to the patient with proteinuria and the nephrotic syndrome. In Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds): The principles and Practice of Nephrology, Philadelphia: B.C. Decker Inc, 1991, pp:250-261.
6. Berns JS, Gaudio KM, Krassner LS, et al: Steroid responsive nephrotic syndrome of childhood: A long term study of clinical course, histopathology, efficacy of cyclophosphamide therapy and effects on growth. Am J Kid Dis 1987, 92:108-114.
7. Berry PL, Brewer ED: Glomerulonephritis and Nephrotic Syndrome. In Oski FA (ed): Principles and Practice of Pediatrics, Philadelphia, Lippincott Company, 1994, Vol.2, Chap:114, pp:1793-1801.

8. Brauhard B, Cressman MD, Irwin KC, et al: Lipoprotein abnormalities in the progression of renal disease. *Cle Clin J Med* 1990, 57:7:192-196.
9. Cameron JS: The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kid Dis* 1987, 9:3:157-171.
10. Chopra JS, Mallick NP, Stone MC: Hyperlipoproteinemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 1971, 13:317-320.
11. Coggins CH, Cornel BF: Nutritional management of nephrotic syndrome: In Mitch WE, Klahr S (eds): *Nutrition and the Kidney*, Boston/Toronto, Little Brown and Company, 1988:239-249.
12. Cohen L, Cramp O, Lewis A, et al: The mechanism of hyperlipidemia in the nephrotic syndrome-Role of low albumin and LCAT reaction. *Clin Chim Acta* 1980, 104:393-400.
13. Cohen JJ, Harrington JT, Kassirer JP, et al: Distinguishing minimal change disease from mesangial disorders. *Kidney Int* 1988, 34:419-434.
14. Cohen J, Harrington JT, Kassirer JP, et al: Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome? *Kidney Int* 1983, 24:561-575.
15. D'Amico G, Ospedale S, Borromeo C: Lipid changes in the nephrotic syndrome; new insights into pathomechanisms and treatment. *Klin-Wochenschr.* 1991, 69:618-622.
16. Elzouiki AY, Jaiswal OP: Long term, small dose prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Clin Pediatr* 1988, 27:8:387-392.

17. Grundy SM: Management of hyperlipidemia of kidney disease. *Kidney Int* 1990, 37:847-853.
18. International study of kidney disease in children: The primary nephrotic syndrome in children: Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981, 98:4:561-564.
19. Joven J, Villabon C, Vilella E, et al: Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1990, 323:9:579-584.
20. Koshtan C, Melvin T: Long term follow up of patients with steroid dependent, minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1988, 29:2:79-85.
21. Kaysen GA: Plasma composition in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993, 13:347-359.
22. Kaysen GA: Nephrotic hyperlipidemia: Primary abnormalities in both lipoprotein catabolism and synthesis. *Miner Electrolyte Metab.* 1992, 18:212-216.
23. Keane WF, Kasiske BL: Hyperlipidemia in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1990, 323:603-4.
24. Keane WF, St. Peter JV, Kasiske BL: Is the aggressive management of hyperlipidemia in the nephrotic syndrome mandatory? *Kidney Int* 1992, 38:134-141.
25. Kees-Folts D, Diamond JR. Relationship between hyperlipidemia, lipid mediators, and progressive glomerulosclerosis in the Nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993, 13:365-375.



26. Kepe L, Mir S. Çocukluk çağı nefrotik sendromundaki hiperlipidemi. Prof. Dr. Alphan Curo (ed). Klinik aktivasyon bülteni, İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1994, Vol.1 Sayı 3: pp 21-27.
27. Kher KK: Nephrotic Syndrome: In Kher KK, Makker SP (eds): Clinical Pediatric Nephrology, Singapore: Nc Graw-Hill Inc., 1992, Chap: 7, pp:137-168.
28. Lewis MA, Baildom EM, Davies N, et all: Steroid sensitive minimal change nephrotic syndrome. Contr Nephrol 1988, 67:226-228.
29. Mauer SM, Hellestein S, Cohn RA, et all: Recurrence of steroid responsive nephrotic syndrome after renal transplantation. J Pediatr 1979, 95:2:261-264.
30. Neuhaus TJ, Fay J, Dillon MJ, et al: Alternative treatment to corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1994, 71:522-26.
31. Querfeld U, Gnasso A, Haberbosch W, et al: Lipoprotein profiles at different stages of the nephrotic syndrome. Eur J Pediatr 1988, 147:233-38.
32. Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipid nephrosis: A disorder to T-cell function. Lancet 1974, 7:556-559.
33. Sherbotle JR, Hayer JR: Idiopathic nephrotic syndrome: Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: In Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (eds): The Principles and Practise of Nephrology, Philadelphia: B. C Decker Inc. 1991:250-261.
34. Sökücü S: Lipid metabolizması bozuklukları. In Neyzi O, Ertuğrul T (eds): Pediatri 2, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 1990:779-791.

35. Spitalewitz S, Porush JG, Cattran D, et al: Treatment of hyperlipidemia in the nephrotic syndrome: The effects of provastatin therapy. *Am J Kidney Dis* 1993, 22:143-150.
36. Srivastava RN, Vasudev AS, Bagga A, et al: Long term, low dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol* 1992;6:247-250.
37. Srivastava RN, Agarwal RK, Choudhry VP, et al: Cylophosphamide therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *Int J Pediatr Nephrol* 1985, 6:4:245-250.
38. Strouss J, Zilleruelo G, Frundlich M, et al: Less commonly recognised features of childhood nephrotic syndrome. In *Pediatric Nephrology*, Philadelphia; WB Saunders Co. 1987:591-607.
39. Tanman F, Şirin A, Emre S. Glomerul Hastalıkları. In Neyzi O, Ertuğrul T (eds): *Pediatric 2*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1990:1209-1222.
40. Thabet MA, Salcedo JR, Chan JC. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol* 1993, 7:559-566.
41. Trompeter RS, Lyold BW, Hicks J, et al: Longterm outcome for children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985, 16:368-370.
42. Toto RD, Grundy SM: Metabolism of low density lipoproteins in nephrotic dyslipidemia: Comparision of hypercholesterolemia alone and combined hyperlipidemia. *Kidney Int* 1995, 47:579-586.
43. Vermelyen C, Levin M, Barratt TM, et al: Inhibition of lipoprotein lipase by plasma from children with the steroid responsive nephrotic

35. Spitalewitz S, Porush JG, Cattran D, et al: Treatment of hyperlipidemia in the nephrotic syndrome: The effects of provastatin therapy. *Am J Kidney Dis* 1993, 22:143-150.
36. Srivastava RN, Vasudev AS, Bagga A, et al: Long term, low dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol* 1992;6:247-250.
37. Srivastava RN, Agarwal RK, Choudhry VP, et al: Cylophosphamide therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *Int J Pediatr Nephrol* 1985, 6:4:245-250.
38. Strouss J, Zilleruelo G, Frundlich M, et al: Less commonly recognised features of childhood nephrotic syndrome. In *Pediatric Nephrology*, Philadelphia; WB Saunders Co. 1987:591-607.
39. Tanman F, Şirin A, Emre S. Glomerul Hastalıkları. In Neyzi O, Ertuğrul T (eds): *Pediatric 2*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1990:1209-1222.
40. Thabet MA, Salcedo JR, Chan JC. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol* 1993, 7:559-566.
41. Trompeter RS, Lyold BW, Hicks J, et al: Longterm outcome for children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985, 16:368-370.
42. Toto RD, Grundy SM: Metabolism of low density lipoproteins in nephrotic dyslipidemia: Comparision of hypercholesterolemia alone and combined hyperlipidemia. *Kidney Int* 1995, 47:579-586.
43. Vermelyen C, Levin M, Barratt TM, et al: Inhibition of lipoprotein lipase by plasma from children with the steroid responsive nephrotic



syndrome. *Pediatr Res* 1987, 22:2:197-200.

44. Warwick GL, Caslake MJ, Boulton Jones JM, et al: Low density lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome metabolism. 1990, 39:187-192.
45. Warwick GL, Packard CJ: Pathogenesis of lipid abnormalities in patients with nephrotic syndrome/proteinuri; Clinical implications. *Miner-Electrolyte Metab* 1993; 19:115-126.
46. Wheeler DC, Bernard DB: Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome; causes consequences and treatment. *Am J Kidney Dis*. 1994, 23:331-346.
47. White RHR, Glasgow EF, Mills RJ. Clinico pathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1970, 27:1353-1359.
48. Wingen AM, Müller-Wietel DM, Scharer K: Spontaneous remissions in frequently relapsing and steroiddependent idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1985, 23:1:35-40.
49. Yoshizawa N, Kusumi, Y, Matsumoto K, et al: Studies of a glomerular permeability factor in patients with minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 1989, 51:370-376.
50. Zilleruelo G, Hsia SL, Freundlich M, et al: Persistence of serum lipid abnormalities in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1984, 104:61:61-64.
51. Zilleruelo G, Novak M, Abitbol C, et al: Lipid nephrotoxicity: Mechanism and possible interventions: In Strauss J (ed), *Pediatric Nephrology*, Florida: Copyright, 1991:269-280.