



NEFROTİK SENDROM

Dr.Yaşar Kandur

İdrarda protein saptama yöntemleri

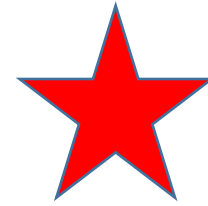
- Kolorimetrik yöntem (**dipstik**)
- Kantitatif yöntemler
- Turbidometrik yöntem

Kolorimetrik yöntem (dipstik)



Albüminüriye duyarlı
Eser: 10-30 mg/dl
+: 30-100 mg/dl
++: 100-300 mg/dl
+++: 300-1000 mg/dl
++++: >1000 mg/dl

Kantitatif yöntemler



- Spot idrar protein/kreatinin

<2 yaş : sınır >0.6-0.8

>2 yaş: sınır >0.2

24 saatlik idrar protein

<4 mg/m²/saat : Normal

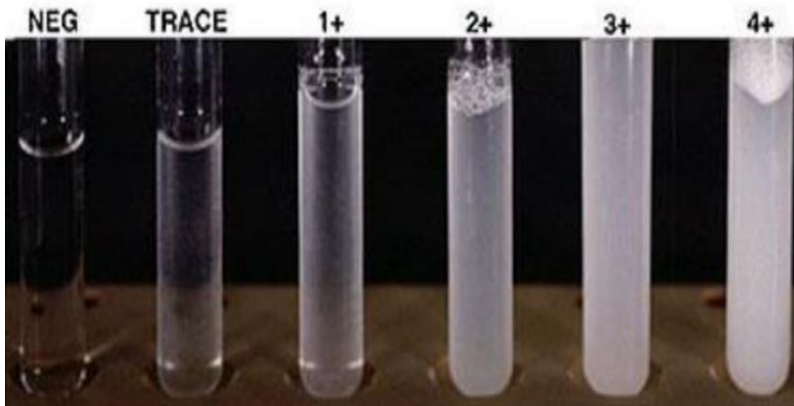
4-40 mg/m²/saat: Proteinüri

>40 mg/m²/saat : Massif (Nefrotik düzeyde proteinüri)

Mikroabuminüri = >30 mg/gün (Diabet ve Hipertansiyon hastalarında)

Turbidometrik yöntem

İdrar örneğine sulfosalisik asit damlatılır



Proteinin sülfosalisilik asitle
presipitasyonu esasına
dayanır.

3-5 mg/dl proteinüri'ye bile
duyarlıdır

Eser: 1-10 mg/dl

+: 15-30 mg/dl

++: 40-100 mg/dl

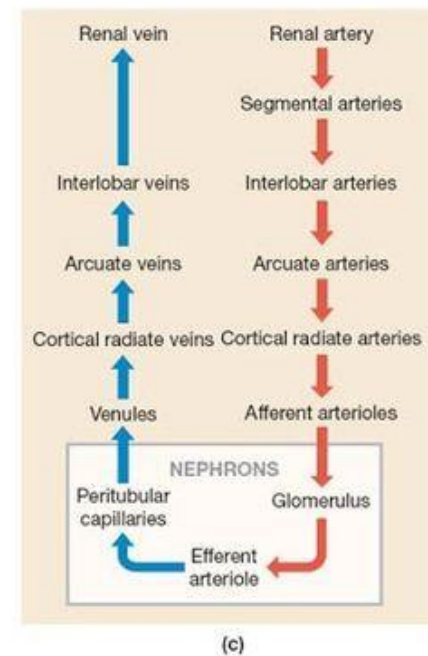
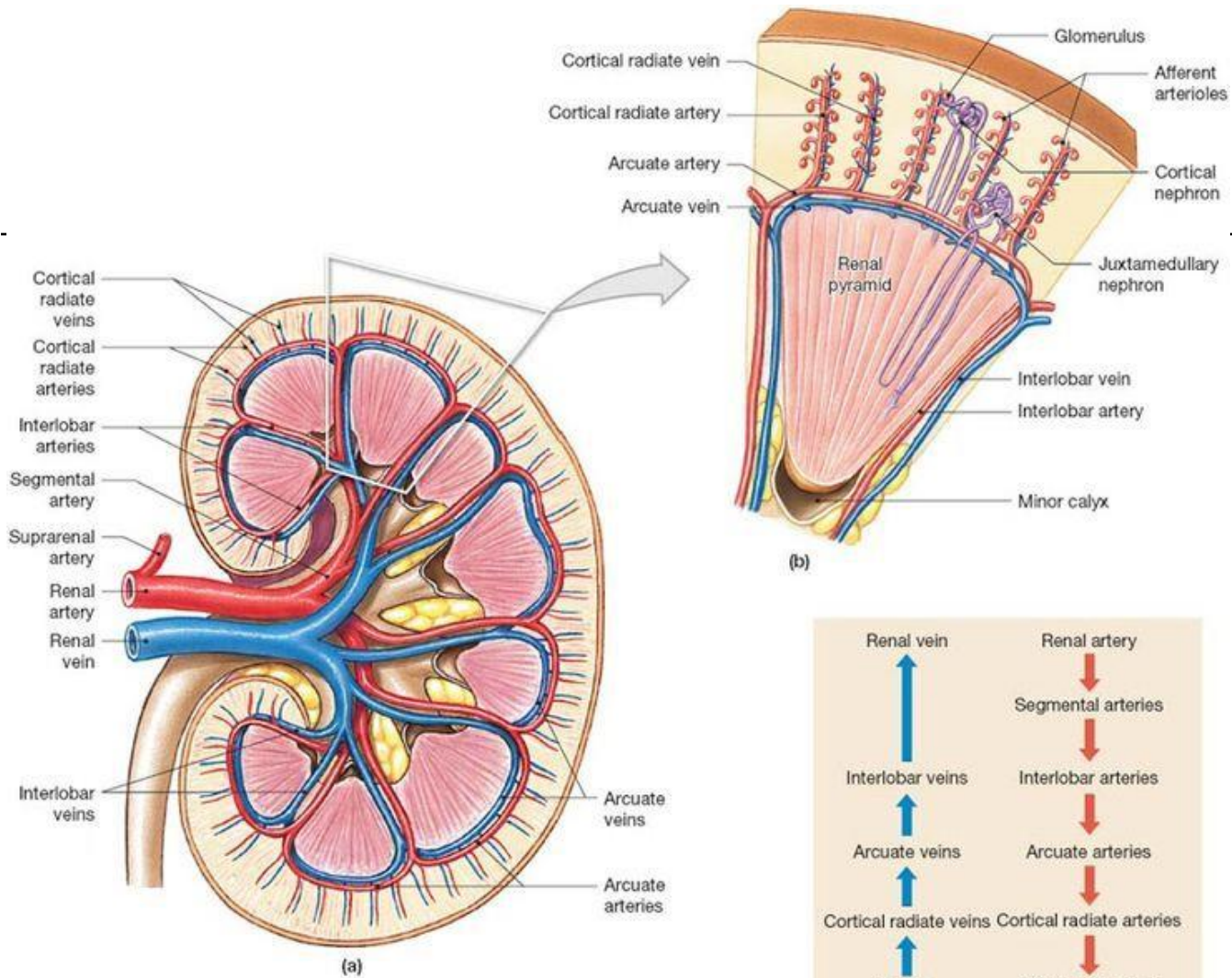
+++: 150-300 mg/dl

++++: >500 mg/dl

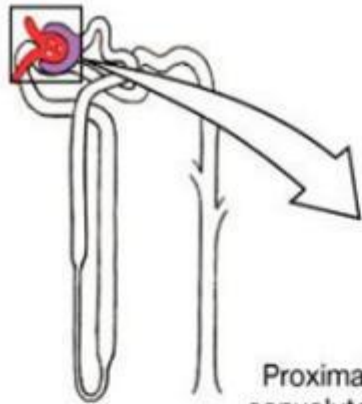
Proteinüri - Etiyopatogenez

- *****Glomerüler proteinüri:**
Artmış glomerüler kapiller duvar geçirgenliği
- **Tübüler proteinüri**
Azalmış tübüler geri emilim
- Glomerüler kan akımındaki hemodinamik değişiklikler

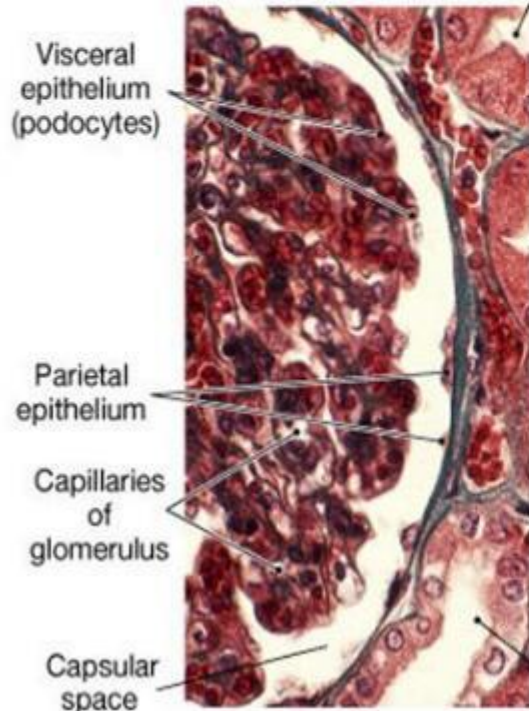
- Normalde idrarla atılan proteinin ~ %50 Tamm-Horsfall proteini
- (Tüplerden salgılanan bir glikoprotein)



NEFRON

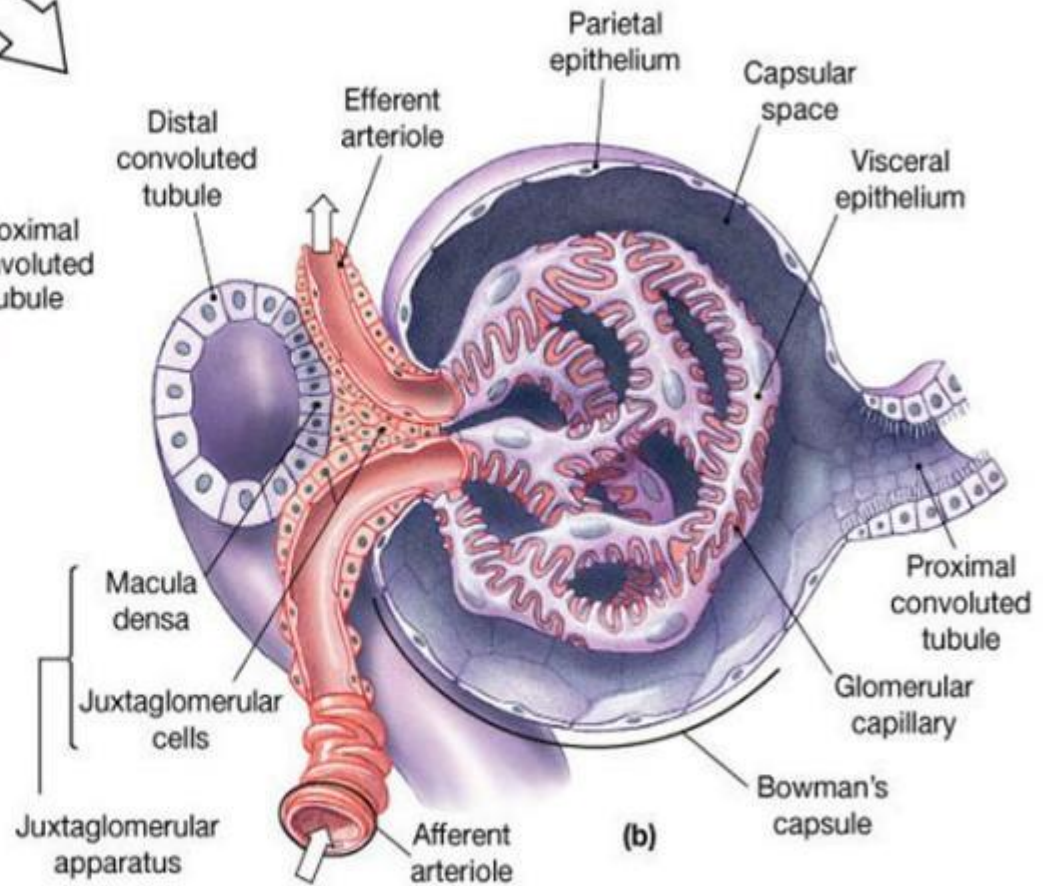


Proximal convoluted tubule

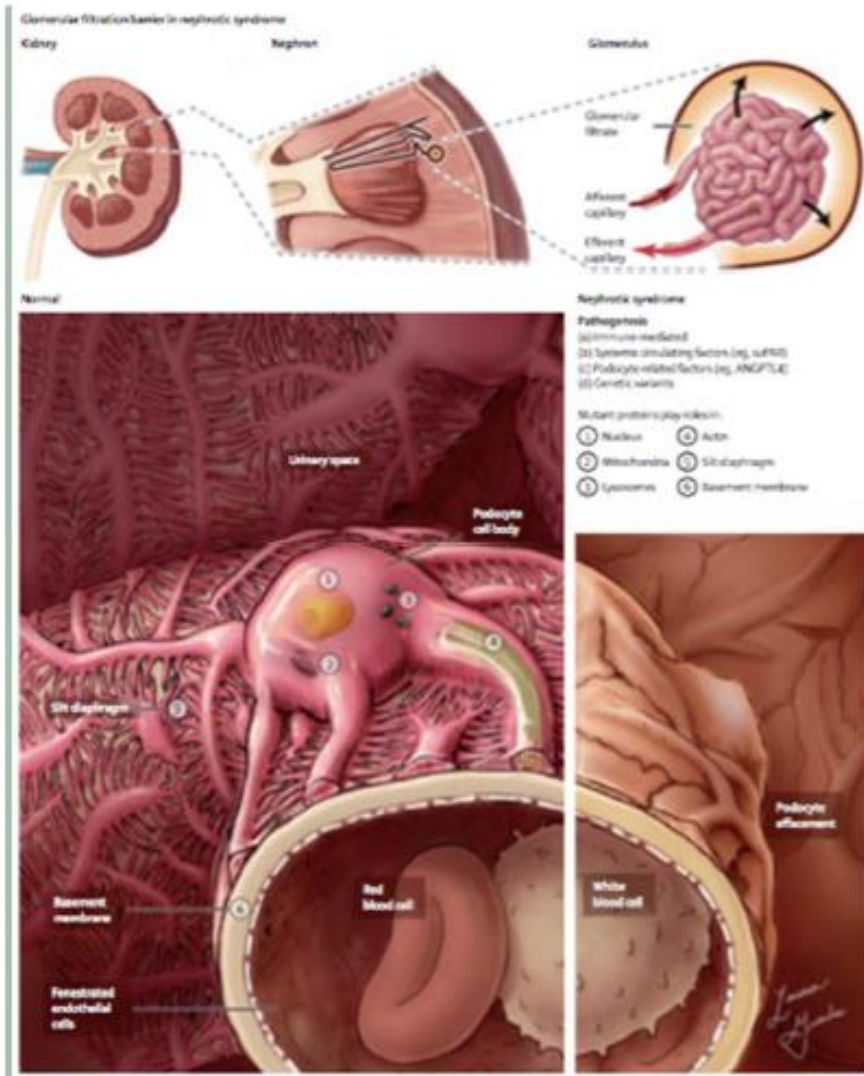


(a)

GLOMERÜL



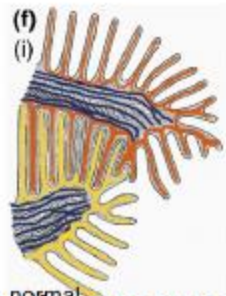
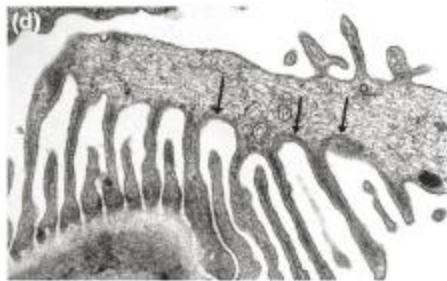
(b)



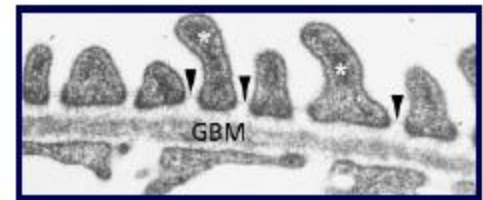
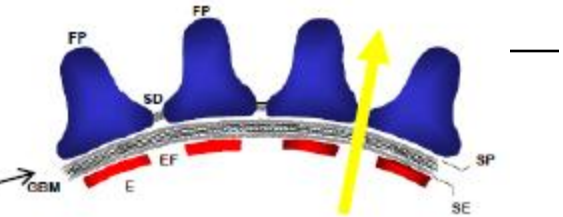
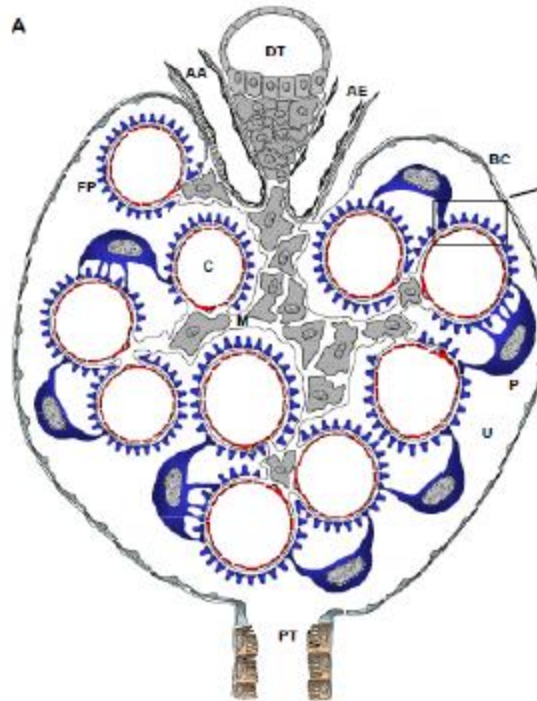
Podocyte is a fascinating cell



Octopus-like shape



normal
Podocyte cytoskeleton



Glomerular Filtration Barrier

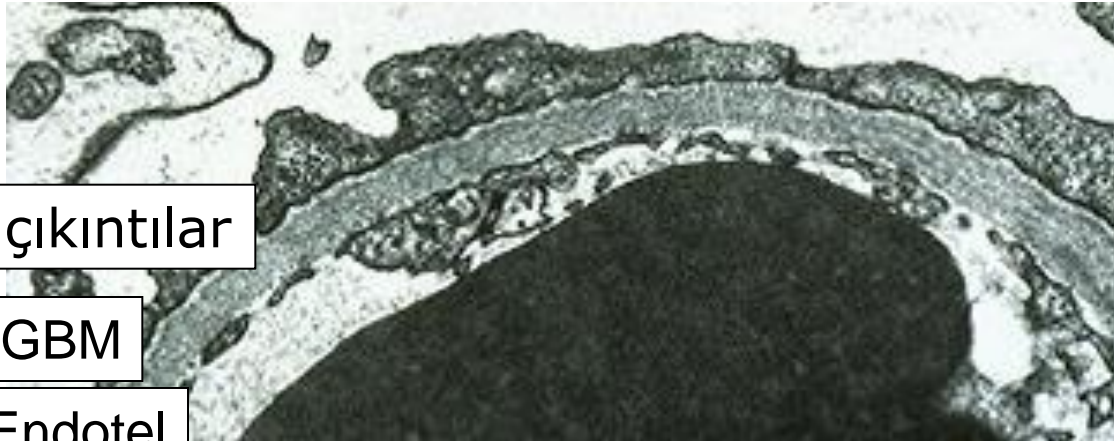
Hereditary podocytopathies

- ▶ Congenital NS
- ▶ Steroid-resistant NS
- ▶ Idiopathic FSGS

Machucca et al. HMG 2009
Faul, Trends Cell Biol 2007
Welsh, Nat Rev Nephrol 2012

Glomerüler Proteinüri Patogenez

**Glomerül süzme membranı
makromolekül geçirgenliği artışı!**



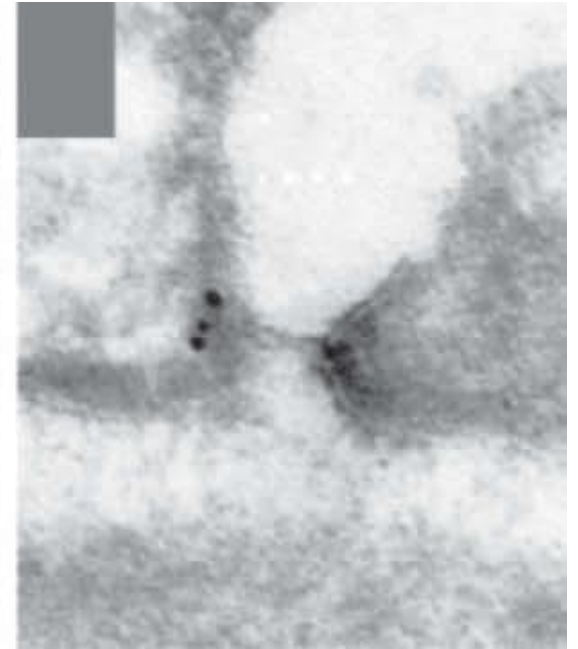
Ayaksı çıkıntılar

GBM

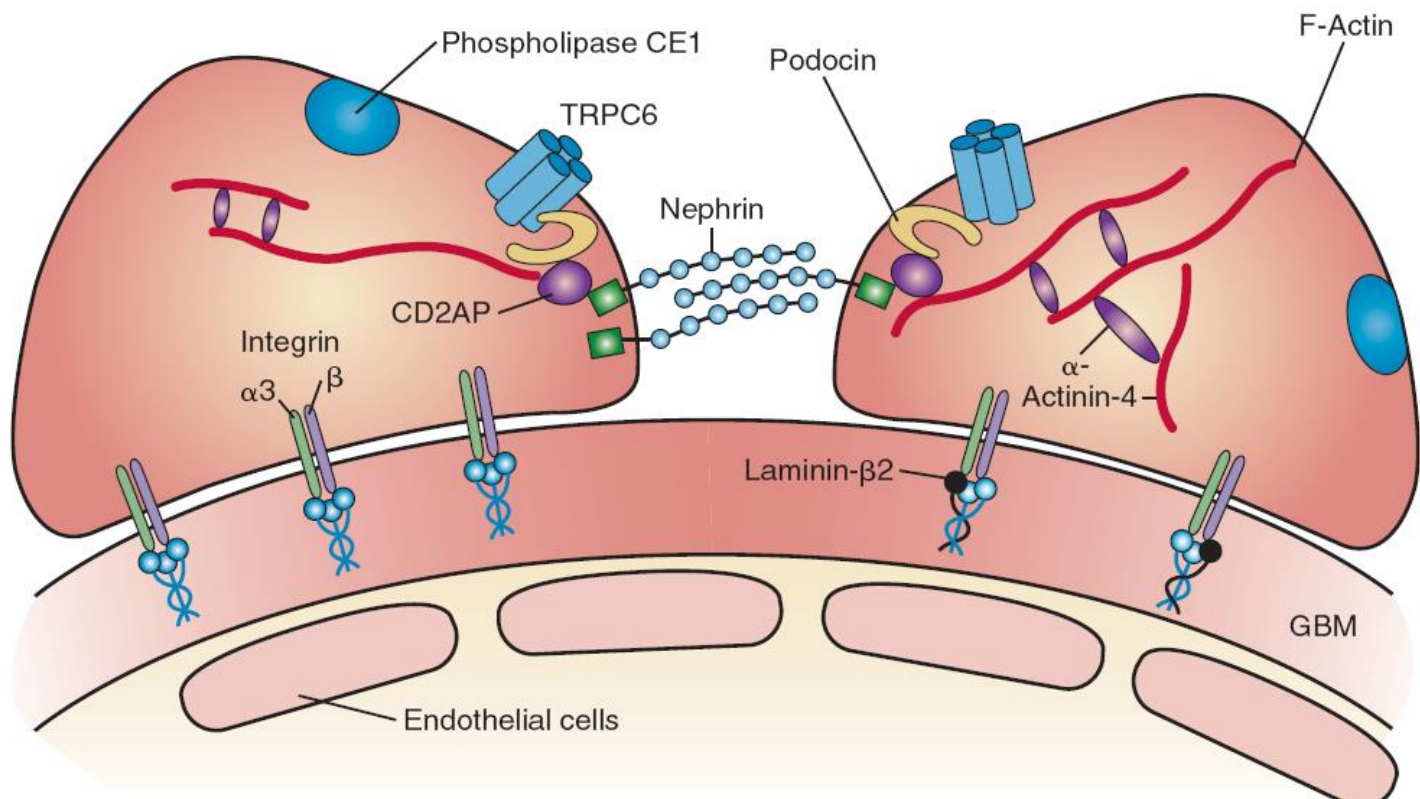
Endotel

Elektriksel yük bariyeri bozuluyor !?

Patogeneze



Patogeneze



Masif proteinüri

- $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$, ya da 50 mg/kg
 $1000 \text{ mg/m}^2/24 \text{ saat}$
- Spot idrar protein/kreatinin >2)
- İdrar tetkikinde 3 veya 4 + protein



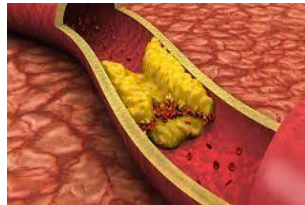
Anazarka ödem

Nefrotik Sendrom



Hipoalbuminemi

Albumin $< 2.5 \text{ g/dL}$;
yeni sınır $<3 \text{ g/dl}$)



Hiperlipidemi- hiperkolesterolemi

Kolesterol $>250 \text{ mg/dl}$



Epidemioloji

- Prevalans: 16 / 100,000 çocukta
- Yıllık insidans: 2-7 / 100,000 çocukta

Nefrotik Sendrom-Sınıflama

○ Etiyoloji

Primer

Sekonder

○ Başlangıç yaşına göre

Konjenital - ilk 3 ay

İnfanıl -ilk 1 yaş

Edinsel -1 yaş üstü

Geç başlangıçlı - 10 yaş üstü

○ Steroid cevabına göre

Steroid duyarlı (%85)

Sık relaps

Steroide bağımlı

Steroid dirençli

○ Histolojiye göre

Minimal değişiklik hast.

FSGS

Membranöz

Membranoproliferatif

Mezangial hiperselülarite

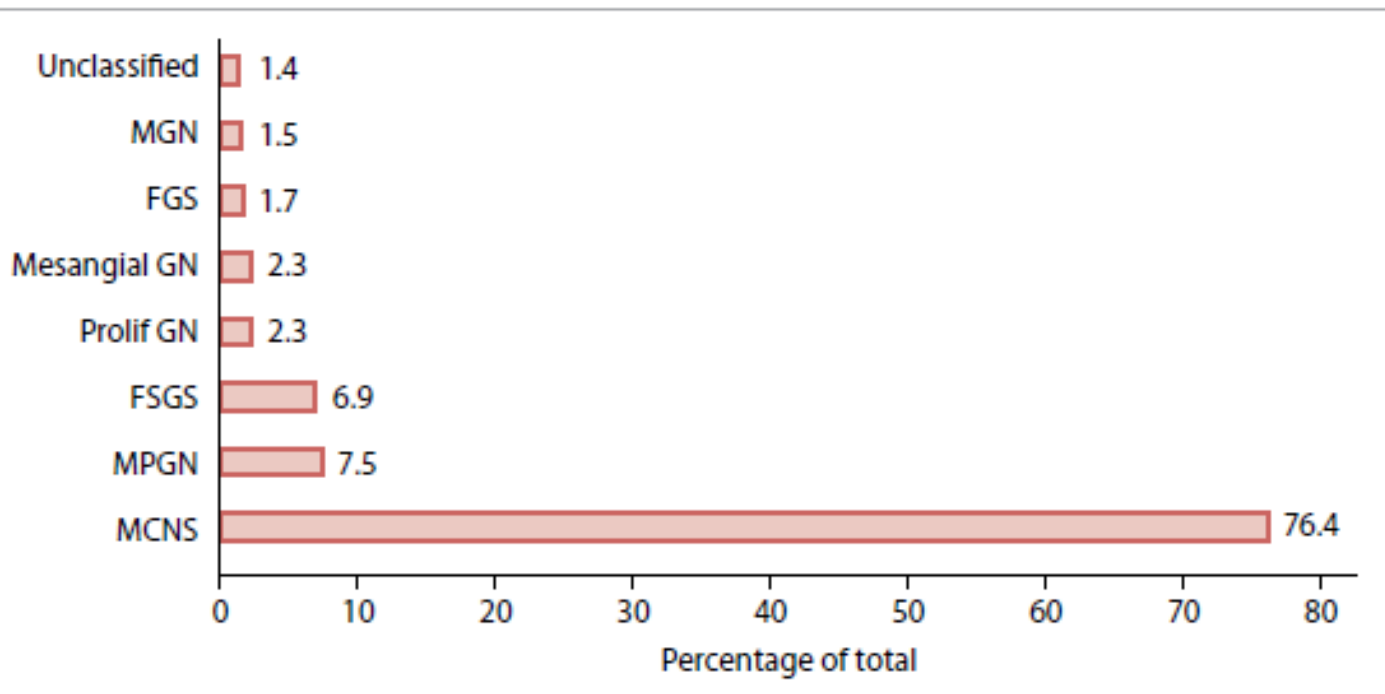
Etyoloji

- **Primer** : Minimal Lezyon Hastalığı,MPGN,MN,FSGS
- **Sekonder**: Sistemik hastalıklar, Enfeksiyon, ilaç, Malignite

Nefrotik Sendrom-Primer

- Çocukların büyük kısmı (%90) birincil ya da idiyopatik nefrotik sendrom tanılıdır.
- **İdiyopatik nefrotik sendrom ilişkili glomerüler lezyonlar:**
 - ✓ Minimal değişiklik hastalığı (EN SIK,%85)
 - ✓ Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS, ikinci sık, %10)
 - ✓ Membranöz nefropati
 - ✓ Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN)
 - ✓ Diffüz mezengiyal proliferasyon

Etyoloji (Primer)



Nefrotik Sendrom-Sekonder

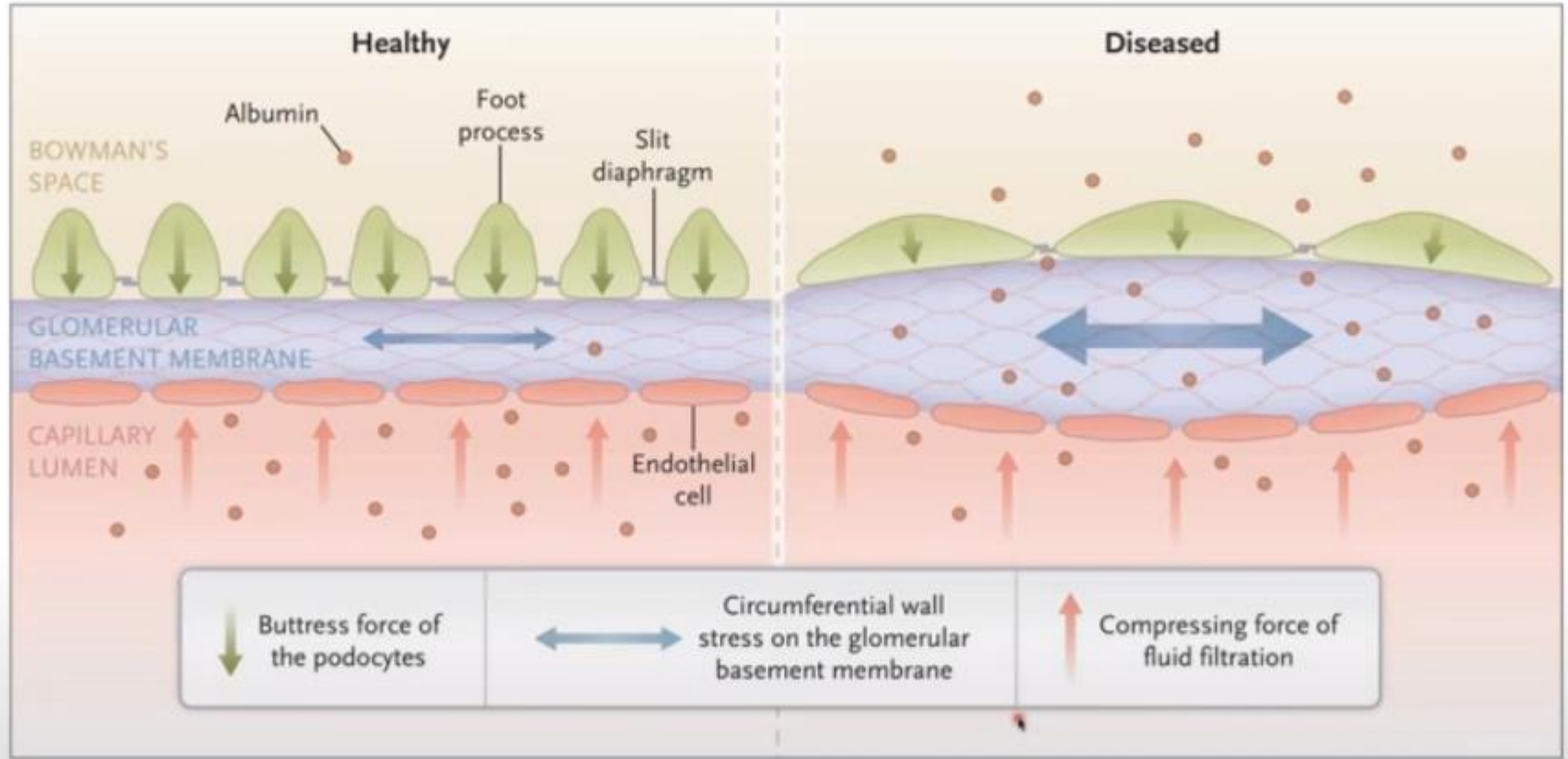
- ✓ SLE
- ✓ HSP
- ✓ Malignite (lenfoma, lösemi)
- ✓ Enfeksiyon (HBV, sıtma, TORCH, HIV) gibi sistemik hastalıklara ikincil olabilir.
- ✓ İlaçlar(Penisilamin, kaptopril, NSAİD, Li, Fenitoin, Prokainamid, Metimazol..)
- ✓ Arı sokması
- **Kalıtsal proteinüri sendromları**, glomerüler süzme mekanizmasında görev alan kritik proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır.

Minimal Lezyon Hastalığı

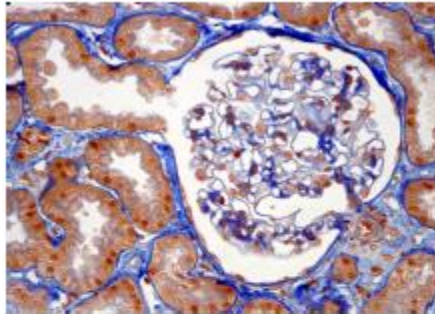
Çocukluk çağı primer nefrotik sendromların büyük kısmı, ışık mikroskopunda minimal histolojik değişikliklerin olduğu **Minimal lezyon hastalığı**

Podositlerde silinme = EFFACEMENT

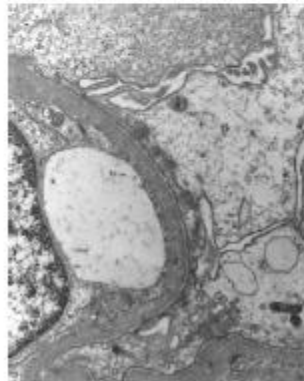
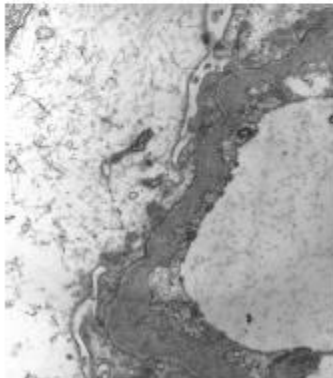
Podositlerde Silinme



HISTOLOGICAL FEATURES

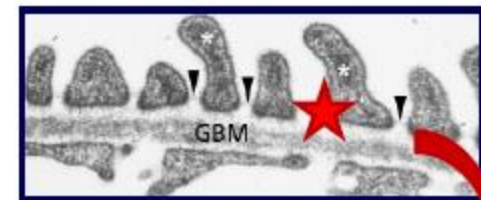
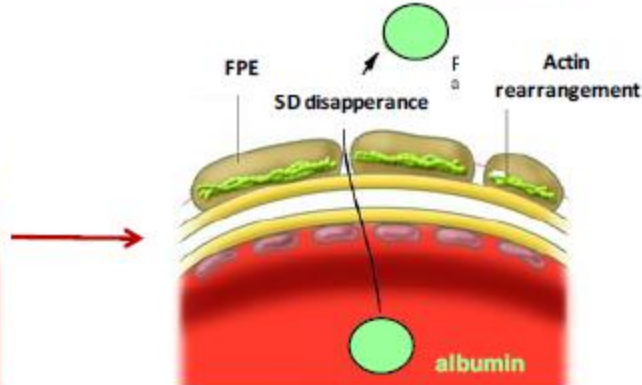
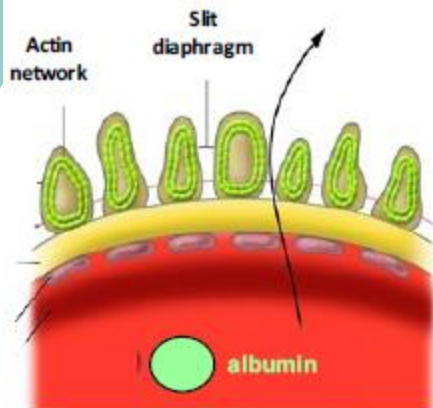
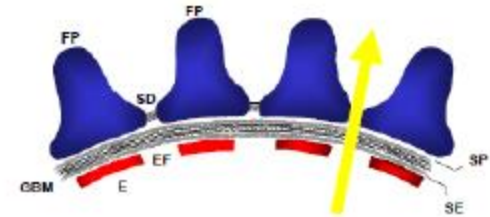


- Minimal change disease is defined by nephrotic syndrome with normal appearing light microscopy



with foot process effacement on electron microscopy in the absence of cellular infiltrates or immune deposits.

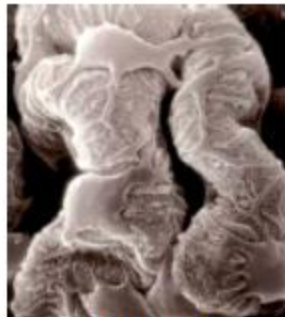
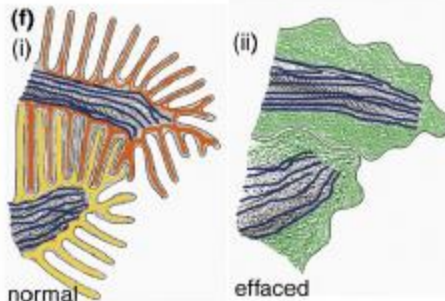
Podocyte gene mutations result in actin rearrangement and foot process effacement



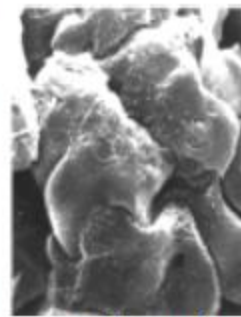
Glomerular Filtration Barrier



Foot Process Effacement



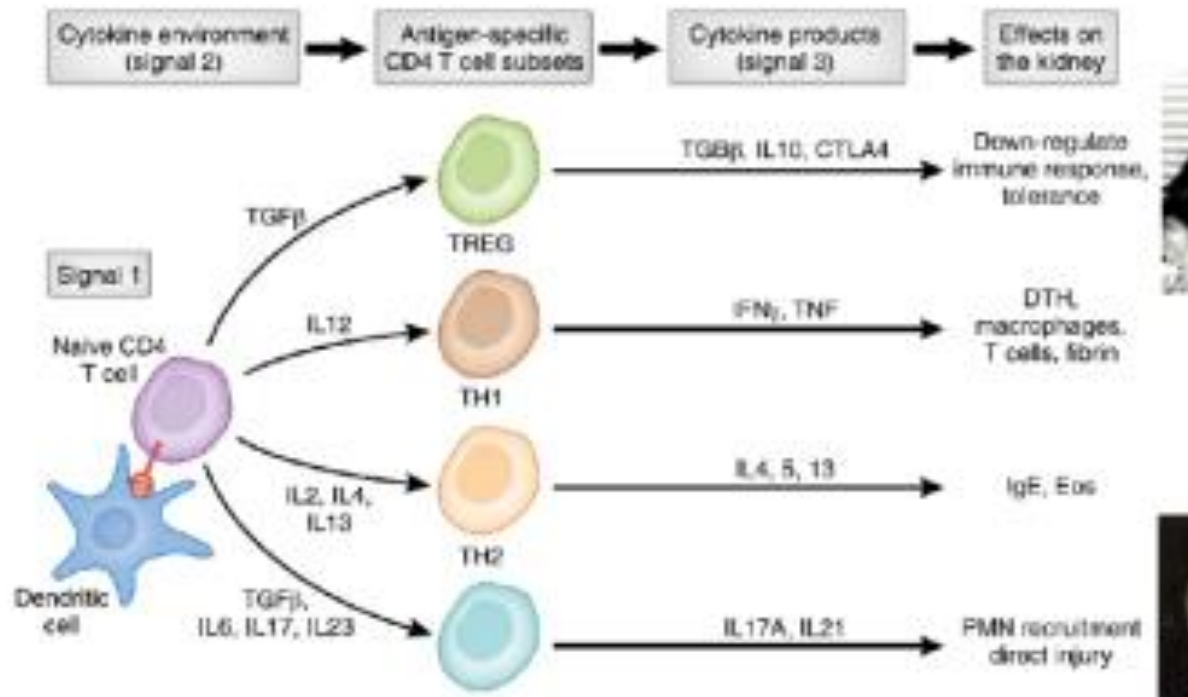
Normal



Effaced

Machucca et al. HMG 2009
Faul, Trends Cell Biol 2007
Welsh, Nat Rev Nephrol 2012

T hücreleri



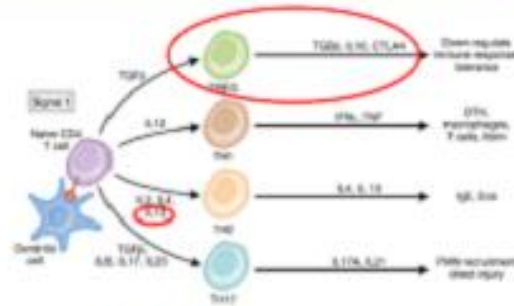
Minimal lezyon hastalığı

Two-hit teorisi

Uyaran

IL-13 → CD80 (B7-1) Podosit

CTLA-4, IL-10, TGF-beta T reg hücre



ÇİFT VURUŞ

1. CD 80 ekspresyonunun uyarılması
2. T reg disfonk ile bu uyarılmanın devamı



Hikaye sorgulama

Sekonder sebeplere yönelik sorgulama

Klinik

- Yaygın ödem: Anazarka







Laboratuvar

- Albumin <2.5gr/dl (<3 g/dl)
- TiT:Protein +++ veya ++++
- Hiperlipidemi (Kolesterol)
- Spot idrar pr/kr>2
- 24 saatlik idrar protein>40mg/m²/saat
- Hiponatremi

Örnek:

24 saatte idrar protein hesabı

- 10 yaşında hasta, kilo: 40kg
- TİT: protein: 3+
- 24 saat idrar biriktirmesi istendi

Sabah ilk idrarını boşa dökecek: sonra 2 veya 5 lt lik şişeye 24 saat boyunca yapmış olduğu idrarı toplayacak.

24 saatlik idrar protein sonucu: 3500 mg

3500mg/24/ hastanın metrekaresi

Hastanın metrekaresi: $4 \times \text{kilo} + 7$ /90+ kilo
: 1.28 metrekare

3500 mg/ 24 / hastanın metrekaresi =113 mg/m²/saat

MLH düşündürülen bulgular

- Yaş: 2-6 yaş arası
- Makroskopik hematüri yokluğu
- Normal kompleman düzeyi
- Sekonder sebeplerin dışlanmış olması



Komplikasyonlar

- Tromboz
- Akut böbrek yetmezliği
- Enfeksiyon

Komplikasyonlar

Tromboz-Tromboemboli

- %3
- Çoğunlukla venöz
- **Nedenleri**
 - Proteinüri ile idrardan antikoagülasyon faktörleri kaybı (antitrombin III (ATIII), protein S,
 - Protein kaybı karaciğeri protein üretimine sevk ediyor :prokoagulan proteinler:faktör I, II, V, VII, VIII, X, XIII ve fibrinojen artış
 - Fibrinolitik aktivite azalıyor plazminojen düzeyi azalıyor
 - Trombositoz
 - Hyperlipidemia,

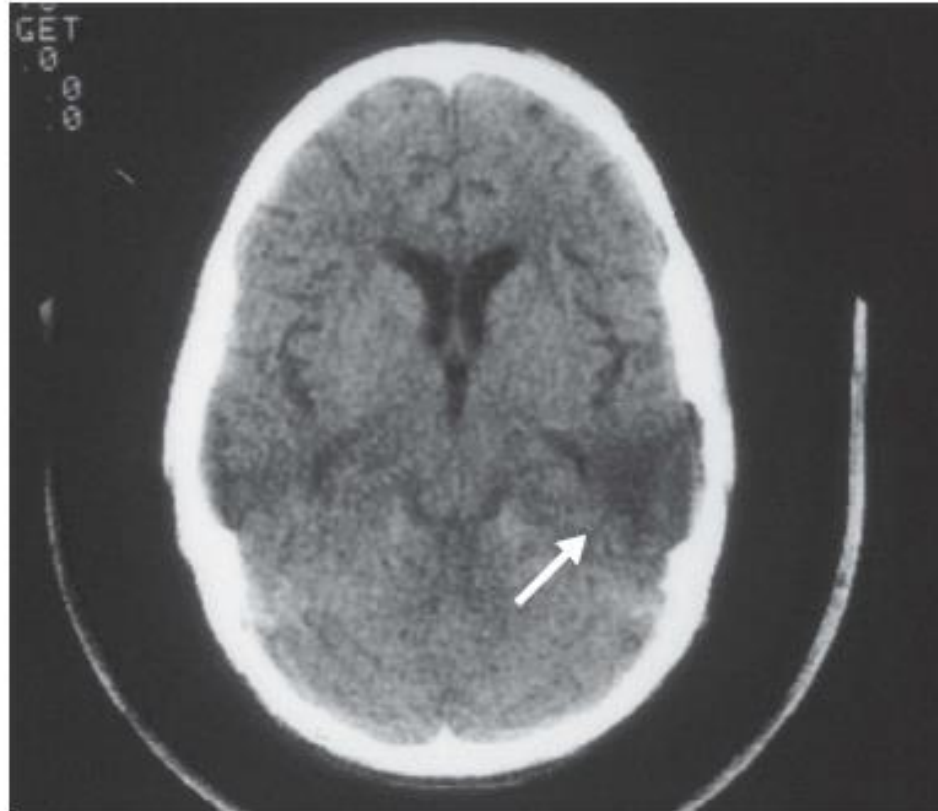



Figure 16.4 A noncontrast computed tomography scan of a 12-year-old girl with nephrotic syndrome that shows a triangular area of infarction affecting the blood flow distribution area of the middle cerebral artery (arrow).



Komplikasyonlar

Akut böbrek yetmezliği

- %8.5
- **Nedenleri**
 - prerenal
 - akut tubular nekroz,
 - İnterstisyal nefrit (furosemid)
 - ilaç toksisitesi (siklosporin)

Komplikasyonlar

Enfeksiyon

- %17
- **Nedenleri**
 - İdrarla alternatif kompleman proteinlerin kaybı : Faktör B ve Faktör D

Kapsüllü bakteriler : *Streptococcus pneumoniae*,
Haemophilus influenzae,
Escherichia coli.

- Düşük serum IgG levels
- T hücre disfonksiyonu



Komplikasyonlar

Enfeksiyon

- Pnömoni
- Bakteremi
- İdrar yolu enfeksiyonu
- Peritonit
- Sellulit
- Menenjit

Tedavi

Ödem

- İV albumin:0.5 gr-1 gr/kg
- Furosemid 1 mg/kg
- Tuz kısıtlaması

Albumin verilmesi:Örnek vaka

- Hastanın idrar tetkikinde 4+ protein, kan albumin:1.2 gr/dl, Kilo: 10 kg
- Oliguanürisi var.
- 1 gr/kg Albumin 1-2 saatte
- Ardından 1mg/kg Lasix iv puşe

Piyasada %10 luk ve %20 lik Albumin var (50-100cc).

Bu hastaya 10 gram Albumin vermemiz lazım : 50 cc %20
 $(50 \times 20 / 100) = 10 \text{ gr}$

Dikkat

- Ateşli enfeksiyonu varsa immünsuppresan geciktir, enfeksiyonu tedavi et.
- İmmünsupressan ilaç başlamadan evvel , Hepatit marker ve HIV serolojisi yolla
- Döküntülü hastalık (özellikle de Suçiçeği), ve bulaştırıcı hastalığı olanlardan uzak tut

İlk atak tedavisi

En az 12 hafta kortikosteroid tedavisi

Prednison veya prednisolon

- ★ Günde tek doz
- ★ $60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ veya 2 mg/kg/gün , en fazla 60 mg/gün

Günlük tedavi 4-6 hafta

- ★ Daha sonra günaşırı 40 mg/m^2 veya 1.5 mg/kg , en fazla 40 mg

Günaşırı tedavi 2-5 ay, azaltılarak

Steroid ve antibiyotik öncesi %40 ölüm

Tadeusz Reichstein
Edward Calvin Kendall
Philip Showalter Hench



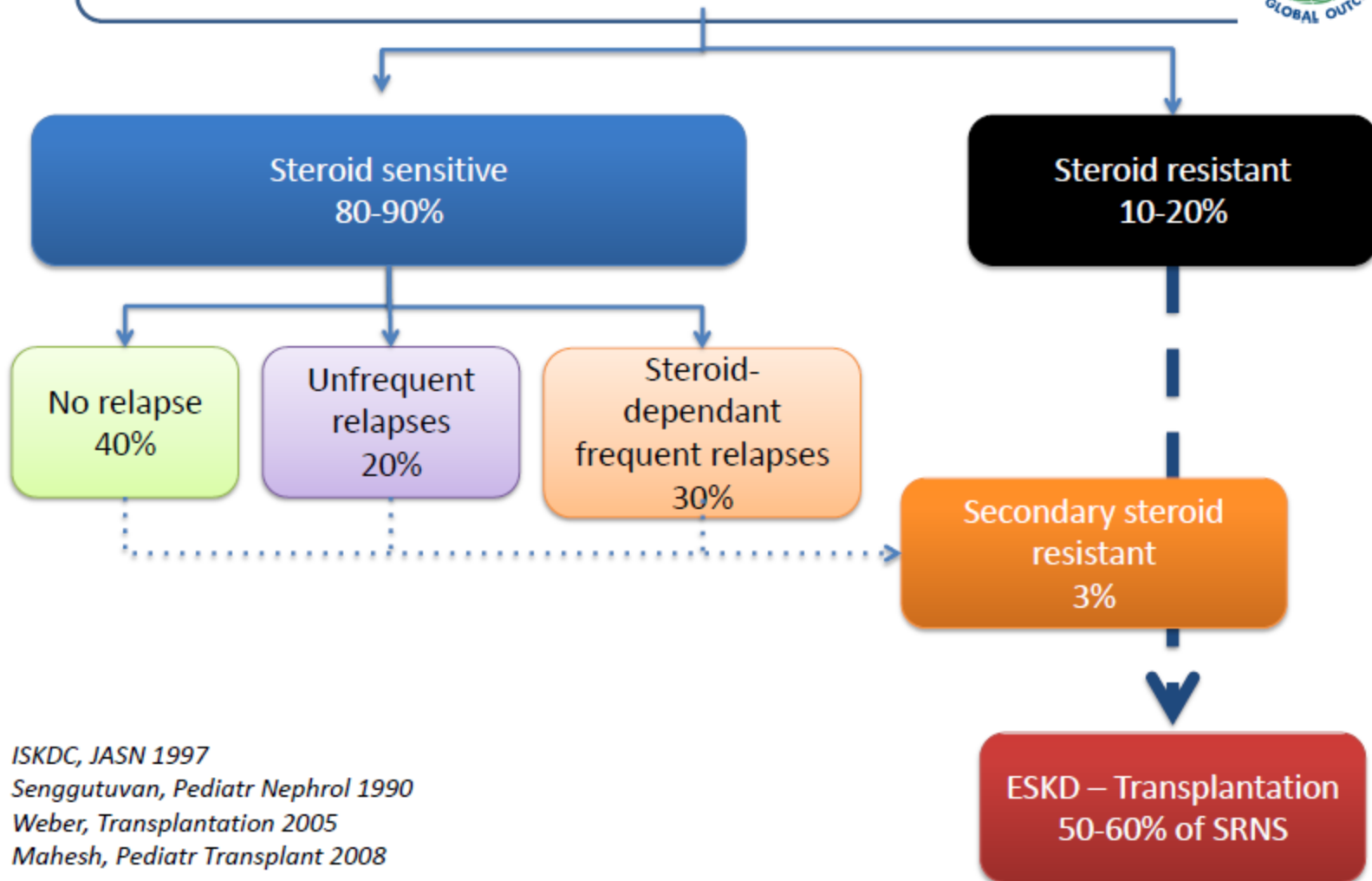
1950
Fizyoloji ve Tıp
Nobel Ödülü

Adrenal korteks' den kortizon izolasyonu



Idiopathic nephrotic syndrome in children

Pu/creatinine U > 200 mg/mmol, albuminemia < 25 g/l



ISKDC, JASN 1997

Sengutuvan, *Pediatr Nephrol* 1990

Weber, *Transplantation* 2005

Mahesh, *Pediatr Transplant* 2008

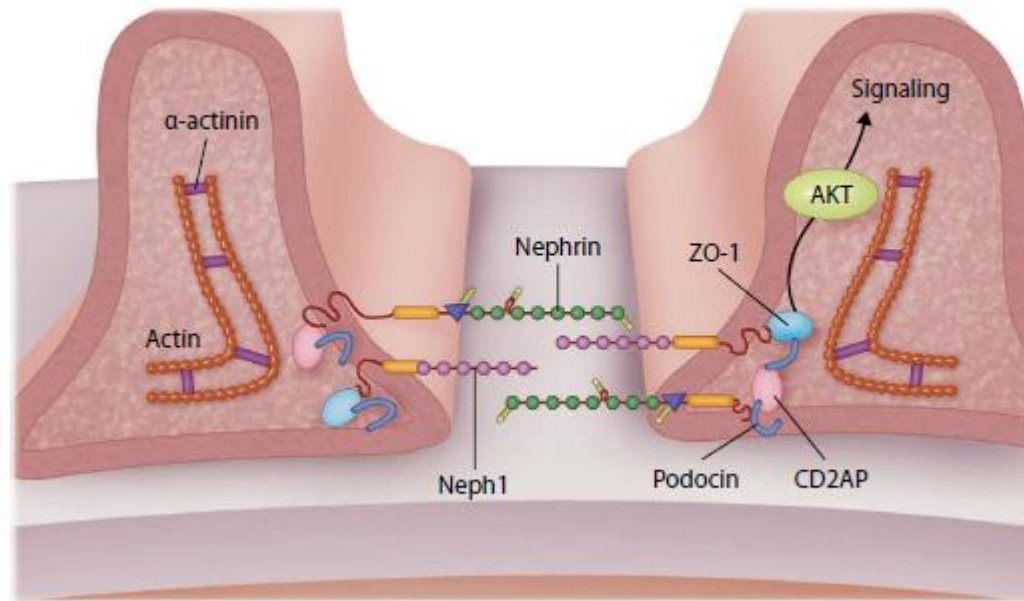


Diğer İmmunsuppresan tedaviler

- Siklofosfamid
- Siklosporin
- Takrolimus
- MMF
- Rituximab

Konjenital Nefrotik Sendrom

İlk 3 ay



Konjenital Nefrotik sendrom nedenleri

- Podositopatiler (Mutasyonlar)

Nefrin(Fin tipi), Podosin gen defekti

- Sendromlar

Wilms tumor gen 1 defekti(WT1) ,Nail patella sendromu, Laminin gen defekti

- Sekonder sebepler: CMV

Konjenital Nefrotik Sendrom

- Şiddetli jeneralize ödem
- Hipoalbüminemi
- Büyüme geriliği
- Enfeksiyonlara aşırı duyarlılık
- Hipotiroidi (idrarla TBP kaybı)**



Tedavi

- Konjenital nefrotik sendromda steroid ve immünosupresanlar faydasız
- Hiperkalorik diyet, Proteinden zengin özel mamalar
- 2-3 gr /kg albumin 4-6 saatte +lasix günlük-günaşırı
- Enfeksiyonlardan uzak tutmak
- Aspirin, tiroid hormon, enapril
- Sepsis ataklarında geniş spektrumlu antibiyotikler

Sürekli Albumin alacakları için bu hastalara öncelikle
Çocuk cerrahisi tarafından port takılır



TAKE HOME MESSAGE

- Nefrotik sendrom tanımı: Hipoalbuminemi, Proteinüri, Hiperlipidemi, Anasarka Ödem
- Komplikasyonlar: Tromboz, Enfeksiyona eğilim, ABY
- Çocukluk çağında en sık Nefrotik sendroma neden olan PATOLOJİK tanı:

Minimal lezyon hastalığı

- Minimal Lezyon Hastalığı : Tedavi steroid ve diğer immün supresanlar
- Konjenital Nefrotik sendromda immunsupresan verilmez

Örnek Vaka

30 aylık çocuk hasta, acil servise idrar yapamama, yüzünde ve bacaklarda ödem, Hastanın bakılan tetkiklerinde; kan kreatinin 0.1 mg/dl , Ure: 15mg/dl , Albumin: 1.2 gr/dl , Trigliserit 560 Kolseterol:350 bulundu.TiT de protein++++

A-Bu hastada olası ön tanınız nedir?

B-Komplikasyonları sıralar mısınız?

C-Bu tanı doğrultusunda tedavi de tercihiniz?

D-Albumin vermeyi düşünür müsünüz?



