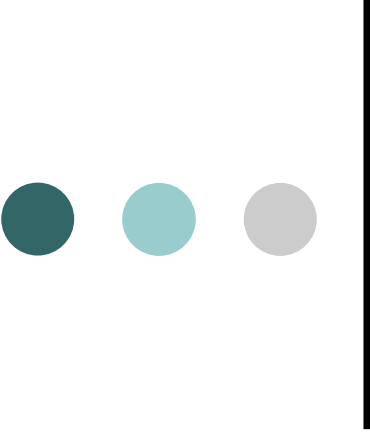


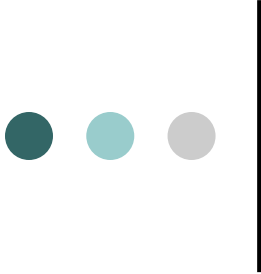


NEFROTİK SENDROM

Prof.Dr. Aydın Ece

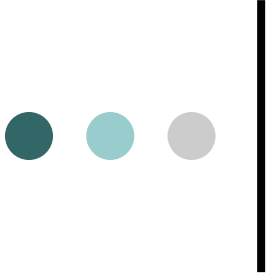
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı



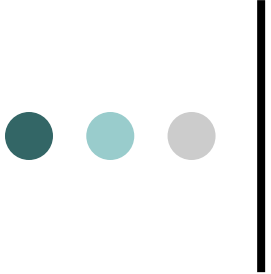
NS

- Başlıca bir çocukluk çağı hastalığıdır
- Çocuklarda erişkinlerin 15 katı sıklıktadır
- İnsidans 2-3/100.000
- Kümülatif prevelansı 16/100.000 (1/6000)
- Tanı yaşı (median)
 - MCNS 2,5 YAŞ
 - FSGS 6 YAŞ



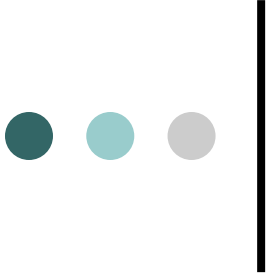
NS Özellikleri

- Ağır proteinüri (>40 mg/m²/saat)
- Hipoalbuminemi (<2.5 g/dl)
- Ödem
- Hiperlipidemi (Kolesterol >250 mg/dl)



İdyopatik NS

- Minimal change NS (MCNS)- MLH-MDH
- Mezanjiyel proliferasyon
- Fokal segmental glomerulosklerozis (FSGS)



Etyoloji

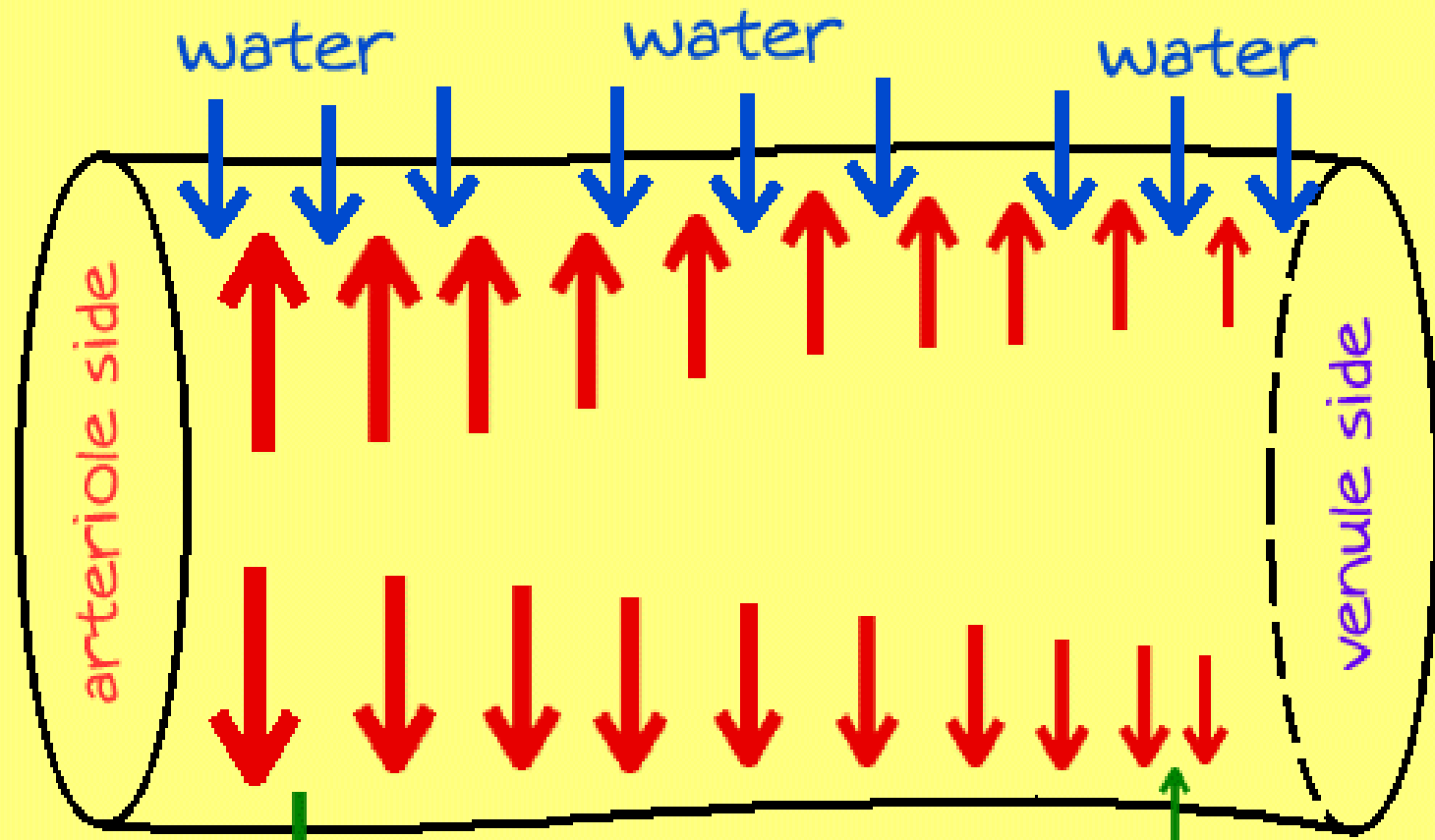
- İdyopatik (% 90)
 - Minimal değişim hastalığı (MDH): % 85
 - Mezanjiyel proliferasyon (MezPGN): % 5
 - Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS): % 10
- Sekonder NS'lar (%10): Membranöz nefropati, membranoproliferatif GN (MPGN)

Patofizyoloji

- Glomerül kapiller duvarın artmış permeabilitesi.... Nedeni?
- MCNS'da T hücre disfonksiyonu → sitokinlerde değişme → Negatif yüklü glikoproteinlerin azalması (GBM'de)
- FSGS'de lenfositlerin yaptığı bir plazma faktörü artmış permeabiliteden sorumlu

Ödem

- İdrar protein kaybı → Hipoalbuminemi
→ azalmış plazma onkotik basıncı →
damar içi sıvının interstisyuma geçişi → Ödem
- Azalmış damar içi volüm → RAAS
aktivasyonu → tubuler Na reabsorpsiyonu
- Azalmış intravasküler volüm → ADH salınımı
→ Kolektör tüplerden su tutulumu



KEY

water



= osmotic pressure

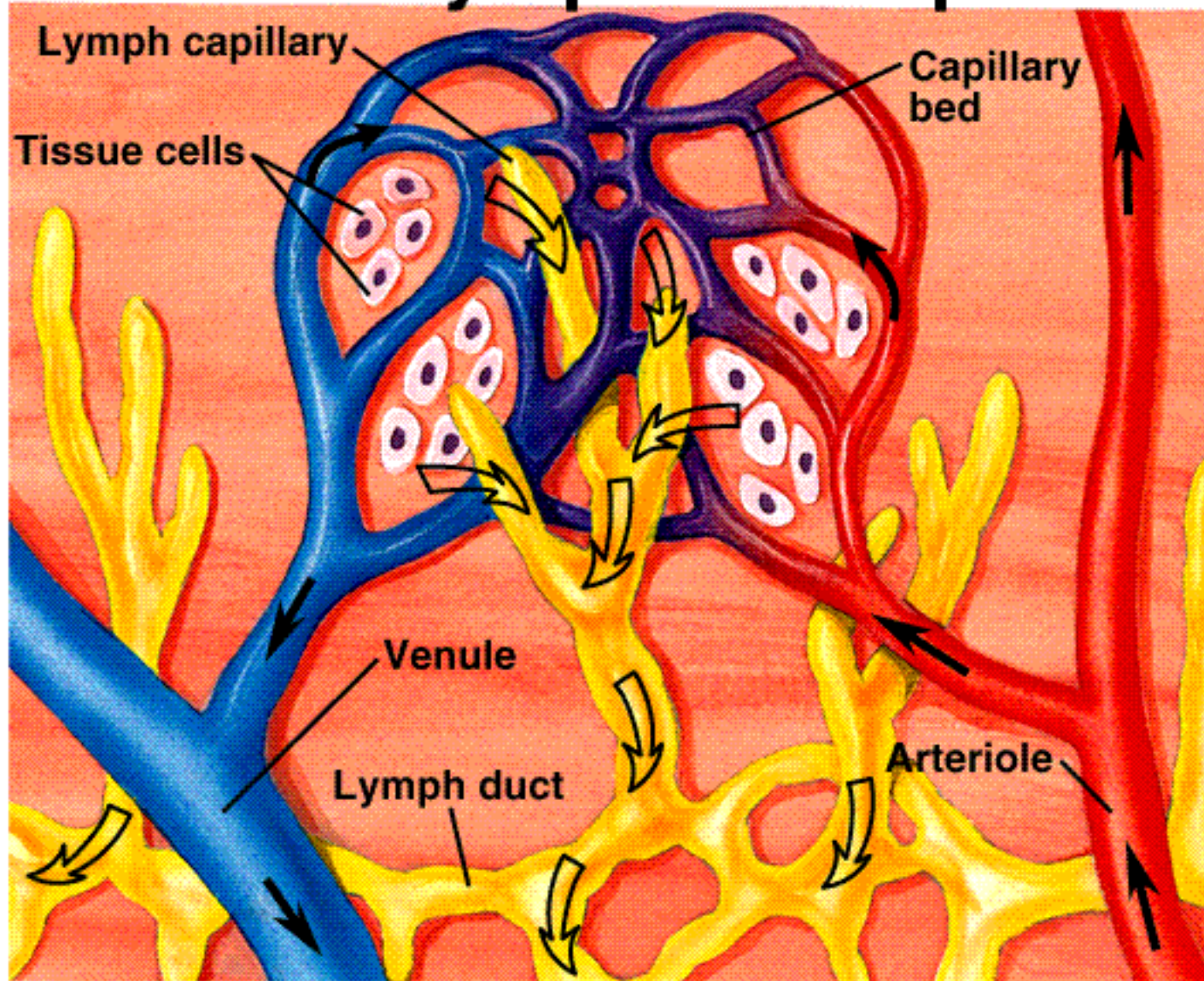


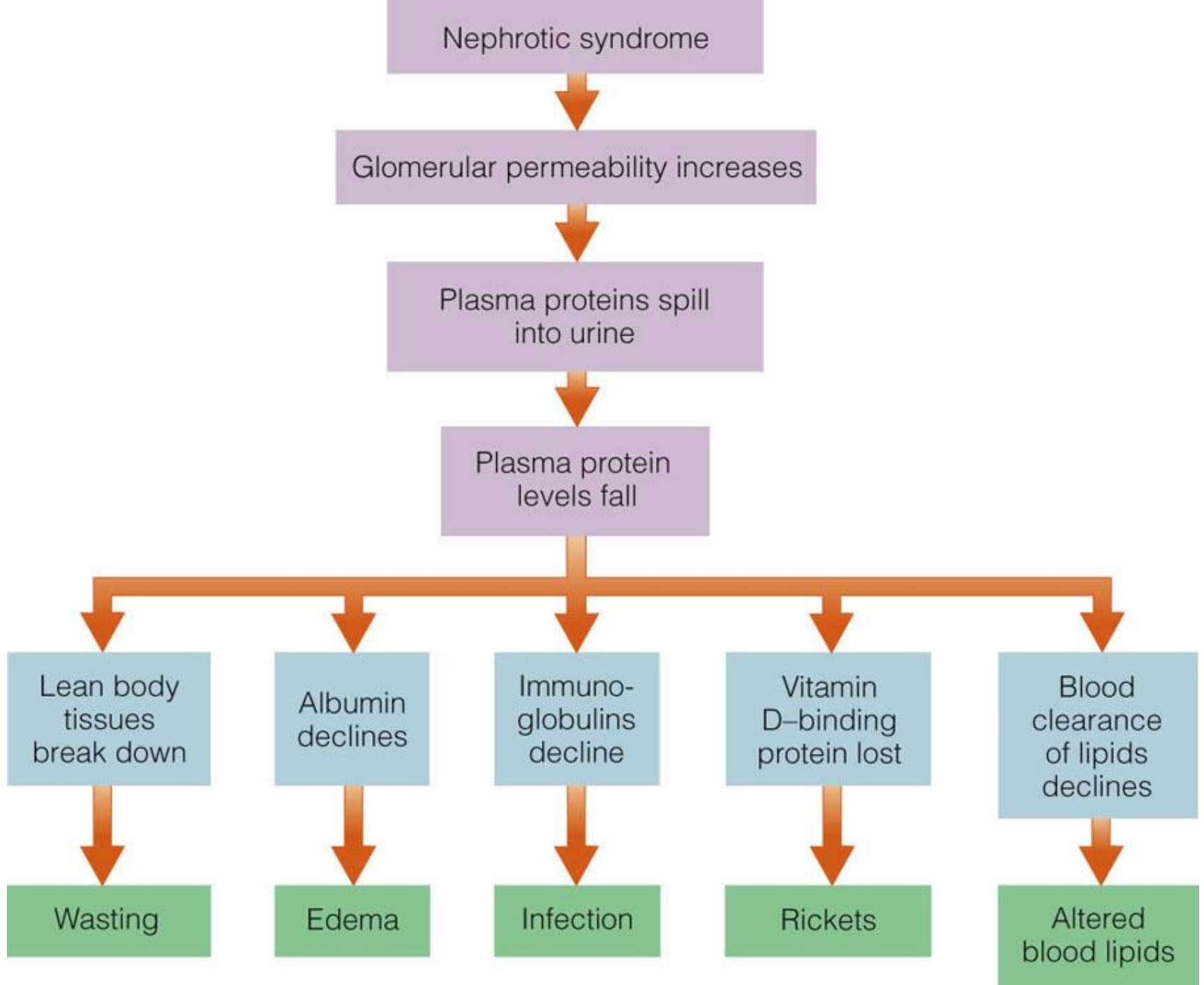
= hydrostatic pressure of blood

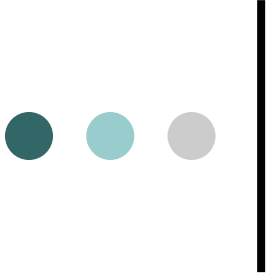


= Net pressure on fluids

Blood and Lymphatic Capillaries

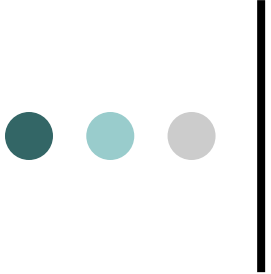






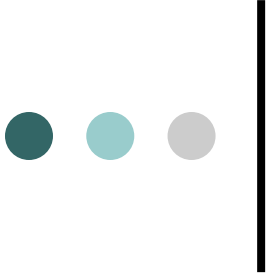
Serum kolesterol ve trigliserid artışı

1. Hipoalbuminemi jeneralize protein ve lipoprotein sentezini stimüle eder
2. İdrarla lipoprotein lipaz enzimi fazlaca atılması sonucu lipid katabolizması yavaşlamıştır



Klinik NS tipleri

- Steroide duyarlı
- Steroide bağımlı
- Steroid dirençli

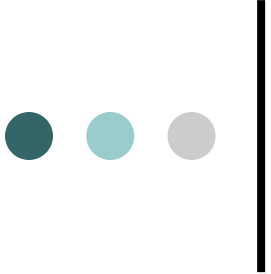


Klinik bulgular

- Yaş 6 aylıktan-erişkin dönemine kadar
- Başlangıç epizodu ve relapslar minör enfeksiyonları izleyebilir
- Göz çevresi ve alt ekstremitelerde ödem (başlangıçta allerjik hastalık sanılabilir)
- Zamanla ödem jeneralize olur. Assit, plevral effüzyon ve genital ödem gelişir

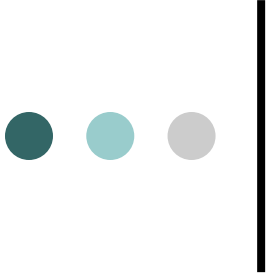


- İştahsızlık, irritabilite, karın ağrısı ve ishal sıklıkla bulunur
- Hipertansiyon ve gross hematurî nadirdir
- **Ödem ayırıcı tanısı:** Protein-kaybeden enteropati, hepatik yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, akut veya kronik GNler, malabsorpsiyon ve PEM



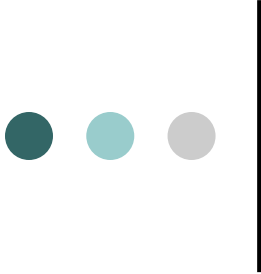
Tanımlamalar

- Remisyon
- Relaps
- Sık relaps
- Steroid cevaplı
- Steroid bağımlı
- Steroid dirençli



Tanı- MDH

- İdrar tetkiki: 3+ veya 4+ proteinüri
- 24 saatlik idrar proteini $>40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$
- Spot idrarda Protein/Kreatinin oranı >2.0
- Hematüri %20 vakada
- Serum kreatinin normal
- Serum albumin $<2.5 \text{ g/dl}$
- Serum kolesterol ve trigliseridi yüksek
- C3 ve C4 normal



NS Birlikte bulunan hastalıklar

- Atopi: (%34-60) IgE artar
- Malignite:
 - Hodgkin hastalığı
 - Diğer T cell lenfomalar
 - Karsinoma
 - Mezotelyoma
- Diabetes mellitus





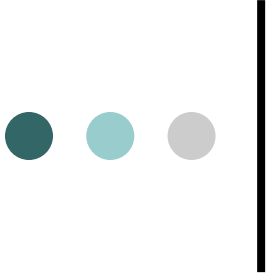


Derin ven trombozu



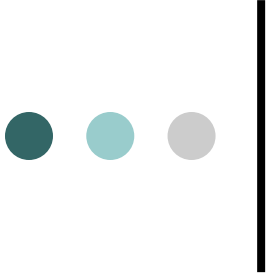
● MCNS Özellikleri

- Sıklığı: Çocuklarda %75, Erişkinde %15
- Yaş: 2-6 arası, Erkek/Kız: 2/1
- Hematüri: %10-20, Hipertansiyon: %10
- Böbrek yetmezliğine gidiş yok
- Birlikte olduğu durumlar: Allerji? Hodgkin
- İmmunogenetik: HLA-B8, B12 (RR:3.5)
- Renal patoloji: EM, Ayaksı çıkıntıların füzyonu
- Steroide yanıt: %90



FSGS Özellikleri

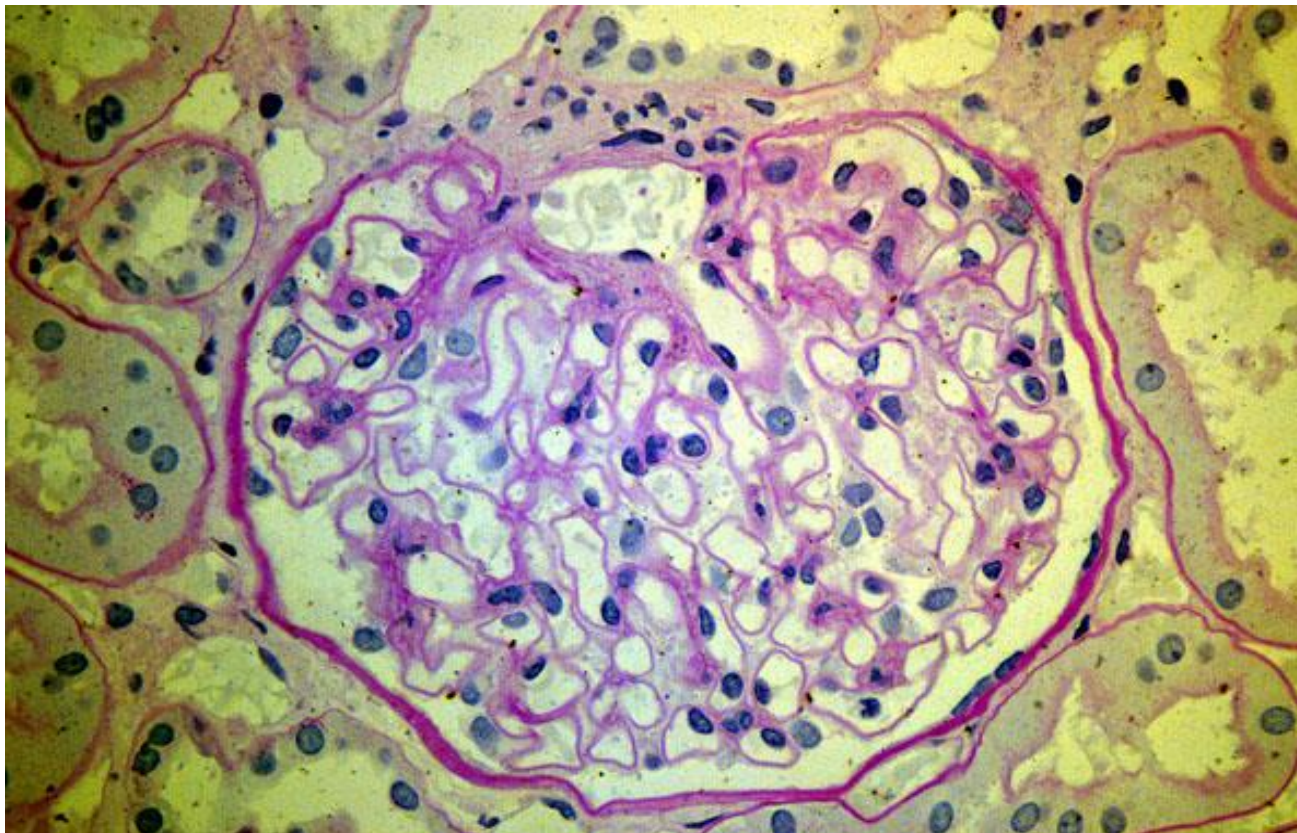
- Sıklığı: Çocuklarda %10, Erişkinde %15
- Yaş: 2-10 arası, Erkek/Kız: 1.3/1
- Hematüri: %60-80, Hipertansiyon: %20
- Böbrek yetmezliğine gidiş 10 yılda
- Birlikte olduğu durumlar: VUR
- İmmunogenetik: Belirlenmemiş
- Renal patoloji: IM:Fokal skleroz; IF: IgM, C3;
EM: Ayaksı çıkıntıların füzyonu
- Steroide yanıt: %15-20



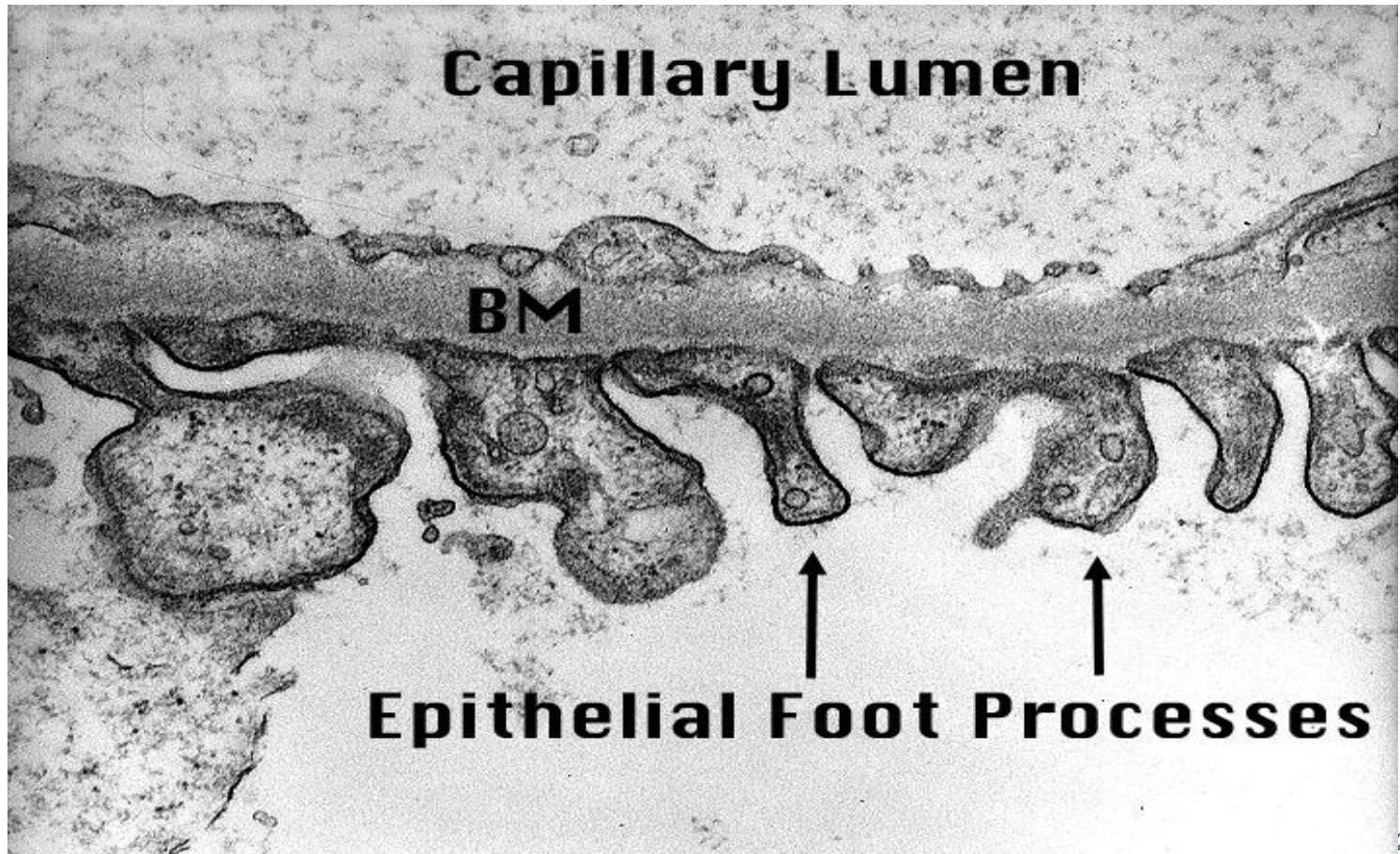
Membranöz Nefropati

- Sıklığı: Çocuklarda <%5, Erişkinde %50
- Yaş: 40-50 arası, Erkek/Kız: 2/1
- Hematüri: %60, Hipertansiyon: Seyrek
- Böbrek yetmezliğine gidiş: %50'si 10-20 yılda
- Birlikte olduğu durumlar: RVT, Kanser, SLE, Hepatit B
- İmmunogenetik: HLA-DRw3 (RR:12-32)
- Renal patoloji: IM:Kalın BM; IF: IgG, C3; EM: Subepitelyal depozitler
- Steroide yanıt: İlerlemesi yavaşlayabilir

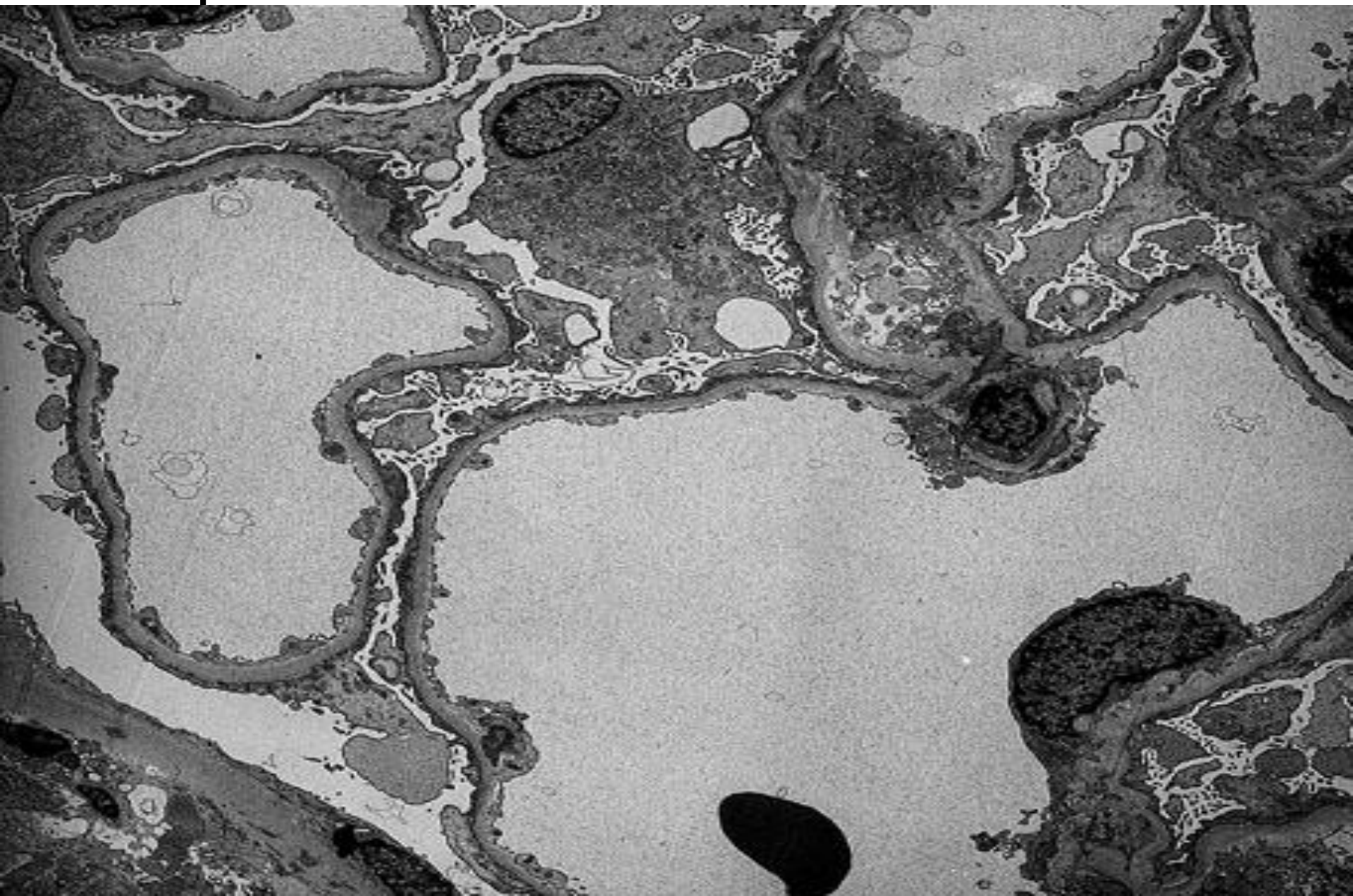
MCNS



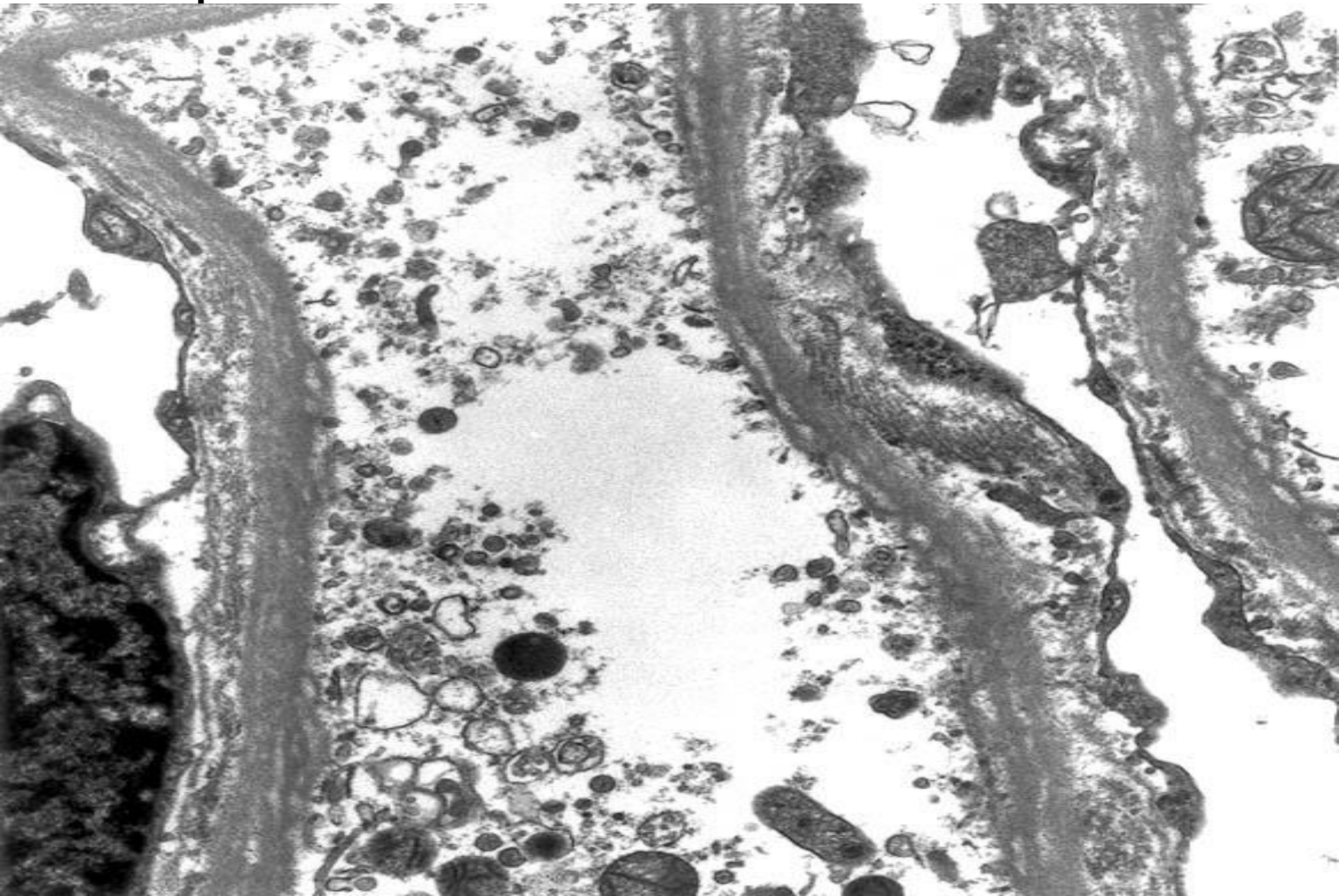
Normal Basal Membran



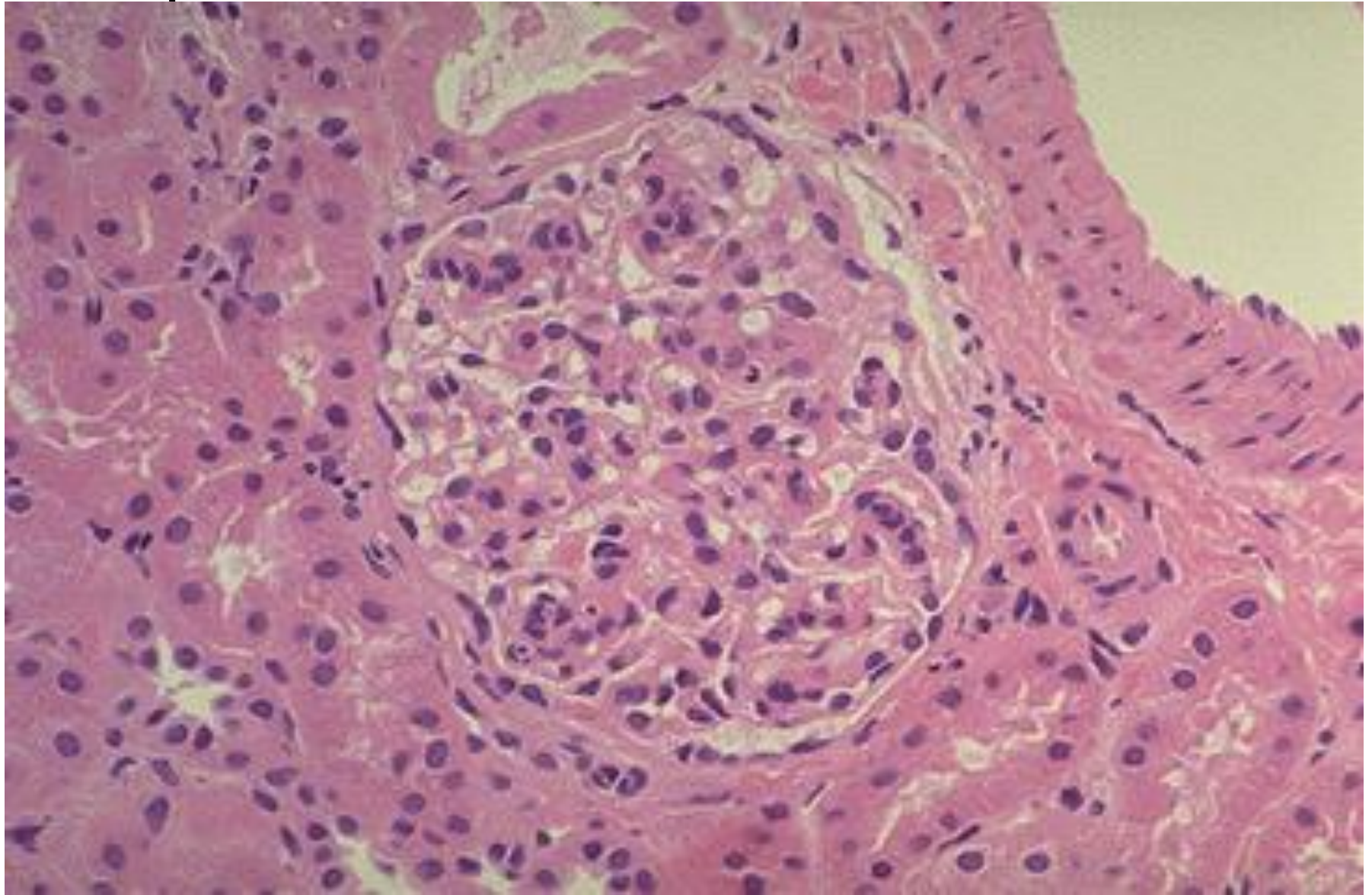
NS-MCNS



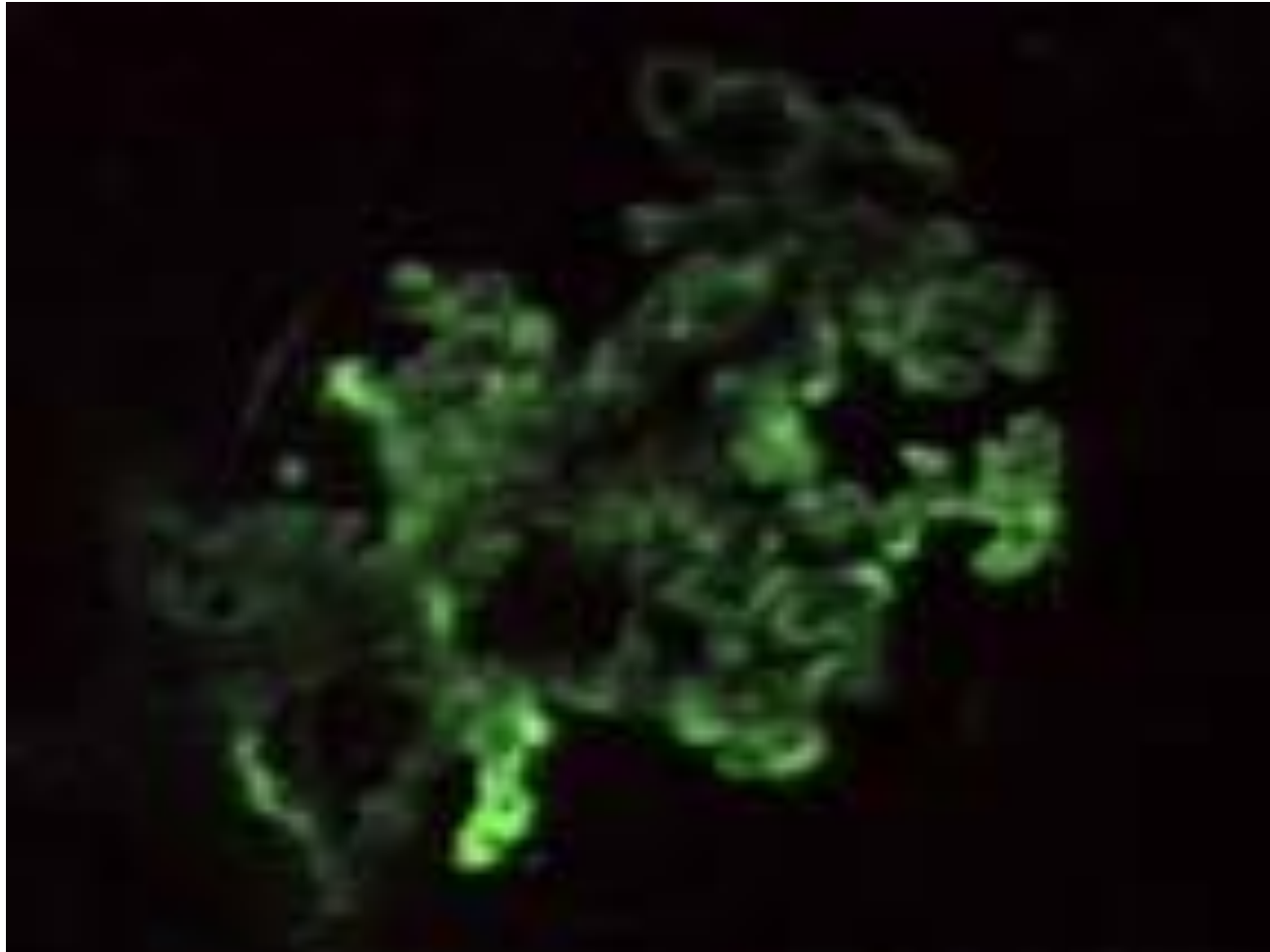
MCNS- EM



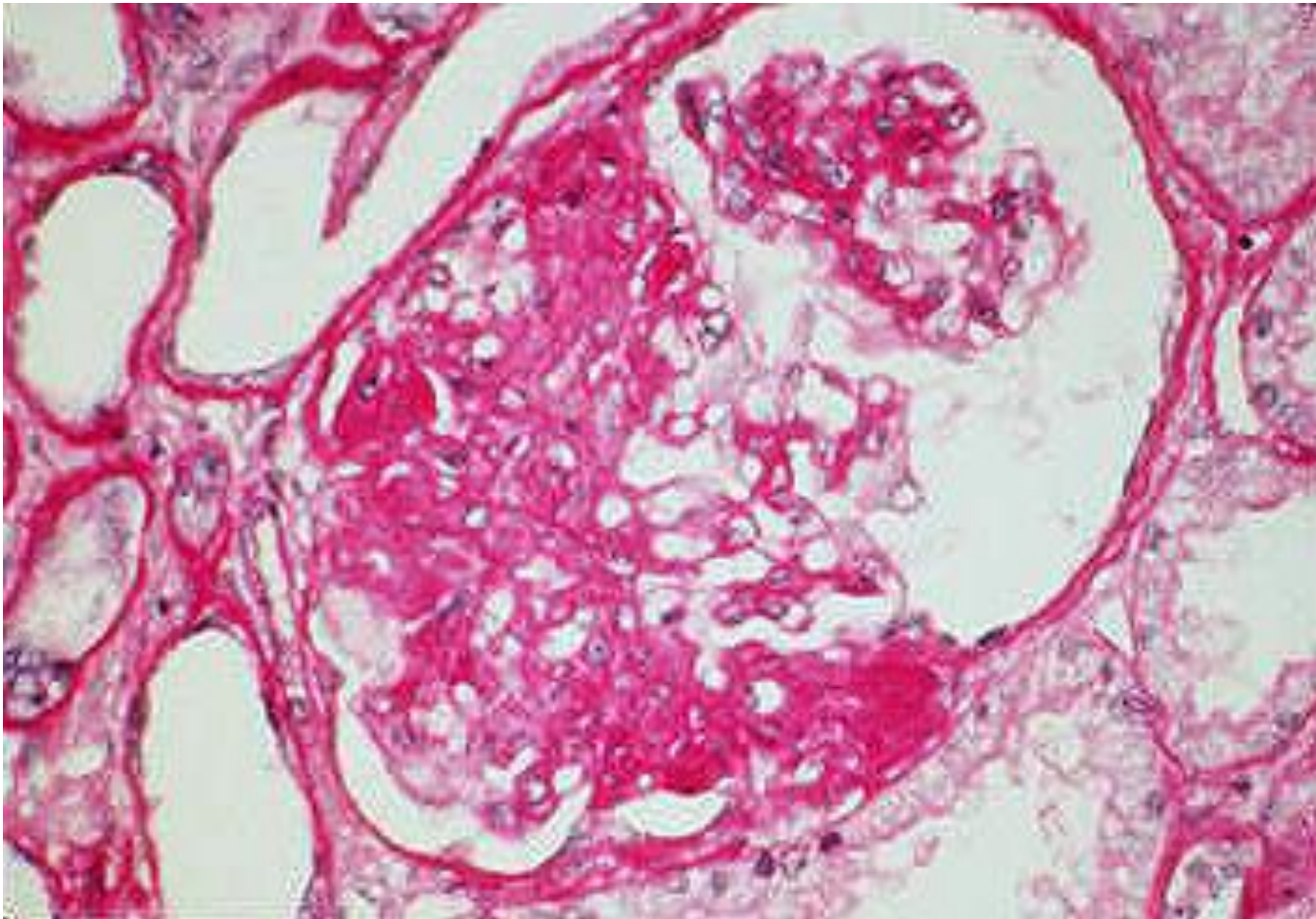
Mez PGN



Mez PGN- IF

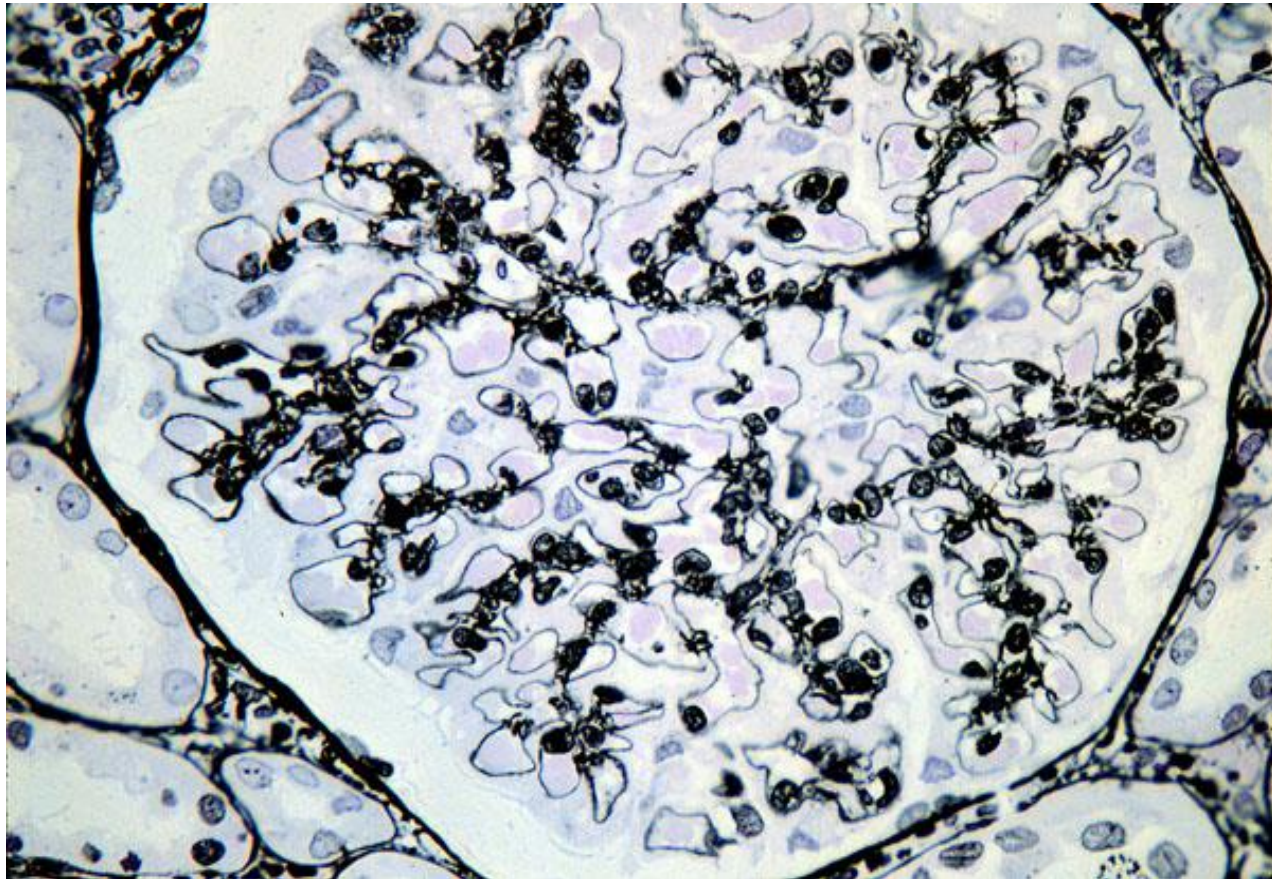


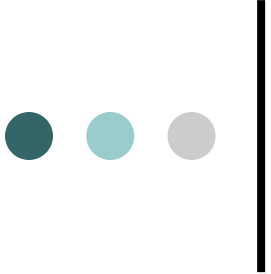
FSGS



7.02.2020

Membranöz GN





Sekonder NS

Sekonder NS şüphelenilecek hastalar:

- 8 yaşın üstünde
- hipertansif
- hematürik
- böbrek fonksiyonları bozulmuş
- döküntü-artralji gibi ekstrarenal semptomları var
- serum kompleman düzeyi düşük

Pediatric NS de MDH olasılığı

<u>Özellik</u>	<u>Olasılık %</u>
Hiçbir negatiflik yok.....	90-95
Kız.....	70
Altı yaş üstü çocuk.....	65
Tek başına hipertansiyon.	60
Post-pubertal.....	20
Tek başına hematüri.....	50
Prednizolona dirençli.....	20
Hematüri+hipertansiyon...	10
Bebek (<3ay).....	0-5

NS lu bir çocuğun başlangıç değerlendirilmesi

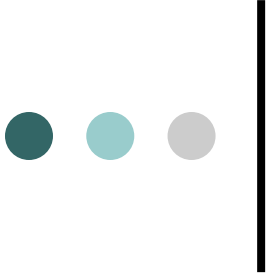
Tanısal test

Üre, Cr, Alb, TP, Chol, TG
ASO
Kompleman C3, C4, CH50
HBsAg
ANA veya anti-DNA antikor
Renal USG
Tbc deri testi
Salmonella, Brusella
Kalın damla
PY, sedim, TİT, PA Akciğer

Düşünülen durum

NS, Böbrek yetmezliği
PSAGN
MPGN, SLE, APSGN
HB-ilişkili nefrit
SLE
Renal ven trombozu
Steroidle Tbc aktivitesi riski

Sıtma
Enfeksiyonu ekarte etmek



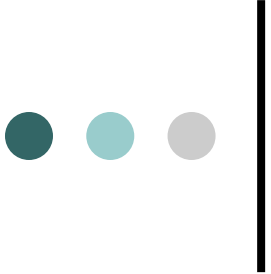
Böbrek biyopsi endikasyonları

○ Tedavi öncesi

- Yaş:1 yaşından küçük ve 8 yaşından büyükse
- Makroskopik hematüri
- Mikroskopik hematüri+devamlı hipertansiyon
- Düşük plazma C3 düzeyi
- Böbrek yetmezliği (hipovolemiye bağlanmayan)

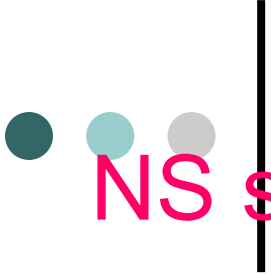
○ Tedavi sonrası

- Steroid direnci
- Sık relaps



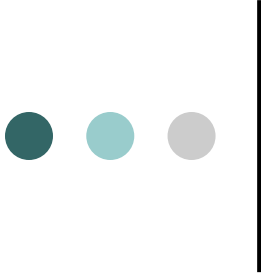
NS nedenleri

- Sekonder nedenler (8 yaş üstünde sık)
 - Diğer renal hastalıklar:
 - HÜS
 - IgA nefropati
 - anti-GBM hastalığı
 - RPGN
 - Diffüz mezenjiyal glomerüloskleroz
 - Neoplaziler (özellikle erişkinlerde)
 - Lenfoma, lösemi
 - Wilms tümörü
 - Feokromasitoma



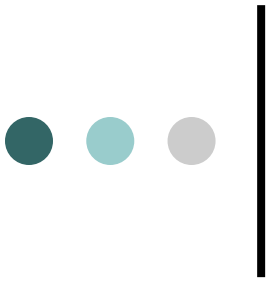
NS sekonder nedenleri (devamı)

- Enfeksiyon hastalıkları
 - Bakteriyel
 - Poststreptokokkal
 - Enfektif endokardit
 - Şant nefriti
 - Lepra, sfiliz
 - Viral : Hepatit B, HCV, CMV, EBV, Varisella, HIV
 - Protozoal: malarya, toksoplazma
 - Parazitik: şistozomiyazis, filariazis



NS sekonder nedenleri (devamı)

- **İlaçlar:** Civa, altın, penisilamin, trimetadion, mefenitoin
- **Sistemik hastalıklar:** SLE, HSP, PAN, Takayasu, dermatitis herpetiformis, sarkoidoz, Sjögren sendromu, amiloidoz, DM
- **Allerjik reaksiyonlar:** serum hastalığı, sinek sokması

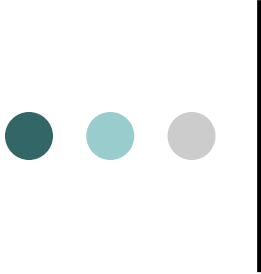


- **Ailevi hastalıklar:** Alport send. Fabry hast. Sick cell, Fin tipi nefroz.
- **Dolaşım bozuklukları:** konstriktif perikardit, konjestif kalp yetmezliği, renal ven trombozu
- **Çeşitli:** kronik renal allograft rejeksiyonu, preeklampsi, malign hipertansiyon

Sickle cell anemi



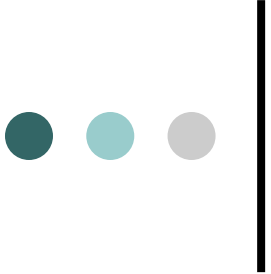




NS komplikasyonlar

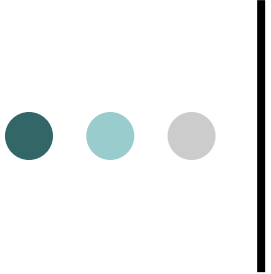
Enfeksiyonlara eğilim nedenleri:

- İdrarla immunglobulin ve properdin kaybı,
- defektif “hücre-aracılı” immunité,
- İmmunsupresif tedavi,
- malnütrisyon,
- ödem ve assit sıvısının kültür ortamı gibi etki etmesi



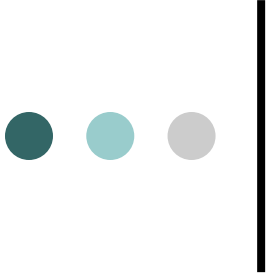
NS- Enfeksiyonlar

- Steroid tedavisi altında ateş ve fizik bulgular minimaldir. “Şüpheli olmalı”
- Spontan bakteriyel peritonit: S. pneumoniae, E.coli ve diğer Gr (–) bakteriler
- Sepsis
- Pnömoni
- Selülit
- İYE



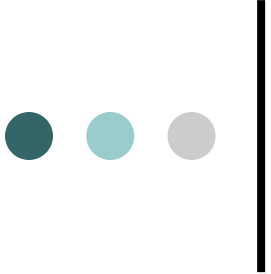
NS-Aşılar

- Polivalan pnömokok aşısı (ideali remisyonunda ve hergün steroid almıyorken vermek)
- Suçiçeği aşısı
- Varicella ile temaslıda VZIG (ilk 72 saatte)
- Suçiçeği geçiriyorsa Acyclovir
- Her yıl grip aşısı



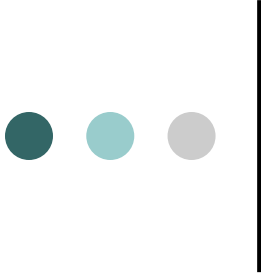
Arteriyel ve venöz tromboz

- Trombo-emboli insidansı %2-5 (erişkinlerden seyrek)
- Renal ven trombozu, pulmoner emboli, sagital sinüs trombozu, arteriyel ve venöz kateter trombozları
- Artmış fibrinojen, trombositoz, hemokonsantrasyon, relatif immobilizasyon
- Azalmış fibrinolitik faktörler (İdrarla ATIII, protein C ve S kaybı)



Tromboza önlem

- Önceden tromboembolik olay geçirmeyenlerde profilaktik antikoagulan kullanılmıyor
- Kolesterolü çok yüksek olanlarda statin ve dipridamol
- Agresif diüretik tedaviden kaçınılmalı
- Gerekmedikçe damarsal kateter kullanılmamalı



NS da görülen plazma protein değişiklikleri

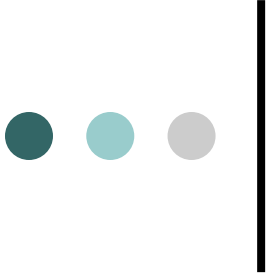
○ Düzeyi azalanlar

- Albumin
- Alfa-1 globulin
- IgG
- Koagülasyon inhibitörleri
- Transferrin, transkortin
- Tiroksin bağlayan globulin
- Vit. D bağlayan protein

○ Düzeyi artanlar

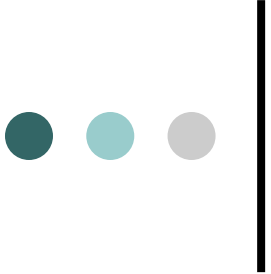
- Alfa-2 globulin
- Beta globulin
- Koagülasyon faktörleri
- Anti-fibrinolizinler
- Birçok lipoprotein





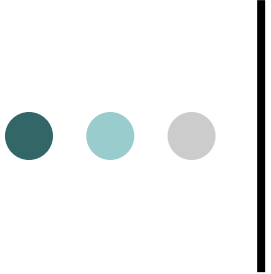
Tedavi

- Hafif ve orta ödemi olanlar ayaktan izlenir
- Sodyum alımı azaltılır (remisyona kadar)
- Hiponatremik ise su alımı da azaltılır
- Ağır semptomatik ödemi olanlar hospitalize edilmeli
- Ağır ödem ve anüride insan albumini (0.5 g/kg/12 hr) + Furosemid (1-2 mg/kg/doz)



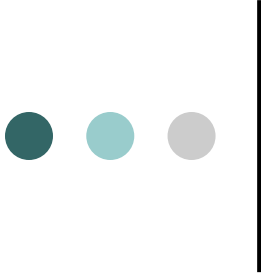
Tedavi

- 1-8 yaş arası çocuklarda renal biyopsi yapılmadan steroid başlanır
- Hematüri, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, hipokomplementemi, yaş<1 yıl veya >8 yıl ise steroid verilmeden önce böbrek biyopsi yapılır



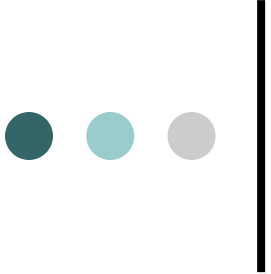
Steroid tedavisi

- Prednizolon 60 mg/m²/gün (Maksimum 80 mg/gün), 2-3 doza bölerek, 4 hafta süreyle
- Genellikle 10-15 günde remisyona girer
- Bir aylık her gün steroid tedavisinden sonra 45 mg/m²/gün aşırı sabah tek dozda
- Gün aşırı tedavi 2-3 ayda azaltılarak kesilir



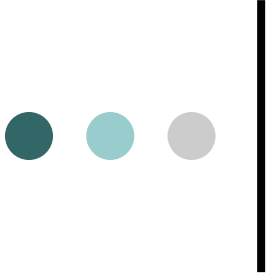
Steroid yan etkileri

- Cushingoid görünüm, stria gelişimi
- Hipertansiyon
- Katarakt
- Büyüme geriliği
- Ülser
- Osteoporoz
- Yara iyileşmesinde gecikme
- Enfeksiyonlara eğilim
- Adrenal bez supresyonu
- Hirsutizm



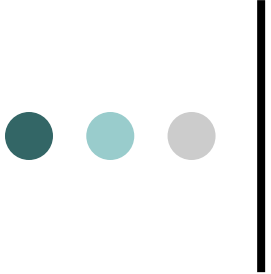
Siklofosfamid

- Sık relaps ve steroid bağımlılığında siklofosfamid remisyon süresini uzatır ve relaps sıklığını azaltır. Gün aşırı steroidle birlikte kullanılır
- **Yan etkileri:** Nötropeni, dissemine su çiçeği, hemorajik sistit, alopesi, sterilite ve ileride artmış malignite riski
- Doz: 2-3 mg/kg/24 saat, tek dozda, 8-12 hafta süreyle



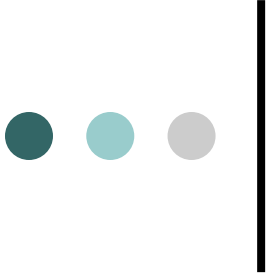
Pulse Metilprednizolon

- Yüksek doz PMP 30 mg/kg/gün (Maksimum 1 gram/gün)
- 6 doz gün aşırı, daha sonra giderek seyrekleştirilerek 18 aya tamamlanır, birlikte CP veya siklosporin A verilebilir



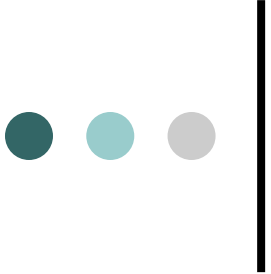
Siklosporin A

- Uzun süreli 3-6 mg/kg/gün dozunda
- Düşük doz steroidle birlikte
- Yan etkiler: Hipertansiyon, nefrotoksisite, hirsutizm, gingival hiperplazi
- İlaç kesilince proteinüri tekrar başlar



Prognoz

- Steroid cevaplı ise bir çok kez relaps geçirdikten sonra relapslar seyrekleşir
- Steroid dirençli (sıklıkla FSGS'dir) NS'da prognoz kötüdür. Son dönem böbrek yetmezliğine gider
- FSGS'li transplantlı hastaların %30-50'sinde yeni böbrekte de FSGS gelişir



Konjenital ve erken başlangıçlı nefrotik sendromlar

○ Sekonder NS ler

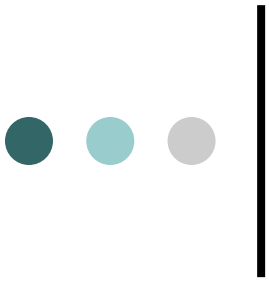
- Enfeksiyonlar: sifiliz, toksoplazma, rubella, CMV, hepatit B, HIV, malarya
- SLE

○ Malformasyon sendromları

- Denys-Drash sendromu
- CNS+Beyin anomalileri
- Diğer sendromlar

○ Primer NS

- Fin tipi CNS
- Diffüz mezenjiyal skleroz
- Diğer NS (MCNS, FSGS, Membranöz, sınıflanmayan



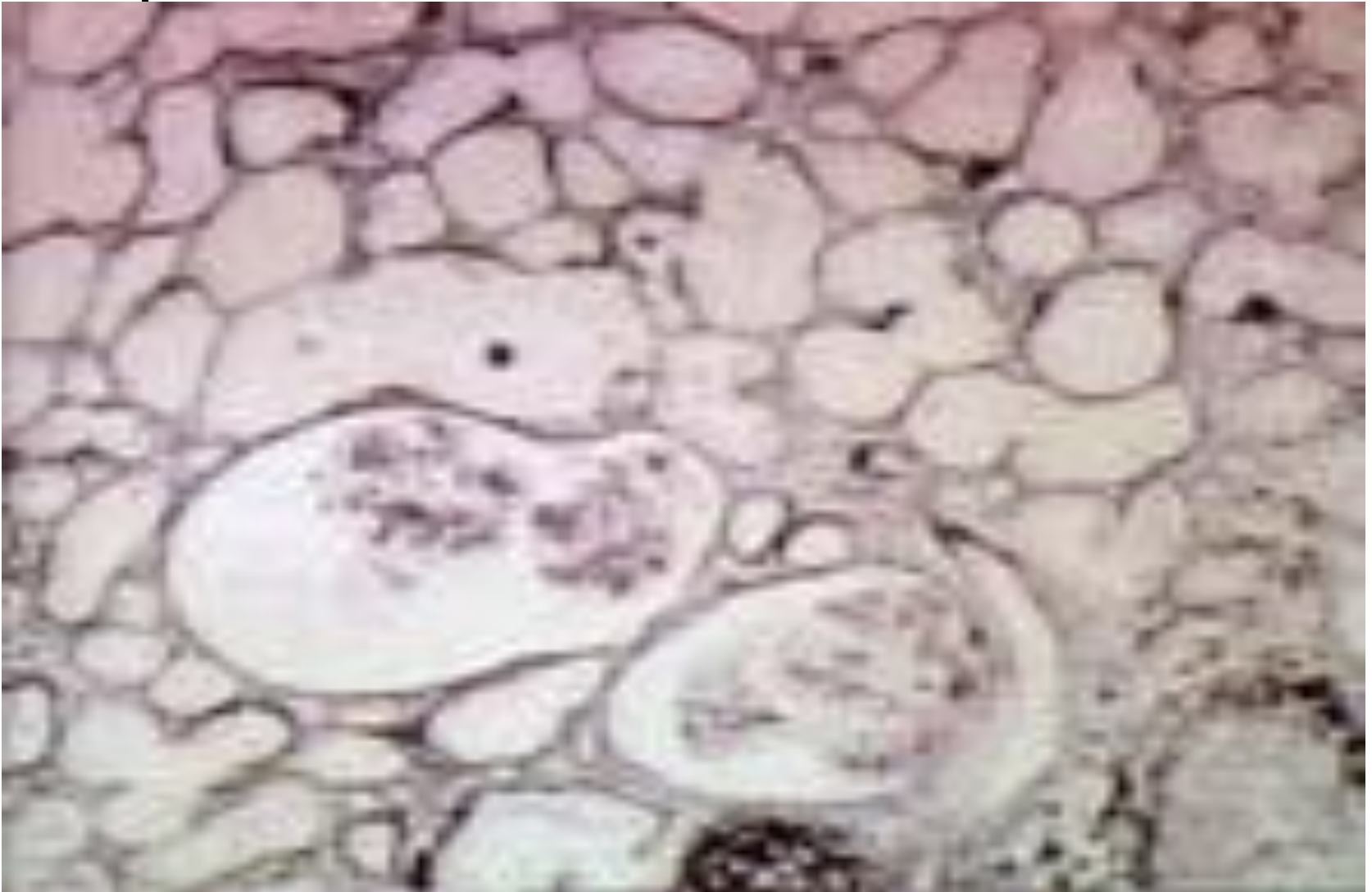
Fin tipi CNS

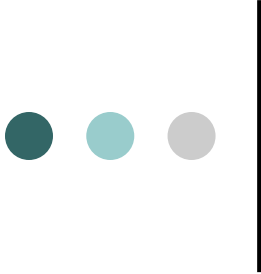
- Finlandiyada insidans 1/8200 canlı doğumda
- Hastaların %90dan fazlası ilk hafta içinde NS gelişir
- İlave bulgular
 - Geniş sütür ve fontaneller
 - Küçük burun, uzak yerleşik gözler
 - Düşük kulaklar
 - Abdominal dinstansiyon, asit, hiatal herni, umbilikal herni
 - Jeneralize ödem
 - Opistotonus pozisyonu



Diffuse edema
(anasarca)
in this 4400 gm
term infant.

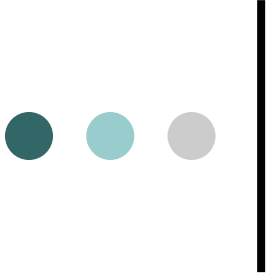
Fin Tipi NS





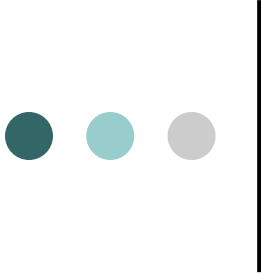
Fin tipi CNS (CNF)

- Otozomal resesif kalıtımla geçer
- CNF geni 19q13.1 kromozomuna lokalizedir ve son zamanlarda izole edilip NPHS1geni adını almıştır
- NPHS1 Nephrin adlı transmembran proteini kodlar
- Genin Finlilerde iki major mutasyonu vardır



Fin tipi CNS de prenatal tanı

- Yüksek maternal serum alfa fetoprotein düzeyi (2.5 kat)
- Amniyon sıvısında 16-20 haftada AFP de 10 kat artış+ normal kolinesteraz düzeyi+normal USG
- Kesin tanı NPHS1 gen analizi ile konur



Fin tipi NS Tedavi

- Tek küratif tedavi renal transplantasyon
- Steroid ve siklofosfamid yararsız
- Yeterli nutrisyon, ödem kontrolü, tromboz ve enfeksiyon önlenmesi
- Trasplantasyon yapılabilecek yaş ve ağırlığa ulaştırmak
- Fin tipi olmayanlarda kaptopril+endometazin
- Albumin verilmesi %20lik albumin 3-4 g/kg her gece 6-8 saat süresince+0,5 mg/kg furosemid



