

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA
SERUM VE İDRAR LEPTİN VE GHRELİN DÜZEYLERİ**

Dr.Meltem DİNLEYİCİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2007

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA
SERUM VE İDRAR LEPTİN VE GHRELİN DÜZEYLERİ**

Dr.Meltem DİNLEYİCİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Nurdan KURAL

ESKİŞEHİR
2007

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Meltem DİNLEYİCİ'ye ait “**Nefrotik sendromlu çocuklarda serum ve idrar leptin ve ghrelin düzeyleri**” adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

01 Kasım 2007

Jüri Başkanı Prof.Dr.Nurdan KURAL
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Nesrin DOĞRUEL
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Neslihan TEKİN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun tarihli Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Özcan BÖR
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarıma, tezimin hazırlanması sırasındaki emek ve katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Nurdan Kural'a teşekkür ederim.

ÖZET

Dinleyici, M. Nefrotik sendromlu çocuklarda serum ve idrar leptin, ghrelin düzeyleri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007. Nefrotik sendromda serum ve idrar leptini ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte serum ve idrar ghrelin düzeyleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada nefrotik sendromlu çocuklarda serum ve idrarda leptin ve ghrelin düzeylerinin ölçülmesi, hastalığın remisyon, relaps dönemlerinde sonuçların değerlendirilmesi, leptin ve ghrelinin hastalığın etyopatogenezinde yerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde primer idiyopatik nefrotik sendrom tanısı ile takip edilen steroid duyarlı 25 relaps, 24 remisyon döneminde olan toplam 49 hasta, kontrol grubu olarak kronik hastalığı olmayan, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 28 sağlıklı çocuk alındı. Serum ve idrar leptin düzeyi ELISA yöntemi ile, serum ve idrar ghrelin düzeyi RIA yöntemi ile çalışıldı. Nefrotik sendromlu relaps dönemindeki hasta grubunda serum leptin düzeyleri remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (1.42 ± 0.34 ng/dl ve 3.60 ± 0.70 ng/ml; $p < 0.01$, 1.42 ± 0.34 ng/ml ve 5.27 ± 4.67 ng/ml; $p < 0.001$). İdrar leptin düzeyleri relaps grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (0.40 ± 0.11 ng/ml ve 0.12 ± 0.06 ng/ml). İdiyopatik nefrotik sendromlu çocuklarda serum ghrelin düzeyleri için relaps, remisyon ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı. ($p > 0.05$). İdrar ghrelin düzeyleri relaps grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (965.0 pg/ml (93-3711) ve 679.7 pg/ml (93-3783); $p < 0.05$, 965.0 pg/ml (93-3711) ve 387.7 pg/ml (114-1214); $p < 0.001$). Remisyon grubunda kontrol grubuna göre idrar ghrelin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı (679.7 pg/ml (93-3783) ve 387.7 pg/ml (114-1214); $p < 0.01$). Relaps dönemindeki hasta grubunda, serum leptin düzeyleri ile serum albümin düzeyi arasında pozitif korelasyon ($r = 0.440$, $p < 0.05$), serum trigliserit düzeyleri ile negatif korelasyon bulundu ($r = 0.439$, $p < 0.05$). Relaps hasta grubunda idrar leptin düzeyleri ve idrar ghrelin düzeyleri ile proteinüri şiddeti arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r = 0.719$, $p < 0.001$; $r = 0.637$, $p < 0.01$). Sonuç olarak leptinin hastalığın patofizyolojisinde rol aldığı; proteinüri, hipoproteinemi ve hiperlipidemi ile ilişkili olduğu; nefrotik sendromlu çocuklarda artmış idrarla atılımın mevcut patoloji sonucu olabileceği, normal serum ghrelin düzeylerini ise bilinmeyen bir mekanizma ile kompanse edildiği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: çocuk, ghrelin, leptin, nefrotik sendrom.

ABSTRACT

Dinleyici, M. Serum and urinary leptin and ghrelin in children with nephrotic syndrome. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskisehir, 2007. To the best of our literature knowledge, while limited reports were published about serum and urinary leptin levels in patients with nephrotic syndrome, serum and urinary ghrelin levels were not reported. The aim of this study was to evaluate serum and urinary leptin and ghrelin levels in children with primary idiopathic nephrotic syndrome, to compare these results between patients during relapse and remission phase and also to evaluate the possible role of leptin and ghrelin in pathogenesis of nephrotic syndrome. Fourty-nine children with primary idiopathic nephrotic syndrome (25 children with relapse, 24 children in remission) which were followed-up in Pediatric Nephrology Unit, Eskisehir Osmangazi Univeristy Faculty of Medicine, enrolled. 28 age-sex matched healthy children served as controls. Serum and urinary leptin levels were determined with immunoenzymatic ELISA, serum and urinary ghrelin levels were determined by RIA method. Serum leptin levels were significantly lower in children with nephrotic syndrome during relaps phase than the children with nephrotic syndrome during remission and also controls (1.42 ± 0.34 ng/dl and 3.60 ± 0.70 ng/ml; $p < 0.01$, 1.42 ± 0.34 ng/ml and 5.27 ± 4.67 ng/ml; $p < 0.001$, consecutively). Urinary leptin excretions were significantly higher in relapse group than the controls (0.40 ± 0.11 ng/ml and 0.12 ± 0.06 ng/ml, $p < 0.01$). Serum ghrelin levels were similar between relapse, remission and control groups ($p > 0.05$). Urinary ghrelin excretion were significantly higher in relapse group then remission group and controls (965.0 pg/ml (93-3711) and 679.7 pg/ml (93-3783); $p < 0.05$, 965.0 pg/ml (93-3711) and 387.7 pg/ml (114-1214); $p < 0.001$). Urinary ghrelin levels were also significantly higher in remission group than the controls (679.7 pg/ml (93-3783) and 387.7 pg/ml (114-1214); $p < 0.01$). Serum leptin levels were positively correlated with serum albumin levels ($r = 0.440$, $p < 0.05$), and also negatively correlated with serum triglyceride levels during relapse phase in children with nephrotic syndrome. Urinary leptin levels and urinary ghrelin levels were positively correlated with proteinuria in relapse group. In conclusion, we suggested that leptin might have a role in pathophysiology of nephrotic syndrome, and also associated with proteinuria, hypoproteinemia and hyperlipidemia; the significant urinary loss of ghrelin in children with nephroic syndrome is possibly due to underlying pathophysiological changes and normal serum ghrelin levels could be associated with unknown compensation mechanism

Key words: children, ghrelin, leptin, nephrotic syndrome.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Nefrotik Sendromda Epidemiyoloji	4
2.2 Nefrotik Sendromda Terminoloji	4
2.3. Minimal Lezyonlu NS'da Etyopatogenez	5
2.3.1. Etyopatogeneizde rol alan faktörler	5
2.4. Patogenez ve Patofizyoloji	7
2.4.1. Primer glomeruler defekt	7
2.4.2 Dolaşan geçirgenlik faktörü ve inhibitörleri	8
2.4.3. Nefrotik sendrom için immunolojik mekanizmalar	9
2.5. Nefrotik Sendromda Ödem Patogenezi	9
2.6. Nefrotik Sendromda Proteinüri Patogenezi	10
2.7. Nefrotik Sendromda Hiperlipidemi Patogenezi	11
2.8. Nefrotik Sendromda Bulgular	12
2.8.1. Ödem	12
2.8.2. Proteinüri	12
2.8.3. Serum proteinlerinde azalma	12
2.8.4. Renal Fonksiyonlar	13
2.8.5. Elektrolit bozuklukları	13
2.8.6. İdrar Sedimenti	14
2.8.7. Hiperlipidemi	14
2.9. Nefrotik Sendrom Komplikasyonları	14

2.10. Nefrotik Sendromda Böbrek Biyopsisi	15
2.11. Nefrotik Sendromda Tedavi Seçenekleri	16
2.11.1. Spesifik Tedavi	16
2.12.2. Nefrotik Sendromda Destek Tedavisi	18
2.13. Nefrotik Sendromda Prognoz	18
2.14. Leptin	18
2.15. Ghrelin	20
2.16. Renal Hastalıklarda Leptin Ve Ghrelin	24
2.17. Nefrotik Sendrom Ve Leptin	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

Apo A	Apolipoprotein A
Apo B	Apolipoprotein B
C	Kompleman
CRP	C-reaktif protein
FSGS	Fokal segmental glomeruloskleroz
GFR	Glomerüler filtrasyon oranı
GHS-R	Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör
GN	Glomerülonefrit
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	İnsan lökosit antijeni
HMG-CoA	3-hidroksi-3 metilglutaril-koenzim A
Ig	İmmunglobulin
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP-3	İnsülin benzeri büyüme hormonu faktörü bağlayıcı protein-3
IL-1b	İnterlökin-1b
IL-6	İnterlökin-6
ISKDC	International Study of Kidney Disease in Children
kDa	Kilo dalton
KRY	Kronik renal yetmezlik
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein (a)
MGN	Membranöz glomerülonefrit
MLNS	Minimal lezyonlu nefrotik sendrom
mRNA	Mitokondriyal ribonükleik asid
NS	Nefrotik sendrom
NPY	Nöropeptid Y
OB-R	Leptin reseptörü
PAI-1	Plasminojen aktivatör inhibitörü-1
SCD-1	Stearoyl-CoA desatüraz-1
sIL-2R	Soluble interlökin-2 reseptör
SIRS	Soluble immun response supressor

SOBR	Soluble leptin reseptör
STAT	Sinyal transdüksiyon aktivite transkripsiyon
TG	Trigliserid
TGF- β	Tissue growth factor- β
Th	T-helper
TK	Total kolesterol
TNF- α	Tümör nekrozis faktör- alfa
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Nefrotik sendrom patogenezinde rol oynayan genler	8
Şekil 2.2. Leptin ve ghrelinin enerji dengesi ve inflamasyondaki etkisi	23
Şekil 2.3. Leptin ve ghrelinin inflamasyon sürecindeki etkileri	24
Şekil 4.1. Çalışma gruplarında proteinüri şiddetlerinin karşılaştırılması	35
Şekil 4.2. Çalışma gruplarında serum total protein, albumin düzeyleri karşılaştırılması	36
Şekil 4.3. Çalışma gruplarının lipid ve lipoproteinlerinin karşılaştırılması	38
Şekil 4.5. Çalışma gruplarında serum leptin düzeyleri	40
Şekil 4.6. Çalışma gruplarında idrar leptin düzeyleri	41
Şekil 4.7. Çalışma gruplarında serum ghrelin düzeyleri karşılaştırması	42
Şekil 4.8. Çalışma gruplarında idrar ghrelin düzeyleri karşılaştırması	42
Şekil 4.9. Relaps grubunda serum leptin-serum albümin düzeyi korelasyonu	43
Şekil 4.10. Relaps grubunda serum leptin-serum trigliserit düzeyi ilişkisi	44
Şekil 4.11. Relaps grubunda serum albümin-serum trigliserit düzeyi ilişkisi	44
Şekil 4. 12. Relaps grubunda idrar leptin düzeyi-proteinüri ilişkisi	45
Şekil 4.13. Relaps grubunda idrar ghrelin düzeyi-proteinüri ilişkisi	46

TABLolar

Tablo 2.1. Çocukluk çağı nefrotik sendrom nedenleri	3
Tablo 2.2. Nefrotik sendromda protein kayıpları ve sonuçları	13
Tablo 2.3. Biyopsi endikasyonları	16
Tablo 2.4. Türk Çocuk Nefroloji Derneği Tedavi Şeması	17
Tablo 2.5. Yağ dokusundan leptin üretimini arttıran ve azaltan faktörler	19
Tablo 2.6. Leptinin insan ve diğer memelilerdeki fonksiyonları	20
Tablo 2.7. Ghrelinin insan ve diğer memelilerdeki etkileri	22
Tablo 3.1. Çalışma grubundaki çocukların yaş ve antropometrik ölçümleri	32
Tablo 4.1. Çalışma gruplarında serum total protein, albumin düzeyleri ve proteinüri şiddetleri	35
Tablo 4.2. Çalışma gruplarında lipid ve lipoprotein düzeyleri	38
Tablo 4.3. Çalışma gruplarında sedimentasyon hızı ve fibrinojen düzeyleri	39
Tablo 4.4. Çalışma gruplarında serum ve idrar leptin düzeyleri	40
Tablo 4.5. Çalışma gruplarında serum ve idrar ghrelin düzeyleri	41

1. GİRİŞ

Nefrotik sendrom (NS); masif proteinüri (protein idrarda 40 mg/m²/saat'in üzerinde veya idrar protein kreatinin oranının 200 mg/mmol'ün üzerinde olması), hipoproteinemi (hipoalbuminemi 2.5 g/L'nin altında olması) ve ödem ile karakterize, hipertrigliseridemi ve hiperkolesteroleminin eşlik ettiği bir hastalıktır. Çocukluk çağında en sık idiyopatik NS görülmekle birlikte birçok hastalığın seyri sırasında veya birçok nedenle NS ortaya çıkabilmektedir. 2-6 yaş arasında, en sık görülen ve ışık mikroskopisinde glomerüllerde minimal değişikliklerle karakterize minimal lezyonlu nefrotik sendrom (MLNS), steroide yanıtı bir hastalıktır. Hastalığın fizyopatolojisi henüz net olarak bilinmemektedir. MLNS'lu hastaların renal biyopsi örneklerinde spesifik bir immün deposit görülmemesine rağmen, hastalığın etyopatolojisinde immün sistemin önemli rol oynadığı bilinmektedir (1-4).

Leptin sitokin ailesinin bir üyesi ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur (5-6). Leptinin vücuttaki başlıca rolü hipotalamus üzerine negatif feedback ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemektir (7). Ayrıca leptinin reproduktif fonksiyon, glukoz homeostazisi, insülin sensitivitesinin düzenlenmesi gibi metabolik, endokrin fonksiyonları olduğu ve immünite, inflamasyon, hematopoez, anjiyogenez, yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde de regülatör rol oynadığı gösterilmiştir (8-9).

Plazmadan temizlenen leptinin yaklaşık % 80'i böbrekle atılmakta ve bu işlem glomerüler filtrasyon ile olmaktadır Çocuklarda idrar leptin değerinin serum leptini yerine kullanılabileceği gösterilmiştir (10). Serum leptin seviyesinin kronik renal hasarın derecesine göre glomerüler filtrasyon oranı (GFR) ile negatif korele olduğu bildirilmiştir (11-12). Son yıllarda serum leptin düzeylerinin C-reaktif protein (CRP) düzeyleri gibi hastalık aktivitesinin göstergesi olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (13). Leptinin podositler üzerindeki etkisi henüz net değildir. Leptin, mezengial hücrelerde tip 1 kollagen, endotelial hücrelerde glomerüler matrikste depolanmaya neden olan tip 4 kollagen sentezini uyararak glomeruloskleroza ve proteinüriye neden olur. Leptinin glomerüler skleroz ve proteinüri ile ilişkili olması, üriner leptin atılımının renal protein kaybı ile giden hastalıklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Proliferatif renal hastalıklarda leptinin ilerleyici zedelenmeye katkıda bulunduğu hipotezi ilgi çeken bir düşüncedir (14-15).

Ghrelin 28 aminoasitlik bir peptiddir ve ağırlıklı olarak mideden üretilen, moleküler ağırlığı 3.2 kilo dalton (kDa) ağırlığında olan, tanımlanan ilk endojen büyüme hormonu salgılatıcısıdır. Büyüme hormonu salgılatıcı etkisinin yanında besin alımının düzenlenmesi, kardiyovasküler sistem, kanser hücrelerinin büyümesi üzerine de etkileri saptanmıştır (16-17). Son yıllarda çalışmalarda ghrelinin proinflamatuvar sitokinler, interlökin-1b (IL-1b), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- alfa (TNF- α) mitokondriyal ribonükleik asid (mRNA) ve protein ekspresyonu üzerine inhibitör etkisi saptanmıştır. Ghrelin aynı zamanda leptin tarafından uyarılan mononükleer ve T hücreleri aracılığıyla ortaya çıkan proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu inhibe eder. Leptin ve ghrelin inflamasyon sürecinde de beslenme üzerindeki etkileri gibi antagonistik etki göstermektedir (18-19). Ghrelin ile ilgili olarak çocuk böbrek hastalarında kısıtlı bilgi mevcuttur; son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda plazma ghrelin seviyelerinin 3 kat arttığı bildirilmiştir (20).

Leptin ve ghrelin ile ilgili nefroloji alanında yapılan çalışmalar sıklıkla son dönem böbrek yetmezliklerindeki anoreksinin ya da obezitedeki renal patolojilerin araştırılmasına yönelik yapılmıştır (10,20). Literatür incelendiğinde kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği patogenezinde gerek lipid metabolizmasının gerekse leptinin rolü ile ilgili yayınlar gözlenmiştir (21-22). Leptin ile lipid metabolizması arasındaki ilişki bilinmektedir. NS'lu hastalarda lipid metabolizmasındaki bozukların nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Serum albümin düzeylerindeki düşüş ile serum kolesterol düzeylerindeki yükseklik arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Ancak remisyona giren hastalarda hiperlipideminin devam ediyor olması, dislipidemi patogenezinde başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir (23). Hiperlipidemi oksidatif stress aracılığıyla glomerulosklerozu arttırmaktadır (21).

Nefrotik sendromda serum ve idrar leptini ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte serum ve idrar ghrelin düzeyleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır (24-30). Bu nedenle NS'lu çocuklarda serum ve idrar ghrelin düzeylerinin ölçülmesi, leptin sonuçları ile karşılaştırılması ve hastalığın remisyon, relaps dönemlerinde sonuçların değerlendirilmesi düşünülmüş, hastalığın etyopatogenezinde yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Nefrotik sendrom; masif proteinüri (protein idrarda 40 mg/m²/saat'in üzerinde veya idrar protein kreatinin oranının 200 mg/mmol'ün üzerinde olması), hipoproteinemi (hipoalbuminemi 2.5 g/L'nin altında olması) ve ödem ile karakterize hipertrigliseridemi ve hiperkolesteroleminin eşlik ettiği bir hastalıktır (1-4). Çocukluk çağında en sık primer NS görülmekle birlikte birçok hastalığın seyiri sırasında veya birçok nedenle NS ortaya çıkabilmektedir (1).

Primer NS'da, böbreklerde histolojik olarak minimal lezyonlu değişiklik (MLNS), fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) veya diffüz mezangiyal proliferatif glomerülonefrit (GN) saptanabilir (3). Membranöz glomerülonefrit (MGN) çocuklarda nadirdir (1). En sık görülen form ışık mikroskopisinde glomerüllerde minimal değişikliklerle karakterize MLNS'dur (2). (Tablo 2.1). Histolojik özelliklerinden bağımsız olarak, primer NS'lu hastalar steroid tedavisine yanıtlarına göre; tedavi ile proteinürinin hızla kaybolduğu steroide duyarlı ve remisyona girmeyen steroide dirençli hastalar olarak iki gruba ayrılmaktadır (3).

Tablo 2.1. Çocukluk çağı nefrotik sendrom nedenleri (1, 3, 4, 32-34)

<p>PRİMER NEFROTİK SENDROMLAR Minimal lezyonlu nefrotik sendrom Fokal glomeruloskleroz Diffüz mezangioproliferatif GN Membranoproliferatif GN</p> <p>SEKONDER NEFROTİK SENDROMLAR Böbrek hastalıkları Hemolitik üremik sendrom Antiglomerüler bazal membran hastalığı Hızlı ilerleyen glomerülonefrit Difüz mesanjiyal skleroz</p> <p>Enfeksiyon hastalıkları Bakteriyel (poststreptokoksik, enfektif endokardit, şant nefriti, lepra, sifiliz) Viral (hepatit B, sitomegalovirüs, Ebstein Barr, varisella, AIDS) Protozoal (şistosomiyazis, filaryazis)</p> <p>Neoplastik hastalıklar Lenfoma, Lösemi, Wilms tümörü</p>	<p>İlaçlar Penisilin, Altın, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, Pamhidronat, İnterferon, Bakır, Eroin, Lityum</p> <p>İmmunolojik ve allerjik hastalıklar Serum hastalığı Arı sokması Besin allerjisi</p> <p>Kalıtsal hastalıklar Alport sendromu Fabry hastalığı Tırnak patella sendromu Orak hücreli anemi Fin tipi nefropati</p> <p>Sistemik hastalıklar Sistemik lupus eritematozus Henoch schönlein purpurası Poliarteritis nodoza Takayasu sendromu Sarkodiyozis Amiolidozis Diabetes mellitus Sjögren sendromu</p>
---	--

2.1. Nefrotik Sendromda Epidemiyoloji

Primer idiyopatik NS insidansı 100.000'de 2-7, prevalansı yaklaşık 100.000'de 16 olarak saptanmıştır (1). Çocukluk çağı NS'nun % 90'ını idiyopatik NS oluşturmakta ve bu grupta; MLNS % 85, FSGS %10, mezengiyal proliferasyon %5 oranında görülmekte olup kalan %10'unu ise membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefrit formları oluşturmaktadır (4, 31). NS'un histolojik sınıflandırılması toplumdan topluma değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde MLNS sık görülürken, Asya ve Afrika'da FSGS oranı yüksektir. Sistemik lupus eritematozus, Henoch-Schönlein purpurası, amiloidoz, AIDS, Parvovirus, Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonları gibi altta yatan hastalığa bağlı NS oranı %5'den azdır (1, 3, 4, 32-34).

Nefrotik sendromda çevresel ve genetik faktörler, ırksal ve coğrafi dağılımı etkilemektedir (35). İngiltere'de yapılan bir çalışmada NS'un Asya kökenlilerde Avrupalı çocuklara göre altı kez daha fazla olduğu; Hindistan, Japonya, Güneybatı Asya ve Macaristan'da daha sık olduğu, Afrika'da daha nadir olduğu bildirilmiştir (36). Etnik köken, histopatolojik tip ve immunsupresif tedaviye olan yanıtı etkiler (1). Hispaniklerde ve siyah hastalarda beyaz hastalara oranla streoide yanıtı daha yüksek oranda saptanmıştır (37).

MLNS'lu hastaların büyük kısmı iki ile altı yaş arasındadır (38). MLNS'lu hastaların % 70'i beş yaşının altında iken, adölesan NS'lu hastaların % 20-30'u MLNS'dur (1). MLNS erkek çocuklarında (2:1 oranında) daha sık görülürken, FSGS kızlarda daha siktir. MLNS'un on yaşından sonra her iki cinste görülme sıklığı eşittir (39). Yaşamın ilk yılında ortaya çıkan NS, konjenital NS (doğum ile üç ay arası) ve infantil NS (üç ile oniki ay arası) olup, etyoloji genetik hastalıklar ve konjenital enfeksiyonlar ile ilişkili ortaya çıkmaktadır (1).

2.2. Nefrotik Sendromda Terminoloji (3)

Remisyon: Üç gün üstüste idrarda proteinin negatif veya eser bulunması; veya idrar proteininin $4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ 'den az olması veya idrar protein kreatinin oranının 0.2'nin altında olması.

Relaps: Daha önce remisyonda olan hastanın, idrarında üç gün arka arkaya $>(3+)$ protein çıkması veya idrar proteininin $40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ veya $1 \text{ gr/m}^2/\text{gün}$ 'den fazla bulunması veya idrar protein kreatinin oranının 2'den fazla olması.

Sık relaps: Başlangıçta remisyona girmiş olan hastada, ilk altı aylık izlemde en az iki relaps gözlenmesi veya herhangi bir oniki aylık izlemde en az dört relaps gözlenmesi.

Steroid bağımlı: Steroide yanıt alınan ve proteinürisi kaybolan bir hastada, steroid dozu azaltılırken proteinürinin yeniden ortaya çıkması veya remisyona girdikten sonra steroid kesilmesini takip eden iki hafta içinde relaps gözlenmesi ve bu durumun iki kez tekrarlanması durumu.

Steroid dirençli: Dört haftalık düzenli (bazı merkezler bu süreyi altı hafta olarak kabul etmektedir) ve tam doz (2 mg/kg/gün, veya 60 mg/m²/gün) steroid kullanımına karşın remisyona girmemesi durumu.

Nefrotik sendrom *International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)* tarafından steroid tedavisi yanıtına göre steroide duyarlı, steroide dirençli ve steroid bağımlı olmak üzere üç başlık altında incelenir (3, 40).

2.3. Minimal Lezyonlu NS'da Etyopatogenez

Minimal lezyonlu nefrotik sendromun etyolojisi tam olarak net değildir. MLNS'un, dolaşımdaki lenfokinlerin renal filtrasyon bariyerlerine toksik etkisiyle oluşan immunolojik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Aşılanmadan sonra ortaya çıkabilmesi, bazen kızamık gibi anejizan bir hastalıkla nefrotik bulguların düzelmesi, hastalarda atopi sıklığı ve kortikosteroidlere iyi yanıt alınması immunolojik bir patogenezi düşündürmektedir. Bu hastalarda hücresel bağışıklık sisteminde bozukluk saptanmıştır. Kronik protein artmış yükü sonucunda böbreklerde inflamatuvar ve oksidatif döngü uyarılmaktadır (41). Anormal yapıdaki T hücrelerinin salgıladığı lenfokinlerin bazal membran geçirgenliğini arttırarak proteinüriye yol açtığı öne sürülmektedir. MLNS'lu hastalarda streptokoklara karşı antikor gelişimi yeterli olmamakta ve bu bozukluk remisyon döneminde de sürmektedir (34).

2.3.1. Etyopatogeneizde rol alan faktörler:

Genetik: MLNS'un genetik geçişi tarif edilmemiştir, fakat bazı ailelerde birden fazla MLNS olgusu olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda saptanan diğer bir özellik insan lökosit antijeni (HLA) B-12, HLA-DR7 ve HLA-DR2 doku tipi sıklığıdır (1,34).

İmmunoloji: Minimal lezyonlu NS patogenezinde değişik immunolojik bozukluklar rol oynamaktadır:

Lenfosit fonksiyon bozuklukları

Minimal lezyonlu nefrotik sendromun hastaların renal biyopsi örneklerinde spesifik bir immün deposit görülmemesine rağmen, hastalığın etyopatolojisinde immün sistemin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Shalhoub ve ark. (42) MLNS'un T hücre fonksiyon bozukluğu ile ilgili bir hastalık olduğunu bildirmiştir. Proteinürinin patogenezinin glomerül bazal membranına "toksik etkili" bir kimyasal mediator ile açıklamış ve bu mediatörün T hücre fonksiyonlarının bozulması sonucunda ortaya çıktığını öne sürmüştür (42, 43). Son yıllarda MLNS'daki immunosupresyondan sorumlu tutulan özel bir lenfokin tanımlanmıştır. *Soluble immun response supressor* (SIRS) adı verilen bu madde aktive olmuş supressor T hücrelerinden salgılanmakta olup, MLNS'lu hastaların idrarında relaps sırasında gösterilmiş ve steroid tedavisinden sonra vücut sıvılarından kaybolduğu bildirilmiştir (44-46). Frank ve ark. (47) MLNS'da CD-8(+) T hücrelerinde artış olduğu göstermiştir. Başka bir çalışmada relaps döneminde dolaşımdaki lenfositlerin apoptozis oranının arttığı gösterilmiştir (48). MLNS'lu hastalarda mitojenlerle uyarılan periferik kan mononükleer hücrelerinden sitokin salınımında artış olduğu saptanmıştır. Çeşitli sitokinlerin anormal salgılanması sonucunda lenfosit sayı ve fonksiyonunda bozukluklar olabileceği de ileri sürülmüştür (49).

Humoral immünite ve anormal immunoglobulin sentezi

İdiyopatik NS'da relaps sırasında serum immunoglobulin (Ig) G düzeyi düşük, IgA düzeyi düşük veya normal, IgM düzeyi ise yüksek veya normal bulunmuştur (42, 50-51). MLNS'da IgG düzeyi düşüklüğünü sadece idrarla olan protein kaybı ile açıklamak mümkün değildir. Ayrıca birlikte uzun süreli remisyonda da IgG düzeyi normale göre hafif düşük kalmaktadır (52). MLNS'lu hastalarda serum kompleman düzeylerini normal bulan çalışmalar olduğu gibi relaps sırasında kompleman (C), C3 ve C4'ün yükseldiğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (50, 53, 54). NS'lu hastalarda, kompleman aktivasyonunun alternan yoldaki faktörlerinden B ve D düşük bulunmuştur ve bu düşüş idrarla olan kayıplar ile ilgilidir (55, 56). Yapılan bir çalışmada serum antioksidan sistemin nefrotik hastalarda azaldığı saptanmıştır. NS'da

steroid duyarlı ve steroid dirençli her iki grup hastada TNF- α düzeylerinde belirgin yükselme olduğu gösterilmiştir. NS'lu hastalarda TNF- α düzeyleri ile birlikte yükselmiş IL-2, soluble interlökin-2 reseptör (sIL-2R) düzeyleri bulunmuş ve hastalarda T-helper (Th)-1 yolunun patogeneizde etkili olduğu düşünülmüştür. NS'lu hastalarda Th1/Th2 oranının tedavinin takibinde etkili bir parametre olarak kullanılabilceği öne sürülmektedir (57).

HLA sistemi ile ilişki

Değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda, MLNS'lu hastalarda HLA-B12 ve HLA-DR7 sıklığından söz edilmektedir (58-60). Ülkemizde de Mir ve ark. (61), steroide duyarlı NS ile HLA-DR7, HLA-DR3 ve HLA-BW73 antijenleri arasında ilişki saptamışlardır.

Erken aşırı duyarlılık

Bazı çalışmalarda MLNS'lu hastalarda pozitif deri testleri, atopik semptomlar ve yüksek serum IgE konsantrasyonlarının olduğu bildirilmiştir. Astım bronşiale, allerjik rinit, cilt allerjilerinin normal topluma göre çok daha sık eşlik ettiği gözlenmiştir (49, 62, 63).

2.4. Patogenez ve Patofizyoloji

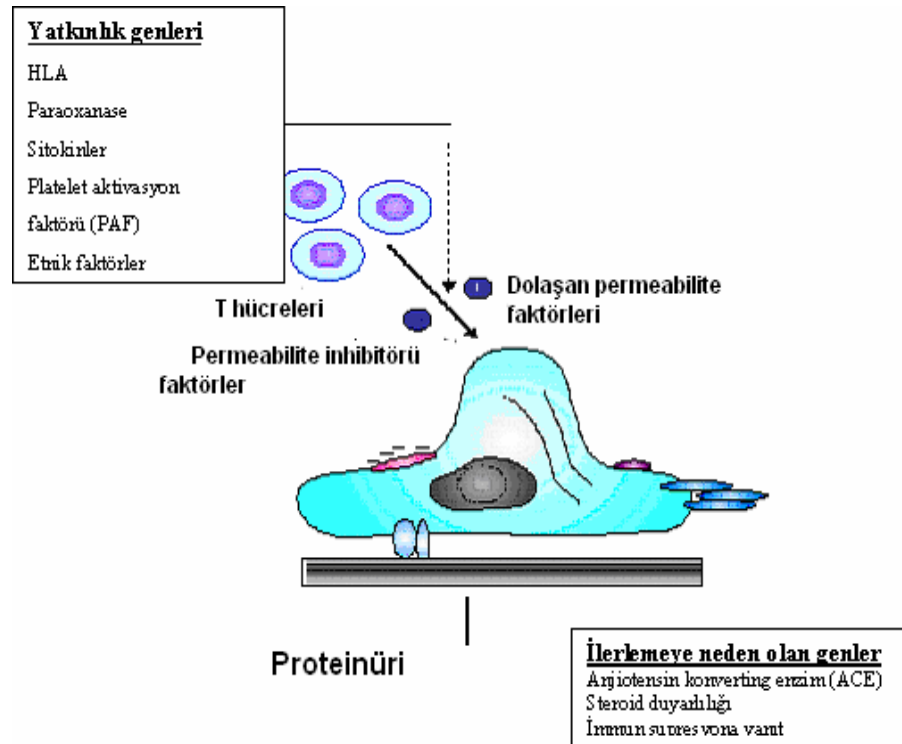
2.4.1. Primer glomeruler defekt

Glomerüler kapiller duvar seçici geçirgen üç yapısal elementten oluşmaktadır; fenestre ile ayrılan endotelial hücreler, matriks proteinlerinden oluşan bazal membran, birbirlerine temas ile yarık şeklinde yapılar oluşturan özelleşmiş epitelyal hücreler (podositler). NS'da glomerüllerde büyük oranda değişim olur ve çok yakın olan podositler birleşmiş izlenimi verir, elektron mikroskobunda ayaksı şekildeki morfoloji düzleşmiş olarak görülür (podosit disfonksiyonu). Deneysel çalışmalarda IL-3 ve IL-4 uygulaması ile podositlerde protein geçirgenliğinde değişim, iyon transportunda ve lizozomal enzim aktivitesinde bozukluklar gösterilmiştir. Ayrıca TNF- α , IL-1 uygulaması ile nefrin ekspresyonu gözlenmiştir. IL-4 aşırı üreten fare deneklerde proteinüri ile seyreden fokal segmental glomeruloskleroz benzeri değişiklikler gözlenmiştir. MLNS'lu çocuklarda immun sistemde sitokin dengelerini düzenleyen bölümde meydana gelen değişikliklerin etkili olduğu ve bu durumun hastalığın inflamatuvar bir bozukluk olduğunu desteklediği gösterilmiştir (41). Sitokin

imbalansı sonucunda oluşan podosit disfonksiyonu ile proteinüri oluşmaktadır. Kalıtsal NS'lu çocuklar arasında yapılan araştırmalarda podosit proteinlerini kodlayan genlerde mutasyonlar tanımlanmıştır (1). Steroide yanıtız ailesel NS'da 1q 25 kromozomunda podosin genine yakın bir lokusta bozukluk tanımlanmıştır. Nefrin ilk tanımlanan yarık diyafram (filtrasyon yarıkları) proteinidir ve bu transmembran proteininde oluşan mutasyonlar sonucu konjenital (Fin tipi) NS oluşur (1, 64, 65).

2.4.2. Dolaşan geçirgenlik faktörü ve inhibitörleri

Minimal lezyonlu nefrotik sendromda solubl bir faktör üretildiği ve kapiller duvarda değişime aracılık ederek proteinüriye yol açtığı düşünülmektedir (66, 67). Değişmiş T lenfosit yanıtı sonucunda üretilen bu permeabilite faktörünün, podosit proteinlerinin ekspresyonunu, fonksiyonunu veya her ikisini de etkilediği ve proteinüriye neden olduğu düşünülmektedir. Henüz izole edilemeyen bu faktör protein A immunabsorbsiyon yöntemi ile uzaklaştırılabilmektedir. Bu nedenle IgG ile bağlantılı olarak dolaşımda bulunduğu düşünülmektedir (1) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Nefrotik sendrom patogeneğinde rol oynayan genler

2.4.3. NS için immunolojik mekanizmalar

Nefrotik sendromlu hastalardan izole edilen kültüre edilmiş T lenfositlerinin bir faktör veya faktörler sentezlediği, bunun ratlara enjekte edildiğinde geçici proteinüriye neden olduğu veya glikozaminoglikanların podosit sentezlemesini bozduğu gösterilmiştir (68,69). Lenfoma, lösemi, timoma, Kimura hastalığı, Castleman hastalığı gibi primer immunolojik hastalıklar ile NS birlikteliğinin olması ve interferon gibi destek tedavisi alanlarda görülmesi bu teoriyi desteklemektedir. İmmun sistem ile MLNS arasındaki moleküler ilişki henüz anlaşılammıştır, birçok çalışmada relaps ve remisyon dönemlerinde fenotipler, sitokin ekspresyon profili ve lenfosit fonksiyonları karşılaştırılmış ve kayda değer farklılıklar saptanmıştır (70-75).

2.5. Nefrotik Sendromda Ödem Patogenezi

Minimal lezyonlu NS'lu çocuklar hızla gelişen proteinüri ve ödem oluşumu ile başvururlar. NS'un temel klinik bulgusu olan ödemin patogenezi halen tartışmalıdır. Proteinüri sonucunda meydana gelen hipoalbüminemi ile intravasküler onkotik basınç düşer, bu basınç düşüklüğü plazma sıvısının intertisyel boşluğa geçişine neden olur. İnavasküler volüm kontraksiyonunu kompanse etmek için sekonder sodyum retansiyonu gelişir. Underfill teorisine göre, nefrotik hastalarda saptanan azalmış glomerüler filtrasyon oranı, artmış renin ve aldosteron konsantrasyonları intravasküler volümün kontrakte olduğunu destekleyen bulgulardır (76). Bu teoriyi eleştiren araştırmacılar bazı NS hastaların intravasküler basınçlarının normal veya artmış olduğuna dikkati çekmektedir (77-78). Plazma renin aktivitesi tüm NS'lu hastalarda artmamıştır (79). Overfill teorisini ileri sürenler bu teoriye yanıt olarak, NS'daki ödemin sodyum ekskresyonundaki primer defekt ile meydana gelen bir anormallik olduğunu düşünmektedir (80). Artmış sodyum retansiyonunun nedeni halen bilinmemektedir, ancak distal tubuluslerde bir olay ile meydana geldiği ve atrial natriüretik peptide karşı gelişen bir rezistans ile oluştuğu düşünülmektedir (81). Overfill teorisi değer kazanmakta olmasına rağmen, çocukluk çağı NS'da genel olarak kabul edilmemekte ve ödem formasyonunu açıklamada yeterli olmamaktadır (82). NS'da sodyum retansiyonunda aldosteron ve mineralokortikoid reseptörlerin aktivasyonu halen karmaşıklığını korumaktadır. Sodyum retansiyonu ve ödem oluşumunun renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkan hipovolemi sonucunda oluştuğu kabul edilmiş bir gerçektir. Aldosteron sodyumun

toplayıcı kanallardan reabsorbsiyonunda major ayarlayıcıdır ancak sodyum retansiyonunu tek başına açıklayamamaktadır. Birçok hormon ve faktörün (vazopressin, anjiyotensin 2, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), TNF- α) bu mekanizmayı etkilediği düşünülmektedir. Çalışmalarda, kaynağı belli olmayan bir nedenle değişmiş glomerüler filtrasyon bariyeri geçirgenliği sonucunda oluşan sodyum retansiyonu ve ödem formasyonu gösterilmiştir. Tubuler ve kapiller defektler, glomerüler slit diafragma üretilen nefrin mutasyonları ile meydana gelen fonksiyon kaybının da proteinüri ve sodyum retansiyonuna katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Sodyum, K-ATPaz'ın de novo sentezinin artmış sodyum retansiyonunun asıl dengeleyicisi olduğu düşünülmüştür. Bu denge dolaşan bir faktör ile düzenlenmemekte, kısmen aldosteron tarafından yönlendirilen bu dengenin aydınlatılması için başka çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir. (83).

2.6. Nefrotik Sendromda Proteinüri Patogenezi

Glomerül kapillerlerinden kan geçerken plazma süzülür ve hücreden yoksun molekül ağırlığı 68.000 daltonu aşan (albümin, globülin gibi) proteinler dışında, plazmadaki bütün bileşenleri (şeker, üre, peptid, kreatinin, elektrolit, düşük molekül ağırlıklı proteinler) içeren ultrafiltrat oluşur. Sağlıklı çocuklarda da idrarda protein bulunabilir, ancak üst sınır 150 mg/gündür. Normal idrardaki proteinin büyük kısmı (% 60) plazma kaynaklı, % 40'lık bir kısmı ise glikoprotein yapısındadır ve böbrek kaynaklıdır. Total proteinin % 40'ı albümin, % 15'i alfa 1 ve alfa 2 globulindir. Kalan kısmı hormon, enzim, immünprotein ve peptidlerden meydana gelir. Mukoprotein yapısındaki bu özel proteine "Tomm Horsfall" proteini denir (84). NS'da glomeruler permeabilite artışı ve podosit ayakları çıkıntılarında düzleşme sonucunda proteinüri meydana gelmektedir (1).

Ağır proteinüri ilerleyici böbrek hasarına neden olur. Yüksek idrar protein konsantrasyonu proinflamatuvar ve profibrotik etkilere yol açar. NS'da podositler proteinüri patogenezinde önemli rol oynar. NS'a neden olan proteinürik böbrekler için podosit ayakları çıkıntılarının silinmesi ve podosit slit diafragma proteinlerinde genetik defektler karakteristik bulgulardır. Proteinüride rol alan slit diafragma kompleksindeki nefrin podosit ayakları çıkıntılarının apikal yüzünde bulunmaktadır. Proteinürik böbreklerde podosit slit diafragma porlarının yarısından fazlasında geçirgenlik % 69-80 azalmakta, ayakları çıkıntılar arasında gözlenen bir açıklık yok

olmaktadır ancak podositler arasındaki filtrasyon alanı belirgin olarak azalmamaktadır. Slit diafragma yapısındaki moleküler değişiklikler, podosit ayakları çıkıntılarındaki kayıba bağlı bozukluklar ile proteinüri olmaktadır. MLNS'da glomerül kapillerindeki yük dengesinin bozulması sonucu selektif proteinüri oluşur (85). Glomerüler filtrasyon bariyerindeki moleküler değişikliklerle ilgili bilgilerdeki artışa rağmen proteinüri ile ayaklı çıkıntılardaki düzleşme arasındaki ilişki halen tam olarak açıklanamamaktadır (86).

2.7. Nefrotik Sendromda Hiperlipidemi Patogenezi

Hiperlipidemi NS'un klasik bulgularından birisidir. Serum total kolesterol (TK), trigliserid (TG), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) konsantrasyonlarının artmasıyla gelişen hiperlipidemi NS'un önemli bulgularındandır. Genel olarak kabul edilen lipoproteinlerin artmış hepatik sentezi sonucunda hiperlipideminin oluştuğu ve bunun hastalığın ciddiyetiyle korele olduğudur. Plazma albümini ile TK arasındaki zıt ilişki çok uzun seneler önce tanımlanmıştır. Ancak albümin sentezi ile hiperlipidemi arasındaki ilişki henüz netleşmemiştir. NS'lu hastalarda serum albümin düzeylerindeki düşüş ile serum TK düzeylerindeki yükseklik arasında ilişki olduğu öne sürülmüş, ancak remisyona giren hastalarda hiperlipideminin devam ediyor olması, dislipidemi patogenezinde başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmüştür. Azalmış plazma onkotik basınca rağmen artmış hepatik lipoprotein sentezinin ve idrarla kaybedilen düzenleyici bir maddenin kaybının veya her ikisinin birlikte olmasının patogenezinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (23). Plazmada lipidler lipoproteinlere bağlı dolaşımda yer alır, NS'da lipid profilinde meydana gelen değişiklikler ile lipoprotein seviyelerinde artış olur. NS'lu hastalarda lipid metabolizmasındaki bozuklukların nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Deneysel NS modellerinde yapılan çalışmalarda artmış hepatik 3-hidroksi-3 metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz ve açıl-koenzim A-kolesterol acil transferaz aktiviteleri ile azalmış kolesterol 7 alfa hidroksilaz ve lipoprotein lipaz aktivitelerini gösterilmiştir (87-89). VLDL'nin plazmada lipolizinin azalması, azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi sonucunda trigliseridlerde artış olur. Onkotik basınç değişikliklerinin apolipoprotein metabolizmasına etkisi, mevalonatın böbrekten temizlenmesinin azalması ve buna bağlı hepatik kolesterol sentezinin artışı bu faktörler arasında sayılmaktadır (90-91). Serum yüksek dansiteli lipoprotein

(HDL) kolesterol düzeyleriyle ilgili yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Serum Apolipoprotein (Apo) A ve Apo B düzeylerinin MLNS relaps döneminde arttığı ve tedavi ile gerilemekle birlikte remisyon döneminde de kontrol grubuna göre halen yüksek devam ettiğini gösteren araştırmalar mevcuttur (21). MLNS ve serum Lp(a) ile ilgili araştırmalarda ise Nakhara ve ark. (92) MLNS'lu çocuklarda relaps döneminde serum Lp(a) değeri yüksek saptamış, remisyon döneminde bu değerin gerilediğini ancak beş hastada bu yüksekliğin belirgin olarak devam ettiğini göstermiştir. Garnotel ve ark. (93) ise streoid duyarlı NS'lu çocuklarda relaps döneminde serum lipoprotein (a) (Lp(a))düzeyinin arttığını ve remisyon döneminde de ortalama Lp(a) değerlerinin kontrollerden yüksek devam etmekte olduğunu saptamıştır. Artmış serum Lp(a) seviyeleri tanımlanmış ancak proteinürik hastalarda bu artışın klinik önemi henüz kanıtlanmamıştır.

2.8. Nefrotik Sendromda Bulgular

2.8.1. Ödem: NS'lu vakaların büyük kısmında başlangıç bulgusudur. Ödem ilk olarak göz kapaklarında belirir, daha sonra bacaklarda görölmeye başlar. Asit ve plevral effüzyon oluşumu ile anazarka tarzı ödem gelişebilir. NS'lu hastalarda hipovoleminin mutlak görölen bir bulgu olduğu bildirilmesine rağmen, yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda bir kısım olgunun normovolemik ve hatta bir kısım vakanın da hipervolemik olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyon, MLNS'lu vakaların % 6-13'ünde saptanabilmektedir. Persistan hipertansiyon MLNS'da görölmez ve varlığı MLNS'dan farklı histolojik lezyonların varlığını akla getirir, biyopsi endikasyonları arasındadır (94).

2.8.2. Proteinüri: İdrar protein atılımında artış, NS'un temel bulgusudur ve hastaların izleminde çok önemlidir. Çalışmalarda erişkinlerde ve çocuklarda progresif böbrek hasarının en önemli prediktörünün artan proteinüri seviyeleri olduğu gösterilmiştir (95). Günlük proteinüri miktarı 40 mg/m²/saat'in üstündedir. MLNS'da görölen proteinüri, selektif proteinüridir ve idrar yüksek oranda albümin içerir (96,97) (Bkz Tablo 2.2).

2.8.3. Serum proteinlerinde azalma: Hipoalbüminemi, NS'un diğer bir ana bulgusudur. Kriter olarak 2.5 g/dl veya daha düşük değerler alınmaktadır (99, 100). Azalmış alfa-1 globulin, artmış alfa-2 globulin, β globulin ve fibrinojen seviyeleri saptanmaktadır. Artmış IgM seviyeleri; bazı primer NS vakalarında saptanmış, bazı

araştırmacılar remisyon dönemlerinde de yüksek IgM seviyelerinin devam ettiğini göstermişlerdir (94). Transferrin, tiroksin bağlayıcı protein gibi küçük moleküllü proteinlerin de düzeyi düşer.

Tablo 2.2. Nefrotik sendromda protein kayıpları ve sonuçları (98)

KAYIP	SONUÇ
Albumin	Hipoalbuminemi, ödem
Lesitil kolin açiltransferaz, HDL	Hipertrigliseridemi
Antitrombin III, Plazminojen, Antiplazmin Faktör XII, X	Anormal fibrinoliz, tromboz riski
IgG, Faktör B, Kompleman	Hipogammaglobulinemi, opzonizasyon bozukluğu, enfeksiyon riski (Pnömonokok, E.coli...)
Transferin	Dirençli hipokrom mikrositer anemi
Metal bağlayan proteinlerin kaybı (çinko, bakır)	Yara iyileşmesinin bozulması
Vitamin D bağlayan protein	Vitamin D metabolizması bozuklukları Metabolik kemik hastalığı riski
Transkörtin	Kortizol metabolizması bozukluğu
Tiroksin bağlayan protein	Tiroid fonksiyon testlerinde bozulma
Kalsiyum	Osteomalazi, hipokalsemi

2.8.4. Renal Fonksiyonlar: Hafif veya orta derecede azotemi, MLNS vakalarında nadiren hastalığın başlangıç döneminde saptanabilir. Aminoasidüri, bikarbonatüri ve glikozüri masif proteinürlü MLNS'lu vakalarında nadiren görülür. Ancak bu tubuler fonksiyon bozukluklarının varlığı MLNS'dan farklı histolojik bozuklukları düşündürmelidir (38).

2.8.5. Elektrolit bozuklukları: NS çoğunlukla sodyum retansiyonu ile seyretmekle birlikte bazı hastalarda serum sodyum konsantrasyonu düşüktür. Birçok hastada bu hiponatremiye artmış antidiüretik hormon seviyelerine sekonder olarak gelişen su retansiyonu eşlik eder. Bazı hastalarda hiponatremi yüksek lipid seviyelerinin sonucu olarak ortaya çıkar bu pseudohiponatremidir ve sodyumun laboratuvarında ölçüm metoduyla ilişkilidir. NS'lu hastalarda total serum kalsiyumu sıklıkla düşüktür (101).

2.8.6. İdrar Sedimenti: İdrar sedimentinde hyalen, granüler ve selüler silendirler, serbest silendirler, serbest lipid damlacıkları, ışığı çift kıran kolestrol içeren cisimcikleri ve yağ silendirleri yüksek oranda saptanmaktadır (3). Steril piyüri gözlenebilir. Steroide yanıtı MLNS'lu hastalarının % 23'ünde geçici mikroskopik hematüri saptanmıştır (102). Makroskopik hematüri %1.6 vakada saptanmıştır. Makroskopik hematürinin varlığı ve uzun süre devam etmesi MLNS'dan farklı bir histolojik lezyonun varlığını düşündürür ve biyopsi endikasyonları arasında yer almaktadır (1, 94).

2.8.7. Hiperlipidemi: Serum TK, TG, fosfolipid ve yağ asitlerinin düzeyi genellikle yüksektir. Serum TK düzeyi her zaman yüksek olmasına karşın, serum trigliserid ve fosfolipid düzeyleri her hastada yüksek olmayabilir. HDL normal veya düşük olmasına rağmen, LDL ve VLDL düzeyi yüksektir. Lipoprotein ve kolesterol yapımındaki artışın hipoalbuminemiye bağlı onkotik basınç düşüşü ile tetiklendiği düşünülmektedir (103-104). Serum TG düzeyi yüksekliğine bağlı olarak serum bulanıktır ve idrarda oval yağ cisimcikleri görülür. Serum TK ve TG konsantrasyonu ile serum albumin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hiperkolesterolemi ve hipertrigliserideminin ağırlığı hipoalbuminemi ve albumürinin ciddiyeti ile ilişkilidir. NS'daki hiperlipidemiye etkileyen diğer faktörler; hastanın yaşı, beslenme şekli, böbrek yetersizliği bulunup bulunmaması ve kortikosteroid kullanmasıdır (2). Hiperlipideminin sık relaps ile korele olduğu, remisyon döneminde de bir grup hastada halen devam ettiği ve bu nedenle yakın takip edilmesi gerektiğini ileri süren çalışmalar vardır (105).

2.9. Nefrotik Sendrom Komplikasyonları

Nefrotik sendromun akut komplikasyonları enfeksiyonlar ve tromboembolik hastalıktır. Hastalığın ve tedavisinin uzun süreli komplikasyonları ise osteoporoz, büyüme gelişme bozukluğu ve kardiyovasküler sisteme aittir. Üçüncü önemli komplikasyon da çocuklar ve ailelerinin psikolojik ve sosyal sorunlarıdır (1, 106).

Nefrotik sendromlu çocuklar, ciddi bakteriyel sepsise eğilimlidir ve bu hastaların enfeksiyonlara karşı immün cevabının yetersiz olduğu bilinmektedir. NS'lu çocuklarda IgG, Clq ve properdin eksikliğine bağlı olarak opsonizasyonun yeterli olmaması, splenik disfonksiyon olmakta ve kullanılan immünsüpresif tedaviler nedeniyle enfeksiyonlara karşı duyarlılık artmaktadır. T hücre sistemindeki defektler

ve komplemana bağımlı opsanizasyon defekti sonucunda kapsüllü mikroorganizmalara bağı enfeksiyonlar sık görülür. NS'lu hastalarda en sık rastlanan ajanlar pnömokoklar, *Haemophilus influenza* ve gram negatif organizmalardır. Enfeksiyonun en sık görüldüğü yerler periton, akciğerler ve cilt altı dokusudur (1, 4, 94). Proflaktik penisilin tedavisi hem relaps hem remisyon döneminde önerilmektedir (107).

Minimal lezyonlu NS'lu çocuklarda tromboz riski düşük (%1.8-5) olmakla birlikte ciddi klinik tablolara yol açar (108). En sık görüleni renal ven trombozudur. Bugün için en çok kabul gören düşünce, antitrombin III seviyesindeki düşüklük nedeniyle pıhtılaşmaya eğilimin artmasıdır (38). NS'lu hastalarda trombotik riski arttıran faktörler; diüretik kullanımı, kortikosteroid kullanımı ve immobilizasyondur (1). NS'lu hastalarda uzun dönemde kortikosteroid kullanımı, oksidan stres, hiperkoagülabilité, hipertansiyon ve anemi kardiyovasküler sisteme ait morbiditeyi artırır (109-110). Kalsiyumun azalmış intestinal absorpsiyonu, parathormona uygun olmayan kalsiyum cevabı ve osteomalazi ve/veya hiperparatiroidizme bağı hipokalsemi NS'lu olgularda gösterilmiştir. Kortikosteroid kullanımına bağı kemik dansite azalması teorik olarak bir risktir, ancak NS'lu çocuklarda kemik hastalıklarına dair bir prevelans yoktur (34).

Nefrotik sendromlu hastalarda özellikle tedaviye yanıtız vakalarda iştahsızlık, idrarla fazla protein kaybı, bağırsak mukoza ödemi nedeniyle oluşan malabsorpsiyon büyüme geriliğine yol açar. Steroid tedavisinin yüksek dozda ve uzun süre uygulanması da büyüme geriliğine neden olabilir (34). Anemi, ilaç toksik etkileri, hipotiroidizm ve akut renal yetmezlik diğér NS komplikasyonları arasında yer almaktadır (111,112).

2.10. Nefrotik Sendromda Böbrek Biyopsisi

Tanı anında 2-5 yaş aralığında olan, hematüri ve hipertansiyonu olmayan çocuklarda, ve Tablo 2.3'de belirtilen gruplar dışında kalan hastalara tedavi öncesi renal biyopsi endikasyonu olmadan kortikosteroid tedavisi verilir, çünkü steroide duyarlılık uzun dönemde renal fonksiyonlar için böbrek histolojisinden daha iyi bir indikatör olarak kabul edilmektedir (113-114).

Tablo 2.3. Biyopsi endikasyonları (101)

TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI
<ul style="list-style-type: none"> - Tanı anında 6 aydan küçük, 6 ay-1 yaş arasında veya 8 yaşın üstünde olmak - Başvuruda makroskopik hematüri - Hipertansiyonla birlikte persistan mikroskopik hematüri - Akut renal yetmezlik - Düşük plazma C3 seviyesi 	<ul style="list-style-type: none"> - Steroide dirençli NS - Sık relapsing NS'lu hastada siklosporin gibi ikinci bir ajanla tedavi öncesi

2.11. Nefrotik Sendromda Tedavi Seçenekleri

2.11.1. Spesifik Tedavi

Yaklaşık olarak MLNS'lu hastaların % 95'i ve FSGS'li hastaların %20'si 8 haftalık prednizolon tedavisi sonrası remisyona girmektedir. Geleneksel olarak bölünmüş dozlarda tedavi verilmekle birlikte günlük tek doz tedavi daha yararlı olarak değerlendirilmektedir (115). MLNS'lu hastaların % 75'i ilk iki haftada remisyona girmektedir (116). MLNS'lu hastalarda yüksek relaps oranları nedeniyle ilk atağı olan hastalara daha uzun süreli kortikosteroid tedavisi verilmesi yönünde düşünceler oluşmuştur. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie'de yapılan bir çalışmada, sekiz haftalık standart prednizolon tedavisi alan hastalarla, altı hafta 40 mg/m²/gün takiben altı hafta 40 mg/m²/gün gūnaşırı prednizolon tedavisi alan hastalar arasında yapılan karşılaştırma sonucunda relaps oranı yılda % 36-62 azalmış olarak saptanmıştır (117). İlk episodü olan steroid duyarlı çocukları kapsayan beş merkezli randomize kontrollü bir çalışmada yapılan meta-analizde uzun süreli steroid tedavisi alan hastalarda 12-24. aylarda relaps riski azalmaktadır (118). Halen 8-12 haftalık tedavi standart olarak kabul edilmekte, birçok merkez son zamanlarda rutin olarak 12 haftalık tedaviyi önermektedir (119)(Bkz. Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Türk Çocuk Nefroloji Derneği Tedavi Şeması (120)

İlk Atak (Başlangıç) Tedavisi	
<p>I.Şema</p> <p>-4 hafta 2 mg/ kg/ gün prednizolon (1 veya 2 dozda) (60 mg/m²/gün) (maksimum 60 mg/gün)</p> <p>-4 hafta 2 mg / kg/ güneşırı prednizolon tek dozda (60 mg/m²/gün) (maksimum 60 mg/gün)</p> <p>-2 hafta 1,5 mg / kg/ güneşırı tek dozda (40 mg/m²/gün)</p> <p>-2 hafta 1.0 mg / kg/ güneşırı tek dozda</p> <p>-2 hafta 0.5 mg / kg/ güneşırı tek dozda</p> <p>-2 hafta 0.25 mg / kg/ güneşırı tek dozda</p>	<p>II-Şema</p> <p>-4 hafta 2mg / kg/ gün prednizolon (2 veya 3 dozda) (60 mg/ m² /gün) (maksimum 60 mg/gün)</p> <p>-4 hafta 1,5 mg /kg / güneşırı tek dozda (40 mg /m² /gün)</p> <p>-4 hafta 1 mg / kg / güneşırı tek dozda</p> <p>-4 hafta 0,5 mg / kg / güneşırı tek dozda</p> <p>-8 hafta 0,25 mg / kg / güneşırı tek dozda</p>
Relaps Tedavisi	
<p>(Enfeksiyon var ise kontrol altına alınana kadar beklenir, sonra steroid başlanır)</p> <p>I.Şema</p> <p>-2 hafta 2 mg / kg /gün prednizolon (2 veya 3 dozda) (60 mg / m² /gün) (İlk iki haftada remisyona girmezse tedavi 4 haftaya uzatılır, proteinüri negatif ise güneşırı tedaviye geçilir.)</p> <p>-Güneşırı tedavide:</p> <p>2 hafta 1 mg / kg / güneşırı tek dozda</p> <p>2 hafta 0,5 mg / kg / güneşırı tek dozda</p> <p>2 hafta 0,25 mg / kg / güneşırı tek dozda</p> <p>II.Şema</p> <p>-2 hafta 2 mg / kg /gün prednisolon (1 veya 2 dozda) (60 mg / m² /gün)</p> <p>İlk iki haftada remisyona girmezse tedavi 4 haftaya uzatılır. Proteinüri negatif olunca ;</p> <p>-2 hafta 2 mg / kg / güneşırı</p> <p>-2 hafta 1 mg / kg / güneşırı tek dozda</p> <p>-2 hafta 0,5 mg / kg / güneşırı tek dozda</p> <p>-2 hafta 0,25 mg / kg / güneşırı tek dozda</p>	

2.12.2. Nefrotik Sendromda Destek Tedavisi (1, 34, 101)

- a- Diyet
- b- Diüretik tedavisi
- c- Albümin infüzyonu
- d- Hipertansiyon tedavisi
- e- Tromboz riskinin azaltılması
- f- Enfeksiyonun önlenmesi ve tedavisi
- g- Lipid düşürücü ilaçlar

2.13. Nefrotik Sendromda Prognoz

Nefrotik sendromda en önemli prognostik belirleyici steroid yanıtlılığıdır. Steroide yanıtli hastaların % 60-80'i relaps olur ve bunların % 60'ı beş veya daha fazla kez relaps olur. Başvuru anında dört yaşından büyük olması, steroid tedavisine başladıktan sonra ilk 7-9 gün içinde remisyona girmesi ve mikrohematüri olmaması daha az sayıda relaps için prediktiftir (121-123). Erken yaşta tanı alması ve çocukluk çağında çok sayıda relaps olması erişkinlikte relaps olasılığı için risktir. Uzun süreli izlemde kronik böbrek yetmezliği oluşum riski azdır (124).

2.14. Leptin

Leptin Zhang ve ark.(5) tarafından 1994 yılında keşfedilen sitokin ailesinin bir üyesi ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Molekül ağırlığı 16.7 kDA'dur (5, 6). Vücutta başlıca beyaz yağ dokusundan, daha az olarak da kahverengi yağ dokusundan sentezlenmektedir. Diğer üretim yerleri; böbrek, plasental trofoblastlar, kalp, kemik, saç folikülü gibi fetal doku hücreleri, mide fundus epiteli, koryokarsinoma ve T hücreleridir. Etkilerini spesifik transmembran reseptör OB-Rb aracılığıyla gösterir. Leptin reseptörünü (OB-R) ise *db* geni kodlar. OB-R klass 1 sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir. En az altı tane *db* geni tarafından kodlandığı bilinen OB-R isoformu vardır ve uzun isoformu olan OB-Rb primer olarak hipotalamusta bulunur. OB-Rb dolaşıma katılır ve leptin bağlayan bir faktör gibi rol alır. Kısa isoformlardan olan OB-Ra böbreği de kapsayan birçok periferik dokuda üretilir (5, 6, 125, 126).

Leptinin vücuttaki başlıca rolü hipotalamus üzerine negatif feedback ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemektir (7). Leptinin ayrıca reproduktif

fonksiyonu, glukoz homeostazisi, insülin sensitivitesini düzenlenmek gibi metabolik, endokrin fonksiyonları olduğu bilinmektedir. İmünite, inflamasyon, hematopoez, anjiyogenez ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde de regülatör rol oynadığı gösterilmiştir (8, 9). Ek olarak obezite, anoreksiya nervosa, diabetes mellitus, polikistik over sendromu, edinilmiş immün yetmezlik sendromu, kanser, nefropatiler, Cushing sendromu, büyüme hormon eksikliği gibi hastalıkların patofizyolojisinde de yer aldığı gösterilmiştir (6). Leptinin aynı zamanda intrauterin hayatta fetal büyümede, büyüme faktörü gibi rol oynadığını düşünülmektedir (127, 128).

Leptinin salgılanımı diurnal ritimde ve pulsatil şekilde olmaktadır (129). Diurnal salgılanımdan uykunun indüklediği serum insülin, glukoz ve büyüme hormonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (130). Sağlıklı çocuklarda leptin düzeyleri puberteden hemen önce artmakta ve pubertenin başlangıcı ile en üst düzeye çıkmaktadır. Bu da leptinin insanlarda pubertenin başlanmasını tetiklediğini düşündürmektedir (131). Aynı yaş ve cinsiyette olan çocukların serum leptin düzeyleri de erişkinlere benzer şekilde vücut yağ dokusu kitlesiyle orantılıdır (132). Leptin düzeyinin obezlerde obez olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (133, 134). Leptin proinflamatuvar bir sitokindir, monositlerden ve T hücrelerinden IL-1a, IL-1b, IL-6, ve TNF- α , mononükleer hücrelerden ise nitrik oksit salınımını uyarır (18, 19). Leptinin üretimini azaltan ve arttıran değişik faktörler Tablo 2.5’de, insan ve memelilerdeki fonksiyonları Tablo 2.6’de özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Yağ dokusundan leptin üretimini arttıran ve azaltan faktörler (126)

Yağ Dokusundan Leptin Üretimini	
Arttıranlar	Azaltanlar
Besin alımı	Açlık
Ateş	Soğuk
İnsülin	Egzersiz
Glukokortikoid	Noradrenalin
Deksametazon	Testosteron
TNF- α	Thiazolidinedion

Tablo 2.6. Leptinin insan ve diğer memelilerdeki fonksiyonları (126)

1. Beslenme davranışını düzenler.
2. Metabolizma hızını ayarlar.
3. Otonom sinir sistemi aktivitesini ayarlar.
4. Anjiogenezi stimüle eder.
5. Termoregülasyonda rol alır.
6. Büyüme ve gelişmede rolü vardır.
7. Üreme ve hematopoeziste etkindir.
8. Sempatik aktivitede artışa neden olur.
9. Kemik metabolizması üzerinde rolü vardır.
10. İmmunite ve inflamasyonda rolü vardır.

2.15. Ghrelin

Ghrelin; ilk defa 1999 yılında sıçan midesinden izole edilmiş 28 aminoasitlik bir peptiddir ve tanımlanan ilk endojen büyüme hormonu salgılatıcısıdır. Büyüme hormonu salgılatıcı etkisinin yanında besin alımının düzenlenmesi, kardiyovasküler sistem, kanser hücrelerinin büyümesi üzerine de etkileri saptanmıştır. Ghrelin, ağırlıklı olarak mideden üretilen moleküler ağırlığı 3.2 kDa olan hormondur. Hipotalamus ve beyinkökünde lokalize olan büyüme hormonu secretagogue reseptörüne (GHS-R) özel olarak bağlanır (16, 17).

Ghrelin, başlıca mide fundus mukozasındaki oksintik bezlerde yerleşimli endokrin hücreler (X/A hücreler) tarafından yapılmaktadır. Ghrelin gastrointestinal sistemin başka bölgelerinden (antrum, duodenum, ileum, kolon) ve daha az oranlarda da hipofiz, hipotalamus, böbrek, plasenta, akciğer, pankreas, kalp, immün hücreler (B ve T lenfositler, nötrofiller) tarafından da salgılanmaktadır (16, 135-139).

Ghrelinin salgılanımı diüurnal ve pulsatil özelliktedir. Plazma yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır. Ghrelin düzeyi, yemeklerden iki saat önce yaklaşık iki kat artmakta ve yemekten bir saat sonra da düşmektedir. Bu durum da ghrelinin yemek yemeyi başlatıcı bir sinyal olduğunu düşündürmektedir (140).

Ghrelin, insan fetüsünde yapılan immünohistokimyasal çalışmalar sonucunda, gebeliğin 10. haftasından itibaren, mide, duodenum, pankreas, akciğerde

immünoreaktif hücrelerde ve plasentanın sitotrofoblast hücrelerinde saptanmıştır. Serum ghrelin düzeyleri, gestasyonel yaş ile pozitif ilişkilidir, doğum ağırlığı ile negatif ilişkilidir (141-143). Sonuçlar ghrelinin fetal ve neonatal büyümeye katkıda bulunduğunu göstermektedir (142).

Ghrelin düzeyleri doğumdan sonra artmakta ve ilk iki yıl içerisinde en yüksek seviyelere ulaşmaktadır. Pubertenin sonuna doğru ise azalma göstermektedir (142). Yaş ve pubertal evrenin ilerlemesiyle birlikte ghrelindeki azalma erkeklerde kızlara göre daha belirgin olarak saptanmıştır (144). Başka bir çalışmada ise ghrelin düzeyleri ile yaş ve pubertal evre arasında bir farklılık saptanmamıştır.(145). Yaşları 5 ile 18 arasında değişen sağlıklı çocuklar ve yaşları 7 ile 13 arasında değişen obez çocuklarda, ghrelin düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır (144, 145).

Ghrelin düzeyi, çocuk ve erişkinlerde vücut ağırlığı, vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile negatif korelasyon göstermektedir (135, 144, 146, 147). Ghrelin düzeyleri, anoreksiya ve bulimia nervosada artmış iken, obezite durumunda azalmıştır (145, 146, 148-150). Obezlerde kilo alımıyla ghrelin düzeylerinde artış saptanırken (148), anoreksiya nervosalı hastalarda kilo alımıyla birlikte azalma saptanmıştır (150). Ghrelin düzeyi, leptin, IGF-I ve insülin benzeri büyüme hormonu faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) ile negatif korelasyon göstermektedir (144, 145, 148, 151). Sıçan ve insanlarda yapılan çalışmalarda, plazma ghrelin düzeylerinin açlıkta arttığı, toklukta ise azaldığı saptanmıştır (140, 152).

İnsanlarda, intravenöz ghrelin verilmesini takiben iştah ve besin alımında artış saptanmıştır (153). Ghrelin iştah ve yağ dokusunu arttırıcı etkisini büyüme hormonundan bağımsız bir şekilde, farklı büyüme hormonu salgılatıcı reseptörlere (GHS-R) bağlanarak etki gösterir (154, 155). Büyüme hormon eksikliği olan sıçanlara intraventriküler ghrelin verilmiş ve yiyecek alımını uyardığı saptanmıştır. Bu durum da ghrelinin beslenme üzerine etkisinin büyüme hormonu uyarımına bağlı olmadığını göstermektedir (155).

Ghrelinin kardiyovasküler sistem üzerine de etkileri ortaya çıkarılmış, in vitro yapılan çalışmalarda ghrelinin kardiyomyositler ve endotelial hücrelerin apoptozisini inhibe edebildiği gösterilmiştir. Ghrelin, sonuç olarak anabolik/katabolik dengenin sağlanmasında düzenleyici bir rol oynamaktadır (156). Ghrelinin insan ve memelilerdeki etkileri aşağıdaki Tablo 2.7’de özetlenmiştir.

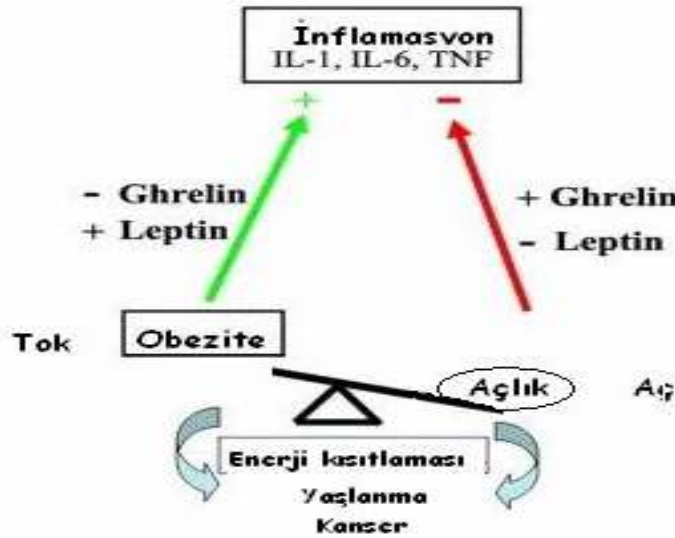
Tablo 2.7. Ghrelinin insan ve diğer memelilerdeki etkileri (17, 139)

1. Büyüme hormonu salgılanımını uyarır.
2. Yiyecek alımını artırır.
3. NPY ve AGRP ekspresyonunu artırır.
4. Yağ depolanmasını ve kilo alımını sağlar.
5. Gastrik motiliteyi ve gastrik asit üretimini artırır.
6. ACTH, kortizol ve prolaktin salgılanımını uyarır.
7. Kardiyak outputu artırır, afterloadu azaltır.
8. Kardiyomyositlerin apoptozisini azaltır.
9. Ortalama arter basıncını azaltarak vazodilatasyonu sağlar.
10. Pankreasta ekzokrin salgılanmayı azaltır.
11. Hepatoma hücrelerinde glukoneogenezisi artırır.
12. Kanseri hücrelerinde çoğalmayı azaltır, artırır.
13. İnflamatuar sitokinleri inhibe eder.
14. Leptin etkilerini inhibe eder.

Ghrelinin salgılanımı üzerine etkili olan birçok faktör saptanmıştır. Büyüme hormonu, midedeki ghrelinin ekspresyonunu gastrohipofizyal feedback mekanizma ile inhibe etmektedir. Hipofizektomili sıçanlarda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum ghrelinin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmış ve aynı sıçanlara büyüme hormonu verildiğinde ghrelinin düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Ghrelinin salgılanımı, serum glukoz düzeyi tarafından da kontrol edilmektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda hipogliseminin ghrelinin salgılanmasını arttırdığı görülmüştür (157). Ghrelinin salgılanımı etkileyen diğer faktörlerden biri de insülin dir. İnsülin, ghrelinin salgılanımını glukoz konsantrasyonundan bağımsız olarak inhibe etmektedir. Hiperinsülineminin olduğu, hipoglisemik veya öglisemik durumlarda, serum ghrelinin düzeyleri düşük saptanmıştır (158). Çocuklarda ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda, ghrelinin düzeyleri ile insülin arasında negatif ilişkili saptanmıştır (145, 147, 148, 159).

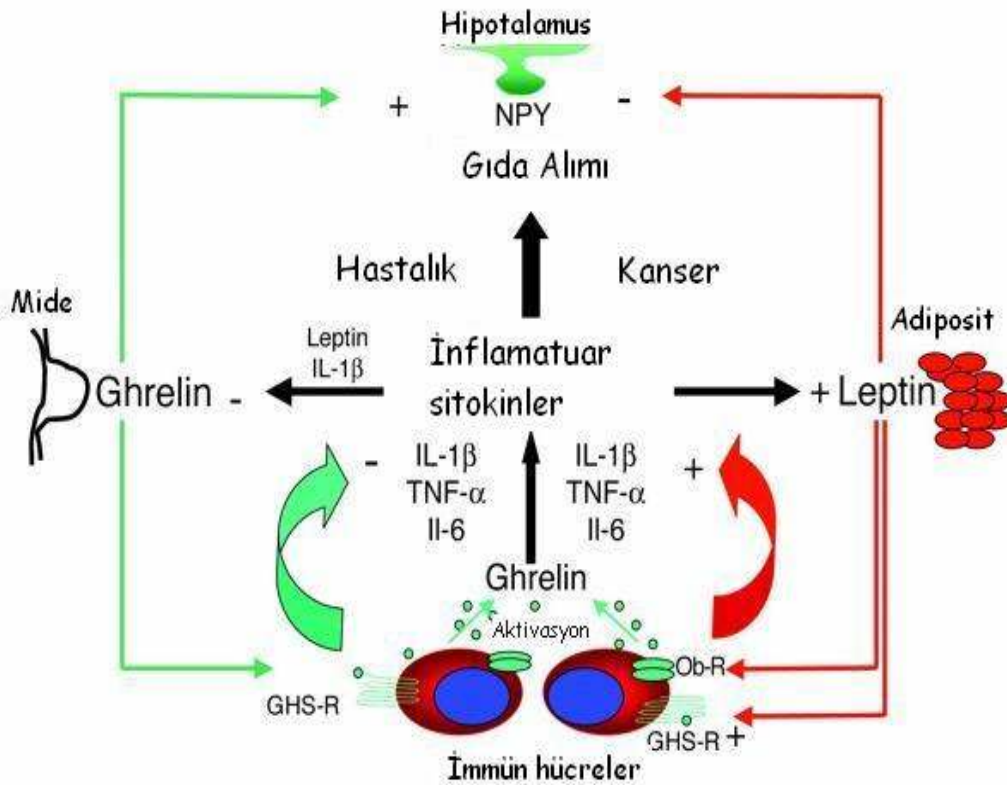
Ghrelinin, GHS-R'e bağlanarak etkisini göstermektedir (16). GHS-R Ia ve GHS-R Ib olmak üzere iki tip GHS-R vardır. GHS-R Ib nonfonksiyone kabul edilmekte ve büyüme hormonu salgılatıcılarını bağlayamamaktadır. GHS-R Ia

reseptörü, ön hipofiz dokusu, hipotalamus, mide, incebağırsak, pankreas, myokard, aorta, adrenal bez, akciğer, karaciğer, dalak, böbrek, iskelet kası, yağ dokusu, lenfatik doku, paratiroid bez, plasenta, meme dokusu ve prostatta bulunmaktadır. GHS-R Ia, ventromedial hipotalamus ve arkuat nükleusta yüksek düzeylerde eksprese olmaktadır (17). Ghrelin, arkuat nükleusta bulunan NPY (Nöropeptid Y) ve AGRP adında iştah arttırıcı peptidler salgılayan, NPY/AGRP nöronların yüzeyindeki GHS-R Ia reseptörüne bağlanarak, iştah arttırıcı etkisini göstermektedir (155). Leptin reseptörleri de, arkuat nükleusta NPY salgılayan nöronlarda bulunmakta ve tokluk hissini NPY yolunu inhibe ederek gerçekleştirmektedir. Ghrelin, leptinin etkisiyle gerçekleşen NPY ekspresyonundaki azalmayı tersine çevirmekte ve leptinin etkisini inhibe etmektedir (17, 155). Ghrelinin iştah arttırıcı etkisini vagus siniri aracılığıyla da göstermektedir. İnsanlarda, ghrelin düzeyleri obezite ve akut kalori alımı gibi pozitif enerji dengesinin olduğu durumlarda azalırken, açlık durumunda artmaktadır. Bugüne kadar ghrelin ile ilgili yapılan çalışmalar ghrelinin enerji dengesinin düzenlenmesinde leptin ile birlikte rol aldığını ve iştahı arttırarak obezitenin oluşumunda katkısının olduğunu göstermektedir (140, 148, 154, 160). Leptin ve ghrelin enerji dengesi ve inflamasyonda antagonistik etki gösterir (18). (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Leptin ve ghrelinin enerji dengesi ve inflamasyondaki etkisi

Son yıllarda çalışmalarda ghrelinin proinflamatuvar sitokinler, IL-1b, IL-6 ve TNF- α mRNA ve protein ekspresyonu üzerine inhibitör etkisi saptanmıştır. Ghrelin aynı zamanda leptin tarafından uyarılan mononükleer ve T hücreleri aracılığıyla ortaya çıkan proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu inhibe eder. Leptin ve ghrelin inflamasyon sürecinde de beslenme üzerindeki etkileri gibi antagonistik etki göstermektedir. Ghrelin mRNA ekspresyonu beş katına yükselince T hücre aktivasyonu uyarılır (18, 19)(Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Leptin ve ghrelinin inflamasyon sürecindeki etkileri

2.16. Renal Hastalıklarda Leptin Ve Ghrelin

Kronik böbrek hastalıkları ve son dönem böbrek hastalıklarında leptinin oynadığı rol pediatrik nefrologlar tarafından artan bir ilgi ile araştırılmaktadır (10). Leptin ve ghrelin memelilerde beslenme ve enerji alımını regüle eden iki antagonisttir. Leptin çeşitli dokuların proliferasyonunda sitokin benzeri reseptör gibi rol alır, inflamatuvar süreçlerde etkin bir mediatördür. Leptin ve ghrelin etkilerini sadece direkt hipotalamik reseptör aktivasyonu ile değil IL-1, IL-8 ve TNF gibi

modulator sitokinlerle de gerçekleştirir. Leptinin temel olarak böbrekler ile atıldığı gösterilmiştir (11, 161). Plazmadan temizlenen leptinin yaklaşık % 80'ninin böbrekle atılmakta olduğu gösterilmiştir ve bu işlem glomeruler filtrasyon ile gerçekleşmektedir. Zaman ve ark.(162) yaptıkları çalışmada serum ve idrar leptin düzeyleri arasında iki cinsiyette de anlamlı lineer bir ilişki saptanmıştır. Pre ve peripubertal çocuklukta kızlarda idrar leptini VKİ ve yaşla, erkeklerde VKİ ve boyla anlamlı korele çıkmıştır. Çocuklarda uzun süreli çalışmalar sonucunda non-invaziv olarak idrar leptininin serum leptini yerine kullanılabileceği gösterilmiştir (10).

Kronik renal yetmezlikli (KRY) ve son dönem böbrek hastası olan çocuklarda leptin konsantrasyonları belirgin olarak artmıştır. Leptin hemodiyaliz ile elimine olmaz, peritoneal diyaliz ile elimine olur. KRY'te serum leptin konsantrasyonlarının ayarlanmasında belirleyici en önemli faktör yağ kitlesidir. Leptin ve soluble leptin reseptör (SOBR) konsantrasyonu arasında ters bir ilişki vardır. Çocukluk çağı renal yetmezliklerinde SOBR konsantrasyonları etkili değildir. Serum leptin seviyeleri kronik renal hasarın derecesine göre GFR ile negatif koreledir. Kreatinin seviyeleri 2.5 mg/dl üzerinde olan hastalarda leptinin renal olarak atılımı gösterilmemiştir (11, 12). Uzun süreli belirgin insülin infüzyonları ve insülin rezistansına sekonder olarak kronik olarak yükselmiş insülin seviyeleri olan durumlarda belirgin olarak artmış serum leptin seviyeleri saptanmıştır (13). Erken dönem böbrek hastalığı olan tip 2 diabetik hastalarda hastalığın erken tedavisi ile leptin temizlenmesinin düzeldiği saptanmıştır (163). Böbrek transplantasyonu sonrasında leptinin temizlenmesi ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalar transplantasyon sonrası serum leptin seviyelerinin mükemmel olarak düzeldiğini göstermiş, bazıları ise serum leptin seviyelerinin yükseldiğini saptamıştır (164-166). Düşük eritropoetin seviyeleri olan hastalarda serum leptin seviyeleri artmış bulunmuştur. Bu hastalara eritropoetin verilmesiyle leptin seviyeleri azalmıştır (167). TNF- α , IL-1 gibi inflamatuvar faktörler ile leptin gen ekspresyonu artar. Bir çalışmada kronik diyaliz olan hastalarda artan serum CRP seviyeleri ile serum leptin seviyeleri negatif korele bulunmuştur. Bu çalışmada diğer inflamasyon göstergesi olan serum amiloid A, seruloplazmin, IL-6 ile serum leptin seviyeleri pozitif korele saptanmıştır (13).

Leptinin aşırı ekspresyonu sonucunda sempatik sistem aktivasyonu gerçekleşir, bunun sonucunda kan basıncı ve üriner katekolamin ekskresyonu artar (168, 169). Böbrek çok miktarda ürettiği kısa Ob-Ra isoformuna ters olarak çok az miktarda Ob-RB reseptörü eksprese eder. Leptin mRNA ekspresyonunu arttırarak ve TGF-1 sekresyonu ile glomerüler endotelial hücrelerin proliferasyonuna yol açar (170). Leptinin podositler üzerindeki etkisi henüz net değildir. Kısa süreli (72 saat) rekombinant leptin infüzyonu ile TGF- α 1 ekspresyonu ve hücrelerin sayısı artar. Uzun süreli (3 hafta) leptin infüzyonu ile glomerüler tip 4 kollagen ekspresyonu artar (14). Kan basıncı artışı saptanmamış ancak idrar protein ekskresyonu belirgin olarak artmıştır. Leptin reseptörlerinin blokajı bu etkileri bloke eder. Leptin, mezengiyal hücrelerde tip 1 kollagen, endotelial hücrelerde glomerüler matrikste depolanmaya neden olan tip 4 kollagen sentezini uyarır, bunun sonucunda da glomerüloskleroza ve proteinüriye neden olur. Proliferatif renal hastalıklarda leptinin ilerleyici zedelenmeye katkıda bulunduğu hipotezi ilgi çeken bir düşüncedir (14, 15).

Ciddi obez hastalarda artan glomerulosklerozun nedeni leptin olabilir. Obez hastalarda yapılan bir çalışmada VKİ 30'un üzerinde olanlar ile olmayanlar kıyaslanmış ve VKİ 30'un üzerinde olan hastaları % 92'sinde proteinüri saptanmıştır, VKİ 30'un altında olanların ise sadece %12'sinde proteinüri saptanmıştır (171-173).

Tip 2 diyabeti olan ve hiperinsülinemisi olan obez hastalarda serum leptin seviyeleri yüksektir. Pima İndialalı'larda yapılan bir çalışmada idrarda artmış leptin seviyeleri artmış albüminüri ile pozitif ve GFR ile negatif korele saptanmıştır. Tip 1 diyabette artmış idrar albümin ekskresyonu ile artmış serum leptin seviyeleri korele bulunmuştur. Ek olarak, tip 2 diyabetli db/db fare modelinde glomeruler hipertrofi ve proteinüri oluştuğu bunun sonucunda da glomeruloskleroz ve renal hasar meydana geldiği gösterilmiştir. Leptin eksikliği olan ob/ob denekte nadiren renal hasar olurken db/db olan hiperleptinemik denekte hasar oluştuğu saptanmıştır (174).

Pecoits-Filho ve ark.(175) son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda serum leptin seviyelerinin arttığını gözlemişlerdir. Bunun ana nedeni düşük renal klirenstir (6, 175). Araştırmacılar son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış bioaktif leptin düzeylerini inflamasyonun nedeni olarak öne sürmüşlerdir (175). Coen ve ark.(176) son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda serum leptin seviyeleri ile kemik turnoveri arasında ters bir ilişki bulmuştur. Diyaliz tedavisi alan hastalarda

kadınlarda leptin seviyesi iki kat fazla bulunmuştur. Buna sebep olan mekanizmanın nedeni henüz anlaşılamamıştır (10). Ratlarda akut leptin infüzyonu ile renal kan akımında ve glomeruler filtrasyon oranında belirgin bir değişiklik olmadan diürez ve natriürezin arttığı gösterilmiştir (177). Leptinin angioneogeneze neden olan, vasküler kalsifikasyonu uyaran ve oksidatif strese neden olan proaterojenik etkileri vardır (10). Pecoits-Filho ve ark. (175) kronik böbrek yetmezlikli hastalarda hiperleptineminin malnütrisyon ve anoreksiyaya neden olduğunu düşünmüşlerdir. Son dönem böbrek yetmezliği olan tüm hastalarda leptin konsantrasyonları VKİ'ne göre beklenen değerden daha yüksek bulunmuştur (6).

Mori ve ark.(178) tarafından da preproghrelinin geninin böbrek ve glomerüllerde eksprese olduğu gösterilmiştir. Ayrıca böbreklerin ghrelin ve deaçil peptid içerdiği gösterilmiş ve araştırma sonucunda böbreklerin ghrelin için ana hedef dokulardan biri olduğu saptanmıştır. Renal yetmezlikte plazma ghrelin seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Bu artış renal fonksiyonun kaybının ciddiyetine bağlı olarak gelişmektedir (178, 179).

Rodriguez Ayala ve ark.(180) ghrelinin dolaşımdaki leptin ve insülin ile negatif ilişkide olduğunu bildirmişlerdir. Sağlıklı çocuklarda ghrelin konsantrasyonu ile VKİ ve yaş arasında ters bir korelasyon vardır. Leptine ters olarak, ghrelin kan beyin bariyerini serbest olarak geçer. Sonuç olarak, plazma ghrelin konsantrasyonu hipotalamusa tamamen yansımaktadır. Bu nedenle, KRY'li çocuklarda kan ghrelin seviyelerindeki değişiklikler leptinden daha ilgi çekicidir. İştah kaybı ve çok zayıf vücut kitlesi KRY'li hastalarda sıktır. Bu durum azalmış besin alımı, kronik hastalık, artmış protein katabolizması, sitokin aktivasyonu ve oksidatif stres gibi çeşitli mekanizmaları içermektedir. Ek olarak, leptin ve ghrelin gibi hormonların rolü üzerine odaklanmış yeni çalışmalar mevcuttur. Tüm bu mekanizmalar teorik olarak KRY'te anoreksiyayı açıklamaya yeterli olmamaktadır, ancak öngörülen ilerleyici zedelenme faktörleri olarak sunulabilir (20, 181-183).

Ghrelin ve KRY hakkındaki bilgiler kısıtlıdır; son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda plazma ghrelin seviyelerinin 3 kat arttığını bildirilmiştir. Bilateral nefrektomili deneklerde plazma ghrelin seviyeleri artması böbreğin ghrelinin temizlenmesinde ve/veya parçalanmasında önemli rolü olduğunu gösterir. KRY'li çocuklarda ve erişkinlerde, ghrelin konsantrasyonu yükselir. Hemodiyaliz tedavisi ile

serum ghrelin seviyeleri düşer. Bu durum kısa sürer ve değerler diyaliz öncesi düzeyine döner. Peritoneal diyaliz tedavisinin 12 ayı süresince plazma ghrelini vücut kompozisyonuna bağlı olarak değiştirir. KRY'li hastalarda plazma ghrelin seviyeleri artmasına rağmen iştah artışına neden olmaz. Bu nedenle KRY'te bir miktar ghrelin direnci olduğu düşünülmektedir (20, 181-183).

2.17. Nefrotik Sendrom ve Leptin

Leptin ve MLNS ile ilgili literatürde kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Schroth ve ark. (24) ise $1\text{g}/\text{m}^2$ 'nin üzerinde proteinürisi olan aktif NS'lu çocuklarda idrarla leptin kaybının belirgin olarak arttığını saptamıştır. İdiyopatik NS'lu çocuklarda relaps grubu ile kontrol grubu arasında serum leptin düzeyleri arasında fark bulmamışlardır. İdrarla leptin kaybı remisyon döneminde düzeldiğini göstermişlerdir. Serum leptin seviyeleri arasında bir fark saptanmaması renal leptin kaybının kompanse edildiğini düşündürmüştür. Bir mekanizma ile leptin sentezi artmakta, ancak bu arttırıcı mekanizma henüz bilinmemektedir. NS'da meydana gelen leptin kaybı sonucunda soluble leptin reseptörüne bağlanmadaki artış sonucunda leptin sentezinin arttığı düşünülmüştür. İdrar leptini ile proteinüri arasında ilişki saptamamışlardır. Proteinürili hastalarda leptinin artmış glomerüler kaybının 16 kDA'luk bir peptid olması nedeniyle moleküler ağırlığı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Schroth ve ark. (24) diğer bir çalışmasında ise MLNS'lu proteinürisi olan hasta grubunda üriner leptin kaybının belirgin olarak artmış olduğunu ve remisyonunda bu kaybın düzeldiğini göstermişlerdir. Serum leptin seviyelerinin relaps ve remisyon grupları arasında değişmediğini saptamışlardır. Serum leptini ile idrar leptin konsantrasyonları arasında korelasyon saptamamışlar ve henüz açıklanmayan bir mekanizma ile serum leptininin kompanse edildiğini düşünmüşlerdir. Artmış glomerüler ve üriner leptin düzeyleri sonucunda endotelial hücrelerin proliferasyona uğradığı, leptinürinin glomerüloskleroza neden olarak tubuler hasar oluşturduğunu öne sürmüşlerdir. Proteinüri ve leptinürinin ilerleyici renal hasar üzerinde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Leptinin renal fibrozisin ana modülatörü olduğunu, leptin ile renal endotelial ve tubuler hücrelerin proliferasyonu ilişkisinin araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir (24, 25).

Buyan ve ark. (26) serum leptin düzeylerini relaps grubundaki idiyopatik NS'u olan çocuklarda remisyon grubundan ve kontrol grubundan belirgin düşük

olarak saptamışlardır. Proteinürisi olan hasta grubunda idrar leptininin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Ancak idrar leptin seviyeleri ile proteinüri arasında hiçbir grupta korelasyon gösterilememiştir. Relaps ve remisyon grubunda serum leptini ile serum albümini arasında korelasyon bulunmamıştır. Tüm gruplarda serum leptin düzeyleri ile proteinüri şiddeti arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgunun renal leptin kaybı ile hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişkiyi destekleyen bir sonuç olduğunu öne sürmüşlerdir. Süregelen proteinüri ve leptinürinin ilerleyici renal hasara neden olan mekanizmayı arttırıcı faktörler olduğu düşünülmüştür.

Wasilewska ve ark. (27) MLNS'lu çocuk hastalarda serum leptin düzeyinin relaps döneminde kontrol grubuna benzer değerlerde olduğunu, remisyon döneminde serum leptin değerlerinin kontrol grubuna kıyasla arttığı ancak istatistiksel olarak gruplar arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir. Relaps döneminde MLNS'lu çocuk hastalarda idrar leptin ekskresyonunun arttığını, remisyon döneminde bu değerlerin normal sınırlara gerilemeye başladığını ancak kontrol grubuna göre halen yüksek olduğunu saptamıştır. Serum albümin seviyeleri ile serum leptin seviyeleri arasında negatif bir korelasyon saptanırken, idrar leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Relaps döneminde serum leptin düzeyleri ile serum TK, TG, LDL, HDL, ve Apo B arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. NS'da artmış protein filtrasyonunun üriner leptin ekskresyonunu arttırmakta olduğunu, ancak leptinin üriner yolla artmış kaybının her zaman serum leptin seviyelerinde düşmeyle birlikte olmayabileceğini öne sürmüşlerdir. Artmış üriner leptin kaybına rağmen normal serum leptin seviyeleri saptanmıştır. Diğer çalışmalarda ise üriner leptin kaybının artmasıyla birlikte serum leptin seviyelerinin azaldığı bulunmuştur. NS'lu hastalarda idrar leptin düzeylerinin normal sınırlara dönmesinin remisyona girdikten sonra iki ay sürdüğü belirlenmiştir. Bu çalışmada serum ve idrarda leptin ve protein düzeyleri arasında pozitif lineer bir ilişki saptanmıştır. Artmış idrar leptin düzeylerinin NS'lu hastalarda progresyon ile ilişkili olduğu öne sürülmüş ve glomerüler endotel hücrelerin proliferasyonuna, glomeruloskleroza katkıda bulunduğu düşünülmüştür (27). Erişkin NS'lu hastalarda kortikosteroid tedavisi öncesi ve sonrasında plazma leptin değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (28, 29).

Ece ve ark (30) MLNS'lu hastalarda relaps döneminde serum leptin seviyelerinin remisyon grubundan yüksek olduğunu ancak istatistiksel olarak fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Buyan ve ark (26) NS'lu hastalarda glukokortikoidlerin leptin ekspresyon regülasyonunda en etkili regülatörler olduğunu, kısa süreli uygulamaların leptin ekspresyonunu uyardığı ettiği, üç haftadan uzun süreli uygulamada ise arttırmadığının gözlemlendiği bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda ortalama kümülatif steroid dozu ile serum leptin seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir. Bu veriler prednizolon tedavisinin serum leptin seviyesini değiştirmedeğini göstermektedir. Lewandowski ve ark. (184) deksametazonun soluble leptin reseptör seviyelerini değiştirmedeğini bildirmiştir. Devam eden proteinüri ve leptin ekskresyonu ve eklenen diğer mekanizmalarla progresif renal hasar olmaktadır. Leptinüri ve düşen serum leptin seviyeleri sonucunda steroid rezistan NS hastalarında sekonder endokrin disfonksiyon da olabileceği düşünülmüştür.

Minimal lezyonlu nefrotik sendromda düşük serum leptin seviyesi, artmış idrar leptin konsantrasyonu bildirilmiştir. Leptin ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin NS'da protein permeabilitesinin normalden çok artmasına neden olduğu saptanmıştır. Adipoz dokudan salınan önemli proinflamatuvar sitokinler, hormonlar ve *tissue growth factor-β* (TGF-β), TNF-α, plasminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), rezistin, adiponektin, anjiotensinojen, renin, interlökin-6 ve leptin gibi ekstrasellüler matriks molekülleri etkisiyle glomeruler hücrelerde proliferasyon artar. Leptin glomeruler endotelial hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder. Bu etkisi sinyal transdüksiyon aktivite transkripsiyon (STAT)-1 ve TGF-β sentezleyen hücrelerin artışı aracılığıyla olmaktadır. İndirekt olarak leptin mezengiyal hücrelerinde kollajen tip 1 sentezi artışına yol açar. Ek olarak böbrek hastalarında sempatik aktivitede değişim ile kan basıncında artışa neden olan muhtemelen leptinin uyardığı bir mekanizma sonucunda hastalığın progresyonu uyarılmaktadır. NS'lu çocuklarda obezite, hastalığın progresyonu için potansiyel bir risk faktörüdür, serbest leptin idrarla albümine korele olarak ekskrete edilir. Serum leptin seviyesi CRP gibi hastalık progresyonunda bir prediktör olarak düşünülmektedir (30, 185-187).

Çocuklarda ve erişkinlerde nefrotik sendromda serum ve idrar leptini ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte nefrotik sendromlu çocuklarda serum ve idrar ghrelin

düzeyleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle nefrotik sendromlu çocuklarda serum ve idrar ghrelin düzeylerinin ölçülmesi leptin sonuçları ile karşılaştırılması ve hastalığın relaps, remisyon dönemlerinde sonuçların değerlendirilmesi düşünülmüş, hastalığın etyopatogenezinde yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde idiopatik NS tanısı ile takip edilen steroid duyarlı 25 relaps, 24 remisyon dönemde olan toplam 49 hasta dahil edildi. İdrarda protein 40 mg/m²/saat'in üzerinde olan, hipoproteinemi (hipoalbuminemi 2.5 g/L'nin altında olması), ödem, hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemisinin eşlik ettiği hastalar çalışma grubuna alındı. Remisyon, proteinüri miktarının 4 mg/m²/24 saat altında olması olarak değerlendirildi. İdiopatik NS yanında başka hastalığı olanlar ve sekonder NS olan çocuklar çalışma dışında bırakıldı. Tüm hastaların anti nükleer antikor, anti DNA, anti nükleer sitoplazmik antikor, serum C3 ve C4 düzeyleri normal düzeylerde idi. NS grubundaki hastalar relaps ve remisyon döneminde olanlar şeklinde iki grup olarak değerlendirildi. Kontrol grubu olarak, kronik hastalığı olmayan, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 28 sağlıklı çocuk alındı. Çalışma için tüm çocukların ebeveynlerine çalışmanın detayları açıklanarak onam alındı ve çalışma protokolü Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (2005/299).

Nefrotik sendrom grubunda ve kontrol grubundaki tüm çocukların vücut ağırlığı ve boy değerleri kaydedildi. VKİ "vücut ağırlığı (kg) / boy² (m²) formülü kullanılarak hesaplandı. Nefrotik sendromlu çocuklar ile kontrol grubu arasında yaş, vücut ağırlığı, boy ve VKİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Çalışma grubundaki çocukların yaş ve antropometrik ölçümleri

	NS (n=49)	Kontrol (n=28)	p
Yaş (ay)	91.3 ± 55.1	103.5 ± 43.5	p>0.05
Vücut ağırlığı (kg)	27.6 ± 15.6	32.7 ± 12.0	p>0.05
Boy (cm)	117.7 ± 25.9	126.2 ± 18.2	p>0.05
VKİ (kg/m²)	18.3 ± 3.1	19.6 ± 4.1	p>0.05

Nefrotik sendrom ve kontrol grubundaki tüm çocuklardan tam kan sayımı için BD Vacutainer K3E 7.5% 0.040 ml (Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK)

tüpüne 2 cc venöz kan örneği alındı ve aynı gün içerisinde çalışıldı. Tam kan sayımı Hematoloji Laboratuvarında Beckman Coulter Gen-S (Cenova, İsviçre) otomatik kan sayımı cihazı ile çalışıldı. Kan üre azotu (BUN), kreatinin, total protein, albumin, TK, TG, HDL, VLDL, LDL, Lp(a), ApoA1, Apo B tetkikleri için Vacuette (Greiner Bio-One) tüpüne 2 cc venöz kan örneği alınarak aynı gün içerisinde çalışıldı. Biyokimyasal bu analizler Biyokimya Laboratuvarında BM HITACHI 717/7150 modüler otoanalizörü ile Roche Diagnostics orijinal kitleri kullanılarak yapıldı. VLDL düzeyleri TG/5 formülü ile, LDL düzeyleri Friedwald formülü (TK-HDL-(TG/5)) ile hesaplanarak belirlendi. 24 saatlik idrarda protein düzeyi Roche/Hitachi 912 modüler otoanalizörü ile çalışıldı.

Nefrotik sendrom ve kontrol grubunda serum ve idrarda leptin ve aktif ghrelin çalışıldı. Serum leptin, ghrelin için alınan kan örneklerinin serumu ayrılarak, idrar örnekleri ile birlikte çalışılmaya kadar -70°C 'de dondurularak saklandı. Serum ve idrar leptin düzeyi "LINCO-Human Leptin Elisa Kiti" kullanılarak ELISA yöntemi ile, serum ve idrar ghrelin düzeyi "LINCO Total Ghrelin RIA kiti" kullanılarak RIA yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar leptinin birimi ng/ml, ghrelinin birimi pg/ml olarak alındı.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Çalışmada dağılımı uygun olan veriler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı uygun olmayan veriler için median (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Karşılaştırmalar için bağımsız örneklerde t testi kullanıldı. İdrar ghrelin düzeyi değerlerinin dağılımı uygun olmadığından karşılaştırmalarda Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Korelasyonlar için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Korelasyonlar sırasında idrar ghrelin değerinin logaritması alınarak yapıldı. p değerini 0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde idiyoPATİK NS tanısı ile takip edilen yaşları 25-204 ay arasında değişen 31 erkek, 18 kız toplam 49 (25 relaps, 24 remisyon döneminde olan) hasta alındı. Kontrol grubu olarak kronik hastalığı olmayan yaşları 27-196 ay arasında değişen 15 erkek, 13 kız toplam 28 sağlıklı çocuk alındı. NS'lu çocuklarda kontrol grubuna göre sistolik kan basıncı ölçümleri anlamlı olarak yüksek saptanırken (105.5 ± 9.5 mmHg ve 99.8 ± 9.2 mmHg; $p < 0.05$), diyastolik kan basıncı ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Relaps dönemdeki hastaların 24 saat idrar proteinüri miktarı remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (106.4 ± 20.7 mg /m²/saat ve 3.73 ± 0.38 mg /m²/saat; $p < 0.0001$; 106.4 ± 20.7 mg /m²/saat ve 2.14 ± 0.22 mg /m²/saat; $p < 0.0001$). Remisyon grubu ile kontrol grubu arasında 24 saat idrar proteinüri miktarı arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Bkz. Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Nefrotik sendromlu relaps grubundaki hastaların serum total protein düzeyleri remisyon ve kontrol grubundan belirgin olarak düşük saptandı (4.43 ± 1.0 g/dl ve 6.83 ± 0.6 g/dl; $p < 0.001$, 4.43 ± 1.0 g/dl ve 7.56 ± 0.4 g/dl; $p < 0.001$). Remisyon grubundaki çocukların kontrol grubuna göre serum total protein düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı (6.83 ± 0.6 g/dl ve 7.56 ± 0.4 g/dl; $p < 0.001$) (Bkz. Tablo 4.1, Şekil 4.2).

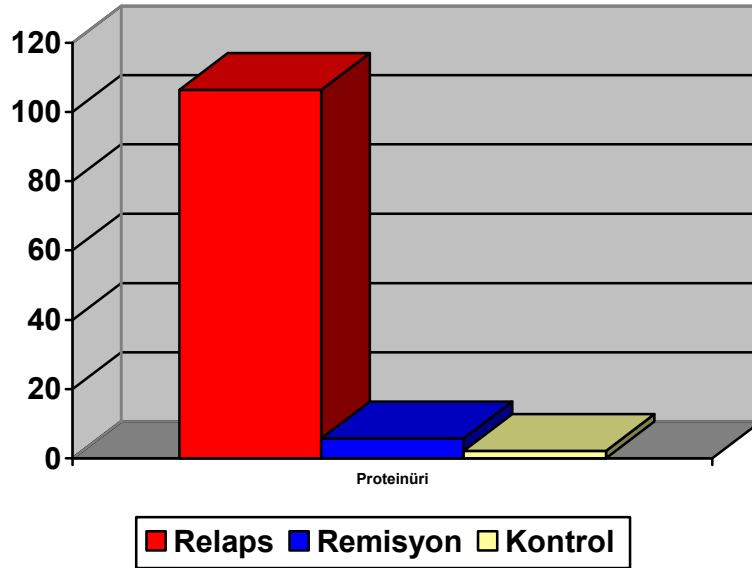
Serum albümin düzeyleri relaps dönemindeki hasta grubunda remisyon ve kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı (2.04 ± 0.9 g/dl ve 4.12 ± 0.41 g/dl; $p < 0.001$, 2.04 ± 0.9 g/dl ve 4.67 ± 0.31 g/dl; $p < 0.001$). Remisyon grubundaki çocukların kontrol grubuna kıyasla serum albümin düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı (4.12 ± 0.41 g/dl ve 4.67 ± 0.31 g/dl; $p < 0.001$) (Bkz. Tablo 4.1, Şekil 4.2).

Relaps dönemdeki hastaların spot idrar protein kreatinin oranı remisyon ve kontrol grubuna kıyasla belirgin yüksek saptandı (6.06 ± 1.09 g/dl ve 0.18 ± 0.03 g/dl; $p < 0.0001$; 6.06 ± 1.09 g/dl ve 0.10 ± 0.01 g/dl; $p < 0.0001$) Remisyon ile kontrol grubu arasında spot idrar protein kreatinin oranları arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Bkz. Tablo-4.1).

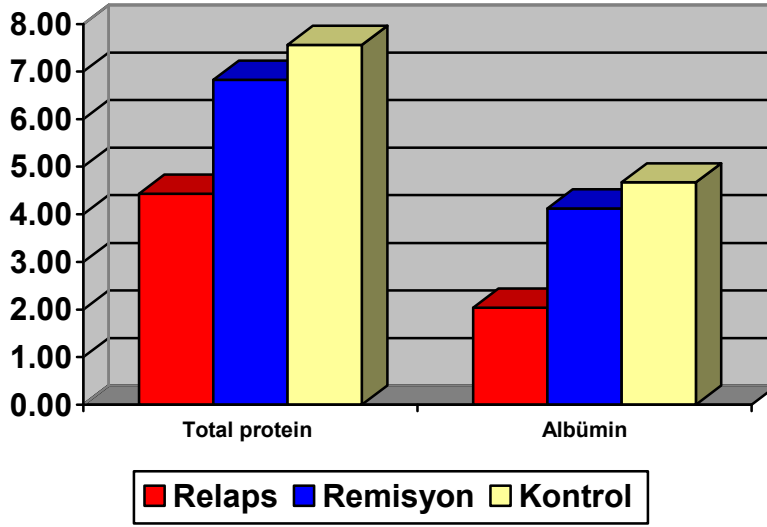
Tablo-4.1. Çalışma gruplarında serum total protein, albumin düzeyleri ve proteinüri şiddetleri

	Relaps (n=25)	Remisyon (n=24)	Kontrol (n=28)	p
Proteinüri miktarı (mg/m²/saat)	106.4 ± 20.7	3.73 ± 0.38	2.14 ± 0.22	p1<0.0001 p2<0.0001 p3 >0.05
Total protein (g/dl)	4.43 ± 1.0	6.83 ± 0.6	7.56 ± 0.4	p1<0.001 p2<0.001 p3<0.001
Albümin (g/dl)	2.04 ± 0.9	4.12 ± 0.41	4.67 ± 0.31	P1<0.001 p2<0.001 p3<0.001
Spot idrar protein/kreatinin	6.06 ± 1.09	0.18 ± 0.03	0.10 ± 0.01	p1<0.0001 p2<0.0001 p3 >0.05

p1; relaps-remisyon; p2; relaps-kontrol, p3; remisyon-kontrol



Şekil 4.1. Çalışma gruplarında proteinüri şiddetlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.2. Çalışma gruplarında serum total protein, albumin düzeyleri karşılaştırılması

Nefrotik sendromlu relaps grubunda serum trigliserid düzeyleri remisyon ve kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptandı (287.2 ± 201.2 mg/dl ve 144.5 ± 84.6 mg/dl; $p < 0.001$, 287.2 ± 201.2 mg/dl ve 76.6 ± 26.7 mg/dl; $p < 0.001$). Çalışmaya alınan remisyon dönemindeki çocuklarda serum TG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (144.5 ± 84.6 mg/dl ve 76.6 ± 26.7 mg/dl; $p < 0.001$) (Bkz. Tablo 4.2, Şekil 4.3).

Serum total kolesterol düzeyleri relaps grubundaki hastalarda remisyon ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanırken (394.4 ± 135.7 mg/dl ve 198.2 ± 61.7 mg/dl; $p < 0.001$, 394.4 ± 135.7 mg/dl ve 133.0 ± 26.7 mg/dl; $p < 0.001$), remisyon grubunda da serum TK düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı (198.2 ± 61.7 mg/dl ve 133.0 ± 26.7 mg/dl; $p < 0.001$) (Bkz. Tablo 4.2, Şekil 4.3).

Serum HDL düzeylerinin ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Bkz. Tablo 4.2, Şekil 4.3).

Serum VLDL düzeyleri relaps grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre yüksek saptandı (58.4 ± 39.9 mg/dl ve 31.3 ± 19.0 mg/dl; $p < 0.01$, 58.4 ± 39.9 mg/dl ve 15.3 ± 4.05 mg/dl; $p < 0.001$). Çalışmaya alınan remisyon grubunda serum VLDL

düzeyleleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı (31.3 ± 19.0 mg/dl ve 15.3 ± 4.05 mg/dl; **p<0.001**) (Bkz. Tablo 4.2, Şekil 4.3).

Serum LDL düzeyleleri relaps grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yükseklik saptanırken (249.8 ± 114.7 mg/dl ve 105.2 ± 67.0 mg/dl; **p<0.001**, 249.8 ± 114.7 mg/dl ve 61.5 ± 21.6 mg/dl; **p<0.001**), remisyon grubunda serum LDL düzeylelerin kontrol grubuna göre yüksek saptandı (105.2 ± 67.0 mg/dl ve 61.5 ± 21.6 mg/dl; **p<0.01**) (Bkz. Tablo 4.2, Şekil 4.3).

Nefrotik sendromlu relaps dönemindeki hastalarla ile remisyon dönemindeki hastaların serum ApoA1 düzeyleleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (178.1 ± 48.6 mg/dl ve 148.0 ± 30.5 mg/dl; **p<0.05**). Relaps grubunda serum ApoA1 düzeyleleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, remisyon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı (178.1 ± 48.6 mg/dl ve 141.6 ± 27.4 mg/dl; **p<0.01**, $p>0.05$) (Bkz. Tablo 4.2, Şekil 4.3).

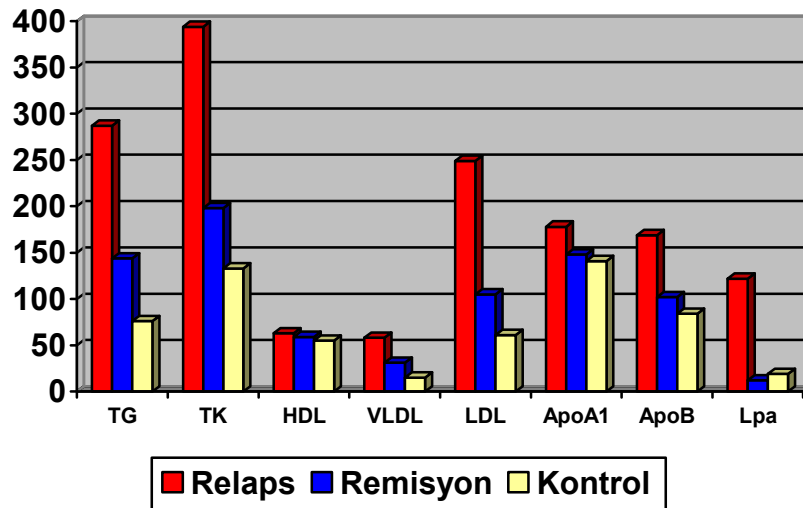
Serum ApoB düzeyleleri için relaps dönemindeki grup ile remisyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (169.0 ± 90.0 mg/dl ve 102.1 ± 59.7 mg/dl; **p<0.01**). Relaps grubunda serum ApoB düzeyleleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, remisyon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı (169.0 ± 90.0 mg/dl ve 84.2 ± 11.7 mg/dl; **p<0.001**, $p>0.05$) (Bkz. Tablo 4.2, Şekil 4.3).

Serum Lp(a) düzeyleleri arasında relaps ile remisyon grubu arasında istatistiksel olarak belirgin fark saptandı (122.7 ± 34.6 mg/dl ve 12.4 ± 9.28 mg/dl; **p<0.05**). Relaps grubunda serum Lp(a) düzeyleleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı (122.7 ± 34.6 mg/dl ve 19.0 ± 11.0 mg/dl, **p<0.05**). Remisyon grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı ($p>0.05$) (Bkz. Tablo 4.2, Şekil 4.3).

Tablo 4.2. Çalışma gruplarında lipid ve lipoprotein düzeyleri

	Relaps (n=25)	Remisyon (n=24)	Kontrol (n=28)	p
TG (mg/dl)	287.2 ± 201.2	144.5 ± 84.6	76.6 ± 26.7	p1<0.001 p2<0.001 p3<0.001
TK (mg/dl)	394.4 ± 135.7	198.2 ± 61.7	133.0 ± 26.7	p1<0.001 p2<0.001 p3<0.001
HDL (mg/dl)	63.0 ± 21.3	59.9 ± 13.0	55.8 ± 11.1	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
VLDL (mg/dl)	58.4 ± 39.9	31.3 ± 19.0	15.3 ± 4.05	p1<0.01 p2<0.001 p3<0.001
LDL (mg/dl)	249.8 ± 114.7	105.2 ± 67.0	61.5 ± 21.6	p1<0.001 p2<0.001 p3<0.01
ApoA1 (mg/dl)	178.1 ± 48.6	148.0 ± 30.5	141.6 ± 27.4	p1<0.05 p2<0.01 p3>0.05
Apo B (mg/dl)	169.0 ± 90.0	102.1 ± 59.7	84.2 ± 11.7	p1<0.01 p2<0.001 p3>0.05
Lp (a) (mg/dl)	122.7 ± 34.6	12.4 ± 9.28	19.0 ± 11.0	p1<0.05 p2<0.05 p3>0.05

p1; relaps-remisyon, p2; relaps-kontrol, p3; remisyon-kontrol



Şekil 4.3. Çalışma gruplarının lipid ve lipoproteinlerinin karşılaştırılması

Sedimentasyon hızı NS'lu relaps ve remisyon döneminde olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (77.5 ± 38.1 mm/s ve 32.1 ± 30.6 ; **p<0.001**, 77.5 ± 38.1 mm/s ve 8.64 ± 5.2 mm/s; **p<0.001**). NS'lu remisyon dönemindeki çocuklarda sedimentasyon hızı kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak yüksek saptandı (32.1 ± 30.6 mm/s ve 8.64 ± 5.2 mm/s; **p<0.01**)(Tablo 4.3).

Serum fibrinojen düzeyleri NS'lu relaps grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (621.9 ± 173.4 mg/dl ve 335.2 ± 141.5 mg/dl; **p<0.05**, 621.9 ± 173.4 mg/dl ve 282.5 ± 49.8 mg/dl; **p<0.001**). Serum fibrinojen düzeyleri için remisyon ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı ($p>0.05$)(Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma gruplarında eritrosit sedimentasyon hızı ve fibrinojen düzeyleri

	Relaps (n=25)	Remisyon (n=24)	Kontrol (n=28)	P
Sedimentasyon (mm/s)	77.5 ± 38.1	32.1 ± 30.6	8.64 ± 5.2	p1<0.001 p2<0.001 p3<0.01
Fibrinojen (mg/dl)	621.9 ± 173.4	335.2 ± 141.5	282.5 ± 49.8	p1<0.05 p2<0.001 p3>0.05

p1; relaps-remisyon; p2; relaps-kontrol, p3; remisyon-kontrol

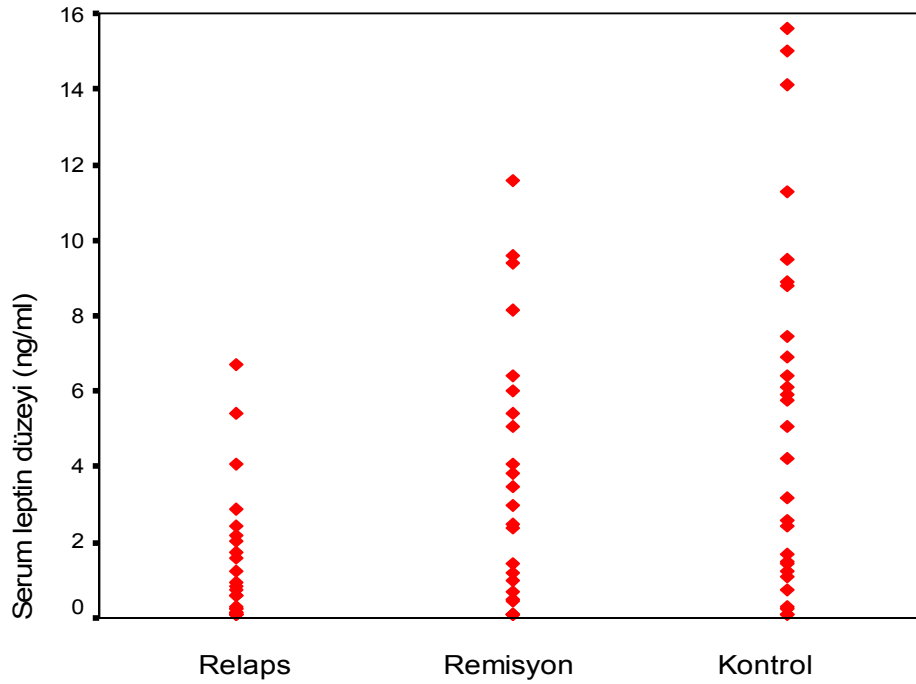
Nefrotik sendromlu relaps dönemindeki hasta grubunda serum leptin düzeyleri remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (1.42 ± 0.34 ng/dl ve 3.60 ± 0.70 ng/ml; **p<0.01**, 1.42 ± 0.34 ng/ml ve 5.27 ± 4.67 ng/ml; **p<0.001**). Remisyon dönemindeki çocuklar ile kontrol grubu arasında serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 4.4, Şekil 4.5)

Relaps ile remisyon gruplarının idrar leptin düzeyleri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptanırken, iki gruptaki hastaların idrar leptin düzeyleri arasında fark saptanmadı (0.40 ± 0.11 ng/ml ve 0.12 ± 0.06 ng/ml; **p<0.01**, 0.59 ± 0.18 ng/ml ve 0.12 ± 0.06 ng/ml; **p<0.05**) (Bkz. Tablo 4.4, Şekil 4.6).

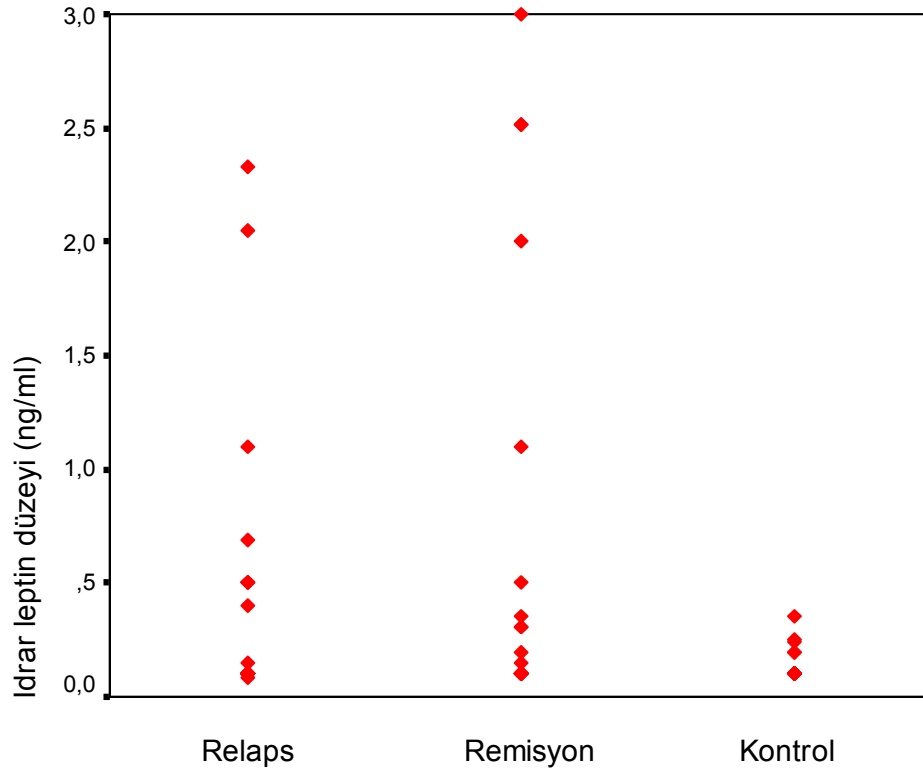
Tablo 4.4. Çalışma gruplarında serum ve idrar leptin düzeyleri

	Relaps (n=25)	Remisyon (n=24)	Kontrol (n=28)	p
Serum leptin (ng/ml)	1.42 ± 0.34	3.60 ± 0.70	5.27 ± 4.67	p1<0.01 p2<0.001 p3>0.05
İdrar leptin (ng/ml)	0.40 ± 0.11	0.59 ± 0.18	0.12 ± 0.06	p1>0.05 p2<0.01 p3<0.05

p1;relaps-remisyon; p2; relaps-kontrol, p3; remisyon-kontrol



Şekil 4.5. Çalışma gruplarında serum leptin düzeyleri



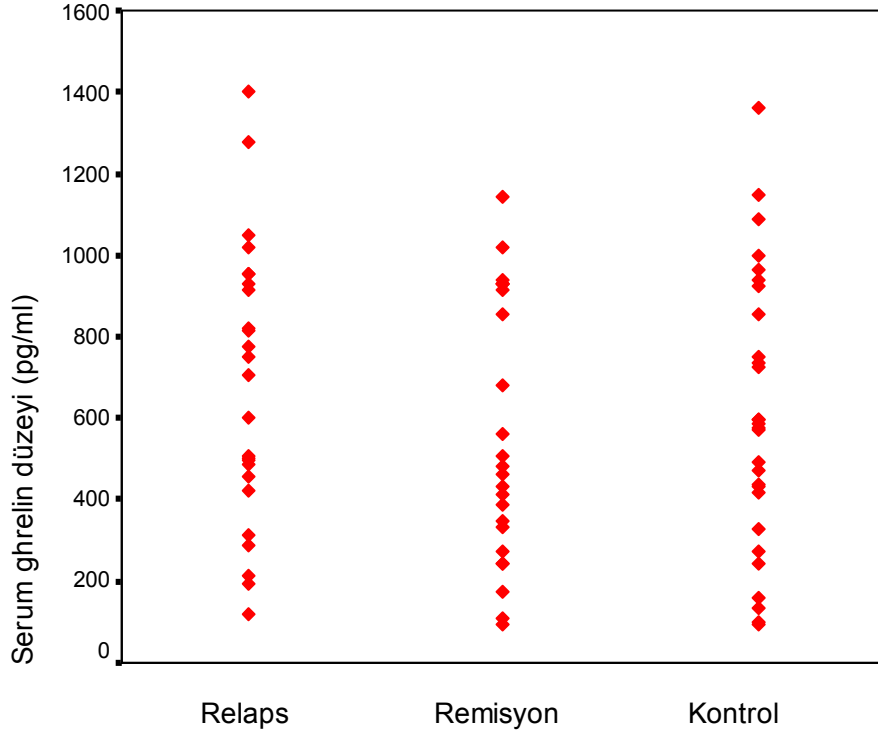
Şekil 4.6. Çalışma gruplarında idrar leptin düzeyleri

Nefrotik sendromlu çocuklarda serum ghrelin düzeyleri için relaps, remisyon ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı. ($p>0.05$) (Tablo 4.5, Şekil 4.7). İdrar ghrelin düzeyleri relaps grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptandı (965.0 pg/ml (93-3711) ve 679.7 pg/ml (93-3783); $p<0.05$, 965.0 pg/ml (93-3711) ve 387.7 pg/ml (114-1214); $p<0.001$). Remisyon grubunda kontrol grubuna göre idrar ghrelin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı (679.7 pg/ml (93-3783) ve 387.7 pg/ml (114-1214); $p<0.01$) (Bkz. Tablo 4.5, Şekil 4.8).

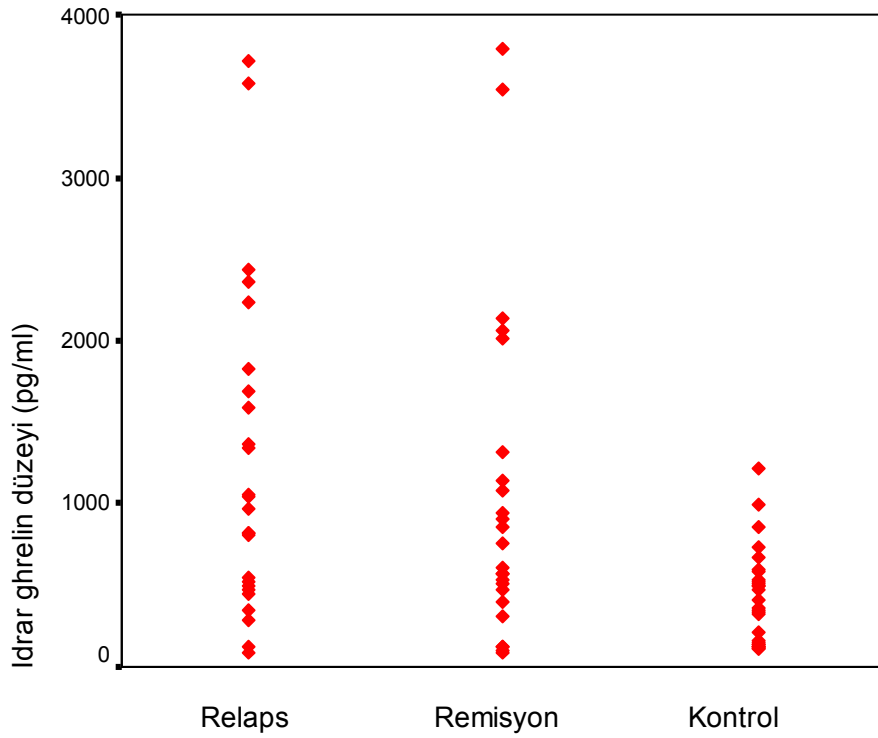
Tablo 4.5. Çalışma gruplarında serum ve idrar ghrelin düzeyleri

	Relaps (n=25)	Remisyon (n=24)	Kontrol (n=28)	P
Serum ghrelin (pg/ml)	678.2 ± 67.2	559.0 ± 65.4	607.3 ± 338.8	p1>0.05 p2>0.05 p3>0.05
İdrar ghrelin (pg/ml)*	965.0 (93-3711)	679.7 (93-3783)	387.7 (114-1214)	p1<0.05 p2<0.001 p3<0.01

*Veriler medyan (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir. p1; relaps-remisyon; p2; relaps-kontrol, p3; remisyon-kontrol

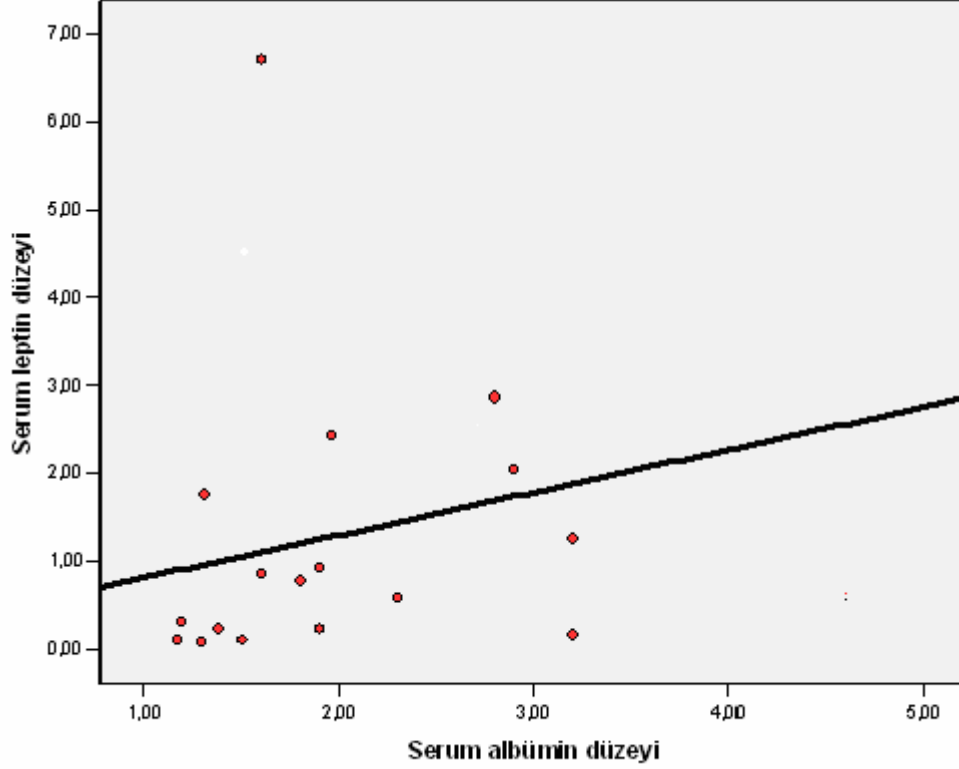


Şekil 4.7. Çalışma gruplarında serum ghrelin düzeyleri karşılaştırması



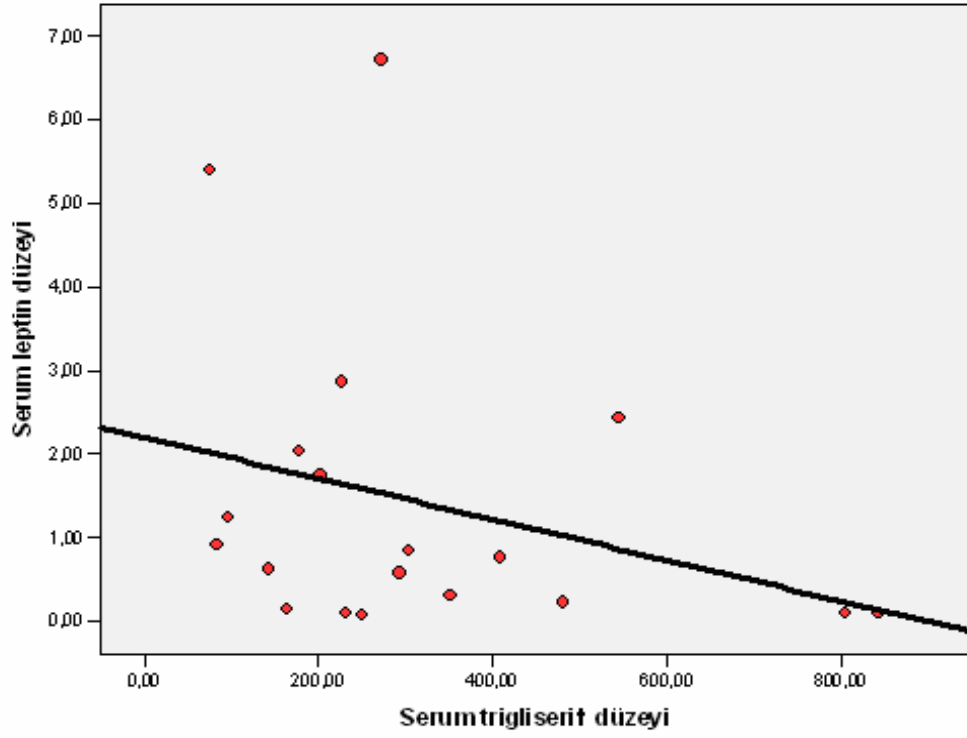
Şekil 4.8. Çalışma gruplarında idrar ghrelin düzeyleri karşılaştırması

İdiyopatik NS tanısıyla takipli relaps dönemindeki hasta grubunda, serum leptin düzeyleri ile serum albümin düzeyi arasında pozitif korelasyon gösterildi ($r=0.440$, $p<0.05$) (Şekil 4.9).

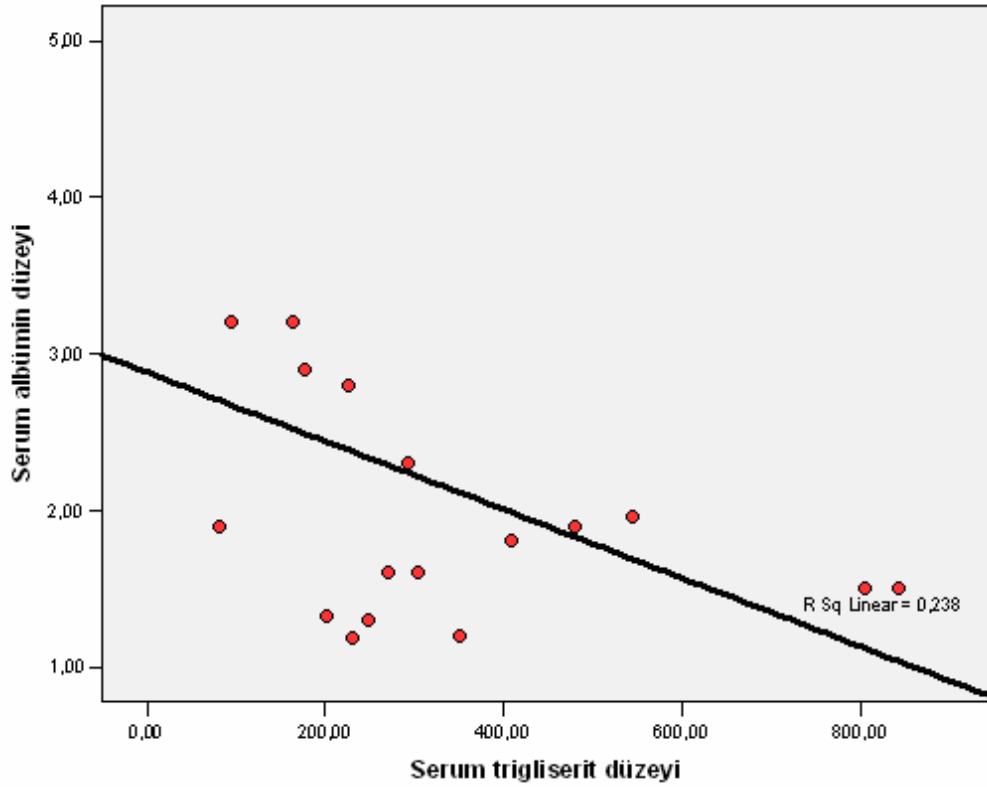


Şekil 4.9. Relaps grubunda serum leptin düzeyi-serum albümin düzeyi korelasyonu

Relaps döneminde serum leptin düzeyleri ile serum trigliserit düzeyleri ile negatif korelasyon bulundu ($r=0.439$, $p<0.05$) (Bkz. Şekil 4.10). Relaps grubunda serum trigliserit düzeyleri ile serum albümin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.512$, $p<0.01$) (Bkz. Şekil 4.11). Remisyon grubunda, serum leptin düzeyi ile idrar leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.470$, $p<0.05$). Kontrol grubundaki çocuklarda serum leptin düzeyi ile serum ghrelin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.413$, $p<0.05$). Aynı grupta serum leptin düzeyi ile serum trigliserit ($r=-0.485$, $p<0.05$) ve serum VLDL ($r=-0.487$, $p<0.05$) ile negatif, serum total kolesterol düzeyleri ($r=0.374$, $p<0.05$) ile pozitif korelasyon saptandı.

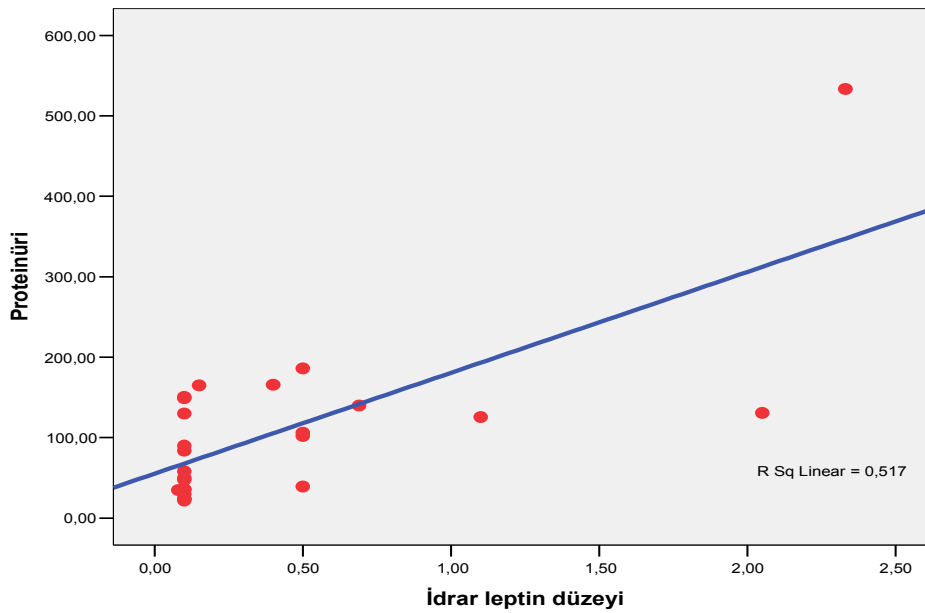


Şekil 4.10. Relaps grubunda serum leptin düzeyi-serum trigliserit düzeyi ilişkisi



Şekil 4.11. Relaps grubunda serum albümin düzeyi-serum trigliserit düzeyi ilişkisi.

İdrar leptin düzeyleri ile proteinüri şiddeti arasında, relaps hasta grubunda pozitif korelasyon saptandı ($r=0.719$, $p<0.001$) (Şekil 4.12). Remisyon döneminde idrar leptini ile çalışılan tüm parametreler arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunda idrar leptin düzeyi ile serum trigliserit ($r=0.477$, $p<0.05$) ve serum VLDL düzeyleri ($r=0.479$, $p<0.01$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

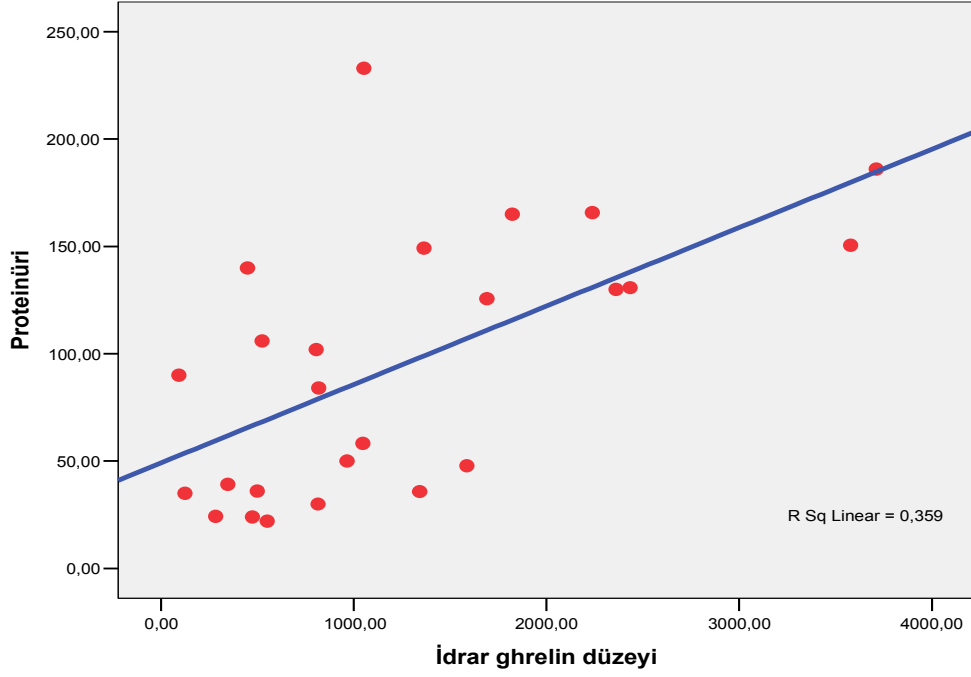


Şekil 4. 12. Relaps grubunda idrar leptin düzeyi-proteinüri ilişkisi

Relaps grubunda serum ghrelin düzeyleri ile serum LDL düzeyi ($r=0.491$, $p<0.05$) arasında pozitif korelasyon gösterildi. Çalışmaya alınan remisyon grubundaki hastalarda serum ghrelin düzeyi ile proteinüri şiddeti ($r=0.409$, $p<0.05$) ve serum LDL düzeyi ($r=0.445$, $p<0.05$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda serum ghrelin düzeyleri ile serum HDL düzeyleri ($r=-0.439$, $p<0.05$) ve serum ApoB ($r=-0.409$, $p<0.05$) düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı.

Çalışmaya alınan relaps dönemindeki hastalarda idrar ghrelin düzeyleri ile proteinüri arasında pozitif korelasyon gösterildi ($r=0.637$, $p<0.01$) (Bkz. Şekil 4.13). Remisyon döneminde olan hastalarda idrar ghrelin düzeyi ile serum albümin ($r=0.486$, $p<0.05$), trigliserit ($r=0.485$, $p<0.05$) ve LDL düzeyleri ($r=0.485$, $p<0.05$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Kontrol grubundaki sağlıklı çocuklarda serum

ghrelin düzeyleri ile serum leptin düzeyleri arasında negatif korelasyon gösterildi ($r=-0.413$, $p<0.05$).



Şekil 4.13. Relaps grubunda idrar ghrelin düzeyi-proteinüri ilişkisi

5.TARTIŞMA

Nefrotik sendrom; masif proteinüri (protein idrarda 40 mg/m²/saat'in üzerinde veya idrar protein kreatinin oranının 200 mg/mmol'un üzerinde olması), hipoproteinemi (hipoalbuminemi 2.5 g/L'nin altında olması) ve ödem ile karakterize hipertrigliseridemi ve hiperkolesteroleminin eşlik ettiği bir hastalıktır. Çocukluk çağında en sık idiyopatik NS görülmekle birlikte birçok hastalığın seyri sırasında veya birçok nedenle NS ortaya çıkabilmektedir. NS'da çevresel ve genetik faktörler, ırksal ve coğrafi dağılımı etkilemektedir. MLNS'lu hastaların büyük kısmı iki ile altı yaş arasındadır. MLNS erkek çocuklarında (2:1 oranında) daha siktir. En sık görülen form olan ve ışık mikroskopisinde glomerüllerde minimal değişikliklerle karakterize MLNS, steroide yanıtı bir hastalıktır (1-4). Biz de araştırmamızda steroide yanıtı MLNS tanısıyla takip ve tedavi edilen hastaları olarak çalışma grubumuzu oluşturduk.

Hastalığın fizyopatolojisinde etkili olduğu ileri sürülen birçok faktör üzerinde araştırmalar halen devam etmektedir. MLNS'lu hastaların renal biyopsi örneklerinde spesifik bir immün deposit görülmemesine rağmen, etyopatolojisinde immün sistemin önemli rol oynadığı bilinmektedir (41). MLNS'lu hastalarda saptanan T hücre fonksiyon bozuklukları, immünsupresyondan sorumlu tutulan özel bir lenfokinin bulunması, periferik kan mononükleer hücrelerinden sitokin salınımında artış belirlenmesi, serum immünglobulin düzeylerinde değişiklikler, kompleman aktivasyonunun alternan yoldaki faktörlerinden B ve D'nin düşük olması gibi birçok bulgu immün sistemin fizyopatolojideki rolünü destekler (42-48). Ancak tüm bu araştırmalara rağmen halen MLNS ve proteinüri fizyopatolojisi henüz net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle hastalık idiyopatik NS olarak adlandırılmaktadır.

Nefrotik sendromda glomerüllerde büyük oranda değişim olur ve çok yakın olan podositler birleşmiş izlenimi verir, elektron mikroskobunda ayaklı şeklindeki morfoloji düzleşmiş olarak görülür (podosit disfonksiyonu). MLNS'da sitokin imbalansı, glomerül kapillerindeki elektriksel yük dengesinin bozulması ve podosit disfonksiyonu sonucunda proteinüri oluşmaktadır (1, 41). Çalışmamızda relaps döneminde NS grubunda proteinüri ortalama 106.4 ± 20.7 mg/m²/saat saptanmıştır. Remisyon ve kontrol gruplarında ise bu değer normal

sınırlardadır. Relaps grubundaki NS'lu hastalarda kontrol grubuna göre serum albümin ve total protein düzeyleri de belirgin olarak düşük bulunmuştur.

Serum TK, TG, VLDL, LDL konsantrasyonlarının artmasıyla gelişen hiperlipidemi NS'un önemli bulgularından birisidir. NS'lu hastalarda lipid metabolizmasındaki bozuklukların nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Deneysel NS modellerinde yapılan çalışmalarda artmış hepatik HMG-CoA redüktaz ve açil-koenzim A-kolesterol acil transferaz aktiviteleri ile azalmış kolesterol 7 alfa hidroksilaz ve lipoprotein lipaz aktivitelerini gösterilmiştir (87-89). NS'lu hastalarda serum albümin düzeylerindeki düşüş ile serum kolesterol düzeylerindeki yükseklik arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Ancak hiperlipideminin remisyona giren hastalarda devam ediyor olması, dislipidemi patogenezinde başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir (23). İdrarla meydana gelen protein kaybı sonucu karaciğerde LDL sentezi uyarılır. Serum Apo A ve B düzeylerinin MLNS relaps döneminde arttığı ve tedavi ile gerilemekle birlikte remisyon döneminde de yüksek olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur. Artmış serum Lp(a) seviyeleri tanımlanmış ancak proteinürik hastalarda bu artışın klinik önemi henüz kanıtlanamamıştır (87-93).

Çalışmamızda relaps grubundaki NS'lu çocuklarda serum TG, TK, VLDL, LDL düzeyleri remisyon ve kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptandı. Daha önceki bilgilerimize uygun olarak remisyon grubunda serum TG, TK, VLDL ve LDL kolesterol düzeyleri relaps grubuna göre düşük olmakla birlikte sağlıklı çocuklara göre halen yüksek olarak devam etmekteydi. Serum ApoA1 ve Apo B düzeylerinin de relaps döneminde artmış olduğunu ve remisyon döneminde bu artışın bir miktar gerilemekle birlikte kontrol grubuna göre halen yüksek olarak devam ettiğini saptadık. Serum Lp(a) düzeyleri de literatürdeki çalışmalara benzer şekilde relaps döneminde belirgin olarak artmış bulundu. Serum HDL kolesterol düzeyleri relaps, remisyon ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu.

Leptin sitokin ailesinin bir üyesi ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Molekül ağırlığı 16.7 kDA'dur (5-6). Leptinin vücuttaki başlıca rolü hipotalamus üzerine negatif feedback ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemektir (7). Leptinin ayrıca reproduktif fonksiyon, glukoz homeostazisi, insülin sensitivitesinin düzenlenmesi gibi metabolik, endokrin fonksiyonları olduğu ve immünite, inflamasyon,

hematopoez, anjiyogenez ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde de regülatör rol oynadığı gösterilmiştir (8-9). Plazmadan temizlenen leptinin yaklaşık % 80'nin böbrekle atılmakta olduğu saptanmıştır. Bu işlem glomeruler filtrasyon ile gerçekleşmekte olup, normal çocuklarda idrar leptin değerinin serum leptini yerine kullanılabilceği düşünülmektedir (10). Kronik renal yetmezlikli ve son dönem böbrek hastası olan çocuklarda serum leptin konsantrasyonları belirgin olarak artmıştır. Serum leptin seviyeleri GFR ile negatif koreledir (11). Leptin mRNA ekspresyonunu arttırarak ve TGF-1 sekresyonu ile glomerüler endotelial hücrelerin proliferasyonuna yol açar (170). Leptin, mezengiyal hücrelerde tip 1 kollagen, endotelial hücrelerde glomerüler matrikste depolanmaya neden olan tip 4 kollagen sentezini uyarır, bunun sonucunda da glomeruloskleroza ve proteinüriye neden olur (14, 15). Sonuç olarak, leptin etkisi STAT-1 ve TGF- β sentezleyen hücrelerin artışı aracılığıyla olmaktadır (185-187). Ek olarak böbrek hastalarında TNF- α , IL-1 gibi inflamatuvar faktörler sonucunda leptin gen ekspresyonu artmakta, leptinin aşırı ekspresyonu sonucunda sempatik sistem aktivasyonu gerçekleşmektedir. Kan basıncı ve üriner katekolamin ekskresyonu artar sempatik aktivitede değişim ile muhtemelen leptinin uyardığı bir mekanizma sonucunda hastalığın ilerlemesi söz konusu olur (13, 168, 169). Proliferatif renal hastalıklarda leptinin ilerleyici zedelenmeye katkıda bulunduğu hipotezi ilgi çeken bir düşüncedir (14, 15). Leptinin glomerüler skleroz ve proteinüri ile ilişkili olması, üriner leptin atılımının protein kaybı ile giden hastalıklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Leptinin direkt kendisinin mi proteinüriye yol açtığı yoksa zedelenme sonucu proteinüriye mi eşlik ettiği kesin bilinmemektedir. Leptin ile lipid metabolizması arasında yakın bir ilişki olduğunu gösteren araştırmalar bu ilerleyici zedelenmede lipid metabolizmasının da etkili bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Hiperlipidemi oksidatif stress aracılığıyla glomeruloskleroza arttırır. NS'lu hastalarda lipid metabolizmasındaki bozukluğun nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Hiperkolestrolemi ve trigliseridden zengin Apo B içeren lipoproteinlerin böbrek hastalıklarında ilerleyici zedelenmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir. Proteinürisi olan hastalarda lipoprotein transport anomalileri görülmektedir (188).

Kronik böbrek hastalıkları ve son dönem böbrek yetmezliği ile leptin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalar olmakla birlikte, NS'lu çocuklar ile ilgili yayınlar sınırlıdır (24-30). Schroth ve ark. (25) MLNS'lu proteinürisi olan hasta grubunda üriner leptin kaybının belirgin olarak artmış olduğunu ve remisyonda bu kaybın düzeldiğini göstermişlerdir. İdrar leptini ile proteinüri arasında ise ilişki saptamamışlardır.

Buyan ve ark. (26) serum leptin düzeylerini relaps grubundaki idiopatik NS'u olan çocuklarda remisyon grubundan ve kontrol grubundan düşük olarak saptamışlardır. Relaps ve remisyon grubunda serum leptini ile serum albümini arasında korelasyon saptanmamıştır. Serum leptin düzeyleri ile proteinüri şiddeti arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Proteinürisi olan hasta grubunda idrar leptininin belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir ancak idrar leptin seviyeleri ile proteinüri arasında korelasyon gösterilememiştir.

Wasilewska ve ark. (27) relaps dönemindeki MLNS'lu çocuk hastalarda idrar leptin ekskresyonunun arttığını, remisyon döneminde bu değerlerin normal sınırlara doğru gerilemeye başladığını ancak kontrol grubuna göre halen yüksek olduğunu saptamışlardır. Serum leptin düzeyinin relaps döneminde kontrol grubuna benzer değerlerde olduğu, remisyon döneminde serum leptin değerlerinin kontrol grubuna kıyasla arttığı ancak istatistiksel olarak gruplar arasında fark saptanmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada serum ve idrarda leptin ve protein düzeyleri arasında pozitif lineer bir ilişki saptanmıştır.

Biz de çalışmamızda; serum leptin düzeylerini relaps döneminde olan çocuklarda, remisyon döneminde olan çocuklardan ve sağlıklı kontrollerden belirgin olarak düşük olarak saptadık. Remisyon grubu serum leptin düzeyleri sağlıklı çocukların serum leptin düzeylerine kıyasla düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu. Araştırmamızda relaps grubundaki hastalarda serum leptin düzeyleri ile serum albümin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca serum leptin düzeyleri ile serum trigliserid düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Hastalarımızda relaps ve remisyon döneminde idrar leptin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artış gösteriyordu. Ancak relaps ve remisyon değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. NS'lu hastalar remisyona girmesine rağmen idrarla leptin atılımı halen devam etmekteydi.

Çalışmamızda relaps grubunda idrar leptin düzeyleri ile proteinüri şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Relaps dönemindeki hastalarda idrar leptin düzeyleri ile proteinüri miktarı arasında korelasyon saptanmış olması ancak remisyona giren hastalarda idrar leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olması şu an için leptin atılımı ile ilgili olarak öne sürülen mekanizmaların NS sürecinde etkili olduğunu düşündürmektedir. NS'lu hastalarda idrar leptin düzeylerindeki artış iki mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Protein kaybıyla seyreden bir hastalık olan NS'da leptinin moleküler ağırlığının 16 kDa olması nedeniyle moleküler büyüklüğü ile ilişkili olarak üriner yolla kaybının gerçekleştiği öne sürülmüştür (16, 17). Bu hipotez ile idrar leptin düzeyindeki artışın hastalığın şiddeti, aktivitesi ve ilerleyici hasar sonucunda meydana gelen glomerüloskleroz ile ilişkili olabileceği düşündürmektedir. İkinci hipotezde ise, leptinin bir inflamasyon göstergesi olarak kabul edilmesi, hastalığın aktivitesi ile yakından ilişkili olduğunun öne sürülmesidir. Leptin etkilerini sadece direkt hipotalamik reseptör aktivasyonu ile değil IL-1, IL-8 ve TNF gibi modülatör sitokinler aracılığıyla da gerçekleştirmektedir (14, 15, 26, 30).

Buyan ve ark. (26) proteinüri ve leptinürinin ilerleyici renal hasara neden olan mekanizmayı arttırıcı faktörler olduğunu ileri sürmüşler ve relaps döneminde artan proteinüri şiddetine paralel olarak leptinüri şiddetinin arttığı saptanmıştır. Bu bulgunun leptinin hastalığın ciddiyeti ile ilişkisini destekleyen bir sonuç olduğunu düşünmüşlerdir. Schroth ve ark. (25) tarafından artmış glomerüller ve üriner leptin düzeyleri sonucunda endotelial hücrelerin proliferasyona uğradığı öne sürmüş ve artan idrar leptininin glomerüloskleroza neden olduğu ve tubuler hasara yol açtığı bildirilmiştir. Leptin renal fibrozisin ana modülatörüdür (10, 14, 15). Leptin ile renal endotelial ve tubuler hücrelerin proliferasyonu ilişkisinin araştırılması gerekmektedir. Bu nedenle çalışmamızda relaps döneminde proteinüri ile korele bir şekilde artan idrar leptin düzeylerinin hastalığın fizyopatolojisinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Leptin eksikliği olan *ob/ob* farelerde yapılan çalışmalarda hipertrigliserideminin gözlemlendiği, leptin replasmanı ile trigliserid düzeylerinde azalma sağlandığı gösterilmiştir (189). Hipertrigliseridemi ve proteinüriyle seyreden bir nefropatinin eşlik ettiği bir hastalık olan generalize lipodistrofide

yapılan leptin replasmanı ile proteinürinin azaldığı gösterilmiştir (190). Bu hasta grubunda leptin verilmesiyle birlikte serum lipid seviyelerinin de azaldığı saptanmıştır. Berardinelli-Seip konjenital lipodistrofi tanısıyla takip edilen çocuk hastalarda, leptin replasman tedavisiyle hastalardaki yüksek TG konsantrasyonları düzeldiği gösterilmiştir (191). Leptin karaciğerde lipid sentezini inhibe eder ve lipolizisi uyarır. Deneysel çalışmalarda leptinin stearoyl-CoA desatüraz-1 (SCD-1) enzimini bloke ederek hepatik trigliserid, kolesterol esterleri ve yağ asitlerinin sentezinin inhibe ettiği kanıtlanmıştır. Leptin replasmanı ile bu enzim bloke olmaktadır (192).

Relaps grubundaki hastalarımızda leptinüri ve serum leptin düzeylerinde düşüklük saptadık. Bu hastalarda serum leptin ile serum TG düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı. Sonuçlarımızdan yola çıkarak hastalarımızdaki hiperlipidemi fizyopatolojisinde, leptinüri sonucunda meydana gelen serum leptin seviyelerindeki düşüklüğün de etkili bir faktör olabileceği ancak daha ileri çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Ghrelin 28 aminoasitlik, 3.2 kDa ağırlığında, büyük bölümü mideden üretilen endojen büyüme hormonu salgılatıcısıdır. Büyüme hormonu salgılatıcı etkisinin yanında besin alımının düzenlenmesi, kardiyovasküler sistem, kanser hücrelerinin büyümesi üzerine de etkileri saptanmıştır (16, 17). Son yıllarda ghrelinin proinflamatuvar sitokinler, IL-1b, IL-6 ve TNF- α mRNA ve protein ekspresyonu üzerine inhibitör etkisi saptanmıştır. Ghrelin aynı zamanda leptin tarafından uyarılan mononükleer ve T hücreleri aracılığıyla ortaya çıkan proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu inhibe etmektedir. Leptin ve ghrelin inflamasyon sürecinde, beslenme üzerindeki etkileri gibi antagonistik etki göstermektedir (18, 19). Mori ve ark. (178) tarafından preproghrelin geninin böbrek ve glomerüllerde eksprese olduğu gösterilmiştir. Ayrıca böbreklerin ghrelin için ana hedef dokulardan biri olduğu saptanmıştır. Renal yetmezlikte, renal fonksiyonun kaybının ciddiyetine bağlı olarak plazma ghrelin seviyesi arttığı gösterilmiştir (178, 179). Bilateral nefrektomili deneklerde plazma ghrelin seviyeleri artması böbreğin ghrelinin temizlenmesinde ve/veya parçalanmasında önemli rolü olduğunu gösterir. İştah kaybı ve çok zayıf vücut kitlesi kronik renal yetmezlikli hastalarda sıktır. Bu durum azalmış besin alımı, kronik hastalık, artmış protein katabolizması, sitokin aktivasyonu ve oksidatif stres gibi çeşitli mekanizmaları içermektedir (20, 181-183). Kronik renal

yetmezlikli hastalarda plazma ghrelin seviyeleri artar, ancak bu iştahta fazladan artışa neden olmaz (20, 181). Bu nedenle kronik renal yetmezlikte bir miktar ghrelin direnci söz konusu olduğunu düşündürmektedir. Son dönem kronik renal yetmezlikli çocuklarda plazma ghrelin seviyelerinin 3 kat arttığı bildirilmiştir (20). Çocuklarda ve erişkinlerde NS'da serum ve idrar leptini ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte serum ve idrar ghrelin düzeyleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda NS'lu çocuklarda serum ghrelin düzeyleri için relaps, remisyon ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı. İdrar ghrelin düzeyleri relaps grubunda remisyon ve kontrol grubundan belirgin derecede yüksek saptandı. Remisyon döneminde idrar ghrelini leptine benzer biçimde relaps grubundaki hastalara kıyasla azalmakla birlikte sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek devam etmekteydi. Leptinüriye benzer şekilde ghrelinüri bu hastalarda halen sürmekteydi. Relaps grubunda idrar ghrelin düzeyleri ile proteinüri şiddeti arasında pozitif korelasyon bulundu.

Çalışmamızda relaps grubunda idrar ghrelin düzeyleri idrar leptin düzeylerine benzer olarak proteinüri ile pozitif korelasyon gösteriyordu. Bu bulgu leptinden çok daha küçük moleküler ağırlığa sahip olan ghrelinin proteinüri ile birlikte leptine benzer şekilde idrarla atıldığını desteklemektedir.

Nefrotik sendromlu relaps grubundaki hastalarda saptadığımız proteinüri, leptinüri ve serum leptin seviyelerindeki azalmanın, hiperlipidemi fizyopatolojisinde rol oynayan bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Aynı hastalarda idrar ghrelin düzeylerinde artış olması ve idrar ghrelin düzeylerinin proteinüri şiddeti ile pozitif korele olması NS'lu hastalarda ghrelin metabolizmasının da etkilendiğini ya da ghrelinin de fizyopatolojide rol oynadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda serum ghrelin düzeylerinin farklı bulunması leptinden farklı olarak bilinmeyen bir mekanizma ile kompanse edildiği şeklinde yorumlanabilir. Sonuç olarak serum ve idrar leptin ve ghrelin değerlerinin NS'lu hastalarda mevcut patoloji nedeniyle mi yoksa patofizyolojideki rolleri nedeniyle mi değişkenlik gösterdiğinin açıklamasına yönelik daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde idiopatik NS tanısı ile takip edilen yaşları 25-204 ay arasında değişen 31 erkek, 18 kız toplam 49 (25 relaps, 24 remisyon döneminde olan) hasta alındı. Kontrol grubu olarak kronik hastalığı olmayan yaşları 27-196 ay arasında değişen 15 erkek, 13 kız toplam 28 sağlıklı çocuk alındı.

1- Relaps dönemindeki hastaların 24 saat idrar proteinüri miktarı remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (106.4 ± 20.7 mg /m²/saat ve 3.73 ± 0.38 mg /m²/saat; **p<0.0001**; 106.4 ± 20.7 mg /m²/saat ve 2.14 ± 0.22 mg /m²/saat; **p<0.0001**). Remisyon grubu ile kontrol grubu arasında 24 saat idrar proteinüri miktarı arasında fark saptanmadı (p >0.05).

2- NS relaps grubundaki hastaların serum total protein düzeyleri remisyon ve kontrol grubundan belirgin olarak düşük saptandı (4.43 ± 1.0 g/dl ve 6.83 ± 0.6 g/dl; **p<0.001**, 4.43 ± 1.0 g/dl ve 7.56 ± 0.4 g/dl; **p<0.001**). Remisyon grubundaki çocukların kontrol grubuna göre serum total protein düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı (6.83 ± 0.6 g/dl ve 7.56 ± 0.4 g/dl; **p<0.001**).

3- Serum albümin düzeyleri relaps dönemindeki hasta grubunda remisyon ve kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı (2.04 ± 0.9 g/dl ve 4.12 ± 0.41 g/dl; **p<0.001**, 2.04 ± 0.9 g/dl ve 4.67 ± 0.31 g/dl; **p<0.001**). Remisyon grubundaki çocukların kontrol grubuna kıyasla serum albümin düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı (4.12 ± 0.41 g/dl ve 4.67 ± 0.31 g/dl; **p<0.001**).

4- Nefrotik sendromlu relaps grubunda serum TG düzeyleri remisyon ve kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptandı (287.2 ± 201.2 mg/dl ve 144.5 ± 84.6 mg/dl; **p<0.001**, 287.2 ± 201.2 mg/dl ve 76.6 ± 26.7 mg/dl; **p<0.001**). Çalışmaya alınan remisyon dönemindeki çocuklarda serum TG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (144.5 ± 84.6 mg/dl ve 76.6 ± 26.7 mg/dl; **p<0.001**).

5- Serum TK düzeyleri relaps grubundaki hastalarda remisyon ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı (394.4 ± 135.7 mg/dl ve 198.2 ± 61.7 mg/dl; **p<0.001**, 394.4 ± 135.7 mg/dl ve 133.0 ± 26.7 mg/dl; **p<0.001**). Remisyon

grubunda da serum TK düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı (198.2 ± 61.7 mg/dl ve 133.0 ± 26.7 mg/dl; **p<0.001**).

6- Serum HDL düzeylerinin ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

7- Serum VLDL düzeyleri NS relaps grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre yüksek saptandı (58.4 ± 39.9 mg/dl ve 31.3 ± 19.0 mg/dl; **p<0.01**, 58.4 ± 39.9 mg/dl ve 15.3 ± 4.05 mg/dl; **p<0.001**). Çalışmaya alınan remisyon grubunda serum VLDL düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı (31.3 ± 19.0 mg/dl ve 15.3 ± 4.05 mg/dl; **p<0.001**).

8- Serum LDL düzeyleri NS relaps grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yükseklik saptandı (249.8 ± 114.7 mg/dl ve 105.2 ± 67.0 mg/dl; **p<0.001**, 249.8 ± 114.7 mg/dl ve 61.5 ± 21.6 mg/dl; **p<0.001**). Remisyon grubunda serum LDL düzeylerin kontrol grubuna göre yüksek saptandı (105.2 ± 67.0 mg/dl ve 61.5 ± 21.6 mg/dl; **p<0.01**).

9- NS relaps dönemindeki hastalarla ile remisyon dönemindeki hastaların serum ApoA1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptandı (178.1 ± 48.6 mg/dl ve 148.0 ± 30.5 mg/dl; **p<0.05**). Serum ApoA1 düzeyleri relaps grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, remisyon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı (178.1 ± 48.6 mg/dl ve 141.6 ± 27.4 mg/dl; **p<0.01**).

10- Serum ApoB düzeyleri için NS relaps dönemindeki grup ile remisyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (169.0 ± 90.0 mg/dl ve 102.1 ± 59.7 mg/dl; **p<0.01**). Serum ApoB düzeyleri relaps grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, remisyon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı (169.0 ± 90.0 mg/dl ve 84.2 ± 11.7 mg/dl; **p<0.001**).

11- Serum Lp(a) düzeyleri arasında relaps ile remisyon grubu arasında istatistiksel olarak belirgin fark saptandı (122.7 ± 34.6 mg/dl ve 12.4 ± 9.28 mg/dl; **p<0.05**). Relaps grubunda serum Lp(a) düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı (122.7 ± 34.6 mg/dl ve 19.0 ± 11.0 mg/dl, **p<0.05**). Serum Lp(a) düzeyleri remisyon grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı (12.4 ± 9.28 mg/dl ve 19.0 ± 11.0 mg/dl; $p>0.05$).

12- Sedimantasyon hızı NS relaps döneminde olan hastalarda remisyon grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (77.5 ± 38.1 m m/s ve 32.1 ± 30.6 ; **p<0.001**). NS relaps ve remisyon dönemindeki çocuklarda sedimantasyon hızı kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak yüksek saptandı (77.5 ± 38.1 mm/s ve 8.64 ± 5.2 mm/s; **p<0.001**, 32.1 ± 30.6 mm/s ve 8.64 ± 5.2 mm/s; **p<0.01**).

13- Serum fibrinojen düzeyleri NS relaps grubunda remisyon grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (621.9 ± 173.4 mg/dl ve 335.2 ± 141.5 mg/dl; **p<0.05**). Serum fibrinojen düzeyleri için relaps dönemindeki çocuklarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak belirgin yükseklik saptanırken, remisyon ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı (621.9 ± 173.4 mg/dl ve 282.5 ± 49.8 mg/dl; **p<0.001**).

14- NS relaps dönemindeki hasta grubunda serum leptin düzeyleri remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla 1.42 ± 0.34 ng/dl ve 3.60 ± 0.70 ng/ml; **p<0.01**, 1.42 ± 0.34 ng/ml ve 5.27 ± 4.67 ng/ml; **p<0.001**).

15- Remisyon dönemindeki çocuklar ile kontrol grubu arasında serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

16- Relaps grubundaki hastalarda idrar leptin düzeyleri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptandı (0.40 ± 0.11 ng/ml ve 0.12 ± 0.06 ng/ml; **p<0.01**). Remisyondaki hastalarda idrar leptin düzeyleri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptandı (0.59 ± 0.18 ng/ml ve 0.12 ± 0.06 ng/ml; **p<0.05**).

17- NS'lu çocuklarda serum ghrelin düzeyleri için relaps, remisyon ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

18- İdrar ghrelin düzeyleri relaps grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptandı (965.0 pg/ml (93-3711) ve 679.7 pg/ml (93-3783); **p<0.05**, 965.0 pg/ml (93-3711) ve 387.7 pg/ml (114-1214); **p<0.001**).

19- İdrar ghrelin düzeyleri remisyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (679.7 pg/ml (93-3783) ve 387.7 pg/ml (114-1214); **p<0.01**).

20- Relaps grubundaki hastalarda serum leptin düzeyleri ile serum albümin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.440$, **p<0.05**).

21- Relaps grubundaki hastalarda serum leptin düzeyleri ile serum trigliserid düzeyleri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.439$, **p<0.05**).

22- Relaps grubunda serum trigliserit düzeyleri ile serum albümin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.512$, **p<0.01**).

23- Remisyon grubundaki hastalarda serum leptin düzeyleri ile idrar leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.470$, $p<0.05$).

24- Kontrol grubundaki çocuklarda serum leptin düzeyleri ile serum ghrelin düzeyi arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.413$, $p<0.05$).

25- Kontrol grubundaki çocuklarda serum leptin düzeyleri ile serum TG düzeyleri ($r=-0.485$, $p<0.05$) ve serum VLDL ($r=-0.487$, $p<0.05$) ile negatif ve serum TK ($r=0.374$, $p<0.05$) ve düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterildi.

26- Relaps grubunda idrar leptin düzeyleri ile proteinüri şiddeti arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.719$, $p<0.001$).

27- Relaps grubunda serum ghrelin düzeyleri ile serum LDL düzeyi ($r=0.491$, $p<0.05$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

28- Remisyon grubunda serum ghrelin düzeyleri ile proteinüri şiddeti arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.409$, $p<0.05$).

29- Remisyon grubunda serum ghrelini ile LDL ($r=0.445$, $p<0.05$) düzeyleri arasında da pozitif korelasyon gösterildi.

30- Relaps grubunda idrar ghrelin düzeyleri ile proteinüri şiddeti arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.637$, $p<0.01$).

31- Remisyonunda idrar ghrelini ile serum TG ($r=0.485$, $p<0.05$) ve LDL ($r=0.485$, $p<0.05$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterildi.

32- Kontrol grubundaki sağlıklı çocuklarda serum ghrelin düzeyleri ile serum leptin düzeyleri arasında negatif korelasyon gösterildi ($r=-0.413$, $p<0.05$).

KAYNAKLAR

1. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362: 629-39.
2. Kher KK. Nephrotic Syndrome. In: Kher KK, Makker SP, editors. *Clinical Pediatric Nephrology*. McGraw-Hill 1992; p137-74.
3. International Study of Kidney Disease in Children: Nephrotic Syndrome in Children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-65.
4. Bergstein JM, Chesney RW. Nephrologic Disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson WE (editors). *Nelson Textbook of Pediatric* (17th ed). Philadelphia: WB Saunders Co 2004; p1731-782.
5. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
6. Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998; 18: 399-419.
7. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-3.
8. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 437-46.
9. Frank S, Stallmeyer B, Kampfer H, Kolb N, Pfeilschifter J. Leptin enhances wound re-epithelialization and constitutes a direct function of leptin in skin repair. *J Clin Invest* 2000; 106:501-9.
10. Briley LP, Szczech LA. Leptin and renal disease. *Semin Dial* 2006; 19: 54-9.

11. Sharma K, Considine RV, Michael B, Dunn SR, Weisberg LS, Kurnik BR, Kurnik PB, O'Connor J, Sinha M, Caro JF. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1980-5.
12. Wiesholzer M, Harm F, Hauser AC, Pribasnik A, Balcke P. Inappropriately high plasma leptin levels in obese haemodialysis patients can be reduced by high flux haemodialysis and haemodiafiltration. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94: 431-5.
13. Don BR, Rosales LM, Levine NW, Mitch W, Kaysen GA. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1114–20.
14. Wolf G, Hamann A, Han DC, Helmchen U, Thaiss F, Ziyadeh FN, Stahl RAK. Leptin stimulates proliferation and TGF- α expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 860–72.
15. Ballerman BJ. A role for leptin in glomerulosclerosis? *Kidney Int* 1999; 56: 1154–5.
16. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
17. Lazarczyk MA, Lazarczyk M, Grzela T. Ghrelin. A recently discovered gut-brain peptide. *Int J Mol Med* 2003; 12: 279-87.
18. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW Jr, Taub DD. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.
19. Dixit VD, Mielenz M, Taub D, Parvizi N. Leptin induces growth hormone secretion from peripheral blood mononuclear cells via a protein kinase C and nitric oxide dependent mechanism. *Endocrinology* 2003; 144: 5595–5603.

20. Dotsch J, Nusken K, Schroth M, Rascher W, Meissner U. Alterations of leptin and ghrelin serum concentrations in renal disease: simple epiphenomena? *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 701-6.
21. Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4 Suppl 2): S145-7.
22. Cohen P, Friedman JM. Leptin and the control of metabolism: role for stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1). *J Nutr* 2004; 134:2455S-2463S.
23. Querfeld U. Should hyperlipidemia in children with the nephrotic syndrome be treated? *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 77-84.
24. Schroth M, Kratzsch J, Groschl M, Rauh M, Rascher W, Dotsch J. Increased soluble leptin receptor in children with nephrotic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5497-501.
25. Schroth M, Groschl M, Dorr HG, Blum WF, Rascher W, Dotsch J. Renal loss of leptin in patients with nephrotic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 463-8.
26. Buyan N, Ozkaya O, Bideci A, Soylemezoglu O, Cinaz P, Gonen S, Kalman S, Bakkaloglu S, Hasanoglu E. Leptin, soluble leptin receptor, and transforming growth factor-beta1 levels in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1009-14.
27. Wasilewska A, Tomaszewska B, Zoch-Zwierz W, Biernacka A, Klewinowska K, Koput A. Serum and urine leptin concentration in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 597-602.
28. Merta M, Rysava R, Rihova Z, Kmentova D, Remes O, Tesar V. Leptin in patients with nephrotic syndrome. *Sb Lek* 2003; 104: 279-84.
29. Ozata M, Oktenli C, Gulec M, Ozgurtas T, Bulucu F, Caglar K, Bingol N, Vural A, Ozdemir IC. Increased fasting plasma acylation-stimulating protein concentrations in nephrotic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 853-8.

30. Ece A, Atamer Y, Gurkan F, Bilici M, Kocyigit Y. Anti-oxidant status in relation to lipoproteins, leptin and pro-inflammatory cytokines in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9:366-73.
31. Kashtan C, Melvin T. Long-term follow up of patients with steroid dependent, minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1988; 29: 79- 85.
32. Bagga A, Srivastava RN. Nephrotic syndrome. In: Srivastava RN, Bagga A, editors. *Pediatric Nephrology*. 4th ed. New Delhi: Jaypee; 2005. p. 159-200.
33. Moudgil A, Nast CC, Bagga A, Wei L, Nurmamet A, Cohen AH, Jordan SC, Toyoda M. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2001; 59: 2126-33.
34. Şirin A. Nefrotik Sendrom. In: Neyzi O, Ertuğrul T (editors). *Pediatrici*. 3th eds. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi: 2002. p. 1184-7.
35. Clark AG, Barrat TM. Steroid responsive nephrotic syndrome. In: Barrat TM, Avner ED, Harman WE, eds. *Pediatric Nephrology* 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p.731-47.
36. Sharples PM, Poulton J, White RHR. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1014-7.
37. Ingulli E, Tejani A. Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 393–97.
38. Sherbotle JR, Hoyer JR. Idiopathic Nephrotic Syndrome: Minimal-change disease and focal segmental glomerulosclerosis. In: Jacobson HR, Striker GE, Kahr S (editors). *The Principles and Practise of Nephrology*, Philadelphia: B.C. Decker Inc;1991. p. 250-61.
39. White RH, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1970; 1: 1353-9.

40. Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, Srinivasan R, Baluarte HJ. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. *J Pediatr* 1988; 113: 996-1001.
41. Camici M. The Nephrotic Syndrome is an immunoinflammatory disorder. *Med Hypotheses* 2007; 68: 900-5.
42. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis: A disorder of T cell function. *Lancet* 1974; 7: 556-9.
43. Heslan JM, Branellec A, Laurent J, Lagrue G. The vascular permeability factor is a T lymphocyte product. *Nephron* 1986; 42: 187-8.
44. Schnaper HW. A regulatory system for soluble immune response suppressor production in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1990; 38:151-9.
45. Schnaper HW, Aune TM. Identification of the lymphokine soluble immune response suppressor in urine of nephrotic children. *J Clin Invest* 1985; 76: 341-9.
46. Schnaper HW, Aune TM, Pierce CW. Identification and initial characterization of concavalin A and interferon induced human suppressor factors. Evidence for a human equivalent of murine soluble immune response suppressor (SIRS). *J Immunol* 1984; 132: 2429-35..
47. Frank C, Herrmann M, Fernandez S, Dirnecker D, Boswald M, Kolowos W, Ruder H, Haas JP. Dominant T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int* 2000; 57: 510-7.
48. Zachwieja J, Bobkowski W, Zaniew M, Dobrowolska-Zachwieja A, Lewandowska-Stachowiak M, Siwinska A. Apoptosis and antioxidant defense in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1116-21.
49. van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 125-36.

50. Chan MK, Chan KW, Jones B. Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, IgE) and complement components (C3, C4) in nephrotic syndrome due to minimal change and other forms of glomerulonephritis: a clue for steroid therapy? *Nephron* 1987; 47: 125-30.
51. Giangiacomo J, Cleary TG, Cole BR, Hoffsten P, Robson AM. Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome. *N Eng J Med* 1975; 293: 8-12.
52. Warshaw BL, Check IS. IgG subclasses in children with nephrotic syndrome. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 68-72.
53. Drummond KL, Micheal AF, Good RA, Vernier RL. The nephrotic syndrome of childhood: Immunologic, clinical and pathologic correlations. *J Clin Invest* 1966; 45: 620-30.
54. West CD, Nortway JD, Davis WC. Serum levels of beta IC globulin, a complement component in the nephritides, lipoid nephrosis and other conditions. *J Clin Invest* 1964; 43: 1507-17.
55. Ballow M, Kennedy TL, Guadio KM, Siegel NJ, Mc Lean RH. Serum hemolytic factor D values in children with streoid responsive idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1982; 100: 191-2.
56. Mc Lean RH, Forsgren A, Bjorkslen B, Kim Y, Quie PG, Micheal AF. Decreased serum factors B concentration associated with decreased opsonization of *Escherichia coli* in the idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Res* 1977; 11: 910-1.
57. Lama G, Luongo I, Tirino G, Borriello A, Carangio C, Salsano ME. T-lymphocyte populations and cytokines in childhood nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 958-65.
58. Alfiler CA, Roy LP, Doran T, Sheldon A, Bashir H. HLA-DR7 and streoid responsive nephrotic syndrome of childhood. *Clin Nephrol* 1980; 14: 71-4.

59. Numez-Roldan A, Villechenous E, Fernandez-Andrade C, Martin-Govantes J. Increased HLA-DR7 and decreased DR2 in steroid-responsive nephrotic syndrome. *N Eng J Med* 1982; 306: 366-7
60. Thomson PD, Batt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Knawar MR. Cyclosporin A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1968; 33: 729-34.
61. Mir S, Kutukculer N, Kavakli K. Major histocompatibility complex antigens and immune mechanisms in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36: 662-5.
62. Salsano ME, Graziano L, Luongo I, Pilla P, Giordano M, Lama G. Atopy in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 561-6.
63. Cheung W, Wei CL, Seah CC, Jordan SC, Yap HK. Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 627-32.
64. Fuchshuber A, Gribouval O, Ronner V, Kroiss S, Karle S, Brandis M, Hildebrandt F. Clinical and genetic evaluation of familial steroid-responsive nephrotic syndrome in childhood. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 374-8.
65. Fuchshuber A, Mehls O. Familial steroid-resistant nephrotic syndromes: recent advances. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 1897-900.
66. Garin EH. Circulating mediators of proteinuria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 872-78.
67. Musante L, Candiano G, Zennaro C, Bruschi M, Carraro M, Artero M, Ghiggeri GM. Humoral permeability factors in the nephrotic syndrome: a compendium and prospectus. *J Nephrol* 2001; 14 Suppl 4: S48-50.
68. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 1991; 40: 453-60.

69. Birmele B, Thibault G, Nivet H, de Agostini A, Girardin EP. In vitro decrease of glomerular heparan sulfate by lymphocytes from idiopathic nephrotic syndrome patients. *Kidney Int* 2001; 59: 913–22.
70. Yap HK, Cheung W, Murugasu B, Sim SK, Seah CC, Jordan SC. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephritic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 529–37.
71. Frank C, Herrmann M, Fernandez S, Dirnecker D, Boswald M, Kolowos W, Ruder H, Haas JP. Dominant T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int* 2000; 57: 510–7.
72. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Augmented interleukin-18 production by peripheral blood monocytes in patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2001; 21: 20–7.
73. Cunard R, Kelly CJ. T cells and minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1409–11.
74. Lama G, Luongo I, Tirino G, Borriello A, Carangio C, Salsano ME. T-lymphocyte populations and cytokines in childhood nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 958–65.
75. Sahali D, Pawlak A, Le Gouvello S, Lang P, Valanciute A, Remy P, Loirat C, Niaudet P, Bensman A, Guellaen G. Transcriptional and post-transcriptional alterations of IkappaBalpha in active minimal-change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1648–58.
76. Humphreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int* 1994; 45: 266–81.
77. Vande Walle J, Donckerwolcke R, Boer P, van Isselt HW, Koomans HA, Joles JA. Blood volume, colloid osmotic pressure and F-cell ratio in children with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1996; 49: 1471–77.

78. Geers AB, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ. Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984; 38: 170–73.
79. Dorhout Mees EJ, Geers AB, Koomans HA. Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: a controversial pathophysiological concept. *Nephron* 1984; 36: 201–11.
80. Palmer BF, Alpern RJ. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl* 1997; 59: S21–7.
81. Usberti M, Gazzotti RM, Poiesi C, D'Avanzo L, Ghielmi S. Considerations on the sodium retention in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1995; 15: 38–47.
82. Schrier RW, Fassett RG. A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1998; 53: 1111-7.
83. Doucet A, Favre G, Deschenes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007 Jun 7 (online publication).
84. Bernard DB, Salan DJ. Clinical approach to the patient with proteinuria and the nephrotic syndrome. In Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (editors). *The principles and practice of Nephrology*, Philadelphia; B.C.Decker Inc: 1991. p. 250-61.
85. Lahdenkari AT, Lounatmaa K, Patrakka J, Holmberg C, Wartiovaara J, Kestila M, Koskimies O, Jalanko H. Podocytes are firmly attached to glomerular basement membrane in kidneys with heavy proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2611-8.
86. Lahdenkari AT, Kestila M, Holmberg C, Koskimies O, Jalanko H. Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS). *Kidney Int* 2004; 65: 1856-63.
87. Vaziri ND, Liang K. Up-regulation of acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase (ACAT) in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; 61: 1769–75.

88. Shearer GC, Kaysen GA. Proteinuria and plasma compositional changes contribute to defective lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome by separate mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (suppl 2): S119–22.
89. Shearer GC, Stevenson FT, Atkinson DN, Jones H, Staprans I, Kaysen GA. Hypoalbuminemia and proteinuria contribute separately to reduced lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2001; 59: 179–89.
90. Attman PO, Alaupovic P. Pathogenesis of hyperlipidemia in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990; 10 Suppl 1:69-75.
91. Delvin EE, Merouani A, Levy E. Dyslipidemia in pediatric nephrotic syndrome: causes revisited. *Clin Biochem* 2003; 36: 95-101.
92. Nakahara C, Kobayashi K, Hamaguchi H, Kanemoto K, Kashiwagi R, Matsui A. Plasma lipoprotein (a) levels in children with minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 657-61.
93. Garnotel R, Roussel B, Pennaforte F, Randoux A, Gillery P. Changes in serum lipoprotein(a) levels in children with corticosteroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 699-701.
94. Vernier RL. Primary (idiopathic) Nephrotic Syndrome. In: Holliday MA, Barret JM, Vernier RL (editors). *Pediatric Nephrology* (second ed), Baltimore; Copyright: 1987. p. 445- 56.
95. Vaziri ND. Erythropoietin and transferrin metabolism in nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1-8.
96. Cohen J, Harrington JT, Kassirer JP, et al. Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome? *Kidney Int* 1983; 24: 561-75.
97. Emre S, Tanman F, Şirin A. The selectivity of proteinuria in Turkish nephrotic children. *Med Bull* 1979, 12; 72-8.

98. Pir S. Steroide Duyarlı Primer Nefrotik Sendromlu Çocuklarda Alerjinin Yeri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. T. C.Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği. 2006.
99. Chesney RW. The idiopathic nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 158-61.
100. Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 157-71.
101. Indian Pediatric Nephrology Group, Indian Academy of Pediatrics. Consensus statement on management of steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2001; 38: 975-86.
102. Abeyagunawardena AS. Treatment of steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr*. 2005; 72: 763-9.
103. Sanjad SA, Al-Abdad A, Al-Shorafa S. Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome. The effect of statin therapy. *J Pediatr* 1997; 130: 470-4.
104. Thabet MA, Salcedo JR, Chan JC. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 559-66.
105. Merouani A, Levy E, Mongeau JG, Robitaille P, Lambert M, Delvin EE. Hyperlipidemic profiles during remission in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Biochem* 2003; 36: 571-4.
106. Soliday E, Grey S, Lande MB. Behavioral effects of corticosteroids in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1999; 104: e51.
107. McIntyre P, Craig JC. Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 314–17.

108. Citak A, Emre S, Sirin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 138–42.
109. Feinstein S, Becker-Cohen R, Algur N, Raveh D, Shalev H, Shvil Y, Frishberg Y. Erythropoietin deficiency causes anemia in nephrotic children with normal kidney function. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37: 736-42.
110. Sumboonnanonda A, Chongchate N, Suntornpoch V, Pattaragarn A, Supavekin S. Difficult-to-treat nephrotic syndrome: management and outcome. *J Med Assoc Thai* 2005;Suppl 8: S142-8.
111. Chadha V, Alon US. Bilateral nephrectomy reverses hypothyroidism in congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 209–11.
112. Koomans HA. Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 221–24.
113. Webb NJ, Lewis MA, Iqbal J, Smart PJ, Lendon M, Postlethwaite RJ. Childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome: does the histology matter? *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 484–88.
114. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 404–08.
115. Ekka BK, Bagga A, Srivastava RN. Single- versus divided-dose prednisolone therap for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 597–99.
116. The primary nephrotic syndrome in children: identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone—a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981; 98: 561–64.

117. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 357–61.
118. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2000; 83: 45-51.
119. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105: 1242–49.
120. Çocuklarda Nefrotik Sendrom. [online]. Çocuk Nefroloji Derneği <http://www.cocuknefroloji.org.tr/>.
121. Kabuki N, Okugawa T, Hayakawa H, Tomizawa S, Kasahara T, Uchiyama M. Influence of age at onset on the outcome of steroidsensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 467–70.
122. Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS. Predicting firstyear relapses in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2000; 105: 492–95.
123. Yap HK, Han EJ, Heng CK, Gong WK. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1049–52.
124. Pediatric Nephrology (5th edition). [Avner ED](#), [Harmon WE](#), [Niaudet P](#), (Editors). Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
125. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737-742.
126. Ergün A. Leptin (ob protein). *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 1999; 19: 130-136.

127. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-62.
128. Roemmich JN, Rogol AD. Role of leptin during childhood growth and development. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 749-64.
129. Matkovic V, Ilich JZ, Badenhop NE, Skugor M, Clairmont A, Klisovic D, Landoll JD. Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin level in young females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1368-72.
130. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, Boyadjian R, Steil GM. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 453-9.
131. Mantzoros CS, Flier CS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1066-70.
132. Nagy TR, Gower BA, Trowbridge CA, Dezenberg C, Shewchuk RM, Goran MI. Effects of gender, ethnicity, body composition, and fat distribution on serum leptin concentrations in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2148-52.
133. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
134. Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996; 98(2Pt 1): 201-3.
135. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Stomach is a major source of

- circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753-8.
136. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: 4255-61.
137. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, Mukoyama M, Sugawara A, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett.* 2000; 486: 213-6.
138. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, Garcia-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, Dieguez C, Casanueva F. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001; 142: 788-94.
139. Wang G, Lee HM, Englander E, Greeley GH Jr. Ghrelin--not just another stomach hormone. *Regul Pept* 2002; 105: 75-81.
140. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-9.
141. Kitamura S, Yokota I, Hosoda H, Kotani Y, Matsuda J, Naito E, Ito M, Kangawa K, Kuroda Y. Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: relation to fetal growth and energy balance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5473-7.
142. Soriano-Guillen L, Barrios V, Chowen JA, Sanchez I, Vila S, Quero J, Argente J. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr* 2004; 144:30-5.
143. Cortelazzi D, Cappiello V, Morpurgo PS, Ronzoni S, Nobile De Santis MS, Cetin I, Beck-Peccoz P, Spada A. Circulating levels of ghrelin in human fetuses. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 111-6.

144. Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 649-54.
145. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Castellino N, Petri A, Bellone J, Me E, Broglio F, Prodam F, Ghigo E, Bona G. Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: RC13-5.
146. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 240-4.
147. Bunt JC, Salbe AD, Tschop MH, DelParigi A, Daychild P, Tataranni PA. Cross-sectional and prospective relationships of fasting plasma ghrelin concentrations with anthropometric measures in pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3756-61.
148. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-9.
149. Tanaka M, Naruo T, Muranaga T. Increased fasting plasma levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: R1-R3.
150. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, Dardennes R, Mounier C, Zizzari P, Lang F, Epelbaum J, Estour B. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 109-16.
151. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Vercellotti A, Petri A, Radetti G, Bellone J, Broglio F, Ghigo E, Bona G. Circulating ghrelin levels in newborns are not associated to gender, body weight and hormonal parameters but depend on the type of delivery. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: RC9-11.

152. Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley GH Jr. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology*. 2002; 143: 185-90.
153. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992.
154. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-13.
155. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194-8.
156. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, Hosoda H, Shimizu W, Yamagishi M, Oya H, Koh H, Yutani C, Kangawa K. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001; 104: 2034-8.
157. Ariyasu H, Takaya K, Hosoda H, Iwakura H, Ebihara K, Mori K, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Delayed short-term secretory regulation of ghrelin in obese animals: evidenced by a specific RIA for the active form of ghrelin. *Endocrinology* 2002; 143: 3341-50.
158. Saad MF, Bernaba B, Hwu CM, Jinagouda S, Fahmi S, Kogosov E, Boyadjian R. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3997-4000.
159. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, LaFranchi SH, Purnell JQ. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are

- markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 174-8.
160. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: RC19-21.
161. Meyer C, Robson D, Rackovsky N, Nadkarni V, Gerich J. Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol*. 1997; 273(5 Pt 1):E903-7.
162. Zaman N, Hall CM, Gill MS, Jones J, Tillmann V, Westwood M, Whatmore AJ, Clayton PE. Leptin measurement in urine in children and its relationship to other growth peptides in serum and urine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 78-85.
163. Fruehwald-Schultes B, Kern W, Beyer J, Forst T, Pfutzner A, Peters A. Elevated serum leptin concentrations in type 2 diabetic patients with microalbuminuria and macroalbuminuria. *Metabolism* 1999; 48: 1290-3.
164. Landt M, Brennan DC, Parvin CA, Flavin KS, Dagogo-Jack S, Coyne DW. Hyperleptinaemia of end-stage renal disease is corrected by renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2271-5.
165. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A: Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2276-80.
166. Kagan A, Haran N, Leschinsky L, Shuali N, Rapoport J: Leptin in CAPD patients: serum concentrations and peritoneal loss. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 400-5.
167. Kokot F, Wiecek A, Mesjasz J, Adamczak M, Spiechowicz U: Influence of long-term recombinant human erythropoietin (rHuEpo) therapy on plasma leptin and neuropeptide Y concentration in haemodialysed uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1200-5.

168. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI: Receptormediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270–8.
169. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, Ebihara K, Satoh N, Iwai H, Matsuoka N, Hayashi T, Hosoda K, Inoue G, Yoshimasa Y, Nakao K: Pathophysiologic role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 2000; 105: 1243–52.
170. Serradeil-Le Gal C, Raufaste D, Brossard G, Pouzet B, Marty E, Maffrand JP, Le Fur G: Characterization and localization of leptin receptors in the rat kidney. *FEBS Lett* 1997; 404: 185–91.
171. Kasiske BL, Crosson JT: Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1105–9.
172. Cohen AH: Massive obesity and the kidney: a morphologic and statistical study. *Am J Pathol* 1975; 81: 117–30.
173. Praga M, Hernandez E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Diaz-Gonzalez R, Rodicio JL: Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58: 2111–8.
174. Wilson C, Nelson R, Nicolson M, Pratley R: Plasma leptin concentrations: no difference between Pima Indians with and without nephropathy. *Diabetologia* 1998; 41: 861–2.
175. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O, Lindholm B, Anderstam B, Marchlewska A, Stenvinkel P: Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 811–7.
176. Coen G, Ballanti P, Fischer MS, Balducci A, Calabria S, Colamarco L, DiZazzo G, Lifrieri F, Manni M, Sardella D, Nofroni I, Bonucci E: Serum leptin levels in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1036–42.

177. Jackson EK, Li P. Human leptin has natriuretic activity in the rat. *Am J Physiol* 1997; 272: F333-8.
178. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, Mukoyama M, Sugawara A, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000; 486:213-6.
179. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, Takaya K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2748-52.
180. Rodriguez Ayala E, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Lindholm B, Nordfors L, Stenvinkel P. Associations between plasma ghrelin levels and body composition in end-stage renal disease: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 421-6.
181. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Geelen G, Malvoisin E, Hadj-Aissa A, Fouque D. Leptin, adiponectin, and ghrelin dysregulation in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2005; 15: 116-20.
182. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Leptin, ghrelin, and proinflammatory cytokines: compounds with nutritional impact in chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 2003; 10: 332-45.
183. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Orexigenic and anorexigenic mechanisms in the control of nutrition in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 427-31.
184. Lewandowski K, Randevara HS, O'Callaghan CJ, Horn R, Medley GF, Hillhouse EW, Brabant G, O'Hare P. Effects of insulin and glucocorticoids on the leptin system are mediated through free leptin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 533-9.
185. Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 1120-6.

186. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-11.
187. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 175-83.
188. Abrass CK. Lipid metabolism and renal disease. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 106-21.
189. Breslow MJ, Min-Lee K, Brown DR, Chacko VP, Palmer D, Berkowitz DE. Effect of leptin deficiency on metabolic rate in ob/ob mice. *Am J Physiol* 1999; 276(3 Pt 1): E443-9.
190. Javor ED, Moran SA, Young JR, Cochran EK, DePaoli AM, Oral EA, Turman MA, Blackett PR, Savage DB, O'Rahilly S, Balow JE, Gorden P. Proteinuric nephropathy in acquired and congenital generalized lipodystrophy: baseline characteristics and course during recombinant leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3199-207.
191. Beltrand J, Beregszaszi M, Chevenne D, Sebag G, De Kerdanet M, Huet F, Polak M, Tubiana-Rufi N, Lacombe D, De Paoli AM, Levy-Marchal C. Metabolic correction induced by leptin replacement treatment in young children with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Pediatrics* 2007; 120: e291-6.
192. Cohen P, Friedman JM. Leptin and the control of metabolism: role for stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1). *J Nutr* 2004; 134: 2455S-2463S.