

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEFRİN MUTASYONU OLAN KONJENİTAL NEFROTİK
SENDROMLU HASTALARDA NEFREKTOMİNİN HASTA SAĞKALIM
ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

Dr. Yüksel UĞURLU

UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2024

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEFRİN MUTASYONU OLAN KONJENİTAL NEFROTİK
SENDROMLU HASTALARDA NEFREKTOMİNİN HASTA SAĞKALIM
ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yüksel UĞURLU

UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2024

TEŞEKKÜR

Tez sürecinde bana bilgi ve deneyimlerini sunan, bilimsel katkıları ile yol gösterici olan değerli tez hocam Prof. Dr. Fatih ÖZALTIN'a;

Bana tez sürecinde uygun ortamı sağlayıp tezimi bitirmemde büyük katkıları olan Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı ekibinden Prof. Dr. Ali DÜZOVA, Doç. Dr. Bora GÜLHAN, Dr. Öğretim Üyesi Eda Didem KURT ŞÜKÜR ve çocuk nefroloji bilim dalı uzmanlarına;

Yetkin ve donanımlı bir çocuk hekimi olma yolunda bilgi birikimleri ve akademik tecrübeleri ile yolumuza ışık tutan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı tüm öğretim üyelerine ve asistanlarına;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve hem işte hem de hayatımda bana destek olan arkadaşlarıma;

Yaşamımda her zaman desteklerini hissettiğim anneme;

Yalnızca uzmanlık eğitimi ve tez süreci boyunca değil aynı zamanda hayatımda her alanda bana destek olan canım eşim Onur UĞURLU'ya içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yüksel UĞURLU

ÖZET

Konjenital nefrotik sendrom, böbreklerden protein kaybı ile seyreden glomerüler bir hastalıktır. Hastalığın başlangıcı antenatal dönemde olur ve hastalar hayatın ilk üç ayında tanı alırlar. Bu hastalarda doğum sonrası nefrotik düzeyde proteinüri olur. Protein kaybına bağlı olarak hastalarda hipoalbuminemi (serum albumin <2.5 gr/dL), ödem ve hiperlipidemi görülür. Protein kaybı ile tiroid bağlayıcı globülin, antitrombin III, immünglobulin G, kompleman C3 ve C5, Faktör B ve D kaybı da olur. Buna bağlı olarak hastalarda hipotiroidi, tromboz, enfeksiyonlara yatkınlık gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Hastaların en sık ölüm sebebi sepsistir.

Hastalığın yönetiminde intravasküler övoleminin idamesi, ödemin yönetimi sağlıklı büyüme ve gelişmenin sağlanması ve komplikasyonların önlenmesi ile hastaların böbrek nakline ulaştırılması hedeflenir. Sürekli protein kaybı olduğu için hastaların proteinden zengin yüksek kalorili diyet ile beslenmesi normal büyüme için gereklidir. Ödemin yönetiminde sürekli albumin replasmanlarına ihtiyaç duyulabilir. Tromboz açısından hastalara antitrombotik veya antikoagülan profilaksi önerilmektedir. Enfeksiyonlara yatkınlık açısından özellikle kapsüllü bakterilere yatkınlık olan bu hastalara penisilin G profilaksisi önerilmiştir. Tiroid bağlayıcı globülin kaybı olduğu için levotiroksin başlanması önerilir.

Hastalığın küratif tedavisi böbrek naklidir. Vücut ağırlığı 10 kg üstündeki hastalara uygulanabilir. Literatürde hastalar 7-10 kg arasında iken nefrektomi yapılmasını öneren çalışmalar vardır. Artık bu görüş yavaş yavaş terk edilmekte olup hastalarda klinik övolemiyi sağlayamama, büyümenin geride kalması durumunda nefrektomi tercih edilmesi önerilmektedir.

Biz kliniğimizde nefrektomi yapılan hastaların klinik açıdan daha iyi seyrettiği yönünde gözlemler edindiğimizden bu çalışmayı planladık. Bu gözlemi bilimsel olarak test etmek amacıyla Türkiye genelinde on üniversite hastanesi çocuk nefroloji bölümleri ile iletişime geçilerek nefrektomi yapılan ve yapılmayan toplam

29 *NPHSI* mutasyonu olan konjenital nefrotik sendromlu hastaya ait veri toplandı ve analiz edildi.

Hastaların 16'sına nefrektomi uygulanmış, 13'ü ise konservatif yöntemlerle izlenmişti. Nefrektomi yapılan hastaların 13'üne unilateral nefrektomi uygulanmıştı. Nefrektomi yapılan ve yapılmayan hastalar arasında genel demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Sadece nefrektomi yapılan hasta grubunda aylık albümin ihtiyacının daha fazla olduğu görüldü.

Nefrektomi yapılan hastalarda serum albümin düzeyi nefrektomiyi takiben istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde artmış olmasına rağmen normal düzeylere ulaşmadığı görülmüştür. Bu da hastalarımızın çoğunun unilateral nefrektomi yapılmış olması ile açıklanabilir. Nefrektomi yapılan hastanın böbrek fonksiyonlarına bakıldığında ise son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi ve renal replasman yaşı iki yaş olarak bulunmuştur. Nefrektomi yapılmayan gruba göre yaklaşık bir yıl daha erken renal replasman ihtiyacı olmuştur. Hastaların büyümelerine bakıldığında genel olarak boy izleminde "z" skorunda kayıp vardır. Nefrektomi yapılan hastaların aylık albümin ihtiyacı istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde azalmıştır. Nefrektomi yapılan hastaların hastaneye yatış sayısı ve enfeksiyon sıklığı azalmıştır, fakat santral venöz kateter ilişkili tromboz geçiren hasta sayısı daha fazladır.

Nefrektomi yapılmayan hastaların da serum albümin düzeyleri zaman içinde istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde artış göstermiştir, fakat nefrektomi yapılan hastalara göre düzeyi daha düşük bulunmuştur. Böbrek fonksiyonları açısından hastaların son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeleri ve renal replasman sürecinin başlanması yaklaşık üç yıl olarak saptanmıştır. Boy ve vücut ağırlığı z skorlarında anlamlı bir değişiklik yoktur, ancak son vizitte nefrektomi yapılan gruba göre "z" skorlarının daha iyi olduğu görülmüştür. Nefrektomi yapılmayan hastalarda da aylık albümin infüzyonu ihtiyacı zamanla azalmıştır. Fakat hastaneye yatış sıklığında ve enfeksiyon sıklığında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma olmamıştır. Nefrektomi yapılmayan hastalarda santral venöz kateter ilişkili tromboz görülmemiştir.

Sonuç olarak konjenital nefrotik sendrom komplikasyonlarını sık yaşıyan, hastaneye sık yatışı yapılması gereken, övolemisi korunamayan hastalarda nefrektomi düşünülebilir. Daha önce literatürde büyüme geriliği olan çocuklara nefrektomi yapılması önerilmekteydi. Fakat çalışmamızda bu hastaların nefrektomi ile büyümesinin daha kötüleştiği sonucuna varılmıştır. Bulgularımız ışığında nefrektominin her konjenital nefrotik sendrom hastasına rutin olarak yapılmaması, ancak seçilmiş hastalarda hasta sağkalım üzerine fayda sağlayabileceğinden bu hasta grubuna uygulanması sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Konjenital nefrotik sendrom, çocuk, nefrin, nefrektomi, büyüme

ABSTRACT

Congenital nephrotic syndrome is a glomerular disease characterized by protein loss from the kidneys. The onset of the disease occurs in the antenatal period, and patients are diagnosed within the first three months of life. Postnatally, these patients exhibit nephrotic-level proteinuria. Due to protein loss, they experience hypoalbuminemia (serum albumin <2.5 g/dL), edema, and hyperlipidemia. The loss of proteins such as thyroid-binding globulin, antithrombin III, immunoglobulin G, complement C3 and C5, Factor B and D can lead to complications like hypothyroidism, thrombosis, and increased susceptibility to infections. Sepsis is the most common cause of death in these patients.

The management of the disease aims to maintain intravascular volume, manage edema, ensure healthy growth and development, and prevent complications, ultimately leading to kidney transplantation. Continuous protein loss necessitates a high-calorie, protein-rich diet to support normal growth. Continuous albumin replacements may be required to manage edema. Antithrombotic or anticoagulant prophylaxis is recommended for thrombosis prevention. Considering susceptibility to infections, especially to encapsulated bacteria, penicillin G prophylaxis is advised. Due to thyroid-binding globulin loss, initiating levothyroxine is recommended.

The curative treatment for the disease is kidney transplantation, which can be considered for patients with a body weight above 10 kg. While previous studies suggested nephrectomy in patients weighing between 7-10 kg, recent views favor avoiding nephrectomy unless there is a failure to achieve clinical euvolemia or impaired growth.

In our clinic, we observed that patients who underwent nephrectomy had better clinical outcomes. To scientifically test this observation, we conducted a study in collaboration with ten university hospitals' pediatric nephrology departments across Türkiye, collecting and analyzing data from a total of 29 patients with NPHS1 mutation and congenital nephrotic syndrome, some of whom underwent nephrectomy.

Out of the 29 patients, 16 underwent nephrectomy, while 13 were managed conservatively. There was no statistically significant difference in general demographic characteristics between those who underwent nephrectomy and those who did not. However, the group that underwent nephrectomy required more monthly albumin, indicating persistent protein loss. Although serum albumin levels significantly increased after nephrectomy, they did not reach normal levels, likely due to the unilateral nature of most nephrectomies.

Examining renal functions, patients who underwent nephrectomy had a median age of two years for the development of end-stage renal failure and the initiation of renal replacement. Compared to the non-nephrectomy group, the nephrectomy group required renal replacement approximately one year earlier. Growth assessment revealed a significant decline in height "z" scores for the nephrectomy group. Despite a statistically significant decrease in monthly albumin infusion needs, nephrectomy patients had fewer hospitalizations and infections, but an increased incidence of central venous catheter-related thrombosis.

For patients managed conservatively, serum albumin levels showed a statistically significant increase over time, although levels were lower than those in the nephrectomy group. There was no significant change in renal functions, height, or weight "z" scores. While monthly albumin infusion needs decreased over time, there was no statistically significant reduction in hospitalization or infection rates, and no central venous catheter-related thrombosis occurred.

In conclusion, nephrectomy may be considered for congenital nephrotic syndrome patients who experience frequent complications, require frequent hospitalizations, and struggle to maintain euolemia. Earlier literature suggested nephrectomy for growth-impaired children, but our study indicates that nephrectomy may worsen growth outcomes. Based on our findings, routine nephrectomy for every congenital nephrotic syndrome patient is not recommended. Still, it may be beneficial for selected patients, and its application should be considered based on individual patient characteristics.

Keywords: Congenital nephrotic syndrome, child, nephrin, nephrectomy, growth.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
TABLolar.....	xiv
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. NEFROTİK SENDROM.....	2
2.2. KONJENİTAL NEFROTİK SENDROM.....	2
2.2.1. KONJENİTAL NEFROTİK SENDROMUN KLİNİK SONUÇLARI.....	9
2.2.1.1. ÖDEM.....	9
2.2.1.2. HİPERKOAGÜLOPATİ.....	10
2.2.1.3. HİPERLİPİDEMİ.....	10
2.2.1.4. ENFEKSİYON SIKLIĞINDA ARTIŞ.....	11
2.2.2. KONJENİTAL NEFROTİK SENDROMUN TEDAVİSİ.....	11
2.2.2.1. ÖDEMİN YÖNETİMİ.....	11
2.2.2.2. KOMPLİKASYONLARIN YÖNETİMİ.....	13
2.2.2.3. NEFREKTOMİ.....	14
2.2.2.4. BÖBREK NAKLİ.....	16
2.2.2.5. BESLENME VE BÜYÜME.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
DAHİL OLMA KRİTERLERİ.....	17
HARIÇ OLMA KRİTERLERİ.....	17
3.1. İSTATİSTİK.....	18

4. BULGULAR.....	19
4.1. HASTALARIN GENEL BİLGİLERİ.....	19
4.2. NEFREKTOMİ YAPILAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	22
4.3. NEFREKTOMİ YAPILMAYAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	32
4.4. NEFREKTOMİ YAPILAN VE YAPILMAYAN HASTA GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	40
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	52
7. KAYNAKLAR.....	59
EKLER.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTN4: alfa-aktinin 4

ADEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

AT III: Antitrombin III

CD2AP: CD2 ilişkili protein

CH: Birleşik heterozigot

CMV: Sitomegalovirüs

dk: Dakika

DMS: Diffüz mezengial skleroz

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

ERKNet: Böbrek Hastalıkları Avrupa Referans Ağı

ESPN: Avrupa Çocuk Nefroloji Derneği

FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis

g: Gün

gr: Gram

H: Homozigot

HBV: Hepatit B virüsü

HCV Hepatit C virüsü

HD: Hemodiyaliz

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

HSV: Herpes simpleks virüs

IQR: *Inter Quartile Range*

Kcal: Kilokalori

KDIGO: Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı

KNS: Konjenital nefrotik sendrom

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MV: Missense varyant

Nep: Nötral endopeptidaz

NV: Nonmissense varyant

OD: Otozomal dominant

OR: Otozomal resesif

PD: Periton diyalizi

PGi: Prostaglandin inhibitörleri

PTH: Parathormon

RRT: Renal replasman tedavisi

sa: Saat

SD: Standart deviasyon

SVK: Santral venöz kateter

TRCP6: Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily C,

Member6

Tx: Böbrek nakli

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

VZV: Suçiçeği virüsü

WT1: Wilms Tümör 1

XL: X'e bağlı geçiş

TABLULAR

Tablo 2.1: Herediter podositopatiler ve ilişkili hastalıklar

Tablo 4.1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 4.2: Nefrektomi yapılan hastaların boy izlemdeki değişimi

Tablo 4.3: Nefrektomi yapılan hastaların vücut ağırlığının izlemdeki değişimi

Tablo 4.4: Nefrektomi yapılan hastalardan tanı sırası, birinci ve ikinci yaş parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.5: Nefrektomi öncesi ve sonrası albümin ihtiyacı, enfeksiyon sıklığı ve hastaneye yatma sıklığının değişimi

Tablo 4.6: Nefrektomi yapılan hastaların detayları

Tablo 4.7: Nefrektomi yapılmayan hastaların boyunun izlemdeki değişimi

Tablo 4.8: Nefrektomi yapılmayan hastalarda vücut ağırlığının izlemdeki değişimi

Tablo 4.9: Nefrektomi yapılmayan hastalardan birinci ve ikinci yaş parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.10: Nefrektomi yapılmayan hasta grubunda tanı anında ve sonrası albümin ihtiyacı, enfeksiyon sıklığı ve hastaneye yatma sıklığının değişimi

Tablo 4.11: Nefrektomi yapılmayan hastaların detayları

Tablo 4.12: Birinci yaş ve ikinci yaş verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4.13: Her iki veri grubunun son ziyaret karşılaştırması

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil 2.1: Glomerüler bazal membran ve slit diyafram

Resim 2.1: Fin tipi konjenital nefrotik sendromlu bir hastanın böbrek biyopsi örneğinin ışık mikroskopisindeki görünümü

Resim 2.2: Fin tipi konjenital nefrotik sendromda görülen tübüler kist yapıları

Resim 2.3: Normal ve *NPHSI* mutasyonu olan böbrekte glomerüler filtrasyon bariyerinin elektron mikroskopik görüntüsü

Grafik 4.1: Tanı anında kronik böbrek yetmezliğinin KDIGO sınıflandırması göre evrenmesi

Grafik 4.2: Nefrektomi tipine göre hastalarının dağılımı

Grafik 4.3: Nefrektomi yapılan hastaların serum albümin düzeyinin izlemi

Grafik 4.4: Nefrektomi yapılan hastalarının serum kreatinin düzeyinin izlemi

Grafik 4.5: Nefrektomi yapılan hastaların eGFR izlemi

Grafik 4.6: Nefrektomi yapılan hasta grubunun kronik böbrek yetmezliğinin KDIGO sınıflandırmasına göre evrenmesi

Grafik 4.7: Tanı sırası, birinci yaş ve ikinci yaş serum albümin ve kreatinin düzeylerinin grafiği

Grafik 4.8: Tanı sırası, birinci yaş ve ikinci yaşındaki hastaların kronik böbrek yetmezliğinin KDIGO sınıflandırmasına göre evrenmesi

Grafik 4.9: Nefrektomi yapılmayan hastaların serum albümin düzeyinin izlemi

Grafik 4.10: Nefrektomi yapılmayan grupta serum kreatinin düzeyi değişimi

Grafik 4.11: Nefrektomi yapılmayan hastaların eGFR değerinin izlemdeki değişimi

Grafik 4.12: Nefrektomi yapılmayan hastaların kronik böbrek yetmezliğinin KDIGO sınıflandırmasına göre evrenmesi

Grafik 4.13: Nefrektomi yapılmayan hastaların tanı sırası, birinci yaşı ve ikinci yaşı serum albümin ve kreatinin değerlerinin grafiği

Grafik 4.14: Nefrektomi yapılmayan hastaların tanı sırası, birinci yaşı ve ikinci yaşı kronik böbrek yetmezliğinin KDIGO sınıflandırmasına göre evrenmesi

Grafik 4.15: Kaplan Meier analizi, nefrektomi yapılan ve yapılmayan grupta hasta sağkalım grafiği

1. GİRİŞ

Konjenital nefrotik sendrom; intrauterin dönemde ve yaşamın ilk üç ayında ortaya çıkan, proteinüri ile seyreden bir böbrek hastalığıdır. Hastalarda ödem ilk bulgu olup ilerleyici seyredebilir. Hastalar hastaneye genellikle anazarka tarzı ödemle başvurur ve ödeme bağlı solunum sıkıntıları, beslenme güçlüğü olabilir.

Konjenital nefrotik sendromun yönetimi zordur. Geçmişte hastalarda protein kaybını azaltıp erken dönemde böbrek nakline ulaştırmak için bilateral nefrektomi uygulanmıştır. Tek taraflı nefrektomi ve medikal tedavi seçili hastalara uygulanmıştır. Medikal tedavi olarak steroid dışı anti inflamatuvar ilaçlar veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanılmıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda nefrektomi yapılmadan sadece medikal tedavi ile hastalarda benzer sağkalım sağlandığı bildirilmiştir. Günümüzde birçok merkez nefrektomi uygulamasını terk etmiştir. Bunun yerine medikal tedavilere başvurup erken nakil şansı yakalanmaya çalışılmaktadır.

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalında konjenital nefrotik sendrom nedeniyle izlenen hastalarda nefrektominin hasta sağkalımı, hastaneye yatış sıklığında ve komplikasyonlarda azalma yönünde bir avantaj sağladığı yönünde gözlemler elde edilmiştir. Bu gözlemlerin doğru olup olmadığını bilimsel metotlarla kanıtlamak amacıyla planlanan bu retrospektif kohort çalışmasında Türkiye genelinde nefrin mutasyonu olup nefrektomi yapılan ve yapılmayan konjenital nefrotik sendromlu hastaların verileri toplanmış, nefrektominin hasta sağkalımı ve komplikasyonlar açısından nefrektomi yapılmamış olan hastalara göre bir avantaj sağlayıp sağlamadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom, nefrotik düzeyde protein kaybı ile seyreden glomerüler bir hastalıktır. Nefrotik düzeyde proteinüri, idrar ile günde 40 mg/m²/saat'ten fazla protein kaybı veya spot idrar ile bakılan protein/kreatinin oranının 2'nin üstünde olması olarak tanımlanır. Protein kaybına bağlı olarak hastalarda hipoalbuminemi (serum albümin <2.5 gr/dL), ödem ve hiperlipidemi görülür [1].

Nefrotik sendrom 16 yaşın altındaki her 100.000 çocuktan 3-4'ünü etkilemektedir. Hastalık tedavisiz kaldığında yüksek oranda ölüme sebep olmaktadır. Glukokortikoid tedavisi standart olarak verilmekte; hastaların %80'inde yanıt alınabilmekte olup tedavinin etki mekanizması tam olarak belirlenememiştir [1]. Son yirmi yılda çeşitli genlerdeki kusurlar, çocuklarda ve yetişkinlerde steroide dirençli nefrotik sendromun gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [2].

Nefrotik sendrom etyolojik olarak primer (idiyopatik), sekonder ve herediter olabilir. Çocuklarda primer nefrotik sendromunun en sık nedenleri minimal değişiklik hastalığı ve fokal segmental glomerülosklerozisdir. Sekonder nefrotik sendrom ise sistemik bir hastalığa ikincil olarak gelişir. Herediter grup altta yatan genetik bozukluklara ikincil olarak ortaya çıkar. Bu grup içinde yaşamın ilk üç ayı içinde görülen nefrotik sendroma konjenital nefrotik sendrom denir. Yine bu grubun içinde Denys-Drash sendromu, Pierson sendromu, Tırnak-patella sendromu, Frasier sendromu, Galloway-Mowat sendromu yer alır [1].

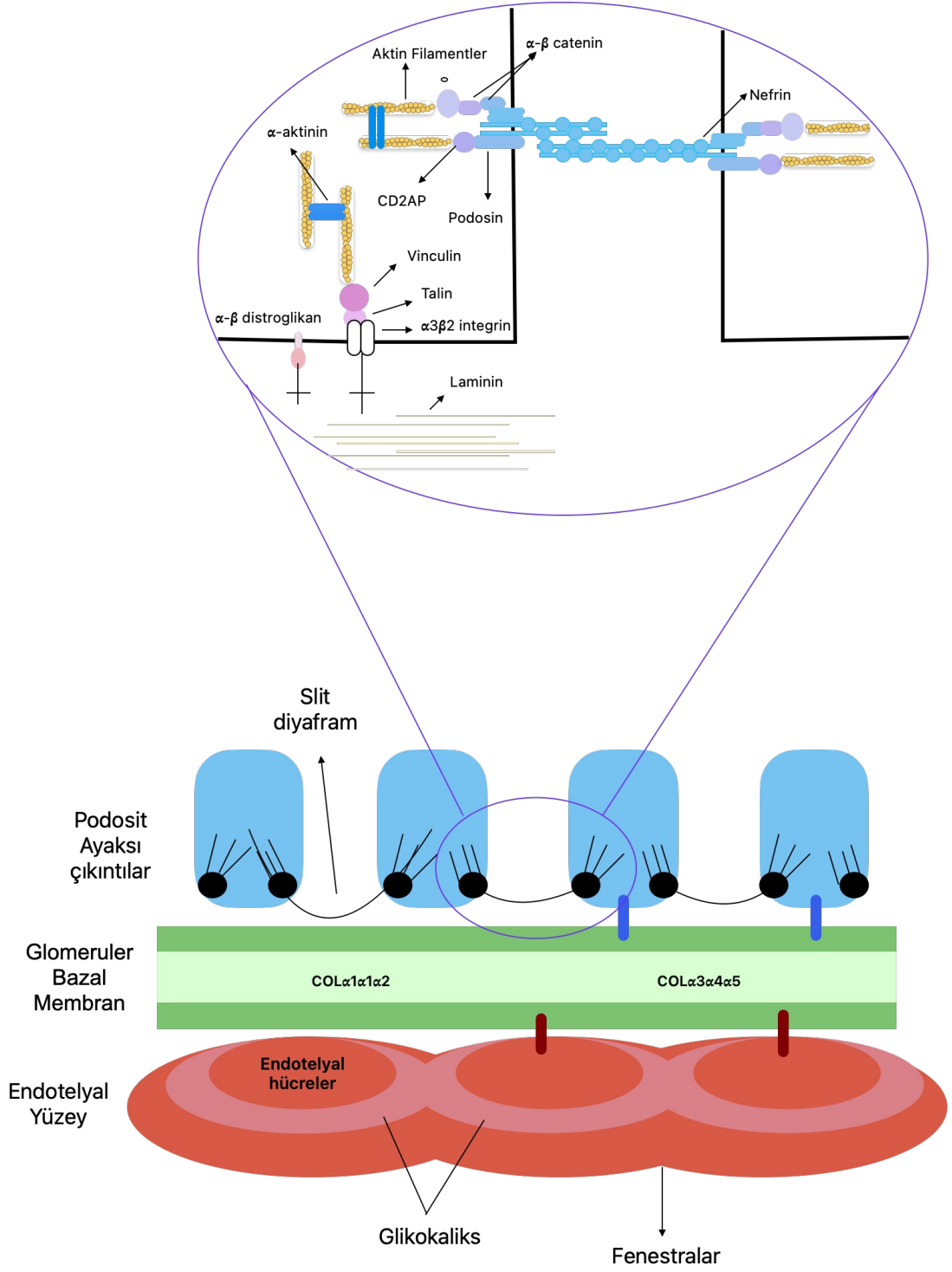
2.2. Konjenital Nefrotik Sendrom

Konjenital nefrotik sendrom, intrauterin dönemde veya hayatın ilk üç ayında ortaya çıkan, nefrotik düzeyde proteinüri ve ödem ile karakterizedir [1, 3, 4]. İntrauterin süreçte hastaların normalden büyük plasentaları olabilir [5]. Hastalığın temel bulguları dışında hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonları olabilir. Bunlar hemodinamik instabilite, tekrarlayan enfeksiyonlar, trombozlar ve büyüme

geriliğidir. Çocukların çoğu birkaç yıl içinde böbrek yetmezliğine ilerler [3, 4, 6-10]. Nadiren hastalarda ilk bulgu hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlar olabilir. Dufau ve ark. yayınladığı vaka sunumunda 35 hafta doğan ve yaşamının on ikinci gününde siyanoz ile başvuran bir hastadan bahsetmişlerdir. Hastanın entübasyona rağmen devam eden hipoksisi nedeniyle yapılan araştırmalarda bilateral pulmoner arter trombozu tanısı almıştır. Hastaya verilen trombolitik tedaviye (doku plazminojen aktivatörü ve heparin) rağmen bulgularda gerileme gözlenmeyince bakılan albümin ve anti-trombin 3 seviyeleri düşük çıkmıştır. Yapılan genetik analizde hastada *NPHS1* mutasyonu saptanmıştır.

Konjenital nefrotik sendromun klinik seyri hastalığın başlangıcına ve kalıtım şekline bağlı olarak farklılık gösterir [2]. Nadir durumlarda, konjenital enfeksiyonlar veya maternal alloimmün hastalık neden olabilir, ancak çoğu vakaya podositlerdeki genetik kusurlar neden olur [12]. Konjenital nefrotik sendroma neden olabilecek konjenital enfeksiyonlar; sitomegalovirüs, toksoplazmozis, sifiliz, Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV) ve insan immün yetmelik (HIV) virüsüdür. İnfantil sistemik lupus eritematozus veya civa maruziyeti gibi nedenler de çok nadiren konjenital nefrotik sendroma neden olabilir [1, 4].

Konjenital nefrotik sendrom patogenezinin temelinde podositlerde yapısal ya da fonksiyonel bir bozukluk yer alır. Podositler, glomerüler filtrasyon bariyerinin dış kısmında yer alıp protein filtrasyonunda önemli rol oynamaktadır (Şekil 2.1). Ayrıca glomerüler filtrasyon bariyerinin sentezi ve onarımında yer alırlar [1]. Podosit fonksiyonunda önemli rol oynayan yapılardan biri de slit diyaframdır. Slit diyafram içinde bulunan önemli protein yapılar; nefrin, podosin, CD2AP ve ACTN4'tür. Bu proteinleri kodlayan genlerde (*NPHS1*, *NPHS2*, *CD2AP*, *ACTN4*) mutasyon oluşması konjenital nefrotik sendroma neden olur [1]. Işık mikroskobu altında minimal değişiklik nefropatisinden, diffüz mezengial skleroz (DMS) veya fokal segmental glomerülosklerozise (FSGS) kadar değişiklikler gözlenebilir. Elektron mikroskobu görüntüsünde ise ayaksı çıkıntıların düzleşmesi ve slit membran kaybı görülür [2].



Şekil 2.1: Glomerüler bazal membran ve slit diyafram

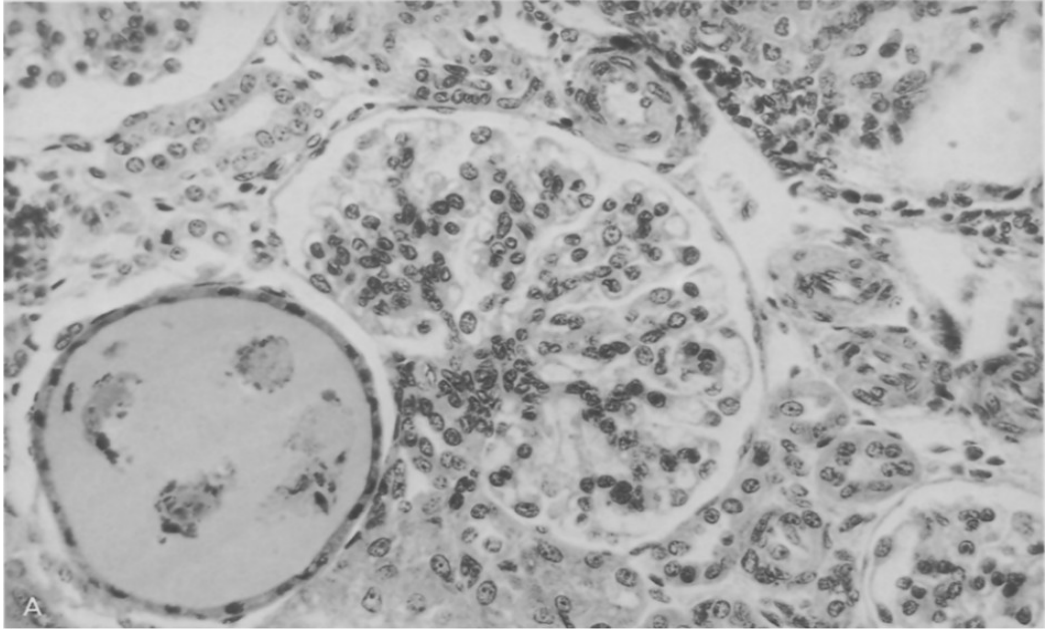
Konjenital nefrotik sendrom, otozomal resesif olarak kalıtılır [1]. Podositler nefrojenik blastemadan gelişir ve disk benzeri epitelin ilk seçilen hücreleridir. Primer ve sekonder ayaklı çıkıntılar oluşurken olgun podositler proliferasyon yeteneklerini kaybederler. Bu aşamada hücre-hücre iletişimleriyle slit diyafram oluşur. Son olarak glomerüler filtrasyon bariyeri; fenestre endotel, glomerüler bazal membran ve podositlerden oluşur [2]. Bu süreçte önemli olan bazı genler aşağıda özetlenmiştir;

● *WT1* (Wilms tümör 1): Wilms tümörü çocukluk çağının en yaygın solid tümörlerinden biri olup 10.000 çocuktan birinde görülür. Çocukluk çağı kanserlerinin %8'ini oluşturur. Wilms tümör baskılayıcı gen ilk olarak 1990 yılında tanımlanmıştır [13]. Kromozom 11p13'te lokalizedir. Böbrek ve ürogenital sistemin gelişmesinde birçok genin ifadesini düzenleyen çinko parmak (zinc finger) transkripsiyon faktörünü kodlar. Podosit başkalaşmasının temel aracısıdır [2]. *WT1* mutasyonu izole Wilms tümörü [14], WAGR sendromu (Wilms tümör, Aniridi, Genitoüriner anormali, Retardasyon) [15], familial Wilms tümör formları [16], Denys-Drash sendromu [17], Frasier sendromu [18] gibi bir çok hastalığa neden olmaktadır. Denys-Drash sendromunda anormal podosit fonksiyonu olması nedeniyle erken başlangıçlı nefrotik sendrom görülür. Ayrıca bu hastalara ambigus genitalya ve Wilms tümörü eşlik eder[1]. Frasier sendromunda izole nefrotik sendrom ile FSGS gözlenir [19].

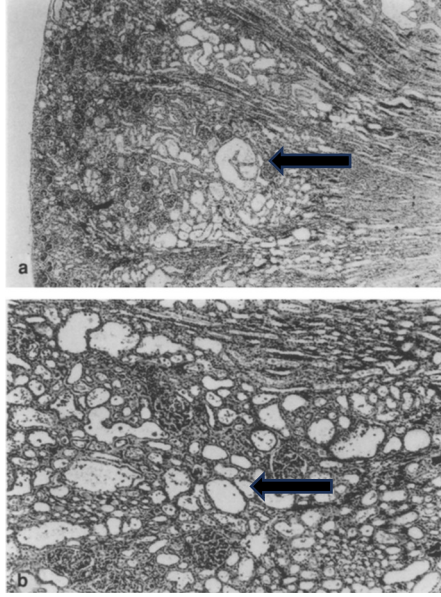
● *NPHS1*: Fin tipi konjenital nefrotik sendrom ile karakterize otozomal resesif kalıtılan intrauterin dönemde proteinürinin başladığı hastalığa neden olur [20]. *NPHS1* gen mutasyonu ilk olarak Finlandiya'da tanımlandığı için Fin tipi konjenital nefrotik sendrom olarak adlandırılmıştır. Kromozom 19q13'te yer alır [21]. Podositler slit membranda fermuar benzeri protein olan nefrini kodlar [22]. Nefrin bir transmembran proteindir. Hücre içinde kısa bir N-terminal ucu, hücre dışında ise uzun C-terminal ucu vardır [21]. Podositlerin ayaklı çıkıntıları arasındaki boşluğu nefrin proteininin C-terminal ucu doldurur. Nefrin iplikçikleri, slit diyaframın gözenekli yapısına katkıda bulunarak yaklaşık 40 nm büyüklüğünde gözenekler oluşturur [23].

Yapısal bir protein olması yanı sıra, nefrin ayrıca podositin fonksiyonel bütünlüğünü koruyan hücre içi sinyal yollarına da katılmaktadır [24-26]. Podositler üzerindeki sinyal iletim bileşenlerinin nefrinle etkileşime girdiği gösterilmiştir. Bunlar arasında podosin, CD2AP ve TRPC6 yer almaktadır. Aynı zamandan bu proteinlerin genetik defektleri de konjenital nefrotik sendroma neden olmaktadır [2].

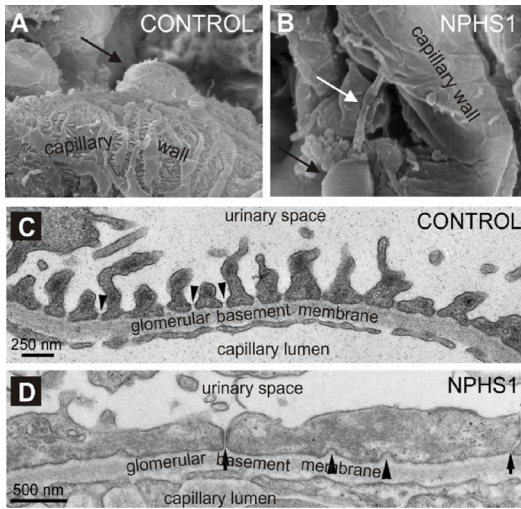
Böbrek biyopsilerinde immatür glomerüller, mezengial hücre artışı, ayaksız çıkıntılarının düzleşmesi, proksimal tübüllerde mikrokistik dilatasyonlar gözlenir. Resim 2.1 ve 2.2 'de konjenital nefrotik sendromu olan bir hastanın böbrek biyopsi preparatı ışık mikroskopisi ile görüntülenmiştir. Resim 2.3'te ise elektron mikroskobu görüntüsü yer almaktadır [2, 3, 7].



Resim 2.1: Fin tipi konjenital nefrotik sendromlu bir hastanın böbrek biyopsi örneğinin ışık mikroskopisindeki görünümü; dilate bir tübül, immatür glomerül ve artmış hücre sayısı görülmektedir [20].



Resim 2.2: Fin tipi konjenital nefrotik sendromda görülen tübüler kist yapıları (a: x40, b: x100)



Resim 2.3: Normal ve NPHS1 mutasyonu olan böbrekte glomerüler filtrasyon bariyerinin elektron mikroskopik görüntüsü (A). Normal glomerül duvarındaki ayaklı çıkıntılar (B). NPHS1'de sıklıkla görülen tek bir uzantı hücre gövdesi ve kapiller duvarı birbirine bağlıyor (Beyaz ok). Siyah ok ile podosit gövdesi gösterilmektedir (C,D). NPHS1 mutasyonu olan ve normal glomerüler bazal membranda podositlerin ayaklı çıkıntıları[27]

● *NPHS2*: Podosin proteinini kodlar. Hem nefrin hem de CD2AP ile etkileşime giren podosin, nefrini podosit hücre iskeletine bağlamaktadır [1, 2]. Filtrasyon bariyerinin plazma membranında özel lipid rafları bulunur [28]. Bu lipid rafları sinyal iletim proteinlerine sahip plazma membranının özel mikro alanlarıdır [29]. Nefrin bu lipid rafları ile ilişkili olup, podosin nefrini bu özel mikro alanlara çekmektedir [25]. Kromozom 1q25-q31'de bulunur. Otozomal resesif kalıttır. Mutasyonlarında renal histopatoloji FSGS ile uyumludur. Ayaksı çıkıntılar düzleşmiştir [24].

● *LAMB2*: Laminin beta 2 proteinini kodlar. Podositi glomerüler bazal membrana bağlayan heterotrimerik lamindir [2]. Otozomal resesif kalıttır. Kromozom 3p21 üzerindedir [30]. Aynı zamanda oküler bazal membranda da yer alır. Mutasyonu izole nefrotik sendrom ya da Pierson sendromuna (konjenital nefrotik sendrom ve bilateral mikrokori) neden olur [1, 2, 31].

● *LMX1b* (*LIM homeobox transcription factor 1 beta*): Böbrekte yalnızca podositlerde ifade edilen transkripsiyon faktörü LMX1b'yi kodlar. *LMX1b* geni kromozom 9q34.1'de kodlanır. Mutasyonları Tırnak-Patella sendromuna neden olabileceği gibi izole nefrotik sendroma da neden olabilir. Otozomal dominant kalıttır. Podosit gelişiminin ilk evresinde gen ifadesini düzenleyen en önemli genlerdendir [2, 32, 33].

● *PLCE1*: Kromozom 10q23-q24 lokalizasyonunda bulunur. İntrasellüler sinyal transdüksiyonunda kullanılan fosfolipaz C-ε1 enzimini kodlar [34]. Otozomal resesif olarak kalıttır [35].

Konjenital nefrotik sendromlu hastaların çocuk nefroloji merkezinde multidisipliner bir ekip ile yönetilmesi gerekir. Bu ekibin içinde, yenidoğan uzmanı, pediatrik nefrolog, pediatrik nefroloji hemşiresi, çocuk cerrahı, pediatrik böbrek hastalıkları üzerine uzmanlaşmış diyetisyen, çocuk psikologları ve sosyal hizmetler uzmanı yer almalıdır. Bu hastaların böbrek nakil yapılan merkezlere yönlendirilmesi gerekir [4].

Tablo 2.1: Herediter podositopatiler ve ilişkili hastalıklar [36]

Klinik Hastalık	Gen	Lokus	Genetik geçiş	Gen Ürünü	Başlangıç Yaşı	OMIM no
Slit diyafram ve Podosit ilişkili hastalıklar						
Konjenital nefrotik sendrom	<i>NPHS1</i>	19q13.1	OR	Nefrin	Hayatın ilk 3 ayı içinde	256300
Steroid dirençli nefrotik sendrom/FSGS	<i>NPHS2</i>	1q25-31	OR	Pododin	3 ay-erişkin	600995
FSGS	<i>CD2AP</i>	6q12	OD	CD2AP	Erişkin	604241
FSGS	<i>TRPC6</i>	11q21-22	OD	TRPC6	Erişkin	603965
FSGS	<i>ACTN4</i>	19q13	OD	α -aktinin 4	Geç dönem	603278
DMS/FSGS	<i>PLCE1</i>	10q23	OR	Fosfolipaz C ϵ	Çocukluk dönemi	608414
Sendromik Podosit hastalıkları						
Denys-Drash sendromu	<i>WT1</i>	11p13	OD	WT1	Hayatın ilk 3 ayı içinde	194080
Frasier sendromu						136680
Tırnak-patella sendromu	<i>LMX1B</i>	9q34	OD	LMX1B	Geç dönem	161200
Pierson Sendromu	<i>LAMB2</i>	3p21	OR	Laminin β 2	Yenidoğan	6009049
Fabry Hastalığı	<i>GLA</i>	Xq22	XL	α -galaktozidaz	Erişkin dönem	301500
İmmünoosseo-displazi	<i>SMARCAL1</i>	2q34-36	OR	Smarca protein 1	Çocukluk dönemi	242900
CD151 eksikliği	<i>CD151</i>	11p15	OR	CD151	Adolesan	609057

FSGS: fokal segmental glomerüloskleroz, DMS:diffüz mezengial skleroz, OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man, OR: Otozomal resesif, OD: Otozomal dominant, XL: X'e bağlı geçiş, WT1: Wilms tümör 1

2.2.1. Konjenital Nefrotik Sendromun Klinik Sonuçları

2.2.1.1. Ödem

Ödem interstisyel alandaki sıvı miktarının artmasına bağlı görülen bir bulgudur ve iki farklı hipotez ile açıklanmaktadır; yetersiz dolun (underfill) ve aşırı dolun (overfill) hipotezleri. Yetersiz dolun hipotezinde, proteinüri nedeniyle plazma

protein seviyesi ve intravasküler onkotik basınç düşer. Bunun sonucu olarak interstisyuma plazma sızmasına yol açarak ödem oluşur. İntravasküler hacim azalınca, aldosteron ve vazopressin salınımı artar, bu da tübüllerden sodyum ve su tutulmasına neden olur. Fakat her hastada ödem durumu bu şekilde açıklanamamaktadır. Aşırı dolum hipotezi, nefrotik sendromun primer sodyum retansiyonu ile ilişkili olduğunu ve ardından hacim genişlemesi ve fazla sıvının interstisyuma sızdığını ileri sürer [1].

Tedavinin amacı, diüretiklerin akıllıca kullanılması, sodyum kısıtlaması ve endike ise intravenöz albümin infüzyonlarının dikkatli kullanımı ile ödemin kademeli olarak azaltılması olmalıdır.

2.2.1.2. Hiperkoagülopati

Tromboz, intravasküler alanda kan akımını engelleyen pıhtı oluşmasıdır. Emboli ise oluşan bu pıhtının tamamının veya bir kısmının koparak dolaşıma katılması ve hayati organlara kan akışını engellemesidir. Tromboemboli, nefrotik sendromlu çocuklarda en ciddi komplikasyonlardan biridir; ven veya arterde oluşabilir. Nefrotik sendrom tipine göre tromboemboli riski değişmekte olup konjenital nefrotik sendromda risk daha fazladır. Konjenital nefrotik sendromlu hastaların yaklaşık %10'unda tromboembolik olay görülür [37]. Nefrotik sendromlu çocuklarda hiperkoagülopati birçok nedene bağlıdır; intravasküler hacmin azalması, hemokonsantrasyona bağlı olan vasküler staz, trombosit sayısı ve agregasyonunun artması ve koagülasyon faktörlerinin kandaki miktarının değişimi olarak sıralanabilir [1]. Konjenital nefrotik sendrom, dolaşımdaki ana antikoagülanlardan biri olan AT-III'ün idrarla kaybına bağlı bir hiperkoagülabilité durumuna ve bu da antikoagülan ve prokoagülan faktörler arasında bir dengesizliğe yol açar [11, 38].

2.2.1.3. Hiperlipidemi

Konjenital nefrotik sendromda lipid profilinde değişiklikler olur. Kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein

(VLDL) artar. Yüksek dansiteli lipoprotein düzeyi aynı kalır veya azalır [1]. Hiperlipideminin birkaç nedeni vardır; hipoproteinemiye yanıt olarak karaciğerde lipoprotein sentezi VLDL ve LDL dahil artar. Lipoprotein lipaz seviyeleri düşmesi ile lipid katabolizması da azalır. Sonuç olarak protein seviyesinin azalması ile düşen onkotik basınç lipoproteinler ile sağlanmaya çalışılır. Hastalarda lipidi de vardır ancak dengeler lipitlerin artması yönünde olur. Lipitlerin damar intima tabakasında birikmesi tromboza yatkınlık oluşturur [38].

2.2.1.4. Enfeksiyon sıklığında artış

Nefrotik sendromlu çocuklarda idrarla özellikle immünglobulin G, kompleman C3 ve C5, alternatif yol faktörlerinden Faktör B ve D kaybedilir. Bu çocuklar selülit, spontan bakteriyel peritonit ve bakteriyemi gibi enfeksiyonlara karşı hassastır. Nefrotik sendromlu çocuklarda kapsüllü bakteriler ve özellikle pnömokok ile enfeksiyon riski önemli ölçüde artmaktadır [1].

2.2.2. Konjenital Nefrotik Sendromun Tedavisi

Konjenital nefrotik sendrom steroid dahil tüm immünsüpresif tedavilere dirençlidir [5]. Ölümcül seyreden bir hastalık olarak değerlendirilse de son yıllarda oluşturulan yeni tedavi yaklaşımları ile hastaların hayatta kalma oranları artmıştır. Bunların arasında beslenme desteği, enfeksiyonlar ve trombozu önleme girişimleri, antiproteinürik ajanların kullanımı, böbrek replasman tedavileri ve transplantasyonu yer almaktadır [39-42].

Bazı hastalarda semptomlar minimal olabilir. Bu hastalara agresif ve riskli tedaviler yapılması önerilmez. Hastaların yönetimi klinik bulguların şiddetine göre belirlenmelidir. Tedavi yönetimi hastaların intravasküler volüm durumu, yeterli beslenmenin sağlanması ve komplikasyonların önlenmesi üzerine kurulmalıdır [4].

2.2.2.1. Ödemin Yönetimi

Albümin infüzyonu; serum albümin konsantrasyonuna göre değil, hipovolemi (uzun kapiller dolum süresi, taşikardi, hipotansiyon, oligüri ve karın distansiyonu) ve büyüme geriliği açısından verilmelidir [4, 40, 43]. Merkezler arasında bu konuda uygulama farklılıkları olsa da düzenli albümin infüzyonları (1-4 gr/kg/gün) büyümeyi ve psikomotor gelişimi destekler, intravasküler hacmin stabilizasyonu ve ödemin en aza indirilmesini sağlar. Fakat düzenli albümin verilmesi için santral venöz bir yola ihtiyaç vardır. Bu durum büyük damarlarda tromboz ve enfeksiyon riskini artırır [4]. Albümin infüzyonlarının sık olması etkilenen hastanın ailesine de yük getirir. Albüminin evde verilmesi, yaşam kalitesi sorunlarını hafifletebilir [43, 44]. Stabil hastalarda veya kronik böbrek hastalığına ilerlediğinde albümin dozu azaltılabilir ve infüzyonlar daha az sıklıkta yapılabilir ve hatta durdurulabilir [4].

Ödem yönetiminde hipovolemi görülmeyen hastalarda diüretik kullanımı özel durumlarda önerilebilir. İyi periferik perfüzyon, hipertansiyonun eşlik ettiği ödemi olan böbrek fonksiyonları korunmuş hastalarda kullanılabilir. Albümin infüzyonu alan bir hastada özellikle infüzyon sonrası uygulanabilir. Hastanın intravasküler hipovolemi kanıtı olmadığı sürece ödem derecesine bağlı olarak furosemid (doz başına 0,5-2 mg/kg, intravenöz veya oral olarak günde altı defaya kadar; günde maksimum 10 mg/kg) kullanılması ve diürez elde edilmesi önerilir. Günde 6 mg/kg'ı aşan dozlar bir haftadan uzun verilmemelidir [4].

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEi) ve prostaglandin inhibitörleri (PGi) kullanılarak renal kan akışında azalma, intraglomerüler basıncı azaltarak protein kaybının azalmasına yol açar ve gerekli albümin infüzyonlarının sayısını azaltabilir [43, 45-50]. Fakat bu yaşta hastaların idrar kreatininleri düşük olduğundan protein/kreatinin oranı daha az güvenilirdir. Bu yüzden proteinüri üzerindeki etkisi değerlendirmek zordur [40], Dufek ve ark. [47] yaptığı çalışmada ADEi'lerinin serum albümin seviyelerini orta düzeyde artırdığını, bazı hastalarda albümin infüzyon sıklığını azalttığını bildirilmiştir. Dört haftadan büyük hastalara uygulanması önerilir [4].

Ödemin yönetimi ve proteinürinin azaltılması açısından temel tedavi nefrektomi, diyaliz ve en önemlisi böbrek naklidir.

2.2.2.2. Komplikasyonların yönetimi

Hastalarda mümkün olduğunca santral venöz kateterden kaçınılması önerilmiştir. Fakat düzenli albümin infüzyonu alan hastalara güvenli bir yol gerekmektedir [4]. Hastalar antikoagülan faktörlerin idrarla kaybına bağlı olarak trombotik olaylara yatkındır. Santral venöz kateter takılıp damar duvarına yabancı bir cisim değdiğinde trombus oluşumu ciddi bir ivme kazanır [43, 51, 52]. Hastalara profilaktik antikoagülan başlanmalıdır. Santral venöz kateter varlığı dışında akut hastalık, dehidratasyon riski ve trombosit düzeyinin $750.000/\text{mm}^3$ üzerinde olduğu durumlarda antikoagülan tedavi başlanmalıdır [4]. Santral venöz kateter yerleştirilmesinden önce ATIII (50 U/kg) infüzyonu önerilmektedir. Tromboz açısından profilaksi heparin, K vitamini antagonisti (warfarin) ve aspirin ile yapılabilir ancak faydası tartışmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparin, ATIII seviyesinin düşük olması nedeni ile yeterli etki göstermeyebilir [4].

Konjenital nefrotik sendromlu hastalar, idrarla immünglobulin kaybı, santral venöz katetere ihtiyaçlarının olması ve yetersiz beslenme nedeniyle enfeksiyonlara açık durumdadırlar [43]. Hastalar özellikle pnömokok enfeksiyonuna yatkın oldukları için penisilin G profilaksisi önerilmiş olup klinik faydası belirgin değildir. Profilaktik intravenöz immünglobulin verilmesi idrardan kaybın fazla olması nedeniyle önerilmemektedir [4, 43]. Ancak aktif enfeksiyon dönemlerinde uygulanması önerilir.

Tiroid bağlayıcı globülinin idrarla kaybı nedeniyle fonksiyonel hipotiroidi oluşur. Hastalara tiroksin replasman tedavisi gerekir [4].

Konjenital nefrotik sendromlu sarılık geçiren yenidoğanlarda kernikterus riski daha fazladır. Çünkü fraksiyone bilirubin daha fazladır. Hastalık erken tanı aldıysa sarılık yönetimi agresif olarak yapılmalıdır [43].

Ek kardiyovasküler risk faktörleri olan ve açlık LDL düzeyi sürekli yüksek seyreden hastalarda statinler düşünülebilir [4].

2.2.2.3. Nefrektomi

Konjenital nefrotik sendromlu hastalarda nefrektomi, böbrek nakline giderken ön basamak olarak düşünülebilir. Hastalar 7-9 kg arasındayken nefrektomi yapıp hasta 10 kg olduğunda böbrek nakli yapılması gibi yaygın bir yaklaşım vardır [4, 53]. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalar nefrektomiyi tartışmalı hale getirmiştir. Avrupa Çocuk Nefroloji Derneği (ESPN) ve Böbrek Hastalıkları Avrupa Referans Ağı (ERKNet) 2021 yılında yayınladıkları konsensüs raporunda nefrektomiyi rutin olarak önermemiş olup konservatif tedaviye rağmen büyüme geriliği, tromboz ve/veya intravasküler övolemiyi sürdürme zorluğu da dahil olmak üzere ciddi komplikasyonları olan hastalarda akla gelmesi gerektiğini belirtmiştir [4].

Constantinescu ve ark., [40] yaptığı çalışmada 2022 yılında Pediatrik Nefroloji Araştırma Konsorsiyumuna bağlı Kuzey Amerika'daki 11 merkezde toplam 69 konjenital nefrotik sendromlu hastanın bulunduğu çalışmada toplam 38 hastaya nefrektomi uygulandığını, bunlardan yedisine unilateral nefrektomi yapıldığını bildirmiştir. Unilateral yedi hastadan üçünün diğer böbreği de alınmak zorunda kaldığı belirtilmiştir. Ayrıca, gruplar arasında NSAİİ ve renin-aldosteron-anjiyotensin sistemi inhibitörlerinin veya tek taraflı nefrektominin kullanımında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Bérody ve ark. [45] 2018 yılında Fransa'da çok merkezli olarak yaptığı bir çalışmada toplam 38 hastadan 19'una nefrektomi uygulanmış, 19 hasta medikal tedavilerle izlenmiş, iki grup arasından renal sağkalım açısından belirgin bir fark görülmemiştir.

Bir farklı görüş de İngiltere'den gelmiştir. 2002 yılında Kovacevic ve ark. [54] yedi hasta ile yaptıkları çalışmada unilateral nefrektomi ile kombinasyon şeklinde kaptopril ve indometazin erken tedavisinin hastaların evde yönetilmesine

olanak sağladığını ileri sürmüşlerdir. Bu tedavi uygulandığında hastaların hepsinde belirgin olarak ödem ve asitin azaldığı görülmüştür. Tedavinin altıncı ve on ikinci aylarında bakılan albümin değerlerinde artış görülmüştür (sırasıyla ortanca 1,8 gr/dl ve 2,1 gr/dl). Tedaviden altı ay sonra sadece iki hastada periferik ödem görülmüştür.

Benzer şekilde Murakoshi ve ark. [55] 2021 yılında Japonya’da bir çalışma yürütmüştür. *NPHSI* mutasyonu olan yedi hasta ile çalışmışlardır. Hastaların hepsine unilateral nefrektomi uygulanmış, hastalardan beşinde ilk bir ay içinde albümin infüzyonu ihtiyacı kalmamış ve santral venöz kateterleri çekilmiştir.

Dufek ve ark. [53] 2018 yılında geniş Avrupa kohortundaki 80 hastada yaptıkları çalışmada hastaların 55’inde *NPHSI* mutasyonu saptandığı, bu hastalardan 33’üne nefrektomi uygulandığı bildirilmiştir (dört unilateral nefrektomi, altı iki aşamalı bilateral nefrektomi, 23 bilateral nefrektomi). Çalışmada nefrektomi yapılmayan hastalara antiproteinürik ajanlar başlandığı ve iki grup karşılaştırıldığında belirgin farklılık gözlenmediği belirtilmiştir. Bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı önerilmiştir.

Hölttä ve ark. [56] 2016 yılında yaptıkları çalışmada konjenital nefrotik sendrom hastalarının yaklaşık yarısına nefrektomi yapılmıştır ve nefrektomi yapılanlar ile yapılmayanlar arasında trombotik komplikasyonların oluşumunda bir fark bulunamamıştır.

Bilateral nefrektomi protein kaybının hızlı bir şekilde düzeltilmesini sağlar, uzun vadeli intravenöz albümin uygulamasına gerek kalmaz ve yaşam kalitesi açısından iyileşmeler sağlar fakat hastalar diyalize bağlıdır [43]. Diyalize bağlı komplikasyon oranları düşüktür ve nefrektomi sonrası trombotik olay ve septik enfeksiyon sıklığı azalır [4]. Unilateral nefrektomide protein kaybı bir miktar azalsa da intravenöz albümin replasmanı ihtiyacı devam eder. Daha az agresif bir yaklaşım olsa da üremi ve dislipidemi gibi diğer komplikasyonlara yeterli etki etmeyebilir. Birkaç yayında bilateral nefrektomi yapılması gereken şiddetli proteinüri bulgusu

olan hastalar ve hastalığı daha hafif hastalar olarak ayırım yapılabileceği söylenmektedir [3, 57].

Görüldüğü gibi klinisyenler farklı yaklaşımlarla nefrektomi yapmadan da benzer sonuçlar elde edebilmişlerdir [4]. Nefrektominin faydası konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur.

2.2.2.4. Böbrek Nakli

Her tedavi yönteminin asıl amacı hastayı böbrek nakline güvenle getirebilmektir. Hastaların büyük çoğunluğunda böbrek nakli küratif tedavidir [3, 43, 56, 57]. Ebeveynler böbrek vericisi olabilir [4]. Konjenital nefrotik sendrom otozomal resesif kalıtıldığı için heterozigot greft nakledilmiş olur. Bu durum teorik anlamda endişe yaratsa da pratikte greft sağkalımında azalma veya hastalık nüksüne (Fin-major ve Fin-minör mutasyonu olanlarda anti nefrin antikor oluşumu hariç) dair kanıt yoktur [58][59].

2.2.2.5. Beslenme ve büyüme

Konjenital nefrotik sendromun yönetiminde birincil hedef, böbrek naklinin mümkün olan en kısa sürede yapılması, bunun için yeterli büyüme sağlanabilmesi için beslenmenin optimizasyonu ve komplikasyonların en aza indirilmesidir. Tanı konulduğu anda bu alanda uzman bir diyetisyene yönlendirilmelidir [4, 43]. Hastalarda protein malnütrisyonu ve ödem olması nedeniyle diyetinde tuz ve sodyum kısıtlaması, yüksek kalori (130 kcal/kg/gün) ve protein (4 gr/kg/gün) içeren diyet uygulanması önerilir [3, 4, 9, 43, 45, 60]. Tuz kısıtlaması altı ay altındaki hastalarda <0.5 gr/gün, 7-12 ay arasındaki hastalarda <1 gr/gün, 1-3 yaş arasındaki hastalarda <2 gr/gün, üç yaş üstündeki hastalarda <3 gr/gün olacak şekilde düzenlenmelidir [4]. Böbrek fonksiyonları bozuldukça protein kaybının azalması nedeniyle, düzenli diyetetik inceleme yönetimin temel taşlarından [43]. Oral alımı yetersiz olan hastalarda nazogastrik ile beslenme veya gastrostomi erken aşamada değerlendirilmelidir [4].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalında yapılmıştır. Hasta verileri Türkiye'deki dokuz üniversite hastanesi ve bir devlet hastanesinden toplanmıştır. Çalışmada Hacettepe Üniversitesi'nden üç hasta, Erciyes Üniversitesi'nden beş hasta, Çukurova Üniversitesi'nden üç hasta, Pamukkale Üniversitesi'nden iki hasta, Diyarbakır Çocuk Hastanesi'nden bir hasta, Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nden beş hasta, Ankara Üniversitesi'nden iki hasta, Adana Başkent Üniversitesi Hastanesi'nden bir hasta, Akdeniz Üniversitesi'nden dört hasta, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'dan üç hasta bulunmaktadır.

Retrospektif olan bu çalışma 2005 yılından sonrasını kapsamıştır. Araştırma için nefrektomi yapılan ve yapılmayan hastalar için iki ayrı veri formu oluşturulmuştur. Türkiye'deki Çocuk Nefrolojisi merkezlerindeki sorumlu nefrologlar aranarak takiplerinde olan hastalar öğrenilmiştir ve çalışmaya rıza gösteren hekimlere hazırlanan veri toplama formları doldurarak göndermeleri istenmiştir.

Dahil olma kriterleri

Homozigot ya da birleşik heterozigot nefrin mutasyonu olan konjenital nefrotik sendrom tanılı tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hariç olma kriterleri

Hayatın ilk üç ayından sonra ortaya çıkan nefrotik sendrom, mutasyon analizi olmayan hastalar, nefrin dışı mutasyon saptanmış hastalar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

Hastaların yaşına, boyuna ve vücut ağırlığına göre *Schwartz* formülüne göre tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplanmıştır[61]. Bu değerlerle KDIGO sınıflandırmasına göre hastaların böbrek yetmezliği evreleri belirlenmiştir. Buna göre eGFR değerleri 0-14 mL/dk/1,73m² olanlar Evre 5, 15-29 mL/dk/1,73m² arasında

olanlar Evre 4, 30-59 mL/dk/1,73m² arasında olanlar Evre 3, 60-89 mL/dk/1,73m² arasında olanlar Evre 2 ve 90 mL/dk/1,73m² üzerinde olanlar ise Evre 1 veya normal olarak kabul edilmiştir.

Hastaların boy ve vücut ağırlıklarının z skorlarına bakılmıştır. Bu skorlama Türkiye Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneğinin önerilerine göre dünya sağlık örgütü skorlaması ile hesaplanmıştır (www.ceddcozum.com).

3.1. İSTATİSTİK

Veriler bilgisayar ortamında *IBM SPSS Statistics (Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp)* Hacettepe Üniversitesi lisanslı programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri (*PP Plot*)) ve analitik yöntemlerle ($n < 30$ olduğu için *Skewness* testi ile) incelenmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortanca (InterQuartile Range: 25. persentil – 75. persentil) verilerek yapılmıştır.

Verilerin normal dağıldığı görülürse bağımsız gruplar t testi (*Independent samples t-test*), eğer normal dağılım sağlanamıyorsa bu testin nonparametrik karşılığı olan *Mann-Whitney U* testi ile yapılmıştır. İki bağımlı değişkenin nonparametrik olarak karşılaştırılmasında *Wilcoxon* testi uygulanmıştır. İki'den çok normal dağılmayan bağımlı grup olması halinde öncelikle *Friedman* testi uygulanmıştır. Sağkalım analizi için *Kaplan Meier analizi* uygulanmıştır.

Kategorik değişkenler için karşılaştırmalar *Pearson ki-kare* veya *Fisher exact* testleri kullanılarak yapılmıştır. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

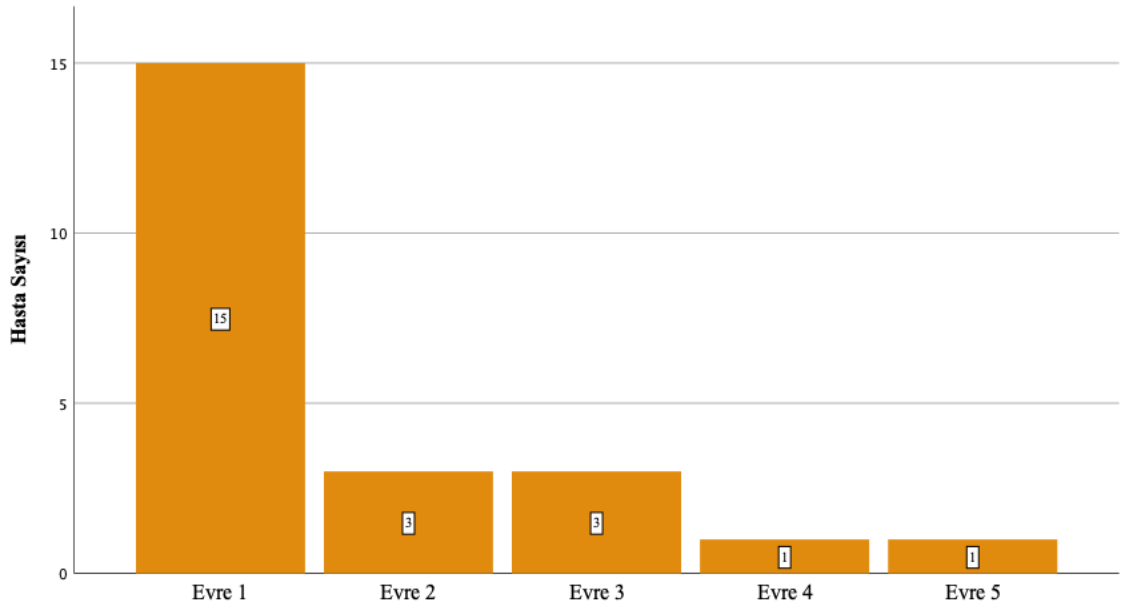
4. BULGULAR

4.1. Hastaların genel bilgileri

Çalışmamızda toplam 29 hasta mevcut olup 14'ü (%48,3) erkek ve 15'i (%51,7) kızdır. Anne baba arasında kuzen evliliği oranı %58,6'dır.

Çalışmaya katılan hastaların ortanca tanı yaşı 29 (IQR: 11-62) gündür. Bu hastaların tanı sırasında ortanca serum albümin düzeyi 1 (IQR: 0,80-1,50) gr/dl; tanı sırasında ortanca serum kreatinin düzeyi 0,17 (IQR: 0,1-0,3) mg/dl'dir. Hastaların tanı sırasındaki ortanca eGFR 121 (IQR: 70,2-194,1) ml/dk/1,73m² olarak hesaplanmıştır. Tanı anında KDIGO sınıflandırmasına göre evre 1 olan 15 hasta (%65,2), evre 2 olan üç hasta (%13), evre 3 olan üç hasta (%13), evre 4 olan bir hasta (%4,3), evre 5 olan bir hasta (%4,3) vardır (Grafik 4.1). Tanı sırasında boyu bilinmeyen 6 hasta için hesaplama yapılamamıştır.

Grafik 4.1: Tanı anında kronik böbrek yetmezliğinin KDIGO sınıflandırmasına göre evrelenmesi



Tanı anında bakılan hastaların ortanca boyu 48 (IQR: 45,25-51,75) cm; z skoru -2 [IQR:-4-(-1)]; ortanca vücut ağırlığı 3,1 (IQR: 2,5-3,70) kg; z skoru -2 [IQR: -3-(-1)]olarak hesaplanmıştır.

Tüm hastaların birinci yaş ortanca serum albümin düzeyi 1,8 (IQR: 1,3-2,3) gr/dl, birinci yaş ortanca serum kreatinin düzeyi 0,4 (IQR: 0,19-1,22) mg/dl'dir. Birinci yaşta ortanca boy 68,5 (IQR: 64,25-72,75) cm iken z skoru -2 (IQR: -3,75-(-1)), ortanca vücut ağırlığı 8 (IQR: 6,7-8,8) kg iken z skoru -1 [IQR: -3,5-(-1)]'dir. Tüm hastaların ikinci yaşta ortanca serum albümin düzeyi 2,2 (IQR: 2-3,9) gr/dl, ikinci yaş ortanca serum kreatinin düzeyi 0,66 (IQR: 0,35-2,37) mg/dl'dir. İkinci yaşta ortanca boy 80 (IQR: 74,25-84,75) cm iken z skoru -2 (IQR: -3-0), ortanca vücut ağırlığı değeri 10 (IQR: 9,42-11,95) kg iken z skoru -1 (IQR: -2-0)'dir.

Tanı sırasında tüm hastaların ortanca albümin ihtiyacı ayda 16 (IQR: 12-28) gündür. Hastaların ihtiyaç duydukları ortanca albümin miktarı 2 (IQR: 1-3) gr/kg/gündür. Tüm hastaların bir yıldaki ortanca enfeksiyon sayısı 3 (IQR: 1-4), ortanca hastaneye yatış sayısı 4 (IQR: 2-6)'tür.

Antikoagülan profilaksi olarak düşük moleküllü heparin altı hastaya (%20,7) izlemde verilmiştir. Antitrombotik profilaksisi olarak asetil salisilik asit 7 hastaya (%24,1) verilmiştir. Kalan 16 hastaya (%55,2) antikoagülan ya da antitrombotik profilaksi verilmemiştir.

Santral venöz kateter 21 hastaya (%72,4) takılmıştır. Bu hastalardan 16 (%76,2)'sinde katetere bağlı komplikasyon gelişmiştir. Santral venöz katetere bağlı tromboz dört hastada (%25) görülmüş olup bunlardan üçü (%75) antikoagülan profilaksi almıştır. Bir hasta (%25) antikoagülan veya antitrombotik profilaksi almamıştır. İzlemde santral venöz kateter takılan 11 hastada (%68,7) kateter ilişkili enfeksiyon gelişmiştir. Bir hastada (%6,2) katetere bağlı cilt destrüksiyonu olmuştur.

Hastaların tamamı izlemde ADEi almıştır. İndometazin alan altı hasta (%25) vardır. İzlemde levotiroksin 17 hastaya (%70,8), antibiyotik profilaksisi dört hastaya

(%16,7), antiviral profilaksi iki hastaya (%8,3), antilipidemik olarak statin grubu ilaç dört hastaya (%16,7), immünsupresif tedavi (steroid, siklosporin, mikofenolat sodyum, takrolimus) sekiz hastaya (%33,3), kronik böbrek yetmezliği konservatif tedavi (antifosfat, antiasidoz, antipotasyum) dört hastaya (%16,7) verilmiştir. ADEi için dört hastanın, diğer ilaçlar için beş hastanın ilaç kullanım verisine ulaşamamıştır.

Toplam 20 hastaya (%69) izlemde renal replasman tedavisi uygulanmıştır. Renal replasman tedavisi olarak dört hastaya (%13,8) periton diyalizi, 9 hastaya (%31) sadece böbrek nakli, altı hastaya (%20,7) periton diyalizi ve ardından böbrek nakli, bir hastaya (%3,4) periton diyalizi, hemodiyaliz ve böbrek nakli yapılmıştır. Toplam 16 hastaya (%55,2) böbrek nakli yapılmıştır.

İzlemde toplam dört hasta (%13,8) eksitus olmuştur. Bir hasta sepsis, bir hasta pnömoni, bir hasta nakil sırasında oluşan komplikasyonlar nedeni ile eksitus olmuştur. Bir hasta takipli olduğu hastaneden başka bir hastanede eksitus olduğu için eksitus nedeni bilinmemektedir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Tüm hastalar (n=29)	Nefrektomi yapılanlar (n=16)	Nefrektomi yapılmayanlar (n=13)	<i>P</i> <i>değeri</i>
Cinsiyet (E), n (%)	14 (48,3)	8 (50)	6 (46,2)	0,880
Akrabalık, n (%)	17 (58,6)	9 (56,3)	8 (61,5)	0,812
Tanı yaşı, gün (IQR)	29 (11-62)	30 (12,7-64,5)	20 (9,5-87)	0,943
Tanı sırasında				
Albümin düzeyi, gr/dl (IQR)	1 (0,8-1,5)	1,34 (0,87-1,53)	0,98 (0,74-1,74)	0,529
Kreatinin düzeyi,mg/dl (IQR)	0,17 (0,1-0,3)	0,17 (0,1-0,3)	0,17 (0,1-0,4)	0,616
Boy, cm (IQR)	48 (45,25-51,75)	49,5 (47,2-52,7)	47,5 (40,5-50)	0,160
Vücut Ağırlığı, kg (IQR)	3,1 (2,55-3,7)	3,1 (2,8-3,7)	3 (2,12-3,75)	0,810
Albümin İhtiyacı, gr/kg/g (IQR)	2 (1-3)	1,5 (1-3,75)	2 (1-3)	0,928
Albümin sıklığı, gün/ay (IQR)	16 (12-28)	20 (12-28)	12 (8-24)	0,088
Hastaneye yatış, gün/ay (IQR)	3 (1-4)	4 (2,25-6)	4 (2,5-5,75)	0,909
Enfeksiyon sıklığı, gün/ay (IQR)	4 (2-6)	3 (2-4)	2 (1-3,5)	0,232
Antikoagülan profilaksisi, n (%)	6 (20,7)	4 (25)	2 (15,4)	0,682
Antitrombotik profilaksisi,n (%)	7 (24,1)	5 (31,3)	2 (15,4)	0,475
SVK takılması, n (%)	21 (72,4)	14 (87,5)	7 (62,5)	0,132
Kateter komplikasyonu	16 (76,2)	11 (78,6)	5 (71,4)	0,799
KDE, n (%)	11 (68,7)	6 (54,5)	5 (100)	0,500
Tromboz, n (%)	4 (25)	4 (36,3)		
Cilt destrüksiyonu, n (%)	1 (6,2)	1 (9)		
ADEi kullanımı, n	25	13	12	1
İndometazin, n (%)	6 (25)	4 (30,8)	2 (18,2)	0,608
Levotiroksin kullanımı, n (%)	17 (70,8)	11 (84,6)	6 (54,5)	0,228
Antibiyotik profilaksisi, n (%)	4 (16,7)	3 (23,1)	1 (9,1)	0,569
Antiviral profilaksisi, n (%)	2 (8,3)	2 (15,4)		0,531
Hiperlipidemi tedavisi, n (%)	4 (16,7)	3 (23,1)	1 (9,1)	0,569
RRT yaşı, yıl (IQR)	2 (1,59-4,4)	2 (1,69-2,9)	2,9 (1,5-7,8)	0,601
RRT	20 (69)	10 (62,5)	10 (76,9)	0,531
PD, n (%)	11 (37,9)	6 (37,5)	5 (38,5)	0,983
HD, n (%)	1 (3,4)	1 (6,3)		0,779
Renal Tx, n (%)	16 (55,2)	7 (43,8)	9 (69,2)	0,249
Eksitus, n (%)	4 (13,8)	2 (12,5)	2 (12,5)	0,914
Eksitus yaşı (yıl)	1.37	1,1	1.2	0,667

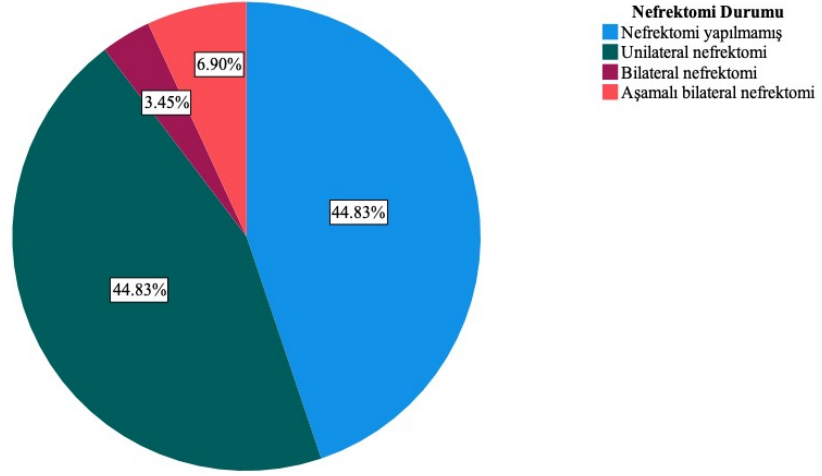
SVK: santral venöz kateter, KDE:kan dolaşımı enfeksiyonu ADEİ:anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, RRT: renal replasman tedavisi, PD: periton diyalizi, HD: hemodiyaliz, Tx: böbrek nakli

4.2. Nefrektomi Yapılan Hastaların Klinik Özellikleri

Veri grubumuzdaki 16 hastaya (%55,2) nefrektomi uygulanmıştır. On üç hastaya (%44,8) unilateral nefrektomi uygulanmıştır. Unilateral nefrektomi uygulanan hastalar içinde sol nefrektomi sekiz hastaya (%27,6), sağ nefrektomi beş hastaya (%17,2) uygulanmıştır. Toplam üç hastaya bilateral nefrektomi uygulanmış olup bir hastaya (%3,1) tek aşamalı bilateral nefrektomi, iki hastaya (%6,9) iki aşamalı nefrektomi uygulanmıştır. Nefrektomi uygulanan hastaların ortalama yaşı 6,5

(IQR: 4,25-11,75) aydır. Unilateral nefrektomi uygulanan hastalarda ortalama nefrektomi yaşı 6 (IQR: 4,5-10,5) aydır. Aşamalı bilateral nefrektomi yapılan hasta 7 ve 9'a birinci aşama nefrektomi sırası ile dört ve altı aylıkken yapılmıştır. Hasta 7'nin ikinci aşama nefrektomi işlemi birinci işlemden 13 ay sonra yapılmış olup böbrek nakli işlemi sırasında yapılmıştır. Hasta 9'un ikinci aşama nefrektomisi 11 aylıkken yapılmıştır. Hasta 16'ya tek aşamada bilateral nefrektomi hasta 21 aylıkken uygulanmıştır. Tablo 4.6'da nefrektomi yapılan hastaların detayları görülmektedir. Grafik 4.2'te nefrektomi tipine göre hastaların dağılımı görülmektedir. Nefrektomi 14 (%48,3) hastaya cerrahi işlem ile uygulanmış olup, renal arter embolizasyonu iki (%6,9) hastaya yapılmıştır.

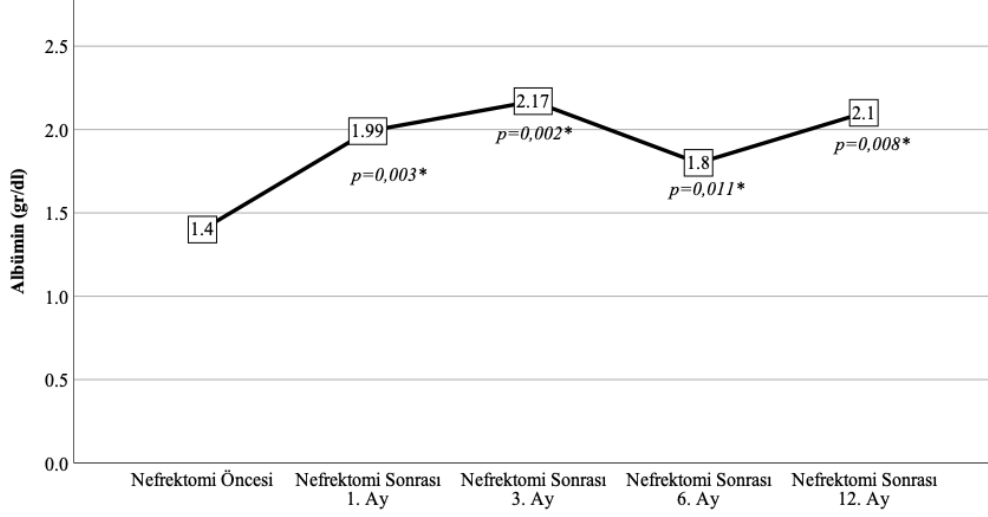
Grafik 4.2: Nefrektomi tipine göre hastalarının dağılımı



Çalışmamızda nefrektomi yapılan grupta nefrektomi öncesi, nefrektomi sonrası birinci ay, üçüncü ay, altıncı ay ve on ikinci ay serum albümin düzeyi ve serum kreatinin düzeyi değerlerine bakılmıştır. Nefrektomi yapılan grubun tanı sırasında ortalama serum albümin düzeyi 1,34 (IQR: 0,87-1,53) gr/dl, ortalama serum kreatinin düzeyi 0,17 (IQR: 0,1-0,3) mg/dl'dir. Tanı anında ortalama eGFR 101,18 (IQR:70,2-371,0) ml/dk/1,73m² olarak hesaplanmış olup KDIGO sınıflandırmasına göre evre 1 olan yedi hasta (%63,6), evre 2 olan iki hasta (%18,2), evre 3 olan iki hasta (%18,2) vardır. Hastaların nefrektomi öncesinde bakılan ortalama serum

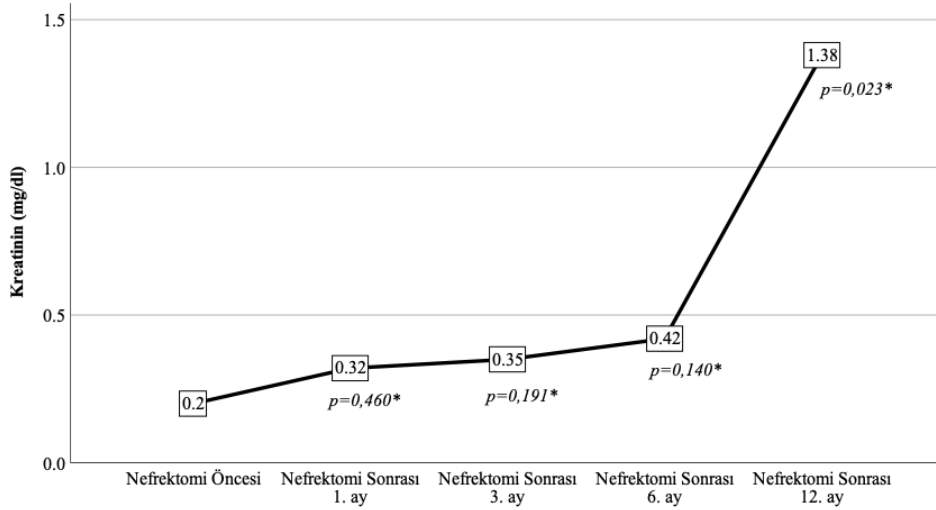
albümin düzeyi 1,4 (IQR: 1,0-1,9) gr/dl, ortanca serum kreatinin düzeyi 0,2 (IQR: 0,16-0,3) mg/dl olarak bulunmuştur. Nefrektomi sonrası birinci ayda bakılan ortanca serum albümin düzeyi 1,99 (IQR: 1,1-2,6) gr/dl, ortanca serum kreatinin düzeyi 0,32 (IQR: 0,12-0,84) mg/dl'dir. Nefrektomi sonrası üçüncü ayda bakılan ortanca serum albümin düzeyi 2,17 (IQR: 1,62-2,84) gr/dl, ortanca serum kreatinin düzeyi 0,35 (IQR: 0,26-0,60) olarak hesaplanmıştır. Nefrektomi sonrası altıncı ayda bakılan ortanca serum albümin düzeyi 1,8 (IQR: 1,30-2,56) gr/dl, ortanca serum kreatinin düzeyi 0,42 (IQR: 0,20-0,93) mg/dl'dir. Nefrektomi sonrası altıncı ay ortanca eGFR 73,9 (IQR: 38,6-149,0) ml/dk/1,73m² olarak hesaplanmıştır. Nefrektomi sonrası altıncı ay eGFR değerlerine göre bakılan KDIGO sınıflandırmasına göre evre 1 olan beş hasta (%38,5), evre 2 olan üç hasta (%23,1), evre 3 olan iki hasta (%15,4), evre 4 olan iki hasta (%15,4), evre 5 olan bir hasta (%7,7) vardır. Nefrektomi sonrası on ikinci ayda bakılan ortanca serum albümin düzeyi 2,1 (IQR: 1,64-2,56) gr/dl, ortanca serum kreatinin düzeyi 1.38 (IQR: 0,4-2,0) mg/dl'dir. Nefrektomi sonrası on ikinci ay ortanca eGFR 22,4 (IQR: 17,0-68,8) ml/dk/1,73m² olarak hesaplanmıştır. Nefrektomi sonrası on ikinci ay eGFR değerlerine göre bakılan KDIGO sınıflandırmasına göre evre 1 olan iki hasta (%18,2), evre 2 olan bir hasta (%9,1) evre 3 olan bir hasta (%9,1), evre 4 olan beş hasta (%45,5), evre 5 olan iki hasta (%18,2) vardır. Aşağıda Grafik 4.3'te hastaların serum albümin düzeyinin izlemdeki değişimi, Grafik 4.4'te serum kreatinin düzeyinin izlemdeki değişimi, Grafik 4.5'te eGFR'nin izlemdeki değişimi, Grafik 4.6'da hastaların KDIGO sınıflanmasının değişimi gösterilmiştir.

Grafik 4.3: Nefrektomi yapılan hastaların serum albümin düzeyi düzeyinin izlemi



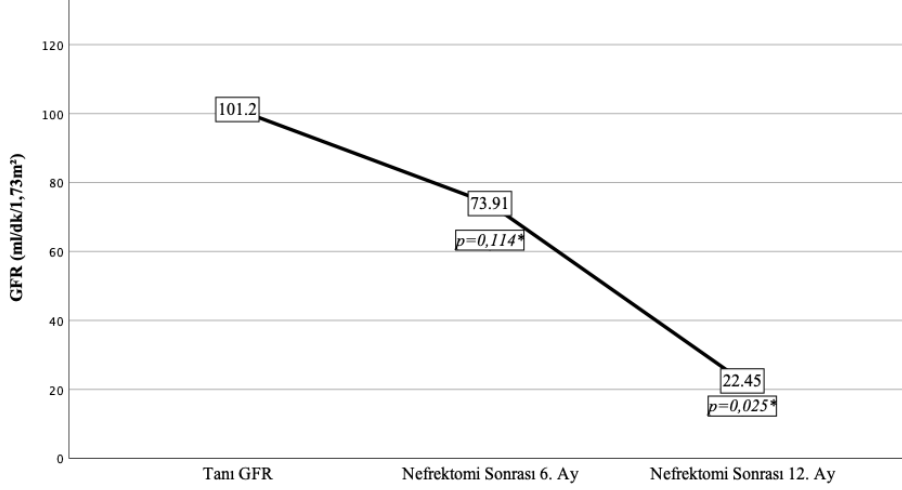
*Nefrektomi öncesi ile nefrektomi sonrası birinci ay, üçüncü ay, altıncı ay ve on ikinci ayların ortanca serum albümin düzeyi değişiminin p değeri (herbir p değeri nefrektomi öncesiyle karşılaştırmayı göstermektedir)

Grafik 4.4: Nefrektomi yapılan hastalarının serum kreatinin düzeyi düzeyinin izlem



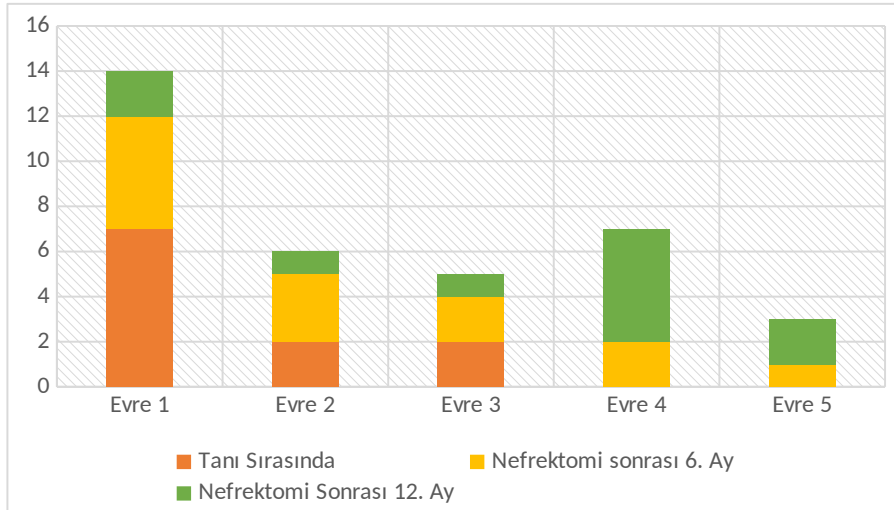
*Nefrektomi öncesi ve nefrektomi sonrası birinci ay, üçüncü ay, altıncı ay ve on ikinci ayların ortanca serum kreatinin düzeyinin değişiminin p değeri (herbir p değeri nefrektomi öncesiyle karşılaştırmayı göstermektedir)

Grafik 4.5: Nefrektomi yapılan hastaların eGFR izlemi



**Tanı anı ile nefrektomi sonrası altıncı ayın ve on ikinci ayın ortanca eGFR değerlerinin değişiminin p değeri (herbir p değeri tanı eGFR ile karşılaştırmayı göstermektedir)*

Grafik 4.6: Nefrektomi yapılan hasta grubunun izlemde KDIGO sınıflandırmasına göre evrelendirilmesi



KDIGO: Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı

Nefrektomi yapılan hastalardan tanı anında, nefrektomi sonrası altıncı ve on ikinci aylarda boyları istenmiştir. Hastaların tanı anında ortalama boy 49,5 (IQR: 47,2-52,75) cm, boyun z skoru -2 [IQR: -3-(-1)]'dir. Altıncı ay ortalama boy 67 (IQR: 64-69.5) cm, z skoru -3 [IQR: -3,75-(-2,75)]'tür. Nefrektomi sonrası on ikinci ayda ortalama boy 74 (IQR: 70,5-79) cm, z skoru -3 [IQR: -4-(-2)] olarak hesaplanmıştır. Nefrektomi sonrası hastaların boylarının z skorlarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,354$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Nefrektomi yapılan hastaların boy izlemedeki değişimi

	Ortalama boy (cm)	Ortalama boy z skoru	<i>P değeri</i>
Tanı sırası (IQR)	49,5 (47,2-52,75)	-2 [-3-(-1)]	0,354*
Nefrektomi sonrası 6. ay (IQR)	67 (64-69.5)	-3 [-3,75-(-2,75)]	
Nefrektomi sonrası 12. ay (IQR)	74 (70,5-79)	-3 [-4-(-2)]	

**P değeri boy z skoru içindir.*

Nefrektomi yapılan hastalarda tanı anında, nefrektomi sonrası altıncı ve on ikinci aylarda vücut ağırlıkları incelenmiştir. Hastaların tanı anında ortalama vücut ağırlıkları 3,1(IQR: 2,8-3,7) kg, z skoru ise -2 [IQR: -3-(-1,25)] olarak hesaplanmıştır. Nefrektomi sonrası altıncı ayda ortalama vücut ağırlığı 7,2 (IQR: 6-9.42) kg, z skoru -2 [IQR: -3,12-(-1,37)]'dir. Nefrektomi sonrası on ikinci ay ortalama vücut ağırlığı 9,5 (IQR: 8,6-10,5) kg olup z skoru -2 [IQR: -3-(-1,5)]'dir. Nefrektomi sonrası hastaların vücut ağırlığı değişiminde anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,597$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Nefrektomi yapılan hastaların vücut ağırlığının izlemedeki değişimi

	Ortalama Vücut Ağırlığı (kg)	Ortalama Vücut Ağırlığı z skoru	<i>P değeri</i>
Tanı sırası (IQR)	3,1 (2.8-3,7)	-2 [-3-(-1,5)]	0,597*
Nefrektomi sonrası 6. ay (IQR)	7,2 (6.9-9.42)	-2 [-3,12-(-1,37)]	

Nefrektomi sonrası 12. ay (IQR)	9,5 (8,6-10,5)	-2 [-3-(-1,5)]	
---------------------------------	----------------	----------------	--

*P değeri vücut ağırlığı z skoru içindir.

Nefrektomi yapılan grupta birinci yaş ortanca albümin düzeyi 1,8 (IQR: 1,47-2,3) gr/dl, birinci yaş ortanca kreatinin düzeyi 0,4 (IQR: 0,19-1,22) mg/dl'dir. Hastaların KDIGO sınıflandırmasına göre evre 1 olan dört hasta (%26,7), evre 2 olan üç hasta (%20), evre 3 olan üç hasta (%20), evre 4 olan üç hasta (%20), evre 5 olan iki hasta (%13,3) vardır. Birinci yaş ortanca boy 68 (IQR: 64,2-72,75) cm iken z skoru -2 (IQR:-3,75-(-1)), ortanca vücut ağırlığı 8 (IQR: 6,7-8,8) kg iken z skoru -1 (IQR: -3,5-(-1))'dir. İkinci yaş ortanca albümin düzeyi 2,55 (IQR:2-3,88) gr/dl, ikinci yaş ortanca kreatinin düzeyi 1,5 (IQR: 0,3-3,6) mg/dl'dir. Hastaların KDIGO sınıflandırmasına göre evre 1 olan üç hasta (%27,3), evre 2 olan bir hasta (%9,1), evre 3 olan bir hasta (%9,1), evre 5 olan altı hasta (%54,5) vardır. İkinci yaş ortanca boy 79 (IQR: 72-84) cm iken z skoru -2,5 [IQR: -4-(-1,75)], ortanca vücut ağırlığı 9,5 (IQR:9-10) kg iken z skoru -2 [IQR:-2-(-1)]'dir Hastaların birinci ve ikinci yaş parametreleri Tablo 4.4'da sunulmuştur. Grafik 4.7'te hastaların tanı sırası, birinci yaş ve ikinci yaş albümin ve kreatinin değerler; Grafik 4.8'te KDIGO sınıflandırması gösterilmiştir.

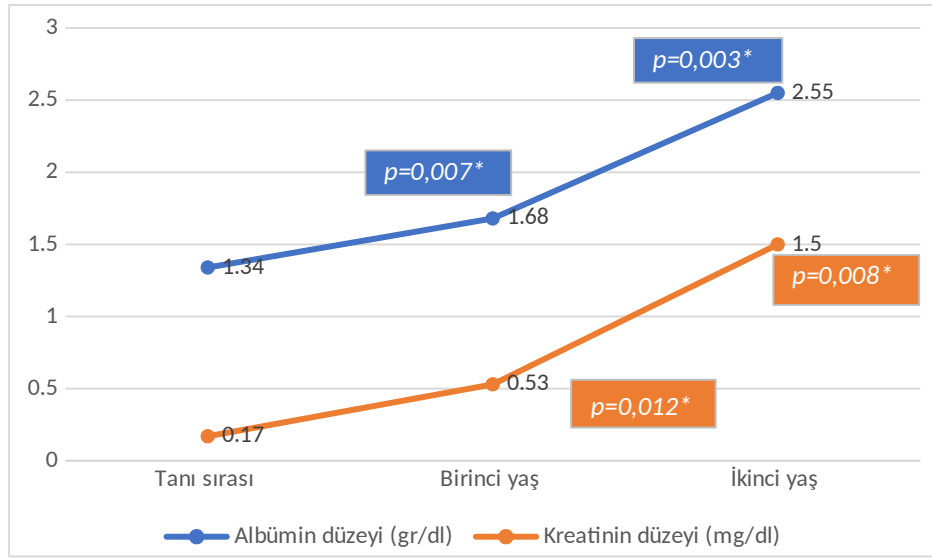
Tablo 4.4: Nefrektomi yapılan hastalardan tanı sırası, birinci ve ikinci yaş parametrelerinin karşılaştırılması

	Tanı sırası (n= 16)	Birinci yaş (n= 15)	İkinci yaş (n=12)	P değeri
Albümin düzeyi, gr/dl (IQR)	1,34 (0,87-1,53)	1,8 (1,47-2,33)	2,55 (2-3,88)	<0,001
Kreatinin düzeyi, mg/dl (IQR)	0,17 (0,1-0,3)	0,4 (0,19-1,22)	1,5 (0,3-3,6)	0,007
eGFR ml/dk/1.73m ² (IQR)	101,18 (70,2-371)	57 (22,5-159,5)	14,6 (8,6-104,4)	0,066
Boy, cm (IQR)	49,5 (47,2-52,75)	68 (64,2-72,7)	79 (72 -84)	<0,001
Boy z skoru (IQR)	-2 [-3-(-1)]	-2 [-3,75-(-1)]	-2,5 [-4-(-1,75)]	0,074

Vücut ağırlığı, kg (IQR)	3,1 (2.8-3,7)	8 (6,7-8,8)	9,5 (9-10)	<0,001
Vücut ağırlığı z skoru (IQR)	-2 [-3-(-1,5)]	-1 [-3,5-(-1)]	-2 [-2-(-1)]	0,058

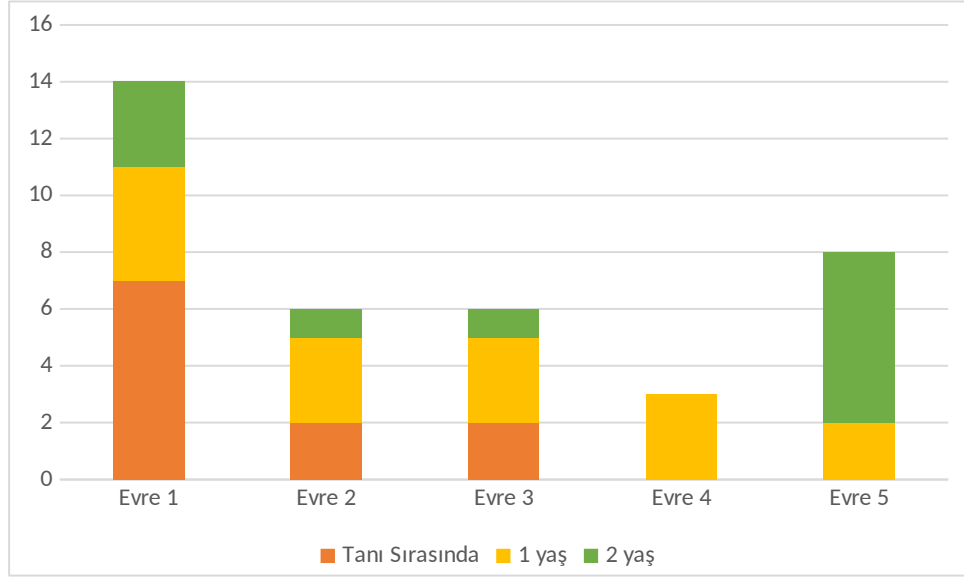
eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hız

Grafik 4.7: Tanı sırası, birinci yaş ve ikinci yaşındaki serum albümin ve kreatinin düzeylerinin grafiği



*p değerleri tanı anı ile birinci yaş ve ikinci yaş değerlerinin ikili analizinin sonucudur.

Grafik 4.8: Tanı sırası, birinci yaş ve ikinci yaşındaki hastaların KDGO sınıflandırmasına göre evrelendirilmesi



Nefrektomi olan grupta nefrektomi öncesi albümin düzeyi ihtiyacı ayda 20 (12-28) gün, günde verilen ortalama albümin dozu 1,5 (IQR: 1-3,75) gr/kg, nefrektomi sonrası ise ayda 8 (IQR:1-12) gündür. Nefrektomi yapılan hastalarda tanı sırası ve nefrektomi sonrası albümin düzeyi ihtiyacının değişimi istatistiksel açıdan ($p=0,001$) anlamlıdır. Bu hastalara albümin verilme sıklığı azalmıştır.

Nefrektomi yapılan grupta tanı sırasında ortalama enfeksiyon sayısı yılda 3 (IQR:2-4)'tür. Hastaların ortalama hastaneye yatış sayısı yılda 4 (IQR:2,25-6)'tür. Nefrektomi sonrasında ise ortalama enfeksiyon sayısı 2 (IQR:0,75-3)'dir ($p=0,027$). Hastaneye yatış sayısı ise yılda 2 (IQR: 0-3)'dir. Hastaların tanı sırası ve nefrektomi sonrası analizleri yapıldığında hastaneye yatış sayısında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik vardır ($p=0,004$). Bu anlamlılık hastaneye yatış sayısının azalması yönündedir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Nefrektomi öncesi ve sonrası albümin düzeyi ihtiyacı, enfeksiyon sıklığı ve hastaneye yatma sıklığının değişimi

	Nefrektomi öncesi	Nefrektomi sonrası 12. ay	<i>P değeri</i>
Albümin ihtiyacı,gün/ay (IQR)	20 (12-28)	8 (1-12)	0,001

Enfeksiyon sıklığı (IQR)	3 (2-4)	2 (0,75-3)	0,027
Hastaneye yatma sayısı (IQR)	4 (2,25-6)	2 (0-3)	0,004

Nefrektomi yapılan 14 hastaya santral venöz kateter takılmış olup 11'inde (%78,6) katetere bağlı komplikasyon gelişmiştir. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu altı hastada (%54,5), tromboz dört hastada (%36,3), cilt destrüksiyonu bir hastada (%9) gelişmiştir.

Nefrektomi yapılan 13 hastanın tamamı izlemde ADEi kullanmıştır. İndometazin verilen dört hasta (%30,8) vardı. Levotiroksin 11 hastaya (%84,6), antibiyotik profilaksisi üç hastaya (%23,1), antiviral profilaksi iki hastaya (%15,4), hiperlipidemi tedavisi (statin) üç hastaya (%23,1) verilmiştir.

Nefrektomi yapılan hastalarda izlemde renal replasman tedavisi 10 hastaya (%62,5) uygulanmıştır. Renal replasman tedavisi uygulanan ortanca yaş 2 (IQR:1,69-2,9) yıldır. Altı hastaya (%37,5) periton diyalizi, bir hastaya (%6,3) hemodiyaliz uygulanmıştır. Bu hastalardan yedisine (%43,8) böbrek nakli uygulanmıştır. Nefrektomi uygulanan ve böbrek nakli yapılan hastaların, böbrek nakli öncesi ortanca serum albümin düzeyi 3 (IQR: 2-3,7) gr/dl, ortanca serum kreatinin düzeyi 3,7 (IQR: 2,4-4,5) mg/dl'dir.

Nefrektomi yapılan hastalar ortanca 5,5 (IQR: 2,2-8,75) yıl takip edilmiştir. Bu hastaların son vizitte ortanca serum albümin düzeyi 3,8 (IQR:1,9-4,25) g/dl, ortanca serum kreatinin düzeyi 0,84 (IQR:0,5-2,2) mg/dl'dir. Nefrektomi olan hastaların son vizitte ortanca vücut ağırlığı 16,5 (IQR: 9-24) kg, z skoru -1,25 (IQR: -3,25-0), ortanca boyu 105 (IQR: 77-122) cm, z skoru -2,25 (IQR: -3-0) olarak hesaplanmıştır.

Nefrektomi yapılan hasta grubunda toplam iki hasta eksitus olmuştur. Hasta 12 sekiz aylıkken sepsis nedeniyle eksitus olmuştur. Hasta 4 ise 18 aylıkken eksitus olup ölüm nedeni takip kaybı nedeniyle bilinmemektedir.

Tablo 4.6: Nefrin mutasyonu olup nefrektomi yapılan hastaların klinik ve genetik detayları

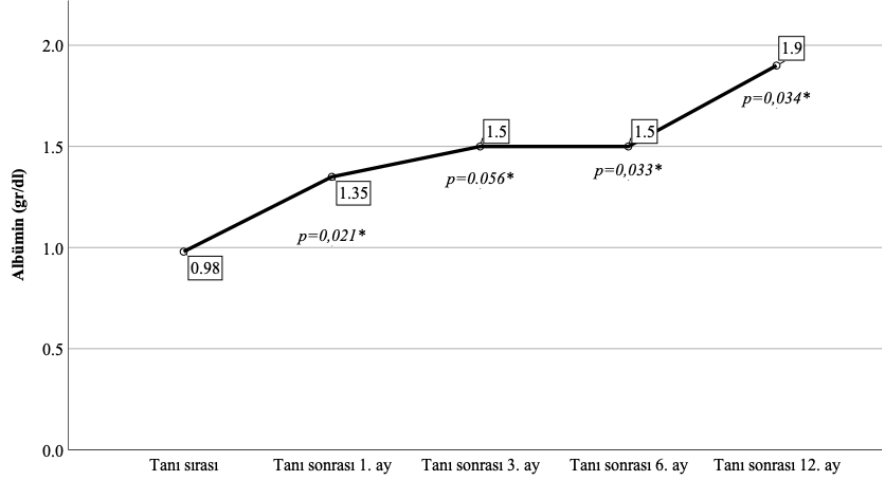
No	Genetik Mutasyon	Protein	Mutasyon detayı	CH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	c.2014 <u>G>A</u> ; c.3233 C>A	p.Ala672Thr p.Ala1078Asp	MV	CH	+	+									
2	c.3233 C>A	p.Ala1078Asp	MV	H	+	+									
3	c.1231 A>T	p.Asn411Tyr	MV	H	+	+									
4	c.1672 C>T	p.Arg558Cys	MV	H	+	+									
5	c.1001 T>C	p.Leu334Pro	MV	H	+	+									
6	c.3250dupG	p.Val1084Glyf	NV	H	+	+									
7	c.3478 C>T	p.Arg1160Ter	NV	H	+	+									
8	c.1672 C>T	p.Arg558Cys	MV	H	+	+									
9	c.3325 C>T	p.Arg1109Ter	NV	H	+	+									
10	c.2126 T>C	p.Val709Gly	MV	H	+	+									
11	c.2126 T>C	p.Val709Gly	MV	H	+	+									
12	c.2404 C>T	p.Arg802Trp	MV	H	+	+									
13	c.2663+1 G>A	Splice site	NV	H	+	+									
14	c.614_621delinsTTp	p.(Thr205_Arg207delinsTle)	NV	H	+	+									
15	c.349 G>A	p.Glu117Lys	MV	H	+	+									
16	c.2387 G>T	p.Gly796Val	MV	H	+	+									

MV: missense varyant; NV: nonmissense varyant; CH: birleşik heterozigot; H: Homozigot; Kırmızı: nefrektomi; Yeşil: eGFR<60 ml/dk/1,73 m²; Turuncu: albümin<2,5 gr/dl, Mavi: albümin>2,5 gr/dl; Mor: böbrek nakli; Siyah: eksitus; Her üç kare bir yılı temsil etmektedir.

4.3. Nefrektomi yapılmayan hastaların klinik özellikleri

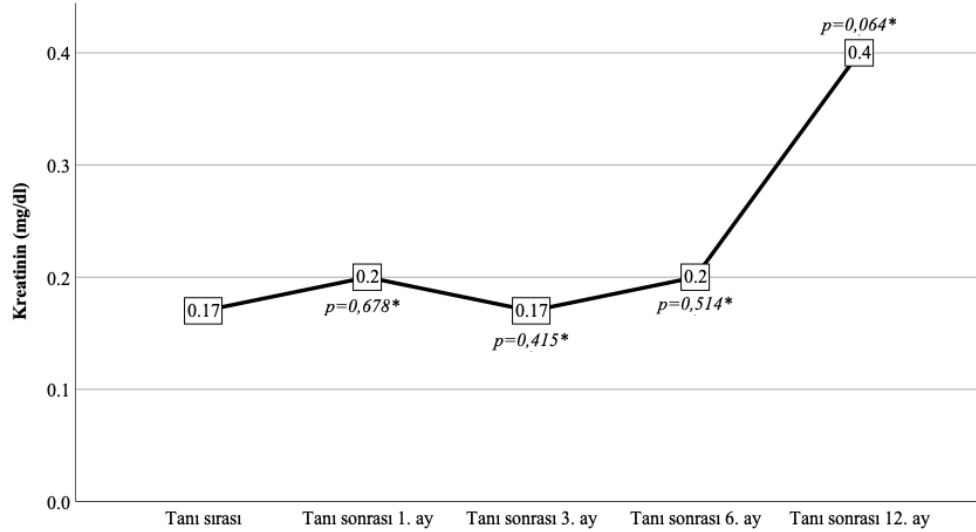
Çalışmamızda nefrektomi yapılmayan grupta tanı sırası, tanı sonrası birinci ay, üçüncü ay, altıncı ay ve on ikinci ay serum albümin düzeyi ve serum kreatinin düzeyi incelenmiştir. Nefrektomi yapılmayan grubun tanı sırasında ortanca serum albümin düzeyi 0,98 (IQR: 0,74-1,745) gr/dl, ortanca serum kreatinin düzeyi 0,17 (IQR: 0,1-0,4) mg/dl'dir. Ortanca eGFR 121,4 (IQR: 56- 186) ml/dk/1.73m² olarak hesaplanmıştır. Tanı anında KDIGO sınıflandırmasına göre evre 1 olan 8 hasta (%66,7), evre 2 olan bir hasta (%8,3), evre 3 olan bir hasta (%8,3), evre 4 olan bir hasta (%8,3), evre 5 olan bir hasta (%8,3) vardır. Hastaların tanı sonrası birinci ayda bakılan ortanca serum albümin düzeyi 1,35 (IQR: 0,9-2,0) gr/dl, ortanca serum kreatinin düzeyi 0,2 (IQR: 0,16-0,21) mg/dl'dir. Tanı sonrası üçüncü ayda bakılan ortanca serum albümin düzeyi 1,5 (IQR: 0,9-2,0) gr/dl, ortanca serum kreatinin düzeyi 0,17 (IQR: 0,1-0,2) olarak hesaplanmıştır. Tanı sonrası altıncı ayda bakılan ortanca serum albümin düzeyi 1,5 (IQR: 0,81-2,0) gr/dl, serum kreatinin düzeyi 0,2 (IQR: 0,10-0,21) mg/dl'dir. Tanı sonrası altıncı ay eGFR 138,3 (IQR: 98,1-238,5) ml/dk/1.73m² olarak hesaplanmıştır. Tanı sonrası altıncı ayda eGFR düzeylerine göre KDIGO sınıflandırması evre 1 olan yedi hasta (%77,8), evre 2 olan bir hasta (%7,7), evre 3 olan bir hasta (%7,7) vardır. Tanı sonrası on ikinci ayda bakılan ortanca serum albümin düzeyi 1,9 (IQR: 1,15-2,15) gr/dl, ortanca serum kreatinin düzeyi 0,4 (IQR: 0,16-0,63) mg/dl'dir. Tanı sonrası on ikinci ay ortanca eGFR 74,3 (IQR: 37,1-254,6) ml/dk/1.73m² olarak hesaplanmıştır. Tanı sonrası on ikinci ay eGFR değerlerine göre KDIGO sınıflandırması evre 1 olan beş hasta (%45,5), evre 2 olan iki hasta (%18,2) evre 3 olan iki hasta (%18,2), evre 4 olan bir hasta (%9,1), evre 5 olan bir hasta (%9,1) vardır. Tanı sonrası serum albümin düzeyi değişimi Grafik 4.9'da, serum kreatinin değişimi Grafik 4.10'da, eGFR değişimi Grafik 4.11'da ve hastalarının KDIGO sınıflandırmasına göre evreleri Grafik 4.12'da sunulmuştur.

Grafik 4.9: Nefrektomi yapılmayan hastaların ortanca serum albümin düzeyinin zamana göre değişimi



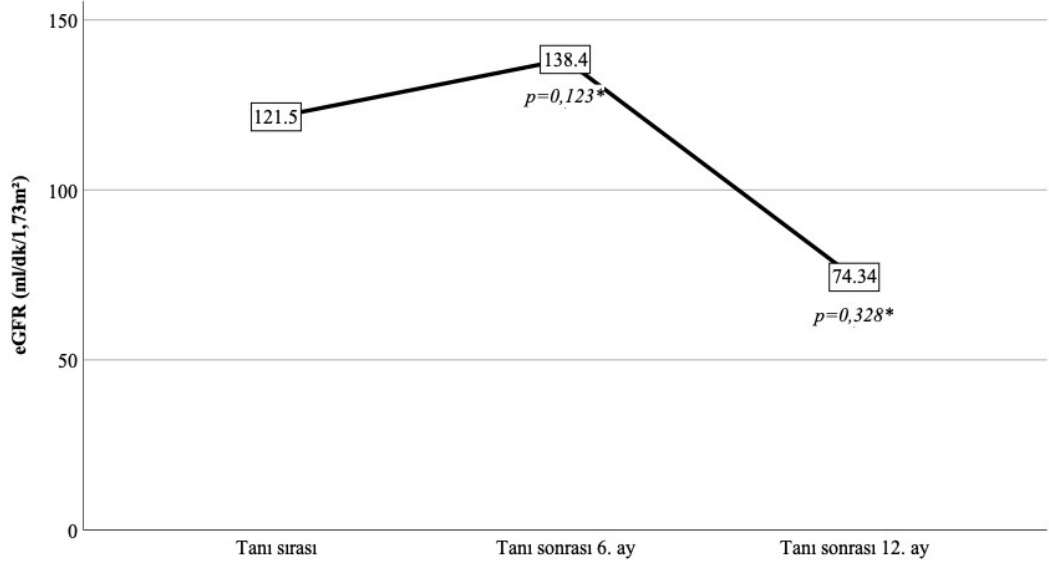
*Tanı sırası ve tanı sonrası birinci, üçüncü, altıncı ve on ikinci ay ortanca serum albümin düzeyi değişiminin p değeri (herbir p değeri tanı sırasındaki albümin ile karşılaştırmayı göstermektedir)

Grafik 4. 10: Nefrektomi yapılmayan grupta ortanca serum kreatinin düzeyi değişimi



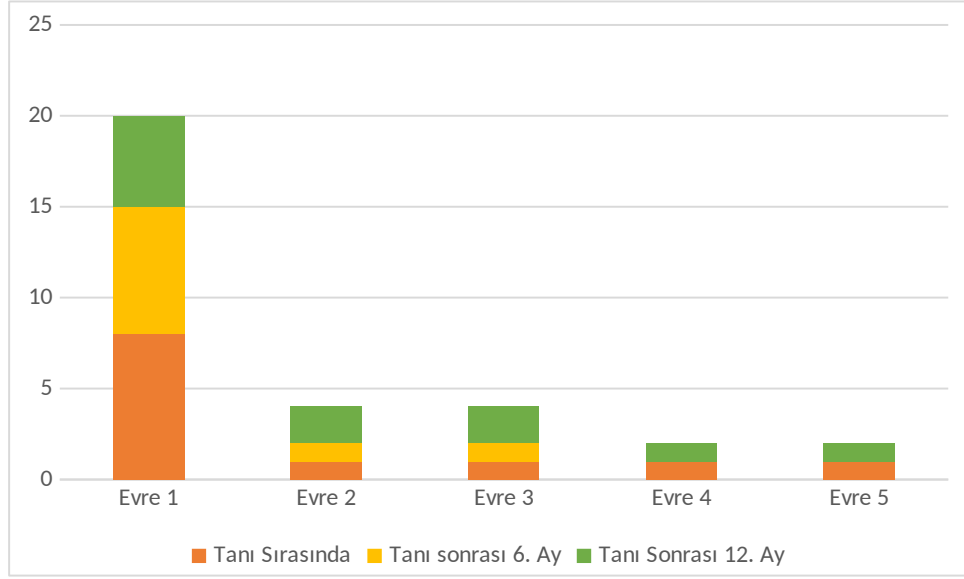
**Tanı sırası ve tanı sonrası birinci, üçüncü, altıncı ve on ikinci ay ortanca serum kreatinin düzeyi değişiminin p değeri (herbir p değeri tanı sırasındaki kreatinin ile karşılaştırmayı göstermektedir)*

Grafik 4.11: Nefrektomi yapılmayan hastaların eGFR değerinin izlemdeki değişimi



**Tanı sırası ve tanı sonrası, altıncı ve on ikinci ay serum eGFR değişiminin p değeri (herbir p değeri tanı sırasındaki eGFR ile karşılaştırmayı göstermektedir)*

Grafik 4.12: Nefrektomi yapılmayan hastaların KDIGO sınıflandırmasına göre evrelendirilmesi



Nefrektomi yapılmayan hastalardan tanı anında, tanı sonrası altıncı ve on ikinci aylardaki boy incelenmiştir. Hastaların tanı anında ortalama boyları 47,5 (IQR: 40,5-50) cm, boy z skoru -2,5 [IQR: -5-(-1)]'dir. Tanı sonrası altıncı ay ortalama boy 64,4 (IQR: 58-69) cm, z skoru -2 (IQR: -3,5-0) 'dir. Tanı sonrası on ikinci ayda ortalama boy 68,5 (IQR: 68,3-83,4) cm, z skoru -3 (IQR: -4-0) olarak hesaplanmıştır. Tanı sonrası hastaların boy z skorlarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,898$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Nefrektomi yapılmayan hastaların boyunun izlemdeki değişimi

	Ortalama boy (cm)	Ortalama boy z skoru	<i>P değeri</i>
Tanı sırası (IQR)	47,5 (40,5-50)	-2,5 [-5-(-1)]	0,898*
Tanı sonrası 6. ay (IQR)	64,4 (58-69)	-2 (-3,5-0)	
Tanı sonrası 12. ay (IQR)	68,5 (68,3-83,4)	-3 (-4-0)	

**P değeri boy z skoru içindir.*

Nefrektomi yapılmayan hastalardan tanı anında, tanı sonrası altıncı ve on ikinci aylarda vücut ağırlıkları incelenmiştir. Hastaların tanı anında ortalama vücut ağırlıkları 3 (IQR: 2,12-3,75) kg, z skoru ise -1,5 [IQR: -2,75 -(-1)] olarak hesaplanmıştır. Tanı

sonrası altıncı ayda ortalama vücut ağırlığı 6,4 (IQR: 5,17-7) kg, z skoru -2 [IQR: -3,12-(-0,75)]'dir. Tanı sonrası on ikinci ay ortalama vücut ağırlığı 7,7 (IQR:6,2-9) kg olup z skoru -2,5 [IQR: -3,87-(-0,25)]'tir. Tanı sonrası hastaların vücut ağırlığı z skoru değişiminde anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,595$) (Tablo 4.8)

Tablo 4.8: Nefrektomi yapılmayan hastalarda vücut ağırlığının izlemdeki değişimi

	Ortalama Vücut Ağırlığı (kg)	Ortalama Vücut Ağırlığı z skoru	<i>P değeri</i>
Tanı sırası (IQR)	3 (2,12-3,75)	-1,5 [-2,75 -(-1)]	0,595*
Tanı sonrası 6. ay (IQR)	6,4 (5,17-7)	-2 [-3,12-(-0,75)]	
Tanı sonrası 12. ay (IQR)	7,7 (6,2-9)	-2,5 [-3,87-(-0,25)]	

**P değeri vücut ağırlığı z skoru içindir.*

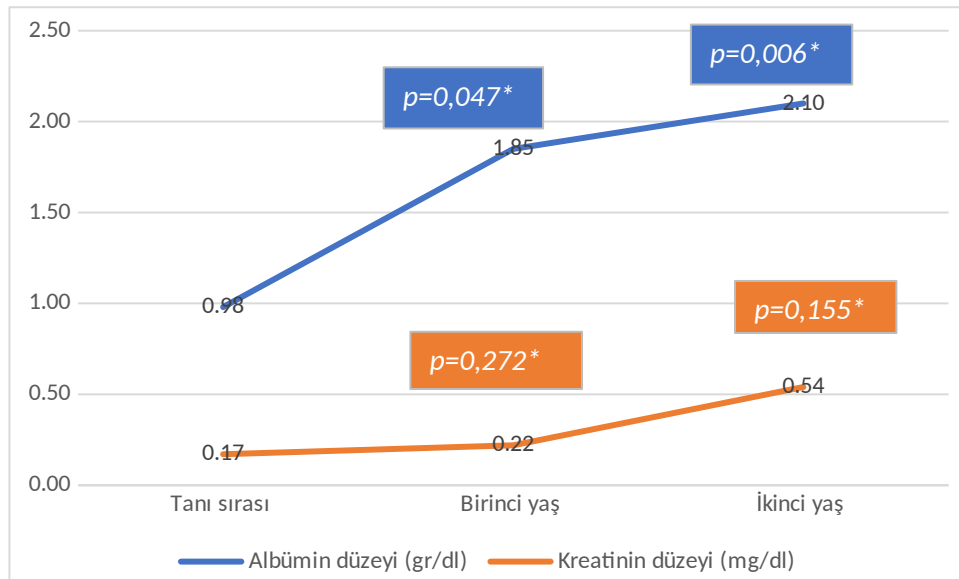
Nefrektomi yapılmayan grupta birinci yaş ortalama serum albümin düzeyi 1,85 (IQR: 0,97-2,19) gr/dl, birinci yaş ortalama serum kreatinin düzeyi 0,22 (IQR: 0,12-0,64) mg/dl'dir (Grafik 4.13). Birinci yaşta hesaplanan eGFR'ye göre yapılan KDIGO sınıflandırmasında evre 1 olan dört hasta (%44,4), evre 2 olan bir hasta (%11,1), evre 3 olan iki hasta (%22,2), evre 4 olan bir hasta (%11,1), evre 5 olan bir hasta (%11,1) vardır (Grafik 4.14). Birinci yaş ortalama boy 73 (IQR: 69-77,5) cm iken z skoru -1 (IQR: -2-0,5), ortalama vücut ağırlığı 8,5 (IQR: 7,45-10,2) kg iken z skoru -1 (IQR: -2,5-0,25)'dir. İkinci yaş ortalama serum albümin düzeyi 2,1 (IQR: 1,58-4) gr/dl, ikinci yaş ortalama serum kreatinin düzeyi 0,54 (IQR: 0,4-1,7) mg/dl'dir (Grafik 4.13). İkinci yaşta hesaplanan eGFR'ye göre yapılan KDIGO sınıflandırmasında evre 1 olan iki hasta (%22,2), evre 2 olan üç hasta (%33,3), evre 3 olan bir hasta (%11,1), evre 4 olan üç hasta (%33,3) vardır (Grafik 4.14). İkinci yaş ortalama boy 81 (IQR: 79-87,25) cm iken z skoru -1 (IQR: -2,5-0), ortalama vücut ağırlığı 11,5 (IQR: 10,25-12,5) kg iken z skoru -1 (IQR: -1-0)'dir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Nefrektomi yapılmayan hastalardan birinci ve ikinci yaş parametrelerinin karşılaştırılması

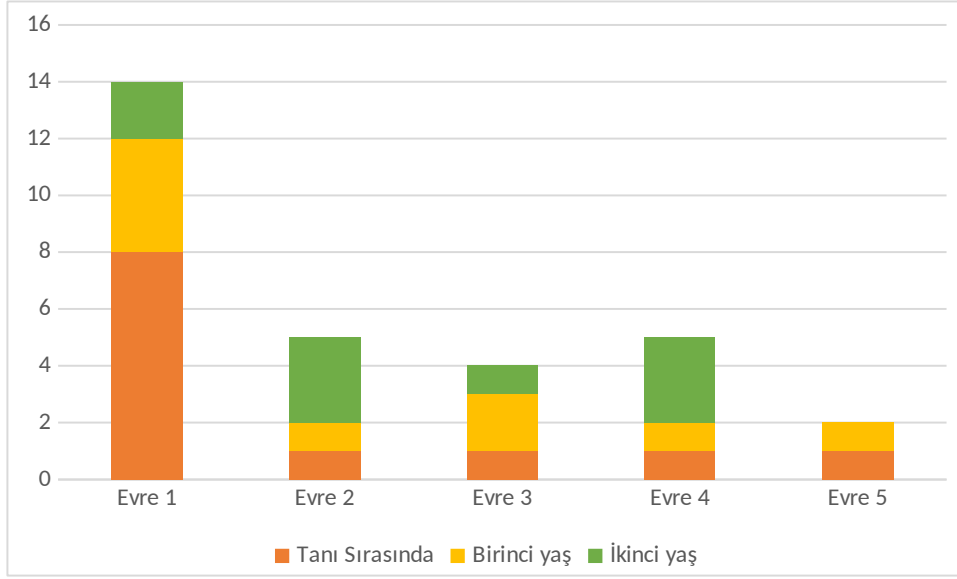
	Tanı sırası (n=13)	Birinci yaş (n= 9)	İkinci yaş (n=9)	P değeri
Albümin düzeyi, gr/dl (IQR)	0,98 (0,74-1,45)	1,85 (0,97-2,19)	2,1 (1,58-4)	0,009
Kreatinin düzeyi, mg/dl (IQR)	0,17 (0,1-0,4)	0,22 (0,12-0,64)	0,54 (0,4-1,7)	0,148
eGFR, ml/dk/1.73m ² (IQR)	121,4 (56- 186,8)	77,4 (35,7-341)	64,5 (18-91,3)	0,097
Boy, cm (IQR)	47,5 (40,5-50)	73 (69-77,5)	81 (79-87,25)	<0,001
Boy z skoru (IQR)	-2,5 (-5-(-1))	-1 (-2-0,5)	-1 (-2,5-0)	0,157
Vücut ağırlığı, kg (IQR)	3 (2,12-3,75)	8,5 (7,45-10,2)	11,5 (10,25-12,5)	<0,001
Vücut ağırlığı z skoru, (IQR)	-1,5 (-2,75 -(-1))	-1 (-2,5-0,25)	-1 (-1-0)	0,011

eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Grafik 4.13: Nefrektomi yapılmayan hastaların tanı sırası, birinci yaş ve ikinci yaş serum albümin ve kreatinin değerlerinin grafiği (herbir p değeri tanı sırasındaki değerler ile karşılaştırmayı göstermektedir)



Grafik 4.14: Nefrektomi yapılmayan hastaların tanı sırası, birinci yaş ve ikinci yaş KDIGO sınıflandırmasına göre evrelendirilmesi



Nefrektomi olmayan grupta tanı sırasında ortalama albümin ihtiyacı ayda 12 (IQR: 8-24) gün, günde verilen ortalama albümin dozu 2 (IQR:1-3) gr/kg'dır. Tanı sonrası ortalama albümin ihtiyacı ayda 12 (IQR: 3-15) gündür. İkili analizlerde bakıldığında nefrektomi yapılmayan grupta tanı sırası ve tanı sonrası on ikinci ayda albümin düzeyi ihtiyacının değişimi istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,007$). Bu anlamlılık hastalara albümin düzeyi verilme sıklığının azalması yönündedir. Veriler normal dağılmamakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptandığı için ortalama değerlerine bakılmıştır. Tanı sırasında ortalama albümin ihtiyacı ayda 13,7 (SD: 8,7) iken, tanı sonrası on ikinci ayda 9 (SD: 6.2)'dur. Ortanca değerleri arasında fark olmasa ortalamalarında farklılık görülmektedir. Bu durum non-parametrik testlerin handikaplarından biridir.

Nefrektomi olmayan hasta grubunda tanı sırasında enfeksiyon sayısı yılda 2 (IQR:1-3,5)'dir. Aynı grupta hastaların hastaneye yatış sayısı yılda 4 (IQR: 2-5,75)'tür. Hastaların tanı sonrası enfeksiyon sayısı yılda 2 (IQR:1-3,5)'dir. Tanı sonrası hastane yatış sayısı ise yılda 5 (IQR: 2-14) kere olup bu değerlerde tanı sırası ve sonrası arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Enfeksiyon sıklığı $p=0,589$, hastaneye yatış sıklığı $p=0,5$). Nefrektomi olmayan hastaların enfeksiyon sıklığı tanı sırası ve tanı sonrası birinci yılda medyan değerleri

aynı gözükmektedir. Ortalamaları iste tanı sırasında 2,54; tanı sonrası birinci yılda 2,69'dur. (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Nefrektomi yapılmayan hasta grubunda tanı anında ve sonrası albümin ihtiyacı, enfeksiyon sıklığı ve hastaneye yatma sıklığının değişimi

	Tanı sırası	Tanı sonrası 12. ay	<i>P değeri</i>
Albümin ihtiyacı, gün/ay (IQR)	12 (8-24)	12 (3-15)	0,007
Enfeksiyon sıklığı (IQR)	2 (1-3,5)	2 (1-3,5)	0,589
Hastaneye yatma sayısı (IQR)	4 (2-5,75)	5 (2-14)	0,5

Nefrektomi yapılmayan yedi hastaya santral venöz kateter takılmış olup beş hastada (%71,4) katetere bağlı komplikasyon gelişmiştir. Bu komplikasyonların hepsi kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonudur.

Nefrektomi yapılmayan 13 hastanın tamamı izlemde ADEi kullanmıştır. İndometazin verilen iki hasta (%18,2) vardır. Levotiroksin altı hastaya (%46,1), antibiyotik profilaksisi bir hastaya (%7,6), hiperlipidemi tedavisi (statin) bir hastaya (%7,6) uygulanmıştır.

Nefrektomi yapılmayan hastalarda izlemde renal replasman tedavisi 10 hastaya (%76,9) uygulanmıştır. Renal replasman tedavisi ortanca 2,9 (IQR: 1,5-7,8) yaşta uygulanmıştır. Beş hastaya (%50) periton diyalizi yapılmıştır. Hastalardan dokuzuna (%90) böbrek nakli uygulanmıştır. Nefrektomi uygulanmayan ve böbrek nakli yapılan hastaların, nakil öncesi ortanca serum albümin düzeyi 2,4 (IQR: 2,1-3,1) gr/dl, ortanca serum kreatinin düzeyi 3 (IQR: 1,3-6) mg/dl'dir. Böbrek nakli öncesi serum albümin düzeyi ve kreatinin düzeyi değerlerinde nefrektomi durumu ile değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,681$; $p=0,918$).

Nefrektomi yapılmayan hastalar ortanca 9 (IQR: 4,5-11) yıl takip edilmiştir. Bu hastaların son vizitte ortanca serum albümin düzeyi 4,3 (IQR: 3,6-4,6) g/dl, son vizitte ortanca serum kreatinin düzeyi 0,8 (IQR: 0,62-1,6) mg/dl'dir. Nefrektomi yapılmayan hastaların son vizitte ortanca vücut ağırlığı 23,7 (IQR: 20,2-43) kg, z skoru -0,5 (IQR: (-2,12)-1,13), ortalama boyu 126 (IQR: 101-144) cm, z skoru -1 (IQR: (-2)-0) olarak hesaplanmıştır.

Nefrektomi olmayan hastalardan iki hasta eksitus olmuştur. Hasta 17 pnömoni nedeniyle 3,3 yaşında, hasta 19 hasta nakil komplikasyonları nedeniyle 15 aylıkken eksitus olmuştur. Nefrektomi yapılmayan hastaların detayları Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11: Nefrin mutasyonu olup nefrektomi yapılmayan hastaların klinik ve genetik detayları

No	Genetik Mutasyon	Protein	Mutasyon değeri	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
17	c.349 g>a c.3230 a>g	p.Gln117Lys p.Asn107Ser	CH MV											
18	IVS4+2-G>T	Splice Site	H NV	+										
19	c.1223G>A	p.Arg408Gln	H MV											
20	c.515_517delCCA c.2282dupG	p.Thr172del p.Cys761fs*22	CH NV	+										
21	c.3478C>T	p.Arg1160Ter	H NV		+									
22	c.3230A>G	p.Asn107Ser	H MV											
23	c.1672C>T 11-23. ekzonlar delele	p.Arg558Cys	H MV			+								
24			H NV	+										
25	c.3325 C>T	p.Arg1109Ter	H NV	+										
26	c.2014G>A	p.Ala672Thr	CH MV	+										
27	c.1096A>C	p.Ser366Arg	CH MV											
28	c.3478C>T	p.Arg1160Ter	H NV	+										
29	c.528T>C	p.Ser176Ser	H NV	+										

MV: missense varyant; NV: nonmissense varyant; CH: birleşik heterozigot; H: Homozigot; Kırmızı: Nefrektomi; Yeşil: eGFR<60 ml/dk/1,73 m²; Turuncu: albümin<2,5 gr/dl, Mavi: albümin>2,5 gr/dl; Mor: böbrek nakli; Siyah: eksitus; her üç kare bir yılı temsil etmektedir.

4.4. Nefrektomi Yapılan ve Yapılmayan Hasta Gruplarının Karşılaştırılması

Nefrektomi yapılan grupta tanı sırasında ortalama serum albümini 1,34 (IQR: 0,87-1,53) gr/dl, ortalama serum kreatinin düzeyi ise 0,17 (IQR: 0,1-0,3) mg/dl'dir. Nefrektomi yapılmayan grupta ise tanı sırasında ortalama serum albümin düzeyi 0,98 (IQR: 0,74-1,74) gr/dl, ortalama serum kreatinin düzeyi ise 0,17 (IQR: 0,1-0,4) mg/dl olarak bulunmuştur. Bu değerler nefrektomi durumu ile kıyaslandığında anlamlı bir farklılık yoktur (*sırasıyla* $p=0,529$; $p=0,616$). Her iki hasta grubu serum albümin ve serum kreatinin düzeyi açısından homojen dağılmaktadır.

Nefrektomi yapılan grupta tanı sırasında boy 49,5 (IQR: 47,2-52,7) cm, vücut ağırlığı ise 3,1 (IQR: 2,8-3,7) kg'dır. Nefrektomi yapılmayan grupta ise tanı sırasında boy 47,5 (IQR: 40,5-50) cm, vücut ağırlığı ise 3 (IQR: 2,12-3,75) kg olarak bulunmuştur. Bu değerler nefrektomi durumu ile kıyaslandığında anlamlı bir farklılık yoktur (*sırasıyla* $p=0,160$; $p=0,810$). Her iki hasta grubu boy ve vücut ağırlığı açısından homojen dağılmaktadır.

Nefrektomi yapılan hasta grubunda ortalama albümin ihtiyacı ayda 20 (IQR: 12-28) gün iken, nefrektomi yapılmayan hasta grubunda ayda 12 (IQR: 8-24) gündür. Nefrektomi durumu ile hastaların başlangıçtaki bir ayda aldıkları albümin infüzyon sayısı kıyaslandığında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır ($p=0,088$). Bunlar dışında hastaların günlük aldıkları albümin miktarı, hastaneye yatış sıklığı ve enfeksiyon sıklığı arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (*sırasıyla* $p=0,928$; $p=0,909$; $p=0,232$).

Toplamda 21 hastaya santral venöz kateter takılmış olup bunlardan 14 hastaya (%66,6) nefrektomi yapılmış, 7 hastaya (%33,3) nefrektomi yapılmamıştır. Toplamda 16 hastada kateter komplikasyonu gelişmiştir. Nefrektomi yapılan 11 hastada (% 78,6), nefrektomi yapılmayan beş hastada (%71,4) kateter komplikasyonu gelişmiş olup nefrektomi durumu ve kateter komplikasyon gelişimine bakıldığında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p=0,799$). Nefrektomi

yapılan altı, nefrektomi yapılmayan beş hastada kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu gelişmiş olup nefrektomi durumu ile arada bir anlamlılık görülmemiştir ($p=0,5$)

Birinci yaşta ortanca serum albümin düzeyi nefrektomi yapılan grupta 1,8 (IQR:1,47-2,33) gr/dl, nefrektomi yapılmayan grupta 1,85 (IQR: 0,97-2,19) gr/dl'dir ($p=0,236$). Ortanca serum kreatinin düzeyi nefrektomi yapılan grupta 0,4 (IQR: 0,19-1,22), nefrektomi yapılmayan grupta 0,22 (IQR: 0,12-0,64) mg/dl'dir ($p=0,373$). Hastaların birinci yaşta ortanca eGFR değerleri nefrektomi yapılan grupta 57 (IQR: 22,5-159,5) ml/dk/1,73m², nefrektomi yapılmayan grupta 77,4 (IQR: 35,7-341) ml/dk/1,73m² olarak hesaplanmıştır ($p=0,482$). Birinci yaş ortanca boy nefrektomi yapılan grupta 68 (IQR: 64,2-72,7) cm, z skoru -2 [IQR: -3,75-(-1)]; nefrektomi yapılmayan grupta 73 (IQR: 69-77,5) cm, z skoru -1 (IQR: -2-0,5)'dir (sırasıyla $p=0,005$; $p=0,002$). Vücut ağırlığı ortanca değeri nefrektomi yapılan grupta 8 (IQR:6,7-8,8) kg, z skoru -1 [IQR: -3,5-(-1)]; nefrektomi yapılmayan grupta 8,5 (IQR: 7,45-10,2) kg, z skoru -1 (IQR: -2,5-0,25)'dir (sırasıyla $p=0,048$; $p=0,160$).

İkinci yaş parametrelerine bakıldığında ortanca serum albümin düzeyi nefrektomi olan grupta 2,55 (IQR: 2-3,88) gr/dl, nefrektomi olmayan grupta 2,1 (IQR: 1,58-4) gr/dl'dir ($p=0,413$). Ortanca serum kreatinin düzeyi nefrektomi olan grupta 1,5 (IQR: 0,3-3,6) mg/dl, nefrektomi olmayan grupta 0,54 (IQR: 0,4-1,7) mg/dl'dir ($p=0,260$). Hastaların ortanca eGFR değerleri nefrektomi yapılan grupta 14,6 (IQR: 8,6-104,4) ml/dk/1,73m², nefrektomi yapılmayan grupta 64,5 (IQR: 18-91,3) ml/dk/1,73m² olarak hesaplanmıştır ($p=0,230$). İkinci yaş ortanca boy, nefrektomi yapılan grupta 79 (IQR: 72-84) cm, z skoru -2,5 [IQR: -4-(-1,75)]; nefrektomi yapılmayan grupta 81 (IQR:79-87,25) cm, z skoru -1 (IQR: -2,5-0)'dir (sırasıyla $p=0,261$; $p=0,113$). Ortanca vücut ağırlığı, nefrektomi yapılan grupta 9,5 (IQR: 9-10) kg, z skoru -2 [IQR: -2-(-1)]; nefrektomi yapılmayan grupta 11,5 (IQR: 10,25-12,5) kg, z skoru -1 (IQR: -1-0)'dir (sırasıyla $p=0,056$; $p=0,038$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Birinci yaş ve ikinci yaş verilerinin karşılaştırılması

	Nefrektomi olan hasta grubu (n=)	Nefrektomi olmayan hasta grubu	P değeri
--	----------------------------------	--------------------------------	----------

	16)	(n= 13)	
<i>Birinci yaş değerlendirmeleri</i>			
Albümin düzeyi, gr/dl (IQR)	1,8 (1,47-2,33)	1,85 (0,97-2,19)	0,236
Kreatinin düzeyi, mg/dl (IQR)	0,4 (0,19-1,22)	0,22 (0,12-0,64)	0,373
eGFR, ml/dk/1,73m ² (IQR)	57 (22,5-159,5)	77,4 (35,7-341)	0,482
Boy, cm (IQR)	68 (64,2-72,7)	73 (69,5-77,5)	0,005
Boy z skoru (IQR)	-2 [-3,75-(-1)]	-1 (-2-0)	0,002
Vücut ağırlığı, kg (IQR)	8 (6,7-8,8)	8,5 (7,45-10,2)	0,048
Vücut ağırlığı z skoru (IQR)	-1 [-3,5-(-1)]	-1 (-2,50-0,25)	0,160
<i>İkinci yaş değerlendirmeleri</i>			
Albümin düzeyi, gr/dl (IQR)	2,55 (2-3,88)	2,1 (1,5-4,0)	0,413
Kreatinin düzeyi, mg/dl (IQR)	1,5 (0,3-3,6)	0,54 (0,4-1,7)	0,260
eGFR, ml/dk/1,73m ² (IQR)	14,6 (8,6-104,4)	64,5 (18,0-91,3)	0,230
Boy, cm (IQR)	79 (72,0-84)	81 (79,0-87,2)	0,190
Boy z skoru (IQR)	-2,5 (-4-(-1,75))	-1 (-2,5-0)	0,113
Vücut ağırlığı, kg (IQR)	9,5 (9-10)	11,5 (10,2-12,5)	0,056
Vücut ağırlığı z skoru (IQR)	-2 (-2-(-1))	-1 (-1-0)	0,038

eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Nefrektomi yapılan ve yapılmayan hastaların son vizitteki albümin düzeyi, kreatinin düzeyi, boy, boy z skoru, vücut ağırlığı ve vücut ağırlığı z skoru karşılaştırıldığında son vizitte ölçülen vücut ağırlığı ve son vizit serum albümin düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik görülmüştür (sırası ile $p=0,031$; $p=0,977$; $p=0,056$, $p=0,312$, $p=0,026$; $p = 0,172$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Her iki veri grubunun son vizit karşılaştırması

	Nefrektomi olan hasta grubu (n= 16)	Nefrektomi olmayan hasta grubu (n= 13)	<i>P değeri</i>
Albümin düzeyi, gr/dl (IQR)	3,8 (1,9-4,25)	4,3 (3,6-4,6)	0,031

Kreatinin düzeyi, mg/dl (IQR)	0,84 (0,5-2,2)	0,8 (0,62-1,6)	0,977
Boy, cm (IQR)	105 (77-122)	126 (101-144)	0,056
Boy z skoru (IQR)	-2,25 (-3-0)	-1 (-2-(-1))	0,312
Vücut ağırlığı, kg (IQR)	16,5 (9-24)	23,75 (21,3-43)	0,026
Vücut ağırlığı z skoru (IQR)	-1,25 (-3,25-0)	-0,5 (-2,12-1,1)	0,172

Tanı anı ortanca serum albümin düzeyi 1 (IQR: 0,80-1,50) gr/dl olan son vizitte serum albümin düzeyi 4,17 (IOR; 2,4-4,38) olarak artmıştır. İkili analizlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmektedir ($p < 0,001$). Serum albümin düzeyindeki değişiklik nefrektomi durumuna göre kıyaslandığında her iki grupta da anlamlı bir değişiklik görülmüştür (nefrektomi yapılan grup $p = 0,002$; nefrektomi yapılmayan grup $p = 0,005$).

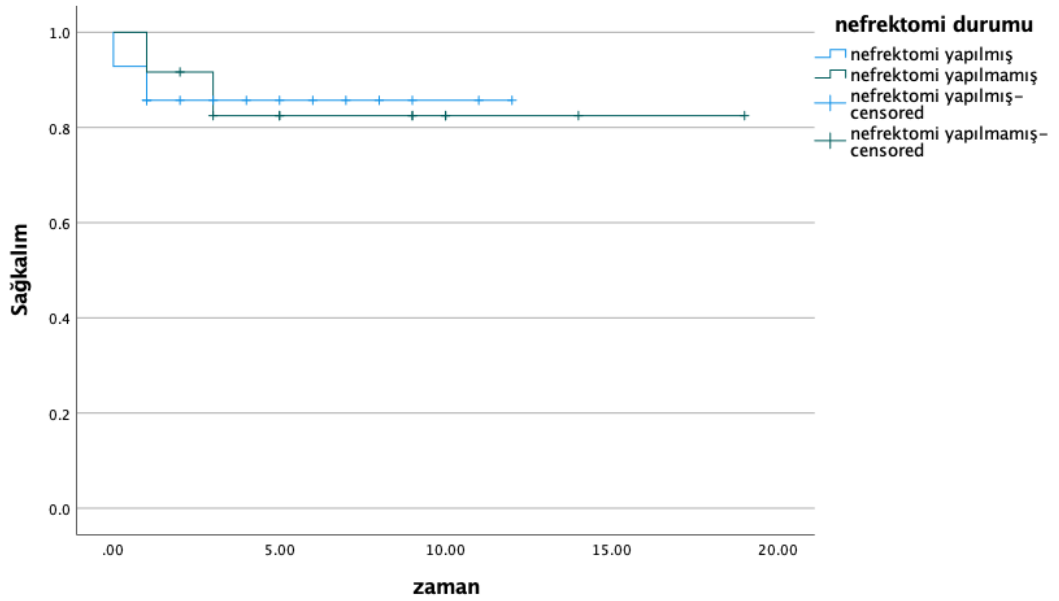
Tanı anında ortanca serum kreatinin düzeyi 0,17 (IQR: 0,1-0,3) olan hastaların, son vizitte serum kreatinin düzeyi 0,8 (IQR: 0,52-1,92) olarak değişmiştir. Tüm hastaların tanı anındaki ile son vizitteki serum kreatinin düzeyi kıyaslandığında p değeri 0,001'in altında bulunmuştur. Nefrektomi yapılan hastalarda $p = 0,002$ iken nefrektomi yapılmayan hastalarda $p = 0,037$ olarak hesaplanmıştır.

Hastaların büyümelerine bakıldığında ise tanı sırası ortanca boy 48 cm (IQR: 45,2-51,7), z skoru -2 (IQR: -4-(-1)); son vizit ortanca boy 110,7 cm (IQR: 91,2-132,7), z skoru -1,25 (-2,8-0)'dir. Z skorları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p = 0,177$). Tanı sırasında vücut ağırlığı 3,1 gr (IQR: 2,8-3,7), z skoru -2 (IQR: -3-(-1)); Son vizitte hastaların ortanca vücut ağırlığı 21,8 kg (13,2-33,7), z skoru -1,25 (IQR: -2,50-0,75)'dir. Vücut ağırlığı z skorları arasında anlamlı bir değişiklik yoktur ($p = 0,053$). Nefrektomi yapılan ve yapılmayan hastalar kıyaslandığında da anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (boy için nefrektomi yapılan

$p=0,620$; nefrektomi yapılmayan $p=0,262$; vücut ağırlığı için nefrektomi yapılan $p=0,411$; nefrektomi yapılmayan $p=0,061$).

Çalışmamızda toplam dört hasta eksitus olmuştur. Nefrektomi yapılan hasta grubundan iki, nefrektomi yapılmayan hasta grubundan iki hasta kaybedilmiştir. Eksitus durumu nefrektomi ile kıyaslandığında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p=0,914$). Grafik 4.15 nefrektomi yapılan ve yapılmayan hastaların sağkalımı Kaplan Meier analizi ile sunulmuştur.

Grafik 4.15: Kaplan Meier analizi, nefrektomi yapılan ve yapılmayan grupta hasta sağkalım grafiği



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda anne-baba kuzen evliliği oranı %58,6 olarak sonuçlanmıştır. Otozomal resesif olarak kalıtılan konjenital nefrotik sendromda anne-baba kuzen evliliği oranını bu kadar yüksek bulmamız şaşırtıcı değildir. Türkiye 2022 verilerinde anne-baba kuzen evliliği oranı %8,3'tür [62].

Çalışmamızda toplam 16 hastaya nefrektomi uygulanmış olup nefrektomi uygulanmayan 13 hasta vardı. İki grubun hasta sayılarının birbirine yakın olması grupların karşılaştırılabilmesi açısından çalışmamızın olumlu bir özelliğidir. Ülke bazında yapılan çalışmalarla kıyaslandığında hasta sayımız, literatüre benzer hatta fazla sayıdadır. İngiltere'de 2002 yılında Kovacevic ve ark.[54] yedi hasta ile Japonya'da 2021 yılında Murakoshi ve ark. [55] *NPHSI* mutasyonu olan yedi hasta ile çalışma yapmışlardır. Literatüre bakıldığında bu konuda yapılan çalışmalar içinde bir ülkeden en fazla hasta sayısı Fransa'da 2018 yılında Bérody ve ark. [45] çok merkezli olarak yaptığı bir çalışmadır. Bu çalışmada toplam 38 hastadan 19'una nefrektomi uygulanmış, 19 hasta medikal tedavilerle izlenmiştir.

Çalışmamızda hastaların ortanca tanı yaşı 29 gün olarak bulunmuştur. Hastaların tanı anı parametreleri; serum albümin düzeyi, serum kreatinin düzeyi, boy, boy z skoru, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı z skoru, günlük albümin ihtiyacı, ayda verilen albümin miktarı, hastaneye yatış sıklığı ve enfeksiyon sıklığına bakılmıştır. Bunların içinde özellikle ayda verilen albümin sayısının nefrektomi durumuna göre değişimi dikkat çekicidir. Tüm hastalara bakıldığında ayda ortanca 16 gün albümin verilmişken, nefrektomi yapılan grupta ayda 20 gün, nefrektomi yapılmayan grupta ayda 12 gün albümin verilmiştir. Her ne kadar istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yakalayamasak da bu bize klinik açıdan daha ağır hastalara nefrektomi uygulanmış olduğuna işaret edebilir. Literatürde de konservatif tedavinin optimizasyonuna rağmen büyüme geriliği, tromboz ve/veya intravasküler övolemiiyi sürdürme zorluğu da dahil olmak üzere ciddi komplikasyonları olan hastalarda nefrektomi önerilmektedir [4].

Serum kreatinin düzeyleri hastaların yaşlarının küçük olması nedeniyle hatalı olabileceği düşünülmüş, sınıflandırma açısından eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı) hesaplanmıştır. Hastaların KDIGO (Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı) sınıflandırılmasına bakıldığında tanı sırasında %65,2'sinin evre 1 olduğu görülmektedir. Bu durum nefrin mutasyonu ile ilişkili konjenital nefrotik sendromda hayatın erken döneminde ileri evre kronik böbrek yetmezliği beklenmemesi gerçeği ile uyumludur.

Çalışmamızda da hastaların tamamına ADEi (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) başlanmış olup indometazin altı hastaya verilmiştir. Konjenital nefrotik sendrom tanılı hastalara idrarla protein atılımını azaltmak için ADEi veya indometazin başlanması literatürde önerilmektedir [43, 45-50]. Bizim çalışmamızda indometazin daha az tercih edilmiş olmasının nedeni gastrointestinal kanama ve akut tübüler hasar ihtimalinin yüksek olması olabilir. Ayrıca indometazin yenidoğan döneminde önerilmemektedir [4].

Çalışmamızda 17 hastaya tiroid replasman tedavisi başlanmıştır. Bu bulgu beklenen bir bulgu olup literatürle uyumludur. Konjenital nefrotik sendromlu hastaların idrarla tiroid bağlayıcı protein kaybı olduğu için tiroksin başlanması önerilmiştir [4].

Konjenital nefrotik sendromun komplikasyonlarından biri olan tromboz daha ziyade kateter ilişkilidir. Bunun için hastalara antitrombotik veya antikoagülan profilaksi önerilir [4, 43, 51, 52]. Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin, bir trombin enzim inhibitörü olan antitrombin III bağlanmasını artırarak etki eden ilaçlardır. Özellikle düşük molekül ağırlıklı heparin böbreklerden elimine olur [38]. Çalışmamızda tromboz oluşumunu önlemek için hastalara antikoagülan ve antitrombotik profilaksi verilmiştir. Antitrombotik profilaksi olarak asetil salisilik asit yedi hastaya (%24,1), antikoagülan profilaksi ise düşük moleküllü heparin olarak altı hastaya (%20,7) verilmiştir. Çalışmamızda santral venöz kateter takılan 21 hastanın dördünde kateter ilişkili tromboz gelişmiş olup üçü düşük molekül ağırlıklı heparin kullanmaktaydı. Santral venöz katetere bağlı tromboz sayısı az olmakta beraber bunların üçünün düşük moleküllü heparin alması AT III seviyesi düşük olan

bu hastalarda ilaç etkinliğinin daha az olması ile açıklanabilir. Dufek ve arkadaşlarının [47] yaptıkları çalışmada 80 hastadan dokuzunda tromboz gelişmiş, tromboz gelişen hastaların beşi antitrombotik profilaksi (üç hasta warfarin, bir hasta heparin bir hasta asetilsalisilik asit) kullanmaktaymış. Çalışmada hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin hiç verilmemiş. Çalışmamızdan elde edilen veriler ve literatür ışığında konjenital nefrotik sendromu olan hastalara antikoagülan profilakside düşük molekül ağırlıklı heparin verilmemesi önerilebilir.

Çalışmamızda kateter ilişkili tromboz gelişen dört hastanın tamamına nefrektomi yapılmış olması dikkat çekicidir. Bu hastalar incelendiğinde iki hastaya aşamalı bilateral nefrektomi, iki hastaya unilateral nefrektomi yapılmıştır. Literatür incelendiğinde bilateral nefrektomi yapılan hastalarda konjenital nefrotik sendrom komplikasyonlarının görülmediği, unilateral nefrektomide ise komplikasyonların azaldığı bilinmektedir [3, 4, 57]. Çalışmamızda bilateral nefrektomi yapılan iki hastada santral venöz kateterde gelişen tromboz nefrektomi öncesinde gelişmiştir. Unilateral nefrektomi yapılan hastalarda ise trombozun zamanı bilinmemektedir. Ama unilateral nefrektomi olan hastalarda da tromboz komplikasyonunun görülebileceği unutulmamalıdır. Çalışmamızdan nefrektomi yapılan hastalarda tromboz riskinin arttığı sonucuna varılamaz. Çalışmamızda sadece santral katetere bağlı tromboz sorgulanmış olup diğer trombotik olayların da incelendiği daha geniş bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

On bir hastada santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu görülmüştür. Bu nedenle eksitus olan hastamız yoktur. Nefrektomi yapılan ve yapılmayan hasta grubunda kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu sıklığı benzer bulunmuştur. Nefrektomi yapılan hastalarda komplikasyonların azalması beklenirken bu da şaşırtıcı bir sonuçtur. Bu durum hastaların nefrektomi yapılmadığı süreçte santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu geçirmiş olmaları ile açıklanabilir. Bérody ve arkadaşları [45] 2018'de Fransa'da yaptıkları çalışmada konjenital nefrotik sendrom tanılı toplam 55 hastadan 39'u çoğu kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olmak üzere 120 kere enfeksiyon geçirmiştir. Bu enfeksiyonların hastaların son dönem böbrek hastalığına ilerlemeden önce olduğu

belirtilmiştir. Murakoshi ve arkadaşları [55] yaptıkları çalışmada unilateral nefrektomi sonrası yedi hastadan sadece birinin enfeksiyon geçirdiğini belirtmişlerdir. Hastaların protein kaybının devam ettiği süreçte, immünglobulin kayıpları da devam edecektir. Hasta son dönem böbrek yetmezliğine girdiğinde, bilateral nefrektomi yapıldığında enfeksiyon sıklığında azalma beklenir. Nefrektomi yapılmamış veya unilateral nefrektomi yapılmış, hastalığın erken evresindeki bir hastada; enfeksiyon çok ciddi bir komplikasyondur. Çalışmamızda nefrektomi yapılan ve yapılmayan hastalarda enfeksiyon sıklığının benzer olması bu şekilde açıklanabilir. Çalışmamıza baktığımızda hastaların neredeyse tamamının unilateral nefrektomi yapılmış olması bu durumu açıklar.

Bérody ve arkadaşları [45] 2018'de Fransa'da yaptıkları çalışmada konjenital nefrotik sendrom tanılı toplam 55 hastadan 39'u son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemiştir. Bunlardan bilateral nefrektomi yapılan hastalar ortalama 10 ayda, medikal tedavi uygulanan hastalar ortalama 13 ayda son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemiştir. Çalışmamızda nefrektomi yapılan hastaların son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesi ve renal replasman tedavisine başlanması yaklaşık iki yıldır, nefrektomi yapılmayan hastaların ise üç yıldır. Literatürle kıyaslandığında bu süre diğer çalışmalara göre uzun bir süredir. Ülkemizde bu hastaların bakım ve tedavilerin iyi yapıldığının göstergesi olabilir.

Nefrektomi yapılan hastalarda izlemdeki aylık albümin ihtiyacında, enfeksiyon sıklığında, hastaneye yatma sıklığında anlamlı bir azalma görülmüştür. Çalışmamızda çoğu hastaya unilateral nefrektomi yapılmış olup, unilateral nefrektomide protein kaybı bir miktar azalsa da intravenöz albümin replasmanı ihtiyacı devam eder [3, 57]. Çalışmamızda nefrektomi ile albümin ihtiyacında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma olduğunu gösterdik. Aynı zamanda bu durum hastaneye yatış sayısının azalması ile de ilgili olabilir ki bu durum sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların gelişmesinin önünde olumlu bir engel olabilir.

Çalışmamızda nefrektomi yapılmayan hasta grubunun aylık albümin ihtiyacının bir yılın sonunda istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde azaldığı

görülmektedir. Fakat bu hastaların hastaneye yatış sıklığı, enfeksiyon geçirme sayısında anlamlı bir değişiklik yoktur. Bu hastaların albümin ihtiyacının azalması eGFR'deki azalma ile ilişkilendirilmiştir. Fakat hastaların idrarla immünglobulin kaybı devam etmesi nedeniyle enfeksiyon sıklığı değişmemiş görünmektedir.

Medikal tedavi ile nefrektominin hem olumlu hem de olumsuz yönleri vardır. Medikal tedavi ile izlenen hastalarda böbrek yetmezliği gelişmesi daha yavaş olmuş ve hastaların yaklaşık üç yaşına kadar renal replasman ihtiyacı olmamıştır. Ama hastaların enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatış sayısı değişmemiştir. Hastane yatışları Reynolds ve arkadaşlarının [43] yaptıkları çalışmada da bahsettikleri gibi hem hastaya, hem hastanın ailesine, hem de sağlık harcamalarına fazlaca yük oluşturmaktadır. Nefrektomi yapılan hasta grubunda kronik böbrek yetmezliğine ilerleme yaklaşık bir yıl daha erken görülmüş ve yaklaşık iki yaşında renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulmuştur. Hastalara nefrektomi yapıldığı andan itibaren albümin ihtiyacında belirgin azalma görülmüştür. Bir yılın sonunda da hastaların enfeksiyon sıklığı, hastaneye yatışı istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde azalmıştır. Bu bulgulara dayanarak seçilmiş hastalarda nefrektominin faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Avrupa Çocuk Nefroloji Derneği (ESPN) ve Böbrek Hastalıkları Avrupa Referans Ağı (ERKNet) 2021 yılında yayınladıkları konsensüs raporunda nefrektomiyi rutin olarak önermemiştir. Fakat konservatif tedavinin optimizasyonuna rağmen büyüme geriliği, tromboz ve/veya intravasküler övolemiyi sürdürme zorluğu da dahil olmak üzere ciddi komplikasyonları olan hastalarda nefrektomi yapılmasının akla gelmesi gerektiğini belirtmiştir [4]. Çalışmamızla biz de buna benzer sonuç bulduk. Hastane yatış sıklığı ve enfeksiyon sayısı fazla olan hastalarda nefrektomi uygulanması önerilebilir.

Hastaların boy ve vücut ağırlıkları zamanla artması nedeniyle kıyaslamalar yapılırken z skorlaması kullanılmıştır. Tanı sırasında nefrektomi yapılan veya yapılmayan hastaların z skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bu da çalışma grubumuzun homojen olduğunu gösteren bir bulgudur.

Çalışmamızda büyüme açısından hastaların birinci yaşta boy ve vücut ağırlığı z skorlarına bakıldığında nefrektomi yapılan hasta grubunun z skorunun anlamlı olarak daha düşük olduğu, fakat ikinci yaşa gelindiğinde anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Avrupa Çocuk Nefroloji Derneği 2021 yılında yayınladıkları konsensüs raporunda büyüme geriliği olan hastalarda nefrektomi önermişlerdir [4]. Fakat bizim çalışmamızda nefrektomi yapılan grubun boy ve vücut ağırlığının nefrektomi yapılmayan gruba göre daha geride kaldığı görülmüştür. Bu durum nefrektomiye ikincil kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemde gelişmesi ile açıklanabilir. İlerde yapılacak çalışmaların bu konuya odaklanması önemlidir.

Tüm sonuçlara bakıldığında nefrektomi ve medikal tedavi ile izlemin birbirine farklı üstünlükleri olabilir. Sonuç olarak hasta bazında nefrektomi veya medikal tedavi ile izleme karar verilmelidir. Çalışmamızdaki bulguların ışığında, Avrupa Çocuk Nefroloji Derneği ve Böbrek Hastalıkları Avrupa Referans Ağının yayınladıkları konsensüs raporu ile uyumlu sonuçlar saptanmıştır [4]. Çalışmamızdaki verilere göre albümin ihtiyacı fazla olan, tekrarlayan enfeksiyonları olan ve hastane yatışı olan hastalarda nefrektomi düşünülebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Retrospektif ve çok merkezli olması verilerin standardize edilmesini zorlaştırmıştır. Dolayısıyla her hasta için standart izlem verisi elde edilememiştir. Çalışmamızda santral venöz katetere bağlı tromboz incelenmiştir. Hastalarda gelişen diğer trombotik olaylara ait verilerin olmayışı çalışmamızın diğer bir kısıtlılığdır. Ayrıca hastaların hastanede yatış süreleri incelenmemiştir. Bu nedenle yatış sayısı az olsa bile yatış süresi uzun olabileceği için hastaların sağlık sistemine yükü tam olarak analiz edilememiştir. Hastaların doğum haftası, vücut ağırlığı, plasenta büyüklüğü verileri eksikliği nedeniyle incelenememiş olması da kısıtlılıklardan biridir.

Çalışmamızın güçlü yönleri; çok merkezli olması, hasta sayısının nadir bir hastalıkta nadir yapılan bir yöntem (nefrektomi) için nispeten fazla olması, nefrektomi yapılan ve yapılmayan hastaların homojen dağılımıdır. Çalışmamızda hastalara tedavi başlandıktan sonra kısa aralıklarla serum albümin düzeyi, serum

kreatinin düzeyi, boy, vücut ağırlığı, albümin ihtiyacı, hastaneye yatış sıklığı, enfeksiyon sıklığı bakılmış olması da güçlü özelliklerindedir.

Sonuç olarak nefrektomi seçilmiş hastalara uygulanmalıdır. Seçim yaparken konjenital nefrotik sendrom komplikasyonlarını sık yaşayan (sık enfeksiyona yakalanan, sepsis geçiren, sık tromboz ve tromboembolik olay yaşayan), hastaneye sık yatışı yapılması gereken, övolemisi korunamayan hastalarda uygulanabilir. Daha önce literatürde büyüme geriliği olan çocuklara nefrektomi yapılması önerilmekteydi. Fakat çalışmamızda bu hastaların nefrektomi ile büyümesinin daha kötüleştiği sonucuna varılmıştır. Bu nedenlerle nefrektomi planlanan hastalarda bunun avantajları yanı sıra dezavantajlarının da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

- Hastaların tanı sırasındaki ortalama eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı) 121 (IQR: 70,2-194,1) ml/dk/1,73m² olarak hesaplanmıştır. Tanı anında KDIGO sınıflandırmasına göre evre 1 olan 15 hasta (%65,2), evre 2 olan üç hasta (%13) evre 3 olan üç hasta (%13) evre 4 olan bir hasta (%4,3) evre 5 olan bir hasta (%4,3) vardır. Bu durum tanı anı henüz hastalığın erken dönemi olduğu için kronik böbrek yetmezliği gelişmemesi ile açıklanabilir.
- Santral venöz kateter 21 hastaya (%72,4) takılmıştır. Bu hastalardan 16 (%76,2)'sinde katetere bağlı komplikasyon gelişmiştir. Santral venöz katetere bağlı tromboz dört hastada (%25) görülmüş olup bunlardan üçü (%75) antikoagülan profilaksi almıştır. Birisi (%25) antikoagülan veya antitrombotik profilaksi almamıştır. Bu durum düşük molekül ağırlıklı heparinin antitrombin III (ATIII) üzerinden etki etmesi ve ATIII seviyesinin idrarla kayba bağlı düşük olması ile açıklanabilir. Bu hastalara profilakside düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmamalıdır.
- Hastaların nefrektomi öncesinde bakılan ortalama serum albümin düzeyi 1,4 (IQR: 1,0-1,9) gr/dl, nefrektomi sonrası birinci ayda bakılan ortalama serum albümin düzeyi 1,99 (IQR: 1,1-2,6) gr/dl üçüncü ayda bakılan ortalama serum albümin düzeyi 2,17 (IQR: 1,62-2,84) gr/dl, altıncı ayda bakılan ortalama serum albümin düzeyi 1,8 (IQR: 1,30-2,56) gr/dl, on ikinci ayda bakılan ortalama serum albümin düzeyi 2,1 (IQR: 1,64-2,56) gr/dl'dir. Sonuçlara bakıldığında hasta grubumuzun çoğunluğunun unilateral nefrektomi yapıldığı göz önünde alınarak serum albümin düzeylerinin belli bir değere kadar arttığı ardından plato çizdiği görülmektedir. Albümin düzeyinde bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Bu durum unilateral nefrektominin kan albümin düzeyine kısmi bir fayda sağladığını göstermektedir.
- Nefrektomi sonrası altıncı ay ortalama eGFR 73,9 (IQR: 38,6-149,0) ml/dk/1,73m² olarak hesaplanmıştır. Nefrektomi sonrası altıncı ay eGFR değerlerine göre bakılan KDIGO sınırlandırması evre 1 olan beş hasta (%38,5), evre 2 olan üç hasta (%23,1), evre 3 olan iki hasta (%15,4), evre 4

olan iki hasta (%15,4), evre 5 olan bir hasta (%7,7) vardır. Hastalara nefrektomi uygulanmasına rağmen altıncı ayda KDIGO sınırlandırması evre 1 olan hasta sayısı hala daha yüksektir. Nefrektomi sonrası on ikinci ay ortanca eGFR 22,4 (IQR: 17,0-68,8) ml/dk/1,73m² olarak hesaplanmıştır. Nefrektomi sonrası on ikinci ay eGFR değerlerine göre bakılan KDIGO sınırlandırması evre 1 olan iki hasta (%18,2), evre 2 olan bir hasta (%9,1) evre 3 olan bir hasta (%9,1), evre 4 olan beş hasta (%45,5), evre 5 olan iki hasta (%18,2) vardır. Nefrektomi sonrası on ikinci aya gelindiğinde eGFR'nın dramatik azaldığı görülmektedir. KDIGO sınıflandırmasına göre hastaların çoğunluğu evre 4 olmuştur. Bu durum hastalara nefrektomi işlemi ile açıklanabileceği gibi, hastalığın doğal seyrinde de kronik böbrek yetmezliğinin gelişmesi ile de açıklanabilir. Unilateral nefrektomi yapılan hastaların bir yılın sonunda hala son dönem böbrek yetmezliğine girmedikleri sonucuna varılmıştır.

- Nefrektomi yapılan hastaların birinci yaş ortanca serum kreatinin düzeyi 0,4 (IQR: 0,19-1,22) mg/dl, ikinci yaş ortanca serum kreatinin düzeyi 1,5 (IQR: 0,3-3,6) mg/dl'dir. Nefrektomi yapılan hastaların KDIGO sınıflandırmasına göre evre 1 olan dört hasta (%26,7), evre 2 olan üç hasta (%20), evre 3 olan üç hasta (%20), evre 4 olan üç hasta (%20), evre 5 olan iki hasta (%13,3) vardır. Nefrektomi yapılan hastaların ikinci yaş KDIGO sınıflandırmasına göre evre 1 olan üç hasta (%27,3), evre 2 olan bir hasta (%9,1), evre 3 olan bir hasta (%9,1), evre 5 olan altı hasta (%54,5) vardır. İkinci yaşa gelindiğinde hastaların büyük kısmının KDIGO sınıflandırması evre 5 olduğu görülmektedir. Bu durum doğal olarak kronik böbrek yetmezliğine ilerleme potansiyeli olan bir hastalığa nefrektominin ilave katkısı ile açıklanabilir.
- Hastaların tanı anında ortanca boy 49,5 (IQR: 47,2-52,75) cm, boyun z skoru -2 (IQR: -3-(-1)), nefrektomi sonrası altıncı ay ortanca boy 67 (IQR: 64-69.5) cm, z skoru -3 (IQR: -3,75-(-2,75)), on ikinci ayda ortanca boy 74 (IQR: 70,5-79) cm, z skoru -3 (IQR: -4-(-2)) olarak hesaplanmıştır. Boy z skorlarına bakıldığında ilk altı ayda bir birimlik düşüş dikkat çekicidir. Kronik hastalık süreci yanısıra nefrektomiye ikincil böbrek fonksiyonlarında azalmanın bu

durumu açıklayabileceği düşünülmüştür. Nefrektominin ileride büyüme geriliği yapabileceği ön görülmeli ve nefrektomi düşünülen hastalarda bu olasılığa karşı tedbirler alınmalıdır ve hastalar büyüme açısından yakın takip edilmelidir.

- Nefrektomi yapılan hastaların birinci yaş ortanca boy 68 (IQR: 64,2-72,75) cm iken z skoru -2 (IQR: -3,75-(-1)), ortanca vücut ağırlığı 8 (IQR: 6,7-8,8) kg iken z skoru -1 (IQR: -3,5-(-1))'dir. İkinci yaş ortanca boy 79 (IQR: 72-84) cm iken z skoru -2,5 (IQR: -4-(-1,75)), ortanca vücut ağırlığı 9,5 (IQR: 9-10) kg iken z skoru -2 (IQR: -2-(-1))'dir. Bu değerlere bakıldığında nefrektomi yapılan hasta grubunun iki yıllık izleminde boy ve vücut ağırlık z skorlarının azaldığı, hastaların büyümelerinin geride kaldığı görülmektedir. Fakat istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktur. Büyüme geriliği olan hastalara nefrektomi yapılmaması gerektiği sonucuna varılmıştır.
- Nefrektomi olan grupta nefrektomi öncesi albümin düzeyi ihtiyacı ayda 20 (12-28) gün, günde verilen ortanca albümin dozu 1,5 (IQR: 1-3,75) gr/kg, nefrektomi sonrası ise ayda 8 (IQR: 1-12) gündür. Nefrektomi yapılan hastalarda tanı sırası ve nefrektomi sonrası albümin düzeyi ihtiyacının değişimi istatistiksel açıdan ($p=0,001$) anlamlıdır. Bu hastalara albümin verilme sıklığı azalmıştır. Nefrektominin yoğun albümin ihtiyacı olan hastalarda düşünülebileceği sonucuna varılmıştır.
- Nefrektomi yapılan grupta tanı sırasında ortanca enfeksiyon sayısı yılda 3 (IQR: 2-4)'tür. Hastaların ortanca hastaneye yatış sayısı yılda 4 (IQR: 2,25-6)'tür. Nefrektomi sonrasında ise ortanca enfeksiyon sayısı 2 (IQR: 0,75-3)'dir. Nefrektomi öncesi ve sonrası enfeksiyon sıklığında azalma istatistiksel açıdan anlamlıdır. ($p=0,027$). Hastaneye yatış sayısı ise yılda 2 (IQR: 0-3)'dir. Hastaların nefrektomi sonrası hastaneye yatış sayısındaki azalma istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik vardır ($p=0,004$). Bu veriler ışığında sık hastane yatışı gerektiren hastalarda nefrektominin yatış ihtiyacını azaltabileceği sonucuna varılmıştır. Bu da hastane kaynaklı enfeksiyonlara maruziyeti azaltacağından bu hastaların en önemli ölüm nedeni olan dirençli hastane enfeksiyonlarından korunmada bir avantaj sağlayabilir.

- Nefrektomi yapılan 14 hastaya santral venöz kateter takılmış olup 11'inde (%78,6) katetere bağlı komplikasyon gelişmiştir. Katetere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu altı hastada (%54,5), tromboz dört hastada (%36,3), cilt destrüksiyonu bir hastada (%9) gelişmiştir. Santral venöz kateter ilişkili komplikasyon sıklığı bu hastalarda yüksektir ve mümkün olduğunca bu uygulamadan kaçınılması gerektiği sonucuna varılmıştır.
- Nefrektomi yapılan hastalar ortanca 5,5 (IQR: 2,2-8,75) yıl takip edilmiştir. Bu hastaların son vizitte ortanca serum albümin düzeyi 3,8 (IQR:1,9-4,25) g/dl, ortanca serum kreatinin düzeyi 0,84 (IQR:0,5-2,2) mg/dl'dir. Nefrektomi olan hastaların son vizitte ortanca vücut ağırlığı 16,5 (IQR: 9-24) kg, z skoru -1,25 (IQR: -3,25-0), ortalama boyu 105 (IQR: 77-122) cm, z skoru -2,25 (IQR: -3-0) olarak hesaplanmıştır. Nefrektomi yapılan hastaların son ziyaret bulgularına bakıldığında albümin düzeyi normal aralıktadır. Bu da hastaların yedisine böbrek nakli uygulanması, kalanının ise kronik böbrek yetmezliğinde olması ile açıklanabilir. Önceki izlemlerine göre z skorlarında bir miktar iyileşme olsa da kronik progresif seyreden bir hastalığın etkisi olarak sağlıklı çocuklara göre büyümeleri geridedir.
- Nefrektomi yapılmayan grubun tanı sırasında ortanca serum albümin düzeyi 0,98 (IQR: 0,74-1,745) gr/dl, tanı sonrası birinci ayda ortanca serum albümin düzeyi 1,35 (IQR: 0,9-2,0) gr/dl, üçüncü ayda ortanca serum albümin düzeyi 1,5 (IQR: 0,9-2,0) gr/dl, altıncı ayda ortanca serum albümin düzeyi 1,5 (IQR: 0,81-2,0) gr/dl, on ikinci ayda ortanca serum albümin düzeyi 1,9 (IQR: 1,15-2,15) gr/dl'dir. Albümin düzeylerinde anlamlı bir artış bulunmuştur. Bu durum medikal tedavinin de yararlı olduğu sonucuna varılmıştır.
- Nefrektomi yapılmayan grubun tanı sırasında ortanca serum kreatinin düzeyi 0,17 (IQR: 0,1-0,4) mg/dl, tanı sonrası birinci ayda ortanca serum kreatinin düzeyi 0,2 (IQR: 0,16-0,21) mg/dl, üçüncü ayda ortanca serum kreatinin düzeyi 0,17 (IQR: 0,1-0,2), altıncı ayda serum kreatinin düzeyi 0,2 (IQR: 0,10-0,21) mg/dl, on ikinci ayda ortanca serum kreatinin düzeyi 0,4 (IQR: 0,16-0,63) mg/dl'dir. Ortanca eGFR 121,4 (IQR: 56- 186) ml/dk/1.73m² olarak hesaplanmıştır. Tanı anında KDIGO sınıflandırması evre 1 olan 8

hasta (%66,7), evre 2 olan bir hasta (%8,3), evre 3 olan bir hasta (%8,3), evre 4 olan bir hasta (%8,3), evre 5 olan bir hasta (%8,3) hasta vardır. Tanı sonrası altıncı ay eGFR 138,3 (IQR: 98,1-238,5) ml/dk/1.73m² olarak hesaplanmıştır. Tanı sonrası altıncı ayda eGFR düzeylerine göre KDIGO sınırlandırması evre 1 olan yedi hasta (%77,8), evre 2 olan bir hasta (%7,7), evre 3 olan bir hasta (%7,7) vardır. Tanı sonrası on ikinci ay ortanca eGFR 74,3 (IQR: 37,1-254,6) ml/dk/1.73m² olarak hesaplanmıştır. Tanı sonrası on ikinci ay eGFR değerlerine göre KDIGO sınırlandırması evre 1 olan beş hasta (%45,5), evre 2 olan iki hasta (%18,2) evre 3 olan iki hasta (%18,2), evre 4 olan bir hasta (%9,1), evre 5 olan bir hasta (%9,1) vardır. Hastaların izlemdeki eGFR değerlerinde bakıldığında hastalığın progresif ilerlediği, kronik böbrek yetmezliğine gidiş süreci net bir şekilde görülmektedir.

- Nefrektomi yapılmayan grupta birinci yaş ortanca serum kreatinin düzeyi 0,22 (IQR: 0,12-0,64) mg/dl'dir. Birinci yaşta hesaplanan eGFR'ye göre yapılan KDIGO sınıflandırmasında evre 1 olan dört hasta (%44,4), evre 2 olan bir hasta (%11,1), evre 3 olan iki hasta (%22,2), evre 4 olan bir hasta (%11,1), evre 5 olan bir hasta (%11,1) vardır. Nefrektomi yapılmayan grupta ikinci yaş ortanca serum kreatinin düzeyi 0,54 (IQR: 0,4-1,7) mg/dl'dir. İkinci yaşta hesaplanan eGFR'ye göre yapılan KDIGO sınıflandırmasında evre 1 olan iki hasta (%22,2), evre 2 olan üç hasta (%33,3), evre 3 olan bir hasta (%11,1), evre 4 olan üç hasta (%33,3) vardır. Nefrektomi yapılmayan hastaların iki yaşını henüz son böbrek yetmezliği gelişmediği sonucuna varılmıştır. Nefrektomi yapılan hastalara göre böbrek fonksiyonları daha uzun süre korunmuştur.
- Nefrektomi yapılmayan hastaların tanı anında ortanca boyları 47,5 (IQR: 40,5-50) cm, boyun z skoru -2,5 (IQR: -5-(-1)), tanı sonrası altıncı ay ortanca boy 64,4 (IQR: 58-69) cm, z skoru -2 (IQR: (-3,5-0)), on ikinci ayda ortanca boy 68,5 (IQR: 68,3-83,4) cm, z skoru -3 (IQR: (-4-0)) olarak hesaplanmıştır. Tanı sonrası hastaların boy z skorlarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,898$). Kronik hastalık sürecindeki bu hastaların boy z skorlarında değişim görülmemektedir. Bu durum nefrektomi yapılmayan hastalarda

büyümenin geride kalmadığını gösterebilir ve nefrektomi planı yapılırken düşünülmesi gereken bir nokta olarak akılda tutulmalıdır.

- Nefrektomi yapılmayan hastaların birinci yaş ortanca boy 73 (IQR: 69-77,5) cm iken z skoru -1 (IQR: -2-0,5), ortanca vücut ağırlığı 8,5 (IQR: 7,45-10,2) kg iken z skoru -1 (IQR: -2,5-0,25)'dir. İkinci yaş ortanca boy 81 (IQR: 79-87,25) cm iken z skoru -1 (IQR: -2,5-0), ortanca vücut ağırlığı 11,5 (IQR: 10,25-12,5) kg iken z skoru -1 (IQR: -1-0)'dir. Her ne kadar nefrektomi yapılanlarla karşılaştırıldığında daha iyi bir büyüme görülse de nefrektomi yapılmayan hastaların büyümeleri normal sağlıklı çocuklara göre daha geridedir ve bu durum hastalığın kronik ilerleyici süreci ile ilişkili olabilir.
- Nefrektomi olmayan grupta tanı sırasında ortanca albümin ihtiyacı ayda 12 (IQR: 8-24) gün, günde verilen ortanca albümin dozu 2 (IQR:1-3) gr/kg'dır. Tanı sonrası ortanca albümin ihtiyacı ayda 12 (IQR: 3-15) gündür. Hastalara albümin düzeyi verilme sıklığının azalması istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,007$). Veriler normal dağılmamakla beraber tanı sırasında ortalama albümin ihtiyacı ayda 13,7 (SD: 8,7) iken, tanı sonrası on ikinci ayda 9 (SD: 6.2)'dur. Bu durumu medikal tedavinin de yararlı olabileceği sonucuna işaret etmektedir.
- Nefrektomi yapılmayan hasta grubunda tanı sırasında enfeksiyon sayısı yılda 2 (IQR:1-3,5)'dir. Aynı grupta hastaların hastaneye yatış sayısı yılda 4 (IQR: 2-5,75)'tür. Hastaların tanı sonrası enfeksiyon sayısı yılda 2 (IQR:1-3,5)'dir. Tanı sonrası hastane yatış sayısı ise yılda 5 (IQR: 2-14) kere olup bu değerlerde tanı sırası ve sonrası arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Enfeksiyon sıklığı $p=0,589$, hastaneye yatış sıklığı $p=0,5$). Son dönem böbrek yetmezliğine henüz ilerlememiş olan bu hastalarda immünglobulin kaybı devam etmektedir. Buna bağlı olarak hastalarda enfeksiyon sıklığı azalmamıştır.
- Nefrektomi yapılmayan yedi hastaya santral venöz kateter takılmış olup beş hastada (%71,4) katetere bağlı komplikasyon gelişmiştir. Gelişen komplikasyonların hepsi kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonudur. Nefrektomi yapılmayan hastalarda immünglobulin kaybının devam etmesi

nedeniyle enfeksiyon sıklığının yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bu hastalara mümkünse santral venöz kateter takılmaması, takılmak zorunda kalırsa enfeksiyon ve diğer komplikasyonlar açısından yakın takip edilmesi ve en ufak bulgunun bile dikkatle irdelenmesi gerektiği vurgulanabilir .

- İzlemede toplam dört hasta (%13,8) eksitus olmuştur. Bir hasta sepsis, bir hasta pnömoni, bir hasta nakil sırasında oluşan komplikasyonlar nedeni ile eksitus olmuştur. Bir hasta takipli olduğu hastaneden başka bir hastanede eksitus olduğu için eksitus nedeni bilinmemektedir. Nefrektomi yapılan hasta grubundan iki, nefrektomi yapılmayan hasta grubundan iki hasta kaybedilmiştir. Eksitus durumu nefrektomi ile kıyaslandığında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p=0,914$). Hasta sağkalımı açısından nefrektominin bir avantaj sağlamadığı sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. E, E., *Nephrotic Syndrome*. 21 ed. Nelson Textbook of Pediatrics, ed. S.G.J.W. Kliegman RM, Blum NJ, Sahah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE Vol. 21st Editions. 2020, Philadelphia: WB Saunders Company. 10806-35.
2. Weber, S., *Hereditary Nephrotic Syndrome*. 3th ed. Pediatric Kidney Disease, ed. L.A.G. Franz Schaefer. Vol. 3th edition. 2023, Springer-Verlag Berlin Heidelberg Springer. 472-491.
3. Holmberg, C., et al., *Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type*. *Pediatr Nephrol*, 1995. **9**(1): p. 87-93.
4. Boyer, O., et al., *Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group*. *Nature reviews nephrology*, 2021. **17**(4): p. 277-289.
5. Ovunc, B., et al., *Mutation analysis of NPHS1 in a worldwide cohort of congenital nephrotic syndrome patients*. *Nephron Clinical practice*, 2012. **120**(3): p. c139-c146.
6. Cameron, J.S., *The nephrotic syndrome and its complications*. *Am J Kidney Dis*, 1987. **10**(3): p. 157-71.
7. Coulthard, M.G., *Management of Finnish congenital nephrotic syndrome by unilateral nephrectomy*. *Pediatr Nephrol*, 1989. **3**(4): p. 451-3.
8. Huttunen, N.P., *Congenital nephrotic syndrome of Finnish type. Study of 75 patients*. *Arch Dis Child*, 1976. **51**(5): p. 344-8.
9. Jalanko, H., *Congenital nephrotic syndrome*. *Pediatr Nephrol*, 2009. **24**(11): p. 2121-8.
10. Ljungberg, P., C. Holmberg, and H. Jalanko, *Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type*. *Pediatr Nephrol*, 1997. **11**(2): p. 148-52.
11. Dufau, J., J.M. Roué, and S. Rioualen, *Bilateral pulmonary thrombosis in a newborn with congenital nephrotic syndrome*. *Pediatric Pulmonology*, 2018. **53**(5): p. E9-E11.
12. Büscher, A.K. and S. Weber, *Educational paper*. *European Journal of Pediatrics*, 2012. **171**(8): p. 1151-1160.
13. Rose, E.A., et al., *Complete physical map of the WAGR region of 11p13 localizes a candidate Wilms' tumor gene*. *Cell*, 1990. **60**(3): p. 495-508.
14. Haber, D.A., et al., *An internal deletion within an 11p13 zinc finger gene contributes to the development of Wilms' tumor*. *Cell*, 1990. **61**(7): p. 1257-69.
15. Gessler, M., et al., *Homozygous deletion in Wilms tumours of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping*. *Nature*, 1990. **343**(6260): p. 774-8.
16. Schumacher, V., et al., *Correlation of germ-line mutations and two-hit inactivation of the WT1 gene with Wilms tumors of stromal-predominant histology*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. **94**(8): p. 3972-7.
17. Pelletier, J., et al., *Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome*. *Cell*, 1991. **67**(2): p. 437-47.

18. Barbaux, S., et al., *Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome*. Nat Genet, 1997. **17**(4): p. 467-70.
19. Jeanpierre, C., et al., *Identification of constitutional WT1 mutations, in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis, and analysis of genotype/phenotype correlations by use of a computerized mutation database*. Am J Hum Genet, 1998. **62**(4): p. 824-33.
20. Rapola, J., *Congenital nephrotic syndrome*. Pediatr Nephrol, 1987. **1**(3): p. 441-6.
21. Kestilä, M., et al., *Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type maps to the long arm of chromosome 19*. Am J Hum Genet, 1994. **54**(5): p. 757-64.
22. Ruotsalainen, V., et al., *Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(14): p. 7962-7.
23. Wartiovaara, J., et al., *Nephrin strands contribute to a porous slit diaphragm scaffold as revealed by electron tomography*. J Clin Invest, 2004. **114**(10): p. 1475-83.
24. Huber, T.B., et al., *Interaction with podocin facilitates nephrin signaling*. J Biol Chem, 2001. **276**(45): p. 41543-6.
25. Huber, T.B., et al., *Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to lipid raft microdomains*. Hum Mol Genet, 2003. **12**(24): p. 3397-405.
26. Huber, T.B., et al., *Nephrin and CD2AP associate with phosphoinositide 3-OH kinase and stimulate AKT-dependent signaling*. Mol Cell Biol, 2003. **23**(14): p. 4917-28.
27. Kuusniemi, A.-M., *Pathophysiology of Congenital Nephrotic Syndrome of the Finnish type*. 2023.
28. Simons, K. and D. Toomre, *Lipid rafts and signal transduction*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2000. **1**(1): p. 31-9.
29. Schwarz, K., et al., *Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin*. J Clin Invest, 2001. **108**(11): p. 1621-9.
30. Zenker, M., et al., *Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities*. Hum Mol Genet, 2004. **13**(21): p. 2625-32.
31. Pierson, M., et al., *[AN UNUSUAL CONGENITAL AND FAMILIAL CONGENITAL MALFORMATIVE COMBINATION INVOLVING THE EYE AND KIDNEY]*. J Genet Hum, 1963. **12**: p. 184-213.
32. Bongers, E.M., et al., *Genotype-phenotype studies in nail-patella syndrome show that LMX1B mutation location is involved in the risk of developing nephropathy*. Eur J Hum Genet, 2005. **13**(8): p. 935-46.
33. Chen, H., et al., *Limb and kidney defects in Lmx1b mutant mice suggest an involvement of LMX1B in human nail patella syndrome*. Nat Genet, 1998. **19**(1): p. 51-5.
34. Hinkes, B., et al., *Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible*. Nat Genet, 2006. **38**(12): p. 1397-405.

35. Sharief, S.N., et al., *Genetics of congenital and infantile nephrotic syndrome*. World Journal of Pediatrics, 2019. **15**: p. 198-203.
36. Weins, A. and M.R. Pollak, *Chapter 9 - Inherited Nephroses*, in *Molecular and Genetic Basis of Renal Disease*, D.B. Mount and M.R. Pollak, Editors. 2008, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 141-150.
37. Kerlin, B.A., R. Ayoob, and W.E. Smoyer, *Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. **7**(3): p. 513-20.
38. Barbano, B., et al., *Thrombosis in nephrotic syndrome*. Semin Thromb Hemost, 2013. **39**(5): p. 469-76.
39. Mahan, J.D., et al., *Congenital nephrotic syndrome: evolution of medical management and results of renal transplantation*. J Pediatr, 1984. **105**(4): p. 549-57.
40. Constantinescu, A.R., et al., *Clinical presentation and management of nephrotic syndrome in the first year of life: A report from the Pediatric Nephrology Research Consortium*. Frontiers in Pediatrics, 2022. **10**: p. 988945.
41. Schneller, M., et al., *Congenital nephrotic syndrome: clinico-pathological heterogeneity and prenatal diagnosis*. Clin Nephrol, 1983. **19**(5): p. 243-9.
42. Canalejo González, D., et al., *[Evaluation of therapeutic strategies in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type]*. An Pediatr (Barc), 2006. **65**(6): p. 561-8.
43. Reynolds, B.C. and R.J.A. Oswald, *Diagnostic and management challenges in congenital nephrotic syndrome*. Pediatric Health, Medicine and Therapeutics, 2019: p. 157-167.
44. Reynolds, B.C., et al., *Domiciliary administration of intravenous albumin in congenital nephrotic syndrome*. Pediatric Nephrology, 2015. **30**(11): p. 2045-2050.
45. Bérody, S., et al., *Treatment and outcome of congenital nephrotic syndrome*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2019. **34**(3): p. 458-467.
46. Licht, C., et al., *A stepwise approach to the treatment of early onset nephrotic syndrome*. Pediatric Nephrology, 2000. **14**(12): p. 1077-1082.
47. Dufek, S., et al., *Management of children with congenital nephrotic syndrome: challenging treatment paradigms*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2018. **34**(8): p. 1369-1377.
48. Pomeranz, A., et al., *Successful treatment of Finnish congenital nephrotic syndrome with captopril and indomethacin*. J Pediatr, 1995. **126**(1): p. 140-2.
49. Wong, W., M.C. Morris, and T. Kara, *Congenital nephrotic syndrome with prolonged renal survival without renal replacement therapy*. Pediatric Nephrology, 2013. **28**: p. 2313-2321.
50. Birnbacher, R., E. Förster, and C. Aufricht, *Angiotensin converting enzyme inhibitor does not reduce proteinuria in an infant with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type*. Pediatr Nephrol, 1995. **9**(3): p. 400.
51. Lau, K.K., et al., *Thrombotic complications of neonates and children with congenital nephrotic syndrome*. Curr Pediatr Rev, 2014. **10**(3): p. 169-76.

52. Kanfer, A., *Coagulation factors in nephrotic syndrome*. Am J Nephrol, 1990. **10 Suppl 1**: p. 63-8.
53. Dufek, S., et al., *Infants with congenital nephrotic syndrome have comparable outcomes to infants with other renal diseases*. Pediatr Nephrol, 2019. **34**(4): p. 649-655.
54. Kovacevic, L., C.J.D. Reid, and S.P.A. Rigden, *Management of congenital nephrotic syndrome*. Pediatric Nephrology, 2003. **18**(5): p. 426-430.
55. Murakoshi, M., et al., *Unilateral nephrectomy for young infants with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type*. Clinical and Experimental Nephrology, 2022: p. 1-8.
56. Hölttä, T., et al., *Timing of renal replacement therapy does not influence survival and growth in children with congenital nephrotic syndrome caused by mutations in NPHS1: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry*. Pediatric Nephrology, 2016. **31**: p. 2317-2325.
57. Holmberg, C., et al., *Renal transplantation in children with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type*. Transplant Proc, 1990. **22**(1): p. 158-9.
58. Niaudet, P., *Living donor kidney transplantation in patients with hereditary nephropathies*. Nat Rev Nephrol, 2010. **6**(12): p. 736-43.
59. Holmberg, C. and H. Jalanko, *Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation*. Pediatric Nephrology, 2014. **29**: p. 2309-2317.
60. Savage, J.M., et al., *Improved prognosis for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type in Irish families*. Arch Dis Child, 1999. **80**(5): p. 466-9.
61. Schwartz, G.J., et al., *New equations to estimate GFR in children with CKD*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(3): p. 629-37.
62. Kurumu, T.İ., *İstatistiklerle, Aile, 2022*. 2023: data.tuik.gov.tr.

EKLER

ETİK KURUL ONAYI (EK-1)

VERİ TOPLAMA FORMU (EK-2)

Nefrin Mutasyonu olan Konjenital Nefrotik Sendromu olup Nefrektomi Yapılmayan Grup

Merkez-Doktor ismi	
Hasta Ad-Soyad Baş Harfleri	
Cinsiyet (K/E)	
Doğum tarihi (Gün/Ay/Yıl)	
Tanı tarihi (Gün/Ay/Yıl)	
Ebeveynler arasında akrabalık var mı (E/H)? varsa derecesi nedir?	
Genetik analiz sonucu nedir? Hangi kurumda yapıldı?	
Tanı sırasında boy (cm)	
Tanı sırasında vücut ağırlığı (kg)	
Santral katater takıldı mı? (E/H)	
Katater komplikasyonu oldu mu? Olduysa nedir?	
Antikoagülan tedavi (E/H) verildi mi? Evetse ne verildi?	
Tanı sırasında kan albumin düzeyi (g/dL)	
Tanı sırasında kan kreatinin düzeyi (mg/dL)	
Albumin ihtiyacı (haftada kaç gün ve kaç gr/kg)	
Enfeksiyon sıklığı (.../yıl)	
Hastaneye yatış sıklığı (.../yıl)	
Tanı sonrası 1.ay kan kreatinin düzeyi (mg/dL)	
Tanı sonrası 1.ay albumin düzeyi	
Tanı sonrası 3.ay kan kreatinin düzeyi (mg/dL)	
Tanı sonrası 3.ay albumin düzeyi	
Tanı sonrası 6.ay kan kreatinin düzeyi (mg/dL)	
Tanı sonrası 6.ay albumin düzeyi	
Tanı sonrası 6.ay boy (cm)	
Tanı sonrası 6.ay vücut ağırlığı (kg)	
Tanı sonrası 12.ay serum kreatinin düzeyi (mg/dL)	
Tanı sonrası 12.ay serum albumin düzeyi	
Tanı sonrası 12.ay boy (cm)	
Tanı sonrası 12.ay vücut ağırlığı (kg)	
Birinci yaş serum albumin düzeyi (gr/dL)	
Birinci yaş serum kreatinin düzeyi (mg/dl)	
Birinci yaş boy (cm)	
Birinci yaş vücut ağırlığı (kg)	
İkinci yaş serum albumin (gr/dL)	

İkinci yaş serum kreatinin (mg/dL)	
İkinci yaş boy (cm)	
İkinci yaş vücut ağırlığı (kg)	
Tanı sonrası albümin ihtiyacı uygulama sayısı olarak (.../ay)	
Tanı sonrası enfeksiyon sıklığı sayı olarak (.../yıl)	
Tanı sonrası hastaneye yatış sıklığı sayı olarak (.../yıl)	
RRT yapıldı mı? (E/H)	
Tipi nedir? (PD/HD/Tx)	
RRT tarihi	
Transplantasyon yapıldıysa öncesindeki serum kreatinin düzeyi nedir? (mg/dl)	
Transplantasyon yapıldıysa öncesindeki serum albümin düzeyi nedir? (g/dl)	
Eksitus oldu mu? (E/H). Evetse tarihi nedir?	
Hayatta ise son vizit tarihi nedir?	
Son vizitte vücut ağırlığı (kg)	
Son vizitte boy (cm)	
Son vizitte kan albumin (g/dl)	
Son vizitte kan kreatinin (mg/dl)	

Nefrin Mutasyonu olan Konjenital Nefrotik Sendromu olup Nefrektomi Yapılan Grup

Merkez-Doktor ismi	
Hasta Ad-Soyad Baş Harfleri	
Cinsiyet (K/E)	
Doğum tarihi (Gün/Ay/Yıl)	
Tanı tarihi (Gün/Ay/Yıl)	
Ebeveynler arasında akrabalık var mı (E/H) varsa derecesi nedir?	
Genetik analiz sonucu nedir? Hangi kurumda yapıldı?	
Tanı sırasında boy (cm)	
Tanı sırasında vücut ağırlığı (kg)	
Santral katater takıldı mı? (E/H)	
Katater komplikasyonu oldu mu? Olduysa nedir?	
Antikoagülan tedavi verildi mi? (E/H) Evetse ne verildi?	
Nefrektomi tipi nedir? (unilateral/bilateral)	
Unilateral ise nefrektomi hangi tarafa yapıldı?	
Nefrektomi yönetimi nasıl yapıldı? (cerrahi/renal arter embolizasyon)	
Nefrektomi tarihi	
Nefrektomi öncesi kan albumin düzeyi (g/dL)	
Nefrektomi öncesi kan kreatinin (mg/dl)	
Nefrektomi öncesi albümin ihtiyacı (haftada kaç gün ve kaç gr/kg)	
Nefrektomi öncesi enfeksiyon sıklığı (.../yıl)	
Nefrektomi öncesi hastaneye yatış sıklığı (.../yıl)	
Nefrektomi sonrası 1.ay kan kreatinin düzeyi (mg/dl)	
Nefrektomi sonrası 1.ay albümin düzeyi (g/dL)	
Nefrektomi sonrası 3.ay kan kreatinin düzeyi (mg/dl)	
Nefrektomi sonrası 3.ay albümin düzeyi (g/dL)	
Nefrektomi sonrası 6.ay kan kreatinin düzeyi (mg/dl)	
Nefrektomi sonrası 6.ay albümin düzeyi	

(g/dL)	
Nefrektomi sonrası 6.ay boy (cm)	
Nefrektomi sonrası 6.ay vücut ağırlığı (kg)	
Nefrektomi sonrası 12.ay kan kreatinin düzeyi (mg/dl)	
Nefrektomi sonrası 12.ay albümin düzeyi (g/dL)	
Nefrektomi sonrası 12.ay boy (cm)	
Nefrektomi sonrası 12.ay vücut ağırlığı (kg)	
Birinci yaş serum albümin düzeyi (gr/dL)	
Birinci yaş serum kreatinin düzeyi (mg/dl)	
Birinci yaş boy (cm)	
Birinci yaş vücut ağırlığı (kg)	
İkinci yaş serum albümin (gr/dL)	
İkinci yaş serum kreatinin (mg/dL)	
İkinci yaş boy (cm)	
İkinci yaş vücut ağırlığı (kg)	
Nefrektomi sonrası albümin ihtiyacı uygulama sayısı olarak (.../ay)	
Nefrektomi sonrası enfeksiyon sıklığı sayı olarak (.../yıl)	
Nefrektomi sonrası hastaneye yatış sıklığı sayı olarak (.../yıl)	
RRT yapıldı mı? (E/H)	
Tipi nedir? (PD/HD/Tx)	
RRT tarihi	
Transplantasyon yapıldıysa öncesindeki serum kreatinin düzeyi nedir? (mg/dl)	
Transplantasyon yapıldıysa öncesindeki serum albümin düzeyi nedir? (g/dl)	
Eksitus oldu mu? (E/H). Evetse tarihi nedir?	
Hayatta ise son vizit tarihi nedir?	
Son vizitte vücut ağırlığı (kg)	
Son vizitte boy (cm)	
Son vizitte kan albumin (g/dl)	
Son vizitte kan kreatinin (mg/dl)	