



Ulusal Çocuk  
9 Nefroloji  
Kongresi



# PROTEİNÜRİLİ ÇOCUĞA YAKLAŞIM

Dr. İbrahim Gökce  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

24-27 Kasım 2016, Antalya

# Proteinüri sunu başlıkları

- Tanım
- Fizyopatoloji
- Proteinüri saptama yöntemleri
- Sınıflandırma
- Yaklaşım
- Olgu örnekleri

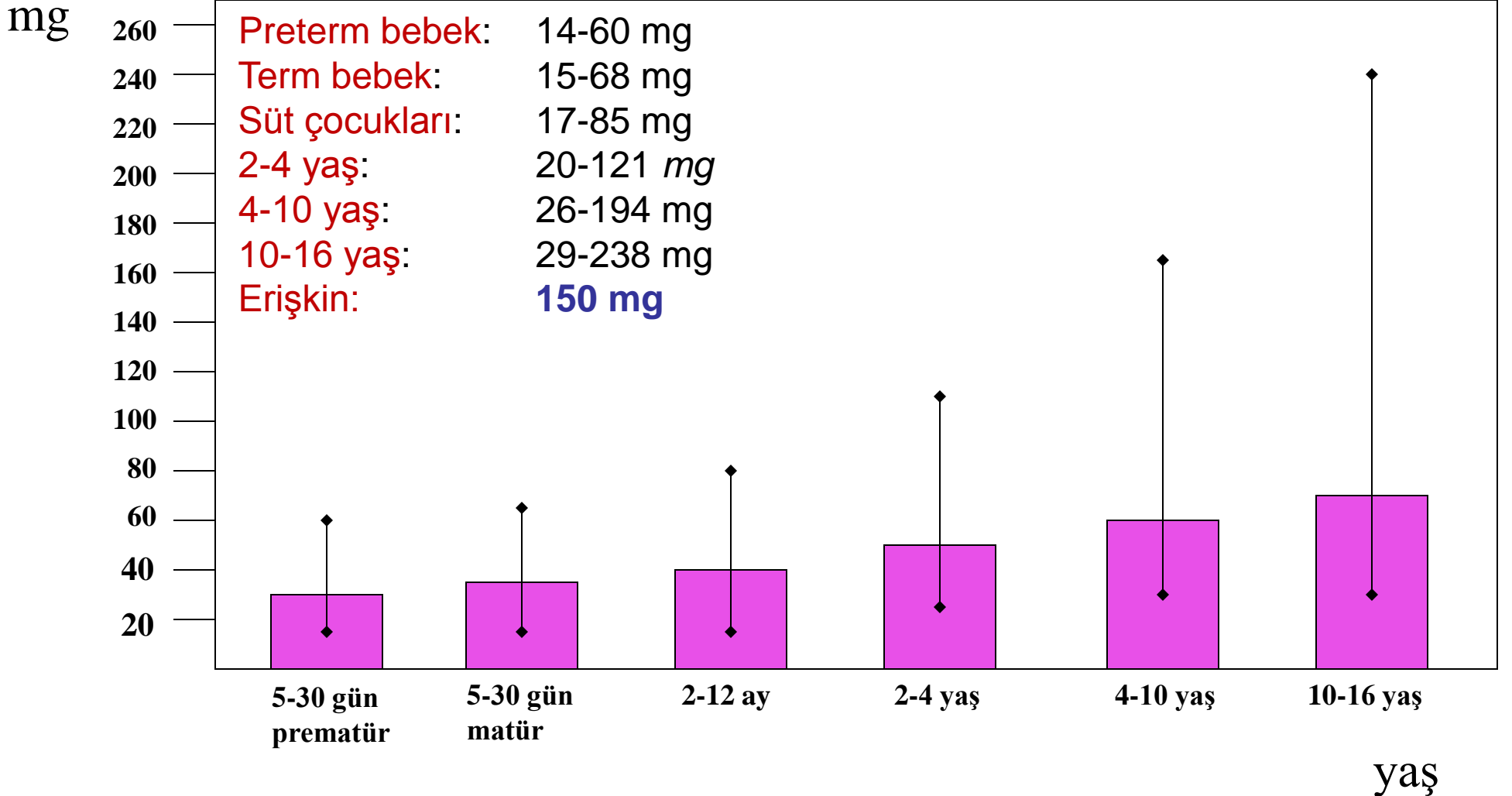
# Proteinüri nedir ?

İdrara anormal miktarda protein atılımıdır

- Proteinüri sıklığı yaşla artış gösterir
- Ergen yaşta pik yapar
- Kızlarda daha sık görülür

- Çocuklarda	% 2-5
- Genç eriskinlerde	% 5
- Yaşlılarda	% 16

# Yaşa Göre Protein Atılımı



# İdrarda normal protein atılımı

- Sağlıklı insan günde idrarla en çok 150 mg protein kaybeder
- İdrardaki protein atılımının %30' undan azı albümin
- Sağlıklı insan günde idrarla en çok 20 mg albümin kaybeder

# Normal idrarda bulunan proteinler (60 - 150 mg/gün)

- Albümin (<20 mg)
- İg' ler, İg hafif zincirleri, LMW proteinler (20-30 mg)
- Tamm - Horsfall proteini - Uromodulin (<75mg)
  - Henle kulpu ve distal tübülde sentez ve sekrete edilir.
  - Rutin idrar tahlilinde saptanmaz
- Diğer:
  - Hormon ve enzimler
  - Ürokinaz
  - Müramidaz
  - Alkalen fosfataz

# Normoalbüminüri

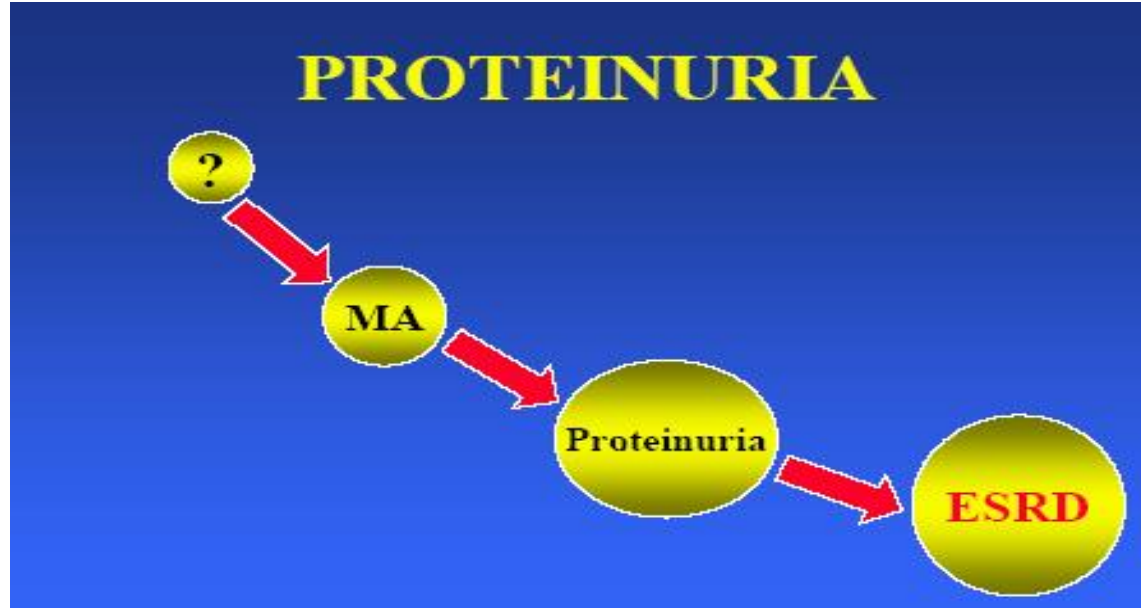
## Mikroalbüminüri

### Proteinüri

- Normoalbüminüri:
  - İdrarla albümin kaybı  $< 20$  mg/gün
  - Yüksek normal =  $15-29$  mg/gün
- Mikroalbüminüri
  - İdrarla albümin kaybı =  $30-300$  mg/gün  
( $20-200$   $\mu$ g/dk)
  - Spot idrarda albümin/kr =  $30-300$  mg/gm
- Proteinüri
  - İdrarla protein kaybı  $> 150$  mg/gün

# Mikroalbüminüri / Proteinüri

- **Mikroalbüminüri:** İdrar albümin ekskresyonunun normalin üzerine çıkması ancak test çubukları ile saptanamayacak düzeyde olmasıdır
- Böbrek hastalığının en önemli klinik göstergeleridir
- İlerleyici böbrek hastalığı ile ilişkilidirler

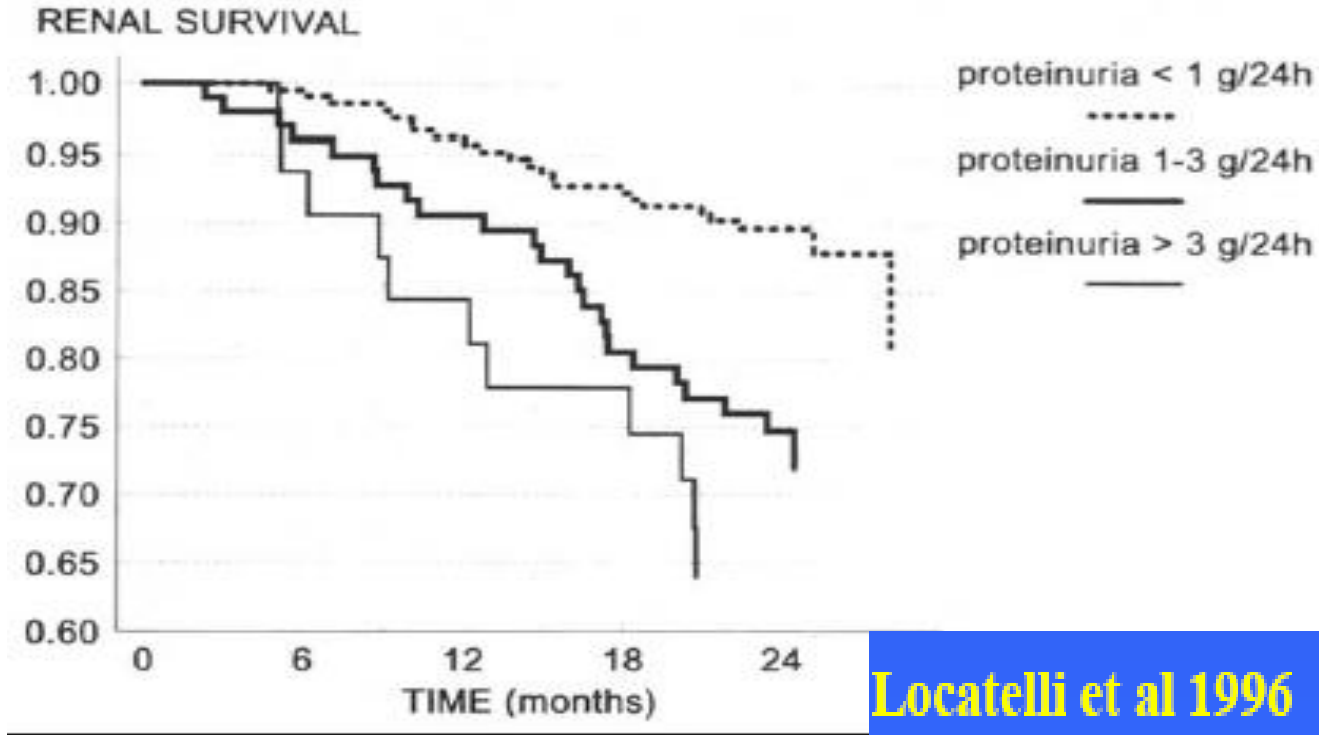




# Proteinürkiye bağlı renal hasar oluşma mekanizmaları

- Hiperfiltrasyon ve intraglomerüler hipertansiyona neden olarak nefronlarda hasara yol açar
- Renal tubuler yapılar protein yapılı **silendirler tarafından tıkanır**,
- Proteinlerin proksimal tubuler hücreler tarafından fazla miktarlarda ve uzun sürelerde geri emilmeleri, hücre içine **lizozomal enzimlerin salınmasına ve tubulointertisyel hasara** yol açar,
- Tubuler sıvıda filtre olan Fe, transferrine bağlanır direkt **sitotoksik etki** ve **artmış oksidatif metabolitler** ile indirekt toksik etkilere neden olur,
- Filtre olan **komplemanlar**, aktive olarak tubuler hücrelerde zararlı etkilere neden olur
- Salınan vazoaktif moleküller **iskemik tübüler hasarı** artırabilir,
- Proteinüri etkisi ile hasarlanan tubuler hücrelerden fibrozis öncüsü faktörlerin salınımı ile **intertisyel fibrozis ve tubuler atrofi** artar,
- Prk tub hücreler tarafından filtre olan lipoproteinlerin emilimi, hücre hasarına yol açabilecek **inflamatuvar yolların aktive olmasına** yol açar,
- Filtrasyona uğrayan **sitokinler enflamasyona** yol açar,

# Proteinüri ve KBH

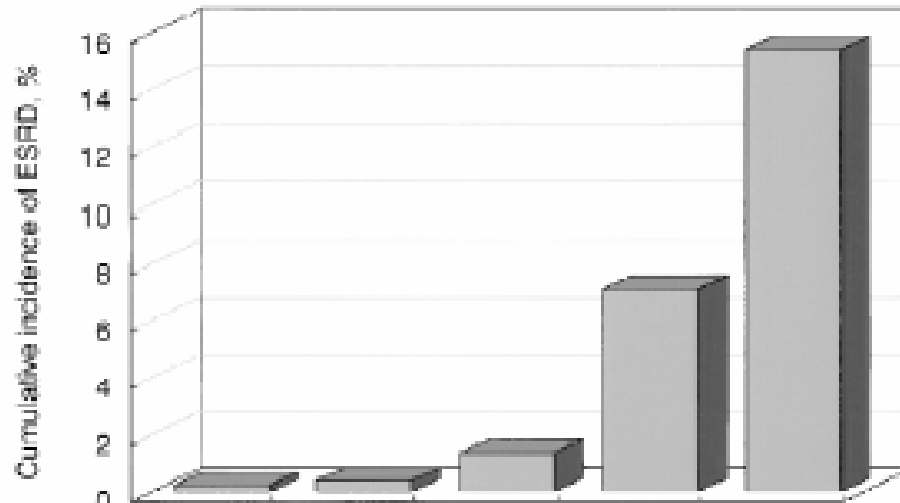


456 KBH hastası,  
proteinüri SDBY' ne ilerleyiş ile ilişkili

# Proteinüri ve KBH

## Okinawa Screening Program

Iseki et al: Urine test and end-stage renal disease



Proteinuria	-	+	2+	≥3+
Number of screened	86,253	10,000	4007	1072
Number of ESRD	185	38	55	76

N = 106,177

17 y

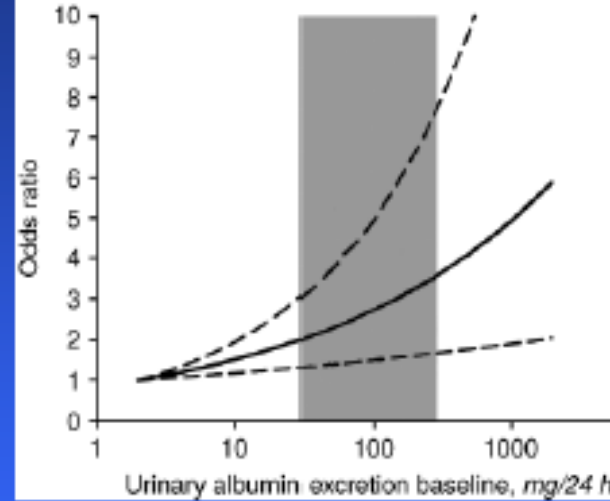
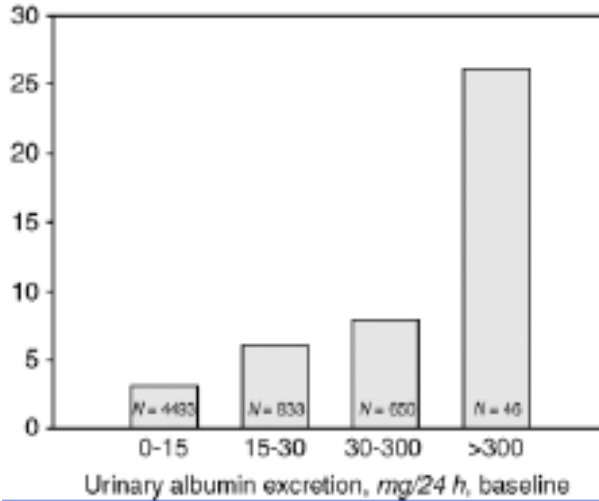
Iseki et al, 2003

Proteinüri sağlıklı popülasyonda ve KBH olanlarda SDBY' ne ilerleyiş ile ilişkili

# Proteinüri ve KBH

PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) çalışması

## PREVEND



Verhave et al, 2004

8592 kişi (prevend cohort)  
(ualb: >10 mg/L - 7768 kişi)

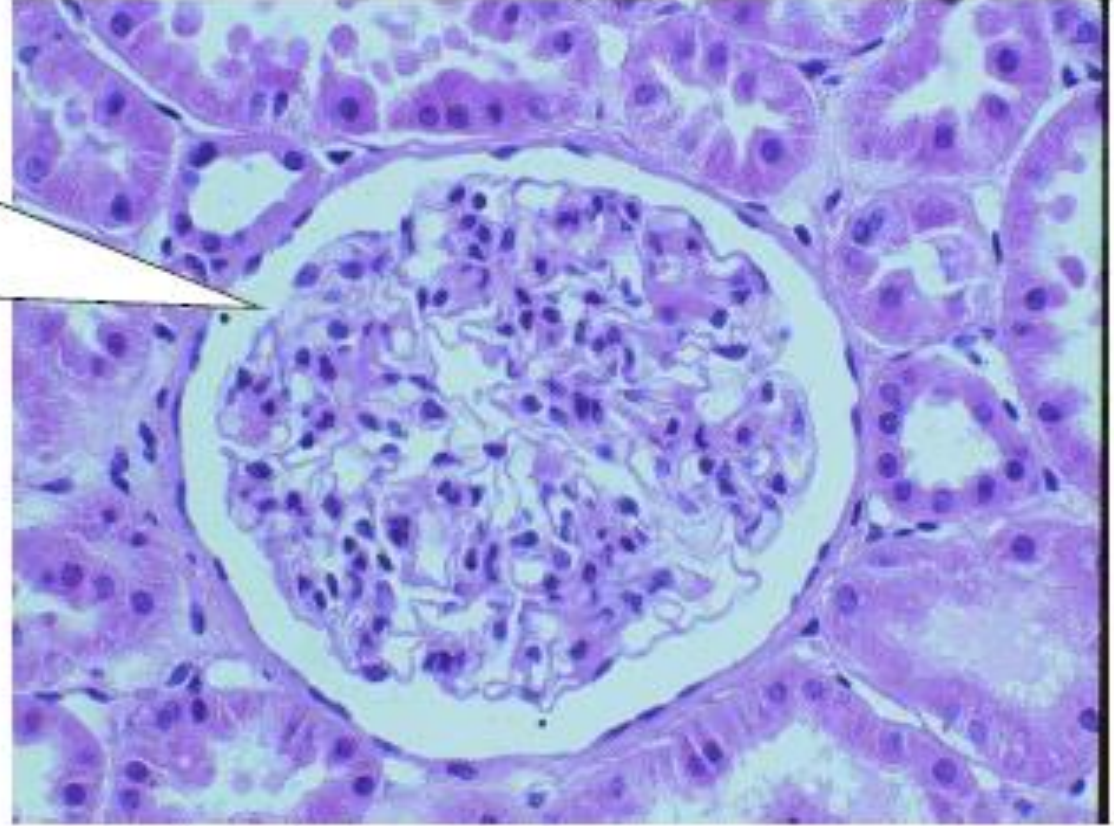
öncesinde sağlıklı  
GFH > 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>

4 yıl sonra

6894 (872 drop)  
253 hasta (%4,2)  
GFH < 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>

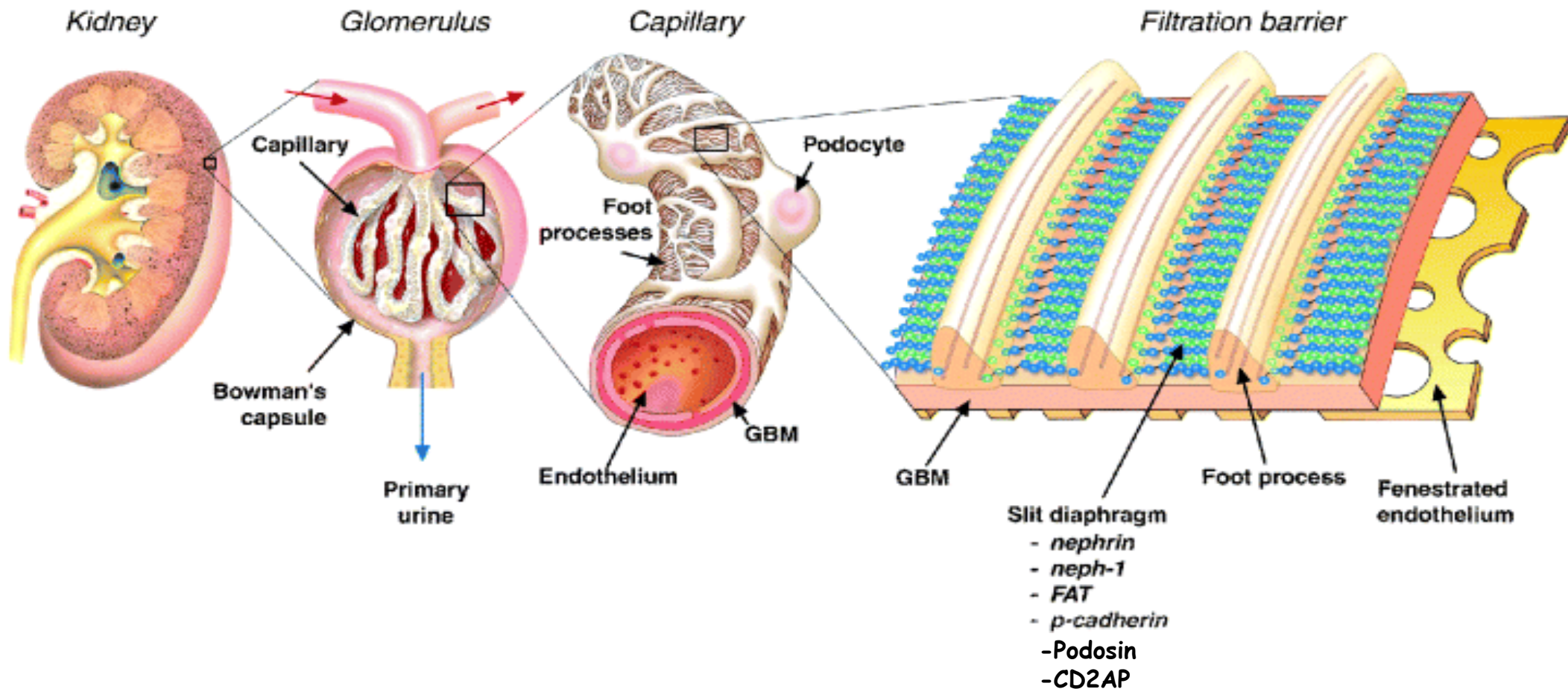
**Mikroalbuminüri** KBH gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür

# Proteinüri - Fizyopatoloji

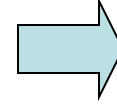


- Glomerüler filtrasyon
- Tübüler geri emilim

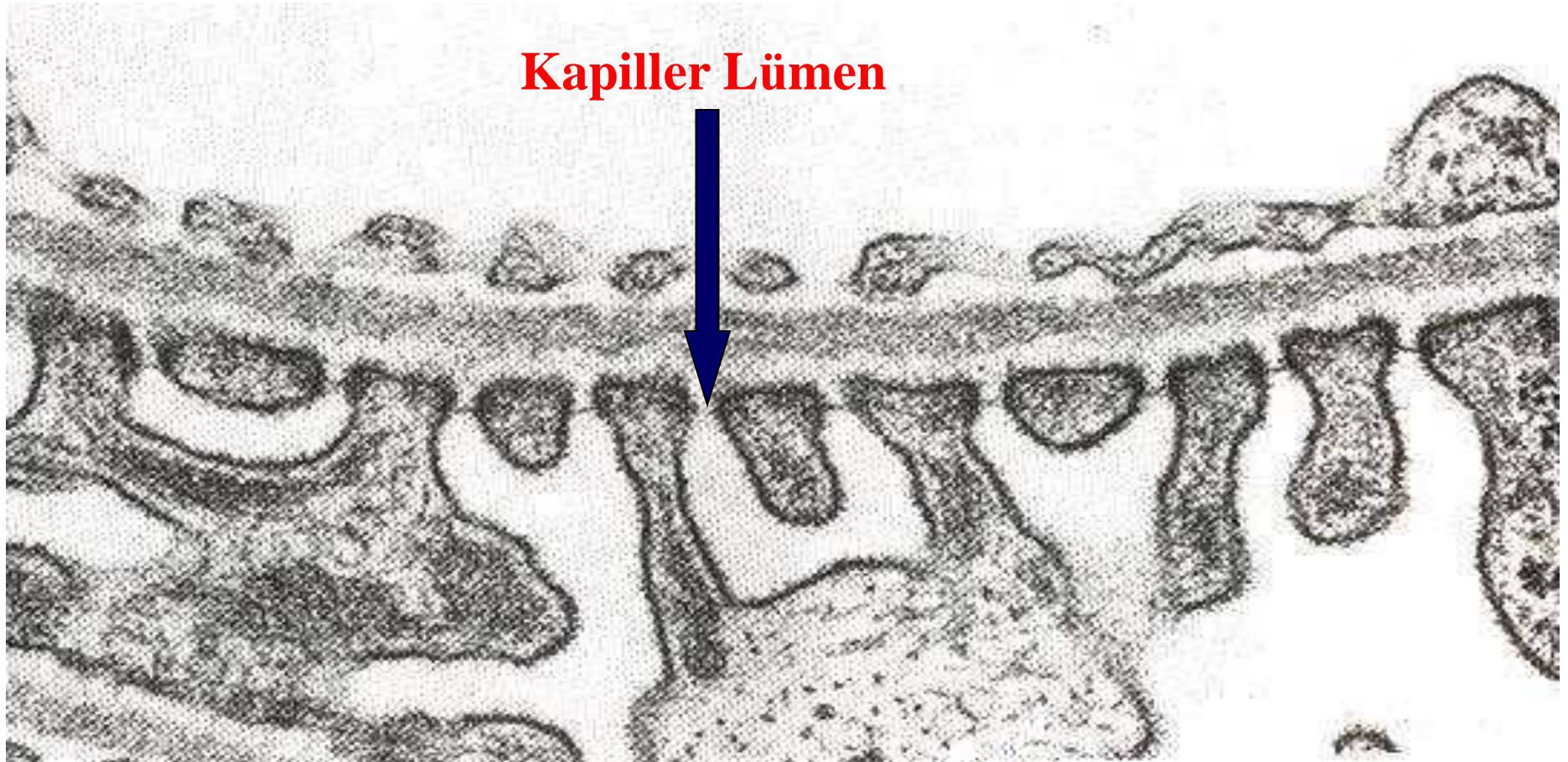
# Glomerüler Filtrasyon Sistemi



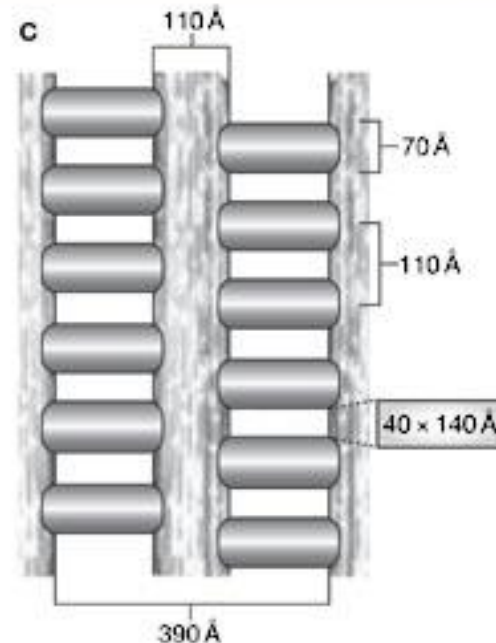
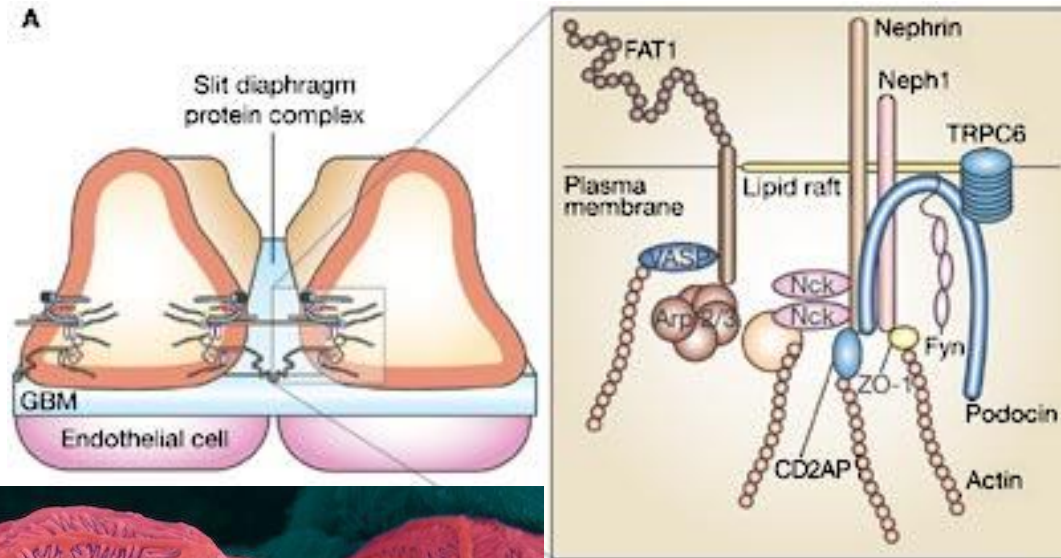
# Filtrasyon Bariyeri (Süzme membranı) (Glomerüler kapiller duvarı)



1. Endothelial hücre aralıkları
2. Lamina rara interna
3. Lamina rara densa
4. Lamina rara eksterna
5. Filtrasyon aralığı ve podosit slit diyaframı

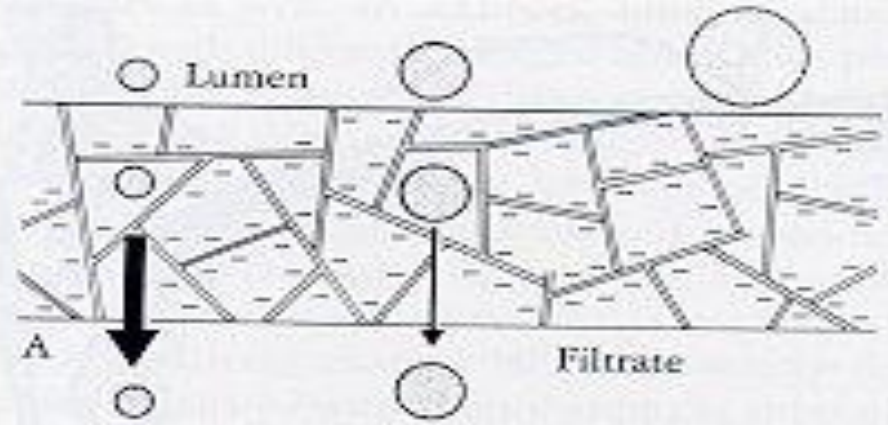


# Slit diafram

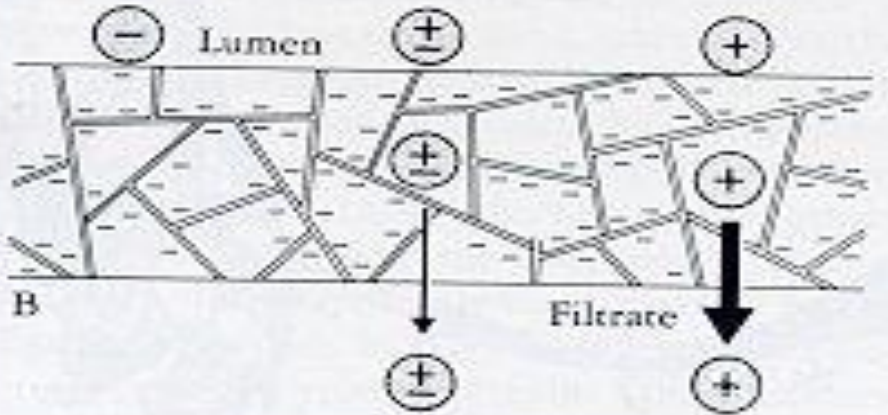




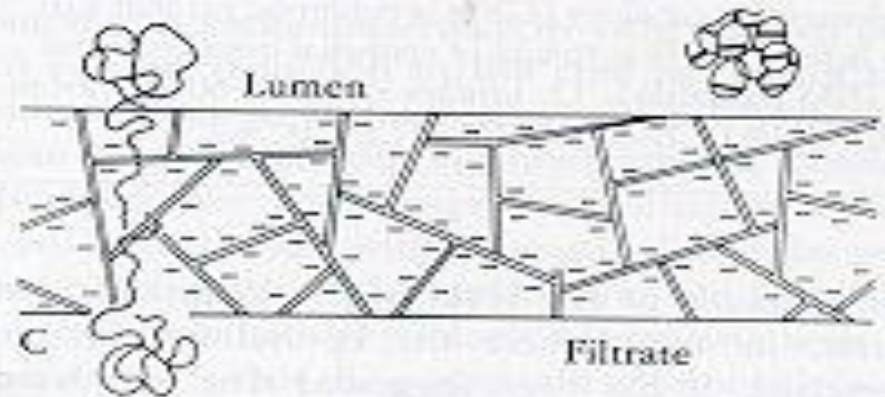
- Molekül büyüklüğü



- Elektrik yükü



- Moleküler yapısı



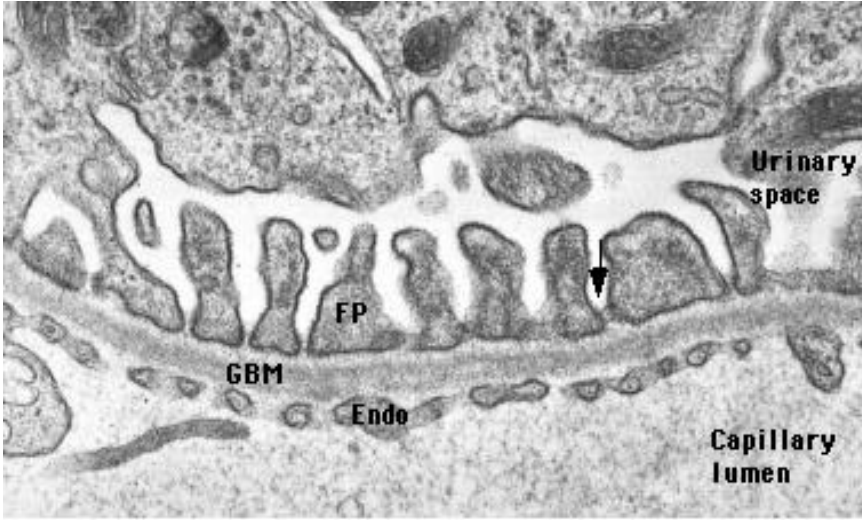
## HMW proteinler (Glomerüler)

- IgG : 160.000 Da
- IgM : 900.000 Da
- Alfa 2-makroglobülin : 725.000 Da
- **Albümin** : 67.000 Da
- Transferrin : 90.000 Da

Molekül ağırlığı (Da)	
Su	18
Sodyum	23
Potasyum	39
Üre <b>Aminoasitler</b>	60 <b>110</b>
Kreatinin	113
B12 vitamini	1335
İnülin	5 200

## LMW proteinler (Tübüler)

- Beta 2-mikroglobülin (12 Å) : 12.000 Da
- Alfa 1-mikroglobülin : 27.000 Da
- Retinol binding protein : 21.000 Da
- Lizozim : 15.000 Da
- İg hafif zincirleri 22.000 Da
- Miyogloblin : 16700 Da
- Hemogloblin : 16800 Da



## GLOMERÜLER KAPİLLER DUVARIN PROTEİNLERE GEÇİRGENLİĞİ

### BOYUT SEÇİCİLİĞİ



Endotelyal hücreler arasındaki pencereler (70-100 nm / 375-400 Å)

GBM' daki porlar (4 nm / 40-45 Å)

Slit diyafram

> 20 Å (~ 40.000 Da) oldukça sınırlanmış  
>42 Å (~ 70.000 Da) neredeyse imkansız  
(Albümin: 3.6 nm: 36 Å – 67.000 Da)

### YÜK SEÇİCİLİĞİ



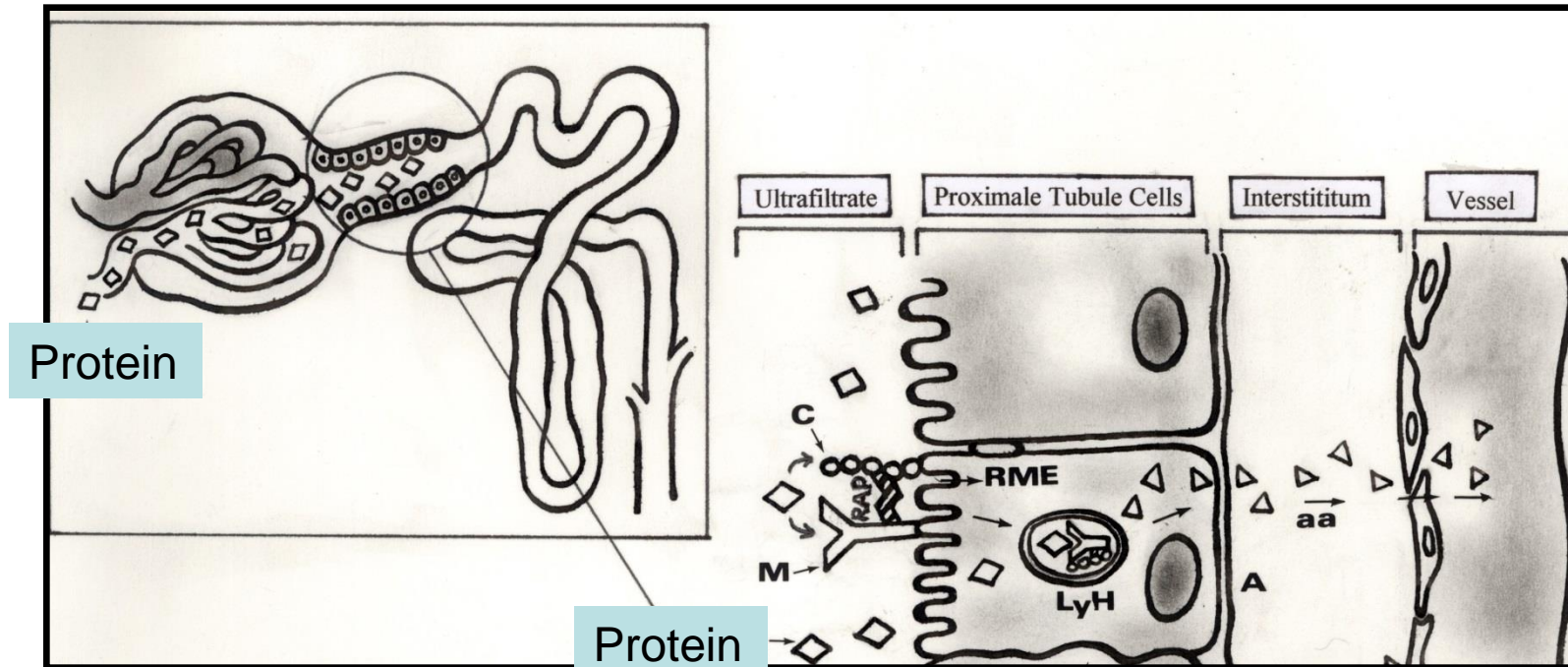
Glomerüler kapiller duvarın her 3 tabakası da negatif yüklüdür

GBM: Heparan sülfat proteoglikanlar,  
Kollajen IV, Laminin

Endotel: Sialoglikoproteinler

Anyonik plazma proteinlerinin (albümin)  
filtrasyonunun engellenmesi

# Ultrafiltrattaki proteinlerin reseptör aracılı endositozu - tübüler geri emilim



M: Megalin

C: Cubilin

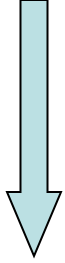
RAP: Receptor-Associated Protein

RME: Receptor-Mediated Endocytosis

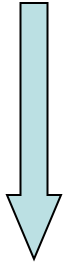
LyH: Lizozomal Hidroliz

aa: Aminoasit

7500 gr/gün  
Albumin



1-5 gr/gün  
Albumin  
(1-3 mg/dl)



10-30 mg/gün  
Albumin

Proteinden zengin KAN



Glomerüler ultrafiltrasyon  
125 ml/dk - 100 L/m<sup>2</sup> - 180 L/gün

Proteinden ve albuminden fakir ultrafiltrat (180 L)  
Düşük molek ağırlıklı protein (+), büyük molek ağırlıklı prt (-)



Tübüler geri emilim

Protein olmayan İDRAR (~1 Litre)

\*\* Albümin 67 000 Da ağırlığında, e- yüklü

\*\* Glomerüllerden filtre olur, tübüllerden geri emilimi olur.

# Proteinüri

- Artmış glomerüler kapiller duvar geçirgenliği ya da
- Azalmış tübüler geri emilimi sonucu gelişir
- Ayrıca; glomerüler kan akımındaki hemodinamik değişiklikler de proteinüriye neden olabilir (fonksiyonel proteinüri ??)

# İdrarda Protein Saptama Yöntemleri



The oedematous woman- Gerard Dou 1662 (Louvre Museum)

# İdrarda Protein Saptama Yöntemleri

## 1-Kolorimetrik yöntem

(dipstik; semikantitatif)

ilke: tetrabrom fenol'ün albümin ile temasında sarıdan yeşilin tonlarına kadar giden renk değişiklikleri olması

## 2-Turbidometrik yöntemler

(sülfosalisilik asit; semikantitatif)

ilke: asit pH' da protein presipitasyonu

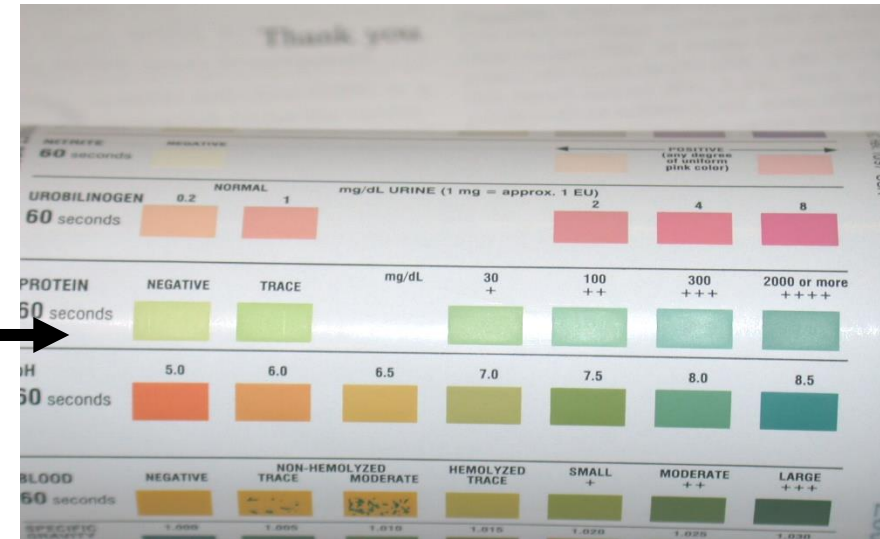


# Dipstik - Daldırma çubuğu yöntemi

- İndikatör olarak **Tetrabromophenol** kaplı (pH=3) bir absorban alan içerir
- İdrar protein konsantrasyonu arttıkça renk değişimi olur.
- **Albüminüriye** duyarlıdır
- Semikantitatif

## Değerlendirme

- Negatif : sarı renk
- Eser : 10-30 mg/dl
- + : 30-100 mg/dl
- ++ : 100-300 mg/dl
- +++ : 300-1000 mg/dl
- ++++ : > 1000 mg/dl



- Normal → Sarı renk
- Proteinüri → yeşilin tonları

# İdrar daldırma çubuğu

## False (+)

- yoğun idrar
- alkali idrar (pH>8)
- gross hematüri
- pyüri, bakteriüri
- idrar içinde dipstiğin çok bekletilmesi
- okumanın geciktirilmesi
- fenzopiridin ve klorheksidin gibi amonyum içeren antiseptikler

## False (-)

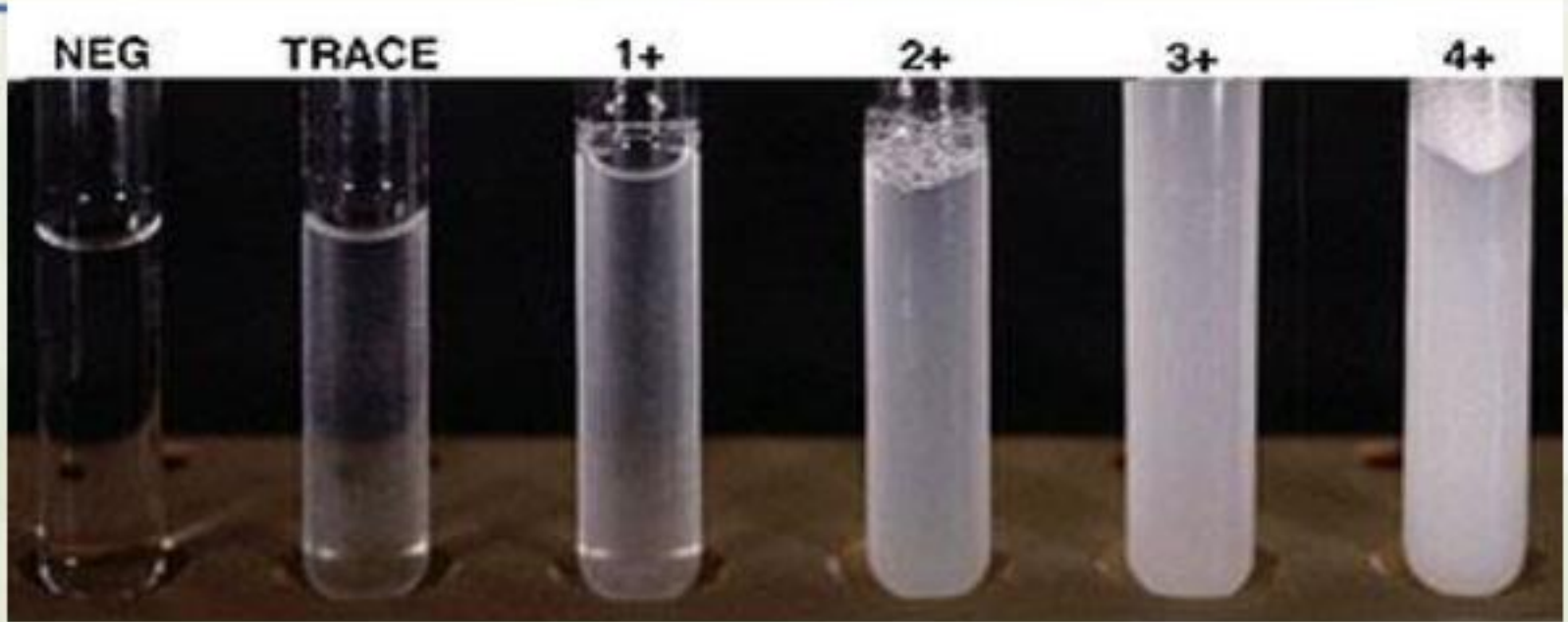
- Seyreltik idrar
- asit idrar (pH<4.5)
- non-albumin proteinüri
  - gamaglogülinler
  - Ig hafif zincir proteinüri (Bence-Jones proteinürisi)
  - Tübüler proteinüri

# Sülfosalisilik asit ile (turbidometrik)

- Proteinin sülfosalisilik asitle presipitasyonu esasına dayanan, semikantitatif bir yöntemdir
- **Çok duyarlıdır** ve 3-5 mg/dl protein bile saptanabilir
- **Üriner kaynaklı tüm proteinler için eşit derecede duyarlı,**
- 5 ml idrar içine 3 damla % 20' lik sülfosalisilik asit eklenir
  - Proteinüri varsa bulanıklık olur ve
  - Oluşan bulanıklık kolorimetrik olarak ölçülür.

# Sulfosalisilik asid yöntemi

5ml idrara 3 damla % 20'lik Sulfosalisilik asid damlatılır.



## Değerlendirme

- negatif : bulanıklık yok
- Eser : hafif bulanıklık (1-10 mg/dl)
- + : arkasından yazı okunabilen bulanıklık (15-30 mg/dl)
- ++ : presipitat oluşmadan beyaz bulutlanma (40-100 mg/dl)
- +++ : belirgin presipitatla yoğun beyaz bulutlanma (150-300 mg/dl)
- ++++ : çökelti oluşması (500 mg/dl)

# Sülfosalisilik asit

## False (+)

- yoğun idrar
- gross hematüri
- pyüri
- iyotlu kontrast madde
- penisilin
- sülfonamid
- sefalosporin
- talbutamid
- tolmetin

## False (-)

seyreltik idrar

# Kantitatif yöntemler

- Zamanlanmış idrar toplanması
- 24 saatlik idrarda protein
- 12 saatlik veya daha kısa sürede gece boyu idrarda protein
- Spot idrarda protein/kreatinin oranı

# 24 saatlik idrarda protein

- En iyi ve kesin yöntemdir

- İdrarla protein kaybı

- $\leq 4$  mg/m<sup>2</sup>/saat : normal
    - 4-40 mg/m<sup>2</sup>/saat : proteinüri  
( >150 mg/gün )
    - > 40 mg/m<sup>2</sup>/saat : masif proteinüri

- İdrarla albümin kaybı

- » < 30 mg/gün : normal
  - » 30 - 300 mg/gün : mikroalbüminüri
  - » > 300 mg/gün : klinik albüminüri (makroalbüminüri)

# Üriner protein/kreatinin oranı

- 24 saat idrar biriktirmenin zor olduğu durumlarda
- Spot idrarda protein kantitatif ölçüm amaçlı kullanılır
- "Sabah ilk spot idrar" çocuk ve adolesanlarda ortostatik proteinürinin yanıtıcı etkisinden kurtulmak için optimumdur.

## - Protein (mg/dl) / kreatinin (mg/dl) oranı (mg/mg)

- » 6 ay ↓ : > 0.8 ⇒ proteinüri
- » 6 ay - 2 yıl : > 0.5 ⇒ proteinüri
- » 2 yıl ↑ : < 0,2 ⇒ normal
- » 2 yıl ↑ : > 0,2 ⇒ proteinüri
- » Tüm yaşlar : > 2 ⇒ masif proteinüri

## - Albumin/Cr oranı (mg/mg):

- » < 0.03 ⇒ normal
- » 0.03 - 0.3 ⇒ mikroalbuminüri
- » > 0.3 ⇒ klinik mikroalbüminüri (makroalbüminüri)



# Proteinüri - Sınıflandırma



# Proteinüri - Sınıflandırma

- Geçici (fonksiyonel) proteinüri
- Ortostatik (fizyolojik) proteinüri
- Devamlı (persistan) proteinüri
  - **Glomerüler proteinüri**
  - Tübüler proteinüri
  - Taşma (overflow) proteinürisi

# Fonksiyonel (geçici) proteinüri

- %10 çocukta bir kez görülebilir.
- Nedeni tam bilinmemektedir; hemodinamik değişiklikler ??
- Glomerüler proteinüri
- Geçicidir
- Dipstickde sıklıkla 2+ ve altındadır
- Febril proteinüri ateş başlangıcıyla birlikte gelir, ateş geçse bile 10-14 gün sürer.
- Egzersiz ile ilişkili proteinüri egzersizin kesilmesinden sonraki 48 saat içinde azalır. *Albüminüri ve LMW* proteinüri birlikteliği vardır.

# Fonksiyonel proteinüri

- *Yüksek ateş*
- *Egzersiz*
- Dehidratasyon
- İdrar yolu enfeksiyonu
- Konjestif kalp yetersizliği
- Nöbet
- Gerginlik
- Soğuk hava
- Albümin infüzyonu
- Vazopresör ajanlar (ANG-II, Norepinefrin)
- İdiyopatik

# Ortostatik (postural) proteinüri

- Ayakta iken proteinüri olup yatar pozisyonda proteinüri olmamasıdır
- Fizyolojik proteinüri
- Persistan proteinürinin çocuk ve erginde en sık nedeni (% 60)
- 30 yaş sonrası genellikle kaybolur
- Asemptomatik
- Hematüri, hipoalbuminemi, ödem, htn yok, bft: n
- Hafif, glomerüler, *selektif* ve persistan proteinüri
- $<1 \text{ gm}/1.73 \text{ m}^2/\text{gün}$
- **Zamanlanmış idrar toplanması:** Gece idrarı normal, gündüz idrarında protein yüksek
- **Spot idrar protein/kreatinin örneği:** Sabah ilk idrar (kalkar kalkmaz) örneği, kalktıktan en az 1 saat sonraki (4-6 saat) idrar örneği ile karşılaştırılır, 1. örnekte proteinüri olmayıp 2. örnekte olması tanıyı destekler
- **İdrar daldırma çubuğu:** En ucuz ve basit yöntem, kantitatif değil

# Ortostatik Proteinüri

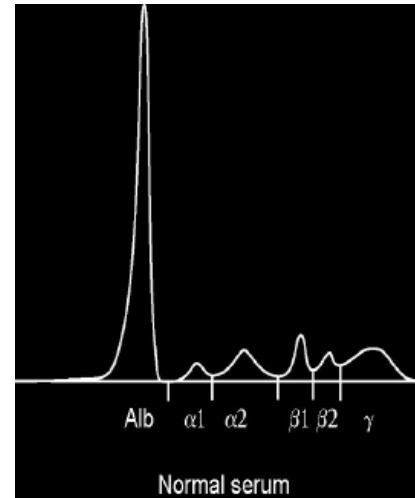
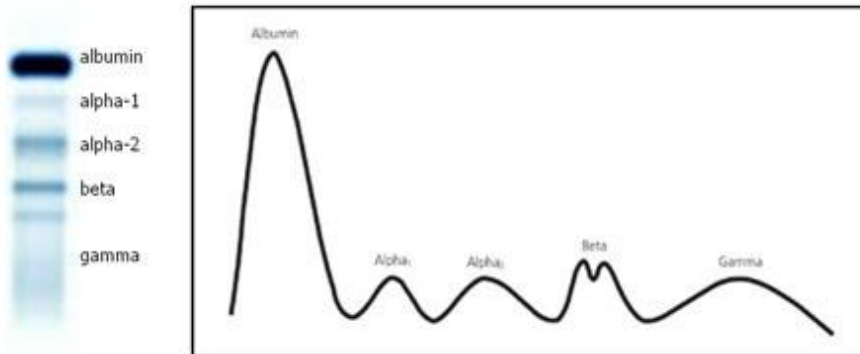
- Nedeni bilinmemektedir
- Normal varyant
- Ayakta kalmaya abartılı renal hemodinamik değişiklikler
- Parsiyel renal ven obstrüksiyonu
- Hafif glomerüler bozukluklar ??
- Dolaşan immün kompleksler ???

# Persistan proteinüri

- Persistan proteinüri: 1 haftadan uzun aralarla bakılan *en az 3* idrar örneğinde proteinüri saptanması
  - **Glomerüler proteinüri**
  - Tübüler proteinüri
  - Taşma (overflow) proteinürisi

# Glomerüler proteinüri

- Glomerül filtrasyon bariyerinin geçirgenliğinde artış
- *Albümin ve globülin* gibi makromoleküller
- İdrar albumin / total protein > 0.4 ise ağırlıklı olarak glomerüler proteinüri
- İdrar protein elektroforezi (İPE) - glomerüler proteinüri - albümin piki
- >30 gm/gün olabilir
- Dipstik testi ile saptanabilir



SPE ve İPE: albümin piki



# Glomerüler proteinüri

## • Persistan izole non-nefrotik proteinüri

- Asemptomatik (htn, ödem, kreatinin yüksekliği yok)
- Sistemik hastalıkların serolojik belirteçleri (ANA, anti dsDNA, ANCA: negatif, C3, C4 normal)
- Altta yatan glomerül hastalığına bağlı olabilir
- **GFR korunmuşsa biyopsi yapmanın yararı tartışmalı**
- 6-12 ayda bir tekrar değerlendirilebilir
- Proteinüri şiddeti artacak veya GFR azalacak olursa biyopsi yapılmalı

## • Persistan semptomatik non-nefrotik proteinüri

- Hipertansiyon
- Anormal idrar sedimenti
- Glomerüler filtrasyon hızında azalma

## • Nefrotik proteinüri

# Proteinürinin selektivitesi

Yük bariyerinde bozukluk

Albüminüri

SELEKTİF PROTEİNÜRİ

$<0.1$

Por bariyerinde bozukluk

Albüminüri + Globülinüri

NON-SELEKTİF PROTEİNÜRİ

$>0.2$

IgG/Transferrin Klirens Oranı

(idrar IgG / serum IgG X serum transferrin / idrar transferrin x100)

Tİ  
tutulum  
daha az

# Glomerüler proteinüri nedenleri

## Primer/idiopatik

MDH

FSGS

MPGN

Kongenital NS

Alport sendromu

Membranöz GN

IgA nefropati

Proliferatif GN

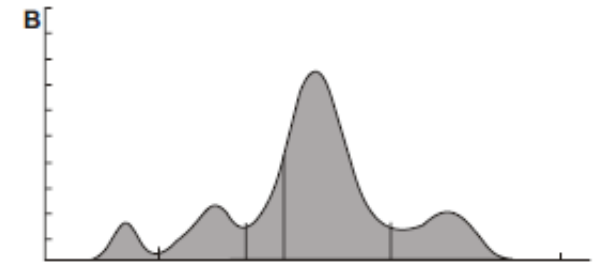
# Glomeruler Proteinüri Nedenleri

## Sekonder Nedenler

- 1-İnfeksiyonlar:** APSGN, diğer postinfeksiyöz GN'ler, şant nefriti, subakut bakteriel endokardit, hepatit B, sekonder sfiliz, malarya, AIDS
- 2-Multisistem Bozukluklar:** SLE, HSP, HÜS, Diabetes mellitus, amiloidoz; WG,PAN gibi vaskülitler,RA gibi kollagen doku hastalıkları
- 3-İlaçlar:** Penisilamin, NSAİ, kaptopril, altın tuzları, eroin, trimetodion, lityum...
- 4-Neoplazmlar:** Lösemi, lenfoma, karsinoma
- 5-Diğerleri:** Reflu nefropatisi, kronik renal transplant reddi, renal ven trombozu, orak hücreli anemi, renal arter stenozu, hipertansiyon

# Tübüler Proteinüri

- Tübulo-interstisyel hastalıklarda görülür
- Proksimal tübül zedelenmelerinde geri emilim kapasitesi azalır ve *LMW proteinler* idrarla atılır
- Ayrıca filtre edilen *albümin* tümüyle emilemez ve idrarla atılır
- Dipstick testi tübüler proteinüriyi saptayamaz
- İPE - tübüler proteinüri - alfa ve beta globülin pikleri



	%
ALBUMIN	5.3
ALFA 1	13.0
ALFA 2	10.1
BETA	55.9
GAMMA	15.6

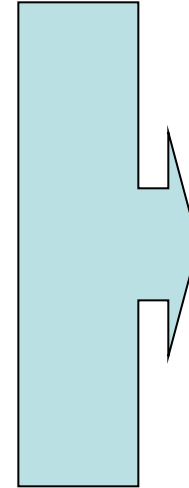
**İPE:** alfa ve beta globülin pikleri

# Tübüler Proteinüri

Genellikle 1gr/gün ↓

- Tübüler proteinüriyi göstermek için :

- $\beta_2$ -mikroglobulin,
- lizozim,
- retinol binding protein,
- $\alpha_1$ -mikroglobulin,
- Ig hafif zincirleri,
- albümin yıkım polipeptidler,
- aa
- Albumin



LMW protein

idrarda atılımına bakılır.

# Tübüler Proteinüri nedenleri

1-Kongenital/herediter

2-Edinsel

# Tübüler Proteinüri Nedenleri

## 1-Kongenital/herediter:

- ✓ *Fanconi send, Dent hastalığı, Lowe send, Bartter send, RTA, Sistinozis, okzalozis,*
- ✓ *meduller kistik hastalık, polikistik böbrek hastalığı, renal displazi,*
- ✓ *Wilson hastalığı, herediter fruktoz intoleransı,*
- ✓ *glikojen depo hastalıkları, galoktozemi*



# Tübüler Proteinüri Nedenleri

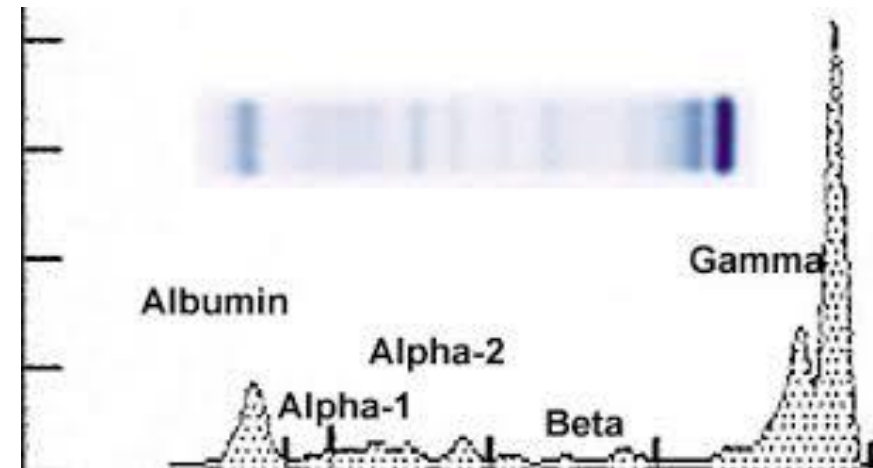
## 2-Edinsel nedenler:

- ✓ İnterstisyel nefrit,
- ✓ pyelonefrit,
- ✓ Akut tubuler nekroz,
- ✓ sarkoidoz,
- ✓ nefrokalsinozis, hiperkalsemi,
- ✓ gut, hipokalemi,
- ✓ İlaçlar (aminoglikozidler, metisilin, siklosporin, analjezikler, Li, sisplatin),
- ✓ obstruktif üropati...

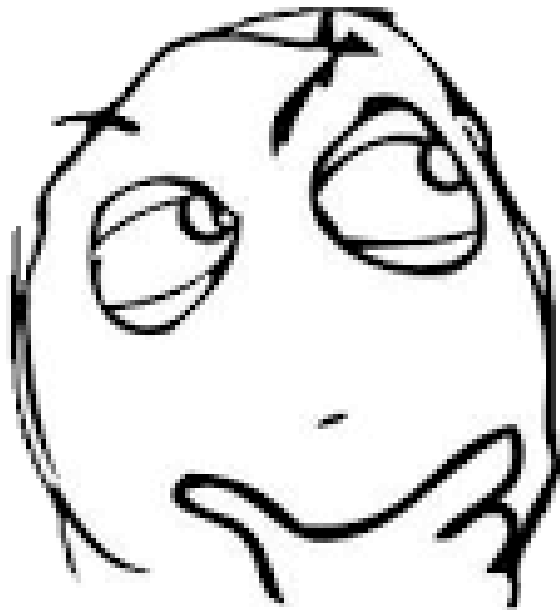
# Taşma (overflow) proteinürisi

- Aşırı miktarda oluşan LMW proteinlerin ultrafiltrata geçmesi
- Tübüller tümünü reabsorbe edemez
- Örnek:
  - Multiple myelomada hafif zincirler (Bence Jones proteinürisi)
  - Rabdomiyolizde myoglobulinüri
  - Masif hemoliz sonucu gelişen hemoglobinüri
  - Lösemilerde lizozimüri
  - Pankreatit sonucu idrara amilazın geçişi
  - DIC: artmış fibrin ürünleri
  - Sık albümin verilmesi

İPE: gama globülin piki



# Proteinüri - Değerlendirme



Algoritma??

# Proteinüri (+) olguda

İDRAR TETKİKLERİ		
DANSİTE	1.008	1.013
PH	7.0	5.5
LÖKOSİT ESTERAZ	500 Leu/ul	Negatif
MITRİT	Negatif	Negatif
PROTEİN	Negatif	25 mg/dl
GLÜKOZ	Normal	Normal
KETON	Negatif	Negatif
UROBİLİNOJEN	Normal	Normal
BİLİRUBİN	Negatif	Negatif
HEMOGLOBİN	10 Ery/ul	Negatif
MİKROSKOPİ	sait=3	Eritrosit<1 Lokosit=1 Yassi Epitel=2

## Yalancı pozitif mi ?

- Yoğun idrar,
- Alkali idrar,
- Kontaminasyon,
- Vajinal sekresyon / semen
- Pyüri / bakteriüri
- Vulvovaginit / üretrit / prostatit
- Menstrual kanamanın karışması
- Hematüri

## Geçici mi ?

*Yüksek ateş*  
*Egzersiz*  
Dehidratasyon  
İdrar yolu enfeksiyonu  
Konjestif kalp yetersizliği  
Nöbet  
Gerginlik  
Soğuk hava  
Albümin infüzyonu  
Vazopresör ajanlar  
İdiyopatik

**Ortostatik mi ?**  
(okul çağı çocuklar,  
<1 gr/1.73 m<sup>2</sup>/gün)

**Persistan mi ?**  
farklı zamanlarda  
≥1+,  
ileri inceleme gerekli

# 1. aşama

- *Yalancı pozitif nedenler* dışlanmalıdır.
- Renal kaynaklı proteinüri nedenleri dışındaki *geçici proteinüri nedenleri* gözden geçirilmelidir.

## 2. aşama: Üriner sistem hastalıklarının diğer delillerinin öykü, FM ve laboratuvar bulguları ile belirlenmesi

- **Öykü**
  - Önceleri olan ödem
  - İdrar renginde ve miktarında değişiklik
  - Ateş, döküntü, eklem ağrısı, pulmoner semptomlar
  - İlaç alımı, toksin maruziyeti
  - Sağırlık
  - Ailede böbrek hastalığı
- **Fizik muayene**
  - Kan basıncı
  - Ödem
  - Döküntü
  - Eklem bulguları
- **Laboratuvar**
  - Uprotein
  - İdrar kültürü
  - Hemogram, üre, Scr,
  - Albümin, lipidler
  - ASO, kompleman
  - ANA, anti dsDNA



### 3. aşama: Hastalarda proteinürinin varlığı ve sınıflandırılması

1 hafta içinde dipstik testi ile proteinüriye tekrar bakılması, eğer pozitif ise gün içinde farklı zamanlarda (ilk sabah idrarı ve gün içinde alınan ikinci idrar örneği) proteinüri araştırılması ( **dipstik** veya **spot idrarda protein / kreatinin oranı** ile )

- **Geçici proteinüri**, (+, -)(sabah -, akşam -) klinik önem yok
- **Ortostatik proteinüri**, (sabah -, akşam +), izlem
- **Persistan proteinüri**, (sabah +, akşam +), ileri inceleme

## 4. aşama: İzole persistan proteinürisi veya proteinüri + böbrek hastalığının ek delili olan hastaların ileri incelenmesi

- Proteinürinin kantitatif değerlendirilmesi (24 saatlik idrar ??)
- 24 saatlik idrarda veya spot idrar örneğinde *glomerüler ve tübüler proteinüri* ayrımının yapılması  
(mikroalbümin,  $\beta$ 2-mikroglobulin,  $\alpha$ 1-mikroglobulin)
- İdrarda protein elektroforezi
- Albümin, lipidler
- Kompleman, ASO
- ANA, anti dsDNA
- Renal USG (polikistik böbrek hastalığı, renal displazi ...)
- Renal doppler USG (ortostatik proteinüri varsa)
- VCUG  $\Rightarrow$  VUR ?
- DMSA  $\Rightarrow$  Renal parenkimal skar



# 5. aşama: seçilmiş olgulara renal biyopsi

- Bütün hastalara renal biyopsi gerekmez,

## Renal Biyopsi Endikasyonları

- Steroide dirençli NS
- Hipokomplementemi veya ANA/anti dsDNA pozitifliği ile birlikte olan NS veya persistan proteinüri
- Persistan hematüri, hipertansiyon veya böbrek yetmezliği ile birlikte olan NS veya persistan proteinüri
- Sistemik hastalık bulgusu (döküntü, artrit gibi)
- Ailede böbrek hastalığı öyküsü olması
- On yaşından büyük 1 yaşından küçük tüm NS'lar ??
- Proteinüride düzenli şekilde artış olması
  - Up:  $>500$  mg/m<sup>2</sup>/gün veya spot idrarda protein/kreatinin  $>0.5$
  - Uma:  $>300$  mg gün

problem

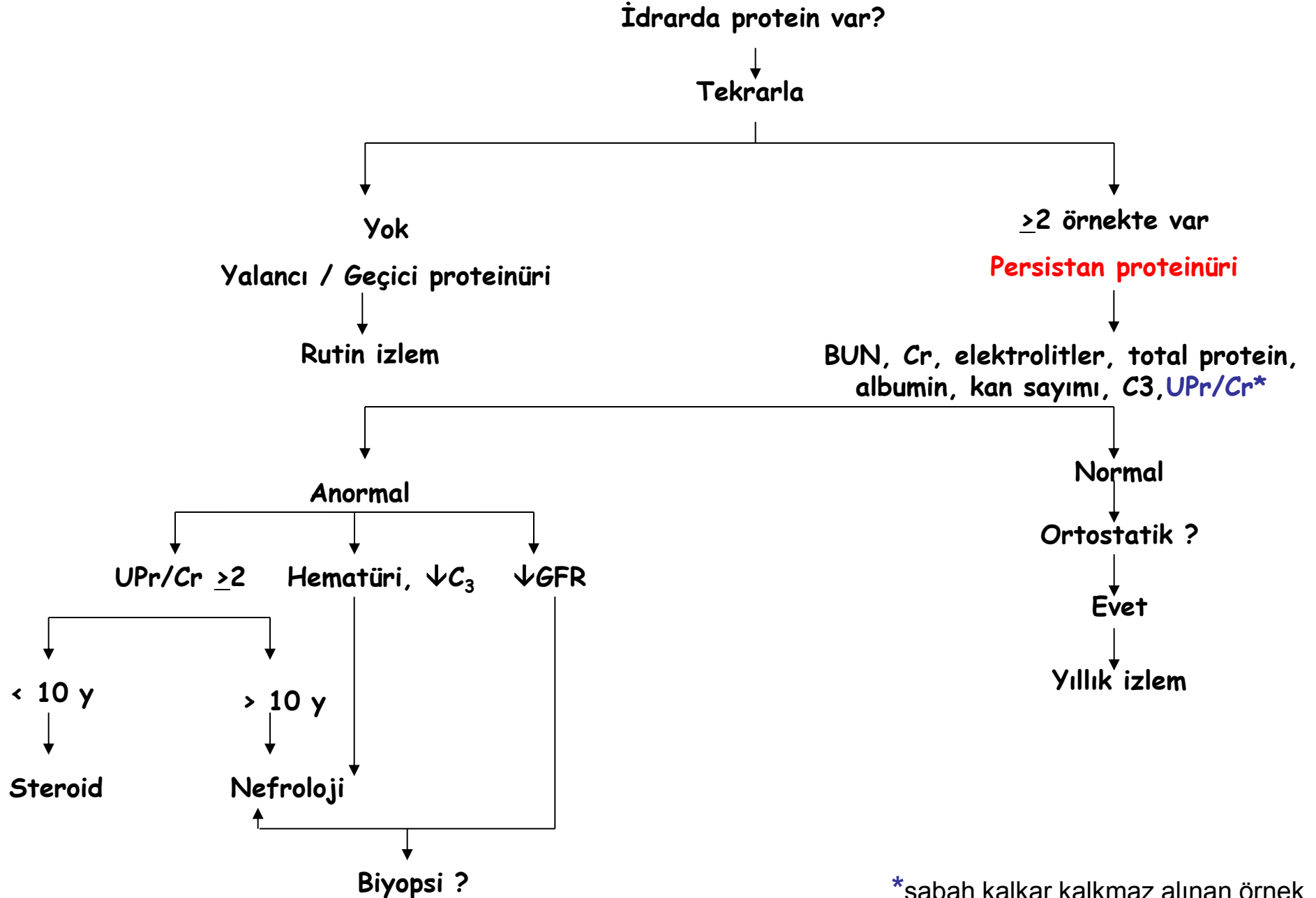
aile

Renal biyopsi

Sorumlu hekim

- Öykü (yaş)
- Renal fonksiyonda bozulma
- steroide yanıtız massif proteinüri,
- hipokomplementemi,
- hipertansiyon
- anormal idrar sediment bulgusu
- Ailede renal hastalık öyküsü, Kol Dok hast şüphe

# Şekil: Proteinürük çocuğun değerlendirilmesi



\*sabah kalkar kalkmaz alınan örnek

# Persistan proteinüri

## Ortostatik olmayan proteinüri

### Ortostatik proteinüri testi

Pozitif ise

İleri tetkike gerek yok  
6 ay - yıllık izlem

### Glomerüler proteinüri

Kantitatif protein miktarı  
Serum albumin

Belirgin proteinüri  
( $>1 \text{ g}/1.73\text{m}^2/\text{gün}$ )  
Nefrotik sendrom  
Hipertansiyon  
Böbrek yetmezliği

Glomerülonefrit ve  
Nefrotik sendrom için  
İleri tetkik

Böbrek biyopsisi  
secilmis hastalarda

### Tübüler proteinüri

TI hastalık ??

Non-nefrotik proteinüri  
Bft normal  
Hipertansiyon yok  
İdrar sedimenti normal

Proteinüri artarsa,  
Up  $>500 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$   
böbrek biyopsisi

**OLGU**



**ÖRNEKLERİ**

**A.K. 13 yaşında, erkek olgu**

**Şikayeti:** Ateş yüksekliği

**Hikaye:** Boğaz ağrısı, öksürük, kusma yok, burun akıntısı var.  
**Ateş 39 °C'** ye kadar çıkmış. İdrar renk değişikliği, dizüri, pollaküri yok

**FM:** Farenks ve tonsiller hiperemik, bunun dışında sistem muayeneleri doğal

**Lab:** TIT ve hemogram isteniyor  
Hemogram normal sınırlarda,  
TIT' de **protein (++)** saptanınca aynı gün hastanemize sevk ediliyor.

- Hasta bize geldiğinde subfebril ateşleri vardı.
  - FM: ÜSYE (+), TA: 100/60 mmHg, büyüme normal, ödem yok
  - Ailede renal hastalık öyküsü yok
  - **Tekrarlanan TİT (24 saat sonra) Proteinüri (++)**, dansite: 1020, pH: 6.5
  - idrar mikroskopisinde 1-2 eritrosit, 2-3 lökosit vardı, silendir görülmedi.
- 
- **Olgu 5 gün sonra kontrole geldi, son 3 gündür afebril**
  - **FM: doğal, TİT de proteinüri: eser**
- 
- **Protein/kreatinin oranı: 0.1**
  - **24-saatlik Uprrt: 126 mg/gün**

# TANI

- *Geçici*
- *Fonksiyonel*
- *Renal hastalıkla ilgisiz, nonpatolojik*
- **Ateşe bağlı (febril) proteinüri**



## R. Y. 12 yaşında, kız olgu

**Şikayet:** İdrar tahlilinde protein saptanması

**Hikaye:** Herhangi bir şikayeti olmayan hastanın havuz öncesi istenen tetkiklerinde proteinürisi saptanmış

**TİT'de 100 mg/dl protein** mevcut.

Özgeçmişinde özellik yok. Ailede renal hastalık, taş yok

**FM:** TA 110/60 mmHg, sistem muayeneleri doğal, ödem yok, büyümesi normal

**Lab:** BUN 17 mg/dL, Cr 0.5 mg/dL, Albumin 4.1 g/dL  
Kolesterol 139 mg/dL, Trigliserit 69 mg/dL  
C3 107 mg/dL, C4 14.8 mg/dL, ANA: normal  
TİT: protein 100 mg/dl, idrar mikroskopisi normal

## Laboratuvar:

-24 saatlik Uprt 1.1 gr /gün

*7 gün sonra*

-24 saatlik Uprt 1.3 gr /gün,

- $\beta_2$ -mikroglobulin 0.1 mg/gün (n: 0-0.16 mg/g)

-Renal USG normal.

1.Gece idrar (12 saat)	16 mg
1.Gündüz idrar (12 saat)	200 mg
2.Gece idrar (12 saat)	17 mg
2.Gündüz idrar (12 saat)	955 mg
3.Gece idrar (12 saat)	32 mg
3.Gündüz idrar (12 saat)	412 mg

**TANI: Ortostatik proteinüri**

- **3 ay sonra kontrol**
- **KARAR: Proteinüri kaybolana kadar izlem**

## K. Z. 14 yaşında, erkek olgu

**Şikayet:** Sol yan ağrısı

**Hikaye:** Yaklaşık 3-4 yıldır aralıklı sol yan ağrısı olan hastanın 2 yıl öncesinde bir kez makroskopik hematürisi olmuş.

Şikayetleri özellikle egzersizle artıyor

TİT'de (++) protein, (+) RBC mevcut.

Özgeçmişinde özellik yok.

**FM:** TA 115/70 mmHg, sistem muayeneleri doğal, ödem yok

**Lab:** Bft, albümin, lipidler, C3, C4: normal, ANA: negatif

TİT: protein 100 mg/dl, (+) RBC

idrar mikroskopisi çoğunluğu morfik 15-20 RBC

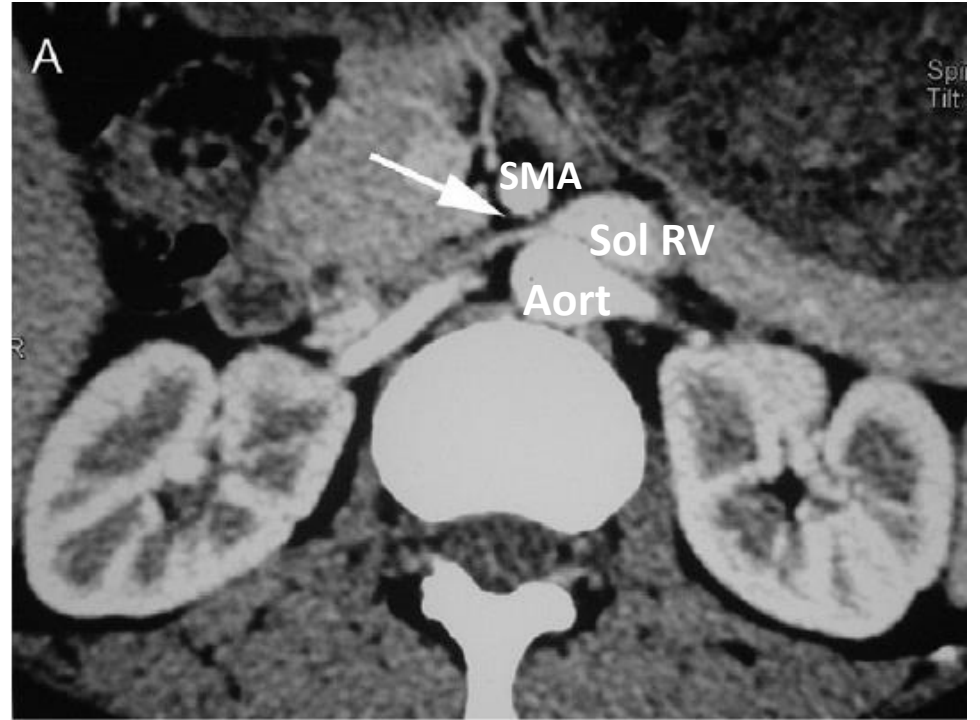
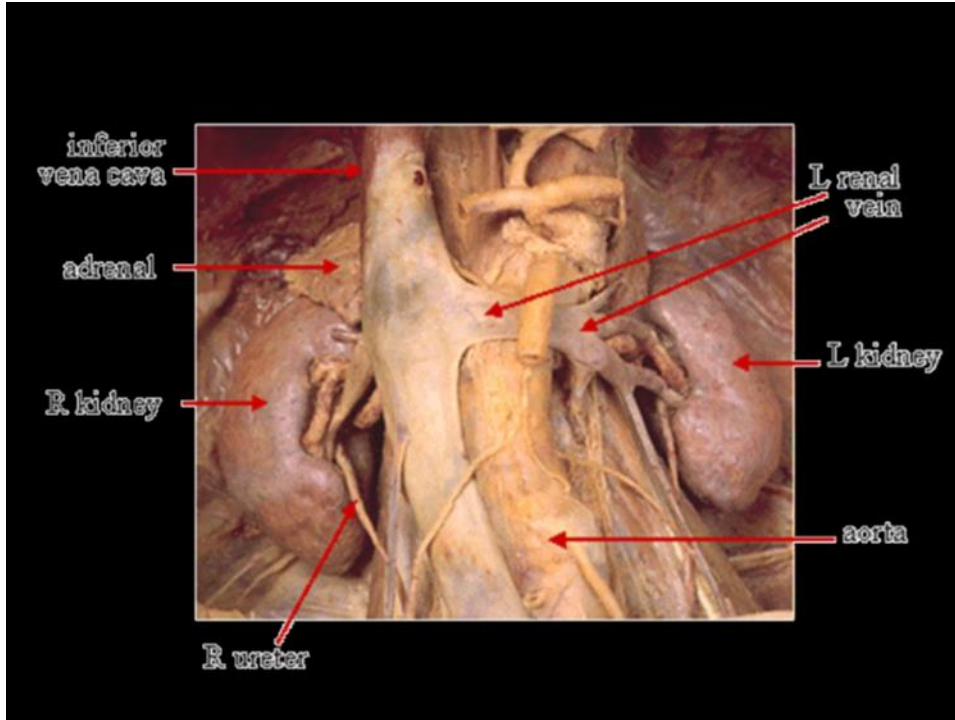
Uprotein gece: 12 mg/10 saat,  
gündüz: 420 mg/13 saat



**ORTOSTATİK  
PROTEİNÜRİ**

# Tanı: NUTCRACKER SENDROMU

- Dopler USG: sol renal vende RI artmış



**Resim.** BT Anjiografi: Sol renal venin SMA ve aort arasında sıkışması

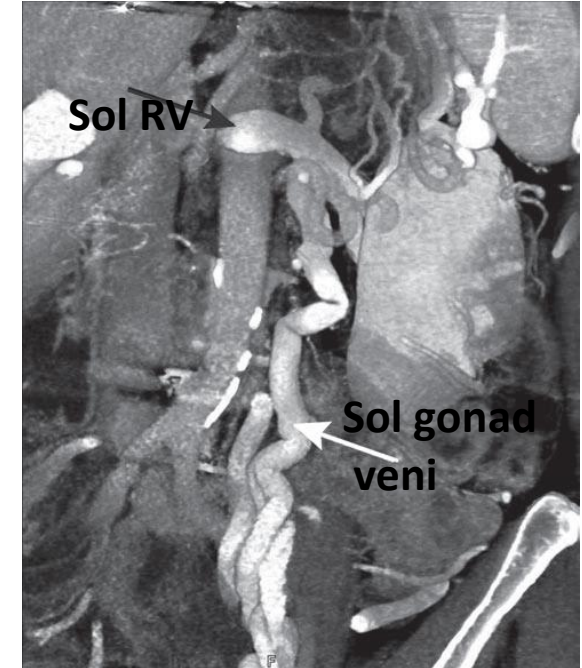
# NUTCRACKER SENDROMU

## BULGULAR

- Çocuklarda genellikle asemptomatik
- Egzersizle artan mikroskobik/makroskobik hematüri
- Sol yan ağrısı
- Varikozel
- **Ortostatik proteinüri**
- Pelvik konjesyon ( dismenore, dizüri, disparoni)

## TANI

- Doppler USG
- BT anjiyografi
- MR anjiyografi



**Resim.** BT Anjiyografi: Dilate sol gonadal ven

**B. N. Ç. 5,5 yaşında, kız olgu**

**Şikayet:** Kabızlık ve karın ağrısı

**Hikaye:** Bu şikayetle doktora gidiyor. İki günde bir sert gaita yapmakta, rutin amaçlı yapılan **TİT'de protein 300 mg/dl** olarak saptanıyor, Tekrarında 500 mg/dl olunca hastanemize sevk ediliyor

**FM:** TA 100/60 mmHg, sistem muayeneleri doğal **pretibial (+) ödem** var.

Önceden tanımlanan bir renal sorunu yok,  
**20 gün kadar önce geçirilmiş viral bir ÜSYE** tanımlanıyor  
ailevi böbrek hastalığı yok, 2 adet sağlıklı kardeşi var

## Laboratuvar:

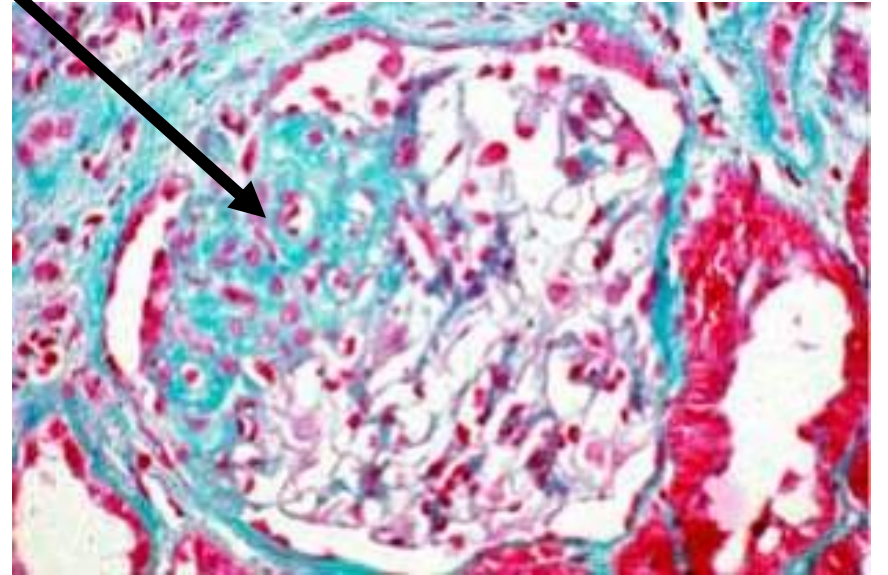
- BUN: 15.4 mg/dL, Cr: 0.8 mg/dL
- T.protein: 5.5 g/dL, **Albumin: 2.6 g/dL**
- **Kolesterol: 342 mg/dL**, Trigliserit: 151 mg/dL
- C3: 158 mg/dl, C4: 21.8 mg/dl
- Renal US: normal
- **TİT:** protein 500 mg/dl, 8-9 lökosit, 8-10 eritrosit
- **Protein/kreatini oranı: 8.2**
- **24 saatlik Uppt: 4.1 ve 3.9 gr/gün , 244mg/m<sup>2</sup>/s**



# Hastanın bulguları

- 5.5 yaş kız olgu
- Minimal ödem, normotansif
- Massif proteinüri,
- Mikroskopik hematüri,
- Hiperlipidemi ve hipoalbuminemi
- Hipokomplementemi yok
  
- TANI: Nefrotik Sendrom

- **Tedavi:** 6 hafta standart oral steroid tedavisi aldı.  
3.6 gr/ gün proteinüri devam etti (steroid dirençli nefrotik sendrom)
- Renal biyopsi yapıldı ve
- **Fokal segmental glomeruloskleroz** tanısı kondu.



## *H. B. 9,5 yaşında, kız olgu*

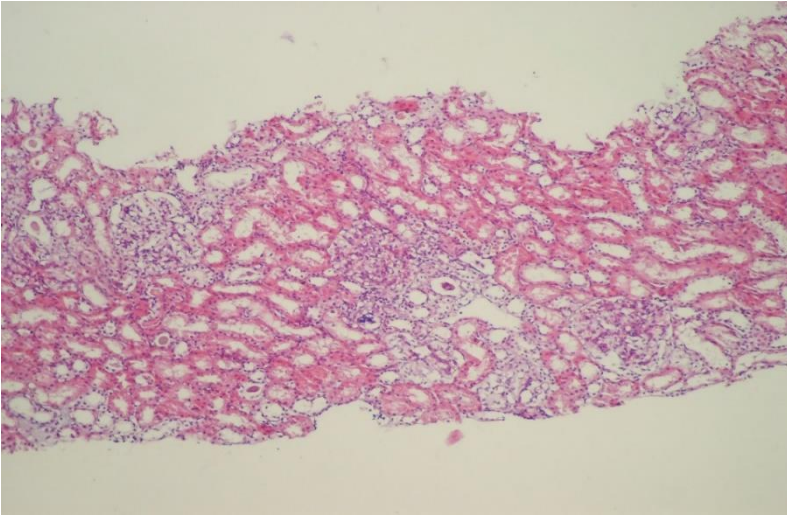
**Şikayet:** İdrara az çıkma, gözlerde şişlik,

**Hikaye:** Bu şikayetler son 2 aydır zaman zaman azalıp artıyor  
Başvurudan 1 hafta önce yeni ÜSYE öyküsü var

**FM:** Yüzde bifüssir ödem,  
Ekstremitelerde pretibial ++/ +++ gode bırakan ödem

**Lab:** BUN: 21 mg/dL, Cr: 0.8 mg/dL  
T.prt: 3.65 g/dL, Alb: 2.2 g/dL  
Kol: 487 mg/dL, TG: 314 mg/dL  
C3, C4 normal  
24 saatlik Uprt: 5.4 g/gün , 225mg/m<sup>2</sup>/s

- **Tedavi:** oral steroid tedavisine yanıt verdi.
- Son 1 yıldır relaps olmaksızın izleniyor
- **Tanı: İdiopatik NS**
  - minimal değişiklikler gösteren NS



**Resim.** Glomerüllerde hafif mezangial artış (HE, 40x)



**Resim.** Pretibiyal gode bırakan (+++) ödem

## D.B. 8 yaşında, kız olgu

**Şikayet:** Ateş, gözlerde ve ayaklarda şişlik, idrar renginde koyulaşma

**Hikaye:** Yaklaşık 2 hafta önce ateş, öksürük ve boğaz ağrısı şikayeti olan hastaya ÜSYE tedavisi verilmiş. Son 3 gündür göz çevresi ve ayaklarda şişlik, çay rengi idrar yapma yakınmaları var.

**FM:** TA: 155/100 mmHg, Yüzde bifüssir ödem, pretibial ++ gode bırakan ödem

# Laboratuvar

- BUN: 60 mg/dL,
- **Kre:** 1.7 mg/dL
- T.prt: 4.8 g/dL,
- **Alb:** 2.6 g/dL
- **C3:** 40 mg/dl (90-180)
- C4: normal
- **24-h Uprt:** 52 mg/m<sup>2</sup>/saat
- Lipidler: normal
- **ASO:** 917 IU/ml
- **Anti-dnase B:** 516 IU/ml

- **TIT:**

- pH: 6
- Dansite: 1020
- Kan: +++
- Lökosit: -
- Protein: +++
- Glukoz: -
- Sediment: Her alanda silme dismorfik RBCs



# Hastanın bulguları

- Makroskopik hematüri,
- Azotemi
- Hipokomplementemi
- Hipertansiyon
- Enfeksiyon öyküsü
- ASO ve Anti-DNase B yüksek
- Masif proteinüri, hipoalbüminemi, ödem
  
- **TANI: Nefritik Sendrom**
  - Akut Postenfeksiyöz Glomerülonefrit
    - Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrit (APSGN)

## *A.B. 12 yaş, kız olgu*

**Şikayeti:** 5 yıl önce karın ağrısı esnasında bakılan idrar tetkikinde proteinüri saptanmış

**Soygeçmiş:** Özellik yok

**FM:** normal

**Lab (2011):** **TİT:** protein (++)

• Uprotein: 15 mg/m<sup>2</sup>/saat  
(non-ortostotik, glomerüler)

• Bft, albümin, lipidler, C3, C4: n

• ANA, anti DNA (-)

## *K.T. 11 yaş, erkek olgu*

**Şikayeti:** Ailede yaygın böbrek hastalığı (KBH, SDBY, exitus) olması nedeniyle başvurdu

**Soygeçmiş:** Baba tarafında yaygın KBH öyküsü

**FM:** normal

**Lab (2014):** **TİT:** protein (++)

• Uprotein: 21 mg/m<sup>2</sup>/saat  
(non-ortostotik, glomerüler)

• Bft, albümin, lipidler, C3, C4: n

• ANA, anti DNA (-)



## A.B. 12 yaş, kız olgu

Lab (2016): TIT: protein (++)

- Uprotein: 27 mg/m<sup>2</sup>/saat
- Bft, albümin, lipidler: n
- 2011 ve 2016 yılında 2 kez böbrek biyopsisi yapıldı

Böbrek bx: **Özgün olmayan bulgular**

## K.T. 11 yaş, erkek olgu

Lab (2016): TIT: protein (+++)

- Uprotein: 34 mg/m<sup>2</sup>/saat
- Bft, albümin, lipidler: n
- 2014 yılında böbrek biyopsisi yapıldı

Böbrek bx: **Alport Sendromu**

**Persistan izole non-nefrotik proteinüri**

*16 yaşında, erkek olgu*

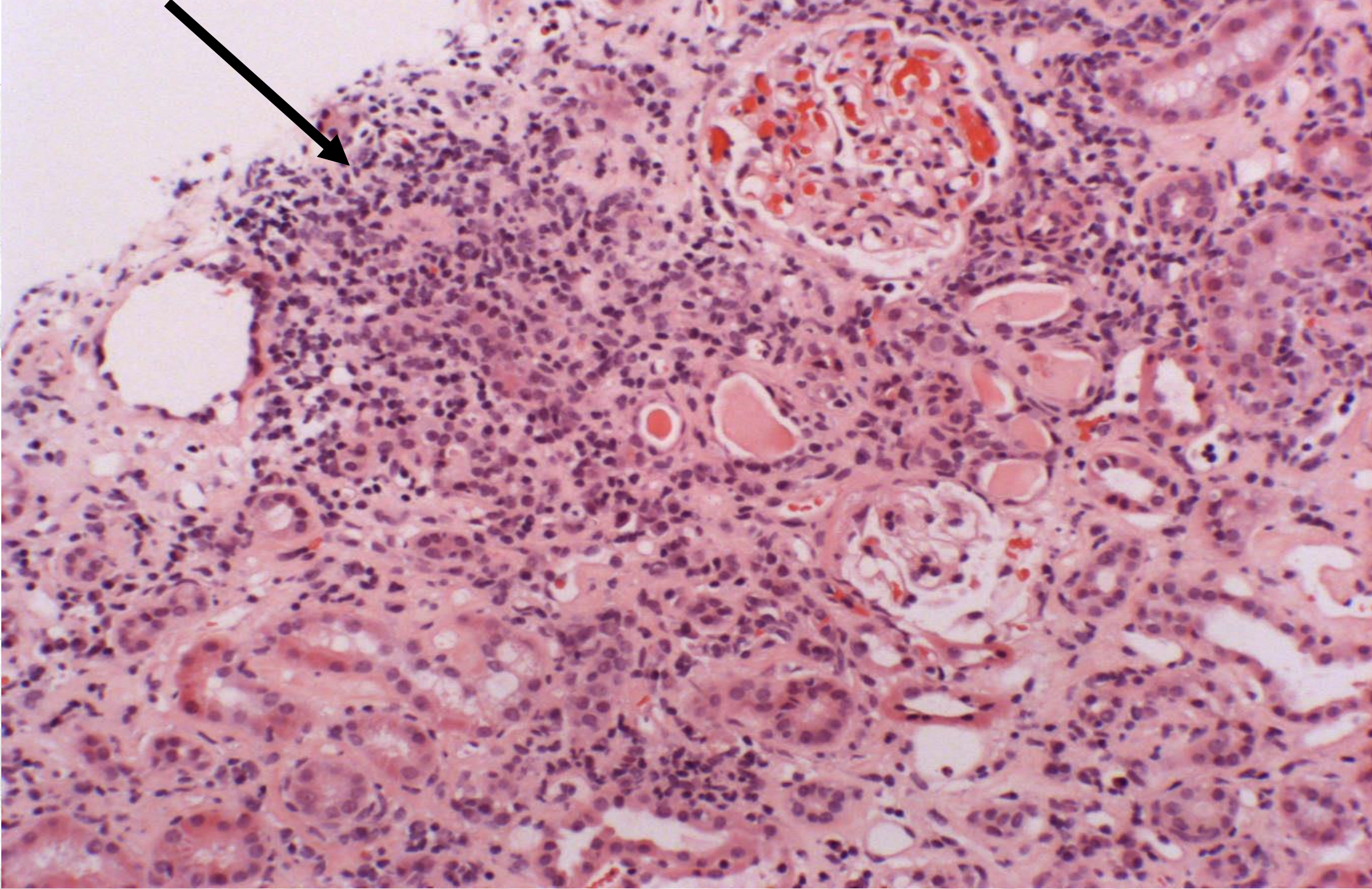
**Şikayet:** Halsizlik, iştahsızlık, solukluk

**Hikaye:** 1 yıldır halsizlik şikayeti olan olguda, 3 ay önce anemi saptanmış. Son iki ayda 5 kg kilo kaybı var, arada eklem ağrıları oluyor.

**Fizik muayene:** TA, Nabız normal, Soluk görünümde, halsiz, LAP, Organomegali yok, Artrit yok, Göz muayenesinde **bilateral anterior uveit** saptanıyor.

## Laboratuvar

- Eozinofili, anemi, trombositoz, IgG, IgE düzeylerinde ve akut faz reaktanlarında yükselme saptandı.
- **BUN:** 39 mg/dL, Cr: 1.9 mg/dL
- **TİT:** protein (++) , steril piyüri, glukozüri, eritrosit yok
- **Protein/kreatinin:** 1.6 mg/mg
- **24 saatlik U protein:** 1.1 g/gün (MA: 270 mg/gün, %25)
- **U $\beta$ -2 mikroglobulin:** 12.800 ng/ml (120 mg/L) (n: 0.02-0.25 mg/L)  $\uparrow \uparrow \uparrow$   
» **TÜBÜLER PROTEİNÜRİ**
- Tüm otoantikörler, coombs testleri, viral seroloji ve kompleman düzeyleri normal bulundu.



## Hastanın bulguları

- Tübüler proteinüri
- Anteriör üveit
- Tübülointertisyel nefrit
- Konstitüsyonel semptomlar,

**TANI: TINU sendromu**

# B.H.K. 1 yaş, erkek olgu

**şikayet:** Böbrek taşı hastası

**Hikaye:** 6 aylıkken geçirdiği İYE sonrasında yapılan USG' de her iki böbrekte taş saptanmış

**Soygeçmiş:** Anne: böbrek taşı, dayı: KBH nedeniyle exitus

**Laboratuvar:**

- **BUN:** 12 mg/dl, Kr: 0.54 mg/dl, Ca: 10.2 mg/dl, P: 4.2 mg/dl
- **TİT:** protein (++)
- **U kalsiyum:** 7.3 mg/kg/gün
- **U protein/kreatinin:** 7.9 mg/mg
- **U  $\beta$ -2 mikroglobulin/kreatinin:** 5744 mcg/g (n:132 mcg/g)  
» **TÜBÜLER PROTEİNÜRİ**
- **İdrar aa kromatografi:** yaygın aminoasidüri
- **TRP:** %41

## Hastanın bulguları

- Böbrek taşı
- Hiperkalsiüri
- LMW proteinüri
- Aminoasidüri
- Pozitif aile öyküsü

**Genetik inceleme:** **CLCN5** geninde mutasyon

**Tanı:** **Dent hastalığı**

## *M.G. 5 yaş, erkek olgu*

**Şikayet:** Bilinen FMF hastası

**Hikaye:** 3 aydır FMF tanılı, Kolşisin 2x1 tb kullanıyor, atak tarifliyor ve kolşisinden fayda görüyor

**Soygeçmiş:** Anne tarafında yaygın FMF öyküsü

**Laboratuvar:**

- **TİT:** Normal, protein (-)
- **U protein:** 1578 mg/gün (85 mg/m<sup>2</sup>/saat),  
MA: 2 mg/gün (n),  $\beta$ -2 mikroglobulin: (n)
- **Genetik inceleme:** M694V / M694V
- **Böbrek biyopsisi:** amiloid (-)



- Annesi 24 saatlik idrar toplama esnasında bekleyen idrarda koyulaşma farkediyor
- İdrarda organik asit analizi:
  - *İleri düzeyde HOMOGENTİZİK ASİT atılımı*
- Alkoptonüri ile uyumlu
- FMF - Alkoptonüri birlikteliği
- Masif proteinüri ??



A

B

# Yanlış (+) proteinüri

Letters to the Editor

## False proteinuria in patients with alkaptonuria

Sirs,

Alkaptonuria (AKU) is a rare autosomal recessive disorder characterised by the inability to metabolise homogentisic acid (HGA). In the absence of HGA oxidase, HGA is rapidly oxidised to benzoquinone acetic acid, which polymerises to a melanin-like pigment and deposits in connective tissue. Musculoskeletal involvement (ochronosis) is the most serious complication of this condition (1-3). Affected individuals excrete HGA in

test were within normal limits. However, 3 g/l of protein were detected in the 24-hour urine sample using the benzethonium chloride method. On the basis of these conflicting results, a urine electrophoresis assay was performed and revealed that, in line with the dipstick test, proteins were absent. Renal ultrasonography did not show either parenchymal abnormalities or kidney stones. Similar results were recorded in another two ochronotic patients, who had 2.8 and 3.5g/l of protein respectively in their 24-hour urine as measured by the benzethonium chloride method, but no protein according to the dipstick test or electrophore-

E. SELVI<sup>1</sup>, MD  
E. GARCIA-GONZALEZ<sup>1</sup>, MD  
R. MAGGIO<sup>1</sup>, MD  
S. LORENZINI<sup>1</sup> BSc  
A. SANTUCCI<sup>2</sup>, Professor  
M. GALEAZZI<sup>1</sup>, Professor

<sup>1</sup>Department of Clinical Medicine and Immunological Sciences, Rheumatology Unit, University of Siena, Siena, Italy;  
<sup>2</sup>Department of Molecular Medicine, University of Siena, Siena, Italy.

Please address correspondence and reprints requests to: Dr Enrico Selvi, Policlinico Le Scotte, viale Bracci 1, 53100 Siena, Italy.  
E-mail: enrico.selvi@gmail.com

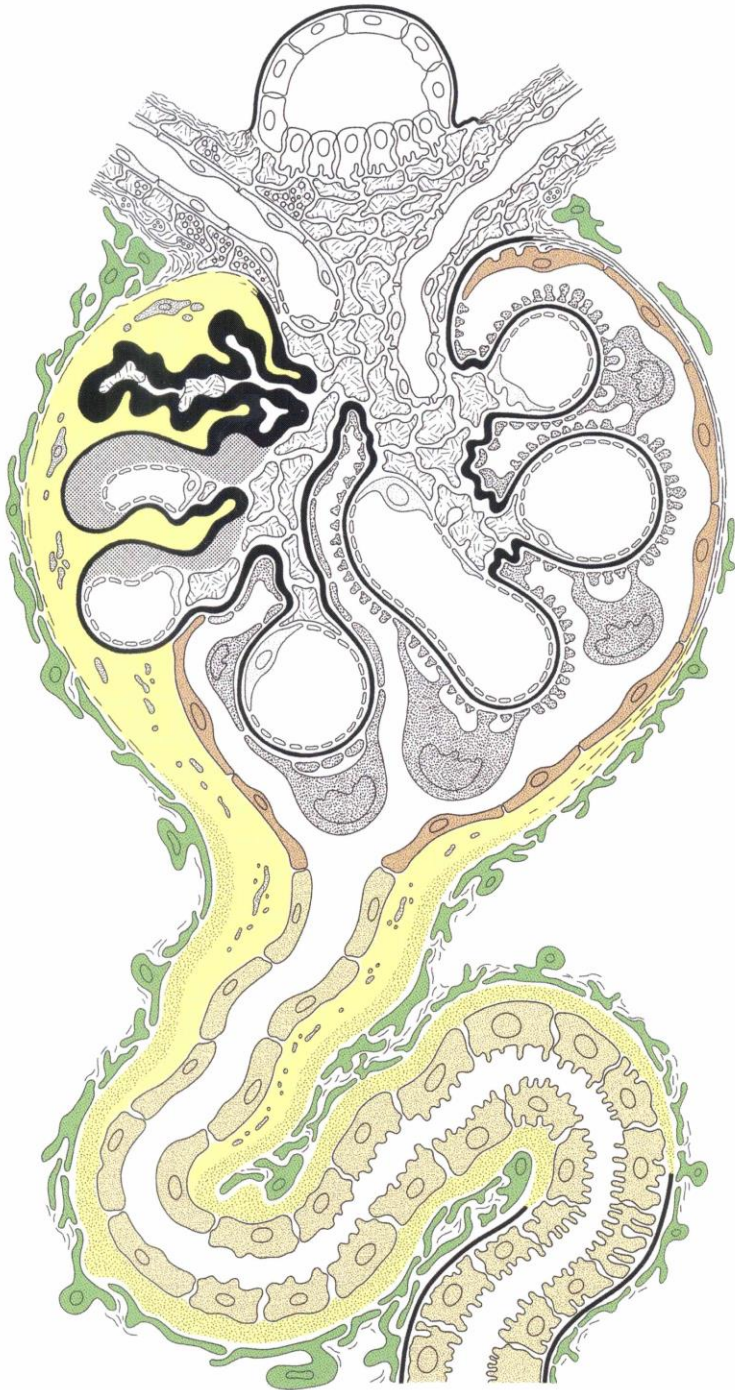
Competing interests: none declared.

Selvi E, et al. False proteinuria in patients with alkaptonuria. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(4):591.

HGA benzethonium chlorid ile reaksiyona girerek yanlış (+) proteinüriye sebep oluyor

# Proteinüri-sonuç

- Proteinüri çocuklarda sık karşılaşılan bir durumdur,
- Çok farklı sebepleri vardır
- Çoğu olguda ayrıntılı değerlendirme gerekmez,
- Geçici, patolojik olmayan çok sayıda nedeni vardır,
- Fakat, bazen progressif bir renal hastalığın ilk işareti olabilir,
- Anlamli proteinüriler çoğu defa persistan olur,
- Proteinürik hastayı değerlendirmede
  - Öykü, izlem
  - Renal fonksiyonlar
  - İdrar mikroskopisi önemlidir.



TEŞEKKÜR EDERİM