

Evaluation of intravascular fluid volume and treatment effectiveness in children with edematous nephrotic syndrome

Özlem Sarısoy,¹ Zelal Ekinci²

¹Department of Pediatric Cardiology, Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye

²Department of Pediatric Nephrology, Başkent University İstanbul Hospital, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Although edema is one of the most important clinical signs of nephrotic syndrome, evidence-based data on its treatment are currently insufficient. This study was designed to determine the mechanisms involved in the development and resolution of edema in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS).

Material and Methods: Eighteen patients diagnosed with MCNS and followed up in the Department of Pediatrics at Kocaeli University Hospital were included in the study. The diameter of the inferior vena cava was measured by echocardiography in both patients and controls to assess intravascular fluid volume. Therapy was planned based on the severity of edema. Patients with dyspnea or edema severe enough to limit daily activities were treated with an albumin–furosemide combination, while those with milder edema were treated with prednisolone alone. In the albumin–furosemide group, weight, blood pressure, and edema status were evaluated before treatment and at the 2nd and 24th hours after treatment. Venous blood samples were collected for the measurement of renin, angiotensin II, aldosterone, and atrial natriuretic peptide (ANP). Urine samples were collected to calculate the fractional excretion of sodium and the protein/creatinine ratio. The same procedures were applied to the prednisolone group before treatment, on the day of increased diuresis, and on the day of remission.

Results: Intravascular volume was found to be increased in patients with MCNS compared to controls. At the 2nd hour of albumin–furosemide therapy, intravascular volume expanded, renin, angiotensin II, and aldosterone levels decreased, while ANP levels increased. At the 24th hour, these parameters returned to pretreatment levels. In the prednisolone-treated group, intravascular volume decreased with the onset of diuresis and remained lower during remission. Renin, angiotensin II, and aldosterone levels showed no significant changes, while ANP levels were elevated.

Conclusion: The study supports the overfill hypothesis in children with MCNS. Albumin–furosemide therapy transiently expanded intravascular volume, an effect that diminished by the 24th hour. Prednisolone induced remission and led to a reduction in intravascular volume.

Keywords: Albumin therapy; nephrotic syndrome; overfill; steroid therapy; underfill; vena cava collapsibility.

Cite this article as: Sarısoy Ö, Ekinci Z. Evaluation of intravascular fluid volume and treatment effectiveness in children with edematous nephrotic syndrome. Jour Umraniye Peditr 2025;5(1):18–26.

Received (Başvuru): 22.04.2025 **Revised (Revizyon):** 16.06.2025 **Accepted (Kabul):** 17.06.2025 **Online (Online yayınlanma):** 14.07.2025

Correspondence (İletişim): Dr. Özlem Sarısoy, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.

Phone (Tel): +90 532 744 08 90 **e-mail (e-posta):** ozlemsarisoy@yahoo.com

© Copyright 2025 by Istanbul Provincial Directorate of Health - Available online at www.umnriyepediatrici.com

Ödemli nefrotik sendromlu çocuklarda damar içi sıvı hacmi ve tedavi etkinliğinin değerlendirmesi

ÖZET

Amaç: Ödem, nefrotik sendromun çok önemli bir klinik bulgusu olmasına karşın, tedavisi konusunda kanıta dayalı veriler yeterli değildir. Bu çalışma, minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom (MDNS)'da ödem gelişimi ve gerilemesinde etkili mekanizmanın belirlenmesi ve çocukluk çağında nefrotik ödeme klinik yaklaşımda kullanılacak somut bilgileri ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde MDNS tanısı ile izlenen 18 çocukta yürütüldü. Kontrol grubu ve hastalarda, ekokardiyografi ile inferior vena kava çapı ölçülerek damar içi sıvı hacmi değerlendirildi. Hastalar, tedavi öncesinde ödem durumlarına göre sınıflandırılarak tedavi planlandı. Solunum sıkıntısı veya günlük aktivitelerini engelleyecek derecede ödemi olan hastalar albümin-furosemid ile; daha az ödemli hastalar ise prednisolon ile tedavi edildi. Albümin ve furosemid tedavisi uygulanan hastalarda, tedavi öncesinde ve tedavinin 2. ile 24. saatlerinde ağırlık, kan basıncı ve ödem durumu değerlendirildi. Renin, anjiyotensin II, aldosteron ve atriyal natriüretik peptid (ANP) düzeyleri için kan; fraksiyone sodyum atılımı ve protein/kreatinin oranı için idrar örnekleri alındı. Damar içi sıvı hacmi de ölçüldü. Prednisolon tedavisi verilen hastalarda ise tedavi öncesi, diürezin arthğı gün ve remisyon gününde aynı değerlendirmeler yapıldı.

Bulgular: MDNS'li hastalarda damar içi sıvı hacmi, kontrol grubuna göre artmış bulundu. Albümin-furosemid tedavisinin 2. saatinde damar içi sıvı hacminde artış gözlemlendi; renin, anjiyotensin II, aldosteron ve ANP düzeylerinin tedavi öncesi değerlere döndüğü saptandı. Prednisolon tedavisi alanlarda diürez artışı ile damar içi sıvı hacmi azaldı. Remisyonunda damar içi sıvı hacmi, tedavi öncesine göre anlamlı şekilde düşük bulundu. Renin, anjiyotensin II ve aldosteron düzeylerinde anlamlı bir değişiklik izlenmezken, ANP düzeylerinde artış gözlemlendi.

Tartışma: Bu çalışmanın bulguları, MDNS'li çocuklarda ödem patogeneziine dair varsayımlardan “overfill” hipotezini desteklemektedir. Albümin-furosemid tedavisi, geçici olarak damar içi sıvı hacmini genişletmekte; ancak bu etki 24. saatte kaybolmaktadır. Prednisolon ise remisyon sağlayarak damar içi sıvı hacminin azalmasına neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Albümin tedavisi; nefrotik sendrom; overfill; steroid tedavisi; underfill; vena kava kollapsibilitesi.

ORCID ID

ÖS: 0000-0002-3445-7151; ZE: 0000-0001-8008-3309

¹Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, Pediatrik Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Nefrotik sendrom, glomerül geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak oluşan masif proteinüri (40 mg/m²/sa), buna bağlı olarak gelişen hipoalbuminemi ve ödem ile seyreden klinik bir tablodur. Hiperlipidemi de çoğunlukla tabloya eşlik eder. Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom (MDNS), çocuk yaş grubunda görülen idiyopatik nefrotik sendromların %85'ini oluşturur. Erkek çocuklarda görülme sıklığı kızlara göre 1.5–2 kat daha fazladır. En sık 2–5 yaş arasında görülür. Genellikle hipertansiyon ve hematüri eşlik etmez. Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocukların büyük çoğunda prednisolon ile iyileşme görülür (1–5). Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom, klinik ve laboratuvar bulguları ile yalnızca bir ön tanı olarak değerlendirilebilir ve kesin tanı böbrek biyopsisi ile konulur. Genetik nefrotik sendromların bazı alt tipleri ve fokal segmental glomerülosklerozlar da steroida yanıtı olabilir.

Nefrotik sendromda ödemin gelişimini açıklamak için “underfill” ve “overfill” olmak üzere iki varsayım öne sürülmektedir (1–9).

“Underfill” varsayımına göre, masif protein kaybı nedeniyle hipoproteinemi gelişir. Plazma onkotik basıncı azalır. Damar içe-

risindeki sıvı hücrelerarası boşluğa doğru hareket eder. Damar içerisindeki sıvının azalması sonucu sempatik sinir sistemi aktive olur. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) uyarılır, anti-diüretik hormon (ADH) salgılanır ve atriyal natriüretik peptidin (ANP) etkisi baskılanır (3, 4, 6–8, 10, 11). Bozulmuş Starling dengesine, böbreklerdeki su ve tuz tutulumunun da katkısıyla ödem oluşur. Bu hastalarda hipovolemi olması nedeniyle tedavide diüretiklerin, damar içi sıvı hacmini normal düzeyde tutacak uygun hacim desteği ile birlikte kullanılması önerilmektedir (1).

“Overfill” varsayımına göre ise, böbrek toplayıcı kanallarında ANP direnci olduğu ve buna bağlı olarak sodyum tutulumu olduğu düşünülmektedir (4, 7, 10). Bu hastalarda damar içi sıvı hacmi normal veya artmıştır (3, 4, 7, 10). Bu mekanizmanın erişkinlerde görülen veya nefritik komponenti olan nefrotik sendromlarda görüldüğü belirtilmiştir. Bu hastaların tedavisinde diüretiklerden daha fazla yarar sağlanmaktadır (1).

Son yıllarda, anormal şekilde filtrelenmiş serin proteazlar tarafından epitel sodyum kanalının (ENaC) endoluminal aktivasyonu, sodyum tutulmasını açıklayabilecek bir mekanizma olarak öne sürülmüştür ve bu overfill mekanizmasını desteklemektedir. Proteazüri adı verilen, hastaların idrarında aktif plazma

proteazlarının atılması, nefrotik sendromun yeni tanımlanmış ve önemli bir yönüdür. Proteazüri yalnızca bir hastalık belirtici değil, aynı zamanda sodyum dengesi üzerinde etkisi olan bir risk faktörüdür. Aprotinin duyarlı serin proteazlarının idrarla atılması, deneysel nefrotik sendromda proteolitik ENaC aktivasyonunda rol oynar ve hastalarda aşırı hidrasyonla ilişkilidir. Proteazüri, böbrek tuzu duyarlılığının önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilebilir ve aşırı dolum teorisine göre ödem oluşumunu açıklamak için bir mekanizma sağlar. Proteazüri, farmakolojik tedavi için uygun bir hedeftir. Ancak, patofizyolojik olarak ilgili proteazları tanımlamak hâlâ gereklidir (12).

Çocukluk çağı minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromunda ödem “underfill” oluşum mekanizması ile açıklanmakta olsa da damar içi sıvı hacminin normal ya da artmış olduğunu bildiren çalışmalar ve klinik gözlemler vardır. Bu çalışmada, MDNS’li çocuklarda ödem gelişimi ve gerilemesi sırasında etkili olan mekanizmanın ve klinik yaklaşımda kullanılacak somut bilgilerin belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde MDNS tanısı ile yatırılarak izlenen çocuklarda yapıldı. Planlanan çalışma Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak yürütülmüş olup, çalışma için Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (18.05.2005 AEK-112/10, Proje No: 334).

Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom tanısı, klinik ve laboratuvar bulguları ile ön tanı olarak düşünüldü. Ödemi, nefrotik düzeyde proteinürisi, hipoalbuminemi olan; 2–8 yaş arasında; HBsAg’si negatif; C3’ü normal; hematürisi ve kan basıncı yüksekliği olmayan hastaların tanısı MDNS olarak kabul edildi (1, 2, 13). Steroide yanıtları klinik tanıyı desteklemeyen hastalar ve MDNS dışındaki diğer nefrotik sendromlar çalışmaya alınmadı.

Çalışma grubuna yeni nefrotik sendrom tanısı almış veya daha önceden minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom tanısı alan ve relaps yaşayan hastalar dâhil edildi. Hastaların tedavi öncesinde boy, ağırlık ve kan basınçları ölçüldü. Fizik incelemeleri yapılarak nabız dakika sayısı, solunum sayısı ve kılc damar geri dolum zamanı kaydedildi. Hastalar, göz kapaklarındaki ödem, akciğer ödemi, asit, skrotal/labial ödem ve pretibial ödem açısından ayrıntılı olarak değerlendirildi. Pretibial ödem, tibianın ön yüzüne parmak basılarak oluşan çukurluğa göre 0–4 arası derecelendirildi. Göz kapaklarında hafif bir şişlik varsa 1, ileri derecede şişlik varsa 2 puan verildi. Akciğer ödemi olan hastaya 1, asiti olan hastaya 1, skrotal veya labial ödem olan hastaya 1 puan verildi. Böylece hastaların ödem dereceleri 9 puan üzerinden değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların damar içi sıvı hacimlerini değerlendirmek için inferior vena kava indeksi (İVCİ) ve inferior vena kava kollapsibilite indeksi (İVCCI) kullanıldı. Ekokardiyografi ile hastaların inspiryum ve ekspiryum sırasında inferior vena kava ön-arka çapları ölçüldü. Ölçülen değerlerle hastaların İVCİ ve İVCCI hesaplandı.

Hesaplamalar için $İVCİ = (\text{inferior vena kava çapı [cm]} / \text{hastanın vücut yüzeyi [m}^2\text{]})$, $İVCCI = ([\text{ekspiryumda ölçülen inferior vena kava çapı} - \text{inspiryumda ölçülen inferior vena kava çapı}] / [\text{ekspiryumda ölçülen inferior vena kava çapı}] \times 100)$ formülleri kullanıldı. İVCİ’nin artmış ve İVCCI’nin azalmış olması damar içi sıvı hacminin artmış, İVCİ’nin azalmış ve İVCCI’nin artmış olması damar içi sıvı hacminin azalmış olduğunu göstermektedir (14, 15). Çocuklar için bulunan normal İVCİ değeri 0.70–0.82 cm/m²’dir. İVCCI’nin normal değeri de %56.9 olarak bildirilmiştir (14).

Tedavi öncesinde hastalar 1 saat sırtüstü yatırıldıktan sonra yatar pozisyonda kanları alındı. Kan alma işlemi sonrasında hastalardan idrar örneği de alındı.

Hastalara, ödem derecelerine göre tedavi verildi. Solunum sıkıntısı veya günlük aktivitesini engelleyecek derecede ödemi olan hastalara albümin ve furosemid; daha az ödemli hastalara prednisolon ile tedavi uygulandı. Albümin-furosemid verildikten sonra ödemleri azalan fakat remisyona girmeyen hastaların tedavisine steroid ile devam edildi.

Solunum sıkıntısı yapacak kadar akciğer ödemi, asiti ve/veya skrotal/labial ödemli olan hastalara damar yolu açılarak 0.5 g/kg %20’lik tuzsuz human albümin solüsyonu 1 saatte infüzyonla verildi ve 30 dakika sonra 2 mg/kg furosemid damar içine yavaş puşe ile uygulandı. Furosemidin etkisinin en yüksek düzeyde olduğu 2. saatte ve etkinin sona erdiği düşünülen 24. saatte, hastaların tekrar ağırlık ve kan basınçları ölçüldü. Nabız dakika sayısı, solunum sayısı, kılc damar geri dolum zamanı ve ödem derecesi kaydedildi. Ekokardiyografi ile yeniden inferior vena kava çapları inspiryum ve ekspiryum sırasında ölçüldü. Hastalar tekrar 1 saat sırtüstü pozisyonda yatırılarak kanları ve sonrasında idrar örnekleri alındı.

Yalnızca göz kapaklarında ve/veya pretibial ödemli olan hastalara ise 2 mg/kg/gün, 3 doza bölünerek, toplam 60 mg/günü geçmeyecek şekilde prednisolon tedavisi başlandı. Prednisolon tedavisi alan hastaların çıkardığı idrar miktarları takip edilerek diürezin arttığı gün tespit edildi. Hastanın 3 gün üst üste bakılan idrarında proteinin negatif bulunması remisyona kabul edildi. Diürezin arttığı gün ve remisyona girdikleri gün; ağırlık, kan basıncı ölçümleri, fizik muayene ve sonrasında ödem derecelendirilmesi, nabız dakika sayısı, solunum sayısı, kılc damar geri dolum zamanı değerlendirildi. Ekokardiyografi ile inferior vena kava çapları ölçülen hastalar yine 1 saat sırtüstü yatırılarak kan ve sonrasında idrar örnekleri alındı.

Düz tüpe alınan kanların bir kısmı ile tam kan sayımı, üre, kreatinin, elektrolitler, total protein, albümin ve lipidler çalışıldı. Kanların diğer kısmı ise oda ısısında 20 dakika bekletilerek ayrılan serum alınarak -20 °C’de derin dondurucuya konuldu. Ayrılarak saklanan plazmalardan renin aktivitesi ve anjiyotensin II düzeyi, serumlardan aldosteron, aprotininli plazmalardan atriyal natriüretik peptid düzeyi çalışıldı. Plazma renin aktivitesi radioimmünassay (RIA) yöntemiyle Ren-CT 2 kitleleri, aldosteron düzeyleri yine RIA yöntemiyle DSL-8600 kitleri kullanılarak çalışıldı. Anjiyotensin II ve ANP düzeyleri, enzim immünassay yöntemiyle Phoenix-enzim immünassay peptid kitleri kullanılarak çalışıldı.

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Hastalar	Hasta sayısı (n)	Kız hasta (n, %)	Erkek hasta (n, %)	Yaş (yıl) (Ortalama±SS)
Çalışmaya alınan tüm ödemli hastalar	18	10 (%55,5)	8 (%44,5)	6,52±1,95
Albümin tedavisi alanlar	11	6 (%54,5)	5 (%45,5)	6,091±1,86
Sadece albümin tedavisi	4			
Prednisolon tedavisi alanlar	14	7 (%50)	7 (%50)	6,46±2,19
Albümin+prednisolon	7			
Albüminsiz prednisolon	7			
Kontrol	11	4 (%36,3)	7 (%63,6)	6,19±3,20

SS: Standart sapma.

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların İVCi ve İVCCi'nin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=11) Ortalama±SS / (Min-Maks)	Hasta grubu (n=18) Ortalama±SS / (Min-Maks)	p
İVCi (cm/m ²)	0,53±0,11 / (0,34–0,81)	0,70±0,20 / (0,38–1,20)	0,009
İVCCi (%)	62,14±5,06 / (55,56–68,84)	37,88±14,84 / (9,09–56,92)	0,000

SS: Standart sapma; Min: Minimum; Maks: Maksimum; İVCi: İnför vena kava indeksi; İVCCi: İnför vena kava kollapsibilite indeksi.

Hastalardan alınan idrar ile spot idrar protein, kreatinin, sodyum çalışıldı. Bu değerlerle protein/kreatinin oranı ve fraksiyone sodyum atılımları (FENa) hesaplandı. FENa (%)=(idrar sodyum x serum kreatinin)/(idrar kreatinin x serum sodyumu)×100 formülü ile hesaplandı (1, 2).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS programı kullanılarak yapıldı. Ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastaların damar içi sıvı hacimlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışmaya alınan ödemli hastaların tedavi öncesindeki İVCi ve İVCCi değerleri ile renin, anjiyotensin II, aldosteron ve ANP ilişkisi Spearman korelasyonu ile değerlendirildi. Renin, anjiyotensin II, aldosteron, ANP, İVCi, İVCCi, FENa ve protein/kreatinin değerleri; albümin-furosemid tedavisi verilen grup için tedavi öncesi, albüminin 2. ve 24. saatinde; prednisolon verilen grup için tedavi öncesi, diürezin arttığı gün ve remisyon gününde olacak şekilde kaydedildi. Her iki grup için parametreler normal dağılıma uymadığı için non-parametrik testler kullanıldı. Hem albümin-furosemid hem de prednisolon alan gruplar için bu parametrelerde tedavi boyunca meydana gelen değişiklikler, tekrarlayan ölçümler için kullanılan nonparametrik Friedman testi ile değerlendirildi; gruplar içinde ikili karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya MDNS tanısı almış, farklı derecelerde ödemi olan toplam 18 çocuk alındı. Yaş ortalamaları 6.52±1.95 (2.5–11.5) yılı. Toplam 18 hastanın 8'i (%44.5) erkek, 10'u (%55.5) kız

dı. Hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan 11'ine albümin-furosemid tedavisi, 14'üne prednisolon tedavisi verildi. Bu hastaların 7'sine önce albümin-furosemid tedavisi uygulanıp hasta rahatlatıldıktan sonra tedavilerine prednisolon ile devam edildi. Yedi hastaya sadece prednisolon tedavisi, 2 hastaya sadece albümin-furosemid tedavisi verildi. Bu hastalardan birine iki kez albümin verilmiş ve sonrasında kendiliğinden remisyona girdiği için prednisolon verilmemiştir. Bir hastaya ise albümin-furosemid tedavisi sonrası pulse metilprednisolon tedavisi planlandığından prednisolon verilen gruba dahil edilmemiştir. Böbrek hastalığı olmayan 11 çocuk kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol grubunun hastalarla karşılaştırılması amacıyla, ekokardiyografi ile inferior vena kava ön-arka çapı inspiyum ve ekspiyumda ölçüldü. İVCi ve İVCCi hesaplandı.

Damar İçi Sıvı Hacmi, Renin, Anjiyotensin II, Aldosteron ve ANP Açısından Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom tanılı çocukların tedavi öncesi İVCi ve İVCCi değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hastaların kontrol grubuna göre İVCi'nin artmış (p=0.009) ve İVCCi'nin azalmış (p=0.000) olduğu görüldü. Bu bulgular, tedavi öncesinde ödemli nefrotik sendromlu çocukların kontrol grubuna göre damar içi sıvı hacminin artmış olduğunu düşündürdü (Tablo 2).

Çalışmaya alınan ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastaların tedavi öncesi İVCi ve İVCCi değerleri ile renin, anjiyotensin II, aldosteron ve ANP değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Damar içi sıvı hacmi azaldıkça artması beklenen renin, anjiyotensin II ve aldosteron düzeylerinin, art-

Tablo 3. Albümin- furosemid tedavisi alan hastaların ağırlık, ödem, nabız, solunum sayısı, kan basıncı ve protein/kreatinin oranı açısından değerlendirilmesi

	Tedavi öncesi (Ortalama±SS)	Albüminin 2. saati (Ortalama±SS)	Albüminin 24. saati (Ortalama±SS)	p
Ağırlık (kg)	25,30±5,33	24,63±5,25	24,44± 5,432	0,063
Ödem	6,18±1,77	5,55±2,01	4,64±1,85	0,004
Nabız (dak)	102,55±10,92	106,18±17,53	101,82±11,22	0,592
Solunum sayısı (dak)	27,82±5,82	26,18±3,40	24,91±3,72	0,417
Sistolik kan basıncı (mmHg)	101,09±6,01	110,36±10,38	105,91±8,61	0,028
Diastolik kan basıncı (mmHg)	64,00±7,94	69,18±11,29	67,27±9,05	0,325
protein/kreatinin	24,30±33,26	71,43±42,38	41,54±35,83	0,015

SS: Standart sapma.

Tablo 4. Albümin-furosemid tedavisi verilen hastaların İVCİ, İVCCİ, renin, anjiotensin II, aldosteron ve ANP değerleri

	Tedavi öncesi (Ortalama±SS)	Albüminin 2. saati (Ortalama±SS)	Albüminin 24. saati (Ortalama±SS)	p
İVCİ (cm/m ²)	0,63±0,19	0,82±0,21	0,69±0,15	0,000
İVCCİ (%)	42,80±14,21	40,99±9,73	46,84±9,26	0,307
Renin (ng/ml/sa)	21,27±13,12	8,01±6,75	12,62±14,32	0,003
Anjiotensin II (ng/ml)	1,55±1,40	0,69±0,72	0,91±1,09	0,132
Aldosteron (pg/ml)	102,84±108,82	44,13±37,16	62,82±88,79	0,273
ANP (ng/ml)	2,20±1,52	2,64±1,90	1,92±1,85	0,607

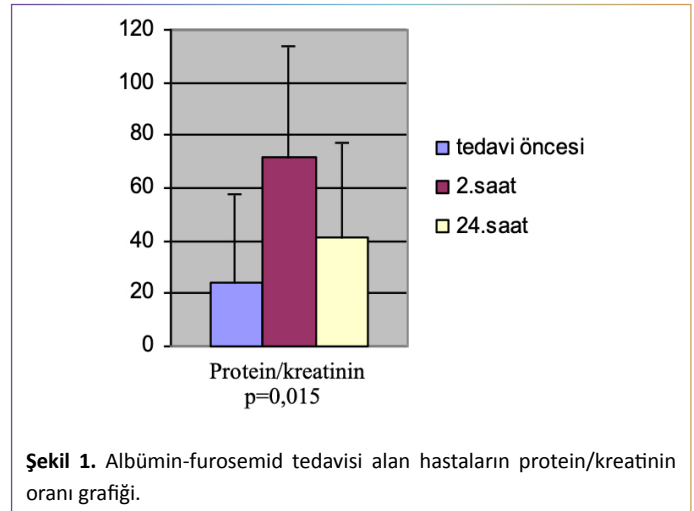
SS: Standart sapma; İVCİ: İnferior vena kava indeksi; İVCCİ: İnferior vena kava kollapsibilite indeksi; ANP: Atrial natriüretik peptid.

miş damar içi sıvı hacmi ile ilişkili olarak azalmadığı görüldü. Bu da ödem oluşumunda “overfill” varsayımını destekleyen bir bulgu olarak değerlendirildi.

Albümin-Furosemid Tedavisinin Etkileri

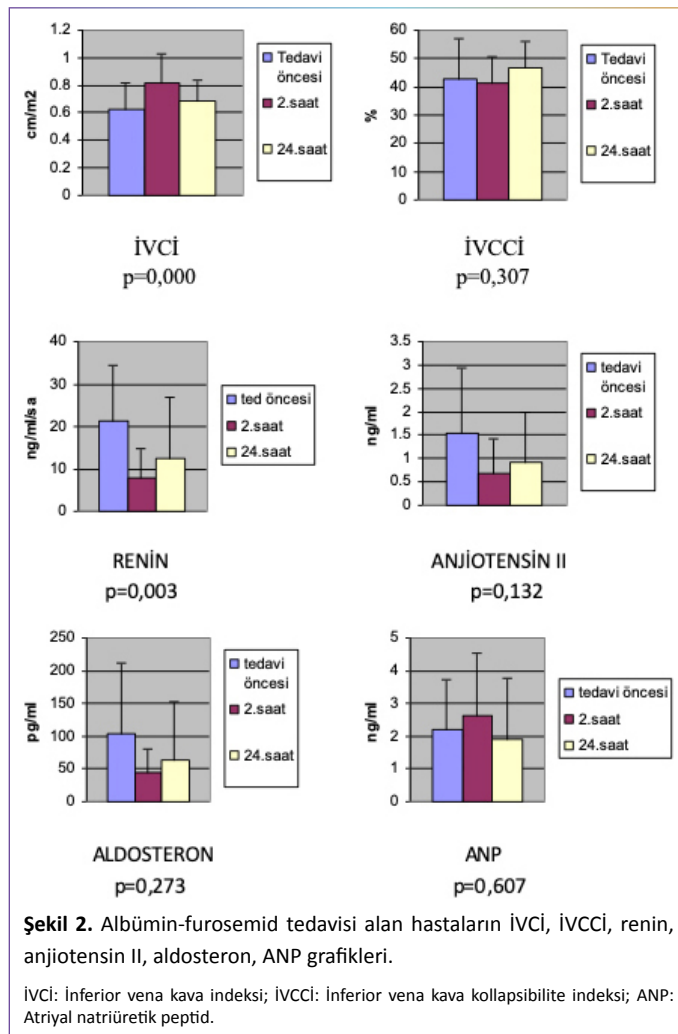
Albümin-furosemid verilen hastaların ağırlık, nabız, solunum ve diyastolik kan basınçları tedavi öncesi, albümin-furosemid tedavisinin 2. ve 24. saati karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık göstermedi. Ödem derecesi ve sistolik kan basıncı tedavi öncesi, albümin-furosemid tedavisinin 2. ve 24. saati arasında farklı bulundu. Tedavi öncesi ile albümin-furosemid tedavisinin 24. saati (p=0.201) ve albümin-furosemid tedavisinin 2. saati ile 24. saati arasında (p=0.150) sistolik kan basıncı ölçümlerinde istatistiksel olarak fark yoktu. Tedavi öncesine göre tedavinin 2. saatindeki sistolik kan basıncı artışı anlamlı bulundu (p=0.017). Albümin-furosemid tedavisinin 2. saatte damar içi sıvı hacmini artırarak, kan basıncı artışına yol açtığı düşünüldü (Tablo 3).

Albümin-furosemid tedavisi verilen hastalarda protein/kreatinin oranları arasındaki fark anlamlı bulundu. Protein/kreatinin oranının tedavi öncesi ile albümin-furosemid tedavisinin 2. saati arasında anlamlı olarak arttığı (p=0.043), albümin-furosemid tedavisinin 2. ve 24. saati arasında anlamlı olarak azaldığı (p=0.043) görüldü. Verilen albüminin doğrudan glomerüllerden

**Şekil 1.** Albümin-furosemid tedavisi alan hastaların protein/kreatinin oranı grafiği.

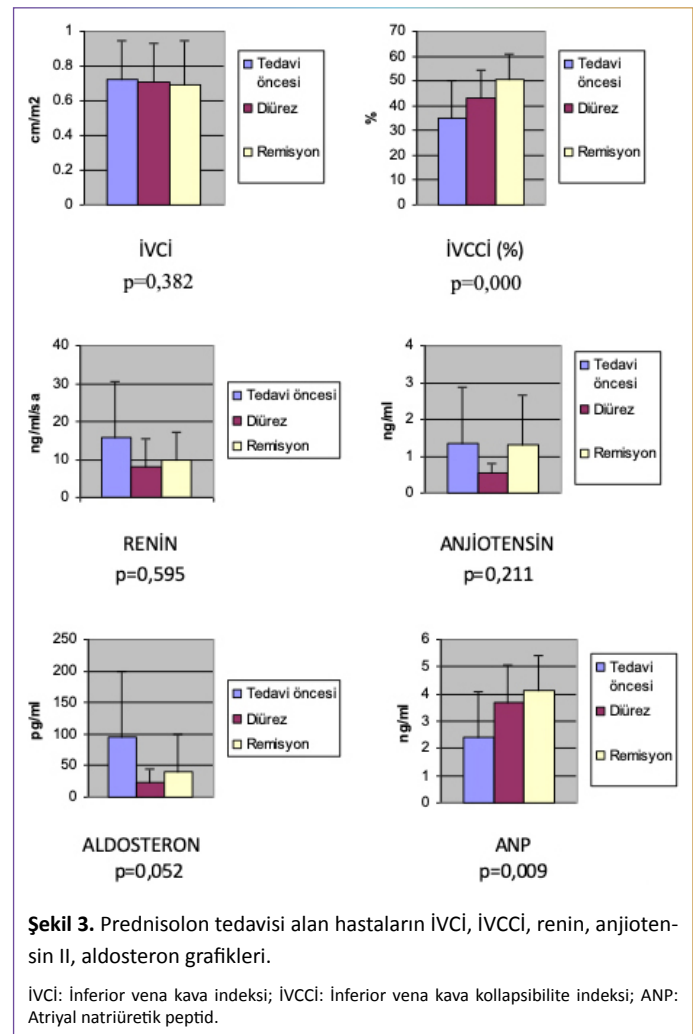
idrara geçtiği için 2. saatte idrarla protein atılımının artmış bulunması beklenen bir sonuç olarak değerlendirildi (Şekil 1).

Albümin-furosemid tedavisi verilen hastaların, kontrol grubuna göre artmış olan damar içi sıvı hacminin tedavinin 2. saatinde daha da arttığı ve 24. saatte tedavi öncesi değerlere geri döndüğü saptandı.



Albümin-furosemid tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, albümin-furosemid tedavisinin 2. saati ve 24. saati arasındaki plazma renin aktivitesi değerleri farklı bulundu. Tedavi öncesi ile albümin-furosemid tedavisinin 2. saati ($p=0.005$) ve tedavi öncesi ile albümin-furosemid tedavisinin 24. saati ($p=0.037$) arasındaki plazma renin aktivitesi farkı anlamlıydı. Tedavinin 2. saatindeki azalmanın artan damar içi hacme yanıt olarak geliştiği düşünüldü. Bu hastalarda anjiyotensin II ve aldosteron düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak tedavi öncesi ile albüminin 2. saati arasındaki anjiyotensin II ve aldosteron düzeyleri farkı anlamlı bulundu ($p=0.037$, $p=0.047$). Tedavinin 2. saatinde damar içi sıvı hacminin artması ile renin, anjiyotensin II ve aldosteron değerlerinde baskılanma görüldü. Albümin-furosemid tedavisi alan hastaların ANP düzeyleri arasında tedavi öncesi, albüminin 2. ve 24. saatinde anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4).

Tüm bulgular değerlendirildiğinde albüminin 2. saatinde damar içi sıvı hacminin arttığı, renin, anjiyotensin II ve aldosteron değerlerinin azaldığı, albüminin 24. saatinde ise damar içi sıvı hacmi ile birlikte renin, anjiyotensin II ve aldosteronun tedavi öncesi değerlere döndüğü görüldü. Bu bulgularla, albüminin geçici olarak damar içi sıvı hacmini artırdığı ve RAAS'ı baskıladığı, 24. saatte ise tüm değerlerin tedavi öncesi düzeylere geri döndüğü saptandı (Şekil 2).



Prednisolon Tedavisinin Etkileri

Prednisolon tedavisi verilen hastaların ağırlıkları tedavi öncesi, diürezin arttığı gün ve remisyonunda karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmış bulundu ($p=0.001$). Ödemin de anlamlı olarak gerilediği saptandı ($p=0.000$). Bu bulgular, prednisolon tedavisi ile ödemin ve ağırlığın diürezin başlaması ile azalmaya başladığını göstermiştir (Tablo 5).

Prednisolon tedavisi verilen hastaların hesaplanan FENA değerleri anlamlı olarak farklı bulundu. Tedavi öncesi ile diürezin arttığı gün ($p=0.008$) ve tedavi öncesi ile remisyon günü ($p=0.026$) arasındaki artış anlamlıydı. Bu bulgularla, prednisolon tedavisinin etkisi ile FENA'nın belirgin olarak arttığı görüldü. Prednisolon tedavisi alan hastalarda protein/kreatinin oranları arasındaki fark da anlamlı bulundu. Tedavi öncesi ile diürezin arttığı gün ($p=0.05$), diürezin arttığı gün ile remisyon günü ($p=0.008$) ve tedavi öncesi ile remisyon günü ($p=0.003$) arasında protein/kreatinin oranının anlamlı olarak azaldığı saptandı (Tablo 5). FENA ve proteinüri ile ilgili bu bulgular, hastalığın remisyon giriş süreci ile uyumlu bulundu.

Prednisolon tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi, diürezin arttığı gün ve remisyon sırasında renin ($p=0.595$), anjiyotensin II ($p=0.211$), aldosteron ($p=0.052$) düzeyleri arasında anlamlı bir

Tablo 5. Prednisolon tedavisi alan hastaların ağırlık, ödem, nabız, solunum sayısı, kan basıncı, FENa ve protein/kreatinin oranı açısından değerlendirilmesi

	Tedavi öncesi (Ortalama±SS)	Diürez (Ortalama±SS)	Remisyon (Ortalama±SS)	p
Ağırlık (kg)	27,20±6,06	26,42±5,83	24,11±5,14	0,001
Ödem	5,07±1,68	2,86±2,38	0,29±1,06	0,000
Nabız (dak)	98,14±12,38	87,43±11,62	93,14±17,55	0,007
Solunum sayısı (dak)	26,86±4,48	24,93±2,01	23,79±2,35	0,010
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100,14±6,04	102,21±9,91	102,64±13,03	0,975
Diastolik kan basıncı (mmHg)	61,71±12,29	62,57±9,94	61,93±9,82	0,913
FENa (%)	0,13±0,15	0,55±0,45	0,59±0,44	0,009
Protein/kreatinin	8,35±6,71	4,99±5,28	0,43±0,39	0,000

SS: Standart sapma; FENa: Fraksiyone sodyum ekskresyonu.

Tablo 6. Prednisolon tedavisi alan hastaların İVCİ, İVCCİ, renin, anjiyotensin II, aldosteron ve ANP değerleri

	Tedavi öncesi (Ortalama±SS)	Diürez (Ortalama±SS)	Remisyon (Ortalama±SS)	p
İVCİ (cm/m ²)	0,72±0,23	0,71±0,22	0,69±0,26	0,382
İVCCİ (%)	35,00±15,29	43,13±11,07	50,56±10,29	0,000
Renin (ng/ml/sa)	15,80±14,74	8,05±7,55	9,98±7,08	0,595
Anjiyotensin II (ng/ml)	1,36±1,51	0,54±0,25	1,32±1,34	0,211
Aldosteron (pg/ml)	95,80±103,10	22,72±22,20	41,19±57,76	0,052
ANP (ng/ml)	2,40±1,70	3,73±1,35	4,11±1,29	0,009

SS: Standart sapma; İVCİ: İnför vena kava indeksi; İVCCİ: İnför vena kava kollapsibilite indeksi; ANP: Atriyal natriüretik peptid.

fark bulunmadı. ANP'nin diürez ve remisyon dönemlerinde tedavi öncesine göre belirgin arttığı saptandı (Tablo 6).

Prednisolon tedavisi uygulanan hastalarda tedavi öncesinde artmış damar içi sıvı hacminin remisyonunda azaldığı, tedavi öncesindeki renin, anjiyotensin II ve aldosteron değerlerinin diürez ve remisyon günlerinde değişmeden aynı kaldığı görüldü (Şekil 3). Bu bulgu ile genişlemiş damar içi sıvı hacminin diürez ve remisyon günlerinde azalmasına karşın, renin, anjiyotensin II ve aldosteron değerlerinin değişmemesinin "overfill" varsayımını desteklediği düşünüldü.

TARTIŞMA

Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendrom, çocukluk çağında sık görülen hastalıklardan olmasına rağmen ödem patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Ödem patogenezi ile ilgili iki varsayım öne sürülmüş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Nefrotik sendrom tedavisinde prednisolon, albümin-furosemid kullanımı ve etkileri de birçok çalışmanın konusu olmuştur. Günümüzde albümin-furosemid tedavisi ancak solunum sıkıntısına yol açacak akciğer ödemi, kalp yetmezliği veya ileri derecede skrotal veya labial şişlik durumlarında uygulanmaktadır (7, 13, 15).

Ödemin hangi mekanizma ile oluştuğunu anlamada plazma hacmi ölçümü önemli rol oynar. "Underfill" varsayımına göre plazma hacmi azalmış, buna bağlı olarak RAAS aktive olmuş ve ANP etkisi baskılanmıştır. "Overfill" varsayımına göre ise böbreklerdeki sodyum kontrolündeki bozukluk nedeniyle sodyum geri emilimi artmış, ANP duyarlılığı azalmış, plazma hacmi artmıştır (3, 4, 6, 7, 10, 11).

Çalışmamızda, ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocukların tedavi öncesinde değerlendirilen damar içi sıvı hacimlerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu görüldü. Ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu hastaların damar içi hacmi ile renin, anjiyotensin II, aldosteron ve ANP değerleri arasında korelasyon bulunmadı. Bircan ve arkadaşları (16) da ödemli minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda damar içi hacmini karşılaştıran çalışmalarında, hastaların damar içi sıvı hacminin kontrol grubuna göre artmış olduğunu bildirmişlerdi. Bu çalışma, damar içi hacmi ölçümü için eski yöntemler yerine ekokardiyografinin kullanılmış olması ile bizim çalışmamızın bulgularını desteklemektedir. Bizim çalışmamız da, damar içi hacminin artmış olması, RAAS ve ANP'nin damar içi sıvı hacmiyle ilişkili bulunmaması sebebiyle, MDNS'lu çocuklarda ödemin "overfill" varsayımına uygun olarak geliştiğini desteklemektedir.

Eski yıllarda yayınlanan çalışmalarda ve bunların incelendiği derlemelerde, minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda ödem oluşum mekanizmasının “underfill” varsayımına uygun bulunduğu belirtilmiştir (3, 6). Yıllar geçtikçe damar içi hacmi daha gelişmiş ve uygun yöntemlerle değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu yöntemlerin kullanılmasıyla, ödemli nefrotik sendromlu hastalarda damar içi hacmi normal veya artmış olarak bulunmuştur.

Son yıllardaki yayınlarda, minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda relapsın erken dönemlerinde geçici hipovolemi olduğundan bahsedilmektedir. Relaps sırasında çocuklar, klinik bulgular gösteren hipovolemi dönemine girebilirler. Bu dönemde RAAS aktive olur, böbreklerden sodyum tutulur ve ödem oluşur (3, 17). Bizim hastalarımız klinik olarak hipovolemi düşündürecek şikayetlere sahip değillerdi. Hastalarımızın tedavi öncesindeki klinik incelemelerinde de hipovolemi bulgusuna rastlanmadı.

Albümin-furosemid tedavisi alan hastaların damar içi hacmi, tedavi öncesinde kontrol grubuna göre artmış bulundu. Albümin-furosemid tedavisinin verilmesiyle tedavinin 2. saatinde damar içi hacminin arttığı, tedavinin 24. saatinde ise tedavi öncesi değerlere geri döndüğü görüldü. Albümin tedavisinin plazma hacmini artırdığını bildiren birçok çalışma yapılmıştır (11, 18–20). Bircan ve arkadaşlarının (16) çalışmasında olduğu gibi biz de albümin-furosemid tedavisinin geçici olarak damar içi hacmini artırdığını ve tedavinin 24. saatinde etkinin kaybolduğunu gösterdik.

Albümin-furosemid tedavisinin 2. saatinde renin, anjiyotensin II, aldosteron değerlerinde tedavi öncesine göre azalma saptandı. Yapılan birçok çalışmanın toplandığı makalelerde, MDNS’lu çocuklarda albümin infüzyonu ile plazma hacmi genişletildiğinde plazma renin aktivitesi, aldosteron ve katekolamin düzeylerinin düşük bulunduğu belirtilmiştir (6, 21, 22). Tedavinin 24. saatinde ise renin, anjiyotensin II ve aldosteron değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik saptanmaması, albüminin hacim genişletici etkisinin 24. saatte kaybolduğunu gösterdi. Albümin-furosemid tedavisi ile ANP değerlerinde bir değişiklik saptanmadı. Rabelink ve arkadaşlarının (11) yaptıkları çalışmada da albümin infüzyonu ile plazma hacminde genişleme, RAAS’da baskılanma ve ANP değerlerinde 3 kat artış saptanmıştır. Bu çalışmada albüminin plazma hacmini artırıcı etkisinin 68 saat sürdüğü gösterilmiştir. Albümin infüzyonu ile plazma hacminin genişlemesine rağmen idrarla sodyum atılımının az miktarda olması nedeniyle nefrotik sendromlu hastalarda sodyum tutulumunun intrarenal bir bozukluk nedeniyle oluştuğu düşünülmüştür.

Albümin verilen hastalarda anlamlı bir ağırlık kaybı bulunmazken, albüminin 24. saatinde tedavi öncesi döneme göre ödem derecesinde anlamlı bir azalma görüldü. Yapılan çalışmalarda, albümin ve furosemidin birlikte verildiği hastalarda ise anlamlı ağırlık azalması saptanmıştır (16, 19). Albümin tek başına verildiğinde az miktarda idrarla sodyum atılımı gerçekleştiği, diürezin hastaların çoğunda olmadığı belirtilmiştir (18). Albümin-furosemid uygulanan hastalarda diürez ve natriürezin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (19). Albümin ve furosemidin birlikte uygulanmasıyla da furosemidin etkisine benzer etki görülmüştür (20). Bu sebeple albümin-furosemid tedavisi uygulanan hastalarda anlamlı bir ağırlık kaybı ve ödemde azalma beklenmektedir.

Albümin infüzyonunun 2. saatinde sistolik kan basıncında anlamlı bir artış gözlemlendi. Bu artışın plazma hacminin artmasına bağlı olduğu düşünüldü. Albümin verilerek yapılan başka bir çalışmada, sistolik ve diyastolik kan basınçlarında anlamlı değişiklikler görülmediği belirtilmiştir (16). Fakat albümin infüzyonunun yan etkisi olarak da kan basıncında yükselme görülebileceği bildirilmiştir (18). Çalışmamızın bulguları doğrultusunda, damar içi hacminin artmış olduğu minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda albümin-furosemid tedavisinin gerekliliği ve etkisi konusunda kaygılarımız arttı. Ödemli dönemde damar içi hacmi artmış olan hastalarda tekrar damar içi genişletici etkiye gerek olmadığı ve bu durumda furosemidin tek başına kullanılabileceği düşünüldü.

Prednisolon tedavisi alan hastalar tedavi öncesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında damar içi hacimleri artmış bulundu. Damar içi hacmin prednisolon tedavisi ile azaldığı görüldü. Renin, anjiyotensin II ve aldosteron değerlerinde diürez ve remisyonda farklılık saptanmadı. ANP değerlerinde diürez ve remisyonda anlamlı artış bulundu. “Overfill” varsayımına göre, tübülüslerde ANP duyarlılığında azalma nedeniyle tübüler sodyum geri emiliminde artış olduğu ve bunun sıvı birikimine yol açtığı söylenmektedir (4). Sodyum ve sıvı tutulumunda RAAS’ın rolü olmadığı düşünüldü. ANP’nin böbrekiçi bozukluk sebebiyle etkisini gösterememesi sonucu sıvı dengesinin bozulduğu ve ödem oluştuğu kanısına varıldı. Hastaların diürez ve remisyon döneminde fraksiyone sodyum atımlarının artmış olması da bu düşüncüyü desteklemektedir. Sentetik insan ANP infüzyonu uygulanan hastalarda sodyum ve sıvı atılımının arttığı bildirilmiştir (19). Hastalarımızın fraksiyone sodyum atımları artarken, proteinürilerinin de anlamlı şekilde azaldığı görüldü. Proteinürinin azalması da minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda histopatolojinin düzeldiğini göstermektedir. Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda remisyona başladığı dönemde sodyum atılımı ve diürezin arttığı, proteinürinin azaldığı ve plazma onkotik basıncının arttığı belirtilmiştir (3). Brown ve arkadaşları (23) da nefrotik sendromlu hastalarda idrarla sodyum atılımının başlaması ile plazma hacminin azaldığını göstermişlerdir.

Tüm bulgular değerlendirildiğinde; tedavi öncesinde artmış bulunan damar içi sıvı hacminin remisyonda azaldığı, renin, anjiyotensin II ve aldosteronun etkilenmediği, ANP’nin remisyonda artmış olduğu görüldü. Bu bulgular, minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromda ödemin “overfill” mekanizması ile oluştuğunu göstermektedir. Prednisolon ile patolojiye sebep olan lenfokinlerin baskılanması ile histopatolojinin normale dönmesi sağlanmaktadır. Böylece diürezin başlaması ile ANP ve fraksiyone sodyum atılımının arttığı ve damar içi sıvı hacminin azaldığı saptanmıştır.

SONUÇ

Minimal değişiklik gösteren nefrotik sendromlu çocuklarda yapılan son çalışmalar ve bizim çalışmamız, ödem gelişiminin “overfill” varsayımına daha uygun olduğunu gösterse de diğer çalışmalar da dikkate alındığında, ödem mekanizmasının açıklanması için daha çok hastanın katıldığı daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Etik Kurul Onayı: Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan bu çalışma için onay alınmıştır (tarih: 18.05.2005, sayı: AEK-112/10).

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Kocaeli Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Yazma Yardımı için Yapay Zeka Kullanımı: Yapay zeka kullanılmamıştır.

Yazarlık Katkıları: Fikir – ZE; Tasarım – ZE; Denetleme – ZE; Kaynaklar – ZE; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – ÖS; Analiz ve/veya Yorum – ÖS; Literatür Taraması – ÖS; Yazı Yazan – ÖS; Eleştirel İnceleme – ZE.

Hakemli inceleme: Harici olarak hakemli.

Ethics Committee Approval: The Kocaeli University Ethics Committee granted approval for this study (date: 18.05.2005, number: AEK-112/10).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the families of the patients who participated in this study.

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial Disclosure: Supported by Kocaeli University Research Fund.

Use of AI for Writing Assistance: No artificial intelligence used.

Authorship Contributions: Concept – ZE; Design – ZE; Supervision – ZE; Resource – ZE; Data collection and/or processing – ÖS; Analysis and/or interpretation – ÖS; Literature search – ÖS; Writing – ÖS; Critical review – ZE.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

KAYNAKLAR

- Cochat P. European Society for Paediatric Nephrology Handbook. France, Lyon: European Society for Paediatric Nephrology; 2002 p.247–251
- Haycock G. The child with nephrotic syndrome. In: Webb NJA, Postlethwaite RJ, editors. Clinical Paediatric Nephrology. Oxford: Oxford University Press; 2003. p. 341–67.
- Vande Walle JG, Donckerwolcke RA. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:283–93.
- Vasudevan A, Mantan M, Bagga A. Management of edema in nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2004;41:787–95.
- Nash MA, Edelman CM Jr, Bernstein J, Barnett HL. The nephrotic syndrome. In: Edelman CM Jr, editor. *Pediatric Kidney Disease*. Boston: Little, Brown and Company; 1992. p. 1247–63.
- Palmer BF, Alpern RJ. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl* 1997;59:S21–7.
- Mattoo TK, Sanjad S. Current understanding of nephrotic syndrome in children. *Pediatr Clin North Am* 2022;69:1079–98.
- Zamora G, Pearson-Shaver AL. Minimal change disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Vincenti F, Angeletti A, Ghiggeri GM. State of the art in childhood nephrotic syndrome: Concrete discoveries and unmet needs. *Front Immunol* 2023;14:1167741.
- Sala C, Bedogna V, Gammara L, Valvo E, Del Bo A, Morganti A. Central role of vasopressin in sodium/water retention in hypo- and hypervolemic nephrotic patients: A unifying hypothesis. *J Nephrol* 2004;17:653–7.
- Rabelink TJ, Bijlsma JA, Koomans HA. Iso-oncotic volume expansion in the nephrotic syndrome. *Clin Sci* 1993;84:627–32.
- Artunc F, Wörn M, Schork A, Bohnert BN. Proteasuria-The impact of active urinary proteases on sodium retention in nephrotic syndrome. *Acta Physiol* 2019;225:e13249.
- Niaudet P. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon WE, Neasden P, editors. *Paediatric Nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 543–56.
- Sönmez F, Mir S, Ozyürek AR, Cura A. The adjustment of post-dialysis dry weight based on non-invasive measurements in children. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1564–7.
- Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, Derckx FH, Joles JA, Koomans HA. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet* 1995;346:148–52.
- Bircan Z, Kervancıoğlu M, Katar S, Vitrinel A. Does albumin and furosemide therapy affect plasma volume in nephrotic children? *Pediatr Nephrol* 2001;16:497–9.
- Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Koomans HA. Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:323–31.
- Dorhout Mees EJ. Does it make sense to administer albumin to the patient with nephrotic oedema? *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1224–6.
- Fliser D, Zurbrüggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999;55:629–34.
- Akcecek F, Yalniz T, Basci A, Ok E, Mees EJ. Diuretic effect of frusemide in patients with nephrotic syndrome: Is it potentiated by intravenous albumin? *BMJ* 1995;310:162–3.
- Schrier RW, Fassett RG. A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1998;53:1111–7.
- Plum J, Mirzaian Y, Grabensee B. Atrial natriuretic peptide, sodium retention, and proteinuria in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1034–42.
- Brown EA, Markandu N, Sagnella GA, Jones BE, MacGregor GA. Sodium retention in nephrotic syndrome is due to an intrarenal defect: Evidence from steroid-induced remission. *Nephron* 1985;39:290–5.