



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEFROTİK SENDROM TANISI İLE İZLENEN ÇOCUK
HASTALARDA UZUN DÖNEM İZLEM SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLAY ŞEYHOĞLU

ANKARA-2023



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEFROTİK SENDROM TANISI İLE İZLENEN ÇOCUK
HASTALARDA UZUN DÖNEM İZLEM SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLAY ŞEYHOĞLU

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. KAAAN SAVAŞ GÜLLEROĞLU

ANKARA-2023

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, sabırla ve anlayışla bana yol gösteren, tezime yorumlarıyla katkıda bulunan saygıdeğer tez danışman hocam Prof. Dr. Kaan Savaş Gülleroğlu'na, eğitim sürecim boyunca eşsiz bilgi birikimini bizlerle paylaşan ve her zaman sınırsız desteği ile yanımda olan, çok değerli hocam anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Esra Baskın'a, uzmanlık sürecim boyunca mesleki bilgilerini benimle paylaşan ve iyi bir çocuk hekimi olmada yol gösteren tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma, tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan sevgi, destek ve anlayışlarını her zaman hissettiren Dr. Utku Dönger'e ve Dr. Alara Akdeniz'e, uzmanlık eğitim sürecinde birlikte çalıştığım doktor ve hemşire arkadaşlarıma, beni bugünlere getiren ve sevgisi, anlayışı ve özverişiyle her zaman yanımda olan annem Meral Çandır'a, sonsuz sevgi ve anlayışı ile varlığını her zaman yanımda hissettiren sevgilim eşim Reşat Şeyhoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Gülay Şeyhoğlu

ÖZET

Şeyhoğlu G. Nefrotik sendrom tanısı ile izlenen çocuk hastalarda uzun dönem izlem sonuçlarının değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2023.

Giriş: Nefrotik sendrom glomerüler filtrasyon bariyerindeki bir hasar sonucu ortaya çıkan; proteinüri, hipoalbuminemi ve ödem üçlüsü ile karakterize olan çocukluk çağıının en önemli ve en sık görülen glomerüler hastalıklarından biridir. İnsidansı her 100.000 çocukta 1,15-16,9 arasında değişmektedir. Nefrotik sendrom sistemik bir hastalık olmaksızın glomerüler hastalık ile ilişkili görülebildiği gibi sistemik bir hastalıkla birlikte de görülebilmektedir. Çocukluk çağıındaki görülen NS'nin yaklaşık %90'ı idiyopatikdir.

Nefrotik sendromun tedavisini esas olarak kortikosteroidler oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık %90'ı steroid tedavisine yanıt verirken %10'luk kısım ise steroid tedavisine direnç göstermektedir. Steroid dirençli nefrotik sendromlu hastaların yaklaşık %50'sinde ise 5 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir. Steroid bağımlı NS, sık tekrarlayan NS ve steroid dirençli NS tedavisinde ikinci basamak steroid koruyucu tedavilerin kullanılması gerekmektedir.

Nefrotik sendromlu hastalarda ödem, enfeksiyonlar, akut böbrek yetmezliği (ABY), tromboemboliler ve büyüme gelişme geriliği gibi ciddi komplikasyonlar da görülebilmektedir.

Yöntem ve Gereçler: Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde Mayıs 2011-Mart 2023 yılları arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji kliniğinde nefrotik sendrom tanısı olan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Hastaların dosyalarından geriye dönük olarak demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri, biyopsi bulguları ve uygulanan tedavi protokolleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda izlenen hastaların %57,67'si erkek, %42,33'ü kız olup erkek/kız oranı 1,36 bulundu. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşları 83 ± 54 ay (0-215 ay) olup, cinsiyetlere göre hastaların ortalama tanı yaşları incelendiğinde erkek hastaların kız hastalardan daha erken tanı aldığı tespit edildi. Nefrotik sendrom tanısı ile izlenen hastaların %29'unu FSGS, %27,35'ini MDH 'nin oluşturduğu görüldü. Böbrek biyopsisi yapılan hastalarda ise en sık FSGS, SLE ve IgA nefropatisine ait bulgular saptandı. Takip

sürecinde hastaların %6,13'ü yaşamını yitirdi. İzlemde kaybedilen hastaların 9'u nefrotik sendroma sekonder bir komplikasyon olan sepsis nedeni ile kaybedildi. Başlangıç ve son takipteki spot idrar protein/kreatinin oranları karşılaştırıldığında hastaların spot idrarda protein/kreatinin oranının takip sürecinde gerilediği görüldü. Son dönem böbrek hastalığı gelişimi ile başlangıçtaki serum kreatinin değeri arasındaki ilişki incelendiğinde hastaların başvuruındaki serum kreatinin değerleri ile takipte son dönem böbrek hastalığı gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi. Hastaların takip sürecindeki relaps durumları incelendiğinde toplamda 32 hastanın en az 1 kez relapsa girdiği görüldü. Hastalarda relapsı tetikleyebilecek nedenler incelendiğinde relapslar 15 hastada enfeksiyon öyküsü ile ilişkiliydi. Relapsı en çok üst solunum yolu enfeksiyonunun tetiklediği görüldü. FSGS nedeni ile izlenen hastalarda remisyonun en çok tedaviye CsA'nın eklenmesi ile sağlandığı tespit edildi. Siklosporin A tedaviye eklendikten sonra remisyon sağlanan hastalarda kanda bakılan ortalama 0. saat CsA değeri $115,30 \pm 118,87 \mu\text{g/l}$, ortanca değer ise $81,05 \mu\text{g/l}$ (28,3-512) olarak hesaplandı.

Sonuçlar: Çalışmamızda nefrotik sendrom nedeni ile takip edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları, histopatolojik özellikleri ve uygulanan tedavi protokolleri incelendi. Hastaların başvuruındaki bulgularının ve histopatolojik özelliklerinin etkin tedaviyi belirlemede önem gösterdiği ortaya konuldu. Hastalarda remisyonu en iyi sağlayan tedaviyi belirlemek için daha fazla prospektif ve daha fazla vaka sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: çocuk, nefrotik sendrom, relaps, remisyon

ABSTRACT

Seyhoglu G. Evaluation of long-term follow-up results in pediatric patients with nephrotic syndrome. Baskent University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Ankara, 2023.

Background: Nephrotic syndrome is one of the most important and most common glomerular diseases of childhood characterized by the triad of proteinuria, hypoalbuminemia and edema resulting from damage to the glomerular filtration barrier. The incidence ranges between 1.15-16.9 per 100,000 children. Nephrotic syndrome may be associated with glomerular disease without a systemic disease or with a systemic disease. Approximately 90% of NS in childhood is idiopathic

Treatment of nephrotic syndrome is mainly based on corticosteroids. Approximately 90% of patients respond to steroid treatment, while 10% of patients are resistant to steroid treatment. Approximately 50% of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome develop end-stage renal failure within 5 years. Second-line steroid-sparing therapies should be used in the treatment of steroid-dependent NS, recurrent NS and steroid-resistant NS.

Serious complications such as edema, infections, acute renal failure (AKI), thromboembolism and growth retardation may also occur in patients with nephrotic syndrome.

Materials and Methods: Patients diagnosed with nephrotic syndrome in the Pediatric Nephrology Clinic of the Department of Pediatrics between May 2011 and March 2023 at Başkent University Ankara Hospital were retrospectively analyzed. Demographic characteristics, laboratory parameters, biopsy findings and treatment protocols were retrospectively evaluated from the patients' files.

Results: In our study, 57.67% of the patients were male, 42.33% were female and the male/female ratio was 1.36. The mean age of the patients at the time of diagnosis was 83 ± 54 months (0-215 months) and when the mean age at diagnosis was analyzed according to gender, it was found that male patients were diagnosed earlier than female patients. It was observed that 29% of the patients followed up with the diagnosis of nephrotic syndrome were FSGS and 27.35% were MCD. In patients who underwent renal biopsy, the most common findings were FSGS, SLE and IgA nephropathy. During the follow-up period, 6.13% of the patients died. Of the patients who died during follow-up, 9

patients died due to sepsis, a complication secondary to nephrotic syndrome. When the spot urine protein/creatinine ratios at baseline and at the last follow-up were compared, it was observed that the spot urine protein/creatinine ratio decreased during the follow-up period. When the relationship between the development of end-stage renal disease and serum creatinine value at baseline was analyzed, it was observed that there was a significant relationship between serum creatinine values at admission and the development of end-stage renal disease at follow-up. When the relapse status of the patients during the follow-up period was analyzed, it was seen that a total of 32 patients relapsed at least once. When the reasons that could trigger relapse in patients were analyzed, relapses were associated with a history of infection in 15 patients. It was observed that upper respiratory tract infection triggered relapse the most. In patients followed up for FSGS, remission was mostly achieved with the addition of CsA to the treatment. In patients who achieved remission after the addition of cyclosporine A to the treatment, the mean 0-hour CsA value in blood was 115.30 ± 118.87 µg/l and the median value was 81.05 µg/l (28.3-512).

Conclusion: In our study, demographic, clinical and laboratory findings, histopathologic features and treatment protocols of patients with nephrotic syndrome were analyzed. It was revealed that the findings and histopathologic features of the patients at presentation were important in determining effective treatment. Further prospective studies with a larger number of cases are needed to determine the treatment that best provides remission in patients.

Key words: child, nephrotic syndrome, relapse, remission

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
EKLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	2
2.4. Etiyoloji ve Sınıflama	3
2.4.1. Klinik Sınıflama	3
2.4.2. Tedavi Yanıtına Göre Sınıflama	5
2.4.3. Histopatolojik Sınıflama	6
2.5. Patogenez	9
2.6. Klinik Bulgular	11
2.7. Laboratuvar Bulguları	12
2.8. Tanı	14
2.9. Tedavi	15
2.9.1. Kortikosteroidler	15
2.9.2. Bolus İntravenöz(iv) Metilprednizolon	16
2.9.3. Siklofosfamid	16
2.9.4. Kalsinörin İnhibitörleri	17
2.9.5. Mikofenolat mofetil	17
2.9.6. Ritüksimab	18
2.9.7. Levamizol	18
2.9.8. Destekleyici Ve Yan Tedaviler	19
2.10. Komplikasyonlar	20

2.10.1. Hipertansiyon	20
2.10.2. Enfeksiyonlar	20
2.10.3. Akut Böbrek Yetmezliği	21
2.10.4 Tromboemboliler	21
2.10.5. Dislipidemi	21
2.10.6. Büyüme Geriliği	22
2.10.7. Metabolik Kemik Hastalığı	22
2.11. Prognoz	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
3.1. İstatiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
4.1. Demografik bulgular	25
4.2. Nefrotik sendrom sebepleri ve böbrek biyopsisi bulguları	26
4.3. Klinik bulgular	27
4.4. Laboratuvar bulguları	29
4.5. Hasta verilerinin nefrotik sendrom sebeplerine göre incelenmesi	31
4.6 Hastaların tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi	36
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	55
8. EKLER	61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	Akut böbrek yetmezliği
ACEi	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ANA	Anti nükleer antikor
ANCA	Anti nötrofil sitoplazmik antikor
Angptl4	Anjiyopoetin-benzeri-4
APOL1	Apolipoprotein A-1
APSGN	Akut post streptokoksik glomerülonefrit
ARB	Anjiyotensin reseptör blokörleri
ASO	Anti streptolizin
CASK	Kalsiyum/kalmodulin-serin protein kinaz
CatL	Kathepsin L
CMV	Sitomegalovirüs
CLC-1	Kardiyotropin benzeri sitokin 1
CRP	C-reaktif protein
CsA	Siklosporin A
CTLA-4	Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4
DM	Diyabetes mellitus
EBV	Epstein-Barr virüsü
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
FSGS	Fokal segmental glomerüloskleroz
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HDL	Yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein
HIV	İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
HSP	Henoch Schönlein purpurası
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
IgA	İmmünglobülin A
IgG	İmmünglobülin G
İV	İntravenöz
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDL	Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein
MDH	Minimal değişiklik hastalığı
MMF	Mikofenolat mofetil
MN	Membranöz nefropati
MPGN	Membranoproliferatif glomerülonefrit
NS	Nefrotik sendrom
PLA2R	Fosfolipaz A2 reseptör
RAAS	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
SBNS	Steroid bağımlı nefrotik sendrom
SDNS	Steroid dirençli nefrotik sendrom
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SMPDL-3b	Sfingomyelin fosfodiesteraz asit benzeri 3b
suPAR	Çözünür ürokinaz reseptör
SYNS	Steroid yanıtı nefrotik sendrom
VKİ	Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO NO		SAYFA
Tablo 2.1	Konjenital nefrotik sendrom sebepleri	4
Tablo 2.2	Sekonder nefrotik sendrom sebepleri	5
Tablo 2.3	İdrar çubuk testi ile protein tespiti	13
Tablo 2.4	Başlangıçta böbrek biyopsisi yapma endikasyonları	15
Tablo 4.1	Hastaların demografik bilgileri	25
Tablo 4.2	Hastaların cinsiyetlere göre ortalama tanı taşı ve takip sürelerinin karşılaştırılması	25
Tablo 4.3	Nefrotik sendrom sebeplerinin gözlem sayıları ve yüzdeleri	26
Tablo 4.4	Böbrek biyopsi bulguları	27
Tablo 4.5	Hastaların başlangıçtaki vücut ağırlığı, boy ve VKİ persentil dağılımı	28
Tablo 4.6	Hastaların başvuruda ve son takipteki kan basıncı değerlerinin değişimi	28
Tablo 4.7	İzlemde kaybedilen hastalar ve nefrotik sendrom sebepleri	29
Tablo 4.8	Hastaların başvuru ve son takipteki laboratuvar bulguları	30
Tablo 4.9	Nefrotik sendrom sebeplerinin cinsiyetlere göre dağılımı	32
Tablo 4.10	Nefrotik sendrom gruplarında ortalama tanı yaşı, takip süresi ve değerlerin cinsiyete göre dağılımı	33
Tablo 4.11	Hastaların nefrotik sendrom sebeplerine göre son takipteki proteinüri düzeylerinin değerlendirilmesi	34
Tablo 4.12	Nefrotik sendrom sebeplerine göre başvuruda ve son takipteki spot idrarda protein/kreatinin oranlarının değerlendirilmesi	35
Tablo 4.13	Hastaların böbrek işlevlerinin takip sürecinde değişimi	36
Tablo 4.14	Nefrotik sendrom sebebine göre hastaların böbrek işlevlerinin takip sürecinde değişimi	37
Tablo 4.15	Nefrotik sendrom sebebine göre en az 1 kez relaps görülen hasta sayısı	39
Tablo 4.16	Nefrotik sendrom sebeplerine ve relaps sayılarına göre hastaların dağılımı	40
Tablo 4.17	Relapsı tetikleyen enfeksiyonlar	40
Tablo 4.18	FSGS nedeni ile takip edilen hastalarda remisyonu sağlayan	41

	tedavi protokolleri	
Tablo 4.19	SLE nedeni ile takip edilen hastalarda remisyonu sağlayan tedavi protokolleri	42
Tablo 4.20	MPGN nedeni ile takip edilen hastalarda remisyonu sağlayan tedavi protokolleri	42
Tablo 4.21	IgA nefropatisi nedeni ile takip edilen hastalarda remisyonu sağlayan tedavi protokolleri	43
Tablo 4.22	IgM nefropatisi nedeni ile takip edilen hastalarda remisyonu sağlayan tedavi protokolleri	43
Tablo 4.23	Mezengioproliferatif glomerülonefrit nedeni ile takip edilen hastalarda remisyonu sağlayan tedavi protokolleri	43
Tablo 4.24	Takip edilen hastalarda remisyonu sağlayan tedavi protokolleri	44
Tablo 4.25	Remisyonun tedaviye CsA eklenmesiyle sağlandığı hastalarda kandaki CsA düzeyleri	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO		SAYFA
Şekil 2.1	Nefrotik sendromda ödem mekanizması	12
Şekil 4.1	Hastaların başvuruındaki protein/kreatinin oranlarının dağılımı	30
Şekil 4.2	Hastaların son takipteki protein/kreatinin oranlarının dağılımı	31
Şekil 4.3	Başvuruındaki serum kreatinin değeriyle takipte son dönem böbrek hastalığı gözlenme sıklığı arasındaki ilişki	38
Şekil 4.4	ROC eğrisi yöntemine göre başlangıçtaki serum kreatinin değeriinin duyarlılığı ve özgüllüğü	38
Şekil 4.5	Remisyonun tedaviye CsA eklenmesiyle sağlandığı hastalarda kandaki CsA düzeylerinin dağılımı	46

EKLER DİZİNİ

EKLER

SAYFA

Ek 1	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul izin belgesi
-------------	--



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nefrotik sendrom (NS) proteinüri, hipoalbüminemi ve ödem üçlüsü ile karakterize olan çocukluk çağıının en önemli ve en sık görülen glomerüler hastalıklarından biridir. İnsidansı her 100.000 çocukta 1,15-16,9 arasında değişmektedir (1).

Nefrotik sendrom sistemik bir hastalık olmaksızın glomerüler hastalık ile ilişkili ise primer NS, sistemik bir hastalıkla birlikte görülüyorsa sekonder NS adını almaktadır. Primer NS idiyopatik ve konjenital NS olarak ayrılmaktadır. Çocukluk çağıındaki görülen NS'un yaklaşık %90'ı idiyopatiktir (2).

Nefrotik sendromun ana tedavisini kortikosteroidler oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık %90'ı steroid tedavisine yanıt verirken %10'luk kısım ise steroid tedavisine direnç göstermektedir. Steroid tedavisine yanıt alınan hastaların %60'ı da ileride steroid bağımlı hale gelmektedir veya takiplerinde birden çok relaps görülmektedir (3). Steroid dirençli nefrotik sendromlu hastaların prognozları daha kötü seyretmektedir ve hastaların yaklaşık %50'sinde 5 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir. Steroid bağımlı NS, sık tekrarlayan NS ve steroid dirençli NS tedavisinde ikinci basamak steroid koruyucu tedavilerin kullanılması gerekmektedir.

Nefrotik sendromlu hastalarda ödem, enfeksiyonlar, akut böbrek yetmezliği (ABY), tromboemboliler ve büyüme gelişme geriliği gibi ciddi komplikasyonlar da görülebilmektedir (4).

Çalışmamızda, kliniğimizde nefrotik sendrom tanısı ile izlenen hastaların demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar verilerini, histopatolojik özelliklerini, tedavi protokollerini ve tedaviye verdikleri yanıtları değerlendirerek bu hastaların uzun dönem prognozları açısından bilgi sahibi olabilmeyi ve kronik böbrek hastalığı gelişimde yer alan risk faktörlerini belirleyebilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Nefrotik sendrom; glomerüler filtrasyon bariyerindeki geçirgenliğin artması sonucu proteinüri, hipoalbuminemi ve ödem ile karakterize çocukluk çağıının en sık görülen glomerüler hastalığıdır. Nefrotik düzeyde proteinüri spot idrarda protein/kreatinin oranının >2 mg/mg olması veya 24 saatlik idrarda protein atılımının ≥ 40 mg/m²/saat olması ya da idrar çubuğu üzerinde +3 protein görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Hipoalbuminemi ise serum albumin düzeyinin 2,5 g/dl'nin altında olmasıdır (4).

2.2. TARİHÇE

Ödem tanımı ilk olarak yaklaşık 2400 yıl önce Hipokrat dönemindeki belgelerde yapılmıştır. Daha sonrasında 1400'lü yıllarda Cornelius döneminde çocuklarda bütün vücudun şiştiği bir hastalıktan bahsedilmiştir. Detaylı nefrotik sendrom tanımı ise 1827 yılında Richard Bright tarafından yapılmıştır ve ödem, proteinüri ve böbrek hasarından oluşundan triad şeklinde nefrotik sendromu ifade etmiştir (5).

İlerleyen yıllarda lipid anormallikleri de dikkati çekmeye başlamıştır. Nefrotik sendromlu hastalarda serumun süt benzeri bir görünüm alabildiği de belirtilmiştir.

Histopatolojik tekniklerin gelişmesi ile böbreğin selüler ve tübüler yapısı da incelenmeye başlanmış, mikroskop sayesinde 1872 yılında Klebs glomerülonefrit tanımını kullanmıştır (6).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Çocuklarda nefrotik sendrom insidansı coğrafi bölge ve etnik kökene göre değişiklik göstermekle beraber yıllık yaklaşık 2-7/100.000 iken prevalansı 16/100.000'dir. Kuzey Amerika ve Avrupa'daki beyaz çocuklarda oran daha düşüken; Güney ve Güneydoğu Asya, Kuzey Afrika'daki çocuklarda daha yüksektir. Ergenlik öncesi dönemde ise cinsiyete göre görülme sıklığı erkeklerde kızların 2 katıdır. Ergenlik döneminde ise kızlarda ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Aynı zamanda hastalığın başlangıç yaşının da hastalığın dağılım sıklığına etkisi bulunmaktadır. Minimal değişiklik hastalığı (MDH) olanların %70'i 5 yaşın altında iken fokal segmental glomerülosklerozun (FSGS) ise ortalama görülme yaşı 6 yaştır (2,7). Histolojik varyant ve steroid direnci de etnik kökene

ve coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Steroid dirençli NS %27-54 oranla en sık Asyalılarda görülürken en az sıklıkta ise Afrikalılarda görülmektedir (8).

2.4. ETİYOLOJİ VE SINIFLAMA

Nefrotik sendrom klinik bulgular, tedavi yanıtı ve histopatolojik özelliklere göre sınıflandırılmaktadır.

2.4.1. Klinik Sınıflama

Nefrotik sendrom bir hastalıkla birlikte görülmüyorsa primer, bir hastalık ile birlikte görülüyorsa sekonder nefrotik sendrom adını alır.

a. Primer Nefrotik Sendrom: Primer NS , sistemik bir hastalığa eşlik etmeden görülen primer glomerül hasarına bağlıdır. İdiyopatik NS ve konjenital NS olarak ikiye ayrılmaktadır. Çocuklarda en sık idiyopatik NS görülmektedir.

Konjenital NS, yaşamın ilk 3 ayında görülen nefrotik sendromdur. Genellikle podositlerdeki genetik mutasyonlardan dolayı görülse de nadir olarak konjenital enfeksiyonlar veya maternal allo-immün hastalıklar da nefrotik sendroma sebep olabilir (9). Genetik ilişkili olmayan konjenital nefrotik sendromların seyri daha iyidir ve çoğunlukla altta yatan hastalığın tedavi edilmesi ile hastalık da tedavi edilmiş olur. Enfeksiyöz sebepler en sık; konjenital sifiliz, toksoplazma, malarya, sitomegalovirüs (CMV), hepatit B (HBV), insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) ve kızamıkçiktır (10). Genetik sebepler içinde en sık slit diyaframda yer alan bir protein olan nefrini kodlayan NPHS1 ve podosin proteinini kodlayan NPHS2 genlerindeki mutasyonlar görülmektedir (11). Konjenital nefrotik sendromla ilişkili diğer genler ise WT1, LAMB2 ve PLCE1'dir. Bazı genetik mutasyonlarda konjenital nefrotik sendroma mitokondriyal sitopati, sensörinöral işitme kaybı, glikozilasyon bozuklukları veya koenzimQ10 biyosentezinde defekt gibi böbrek dışı bulgular da eşlik edebilir. Konjenital NS'nin ağır formlarında jenaralize ödem, idrar proteinin >2 gr/dl olması ve serum albümin düzeyinin <1 gr/dl olması yenidoğan döneminden itibaren görülebilmektedir. Etiyolojiyi araştırmak için renal biyopsi yapmaya gerek yoktur. Biyopsi bulgularında genetik hasara bağlı mezengial genişleme veya interstisyel fibrozis, enflamasyon gibi glomerül dışı değişiklikler görülebilir. Konjenital NS'li hastalarda tanıyı kesinleştirmek için genetik analiz yapılması gerekmektedir (11–13).

Tablo 2.1: Konjenital nefrotik sendrom sebepleri (10–12)

Genetik Sebepler	Genetik Olmayan Sebepler
NPHS1 gen mutasyonu(Nefrin gen mutasyonu)	Konjenital sifiliz
NPHS2 gen mutasyonu(Podosin gen mutasyonu)	Toxoplazma
WT1 gen mutasyonu	Malarya
LAMB2 gen mutasyonu	Sitomegalovirüs
PLCE1 gen mutasyonu	Kızamıkçık
LMX1B gen mutasyonu	Hepatit B
ITGA3 gen mutasyonu	HIV
ARHGD1A gen mutasyonu	Maternal SLE
SCARB2 gen mutasyonu	Maternal klorfeniramin tedavisi

İdiyopatik NS, farklı histopatolojik alt gruba ayrılmaktadır. Bunlar; minimal değişiklik hastalığı, fokal segmental glomerülosklerozis ve membranöz nefropatidir (MN) (7). En sık görülen histolojik varyant minimal değişiklik hastalığı iken yaştan artması ile FSGS ve MN görülme riski artmaktadır (14).

b. Sekonder Nefrotik Sendrom: Nefrotik sendrom sistemik bir hastalık ile beraber veya bir enfeksiyon sonucu görülüyorsa sekonder nefrotik sendrom adını almaktadır. >8 yaş hasta ; hipertansiyon, hematüri, böbrek işlevlerinde bozulma veya böbrek dışı bulgular (ateş, artralji, döküntü) ile başvuruyorsa sekonder nefrotik sendrom ihtimali düşünülmelidir. Akut post-streptokoksik glomerülofrit (APSGN), sistemik lupus eritematozus (SLE), Henoch Schönlein Purpurası (HSP), Alport sendromu gibi hastalıklarda sekonder nefrotik sendrom gelişebilir. Bu hastalıkların yaklaşık %50-75’inde böbrek tutulumu görülür ve artmış mortalite ve morbiditeden de sorumludur. Alport sendromu sensörinöral işitme kaybı ve anterior lentikonus ile birlikte görülen herediter bir hastalıktır. HSP ise çocuklarda en sık görülen vaskülitlerden biridir ve yaklaşık %30-50’sinde böbrek tutulumu görülmektedir. Enfeksiyöz ajanlar da nefrotik sendroma yol açabilmektedir. Özellikle bazı enfeksiyonlar endemik oldukları bölgede nefrotik sendromun önemli bir sebebi olarak görülmektedir. Örnek olarak; Hepatit B ve Hepatit C (HCV) Hong-Kong ve Afrika bölgelerinde nefrotik sendromun önemli sebeplerindendir. Daha az rastlanan nedenler içerisinde ise bazı ilaçlar yer almaktadır. Bunlar; penisilamin, altın tuzları, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar ve bazı ağır metallerdir. Maligniteler de

çok daha nadir olmakla birlikte nefrotik sendrom sebebi olabilir. Hodgkin lenfoma, lösemiler, bazı akciğer ve sindirim sistemi karsinomları bu malignitelerden bazılarıdır (2,15). Sekonder nefrotik sendromun nedenleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: Sekonder nefrotik sendrom sebepleri (16)

Vaskülitler/Otoimmün hastalıklar • Sistemik Lupus Eritematozus • Henoch Schönlein Purpurası • IgA Nefropatisi • Goodpasture Sendromu
Enfeksiyonlar • HBV • HCV • HIV • Epstein-Barr Virüsü (EBV) • CMV • Parvovirus B19 • Toksoplazma • Malarya
İlaçlar • Penisilamin • Non-steroid antienflamatuar ilaçlar • İnterferon • Everolimus • Ağır metaller(civa ve lityum)
C1q Nefropatisi
Diyabetes Mellitus
Maligniteler • Hodgkin Lenfoma • Lösemi • Timoma

2.4.2. Tedavi Yanıtına Göre Sınıflama

İdiyopatik NS’lu hastaların yaklaşık %90’ı 4 haftalık steroid tedavisine yanıt verirken %60’ı da sık relaps gösterebilir veya steroid bağımlı hale gelebilir (3). Hastaların kalan %10’u ise steroid tedavisine yanıtıdır. Steroid tedavisine dirençli NS’lu hastaların son dönem böbrek yetmezliğine girme ihtimali de daha yüksektir.

Hastaların steroid tedavisine yanıtlarına göre bazı tanımlamalar yapılmıştır.

- a. **Tam Remisyon:** İdrarda protein/kreatinin oranının $\leq 0,2$ mg/mg olması veya ard arda 3 gün verilen idrar örneğinde idrar çubuk testinin negatif olması veya 24 saatlik idrar örneğinde idrar atılımının <4 mg/m²/sa olması
- b. **Kısmi Remisyon:** İdrarda protein/kreatinin oranının $>0,2$ mg/mg olması fakat 2 mg/mg'ın altında olması.Bakılabiliriyorsa serum albümin düzeyinin de >3 g/dl olması
- c. **Relaps:** Nefrotik düzeyde proteinürinin tekrar görülmesi veya 3 gün üst üste verilen idrar örneğinde idrar dipstick testinin $\geq +3$ olması
- d. **Steroid Yanıtlı Nefrotik Sendrom (SYNS):** Standart dozda 4 haftalık prednizon veya prednizolon tedavisi ile hastanın tam remisyona girmesi
- e. **Steroid Bağımlı Nefrotik Sendrom (SBNS):** Prednizon veya prednizolon tedavisi altında (tam doz veya doz azaltılırken) veya tedavinin kesilmesini takip eden 15 gün içinde 2 kez ard arda relaps görülmesi
- f. **Steroid Dirençli Nefrotik Sendrom (SDNS):** Standart dozda 4 haftalık prednizon veya prednizolon tedavisine rağmen tam remisyon sağlanmaması
- g. **Sık Tekrarlayan Nefrotik Sendrom:** Hastalığın başlangıcından itibaren 6 ay içinde 2 veya 2'den fazla relaps olması veya herhangi 12 aylık zaman dilimi içinde 4'ten az relaps olması (1)(17).

2.4.3. Histopatolojik Sınıflama

Histopatolojik sınıflama ışık mikroskopunda görülen glomerüler değişikliklere göre yapılır. İmmünfloresan ve elektron mikroskopi incelemeleri de sınıflandırmayı destekler.

a. Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)

Minimal değişiklik hastalığı, çocukluk çağı nefrotik sendromunun yaklaşık %70-90'ını oluşturmaktadır. Uzun dönemde hastalığı seyri olumlu seyretmekle beraber hastaların çoğunda steroid tedavisi ile tam remisyon sağlanabilmektedir (18). Hastaların %10-15'inde ise ilk tedavi sürecinin bitiminden sonra veya bir ya da iki relapstan sonra steroid direnci görülmektedir. Bu durumda hastalara böbrek biyopsisi yapılması gerekmektedir. Böbrek biyopsisi yapıldığı zaman ise ışık mikroskopisi incelemelerinde glomerüller normal olarak görülür, immünfloresan incelemede immün kompleks birikimi yoktur. Elektron mikroskopisi altında podositlerde silinme, glomerüle bazal membran patolojiler veya endotelial ya da epitelial hücrelerde proliferasyon gözlemlenmektedir. (4,19,20)

b. Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS)

Fokal Segmental Glomerüloskleroz, çocuklarda ve genç erişkinlerde steroid dirençli nefrotik sendromun ana sebeplerinden biridir. İdiyopatik nefrotik sendromlu hastaların yaklaşık %5-15'ini oluşturmaktadır. FSGS'li hastaların %70'inde steroid tedavisine direnç görülürken bir kısmında ise son dönem böbrek yetmezliğine gelişmektedir. Ana amaç proteinüriyi kontrol etmek ve böbrek fonksiyonlarını korumaktır (21,22).

FSGS bir hastalıktan ziyade klinik, morfolojik ve histopatolojik bir tanımlamadır. Işık mikroskopisinde glomerüler kılcal damarlarda segmental hasarlanma ve Bowman kapsülü ile hasarlanmış segmentler arasında adezyonlar görülür. Elektron mikroskopisi ile yapılan incelemelerde de podositlerin ayaksı çıkıntılarında silinme izlenmektedir. Ayaksı çıkıntılardaki silinme podositlerin yapısında değişikliğe ve hücresel iskeletin yeniden düzenlenmesine yol açar. Bu değişiklik de glomerüllerden protein kaybı ile sonuçlanır. Hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi minimal değişiklik hastalığında steroid tedavisi ile eski haline getirilebilirken FSGS'de tedaviye dirençli ve kötü prognozludur. FSGS'li hastaların serum örneklerinden sistemik dolaşım faktörlerinden kardiyotropin benzeri sitokin 1 (CLC-1) izole edilmiş ve bu faktörün albümine karşı glomerüler geçirgenliği arttırdığı görülmüştür (8). FSGS için net bir etiyolojik sebep ve uluslararası kabul edilmiş tanı kriterleri bulunmamaktadır. Bazı ilaçlar, enfeksiyonlar ve genetik mutasyonlar FSGS'ye neden olabilmektedir (23).

c. Membranöz Nefropati (MN)

Membranöz nefropati böbreğe özgü otoimmün bir hastalıktır. Çocuklarda çok sık görülmemekle birlikte çocukluk çağı nefrotik sendromunun yaklaşık %1,5'undan sorumludur. Membranöz nefropati daha çok idiyopatik olsa da SLE, HBV, ilaçlar ve toksinler gibi sekonder sebeplerle de ilişkili olabilmektedir. İdiyopatik MN'nin ortalama görülme yaşı yaklaşık 10 yaştır ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Hastalığın başlangıcında makroskobik hematüri çok sık görülmesine de mikroskopik hematüri yaygındır.

Hastalığın patogenezinde anti fosfolipaz A2 reseptör antikorları (PLA2R) yer almaktadır. PLA2R podositlerde yer alan bir transmembran glikoproteindir. Bu antijenik yapıya karşı gelişen otoantikorlar glomerüler immün depolanmaya ve podosit hasarına yol açmaktadır. (24).

Hastaların bir kısmında spontan remisyon görülürken bir kısmında da relapslar görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık %50'sinde remisyon sağlanmakta, yaklaşık 1/3'ünde ise böbrek fonksiyonlarında bozulma görülmektedir. Tanı anında >10 yaş, hipertansiyon olması kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilmektedir (25).

d. Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)

Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) çocukluk çağı nefrotik sendromlarının yaklaşık %7,5'ini oluşturmaktadır (25). Bir hastalıktan ziyade morfolojik patern olarak değerlendirilmektedir. Klasik sınıflaması elektron mikroskopisindeki immün komplekslerinin birikim yerlerine göre yapılmaktadır. Tip 1'de subendotelyal, tip 2'de intramembranöz, tip 3'te ise subendotelyal ve subepitelyal birikim vardır. Hastalığın yeni sınıflaması ise immünfloresan değerlendirmeye göre yapılmaktadır. İmmünfloresan incelemede immün komplekslerde ağırlıklı olarak C3 veya immünglobülinlerden hangisinin baskın olduğuna göre ayırım yapılmaktadır. Bu yeni sınıflama hastalığın patofizyolojisi hakkında daha fazla bilgi vermektedir (26).

e. Mezengioproliferatif Glomerülonefrit

Mezengioproliferatif glomerülonefrit bulguları minimal değişiklik hastalığı ile benzerdir fakat hematüri MDH'na göre daha sık görülmektedir. Histopatolojik olarak ışık mikroskopisinde mezengial hücrelerde ve mezengial matrikste artış görülmektedir. İmmün floresan incelemede ise mezengiumda C3 ve immünglobülin M (IgM) depolanması görülebilir. Hastalık genellikle iyi seyirlidir, hastaların bir kısmı spontan remisyona girerken bir kısmı da steroidle bazıları ise steroid ve immunsupresif ilaçların kombine kullanımı ile remisyona girmektedir (27).

f. IgA Nefropatisi

IgA nefropatisi, immünglobülin A'nın (IgA) mezengiumda depolandığı immün kompleks aracılı glomerüler bir hastalıktır. Daha çok glomerüllerde IgA birikimin gösterildiği histopatolojik bir varyant olarak tanımlanmaktadır. IgA nefropatisine sebep olan patojenik mekanizma mukozal immün sistemin aktive olmasıdır. Aynı zamanda genetik yatkınlığın da hastalığın daha erken dönemde görülmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Hastalığın histolojik ve klinik özellikleri çok çeşitlilik göstermektedir. Hastalarda izole mikroskopik hematüriden hızlı ilerleyen glomerülonefrite kadar farklı klinikler görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık %50'sinde başlangıçta semptom olmazken mikroskopik hematüri,

hipertansiyon veya proteinürinin tesadüfen saptanması ile tanı alırlar. Hastaların böbrek biyopsilerinde daha çok mezengial ve endokapiller proliferasyon görülmektedir. Glomerüler skleroz, interstisyel fibrozis gibi kronik lezyonlar daha nadir olarak görülse de hızlı tanı ve uygun tedavi ile bu bulguların geriye dönüştürülebilmesi mümkündür. IgA nefropatisi çocuklarda genelde benign seyirli olsa da 10 yıllık takiplerde hastaların %10-13'ünde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (28–30).

2.5. PATOGENEZ

Böbrek glomerülleri gerekli proteinlerin kanda kalmasını sağlayan selektif ultrafiltrasyon yapan bir yapıya sahiptir. FSGS, SLE ve diyabetes mellitus (DM) gibi böbrek hastalıklarının ortak özelliği glomerüler disfonksiyondur. Glomerüler kapiller duvar; geçirgenlik bariyerini oluşturan 3 yapıdan oluşmaktadır. Bu üç yapı; glomerüler pencerelelere ayrılmış endotel hücreleri, bazal membran proteinleri ve birbirlerine slit diyaframlar aracılığı ile bağlı özelleşmiş epitel hücreleri olan podositlerdir. Glomerüler podositler; podositlerin ayakları çıkıntıları ve slit diyafram ile bir yapı oluşturarak üriner protein kaybını engellemede son kısmı oluştururlar. Normal koşullarda albümin boyutundaki (69 kd) ve daha büyük proteinler slit diyaframların bütünlüğüne bağlı olarak bariyerden geçemezler. Primer NS'un temelinde yatan mekanizma podosit ve glomerül hasarıdır. En sık görülen podosit hasarı ise podositlerin ayrılması veya glomerüler bazal membranın dışından apoptozise uğramasıdır. Nefrotik sendromda glomerül yapısı değişir ve podositlerin ayakları çıkıntıları düzleşmiş şekilde görülür. Podositlerin ayakları çıkıntılarının kaybolması proteinürinin gelişmesi ile doğrudan ilişkilidir (7,31,32).

İdiyopatik NS patogenezinde T ve B hücre aracılı immünite ve sistemik dolaşım faktörlerinin de rol aldığı düşünülmektedir.

Bağışıklık aracılı

İdiyopatik NS patogenezinde ana patojenik mekanizmanın T hücre aracılı immünitedeki düzenleme bozukluğunun olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada T hücre sayılarının anormallliği (sitotoksik T hücrelerinin T-helper hücrelerine göre baskın hale gelmesi) ve işlev bozukluğunun nefrotik sendroma yol açtığı gösterilmiştir. Genetik geçişli olmayan idiyopatik NS'un tedavisinde kalsinörin inhibitörlerinin ve steroidin yer alması da idiyopatik NS'un patogenezinde T hücre aracılı bağışıklık ile ilgili düzenleme bozukluğunun olduğunu desteklemektedir. Bazı hastaların kızamık virüsü ile enfekte

olduğu zaman kızamık virüsünün hücresel bağışıklığı baskılaması ile bu hastalarda proteinürinin de gerilediği görülmüştür (33,34).

Son yıllarda ise idiyopatik NS patogeneğinde T hücrelerinin kostimulanı olan CD80 üzerine odaklanılmaktadır. CD80 (B7-1) antijen sunucu hücrelerin ve B hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen bir transmembran proteindir. CD80, T hücrelerinde bulunan bir reseptör olan CD28' e bağlanarak T hücre aracılı bağışıklığı düzenler. Aynı zamanda sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4'e (CTLA-4) bağlanarak da T hücrelerinin aktivasyonunu inhibe eder. CD80'nin podositlerde ekspresyonu indüklenebilir ve bu durumda reorganizasyona sebep olarak proteinüriye neden olur. Aynı zamanda yapılan bazı çalışmalarda da relapsta olan MDH'li hastaların idrardaki CD80 düzeylerinin remisyonda olan MDH'li hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (31,33,35,36).

Steroid dirençli NS ve sık tekrarlayan NS'lu hastaların tedavisinde ritüksimabın etkin olduğunun görülmesi ile beraber idiyopatik NS patogeneğinde B hücre aracılı bağışıklığın da rol aldığı anlaşılmıştır. Bazı çalışmalarda relaps sırasında CD19+ ve CD20+ B hücrelerinin sayısının arttığı ve hasta remisyona girdiğinde ise azaldığı görülmüştür (33).

Sistemik dolaşım faktörleri

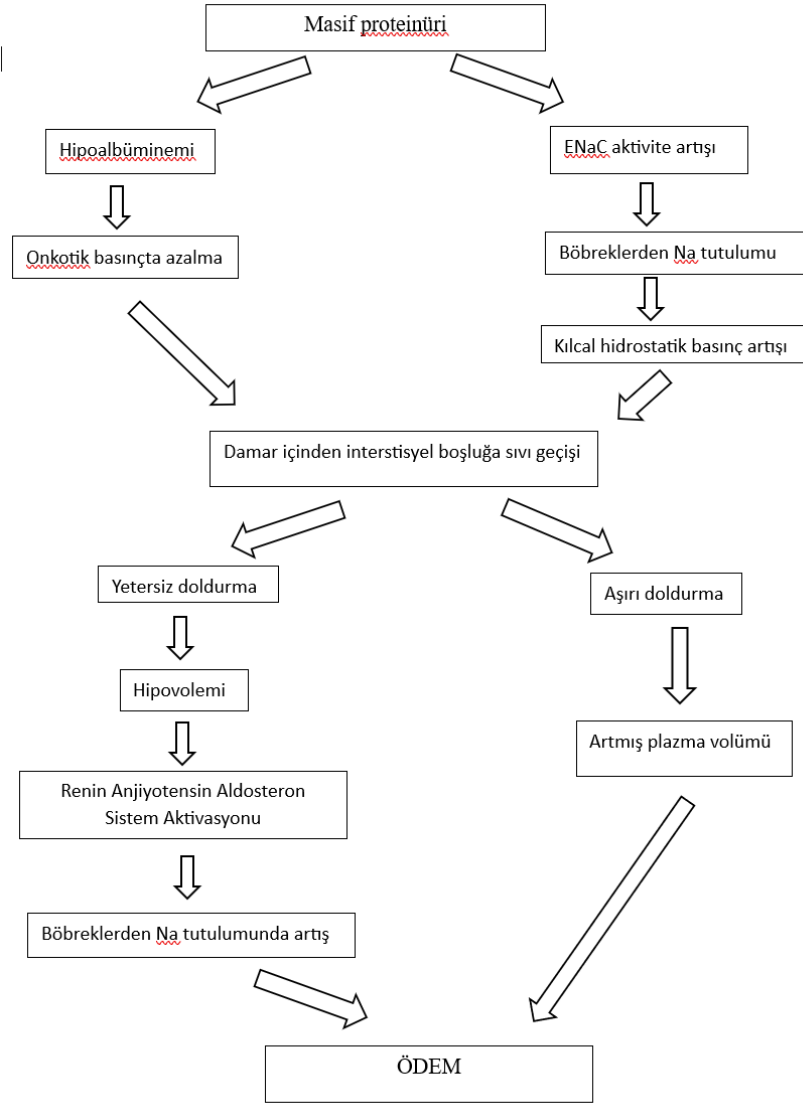
Nefrotik sendromda görülen bir geçirgenlik faktörünün kılcal duvarda değişikliklere sebep olarak albüminüriye yol açtığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda FSGS'ye bağlı olarak son dönem böbrek yetmezliğinde olan bir hastaya sağlıklı bir böbrek nakledildiği zaman bile hastada FSGS tekrar görülebilmektedir. Bu sebeple FSGS'nin dolaşımdaki faktörlerle ilişkili olduğu ve bu faktörlerin de glomerüler filtrasyon bariyerindeki geçirgenliği arttırdığı düşünülmektedir. Hem MDH'da hem de FSGS'de görülen podosit hasarının da dolaşımdaki bu faktörlere bağlı geliştiği düşünülmektedir.

Bu görüş hem klinik gözlemler hem de hayvan deneyleri ile de desteklenmektedir. Yapılan çalışmalarda hemopeksin, kardiotropin benzeri sitokin 1 (CLC-1), çözünür ürokinaz reseptör (suPAR), kathepsin L (CatL), angiopoetin-benzeri-4 (Angptl4), apolipoprotein A-1 (APOL1), sfingomyelin fosfodiesteraz asit benzeri 3b (SMPDL-3b) ve kalsiyum/kalmodulin-serin protein kinaz (CASK) gibi çeşitli patojenik faktörlerin idiyopatik NS'da rol aldığı gösterilmiştir(7,34,37,38).

2.6. KLİNİK BULGULAR

Nefrotik sendromun ana klinik belirtisi ödemdir. Hastalar kliniklere genellikle yüzde veya periorbital bölgede olan ödem şikayeti ile başvururlar. Ödem yer çekiminin etkisinden dolayı ayakta iken pretibial bölgede, yatar pozisyonda iken sakral bölgede belirgin hale gelir. Nefrotik sendrom fark edilmediğinde veya tedaviye yanıt alınamadığında ödem karın distansiyonu ve asit şeklinde belirti verebilir ve kilo artışına yol açar. Daha ilerlemiş durumlarda ise akciğer ödemi ve plevral efüzyon gibi ciddi sorunlara yol açıp, uzamış hastane yatışlarına sebep olabilir (15,39)

Nefrotik sendromdaki ödemin oluşumu için iki hipotez öne sürülmektedir; yetersiz doldurma ve aşırı doldurma (Şekil 2.1). Yetersiz doldurma hipotezinde yüksek düzeydeki proteinüri, hipoalbüminemi ile sonuçlanır ve plazma onkotik basıncı düşer. Plazma onkotik basıncındaki düşüş ise ultrafiltrasyonu arttırarak damar içinden interstisyel boşluğa sıvı geçişini arttırır. Sonuç olarak hipovolemi, renal hipoperfüzyon, renin anjiyotensin aldosteron sistem (RAAS) aktivasyonu ve ikincil olarak sodyum tutulumu gerçekleşir. Aşırı doldurma hipotezinde ise nefrotik sendromda ödeme sebep olan durumun öncelikle böbrekten sodyum tutulumu olduğu düşünülür. Buna bağlı olarak intravasküler taşma durumu gerçekleşir ve kılcal hidrostatik basınç artar. Sonuç olarak damarlardan interstisyel boşluğa sıvı geçişi olur ve bu durum da ödeme sebep olur (40–42).



Şekil 2.1: Nefrotik sendromda ödem mekanizması

Karın ağrısı da hastalarda görülebilen klinik bulgulardan biridir. Karın ağrısı ile beraber ateş görülüyorsa bakteriyel peritonit ihtimali akılda tutulmalıdır. Nörolojik bulgularla beraber baş ağrısı veya irritabilite varsa sinüs ven trombozu ihtimali düşünülmelidir (4). Bazı hastalarda nadir de olsa hematüri ve hipertansiyon da görülebilmektedir (19).

2.7. LABORATUVAR BULGULARI

Proteinüri böbrek hastalıklarının ana klinik bulgularından birisidir ve böbrek hasarını belirlemede önemli belirteçlerdendir. Bu yüzden proteinürinin niceliksel olarak değerlendirilmesi tanı, takip ve prognozda önem taşımaktadır. Yirmi dört saatlik idrarda

protein atılımının hesaplanması altın standart yöntemdir. Yirmi dört saatlik idrarda protein atılımının ≥ 40 mg/m²/saat olması çocuklarda nefrotik düzeyde proteinüri olarak değerlendirilir. Fakat 24 saatlik idrarın ayaktan hastalarda özellikle de çocuklarda toplanması zor olduğu için 24 saatlik idrarda proteinürinin hesaplanması yerine spot idrarda protein/kreatinin oranına bakılması tercih edilmektedir (43). Postural proteinüri ihtimalini dışlamak için bu örneğe sabah bakılması tercih edilmektedir. Spot idrarda protein/kreatinin oranının >2 mg/mg olması nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edilmektedir. Proteinüriyi taramada ise en sık kullanılan metot idrar çubuk testidir. İdrar çubuk testinde esas olarak albümin saptanmaktadır. İdrar çubuk testinde proteinüri; negatif, eser, 1+, 2+, 3+ ve 4+ olarak sonuçlanabilmektedir (15)(Tablo 2.3). Hematüri glomerülonefrit varlığında sık görülse de nefrotik sendromlu hastaların yaklaşık %20'sinde görülmektedir.

Tablo 2.3: İdrar çubuk testi ile protein tespiti (15)

Negatif	<15 mg/dl
Eser	15-30 mg/dl
1+	30-100 mg/dl
2+	100-300 mg/dl
3+	300-1000 mg/dl
4	≥ 1000 mg/dl

Hipoalbuminemi, nefrotik sendrom tanısını doğrulayan kriterlerden biri olduğu için serum albümin düzeyine muhakkak bakılması gerekmektedir. Hastalarda serum albümin düzeyi genellikle 2,5 gr/dl'nin altında görülmektedir. Hastalarda serum elektrolit düzeyleri ve böbrek fonksiyon testlerine bakılması gerekmektedir. Serum elektrolit düzeyleri genelde normal seyretmektedir. Bazı hastalarda hipoalbuminemiye bağlı hipokalsemi veya intravasküler hacim azalmasına sekonder antidiüretik hormon sentezinin artması sonucu hiponatremi görülebilmektedir. İdiyopatik NS'lu hastalarda böbrek fonksiyonları genelde normal olduğu için kreatinin düzeyi de normal aralıklarda görülmektedir. Akut böbrek yetmezliği veya intravasküler hacmin azalması durumlarında ise kreatinin düzeyleri artmaktadır. FSGS ve sekonder NS'da da kreatinin düzeyleri artış gösterebilmektedir. Hastalarda başlangıçta serum lipit düzeylerine de bakılması gerekmektedir. Total kolesterol, düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL) ve trigliserid düzeylerinde artış

görülebilen yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein (HDL) düzeyinde ise azalma olabilmektedir.

Tam kan sayımında hemokonsantrasyon ve azalmış intravasküler hacme bağlı olarak hemoglobin, hematokrit ve trombosit düzeylerinde artış görülebilmektedir. Enfeksiyondan şüphelenilen durumlarda beyaz küre sayılarının da artış olabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği veya SLE, maligniteler gibi sekonder durumlarda ise anemi olabilir.

Başka hastalıklardan şüphelenilen durumlarda ek tetkikler yapmak gerekmektedir. Hastalarda C3 ve C4 kompleman düzeyleri genelde normal seyrederken membranoproliferatif glomerülonefritte C3 düzeyi düşüklüğü yaygındır. Lupus nefritinde de genelde C3 ve C4 düzeyi düşük olarak görülmektedir. İdiyopatik NS ile karıştırılabilen postenfeksiyöz glomerülonefritte de C3 düzey düşüklüğü görülebilmektedir. Sekonder NS düşünülen durumlarda anti streptolizin (ASO), anti nükleer antikor (ANA), anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), anti ds DNA ve serum immünglobülin düzeylerine de bakılmalıdır (5,17).

Enfeksiyona sekonder NS düşünülen durumlarda HBV, HCV, HIV ve parvovirüs B19'a yönelik tetkikler yapılmalıdır (5,17).

İmmüsupresif tedaviye başlanması planlanıyor ise suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, kabakulak immünglobülin G (IgG) düzeyine bakılmalı ve tüberkülozu dışlamak için tüberkülin deri testi yapılmalıdır (5,17).

2.8. TANI

Nefrotik sendrom tanısı; nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbüminemi, ödem ve hiperlipidemi varlığı ile konur. Her hastada ödem ve hiperlipidemi görülmeyebilir. Nefrotik sendromdan şüphelenildiği zaman etiyolojiye yönelik olarak tetkikler yapmak, eşlik eden bulguları sorgulamak ve aile öyküsünü detaylı olarak sorgulamak gerekmektedir (17).

Tipik klinik ve laboratuvar bulguları olan >1 yaş hastalarda böbrek biyopsisine gerek duyulmadan steroid tedavisi başlanabilir (17). Ancak belirli durumlarda ise tanı için böbrek biyopsisi yapılmasına gerek duyulmaktadır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4: Başlangıçta böbrek biyopsisi yapma endikasyonları (1)

<1 yaş veya ≥ 12 yaş
Makroskopik hematüri veya devam eden mikroskopik hematüri
Vaskülitlerin sistemik semptomları (artrit, döküntü gibi)
Serum kompleman düzeyi düşüklüğü
Hipovolemiye bağlı olmayan böbrek yetmezliği
Ciddi hipertansiyon
Steroid tedavisine direnç varlığında

2.9. TEDAVİ

2.9.1. Kortikosteroidler

Hastaların yaklaşık %80-90'ı steroid tedavisine yanıt verdiği için kortikosteroidler NS tedavisinde temel rol oynamaktadır. Kortikosteroidler glukokortikoid reseptörler aracılığı ile antienflamatuvar sitokinleri arttırıp proenflamatuvar sitokinleri azaltarak etki gösterirler. Aynı zamanda kortikosteroidlerin T hücre fonksiyonlarını baskıladıkları ve podositlerin hücre iskeletindeki değişiklikleri yeniden düzenleyebildikleri de gösterilmiştir (44)

Nefrotik sendromda başlangıç tedavisi olarak KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) tarafından yayınlanan kılavuza göre ilk 4 hafta boyunca 60 mg/m²/gün veya 2mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) dozunda oral prednizon/prednizolon, sonrasındaki 4 hafta boyunca da gün aşırı 40 mg/m²/gün veya 1,5 mg/kg/gün (maksimum 50 mg/gün) dozunda oral prednizon/prednizolon önerilmektedir. Toplam tedavi ise doz azaltılarak 2-5 ay süre ile verilmelidir.

Hastalarda sık olmayan relapsların tedavisinde oral prednizon/prednizolon 60 mg/m²/gün veya 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) dozunda tam remisyon sağlanana kadar devam edilir. Tam remisyon sağlandıktan sonra ise oral prednizon/prednizolon gün aşırı 40 mg/m²/gün veya 1,5 mg/kg/gün (maksimum 50 mg/gün) dozunda en az 4 hafta süre ile verilir.

Sık tekrarlayan NS'lu veya SDNS'lu hastalarda tedaviye tam remisyon sağlanana kadar devam edilir. Tam remisyon sağlandıktan sonra ise tedaviye remisyon halini koruyan en düşük dozda en az 3 ay daha devam edilir. İlaça bağlı yan etkiler görülüyorsa relapsları önlemek için oral prednizon/prednizolon $\leq 0,5$ mg/kg/gün olacak şekilde düşük dozda

günlük verilebilir. Bu hastalarda gün aşırı tedavi rejimindeyken veya tedavi tamamen kesilmişken hastanın üst solunum yolu enfeksiyonu veya başka herhangi bir enfeksiyon geçirmesi durumunda relaps riskini önlemek amacıyla 5-7 gün boyunca 0,5 mg/kg/gün kortikosteroid tedavisi verilmesi önerilmektedir (1,45).

NS'da kortikosteroid tedavisinin belirgin faydaları olmasına rağmen hastalarda tedaviye bağlı yan etkiler de görülebilmektedir. Tedavi süresi en az 4-6 hafta olduğu için hipotalamik-hipofize yolak hastalarda baskılanabilir. Bu yüzden remisyon sağlandıktan sonra ilaç çocuğun tedavi süresi de göz önünde bulundurularak yavaş yavaş kesilmelidir. Uzun süre tedavi alan hastalarda hiperglisemi ve insülin direnci görülebilmekte olup tip 2 DM gibi yönetilmektedir. Hastalarda hem sıvı yüklenmesi hem de iştah artışına bağlı olarak kilo artışı görülebilmektedir. Kortikosteroidler aynı zamanda kalsiyumun bağırsaklardan emilimini azaltıp böbreklerden de kaybını artırarak kalsiyum geri emilimini azaltırlar. Buna bağlı olarak hastalarda osteopeni, osteoporoz veya osteonekroz görülebilir. (44)

Sık tekrarlayan NS'lu ve SBNS'lu hastalarda tedaviye yanıt alınmadığında veya tedaviye bağlı ciddi yan etkiler görüldüğünde diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

2.9.2. Bolus İntravenöz (İV) Metilprednizolon

Bolus iv metilprednizolon SDNS tedavisinde kullanılan yöntemlerden birisidir. Mendoze ve Tune tarafından oluşturulan protokol en sık kullanılan tedavi protokolüdür. Oluşturulan protokol; 30 mg/kg/dozda (maksimum doz 1 gr) 3 gün üst üste 2 hafta boyunca, sonraki 8 hafta boyunca haftada bir, sonraki 8 hafta boyunca 2 haftada bir, sonrasında 9 ay boyunca ayda bir, 6 ay boyunca ay aşırı şeklinde verilmesidir (19).

2.9.3. Siklofosfamid

Siklofosfamidin sık tekrarlayan SBNS tedavisinde uzun süre remisyonu sağlamada etkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (46). Siklofosfamid için önerilen doz 2 mg/kg/gün olup tedaviye 8-12 hafta devam edilmelidir. Maksimum kümülatif doz ise 168 mg/kg'dır. Siklofosfamid aynı zamanda intravenöz olarak da verilebilmektedir. Aylık 500 mg/m²/doz (maksimum tek doz 1 gr) iv şekilde 6 ay verilmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda 12-24 aylık takipte relaps açısından oral siklofosfamid ve iv siklofosfamid tedavileri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (47).

Lökopeni, alopesi, hemorajik sistit ve gonadal disfonksiyon siklofosfamide bağlı görülebilen yan etkilerdendir. Gonadal disfonksiyon ilacın kullanım şekline göre hastanın cinsiyeti, yaşı, ilacın kümülatif dozu ile ilişkilidir ve erkeklerde kızlara göre daha fazla görülmektedir. Tedavi sırasında ciddi lökopeniden kaçınmak için haftalık tam kan sayımı takibi önerilmektedir (1,17).

2.9.4. Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin (CsA) ve takrolimus hem SBNS hem de SDNS'un tedavisinde alternatif immünsüpresif tedavi olarak önemli rol oynamaktadır. Sitotoksik ajanlara ve steroidlere direnç durumunda ya da SBNS'da steroid tedavisine karşı ciddi yan etkiler görüldüğünde veya steroidlerin ve sitotoksik ajanların kullanımı ile ilgili kontrendikasyonlar bulunan durumlarda tercih edilmektedir (48).

Yapılan çalışmalarda CsA ve takrolimusun NS tedavisinde birbirlerine üstünlüğü gösterilmemiş olmakla birlikte CsA'nın etkinliği ile ilgili daha fazla literatür çalışması bulunmaktadır. Yan etkilere bakıldığı zaman her iki ilacın nefrotoksisiteye ve hipertansiyona neden olma riski benzerdir. Diş eti hiperplazisi ve hipertrikozis CsA kullanımında daha sık görülürken, glukoz intoleransı takrolimusun sık görülen yan etkilerinden biridir. Bu farklı yan etkiler kalsinörin inhibitörleri arasında seçim yapmada yol gösterici olmaktadır. Her iki ilaç için de nefrotoksik etkilerden kaçınmak için ilaç düzeyinin yakın takip edilmesi gerekmektedir.

CsA için rehberlere göre başlangıç dozu 5 mg/kg/gün olup bölünmüş 2 dozda verilmektedir. Yan etkilerden kaçınmak için kan ilaç düzeyinin 50-100 ng/ml arasında tutulması ve remisyonu sağlayan en düşük dozda ilacın verilmesi önerilmektedir.

Takrolimus için ise önerilen başlangıç doz 0,1 mg/kg/gün bölünmüş 2 dozda verilmesidir. Kan ilaç düzeyinin de 5-10 ng/ml arasında tutulması önerilmektedir.

Kalsinörin inhibitörleri ile tedavide tedavi kesilmesi durumunda relapslar sık görülebildiği için tedavinin en az 12 ay devam ettirilmesi önerilmektedir (1)

2.9.5. Mikofenolat mofetil (MMF)

MMF, pürinlerin de novo sentezini inhibe eden inozin monofosfat dehidrogenazın selektif geri dönüşümlü inhibitörüdür. Diğer hücrelerden farklı olarak T ve B lenfositler hücre çoğalması için de novo pürin sentezine ihtiyaç duyarlar. MMF de T ve B lenfositlerin hücre proliferasyonunu inhibe ederek etki gösterir (49). Sık tekrarlayan NS ve SBNS tedavisinde

kullanılmaktadır. Siklosporin ve siklofosfamide göre daha az yan etkisi bulunmaktadır. Yan etkileri arasında karın ağrısı, ishal ve iştahsızlık bulunmaktadır. Tedavide 1200 mg/m²/gün 2 doza bölünerek verilmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalara göre en az 12 ay verilmesi ve 3-6 ayda doz azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (1,17).

2.9.6. Ritüksimab

Ritüksimab B hücreleri üzerindeki CD20 antijenine bağlanan kimerik monoklonal antikordur. İlk başta B hücre ilişkili malignitelerin tedavisinde kullanılırken sonrasında otoimmün hastalıkların da tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ritüksimabın sık tekrarlayan NS ve SBNS tedavisinde uzun süre remisyon sağladığı görülmüştür (50). Prednizon ve steroid koruyucu ajanlarla yapılan tedavi kombinasyonlarına rağmen sık relaps görülüyor veya bu tedavi rejimlerine karşı yan etkiler görülüyorsa ritüksimab kullanımı önerilmektedir. Ritüksimab için rehberlere göre önerilen doz 375 mg/m²/ iv olarak verilmesidir. Tedavinin kaç doz verilmesi gerektiği ile ilgili net bilgiler olmasa da 1-4 doz arası verilmesi önerilmektedir. Eğer bakılabiliyorsa hastalarda CD20 düzeyi takibi yapılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce hepatit B antijeni, hepatit B antikoru ve tüberküloz açısından quantiferon düzeyleri bakılmalıdır (1). İlaç infüzyonu sırasında mide bulantısı, kusma, ateş, cilt döküntüsü ve bronkospazm gibi yan etkiler görülebilmektedir. Uzun dönem yan etkileri arasında ise pnömosistis jiroveci pnömonisi, pulmoner fibrozis, immün aracılı ülseratif kolit ve agranülositoz gibi ciddi hastalıklar yer almaktadır (47).

2.9.7. Levamizol

Levamizol; immün supresif bir ilaç değil immün modülatör özelliklere sahip bir antihelmintik ajandır. SBNS ve sık tekrarlayan NS tedavisinde steroid koruyucu ilaçlardan biri olarak kullanılmaktadır. Tedavi dozu rehberlere göre gün aşırı 2,5 mg/kg/gün şeklindedir. Yapılan çalışmalarda levamizol kesildikten sonra hastalığın tekrarladığı görüldüğü için ilacın en az 12 ay verilmesi önerilmektedir.

Levamizolün lökopeni ve gastrointestinal yakınmalar gibi yan etkileri olsa da bunlar çok sık görülmez ve hafif seyretmektedir (1,47).

2.9.8. Destekleyici ve Yan Tedaviler

Nefrotik sendromda akut nefrotik dönemde, ağır anasarka veya belirgin hiponatremi durumlarında sıvı kısıtlaması önerilmektedir. SYNS'da ise rutin sıvı kısıtlaması önerilmemektedir. Relapslar sırasında veya ciddi ödem varlığında hastaların diyetlerinde tuz kısıtlaması yapılmalıdır (35 mg/kg/gün). Remisyon döneminde ise tuz kısıtlamasına gerek görülmemektedir (17).

Ödem tedavisinde etiyolojiden bağımsız olarak yapılması gereken şey albümin ile birlikte sıvıyı damar içine çekip sonrasında da vücuttan atılmasını sağlamaktır. Bu sebeple nefrotik sendromda ödem tedavisinde albümin ve diüretikler birlikte kullanılmaktadır. NS 'un ana bulgularından biri hipoalbüminemi olmasına rağmen albümin verilmesinin amacı düşük albümin seviyesini yükseltmek veya idrarla kaybolan proteinleri yerine koymak değil onkotik basıncı artırarak sıvıların periferik dokulardan damar içine geçmesini sağlamaktır. Albümin 0,5-1 gr/kg dozunda 30-60 dk'da diüretiklerden önce verilmelidir. Hastanın yanıtına göre albümin infüzyonu 6 saatte bir tekrarlanabilir. Diüretikler içerisinde ise en sık tercih edilen ilaç furosemid'tir. Albümin infüzyonundan sonra 0,5-2 mg/kg intravenöz olarak verilir (51).

Hiperlipidemi de NS'lu hastalarda sık görülebilen durumlardan birisidir. Genellikle hastalığın iyileşmesi ile hiperlipidemi de düzelmektedir. Nefrotik sendromun dirençli formlarında ise hiperlipidemi glomerüler hasar yaratarak glomerüloskleroz gelişimine sebep olabilir ve ateroskleroz gelişim riskini artırarak kardiyovasküler morbiditeyi de arttırabilir. Tedavi olarak öncelikle dengeli diyet tedavisi önerilmektedir. Diyetle doymuş yağlar azaltılmalı doymamış yağların miktarı ise arttırılmalıdır. Hiperlipidemi tedavisinde ise farmakolojik olarak en sık statinler tercih edilmektedir (52).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) veya anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) de NS'da proteinüri ve hipertansiyonun tedavisinde immünsüpresif ilaçlarla birlikte kullanılmaktadır. Proteinüriyi azaltıp serum albümin düzeylerini yükselterek hastaların ödem riskini azaltmaktadır (39).

2.10. KOMPLİKASYONLAR

2.10.1. Hipertansiyon

Hastalarda uzun dönem prognoz olumlu seyretse de hastaların bir kısmında da steroid tedavisine sekonder yan etkiler görülebilmektedir. Özellikle uzun dönem kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörleri ile tedavi edilen sık tekrarlayan NS'li hastalarda hipertansiyon sık görülmektedir (53). Bu hastalarda hipertansiyon tedavisinde ACEi ve ARB en sık tercih edilen ilaçlardır.

On üç yaşından küçük çocuklarda hedef kan basıncı cinsiyet ve boya göre belirlenen değerlerin 90. persentilinden daha düşük sistolik ve diyastolik değerlerdir. On üç yaşından büyük hastalarda ise hedef kan basıncının 120/80 mmHg altında olmasıdır (54).

2.10.2. Enfeksiyonlar

Nefrotik sendromlu hastalar enfeksiyonlara yatkınlık göstermektedirler. NS'li hastaların hastane yatışlarının yaklaşık %17'si enfeksiyonlar nedeni ile olmaktadır. Hastalarda enfeksiyonlara yatkınlık yaratan durum; immünglobülinlerin, alternatif kompleman yolağında yer alan özellikle faktör B ve D'nin idrarla kaybedilmesidir. Bu faktörlerin kaybı ile özellikle *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus bacteria* gibi kapsüllü bakterilerin ve *Escherichia coli*'nin sebep olduğu enfeksiyonlara yatkınlık görülmektedir. Aynı zamanda hastaların uzun süreli immünsüpresif ilaç kullanımı da enfeksiyonlar için risk yaratan durumlardan biridir. En sık görülen enfeksiyonlar ise pnömoni, peritonit, selülit, üriner sistem enfeksiyonları ve sepsistir.

Suçiçeği özellikle immünsüpresif tedavi alan hastalarda hayatı tehdit edici bir durum olabilmektedir. Bu sebeple hastalar yakın takip edilmeli ve hastalığın ciddiyetine göre 7 gün boyunca iv veya oral asiklovir tedavisi almalıdırlar. Bazı hastalarda hastalığın ciddiyetini azaltmak için varisella zoster immünglobülini yapılması da önerilmektedir.

Hastaları enfeksiyon riskinden korumak için hastaların aşı durumları mutlaka sorgulanmalıdır ve rutin aşı programına uygun aşılarının takibi ile beraber kapsüllü bakterilere karşı aşılarının da yapılması gerekmektedir (55,56).

Canlı aşılar hastaların immünsüpresif tedavisi bittikten en az 4 hafta sonra yapılmalıdır (57).

2.10.3. Akut Böbrek Yetmezliği (ABY)

NS'lu hastalar ABY gelişimi açısından risk altındadırlar. ABY uzamış hastane yatışlarının ve artmış morbiditenin de en önemli sebeplerinden biridir. ABY sebepleri arasında hipovolemi, sepsis, nefrotoksik ilaçlar ve primer glomerül hasarı yer almaktadır. Hastanede yatan hastalarda NS'un tedavisinde kullanılan kalsinörin inhibitörleri ve ACEi gibi nefrotoksik ilaçlar ABY gelişim açısından önemli bir risk faktörüdür (58–61).

2.10.4. Tromboemboliler

Nefrotik sendromlu hastaların yaklaşık olarak %1,8-5'inde tromboemboli görülmektedir. Nefrotik sendromlu hastalarda tromboemboliye yatkınlık yaratan durumlar hem prokoagülan hem de antikoagülan hemostatik proteinlerin idrarla kaybolması ve bu durumda kompanseuar mekanizmaların devreye girmesi ile faktör V, VIII, fibrinojen ve von Willebrand faktör sentezinde artış olmasıdır. Bu hastalarda tromboemboli için diğer risk faktörleri santral venöz kateterler ve diüretiklerin kullanımı, hipovolemi, enfeksiyonlar ve immobilizasyondur. Aynı zamanda hastalardaki proteinürinin derecesi ve >12 yaş da tromboemboli için risk yaratmaktadır. Tedavide düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılmaktadır. Nefrotik sendromlu hastalarda tromboembolileri önlemek için tromboz profilaksisi uygulanması ile ilgili ortak bir görüş bulunmamaktadır (55,62,63).

2.10.5. Dislipidemi

Nefrotik sendromlu hastalarda lipit metabolizmasında da değişiklikler görülebilmektedir. Bu değişiklikler total kolesterol ve LDL değerlerindeki artış ile karakterizedir. NS'deki hiperlipideminin ana mekanizması azalmış onkotik basınca ikincil olarak kolesterol ve lipoproteinlerin karaciğerden sentezinin artmasıdır. Aynı zamandaki dolaşımdaki lipoproteinlerin vücuttan atılımının azalmasının da hiperlipidemi gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Patogenezden bağımsız olarak nefrotik sendromda görülen hiperlipidemi hastalığın remisyona girmesi ile düzelmektedir (52).

2.10.6. Büyüme Geriliği

Nefrotik sendromlu hastalardaki büyüme birçok faktörden etkilenmektedir. Hastalıktan önce çocuklar büyüme açısından genel popülasyon ile benzer faktörlere maruz kalırlar. NS tedavisi için başlanan steroid tedavisi ise NS'nin sebep olduğu proteinüriyi birçok hastada geriletse de glukokortikoidler büyüme kıkırdağı ve büyüme faktörleri üzerine doğrudan etki ederek büyümeyi doğrudan etkilemektedir. Prednizon tedavisine devam edilen

çocuklarda kemik matürasyonun geride olduğu önemli bir klinik bulgu olarak görülmektedir. NS'li erkek çocukların endokrinolojik fonksiyonları incelendiğinde glukokortikoid kullanımına bağlı hipotalamo-hipofizer-gonadal yolda değişikliklerin büyüme geriliğine sebep olduğu görülmüştür. Bu değişikliklerin kızlarda ise daha az olduğu düşünülmektedir. Glukokortikoid tedavisinin doz veya süresinin büyümenin baskılanması ile ilişkisi olup olmadığı ile ilgili ise net bir bilgi bulunmamaktadır (64).

Yapılan bazı çalışmalarda cinsiyetten bağımsız olarak hem prepubertal hem de pubertal dönemde hastaların boylarının standart deviasyon sapmasının negatif yönde etkilendiği görülmüştür (44).

2.10.7. Metabolik Kemik Hastalığı

Metabolik kemik hastalığı, NS'nin önemli komplikasyonlarından biridir ve gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. NS'li hastalarda idrarla vitamin D bağlayıcı protein gibi plazma proteinleri, mineraller de atılmaktadır. Bu durum hastalarda vitamin D eksikliğine sebep olmaktadır. Kortikosteroid tedavisi de metabolik kemik hastalığına yol açan sebeplerden biridir. Kortikosteroidler kalsiyumun bağırsaklardan ve renal tübülerden geri emilimini azaltarak idrarla kalsiyum kaybına sebep olurlar. Düşük kalsiyum seviyeleri de bu hastalarda osteopeni ve osteoporoz riskini arttırmaktadır. Kortikosteroidler aynı zamanda osteoblast gelişimini inhibe edip osteoklastların yaşam süresini artırıp büyüme hormonu ve paratiroid hormonu salgılanmasını baskılamaktadırlar. Bu yüzden hastaların diyetle yeteri kadar vitamin D ve kalsiyum alması önem taşımaktadır. Diyetle alınan miktar yeterli olmuyorsa 125-250 IU/gün D vitamini ve 250-500 mg/gün kalsiyum karbonat desteği serum düzeylerini takip ederek verilmelidir (44).

2.11. PROGNOZ

Çocuklarda NS'nin prognozunu belirleyen en önemli şey hastaların başlangıçta steroid tedavisine verdikleri yanıt ve tedaviden sonraki ilk yıldaki relaps sayısıdır. SYNS'li hastalarda böbrek fonksiyonları genellikle korunmaktadır ve prognoz uzun süreli kullanılan glukokortikoidler ve steroid koruyucu ikincil ajanların sebep olduğu morbidite ile korelasyon göstermektedir. SYNS'li hastaların az bir kısmı tekrarlayan relapslar sonrasında steroid dirençli hale gelebilmektedir. Bu hastaların böbrek yetmezliği gelişme ve organ nakli sonrası tekrar relaps riski daha yüksektir. SDNS'li hastaların ise immünsüpresif tedaviye rağmen kronik böbrek yetmezliğine ilerleme riski yüksektir. Özellikle FSGS genellikle kötü prognoz göstermektedir (1,2).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde Mayıs 2011-Mart 2023 yılları arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji kliniğinde nefrotik sendrom tanısı olan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Hastaların dosyalarından geriye dönük olarak demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri, biyopsi bulguları ve uygulanan tedavi protokolleri değerlendirildi.

Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi Mart 2023-Mayıs 2023 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmamız için Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onay alındı (KA23/55).

Hastaların cinsiyetleri, altta yatan nefrotik sendrom nedenleri, başvuru ve son takip sırasındaki yaşları, takip süreleri, relaps sayıları; başvuru ve remisyona girişi, relaps varsa relaps başlangıcı ve remisyona girişi ve son takip sırasındaki tam idrar analizi, tam kan sayımı, üre, serum kreatinin, serum albümin, spot idrarda protein/kreatinin oranı, c-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), tansiyon değerleri ve persentilleri, biyopsi bulguları, kullanılan ilaç protokolleri, kullanılan ilacın düzeyine bakılabiliyorsa serum ilaç düzeyi, hastalığı veya relapsı tetikleyebilecek enfeksiyon varlığı hastaların dosyalarından kaydedildi. Kullanılan ilaç protokollerinin her nefrotik sendrom nedenine göre de hastalar gruplanarak (tek başına oral steroid/ İV bolus steroid/siklosporin/takrolimus/mikofenolat mofetil/siklofosfamid/rituksimab etkinliği, relapsı sağlama ve relapsta tutma süresi veya tam remisyona sağlanmadaki etkinlikleri değerlendirildi.

Nefrotik sendrom; nefrotik düzeyde proteinüri (spot idrarda protein/kreatinin $>2\text{mg/mg}$ veya 24 saatlik idrarda protein atılımı $\geq 40\text{ mg/m}^2/\text{sa}$), hipoalbüminemi (serum albümin $<2,5\text{ g/dl}$) ve ödem ile tanımlandı.

Hastaların spot idrarda protein/kreatinin oranı $<0,2\text{ mg/mg}$ ise normal düzeyde protein atılımı, $0,2-2\text{ mg/mg}$ arasında ise nefritik düzeyde proteinüri, $>2\text{mg/mg}$ ise nefrotik düzeyde proteinüri olarak değerlendirildi. Hastalarda 24 saatlik idrarda protein atılımı bakılmış ise $<4\text{ mg/m}^2/\text{sa}$ olması normal düzeyde protein atılımı, $4-40\text{ mg/m}^2/\text{sa}$ arasında ise nefritik düzeyde protein atılımı, $\geq 40\text{ mg/m}^2/\text{sa}$ ise nefrotik düzeyde proteinüri olarak tanımlandı.

Hastaların tedaviye verdikleri yanıtı göre;

- a. **Tam Remisyon:** İdrarda protein/kreatinin oranının $\leq 0,2$ mg/mg olması veya ard arda 3 gün verilen idrar örneğinde idrar çubuk testinin negatif olması veya 24 saatlik idrar örneğinde idrar atılımının < 4 mg/m²/sa olması
- b. **Kısmi Remisyon:** İdrarda protein/kreatinin oranının $> 0,2$ mg/mg olması fakat 2 mg/mg'in altında olması. Bakılabiliriyorsa serum albümin düzeyinin de > 3 g/dl olması
- c. **Remisyon olmaması:** İdrarda protein/kreatinin oranının 2mg/mg'dan büyük olması
- d. **Relaps:** Nefrotik düzeyde proteinürinin tekrar görülmesi veya 3 gün üst üste verilen idrar örneğinde idrar çubuk testinin $\geq +3$ olması

Hastaların tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) Schwartz formülü'ne göre hesaplandı. Glomerüler filtrasyon hızı: $k(\text{sabit}) \times \text{boy}(\text{cm}) / \text{serum kreatinin değeri}$ formülü ile hesaplandı. K sabiti çocuk ve ergen kız çocukları için 0,55, ergen erkek çocukları için 0,70 olarak kabul edildi.

Hastaların başlangıçtaki vücut ağırlığı persentilleri, boy persentilleri ve VKİ persentilleri değerlendirildi (65). Hastaların sistolik kan basıncı veya diastolik kan basıncı değerlerinin < 90 p olması normal aralıkta kabul edildi(54).

3.1. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 programı ile gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Fisher-Freeman-Halton Exact Testi ile incelendi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik bulgular

Çalışmaya 0-18 yaş arasındaki 163 hasta dahil edildi. Çalışmada incelenen 163 hastanın 94'ü erkek (%57,67), 69'ı kızdı (%42,33). Erkek hastaların kız hastalara oranı 1,36:1 olarak hesaplandı. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşları 83 ± 54 ay (0-215 ay) olarak bulundu. Cinsiyetlere göre hastaların ortalama tanı yaşları incelendiğinde kız hastaların ortalama tanı yaşı 89 ± 62 ay, erkek hastaların ise ortalama tanı yaşı 78 ± 48 ay olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen 163 hastanın 57'sinin sadece tek başvurusu olduğu ve sonrasında takibe devam etmediği görüldü. Bu hastalar çıkarıldığında hastaların ortalama takip süresi $41,1\pm39,1$ ay olarak hesaplandı. Kız hastaların ortalama takip süreleri $34,2\pm37,8$ ay iken erkek hastaların ortalama takip süresinin $46,2\pm39,5$ ay olduğu görüldü. (Tablo 4.1, Tablo 4.2)

Tablo 4.1: Hastaların demografik bilgileri

Cinsiyet		n	%
	Erkek	94	57,67
	Kız	69	42,33
	Toplam	163	100

Tablo 4.2: Hastaların cinsiyetlere göre ortalama tanı yaşı ve takip sürelerinin karşılaştırılması

	Tanı Yaşı (ortalama $\pm$ SS)	Takip süresi (ortalama $\pm$ SS)
Kız	89 ± 62	$34,2\pm37,8$
Erkek	78 ± 48	$46,2\pm39,5$
Toplam	83 ± 54	$41,1\pm39,1$

4.2. Nefrotik sendrom sebepleri ve böbrek biyopsisi bulguları

İncelenen 163 hastanın tamamına bakıldığında en sık nefrotik sendrom sebeplerinin FSGS (%29) ve MDH (%27,35) olduğu görüldü. Diğer nefrotik sendrom sebepleri ise; MPGN ve C3 glomerülopati, konjenital NS, SLE, IgA nefropatisi, diffüz mezengial skleroz, membranöz nefropati, mezengioproliferatif glomerülonefrit, IgM nefropatisi, Alport sendromu, kresentrik glomerülonefrit, diffüz endokapiller glomerülonefritti. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3: Nefrotik sendrom sebeplerinin gözlem sayıları ve yüzdeleri

	n	%
FSGS	34	29
MDH	32	27,35
MPGN+C3 Glomerülopati	9	7,7
Konjenital NS	7	5,99
SLE	7	5,99
IgA nefropatisi	7	5,99
Diffüz mezengial skleroz	6	5,13
Membranöz nefropati	4	3,42
Mezengioproliferatif Glomerülonefrit	4	3,42
IgM nefropatisi	3	2,6
Alport Sendromu	2	1,71
Kresentrik glomerülonefrit	1	0,85
Diffüz endokapiller proliferatif glomerülonefrit	1	0,85

Merkezimizde, hastaların 65'ine (%39,88) böbrek biyopsisi yapılırken hastaların 98'ine (%60,12) ise biyopsi yapılmadı. Böbrek biyopsisi yapılan hastalar içinde hastaların 28'inde (%44,54) FSGS, 8'inde (%12,31) IgA nefropatisi, 8'inde (%12,31) SLE, 5'inde (%7,69) MPGN, 3'ünde (%4,61) C3 glomerülopati, 3'ünde (%4,61) IgM nefropatisi, 3'ünde (%4,61) mezengioproliferatif glomerülonefrit, 2'sinde (%3,08) diffüz mezengial skleroz, 2'sinde (%3,08) membranöz nefropati, 1'inde (%1,54) Alport sendromu, 1'inde (%1,54) konjenital NS, 1'inde (%1,54) diffüz endokapiller glomerülonefrit, 1'inde (%1,54) MDH bulguları saptandı. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4: Böbrek biyopsisi bulguları

	n	%
FSGS	27	41,54
IgA Nefropatisi	8	12,31
SLE	8	12,31
MPGN	5	7,69
C3 Glomerülopati	3	4,61
IgM Nefropatisi	3	4,61
Mezengioproliferatif Glomerülonefrit	3	4,61
Diffüz Mezengial Skleroz	2	3,08
Membranöz Nefropati	2	3,08
MDH	1	1,54
Alport Sendromu	1	1,54
Konjenital NS	1	1,54
Diffüz Endokokapiller Glomerülonefrit	1	1,54

4.3. Klinik bulgular

Hastaların başlangıç vücut ağırlıklarının en çok 25p-50p, 50p-75p ve 75p-90p aralığında dağılım gösterdiği görüldü.

Hastaların başlangıç boylarının en çok 3p-10p, 10p-25p ve 25p-50p aralığında dağılım gösterdiği görüldü. Bu değerlere göre 13 hastanın başlangıçta boy kısalığı mevcuttu.

Hastaların başlangıç VKİ'nin ise en çok 25p-50p, 50p-75p ve 90-97p aralığında dağılım gösterdiği görüldü. Bu değerlere göre 17 hasta başvuru sırasında obezdi. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5: Hastaların başlangıçtaki vücut ağırlığı, boy ve VKİ persentil dağılımı

	Vücut Ağırlığı (n)	Boy (n)	Vücut Kitle İndeksi (n)
<3p	10	13	2
3p-10p	11	23	8
10p-25p	9	21	12
25p-50p	25	29	19
50p-75p	25	16	24
75p-90p	22	10	17
90p-95p	14	3	19
>95p	9	6	17

Başvuruda kan basıncı yüksekliği olan 9 hastanın takip sürecinde kan basıncı normale dönerken, başvuruda kan basıncı normal olan 2 hastada ise takip sürecinde hipertansiyon gelişti. Hastaların başlangıçtaki ve son takipteki kan basıncı durumları Fisher's testi ile değerlendirildiğinde, %95 güven düzeyinde aralarında ilişki olmadığı, birbirinden bağımsız olduğu saptandı. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Hastaların başvuruda ve son takipte kan basıncı değerlerinin değişimi

	Son takipte kan basıncı yüksekliği	
Başvuruda kan basıncı yüksekliği	Hayır (n)	Evet (n)
Evet	9	0
Hayır	2	2

Takip sürecinde hastaların %6,13'ü yaşamını yitirdi. İzlemde yaşamını yitiren hastalardan 4'ü (%40) konjenital NS, 3'ü (%30) diffüz mezengial skleroz, 2'si (%20) FSGS, 1'i (%10) ise IgA nefropatisi nedeni ile takip edilmekteydi. İzlemde kaybedilen hastaların 9'u nefrotik sendroma sekonder bir komplikasyon olan sepsis nedeni ile kaybedildi. (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: İzlemde kaybedilen hastalar ve nefrotik sendrom sebepleri

		n	%
İzlemde hasta kaybı	Evet	10	6,13
	Hayır	153	93,87
İzlemde Kaybedilen Hastaların Nefrotik Sendrom Sebepleri	Konjenital NS	4	40
	Diffüz Mezengial Skleroz	3	30
	FSGS	2	20
	IgA Nefropatisi	1	10

4.4. Laboratuvar bulguları

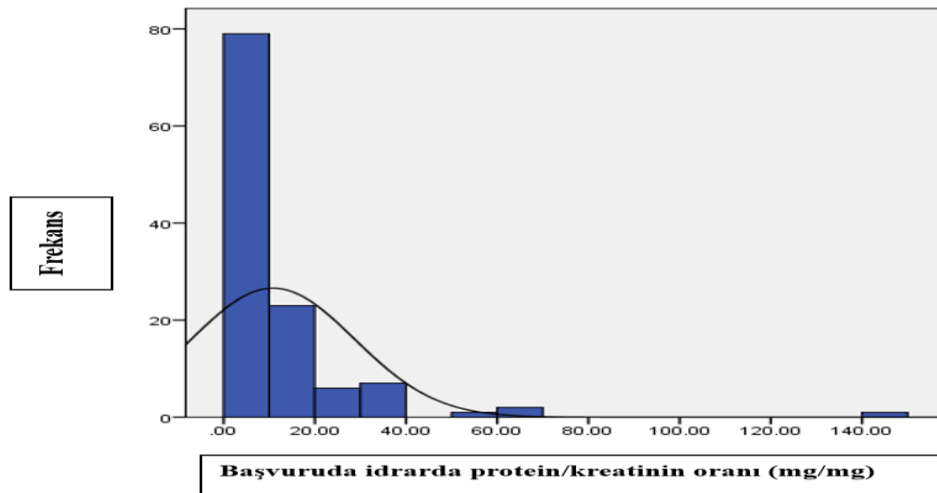
Hastaların ilk başvuruda ve son takipte bakılan kan ve idrar tetkikleri değerlendirildi. Başvuruda ortalama BUN değeri $31,42 \pm 29,94$ mg/dl (4,62-123), serum albümin düzeyi $2,96 \pm 1,04$ g/dl (0,16-4,85), serum kreatinin değeri ise $1,14 \pm 1,83$ mg/dl (0,16-10,13) aralığında bulundu. Son takipte ise ortalama BUN değeri $29,54 \pm 35,28$ mg/dl (5-150), serum albümin düzeyi $3,91 \pm 1,14$ g/dl (1-7,5), serum kreatinin değeri ise $2,17 \pm 7,77$ mg/dl (0,07-71) aralığında bulundu. Hastaların başlangıçtaki ortalama hemoglobin düzeyi $12,09 \pm 2,24$ g/dl (1,20-16,20), hematokrit düzeyi $\%36,71 \pm 6,12$ (16,80-48,10), trombosit sayısı $387,19 \pm 141,96$ bin/ μ l (126-779), beyaz küre sayısı $10,89 \pm 4,16$ bin/ μ l (2,09-24,50) bulundu. Hastaların son takipteki ortalama hemoglobin düzeyi $12,47 \pm 4,30$ g/dl (5,5-16,9), hematokrit düzeyi $\%36,10 \pm 8,63$ (6,31-51,40), trombosit sayısı $307,76 \pm 116,22$ bin/ μ l (10-711), beyaz küre sayısı $11,16 \pm 24,98$ bin/ μ l (0,18-234) bulundu. (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Hastaların başvuru ve son takipteki laboratuvar bulguları

	Başvuru		Son takip	
	Ortalama ±SS	Med (Min-Maks)	Ortalama±SS	Med (Min-Maks)
BUN (mg/dl)	31,42±29,94	16,45 (4,62-123)	29,54±35,28	13 (5-150)
Serum albümin (g/dl)	2,45±0,40	2,5 (0,16-2,5)	3,91±1,14	4,29 (1-7,50)
Serum kreatinin (mg/dl)	1,14±1,83	0,51 (0,16-10,13)	2,17±7,77	0,62 (0,07-71)
Hemoglobin (g/dl)	12,09±2,24	12,20 (1,20-16,20)	12,47±4,30	12,80 (5,5-16,9)
Hematokrit (%)	36,71±6,12	37,15 (16,80-48,10)	36,10±8,63	38,2 (6,31-51,40)
Trombosit (bin/µl)	387,19±141,96	363,50 (126,00-779)	307,76±116,22	304,50 (10-711)
Beyaz küre (bin/µl)	10,89±4,16	10,50 (2,09-24,50)	11,16±24,98	8,09 (0,18-234)

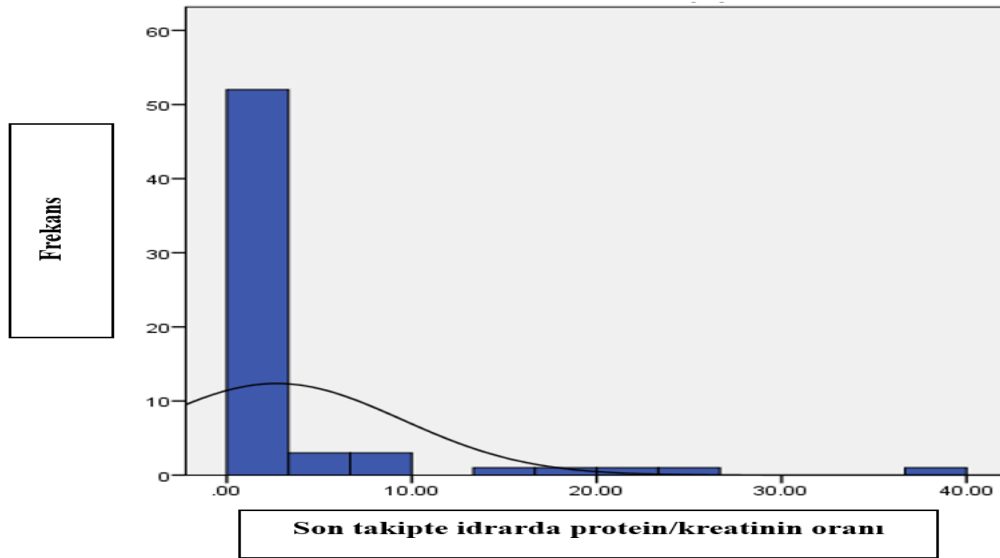
Hastaların son takipteki proteinüri düzeyleri incelendiğinde başlangıca göre 42 hastanın protein atılımının normal aralığa gerilediği görüldü. Hastalardan 20'sinin protein atılımının başlangıca göre nefritik düzeye gerilediği, 14'ünün ise protein atılımının nefrotik düzeyde devam ettiği saptandı.

Hastaların başlangıçtaki spot idrar protein/kreatinin oranları incelendiğinde ortalama değer 10,31±16,70 mg/mg, ortanca değer 4,2 mg/mg (2-147) olarak hesaplandı. Başlangıçta spot idrarda protein/kreatinin oranlarına ilişkin histogram grafiği Şekil 4.1'de verildi.



Şekil 4.1: Hastaların başvurdaki protein/kreatinin oranlarının dağılımı

Hastaların son takipteki spot idrarda protein/kreatinin oranları incelendiğinde ise ortalama değer $2,69 \pm 6,78$ mg/mg, ortanca değer 0,20 mg/mg (0,02-37,56) olarak hesaplandı. Son takipte, idrardaki protein/kreatinin oranlarına ilişkin histogram grafiği Şekil 4.2’de gösterildi.



Şekil 4.2: Hastaların son takipteki protein/kreatinin oranlarının dağılımı

Başlangıç ve son takipteki spot idrar protein/kreatinin oranları karşılaştırıldığında hastaların spot idrarda protein/kreatinin oranının takip sürecinde gerilediği görüldü.

4.5. Hasta verilerinin nefrotik sendrom sebeplerine göre incelenmesi

Hastalar nefrotik sendrom sebeplerine göre incelendiğinde; FSGS, MDH, MPGN ve diffüz mezengial skleroz gruplarında erkeklerin sayısının daha fazla olduğu; konjenital NS, SLE, IgA nefropatisi ve membranöz nefropatisi gruplarında ise kızların sayısının daha fazla olduğu tespit edildi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Nefrotik sendrom sebeplerinin cinsiyetlere göre dağılımı

	Kız		Erkek	
	n	%	n	%
FSGS	13	38,2	21	61,8
MDH	10	31,25	22	68,75
MPGN+C3 Glomerülopati	3	33,33	6	66,67
Konjenital NS	7	100	0	
Diffüz Mezengial Skleroz	2	33,33	4	66,67
SLE	4	57,14	3	42,86
IgA Nefropatisi	4	57,14	3	42,86
Membranöz Nefropati	3	75	1	25
Mezengioproliferatif Glomerülonefrit	2	50	2	50
IgM Nefropatisi	2	66,67	1	33,33
Alport Sendromu	0	0	2	100
Kresentrik Glomerülonefrit	1	100	0	0
Diffüz endokapiller Glomerülonefrit	1	100	0	0

Hastaların tanı alma yaşları incelendiğinde FSGS tanılı hastaların ortalama 81 ± 47 ayda, MDH tanılı hastaların ortalama 72 ± 42 ayda, konjenital NS tanılı hastaların ortalama $19\pm14,89$ ayda, SLE tanılı hastaların ortalama 148 ± 43 ayda, IgA nefropatisi tanılı hastaların ortalama 125 ± 68 ayda, IgM nefropatisi tanılı hastaların ortalama 55 ± 23 ayda, MPGN tanılı hastaların ortalama 114 ± 55 ayda, membranöz nefropati tanılı hastaların ortalama 184 ayda, mezengioproliferatif glomerülonefrit tanılı hastaların ortalama 100 ayda, diffüz mezengial skleroz tanılı hastaların ise ortalama 26 ayda tanı aldığı saptandı. Cinsiyetlere göre tanı yaşları incelendiğinde tüm gruplarda kız ve erkek çocuklarının ortalama tanı yaşı birbirine benzer bulundu. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10: Nefrotik sendrom gruplarında ortalama tanı yaşı, takip süresi ve değerlerin cinsiyete göre dağılımı

		Tanı Yaşı (ay) (ortalama±SS)	Takip Süresi (ay) (ortalama±SS)
FSGS	Kız	86±47	34,8±42,3
	Erkek	78±48	57,3±41,8
	Toplam	81±47	48,6±42,8
MDH	Kız	73±54	22±22,3
	Erkek	72±37	31±39
	Toplam	72±42	28,2±34,5
Konjenital NS	Kız	19±15	28,3±42,2
	Erkek	0	0
	Toplam	19±14,89	28,3
SLE	Kız	152±44	58,3±35,3
	Erkek	142±50	72,7±27
	Toplam	148±43	64,4±30,4
MPGN	Kız	114±22	47,5±65,8
	Erkek	114±68	58,6±43,4
	Toplam	114±55	55,4±44,8
Mezengioproliferatif Glomerülonefrit	Kız	95±91	28,5±36,1
	Erkek	105±86	33±45,3
	Toplam	100±72	30,8±33,5
Membranöz Nefropati	Kız	178±43	1±0
	Erkek	199±0	17±0
	Toplam	184±37	9±0
Diffüz Mezengial Skleroz	Kız	16±6	1±0
	Erkek	31±19	46,3±47,2
	Toplam	26±17	35±44,7
IgA Nefropatisi	Kız	125±92	35,8±27,5
	Erkek	126±36	54,7±24,8
	Toplam	125±68	43,9±26,2
IgM Nefropatisi	Kız	48±28	99±50,9
	Erkek	68±0	74±0
	Toplam	55±23	90,7±38,8

Hastaların proteinüri düzeyleri gruplara göre incelendiğinde konjenital NS'li 2 hastanın proteinürisinin son takipte de nefrotik düzeyde devam ettiği görüldü. Bir hastanın takip sürecinde anürisi gelişti.

FSGS nedeni ile izlenen hastalardan takip sürecinde 12'sinin protein atılımı normal düzeye, 8'inin ise nefritik düzeye geriledi. Hastalardan 5'inin ise nefrotik düzeyde proteinürisi devam etti.

MDH nedeni ile izlenen hastalardan 19'unun idrarla protein atılımı normal düzeye, 5'inin ise nefritik düzeye geriledi. Hastalardan 3'ünün ise nefrotik düzeyde proteinürisi devam etti.

SLE nedeni ile takip edilen hastalardan 5'inin idrarla protein atılımı normal düzeye gerilerken, 1'inin ise nefritik düzeye geriledi.

MPGN nedeni ile izlenen hastalardan 3'ünün idrarla protein atılımı normal düzeye gerilerken, 2'sinin protein atılımı nefritik düzeye geriledi.

IgA nefropatisi ile izlenen hastalardan 4'ünün idrarla protein atılımı normal düzeye gerilerken, 1'inin ise nefritik düzeye geriledi. Hastalardan 1'inin nefrotik düzeyde proteinürisi devam etti. Hastalardan 1'inin ise takipte anürisi gelişti.

IgM nefropatisi ile izlenen hastalardan 3'ünün de idrarla protein atılımı normal düzeye geriledi.

Mezengioproliferatif glomerülonefrit nedeni ile izlenen hastalardan 3'ünün idrarla protein atılımı normal düzeye gerilerken 1'inin ise nefrotik düzeyde proteinürisi devam etti. (Tablo 4.11)

Tablo 4.11: Hastaların nefrotik sendrom sebeplerine göre son takipteki proteinüri düzeylerinin değerlendirilmesi

Grup	Son takipte proteinüri düzeyi					
	Normal		Nefritik		Nefrotik	
	n	%	n	%	n	%
FSGS	12	48	8	32	5	20
MDH	19	70,37	5	18,52	3	11,11
SLE	5	83,33	1	16,7	0	0
MPGN	3	60	2	40	0	0
IgA Nefropatisi	4	66,66	1	16,67	1	16,67
IgM Nefropatisi	3	100	0	0	0	0
Mezengioproliferatif Glomerülonefrit	3	75	0	0	1	25

Hastaların başvuruındaki spot idrarda protein/kreatinin oranları incelendiğinde ortalama en yüksek değer $51,5 \pm 16,76$ mg/mg ile diffüz mezengial skleroz ile takip edilen hastalarda tespit edildi.

Son takipte ise spot idrar protein/kreatinin oranı ortalama en yüksek $14,60$ mg/mg ile konjenital NS ile takip edilen hastalarda tespit edildi. Hastaların başvuruındaki ve son takipteki spot idrar protein/kreatinin oranları karşılaştırıldığında tüm gruplarda spot idrarda protein/kreatinin oranının ortalama değerinin takip sürecinde gerilediği görüldü. (Tablo 4.12)

Tablo 4.12: Nefrotik sendrom sebeplerine göre başvuruda ve son takipteki spot idrarda protein/kreatinin oranlarının değerlendirilmesi

	Başvuruda spot idrarda protein/kreatinin oranı (mg/mg)		Son takipte spot idrarda protein/kreatinin oranı (mg/mg)	
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)
Diffüz Mezengial Skleroz	$51,5 \pm 16,76$	51,05 (39,20-62,90)	$0,16 \pm 0$	0,11
Konjenital	$42,15 \pm 30,99$	50,80 (7,76-67,90)	$14,60 \pm 14,85$	14,60 (4,10-25,10)
FSGS	$12,5 \pm 11,1$	9,88 (2-38)	$3,82 \pm 9,80$	0,24 (0,02-37,56)
Mezengioproliferatif glomerülonefrit	$10,76 \pm 11,28$	6,53 (2,7-27,30)	$0,98 \pm 1,66$	0,17 (0,12-3,47)
MDH	$9,68 \pm 9,02$	7,69 (2-38,10)	$2,06 \pm 4,87$	0,19 (0,06-17,50)
SLE	$7,3 \pm 10,4$	2,3 (2,1-25,90)	$0,20 \pm 21$	0,13 (0,03-0,50)
IgA Nefropatisi	$4,58 \pm 3,0$	5,20 (2-9,8)	$3,12 \pm 5,20$	0,12 (0,11-9,12)
MPGN	$3,58 \pm 2,41$	2,46 (2-8)	$0,69 \pm 0,76$	0,51 (0,05-1,70)
IgM Nefropatisi	$3,72 \pm 2,43$	3,72 (2-5,44)	0,14	0,14 (0,11-0,17)

4.6. Hastaların tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi

Başvuruda böbrek işlevleri normal olan 6 hastada takip sürecinde son dönem kronik böbrek hastalığı geliştiği görüldü. Bu hastalardan 2'sinde böbrek nakli, 4'ünde ise hemodiyaliz böbrek yerine koyma tedavisi olarak uygulanmıştı. Başvuru anında böbrek işlevlerinde bozukluk olan 11 hastanın ise böbrek fonksiyonlarında iyileşme görülmedi. Başvuruda böbrek işlevleri bozuk olan 2 hastanın ise böbrek işlevleri böbrek nakli sonrası normale döndü. (Tablo 4.13)

Tablo 4.13: Hastaların böbrek işlevlerinin takip sürecinde değişimi

	Son takipte son dönem böbrek hastalığı	
Başvuruda böbrek işlevlerinde bozukluk	Hayır (n)	Evet (n)
Hayır	86	6
Evet	2	11

Nefrotik sendrom sebeplerine göre son dönem böbrek hastalığı gelişme oranı incelendiğinde ise başlangıçta böbrek işlevleri normal olan konjenital NS'li hastalardan 1'inde takip sürecinde son dönem böbrek hastalığı gelişirken hastalardan 1'inin böbrek işlevlerinde bozulma görülmedi. Başlangıçtan itibaren böbrek işlevleri bozuk olan 4 hastanın ise böbrek işlevlerinde iyileşme olmadı.

FSGS nedeni ile izlenen hastalardan 25'inin başlangıçta böbrek işlevleri normaldi ve takipte de böbrek işlevlerinde bozulma olmadı. Başlangıçta böbrek işlevleri bozuk olan 5 hastanın 2'sinin böbrek işlevleri böbrek nakli sonrası normale döndü. Diğer 3 hastadan 2'si takip sürecinde kaybedilirken 1 tanesinin ise böbrek nakli sonrası organ kaybı olması nedeni ile böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağlanamadı.

MDH, SLE, IgM nefropatisi, MPGN ve mezengioproliferatif glomerülonefrit nedeni ile takip edilen hastaların tamamının başlangıçtaki böbrek işlevleri normaldi ve takip sürecinde de hiçbirinin böbrek işlevlerinde bozulma olmadı.

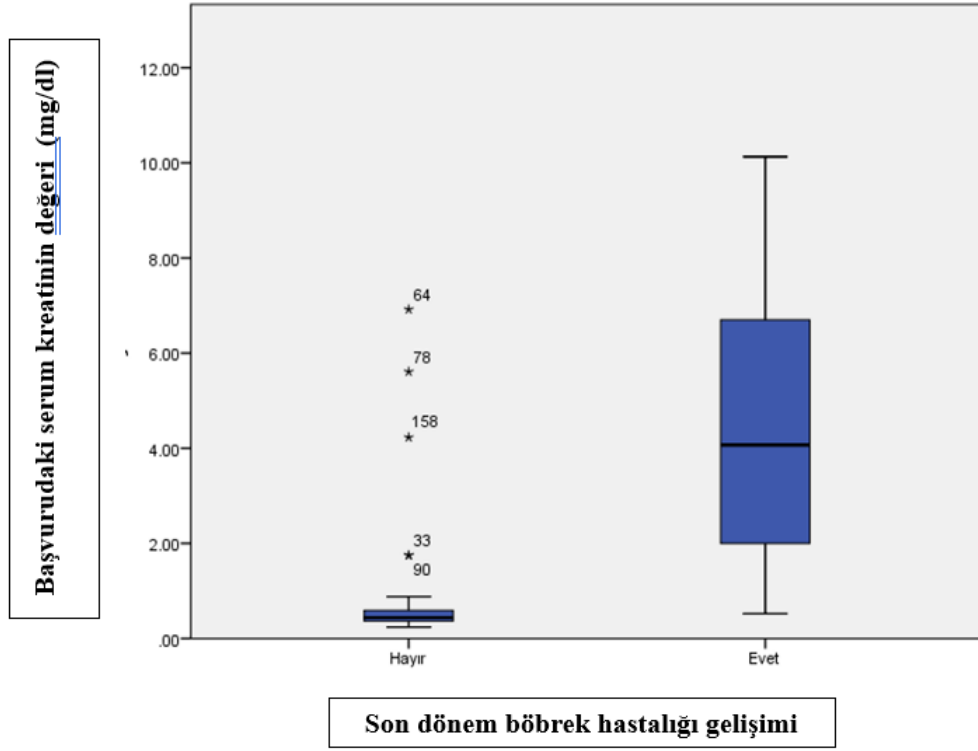
IgA nefropatisi nedeni ile takip edilen hastaların 1'inde takip sürecinde son dönem böbrek hastalığı gelişti ve takip sürecinde hasta kaybedildi.

Diffüz mezengial skleroz nedeni ile takip edilen hastaların 3'ünde takip sürecinde son dönem böbrek hastalığı gelişti. Hastaların 2'sinin böbrek fonksiyonlarında iyileşme olmadı. (Tablo 4.14)

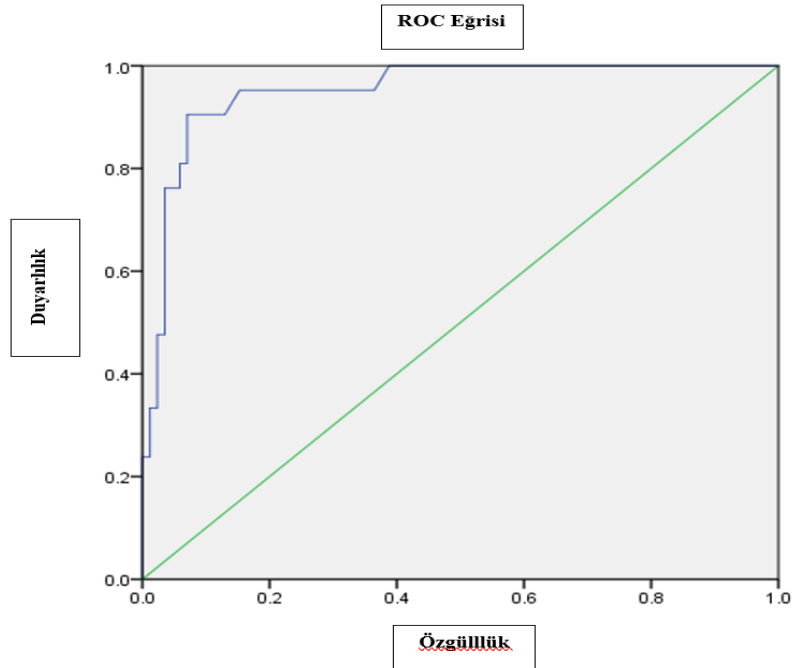
Tablo 4.14: Nefrotik sendrom sebebine göre hastaların böbrek işlevlerinin takip sürecinde değişimi

	Başvuruda böbrek işlevlerinde bozukluk	Son takipte son dönem böbrek hastalığı	
		Hayır (n)	Evet (n)
Konjenital NS	Hayır	1	1
	Evet	0	4
FSGS	Hayır	25	0
	Evet	2	3
MDH	Hayır	29	0
	Evet	0	0
SLE	Hayır	7	0
	Evet	0	0
MPGN	Hayır	5	0
	Evet	0	0
IgA Nefropatisi	Hayır	6	1
	Evet	0	0
IgM Nefropatisi	Hayır	3	0
	Evet	0	0
Diffüz Mezengial Skleroz	Hayır	0	3
	Evet	0	2
Mezengioproliferatif Glomerülonefrit	Hayır	4	0
	Evet	0	0
Alport Sendromu	Hayır	0	1
	Evet	0	1

Son dönem böbrek hastalığı gelişimi ile başlangıçtaki serum kreatinin değeri arasındaki ilişki incelendiğinde hastaların başvurdaki serum kreatinin değerleri ile takipte son dönem böbrek hastalığı gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi. ROC eğrisi yöntemi ile yapılan analizde başvurdaki serum kreatinin değeri için eşik değer 0,735 mg/dl kabul edildiğinde parametrenin duyarlılığı %90,5, özgüllüğü %90,6 olarak saptandı. (Şekil 4.3, Şekil 4.4)



Şekil 4.3: Başvurudaki serum kreatinin değerleri ile takipte son dönem böbrek hastalığı gözlenme sıklığı arasındaki ilişki



Şekil 4.4: ROC eğrisi yöntemine göre başlangıçtaki serum kreatinin değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü

Hastaların takip sürecindeki relaps durumları incelendiğinde toplamda 32 hastanın en az 1 kez relapsa girdiği görüldü. Relapsa giren hastalar nefrotik sendrom sebeplerine göre incelendiğinde en çok relaps görülen hasta grubunun FSGS ardından MDH olduğu görüldü. (Tablo 4.15)

Tablo 4.15: Nefrotik sendrom sebebine göre en az 1 kez relaps görülen hasta sayısı

	En az 1 kez relaps (n)	
	Evet	Hayır
Konjenital NS	0	6
FSGS	15	16
MDH	8	21
SLE	2	5
Alport Sendromu	0	2
MPGN	1	6
IgA Nefropatisi	2	5
IgM Nefropatisi	2	1
Membranöz Nefropati	0	2
Diffüz Mezengial Skleroz	0	4
Mezengioproliferatif Glomerülonefrit	2	2
Diffüz endokapiller glomerülonefrit	0	1
Toplam	32	71

Toplamda 14 hasta 1 kez relapsa girerken, 8 hasta 2 kez, 3 hasta 3 kez, 7 hasta ise 3'ten fazla sayıda relapsa girdi. 3'ten fazla relaps en çok FSGS'de görülürken, SLE ve MPGN hastalarının hiçbirinde 1'den fazla relaps görülmedi. (Tablo 4.16)

Tablo 4.16: Nefrotik sendrom sebeplerine ve relaps sayılarına göre hastaların dağılımı

	Relaps Sayılarına Göre Hastaların Dağılımı (n)			
	1 kez relaps	2 kez relaps	3 kez relaps	3'ten fazla relaps
FSGS	5	4	1	5
MDH	5	3	0	0
SLE	2	0	0	0
MPGN	1	0	0	0
IgA Nefropatisi	0	0	1	1
Mezengioproliferatif Glomerülonefrit	1	1	0	0
IgM Nefropatisi	0	0	1	1
Toplam	14	8	3	7

Hastalarda relapsı tetikleyebilecek nedenler incelendiğinde relapslar 15 hastada enfeksiyon öyküsü ile ilişkiliydi. Relapsı en çok üst solunum yolu enfeksiyonunun tetiklediği görüldü. (Tablo 4.17)

Tablo 4.17: Relapsı tetikleyen enfeksiyonlar

	n
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	10
Gastroenterit	1
COVID-19	1
Tonsillit	2
Su çiçeği	1

Hastalara takip süreci boyunca remisyonu sağlamak amacı ile nefrotik sendrom sebeplerine göre farklı tedavi protokolleri uygulandı.

Minimal değişiklik hastalığı nedeni ile izlenen hastalara uygulanan tedaviler incelendiğinde 25 hastanın 24'ünde (%96) remisyonun sadece oral steroid tedavisi ile sağlandığı görüldü. Hastaların 1'inde remisyon oral steroid ve iv steroidin birlikte verilmesi ile sağlandı.

FSGS ile izlenen hastalara uygulanan tedavi protokolleri, remisyon durumu ve remisyonu sağlayan ilaç/ilaçlar incelendiğinde FSGS nedeni ile izlenen hastaların 10'unda tam remisyon tedaviye CsA'nın eklenmesi ile sağlandı. Hastaların 2'sinde remisyon tedaviye

MMF eklenmesi ile sağlanırken, hastaların 4'ünde remisyon tedavide MMF ve ritüksimabın birlikte verilmesi ile sağlandı. Hastaların 1'inde ise remisyon tedaviye abatacept eklenmesi ile sağlandı. Hastaların 5'inde uygulanan tedavilere rağmen remisyon sağlanamadı. Tedaviye rağmen remisyon sağlanamayan hastaların 1'i oral steroid ve CsA, 1'i oral steroid, iv steroid ve CsA, 1'i oral steroid, iv steroid, CsA, MMF ve ritüksimab, 1'i oral steroid, iv steroid, CsA ve siklofosfamid, 1'i ise iv steroid, CsA, MMF ve takrolimus'tan oluşan tedavileri aldı. Bu hastalardan 4'ünün takipten çıktığı tespit edildi. Hastalardan 1'inin ise izlemi hala devam etmekte. Hastaların 4'ünde ise tedaviye rağmen son dönem böbrek hastalığı gelişti. Bu hastaların 1'i oral steroid ve CsA, 1'i oral steroid, CsA, MMF ve ritüksimab, 1'i oral steroid, iv steroid, CsA, MMF ve siklofosfamid, 1'i ise oral steroid, iv steroid ve siklofosfamid'ten oluşan tedavileri aldı. FSGS nedeni ile izlenen hastalarda remisyonun en çok tedaviye CsA'nın eklenmesi ile sağlandığı tespit edildi. (Tablo 4.18)

Tablo 4.18: FSGS nedeni ile takip edilen hastalarda remisyonu sağlayan tedavi protokolleri

Remisyonu sağlayan tedavi protokolleri	n
Oral steroid+CsA	4
Oral steroid+iv steroid+CsA	6
Oral steroid+iv steroid+CsA+MMF	1
Oral steroid+iv steroid+ siklofosfamid+ MMF+ritüksimab	1
Oral steroid+iv steroid+CsA+ritüksimab+MMF	1
Oral steroid+CsA+MMF+Ritüksimab	3
Oral steroid+CsA+MMF+Ritüksimab+Adalimumab+Abatacept	1

SLE ile izlenen hastalara uygulanan tedaviler incelendiğinde 3 hastada tedaviye MMF eklenmesi ile, 1 hastada tedaviye MMF ve ritüksimabın birlikte eklenmesi ile, 1 hastada tedaviye iv steroid eklenmesi ile, 1 hastada tedaviye siklofosfamid eklenmesi ile, 1 hastada tedaviye siklofosfamid ve ritüksimabın birlikte eklenmesi ile remisyon sağlandı. (Tablo 4.19)

Tablo 4.19: SLE nedeni ile takip edilen hastalarda remisyonu sağlayan tedavi protokolleri

Remisyonu sağlayan tedavi protokolleri	n
Oral steroid+MMF	1
Oral steroid+iv steroid+CsA+MMF	1
Oral steroid+iv steroid+CsA+MMF+ritüksimab	1
Oral steroid+iv steroid+MMF+Ritüksimab+siklofosfamid	1
Oral steroid+iv steroid+MMF+Siklofosfamid	2
Oral steroid+iv steroid+ ritüksimab+siklofosfamid	1

MPGN nedeni ile izlenen hastalara uygulanan tedaviler incelendiğinde 2'sinde tedaviye MMF eklenmesi ile, 1'inde tedaviye siklofosfamid eklenmesi ile, 1'inde oral steroid ile, 1'inde ise oral steroid ve iv steroidin birlikte verilmesi ile remisyon sağlandı. Hastaların 2'sinde ise uygulanan tedavilere rağmen son dönem böbrek hastalığı gelişti. Son dönem böbrek hastalığı gelişen hastaların 1'inde tedavi olarak oral steroid, CsA ve ritüksimab, 1'inde ise oral steroid, iv steroid, takrolimus, MMF ve ritüksimab'tan oluşan tedavi protokolleri uygulandı. (Tablo 4.20)

Tablo 4.20: MPGN nedeni ile takip edilen hastalarda remisyonu sağlayan tedavi protokolleri

Remisyonu sağlayan tedavi protokolleri	n
Oral steroid	1
Oral steroid+iv steroid	1
Oral steroid+MMF	1
Oral steroid+CsA+MMF	1
Oral steroid+iv steroid+siklofosfamid	1

IgA nefropatisi ile takip edilen hastalara uygulanan tedaviler incelendiğinde 3 hastada sadece oral steroid tedavisi ile remisyon sağlandı. Hastaların 1'inde oral steroid ile beraber iv steroid verilmesi ile, 1 hastada ise tedaviye MMF ve ritüksimabın birlikte eklenmesi ile remisyon sağlandı. Takip edilen hastaların 1'ine ise oral steroid, iv steroid, siklofosfamid ve ritüksimab verilmesine rağmen hastada son dönem böbrek hastalığı gelişti. Hastaların

1’inde ise oral steroid iv steroid, CsA, MMF, ritüksimab ve abatacept verilmesine rağmen hastada remisyon sağlanamadı. Hastanın sonrasın takipten çıktığı tespit edildi. (Tablo 4.21)

Tablo 4.21: IgA nefropatisi nedeni ile takip edilen hastalarda remisyonu sağlayan tedavi protokolleri

Remisyonu sağlayan tedavi protokolleri	n
Oral steroid	3
Oral steroid+iv steroid	1
Oral steroid+iv steroid+MMF+ritüksimab	1

IgM nefropatisi ile izlenen hastalara verilen tedaviler incelendiğinde 1 hastada oral steroid tedavisine CsA eklenmesi ile, 2 hastada ise oral steroid ve iv steroidin birlikte verildiği tedaviye CsA’nın eklenmesi ile remisyon sağlandı. (Tablo 4.22)

Tablo 4.22: IgM nefropatisi nedeni ile takip edilen hastalarda remisyonu sağlayan tedavi protokolleri

Remisyonu sağlayan tedavi protokolleri	n
Oral steroid+CsA	1
Oral steroid+iv steroid+CsA	2

Mezengioproliferatif glomerülonefrit nedeni ile takip edilen hastalardan 1’inde oral steroid tedavisi ile, 2’sinde oral steroid tedavisine CsA eklenmesi ile remisyon sağlandı. Hastaların 1’ine tedavide oral steroid, iv steroid, CsA, MMF ve ritüksimab verilmesine rağmen remisyon sağlanamadı. Hastanın nefrotik sendrom nedeni ile izlemi hala devam etmekte. (Tablo 4.23)

Tablo 4.23: Mezengioproliferatif glomerülonefrit nedeni ile takip edilen hastalarda remisyonu sağlayan tedavi protokolleri

Remisyonu sağlayan tedavi protokolleri	n
Oral steroid	1
Oral steroid+CsA	2

Membranöz nefropati nedeni ile takip edilen hastalarda oral ve iv steroid tedavisinin birlikte verilmesi ile remisyon sağlandı.

Diffüz endokapiller glomerülonefrit nedeni ile takip edilen hastaların 1'inde oral steroid ve iv steroid tedavisine CsA eklenmesi ile remisyon sağlandı.

Alport sendromu ile takip edilen 2 hastaya takip süreç içinde böbrek nakli yapıldı.

Diffüz mezengial skleroz nedeni ile takip edilen hastalar takip sürecinde konjenital NS olarak tespit edildi ve hastalarda son dönem böbrek hastalığı gelişti. Hastalardan 3'ü takip sürecinde kaybedildi, hastalardan 1'ine ise böbrek nakli böbrek yerine koyma tedavisi olarak uygulandı.

Hastaların tamamı değerlendirildiğinde hastaların 29'unda sadece oral steroid tedavisi ile, 16'sinde ise uygulanan tedaviye CsA eklenmesi ile, 7'sinde tedaviye MMF eklenmesi ile, 6'sında MMF ve ritüksimabın tedavide beraber verilmesi ile, 2'sinde tedaviye siklofosfamid eklenmesi ile, 1'inde siklofosfamid ve ritüksimabın tedavide birlikte verilmesi ile, 5'inde tedaviye iv steroid eklenmesi ile, 1'inde ise tedaviye abatacept eklenmesi ile remisyon sağlandı. (Tablo 4.24)

Tablo 4.24: Takip edilen hastalarda remisyonu sağlayan tedavi protokolleri

Remisyonu sağlayan tedavi protokolleri	n
Oral steroid	29
Oral steroid+iv steroid+CsA	9
Oral steroid+CsA	7
Oral steroid+iv steroid	6
Oral steroid+CsA+MMF+Ritüksimab	3
Oral steroid+MMF	2
Oral steroid+iv steroid+CsA+MMF	2
Oral steroid+iv steroid+MMF+ritüksimab+siklofosfamid	2
Oral steroid+iv steroid+CsA+MMF+ritüksimab	2
Oral steroid+CsA+MMF	1
Oral steroid+iv steroid+MMF+ritüksimab	1
Oral steroid+iv steroid+siklofosfamid	1
Oral steroid+iv steroid+MMF+siklofosfamid	1
Oral steroid+CsA+MMF+Ritüksimab+Adalimumab+Abatacept	1

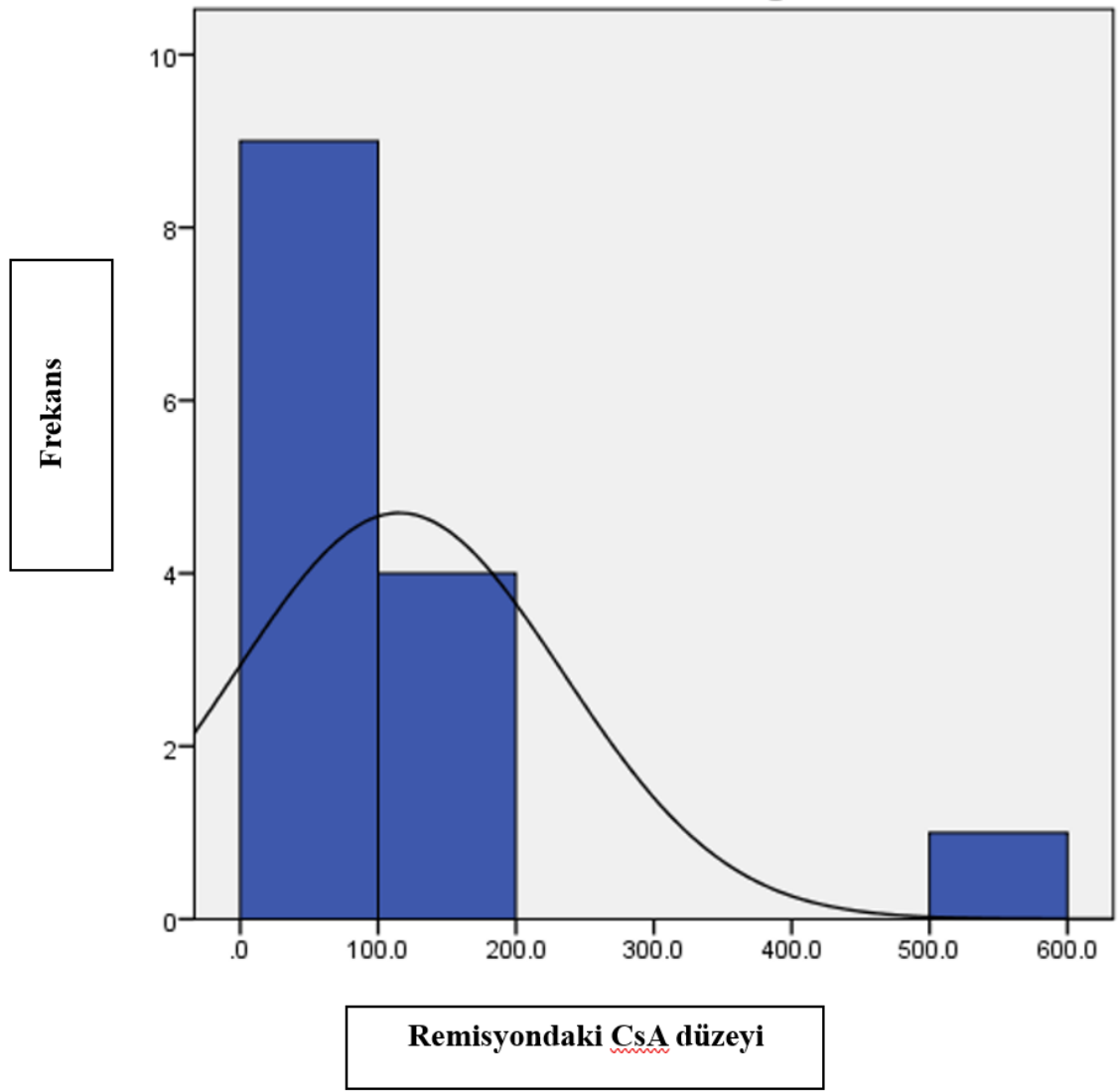
Siklosporin A tedaviye eklendikten sonra remisyon sağlanan hastalarda kanda bakılan ortalama 0. saat CsA değeri $115,30 \pm 118,87$ µg/l, ortalama değer ise 81,05 µg/l (28,3-512) olarak hesaplandı.

Nefrotik sendrom sebebi FSGS olan ve tedaviye CsA eklenmesi ile remisyon sağlanan hastalarda ortalama 0. saat ilaç düzeyi $99,7 \pm 29,59$ µg/l, ortalama değer ise 99,2 µg/l (69,9-134,9) olarak hesaplandı. (Tablo 4.25)

Tablo 4.25: Remisyonun tedaviye CsA eklenmesi ile sağlandığı hastalarda kandaki ortalama CsA düzeyleri

	Remisyonu Sağlayan CsA Düzeyi (µg/l)	
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Maks)
FSGS	99,7 $\pm$ 29,6	99,2 (69,9-134,9)
IgM Nefropatisi	66,9 $\pm$ 33,5	83 (28,3-89,3)
Mezengial Proliferatif Glomerülonefrit	309,4 $\pm$ 293,2	293,2(74,4-512)
Diffüz Endokapiller Proliferatif Glomerülonefrit	30 $\pm$ 0	30 (30-30)
TOPLAM	115,3 $\pm$ 118,9	81,1 (28,3-512)

Yapılan analizlerde remisyonun tedaviye CsA eklenmesi ile sağlandığı hastalarda kandaki CsA düzeyinin hastaların %25'inde 70.05 µg/l'den küçük, hastaların%50'sinde ise 81.05 µg/l'den değerinden küçük olduğu tespit edildi. Yapılan analizler sonucu remisyonun tedaviye CsA eklenmesi ile sağlandığı hastalarda kandaki ortalama CsA düzeyinin %95 güven düzeyinde 46,666 – 183,934 µg/l arasında olduğu söylenebilir (Şekil 4.6)



Şekil 4.5: Remisyonun tedaviye CsA eklenmesi ile sağlandığı hastalarda kandaki ortalama CsA düzeyinin dağılımı

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda Çocuk Nefroloji kliniğinde nefrotik sendrom tanısı ile izlenen 0-18 yaş arasındaki 163 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar verileri, biyopsi bulguları, uygulanan tedavi protokolleri ve tedaviye verdikleri yanıtlar geriye dönük olarak değerlendirildi.

Nefrotik sendrom; glomerüler filtrasyon bariyerindeki geçirgenliğin artması sonucu meydana gelen çocukluk çağının en sık görülen glomerüler hastalığıdır (4). İnsidansı etnik köken ve coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte ortalama her 100.000 çocukta 1,15-16,9 arasında değişmektedir(1).

Nefrotik sendrom ergenlik öncesi dönemde erkeklerde daha sık görülürken, ergenlik döneminde ise cinsiyetler arası görülme oranı eşitlenmektedir. Türkiye’de Özlü ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ortalama tanı yaşı ortalama 4,74 yıl, erkeklerin kızlara oranı 1,5:1 ise olarak bulunmuştur (66). Almanya’da yapılan bir çalışmada da hastalık başlangıç yaşı ortalama 4,7 yıl, erkek hastaların kız hastalara oranı ise 2,3:1 olarak saptanmıştır (67). İngiltere’de yapılan bir çalışmada da nefrotik sendromlu hastalar içinde erkeklerin kızlara baskın olduğu görülmüştür (68). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak erkek hastaların kız hastalara oranı 1,36:1 ve ortalama tanı yaşı 6,9 yıl olarak hesaplandı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanı yaşları cinsiyete göre incelendiğinde ise kız hastaların ortalama tanı yaşı 89 ± 62 ay iken, erkek hastaların ortalama tanı yaşı 78 ± 48 ay olarak bulundu. Erkek hastaların tanı yaşı kız hastalarda göre daha küçüktü. Seksen hastanın incelendiği bir çalışmada ise erkek ve kız hastaların tanı yaşları birbirlerine yakın olarak bulunmuş (69).

İdiyopatik NS nedeni ile takip edilen hastaların en sık nedeni MDH ve FSGS’dir (25). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak takip edilen hastaların %29’unu FSGS, %27,35’ini ise MDH oluşturmaktadır.

Nefrotik sendromlu hastalarda hastalığın başlangıç yaşı altta yatan nefrotik sendrom sebebine göre değişiklik göstermektedir. MDH nedeni ile takip edilen hastalar genelde 60 ayın altında tanı alırken, FSGS’li hastalar genelde ortalama 72 ayda tanı almaktadır (7). Çalışmamızda da MDH nedeni ile izlenen hastaların ortalama tanı yaşı ortalama 72 ay, FSGS’li hastaların ortalama tanı yaşı ise ortalama 81 ay olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda böbrek biyopsisi yapılan hastalar içinde en sık %41,5 ile FSGS'ye, ikinci sırada %12,3 ile SLE ve IgA nefropatisine ait histopatolojik bulgular saptandı. MDH'ye ait bulgular ise %1,56 oranında tespit edildi. Türkiye'de 392 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada ise böbrek biyopsisi yapılan hastaların %38'inde oranla en sık görülen histopatolojik bulgu MPGN iken ikinci sırada %23 oranla FSGS tespit edilmiş (70). Türkiye'de Bircan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise biyopsi örneklerinde %48,9 oranında mezengioproliferatif glomerülonefrit, %23,3 oranında ise MPGN tespit edilmiş (71). Esezobor ve arkadaşları tarafından Batı Afrika bölgesinde yapılan bir çalışmada 241 hastanın 23'üne böbrek biyopsisi yapılmış. Biyopsi örneklerinde en sık FSGS'ye ait histopatolojik bulgular ikinci sırada ise mezengioproliferatif glomerülonefrite ait bulgular görülmüş. Polonya'da yapılan bir çalışmada ise biyopsi örneklerinde en sık mezengioproliferatif glomerülonefrit tespit edilirken en düşük oranda MPGN saptanmış (72). Çalışmalardaki böbrek biyopsilerinde farklı histopatolojik bulguların baskın olması, histopatolojik grupların sıklığının bölgeler arası farklılık göstermesi ve merkezlerdeki biyopsi yaklaşımlarının farklı olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Nefrotik sendromlu hastalarda en sık görülen klinik bulgu ödemdir. Daha nadir olsa da başvuruda hastalarda kan basıncı yüksekliği, karın ağrısı gibi bulgular da görülebilmektedir. (19). Hipertansiyon başlangıç bulgularından biri olabildiği gibi aynı zamanda nefrotik sendromun komplikasyonlarından da biridir. Hindistan'da yapılan ve nefrotik sendromlu hastalarda takip sürecinde hipertansiyon gelişimi ile ilgili risk faktörlerini inceleyen bir çalışmada başlangıçta ve/veya relapslarda hastalarda kan basıncı yüksekliğinin tespit edilmesi ile son takipte hipertansiyon gelişimi arasında bir ilişki olduğu saptanmış. Aynı zamanda aile bireylerinden birinde hipertansiyon olması da hastalarda takip sürecinde hipertansiyon gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiş. (73). Çalışmamızda ise bu verilerin aksine başvuruda ve son takipteki kan basıncı değerlerinin birbirinden bağımsız olduğu görüldü. Hasta verileri içerisinde aile öyküsü incelenmediği için hipertansiyon gelişimi açısından ailede hipertansiyon varlığı ile ilişki değerlendirilemedi.

FSGS, idiyopatik nefrotik sendromlu hastaların yaklaşık %5-15'ini oluşturmaktadır. FSGS'li hastaların %70'inde steroid tedavisine direnç görülürken bir kısmında ise son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir. Hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişmesini engellemek için farklı immünsüpresif tedaviler kullanılmaktadır.

Çalışmamızda FSGS'li hastalarda tam remisyonu sağlayabilmek için oral steroid tedavisine ek olarak farklı immünsüpresif ilaçlar kullanıldı. FSGS nedeni ile takip ettiğimiz hastalarda remisyon en çok %38,4 oranla kortikosteroid tedavisine CsA eklenmesi ile sağlandı. Abeyagunawardena ve arkadaşları tarafından yapılan ve FSGS'li hastaları inceleyen bir çalışmada ise tam remisyonu sağlamak için oral steroid tedavisine ikincil ilaç olarak siklofosfamid verilen hastaların %43,1'inde tam remisyon sağlanırken, oral steroid tedavisine ikincil ilaç olarak CsA verilen hastaların %40,1'inde tam remisyon sağlandığı görülmüş. (23). Hastalarda kortikosteroid ve CsA'nın birlikte verilmesi ile sağlanan remisyon oranı bizim çalışmamız ve bu çalışmada benzer olarak görülmüştür. Abeyagunawardena ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine bizim çalışmamızda kortikosteroid tedavisine ikincil olarak siklofosfamid ile beraber MMF ve ritüksimabın da verilmesi ile 1 hastada remisyon sağlandı.

Trautmann ve arkadaşları tarafından yapılan SDNS'li hastalarda uzun dönem sonuçları inceleyen bir çalışmada hastaların tedavilerinde kullanılan farklı ikincil immün supresif ilaçlar incelendiğinde tam remisyonu en yüksek oranda sağlayan tedavi protokolünün kalsinörin inhibitörü içerikli tedaviler olduğu görülmüş. Tam remisyonun sağlandığı 150 hastanın 129'unda oral steroid tedavisi ile beraber kalsinörin inhibitörü verilmesi ile remisyon sağlanırken; 4'ünde oral steroid, iv steroid ve kalsinörin inhibitörü verilmesi ile, 4'ünde ise oral steroid, MMF ve kalsinörin inhibitörü verilmesi ile sağlanmış. 13 hastada ise remisyon oral steroid tedavisi ile beraber siklofosfamid, MMF, ritüksimab veya diğer immünsüpresif ilaçların verilmesi ile sağlanmış (74). Çalışmamızda da hastalarda steroid tedavisi ile beraber bir kalsinörin inhibitörü olan CsA'nın tek başına veya diğer immünsüpresif ilaçlarla verildiği tedavi protokollerinin %65 oranda remisyon sağlandığı tespit edildi.

Japonya'da yapılan ve SDNS'li hastaların uzun dönem sonuçlarını inceleyen bir çalışmada FSGS nedeni ile takip edilen hastalara oral steroid tedavisine ikincil olarak ilk sırada CsA veya siklofosfamidinin tercih edildiği tedavi protokolleri karşılaştırılmış. Yapılan analizlerde tam remisyonu sağlamada ilk tercih olarak CsA tercih edilmesinin ilk sırada siklofosfamide verilmesine göre %40 daha etkin olduğu tespit edilmiş (75). Bizim çalışmamızda ise FSGS nedeni ile takip edilen hastalardan oral steroid tedavisine ek olarak CsA'nın tek başına veya diğer immünsüpresif ilaçlarla verildiği hastalarda remisyon %73 oranında sağlandı. Oral steroid tedavisine ek olarak tek başına siklofosfamid veya diğer immünsüpresif ilaçların birlikte verildiği hastaların ise sadece %33,3'ünde remisyon

sağlandı. Çalışmamızda da benzer şekilde ikincil ilaç olarak CsA ile daha fazla oranda remisyon sağlandı.

Trautman ve arkadaşları tarafından yapılan ve SDNS'li ve konjenital NS'li hastaları inceleyen uluslararası bir çalışmada ise gruplara göre değerlendirme yapıldığında %72,2 oran ile en sık diffüz mezengial sklerozlu hastalarda son dönem böbrek yetmezliği geliştiği tespit edilmiş. Son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskinin yüksek olduğu diğer gruplar ise sırası ile konjenital NS, FSGS ve mezengioproliferatif glomerülonefrit olarak değerlendirilmiş (76). Uluslararası başka bir çalışmada da MDH nedeni ile izlenen hastaların takip sürecinde böbrek fonksiyonları en iyi seyrederken, 5 yıllık takipte diffüz mezengial skleroz ile izlenen hastaların %80'inde son dönem böbrek hastalığı geliştiği görülmüş (74). Çalışmamızda da benzer şekilde takip sürecinde konjenital NS, diffüz mezengial skleroz ve FSGS nedeni ile takip edilen hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişirken MDH nedeni ile takip edilen hastaların hiçbirinde son dönem böbrek yetmezliği görülmedi.

Güney Kore'de FSGS'li hastaları inceleyen retrospektif bir çalışmada son dönem böbrek hastalığı gelişimi için başlangıçta böbrek işlevlerinin bozuk olması ve tedavi yanıtıslığı anlamlı risk faktörleri olarak değerlendirilmiş. Başlangıçta normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda ise sadece tam remisyonun sağlanması anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuş (22). Çalışmamızda da hastaların başlangıçtaki böbrek işlevleri ve son dönem böbrek hastalığı gelişimi değerlendirildiğinde serum kreatinin oranının yüksekliğinin son dönem böbrek hastalığı gelişimi ile ilişkili olduğu tespit edildi.

Ritüksimab tedavisi, sık tekrarlayan ve steroid bağımlı NS'un tedavisinde relapsları önlemede etkin rol oynamaktadır. Kamei ve arkadaşları tarafından yapılan ve ritüksimab tedavisinin uzun dönem sonuçlarını 51 inceleyen bir çalışmada hastaların %90'ında ritüksimab ile beraber ikincil immünsüpresif ilaç verildiğinde relapsların engellendiği tespit edilmiş. İkincil immünsüpresif ilaç olarak 14 hastada CsA ve ritüksimab, 13 hastada MMF ve ritüksimab, 8 hastada CsA, MMF ve ritüksimab, 2 hastada mizoribin ve ritüksimab, 2 hastada takrolimus ve ritüksimab, 1 hastada ise takrolimus, mizoribin ve ritüksimab birlikte verildiğinde relapslar engellenmiş. Bu sebeple hastalarda uzun dönem remisyonu sağlamak için ritüksimab tedavisi ile beraber ikincil immünsüpresif ilaçlara ihtiyaç olduğu sonuca varılmış (77). Bizim çalışmamızda ritüksimab tedavisi alan hastaların %78'inde ikincil bir immünsüpresif ilaç ile birlikte remisyon sağlandı.

Ritüksimab ile remisyonun sağlandığı 7 hastadan 5'i kortikosteroid, CsA, MMF ve ritüksimab, 1'i kortikosteroid, MMF ve ritüksimab, 1'i ise kortikosteroid, MMF, siklofosfamid ve ritüksimab almaktaydı. Kamei ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada en iyi tedavi etkinliği ritüksimab ile CsA'nın birlikte verilmesi ile sağlanırken bizim tedaviye dirençli hastalarımızda ise CsA, MMF ve ritüksimabın birlikte verilmesi ile en iyi tedavi etkinliği saptandı.

Siklosporin A ile tedavi edilen hastalarda ilacın yan etkilerini öneyebilmek için ilaç düzeyini monitörize etmek ve remisyonu sağlayan en düşük dozda tedaviye devam etmek önem taşımaktadır (1). Japonya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaları remisyonda tutan CsA düzeyi 80-100 µg/l olarak tespit edilmiş (78). Çalışmamızda da remisyonun tedaviye CsA eklenmesi ile sağlandığı hastalarda remisyonu sağlayan kandaki ortalama CsA 46,666 – 183,934 µg/l arasında olduğu görüldü.

Yapılan yayınlarda hastalara uygulanan farklı tedaviler ve alınan farklı yanıtlar en uygun tedavi protokolünü kullanmak için daha çok çalışmaya gereksinim olduğunu göstermektedir.

Nefrotik sendrom nedeni ile izlenen hastalarda relapsların çoğu üst solunum yolu enfeksiyonu veya gastrointestinal sistem enfeksiyonları gibi minör enfeksiyonlarla birlikte görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde relapsların %50-70'ine üst solunum yolu enfeksiyonları eşlik etmektedir. Enfeksiyonların relapslara eşlik ediş mekanizması tam olarak bilinmese de T hücre mekanizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (79). Çalışmamızda hastaların %30'unda en az bir kez relaps görüldü. Relaps görülen hastalarda ise relapsların %47'sine bir enfeksiyonun eşlik ettiği tespit edildi. Literatür ile uyumlu olarak relapsların %67'sine ise bir üst solunum yolu enfeksiyonun eşlik ettiği görüldü. Dakshayani ve arkadaşları tarafından yapılan ve sık relaps gösteren nefrotik sendromlu hastaları inceleyen bir çalışmada da benzer şekilde relapsların %64'üne bir enfeksiyonun eşlik ettiği saptanmış. Türkiye'de yapılan bir çalışmada da benzer şekilde, relapslar en çok solunum yolu enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuş. Gulatti ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada nefrotik sendrom nedeni ile izlenen hastalarda enfeksiyon sırasında steroid dozu arttırılmadan takip edilen ve enfeksiyon sırasında steroid dozu arttırılarak takip edilen iki grup karşılaştırıldığında enfeksiton sırasında steroid dozu arttırılan grupta diğer gruba göre relaps sayısının anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiş (80). 2021 yılında yayınlanan KDIGO rehberinde ise hastalarda

relapsları azaltmak amacı ile enfeksiyonlar sırasında steroid dozunun 5-7 gün boyunca artırılarak verilmesini tedavinin immünsüpresif yan etkilerini de göz önünde bulundurarak önermektedir (1). Bizim takibimizde ise enfeksiyon sırasında hastalar yakın izleme alınıp takip sürecinde tedavi düzenlenmesi yapılmaktadır. Nefrotik sendromlu hastalar aynı zamanda idrarla kaybedilen immünglobülinler ve kompleman faktörlerinin kaybedilmesi nedeni ile de enfeksiyonlara yatkınlık göstermektedirler. Bu faktörlerin kaybı ile birlikte özellikle *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus bacteria* gibi kapsüllü bakterilerin ve *Escherichia coli*'nin sebep olduğu enfeksiyonlara yatkınlık görülmektedir. Aynı zamanda hastaların uzun süreli immünsüpresif ilaç kullanımı da enfeksiyonlar için risk yaratan durumlardan biridir. Bu nedenle enfeksiyonları önleyebilmek amacı ile hastaların aşı durumları da mutlaka sorgulanmalı ve rutin aşı programına uygun aşıları ile beraber kapsüllü bakterilere karşı da aşıların yapılması gerekmektedir (55,56).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Öncelikle hastaların geriye dönük olarak incelenmesi, çalışmada planlanan bazı verilere her hastada ulaşılamamasına neden olmuştur. Çalışmamız tek merkez deneyimini yansıttığı için uzun dönemde çok merkezli prospektif çalışmalar nefrotik sendromda uzun dönem izlem, tedavi etkinliği ve prognozun değerlendirilmesinde daha faydalı bilgiler sağlayabilir.

Sonuç olarak; çocukluk çağında görülen nefrotik sendrom iyi seyirli olmakla birlikte özellikle bazı gruplarda tanı, takip ve tedavi sürecinde ciddi problemler yaşanabilmekte, hastalarda organ kaybı ve ölüm dahi görülebilmektedir. Çalışmamızda hastaların çoğunluğunu MDH ve FSGS oluşturmaktadır. MDH ile takip edilen hastaların steroid tedavisi ile prognozlarının iyi seyirli olduğu, FSGS ve diğer hasta gruplarında ise birden fazla immünsüpresif ilaca ihtiyaç olduğu tespit edildi. Hastalarda en etkin tedaviyi belirleyebilmek için farklı tedavi protokollerinin incelendiği çok merkezli prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda izlenen hastaların %57,67'si erkek, %42,33'ü kız olup erkek/kız oranı 1,36 bulundu.
2. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşları 83 ± 54 ay (0-215 ay) olup, cinsiyetlere göre hastaların ortalama tanı yaşları incelendiğinde kız hastaların ortalama tanı yaşı 89 ± 62 ay, erkek hastaların ise ortalama tanı yaşı 78 ± 48 ay olarak tespit edildi.
3. Hastaların ortalama takip süresi $41,1 \pm 39,1$ ay olarak hesaplandı.
4. Nefrotik sendrom tanısı ile izlenen hastaların %29'unu FSGS'nin, %27,35'ini MDH 'nin oluşturduğu tespit edildi.
5. Hastaların %39,9'una biyopsi yapılmış olup en sık görülen histopatolojik bulguların FSGS, SLE ve IgA nefropatisine ait bulgular olduğu görüldü.
6. Başvuruda kan basıncı normal olan 2 hastada takipte hipertansiyon gelişti. Yapılan analizlerde başvurudaki ve son takipteki kan basıncı değerlerinin birbirinden bağımsız olduğu görüldü.
7. Takip sürecinde hastaların %6,1'i yaşamını yitirdi. İzlemde yaşamını yitiren hastalardan 4'ü (%40) konjenital NS, 3'ü (%30) diffüz mezengial skleroz, 2'si (%20) FSGS, 1'i (%10) ise IgA nefropatisi nedeni ile takip edilmekteydi. İzlemde kaybedilen hastaların 9'u nefrotik sendroma sekonder bir komplikasyon olan sepsis nedeni ile kaybedildi.
8. Başlangıç ve son takipteki spot idrar protein/kreatinin oranları karşılaştırıldığında hastaların spot idrarda protein/kreatinin oranının başlangıca göre takip sürecinde gerilediği görüldü.
9. Nefrotik sendrom alt gruplarında cinsiyetlere göre tanı yaşları incelendiğinde tüm gruplarda kız ve erkek çocuklarının ortalama tanı yaşı birbirine benzer bulundu.
10. Başvuruda böbrek işlevleri normal olan 6 hastada takip sürecinde son dönem kronik böbrek hastalığı gelişti. Bu hastalardan 2'sinde böbrek nakli, 4'ünde ise hemodiyaliz böbrek yerine koyma tedavisi olarak uygulanmıştı. Başvuruda böbrek işlevleri bozuk olan 2 hastanın ise böbrek işlevleri böbrek nakli sonrası normale döndü.
11. Son dönem böbrek hastalığı gelişimi ile başlangıçtaki serum kreatinin değeri arasındaki ilişki incelendiğinde hastaların başvurudaki serum kreatinin değerleri ile takipte son dönem böbrek hastalığı gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi.

12. Hastaların takip sürecindeki relaps durumları incelendiğinde toplamda 32 hastanın en az 1 kez relapsa girdiği görüldü. Relapsa giren hastalar nefrotik sendrom sebeplerine göre incelendiğinde en çok relaps görülen hasta grubu FSGS idi.

13. Hastalarda relapsı tetikleyebilecek nedenler incelendiğinde 15 hastanın enfeksiyon nedeniyle relapsa girdiği tespit edildi. Enfeksiyonlar içinde en fazla üst solunum yolu enfeksiyonunun relapsı tetiklediği görüldü.

14. Minimal değişiklik hastalığı nedeni ile izlenen hastaların %96'sında remisyon oral steroid tedavisi ile sağlandı.

15. FSGS nedeni ile izlenen hastalarda remisyonun en çok tedaviye CsA'nın eklenmesi ile sağlandığı tespit edildi.

16. Alport sendromu ile takip edilen 2 hastaya takip süreci içinde böbrek nakli yapıldı.

17. Hastaların tamamı değerlendirildiğinde hastaların 29'unda sadece oral steroid tedavisi ile, 16'sinde ise uygulanan tedaviye CsA eklenmesi ile, 7'sinde tedaviye MMF eklenmesi ile, 6'sında MMF ve ritüksimabın tedavide beraber verilmesi ile, 2'sinde tedaviye siklofosfamid eklenmesi ile, 1'inde siklofosfamid ve ritüksimabın tedavide birlikte verilmesi ile, 5'inde tedaviye iv steroid eklenmesi ile, 1'inde ise tedaviye abatacept eklenmesi ile remisyon sağlandı.

18. Siklosporin A tedaviye eklendikten sonra remisyon sağlanan hastalarda kanda bakılan ortalama 0. saat CsA değeri $115,30 \pm 118,87 \mu\text{g/l}$, ortalanca değer ise $81,05 \mu\text{g/l}$ (28,3-512) olarak hesaplandı.

19. Remisyonun tedaviye CsA eklenmesi ile sağlandığı hastalarda yapılan analizler sonucu kandaki ortalama CsA düzeyinin %95 güven düzeyinde 46,666–183,934 $\mu\text{g/l}$ arasında olduğu söylenebilir.

7.KAYNAKLAR

1. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct 1;100(4):S1–276.
2. ZEYBEK C, GÖK F. A Brief Overview Of Childhood Nephrotic Syndrome: Review. *Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology.* 2015;10(2):24–42.
3. Sato M, Ishikura K, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Hamada R, et al. Prognosis and acute complications at the first onset of idiopathic nephrotic syndrome in children: A nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). Vol. 36, *Nephrology Dialysis Transplantation.* Oxford University Press; 2021. p. 475–81.
4. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. Vol. 392, *The Lancet.* Lancet Publishing Group; 2018. p. 61–74.
5. Mattoo TK, Sanjad S. Current Understanding of Nephrotic Syndrome in Children. Vol. 69, *Pediatric Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2022. p. 1079–98.
6. Pal A, Kaskel F. History of nephrotic syndrome and evolution of its treatment. Vol. 4, *Frontiers in Pediatrics.* Frontiers Media S.A.; 2016.
7. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. In: *Lancet.* Elsevier B.V.; 2003. p. 629–39.
8. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: Pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health.* 2017 Sep 15;37(4):248–58.
9. Boyer O, Schaefer F, Haffner D, Bockenhauer D, Hölttä T, Bérody S, et al. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. Vol. 17, *Nature Reviews Nephrology.* Nature Research; 2021. p. 277–89.
10. AbuMaziad AS, Abusaleh R, Bhati S. Congenital nephrotic syndrome. Vol. 41, *Journal of Perinatology.* Springer Nature; 2021. p. 2704–12.
11. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology.* 2009;24(11):2121–8.
12. Wang JJ, Mao JH. The etiology of congenital nephrotic syndrome: current status and challenges. Vol. 12, *World Journal of Pediatrics.* Institute of Pediatrics of Zhejiang University; 2016. p. 149–58.
13. Hölttä T, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome: is early aggressive treatment needed? Yes. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04578-4>
14. Veltkamp F, Rensma LR, Bouts AHM. Incidence and Relapse of Idiopathic Nephrotic Syndrome: Meta-analysis. *Pediatrics [Internet].* 2021;148(1):2020030494. Available from: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/2020-029249
15. Fatih Özaltın. *Temel Pediatri.* 2. 2 ed: Türkiye Milli Pediatri Derneği. 2020. 1711–1719 p.
16. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, et al. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic

syndrome in children: Part i - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. Vol. 43, Italian Journal of Pediatrics. BioMed Central Ltd.; 2017.

17. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2023 Mar 1;38(3):877–919.
18. Kyrieleis HAC, Löwik MM, Pronk I, Cruysberg HRM, Kremer JAM, Oyen WJG, et al. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(10):1593–600.
19. Tune BM, Mendozat SA. DISEASEOF THE MONTH Treatment of the Idiopathic Nephrotic Syndrome: Regimens and Outcomes in Children and Adults [Internet]. Available from: <http://journals.lww.com/jasn>
20. Roca N, Jatem E, Abo A, Santacana M, Cruz A, Madrid Á, et al. CD44-negative parietal-epithelial cell staining in minimal change disease: Association with clinical features, response to corticosteroids and kidney outcome. *Clin Kidney J*. 2022 Mar 1;15(3):545–52.
21. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatric Nephrology*. 2006 Mar;21(3):344–9.
22. Paik KH, Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong H II, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: Clinical course and prognosis. Vol. 22, *Pediatric Nephrology*. 2007. p. 389–95.
23. Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA, Dillon MJ, Rees L, van't Hoff W, et al. Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric Nephrology*. 2007 Feb;22(2):215–21.
24. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-Type Phospholipase A 2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy . *New England Journal of Medicine*. 2009 Jul 2;361(1):11–21.
25. Wang C shi, Greenbaum LA. Nephrotic Syndrome. Vol. 66, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 73–85.
26. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. In: *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 2036–48.
27. Kher K, Schnaper HW, Greenbaum LA. *Clinical Pediatric Nephrology*. Kher K, Schnaper HW, Greenbaum LA, editors. CRC Press; 2016.
28. Coppo R, Robert T. IgA nephropathy in children and in adults: two separate entities or the same disease? Vol. 33, *Journal of Nephrology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 1219–29.
29. Cambier A, Gleeson PJ, Flament H, Le Stang MB, Monteiro RC. New therapeutic perspectives for IgA nephropathy in children. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04475-w>
30. Cambier A, Boyer O, Deschenes G, Gleeson J, Couderc A, Hogan J, et al. Steroid therapy in children with IgA nephropathy. Vol. 35, *Pediatric Nephrology*. Springer; 2020. p. 359–66.

31. Reiser J, von Gersdorff G, Loos M, Oh J, Asanuma K, Giardino L, et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 2004 May 15;113(10):1390–7.
32. Chen Y, Wang Z, Li Q, Tian M, Zhu Y, Yu L, et al. CXCL16/ERK1/2 pathway regulates human podocytes growth, migration, apoptosis and epithelial mesenchymal transition. *Mol Med Rep*. 2022 Jun 1;25(6).
33. Kitsou K, Askiti V, Mitsioni A, Spoulou V. The immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome: a narrative review of the literature. Vol. 181, *European Journal of Pediatrics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1395–404.
34. Chen J, Qiao XH, Mao JH. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in children: two sides of the coin. Vol. 17, *World Journal of Pediatrics*. Institute of Pediatrics of Zhejiang University; 2021. p. 115–22.
35. Ling C, Liu X, Shen Y, Chen Z, Fan J, Jiang Y, et al. Urinary CD80 levels as a diagnostic biomarker of minimal change disease. *Pediatric Nephrology*. 2014 Aug 21;30(2):309–16.
36. Tsuji S, Kimata T, Yamanouchi S, Kitao T, Kino J, Suruda C, et al. Regulatory T cells and CTLA-4 in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatrics International*. 2017 May 1;59(5):643–6.
37. Keisuke S, Kohei M, Takuji E, Tomoki M, Yuichi M, Rina O, et al. Role of cathepsin L in idiopathic nephrotic syndrome in children. *Med Hypotheses*. 2020 Aug 1;141.
38. Stone H, Magella B, Bennett MR. The Search for Biomarkers to Aid in Diagnosis, Differentiation, and Prognosis of Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome. Vol. 7, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2019.
39. Kallash M, Mahan JD. Mechanisms and management of edema in pediatric nephrotic syndrome. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04779-x>
40. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. The nephrotic syndrome: Pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. Vol. 29, *Pediatric Nephrology*. Springer Verlag; 2014. p. 1159–67.
41. Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. Vol. 82, *Kidney International*. Nature Publishing Group; 2012. p. 635–42.
42. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK. Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone - A prospective study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009 May 1;4(5):907–13.
43. Huang Y, Yang X, Zhang Y, Yue S, Mei X, Bi L, et al. Correlation of urine protein/creatinine ratios to 24-h urinary protein for quantitating proteinuria in children. *Pediatric Nephrology*. 2020 Mar 1;35(3):463–8.
44. Hampson KJ, Gay ML, Band ME. Pediatric Nephrotic Syndrome: Pharmacologic and Nutrition Management. Vol. 36, *Nutrition in Clinical Practice*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 331–43.
45. Samuel S, Bitzan M, Zappitelli M, Dart A, Mammen C, Pinski M, et al. Canadian society of nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for

- glomerulonephritis: Management of nephrotic syndrome in children. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(3):354–62.
46. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
 47. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: New guidelines from KDIGO. Vol. 28, *Pediatric Nephrology*. 2013. p. 415–26.
 48. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R, et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: A single-centre experience. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005 Nov;20(11):2433–8.
 49. Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2005 Sep;20(9):1265–8.
 50. Bertrand Q, Mignot S, Kwon T, Couderc A, Maisin A, Cambier A, et al. Anti-rituximab antibodies in pediatric steroid-dependent nephrotic syndrome. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05069-w>
 51. Hodson EM. The Management of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. Vol. 5, *Pediatr Drugs*. 2003.
 52. Sanjad SA, Al-Abbad A, Al-Shorafa S. Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: The effect of statin therapy. *J Pediatr [Internet]*. 1997 Mar;130(3):470–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347697702130>
 53. Sarkar S, Sinha A, Lakshmy R, Agarwala A, Saxena A, Hari P, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *Indian J Pediatr*. 2017 Jan 1;84(1):31–5.
 54. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents [Internet]. Vol. 140, *Pediatrics*. 2017. Available from: http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/140/3/e20171904/1104403/peds_20171904.pdf
 55. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, et al. Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2019 Feb 1;34(2):261–7.
 56. Goonewardene ST, Tang C, Tan LTH, Chan KG, Lingham P, Lee LH, et al. Safety and Efficacy of Pneumococcal Vaccination in Pediatric Nephrotic Syndrome. Vol. 7, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2019.
 57. Sinha A, Bagga A. Nephrotic syndrome. In: *Indian Journal of Pediatrics*. 2012. p. 1045–55.
 58. Sharma M, Mahanta A, Barman AK, Mahanta PJ. Acute kidney injury in children with nephrotic syndrome: A single-center study. *Clin Kidney J*. 2018 Oct 1;11(5):655–8.

59. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, et al. AKI in children hospitalized with nephrotic syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015 Dec 7;10(12):2110–8.
60. Uber AM, Sutherland SM. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. Vol. 35, *Pediatric Nephrology*. Springer; 2020. p. 213–20.
61. Ishiwa S, Sato M, Kamei K, Nishi K, Kanamori T, Okutsu M, et al. Risks and renal outcomes of severe acute kidney injury in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2022 Jul 1;26(7):700–8.
62. Gulleroglu K, Yazar B, Sakalli H, Ozdemir H, Baskin E. Clinical importance of mean platelet volume in children with nephrotic syndrome. *Ren Fail*. 2014;36(5):663–5.
63. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, Zhao S, Lehman A, Blanchong C, et al. Epidemiology and Risk Factors for Thromboembolic Complications of Childhood Nephrotic Syndrome: A Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) Study. *Journal of Pediatrics*. 2009;155(1).
64. Donatti TL, Koch VH, Fujimura MD, Okay Y. Growth in steroid-responsive nephrotic syndrome: A study of 85 pediatric patients. *Pediatric Nephrology*. 2003 Aug 1;18(8):789–95.
65. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Vol. 51, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008.
66. Özlü SG, Demircin G, Tökmeci N, Çaltık Yılmaz A, Aydoğ Ö, Bülbül M, et al. Long-term prognosis of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Ren Fail*. 2015 May 1;37(4):672–7.
67. Aydın M, Franke I, Kurylowicz L, Ganschow R, Lentze M, Born M, et al. The long-term outcome of childhood nephrotic syndrome in Germany: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*. 2019 May 1;23(5):676–88.
68. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2001 Dec 1;16(12):1040–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s004670100021>
69. Ali S, Ali A, Najim A. The predictive factors for relapses in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2016;27(1):67.
70. Özkaya N, Çakar N, Ekim M, Kara N, Akkök N, Yalçinkaya F. Primary nephrotic syndrome during childhood in Turkey. *Pediatrics International*. 2004 Aug;46(4):436–8.
71. Bircan Z, Yılmaz AY, Katar S, Vitrinel A, Yildirim M. Childhood idiopathic nephrotic syndrome in Turkey. *Pediatrics International*. 2002;44(6):608–11.
72. Banaszak B, Banaszak P. The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2012 Jun;27(6):927–32.
73. Fathima T M, Saha A, Chopra S, Raj A, Deo Bhatt D, Yadav M. Factors Associated With Hypertension and Cardiovascular Parameters in Children With Infrequently Relapsing Nephrotic Syndrome. Vol. 475, *INDIAN PEDIATRICS*.

74. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziętkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, et al. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Oct 1;28(10):3055–65.
75. Inaba A, Hamasaki Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*. 2016 Mar 1;31(3):425–34.
76. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: The podoNet registry cohort. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(4):592–600.
77. Kamei K, Ishikura K, Sako M, Aya K, Tanaka R, Nozu K, et al. Long-term outcome of childhood-onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab. *Pediatric Nephrology*. 2017 Nov 1;32(11):2071–8.
78. Francesco Emma, Stuart L. Goldstein, Arvind Bagga. *Pediatric Nephrology*. 8th ed. Cham: Springer International Publishing; 2022. 352–386 p.
79. Bruneau S, Dantal J. New insights into the pathophysiology of idiopathic nephrotic syndrome. Vol. 133, *Clinical Immunology*. 2009. p. 13–21.
80. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, Math A, Hari P, Bagga A. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: A randomized controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 Jan 1;6(1):63–9.

8.EKLER

Evrak Tarih ve Sayısı: 01.02.2023-202810



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu

Sayı : E-94603339-604.01.02-202810
Konu : Proje Onayı

01.02.2023

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALINA

Anabilim Dalınızda görev yapmakta olan Arş. Gör. Dr. Gülay Şeyhoğlu tarafından yürütülecek olan KA23/55 nolu "Nefrotik sendrom tanısı ile izlenen çocuk hastalarda uzun dönem izlem sonuçlarının değerlendirilmesi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz tarafından uygun bulunmuştur. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale halinde geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

Prof. Dr. Ahmet Eftal YÜCEL
Kurul Başkanı V.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSFBAC7Z04

Belge Doğrulama Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/baskent-universitesi-cbys>

Taşkent Caddesi (Eski 1. Cadde) 77, Sokak (Eski 16. Sokak) No:11 06490 Bahçelievler / Ankara

Bilgi için: Emine ACAR (Lilifer

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

TAŞBİLEK Vekaletiyle)

e-Posta:arastirma@baskent.edu.tr İnternet Adresi:www.baskent.edu.tr

Sekreter

Kep Adresi:baskentuniversitesi@hs02.kep.tr



