



T. C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEFROTİK SENDROMLU 0-18 YAŞ ARASI
ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. CEM ALATAŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. YILMAZ TABEL

MALATYA 2019

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etyoloji ve Sınıflama	4
2.3.1. Klinik Sınıflama	4
2.3.2. Histopatolojik Sınıflama	5
2.3.3. Steroide Yanıtı Göre Sınıflama	10
2.4. Patogenez	11
2.5. Klinik	13
2.6. Laboratuvar Bulguları	14
2.7. Nefrotik Sendromda Biyopsi Endikasyonları	17
2.8. Nefrotik Sendromun Tedavisi	18
2.9. Nefrotik Sendromun Komplikasyonları	26
2.10. Nefrotik Sendromda Genetik	28
3. HASTALAR VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	35
4.1. Demografik Bulgular	35
4.2. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları	36
4.3. Laboratuvar Bulguları	37
4.4. Tanı ve Sınıflama ile İlgili Bulgular	39
4.5. Tedavi ile İlgili Bulgular	45
4.6. Komplikasyonlar	46
4.7. Mortalite	47

4. TARTIŞMA.....	49
SONUÇLAR.....	56
KAYNAKLAR	57
Ek 1	66
Ek 2	67



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde ve çalışmamda emeği geçen başta İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Serdal Güngör** olmak üzere diğer tüm hocalarıma,

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve hazırlanması esnasında bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen ve ne zaman gitsem mutlaka bana zaman ayıran değerli hocam **Prof. Dr. Yılmaz Tabel'e**,

Beraber geçirdiğimiz süre boyunca desteklerini minnetle anacağım başta asistan arkadaşlarım olmak üzere, uzmanlarım ve Çocuk Kliniği'nin diğer tüm çalışanlarına,

Yetişmemde ve günlere gelmemde çok büyük emekleri olan ne zaman başım sıkışsa hep yanımda bulduğum haklarını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim sevgili **annem** ve **babama**,

Asistanlığım süresince, zorlu çalışma dönemlerimde ben ve çocuklarım için her türlü fedakârlığı yapıp hep yanımda olan bugün geldiğim noktada en büyük pay sahibi olan eşim **Arzu**'ya

Çocuk doktoru olmayı istememde en büyük etken olan, hayatımın kıymetlileri kızlarım **Alya ve Deniz**'e çok teşekkür ederim.

Dr. Cem Alataş

ÖZET

Amaç: Biz bu çalışmamızda kliniğimizde nefrotik sendrom tanısı ile izlenen hastaların sosyodemografik yapısını, tanı yaklaşımlarını, klinik verilerinin belirlenmesini ve uygulanan tedavi yöntemleri ile prognoza etkili olan faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 2004-2019 yıllarını kapsayan 15 yıllık sürede İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda izlenen 0-18 yaş arası primer idiyopatik nefrotik sendrom tanısı alan 256 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Dosyasında tüm verileri yeterli olan ve yeterli takip süresi olan 220 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Bulgular: Hastalarımızın 137'si erkek, 83'ü kız olup erkek/kız oranı 1,65 idi. Olguların ortalama başlangıç yaşı $4,8 \pm 2,6$ yıl idi (0,1-16 yıl). Ailesinde böbrek hastalığı öyküsü %16,4 iken anne-baba akrabalığı %25,9 idi. Olgularımızın %55,4'ü Malatya'dan başvurmuştu. Hastalarımızda mikroskobik hematüri %24,5, hipertansiyon ise %28,2 oranında vardı. Hastaların ortalama kolesterol düzeyi 336 ± 102 mg/dl, serum albümini $1,39 \pm 0,5$ g/dl, serum total proteini $4,1 \pm 0,6$ g/dl, BUN değeri $13,2 \pm 9,4$ mg/dl, serum kreatinini $0,43 \pm 0,29$ mg/dl ve 24 saatlik idrar protein miktarı ortalaması $123,6 \pm 76,9$ mg/dl idi. Biyopsi yapılan hastaların; 32'si FSGS, 18'i MLH, 11'i MPGN, 3'ü IgM nefropatisi, 2'si hereditör nefrit, 2'si MezPGN, 1'i MGN, 1'i konjenital NS ve 2'si de diğer sebepler olarak saptandı. Toplam 193 hasta (%87,7) steroid duyarlı iken 27 hasta (%12,2) steroid dirençliydi. Toplam 78 hasta (%35,5) relapsız takip edilirken, 120 hasta (%54,5) bir kez de olsa relaps geçirmiş (relapsing), 22 hasta (%10) ise sık relapslı idi. Takiplerinde hastalarımızın mortalite oranı %2,7 olarak saptandı.

Sonuç: Bu çalışma ile bölgemizdeki primer nefrotik sendromlu çocukları ilk kez kapsamlı bir şekilde değerlendirmiş olduk. Hastalarımızın verileri büyük oranda literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, nefrotik sendrom, seyir, tedavi

ABSTRACT

Aim: In this study, our aim was to assess the sociodemographic structure, diagnostic approaches, determination of clinical data, treatment methods applied and the factors effective on prognosis in patients followed with a diagnosis of nephrotic syndrome in our clinic.

Material and Methods: The files of 256 patients diagnosed with primary idiopathic nephrotic syndrome between the ages of 0 and 18 who were followed in İnönü University Faculty of Medicine Turgut Özal Medical Centre Department of Pediatric Diseases, Field of Pediatric Nephrology during a period of 15 years between 2004 and 2019 were examined retrospectively. 220 patients whose data were sufficient and who had a sufficient follow-up time were included in the study.

Results: 137 of our patients were male, 83 were female and the ratio of male/female was 1,65. Average onset age of the cases was $4,8 \pm 2,6$ years (0,1-16 years). Renal disease history in the family was 16,4% and the rate of consanguineous marriage was 25,9%. 55,4% of our cases had referred to our clinic from Malatya. 24% of our patients were found to have microscopic hematuria, 28,2% were found to have hypertension. Average cholesterol level of the patients was 336 ± 102 mg/dl, average serum albumin was $1,39 \pm 0,5$ g/dl, average serum total protein was $4,1 \pm 0,6$ g/dl, average BUN value was $13,2 \pm 9,4$ mg/dl, average serum creatinin was $0,43 \pm 0,29$ mg/dl and average 24-hour urine protein amount was $123,6 \pm 76,9$ mg/dl. Of the patients who received biopsy, 32 were determined as FSGS, 18 as MLH, 11 as MPGN, 3 as IgM nephropathy, 2 as hereditary nephrite, 2 as MezPGN, 1 as MGN, 1 as congenital NS and 2 as other reasons. While a total of 193 patients (87,7%) were sensitive to steroid, 27 patients (12,2%) were found to be resistant to steroid. While 78 (35,5%) of the patients were followed with no relapse, 120 (54,5%) patients were relapsing and 22 (10%) patients had frequent relapses. In their follow-up, mortality rate of our patients was found as 2,7%.

Conclusion: With this study, we assessed children with primary nephrotic syndrome in our area comprehensively for the first time. The data of our study were in parallel with the literature to a great extent.

Keywords: Child, nephrotic syndrome, course, treatment

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Klinik Sınıflama.....	5
Tablo 2. Histopatolojik Sınıflama	6
Tablo 3. Membranoproliferatif Glomerülonefritin Histopatolojik Alt Grupları	9
Tablo 4. Normal ve Nefrotik Proteinüri Düzeyleri	15
Tablo 5. İlk Atak (Başlangıç) Tedavisi I. Şema	20
Tablo 6. İlk Atak (Başlangıç) Tedavisi II. Şema	21
Tablo 7. Relaps Tedavisi I. Şema.....	22
Tablo 8. Relaps Tedavisi II. Şema	23
Tablo 9. Mendoza Tedavi Protokolü.....	23
Tablo 10. Alternatif Tedaviler Başlama Durumları	24
Tablo 11. Familial NS ile İlişkili Genler ve Kodladıkları Proteinler	30
Tablo 12. Hastaların Soygeçmiş Özellikleri ve Türkiye’de Akraba Evliliği Sıklığı ...	355
Tablo 13. Hastaların Ortalama Laboratuvar Değerleri	38
Tablo 14. Hastaların Primer Tanıları İle Ortalama Laboratuvar Değerleri.....	38
Tablo 15. Steroid Duyarlı ve Dirençli Hastaların Demografik Veriler Açısından Karşılaştırılması	41
Tablo 16. Steroid Duyarlı ve Dirençli Hastaların Laboratuvar Verileri Açısından Karşılaştırılması	42
Tablo 17. Primer Tanı İle Steroid Yanıtının Karşılaştırılması.....	43
Tablo 18. Primer Tanı ve Relaps İlişkisi.....	44
Tablo 19. Tedavi Kombinasyonları.....	45
Tablo 20. Hastaların Primer Tanıları ve Aldıkları Tedaviler	46
Tablo 21. Hastaların Aldıkları Tedaviler ve Relaps İlişkisi.....	46
Tablo 22. Primer Tanı ve Takipte Gelişen Komplikasyonlar	47
Tablo 23. Steroid Yanıtı İle Mortalitenin Karşılaştırılması	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. MLH'nin Işık Mikroskopik Görüntüsü	6
Şekil 2. MLH'nin Elektron Mikroskopik Görüntüsü	7
Şekil 3. Fokal Segmental Glomerüloskleroz	8
Şekil 4. Mezengial Proliferatif Glomerülonefrit.....	8
Şekil 5. Membranoproliferatif Glomerülonefrit	9
Şekil 6. Membranöz Glomerülonefrit.....	10
Şekil 7. (a). Kapiller Endotel Hücreleri, GBM, Podosit Ayaksı Çıkıntıları Genel Görünüş (b). Nefrin-Podosin Kompleksi ve Bununla İlişkili Bazı Sinyal Yolakları (c). Podosit-Glomerüler Bazal Membran Ara Yüzündeki Moleküller ve Ayaksı Çıkıntıların Aktin Hücre İskeleti ile Bağlantıları	29
Şekil 8. Hastaların Cinsiyet Verileri.....	35
Şekil 9. Hastaların Başvurduğu İller.....	36
Şekil 10. Hastaların Başvuru Anındaki Klinik Özellikleri	37
Şekil 11. Hastaların Primer Tanıları	39
Şekil 12. Hastaların Biyopsi Sonuçları.....	40
Şekil 13. Hastaların Relaps Durumu	44
Şekil 14. Primer Tanılar ve Mortalite İlişkisi	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiotensin Konverting Enzim inhibitörü
ACTN4	: Alfa aktinin 4
ANA	: Antinükleer antikor
APSGN	: Akut poststreptokoksik glomerülo nefrit
ARB	: Anjiyotensin II reseptör blokerleri
BUN	: Kan üre nitrojeni
CsA	: Siklosporin-A
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DMS	: Diffüz Mezengiyal Skleroz
EPO	: Eritropoetin
FSGS	: Fokal segmental glomerüloskleroz
GBM	: Glomerül bazal membran
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HSP	: Henoch-Schönlein purpurası
INS	: İdiopatik nefrotik sendrom
ISKDC	: Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu
IgA	: İmmünglobulin A
IgG	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobulin M
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LPL	: Lipoprotein lipaz
MELAS	: Mitokondriyal myopati- ensefalopati-laktik asidoz-stroke benzeri epizotlar
MezPGN	: Mezengial proliferatif glomerulonefrit
MGN	: Membranöz glomerulonefrit
MLH	: Minimal Lezyon Hastalığı
MPGN	: Membranoproliferatif glomerulonefrit

NS	: Nefrotik sendrom
OR	: Otozomal resesif
OD	: Otozomal dominant
RAA	: Renin-anjiyotensin-aldosteron
SBNS	: Steroide bağımlı nefrotik sendrom
SDİNS	: Steroid dirençli nefrotik sendrom
SDuNS	: Steroide duyarlı nefrotik sendrom
SKB	: Sistolik kan basıncı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
SNİK	: Senserinöronal işitme kaybı
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
WT1	: Wilm tümör 1

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nefrotik sendrom (NS) yaygın ödem, ağır proteinüri, albümin düşüklüğü ve hiperlipidemi ile karakterize bir böbrek hastalığıdır. Nefrotik sendromun en önemli bulgusu proteinüridir. Çocuklarda masif proteinüri idrarla $>40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ düzeyinde protein atılımı ya da sabah ilk idrarda protein/kreatinin oranının 2'nin üzerinde bulunması olarak tanımlanır. Hipoalbüminemi ise plazma albumin seviyesinin $3,5 \text{ gr/dl}$ ve daha düşük olmasıdır. Sistemik bir hastalığa eşlik etmiyorsa primer idiyopatik nefrotik sendrom (%90), ediyorsa sekonder nefrotik sendrom olarak adlandırılır (1,2).

Nefrotik sendromun görülme sıklığı ırk, yaş ve coğrafi bölgeye göre değişmekle beraber insidansı bir yılda 100.000 çocukta 2-7 olarak bildirilmektedir. Kümülatif prevalans ise 100.000'de 16'dır. Bu hastalık erkeklerde kızlara göre 2 kat daha sık görülmektedir (3,4).

Primer nefrotik sendromların en sık görüleni minimal lezyon hastalığı (MLH)'dir. Çocuklarda bu konuda en geniş araştırmaları yapan Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubunun (ISKDC) yaptığı çalışmaya göre MLH'nin sıklığı primer nefrotik sendromlu çocuklar arasında yaklaşık %76'dır (5). Minimal lezyon hastalığı ışık mikroskopisi ve immün floresan ile bulgu vermeyip, ancak elektron mikroskopisinde podositlerin ayaksı çıkıntılarında düzleşme ile tanınır. Steroid tedavisine %80 oranında yanıt verir. Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) çocuklarda primer nefrotik sendroma yol açan glomerüler hastalıklar arasında MLH'den sonra ikinci sıklıkla yer alır. Fokal segmental glomerüloskleroz çocuklarda kronik böbrek yetersizliğine neden olan en sık glomerüler hastalıktır. Hastaların %30'u beş yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerler (6).

Nefrotik sendromlu hastalarda klinik olarak ödem, oligüri, iştahsızlık, gastrointestinal bozukluklar ve hepatomegali olabilir. Hastalarda enfeksiyona yatkınlık, tromboemboliler, büyüme geriliği ve osteoporoz sık görülen komplikasyonlardır (7).

Nefrotik sendromda primer hastalığa bağlı olarak özgül tedaviler değişmekle birlikte genel tedavi ilkeleri benzerdir. Tedavide en çok kortikosteroidler kullanılmaktadır. İlaça bağlı enfeksiyona yatkınlık, tromboemboliler, büyüme geriliği, osteoporoz, obezite gibi yan etkiler görülebilir (8).

Nefrotik sendroma neden olan hastalıkların görülme oranı ve buna bağılı olarak da prognoz bölgelere göre farklılık gösterebilmektedir. Bölgemizde nefrotik sendromlu hastaların tanı, tedavi ve takipleri ile ilgili verileri içeren geniş kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde nefrotik sendrom tanısı ile izlenen hastaların sosyodemografik yapısı, tanı yaklaşımları, klinik verilerin belirlenmesini ve tedavi yöntemlerinin prognoza olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Nefrotik sendrom yaygın ödem, ağır proteinüri, albümin düşüklüğü ve hiperlipidemi ile karakterize bir böbrek hastalığıdır. Hastalarda ağır proteinüri (nefrotik düzey); idrarla protein kaybının 40 mg/m²/saatten fazla olması ya da spot idrar protein (mg/dl) / kreatinin (mg/dl) oranının 2'den büyük olması şeklinde tanımlanır. Hipoalbüminemi ise plazma albümin düzeyinin 3,5 gr/dl'nin altında olmasıdır (1,2).

2.2. Epidemiyoloji

Nefrotik sendrom hemen hemen her yaş grubunda görülmekle birlikte çocukluk çağında erişkinlerden çok daha fazla görülmektedir. Çocuklar ile erişkinler arasındaki sebepler de genellikle birbirinden farklıdır. Çocuklarda çoğunlukla sebep primer (bunun da çoğu idiopatik) iken, erişkinlerde sekonder nedenlerdir (2).

İdiopatik nefrotik sendrom (INS) ırk, coğrafi bölge ve yaşa göre farklı sıklıkta görülebilmektedir. Hastalığın yıllık insidansı ABD'de 2-7/100.000 çocuk düzeyinde iken bu Asyalı çocuklarda 9-16/100,000 düzeyindedir. Afrikalı çocuklarda ise hastalık daha nadir görülmektedir. Etnik köken hastalığın immünsüpresif yanıtını ve histolojik tipini ekilemektedir (9). Örneğin, 1999 yılında ABD'de yapılan bir araştırmada nefrotik sendromlu çocuklar; beyazlar, siyahlar ve Latin Amerika'lılar olarak üç büyük etnik gruba ayrılmıştır. Bunların %49'unun beyaz, %20'sinin siyah, %24'ünün ise Latin Amerika'lı olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmada biyopsi yapılan hastalardan beyazların %53'ü ve Latin Amerika'lıların %73'ü MLH tanısı alırken, siyahların sadece %36'sı bu tanıyı almıştır. Fokal segmental glomerülosklerozda ise tersine bir durum söz konusudur; siyahların %47'si, beyazların %18'i ve Latin Amerika'lıların ise %11'i bu tanıyı almıştır (10).

Bu hastalık erkeklerde kızlara göre 2/1 oranında daha sık görülür. Hastalığın ortaya çıkma yaşı histopatolojik değişiklikler ile ilişkilidir. Minimal lezyon hastalığının %70-80'i 2-6 yaşları arasında başlar. Fokal segmental glomerüloskleroz ise her yaş döneminde görülebilir fakat 6-8 yaş civarında daha sık görülür. Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) ise daha çok büyük çocuk ve ergenlerde görülür.

Hasta çocukların %2-8 kadarının ailelerinde nefrotik sendrom öyküsü vardır. Tüm bu veriler hastalığın patogenezinde çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (11).

2.3. Etiyoloji ve Sınıflama

Nefrotik sendrom; tedaviye verdiği yanıt, histopatolojik değişiklikler ve oluşturduğu kliniğe göre sınıflandırılır.

2.3.1. Klinik Sınıflama

NS; sistemik bir hastalığa eşlik etmiyorsa primer nefrotik sendrom (%90), ediyorsa sekonder nefrotik sendrom olarak adlandırılır (1). Primer nefrotik sendrom; idiopatik nefrotik sendrom, immün kompleks glomerülonefritler ve konjenital NS olmak üzere üç gruptan oluşur. İdiopatik NS çocukluk yaş grubu nefrotik sendrom alt grupları arasında en sık görülen gruptur. Bunun da en sık nedeni MLH'dir. 1 ile 10 yaş arasındaki olguların %90'ından fazlasının ve 10 yaşından sonra ise %50'sinin nedeni MLH'dir. Fokal segmental glomerüloskleroz ve mezengial proliferatif glomerülonefrit (MezPGN) daha az sıklıkta görülür. Diğer önemli bir alt grup olan immün kompleks glomerülonefritleri; MPGN ve membranöz glomerülonefrit (MGN)'den oluşmaktadır. Sekonder nefrotik sendrom, sistemik hastalıklarla ilişkili nefrotik sendrom olarak tanımlanır veya glomerüler hasara neden olan başka bir olaya ikincil olarak gelişir (12). Nefrotik sendromun klinik sınıflandırması Tablo 1' de verilmiştir:

Tablo 1. Klinik Sınıflama

I. Primer NS
1. İdiopatik NS • Minimal lezyon hastalığı (MLH) • Mezengial proliferatif glomerülonefrit (MezPGN) • Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)
2. İmmün kompleks glomerülonefrit • Membranoz glomerülonefrit (MGN) • Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN)
3. Konjenital NS (Fin tipi nefropati)
II. Sekonder NS
1. Sistemik hastalıklar: Sistemik lupus eritematozis (SLE), Henoch-Schönlein purpurası (HSP), vaskülitler, diabetes mellitus, Goodpasture sendromu, orak hücreli anemi, Alport sendromu, amiloidoz, sarkoidoz, dermatomiyozit, romatoid artrit
2. Enfeksiyonlar: Hepatit B ve C, HIV, sıtma, konjenital ve sekonder sifiliz, şant enfeksiyonu, bakteriyel endokardit, varisella, AIDS, lepra, şistozoma, EBV, tüberküloz
3. İlaçlar: Nonsteroidal anti-inflamatuvarlar, pamidronat, altın, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ), penisilamin, interferon, lityum, eroin, warfarin
4. Hematolojik ve onkolojik hastalıklar: Lösemi, lenfoma, Wilms tümörü,
5. Diğer nedenler: Arı sokması, gebelik, aşılama, tiroidit, malign obezite

2.3.2. Histopatolojik Sınıflama

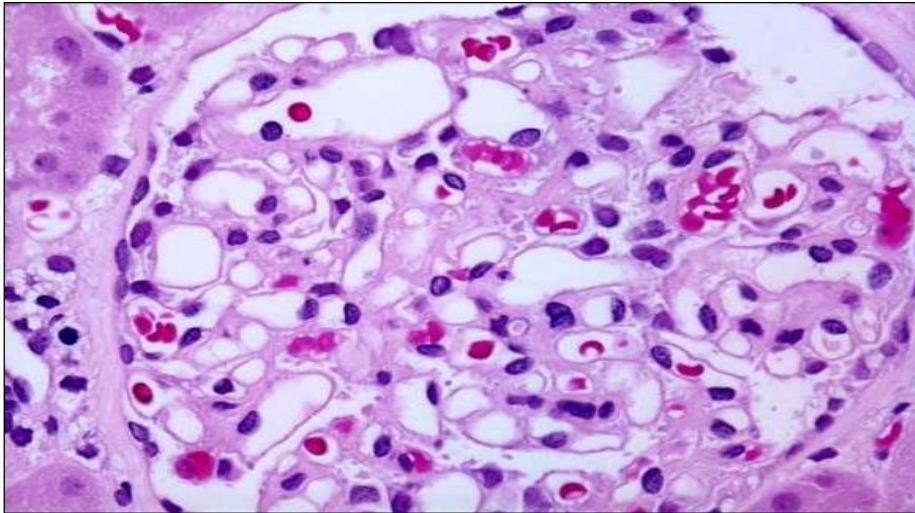
Histopatolojik sınıflandırma, glomerüllerdeki değişikliklerin ışık mikroskopunda değerlendirilmesi ile yapılır. Elektron mikroskobu ve immunofloresan incelemelerle bu sınıflandırma detaylandırılmıştır (14). NS'nin histopatolojik sınıflandırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Histopatolojik Sınıflama

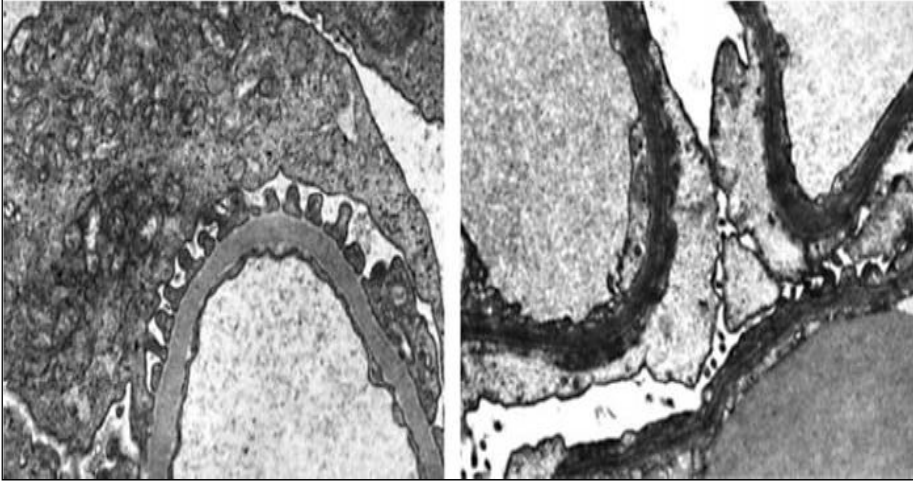
1. Minimal lezyon hastalığı (MLH)
2. Fokal glomerüloskleroz (FGS) • Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) • Fokal global glomerüloskleroz (FGGS)
3. Mezengial proliferatif glomerülonefrit (MezPGN) • Pür Diffüz Mezengial Proliferasyon • Sklerozan Glomerülonefritis
4. Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN) • Tip-I MPGN; Subendoteliyal depolanma • Tip-II MPGN; İntramembranöz dens depozitler • Tip-III MPGN; Transmembranöz depolanma
5. Membranöz Glomerülonefrit (MGN)
6. Kronik Glomerülonefrit

Minimal Lezyon Hastalığı

Minimal lezyon hastalığı primer nefrotik sendromlu çocuklar arasında en sık görülen histopatolojik alt gruptur. Glomerüller histolojik olarak normaldir. Işık mikroskopisinde ve immun floresan ile bulgu vermezken (Şekil 1) elektron mikroskopisinde podositlerin ayakları çıkıntılarında silinme, kaybolma ve yapışıklık görülür (Şekil 2). Steroid tedavisine %95'in üzerinde yanıt verir (16-19).



Şekil 1. MLH'nin Işık Mikroskopik Görüntüsü (17)

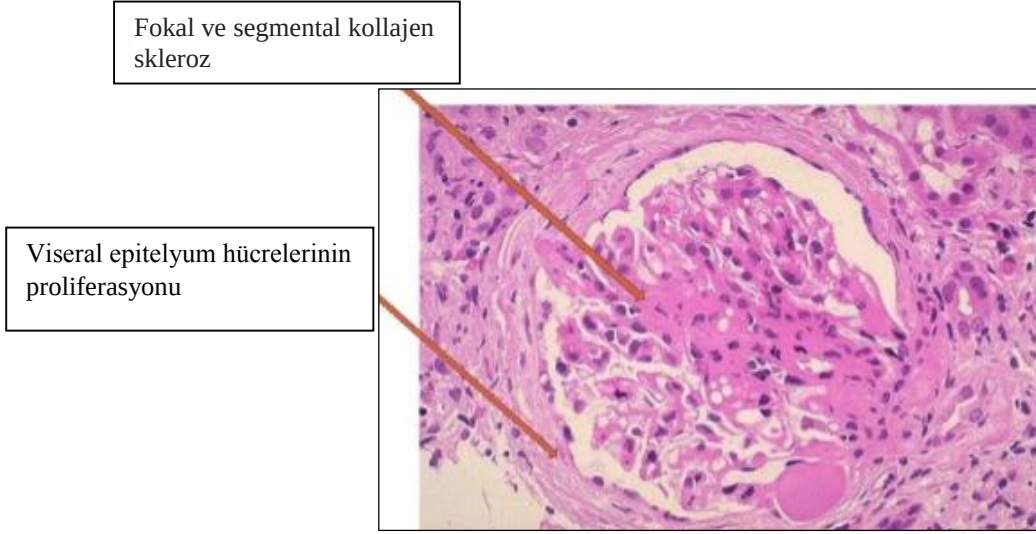


Şekil 2. MLH'nin Elektron Mikroskopik Görüntüsü (18)

Fokal Segmental Glomerüloskleroz

Fokal segmental glomerüloskleroz çocuklarda primer nefrotik sendroma yol açan glomerüler hastalıklar arasında MLH'den sonra ikinci sırada yer alır. Çocuklarda kronik böbrek yetersizliğine en sık neden olan glomerüler hastalıktır. Hastaların %30'u 5 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerler (6).

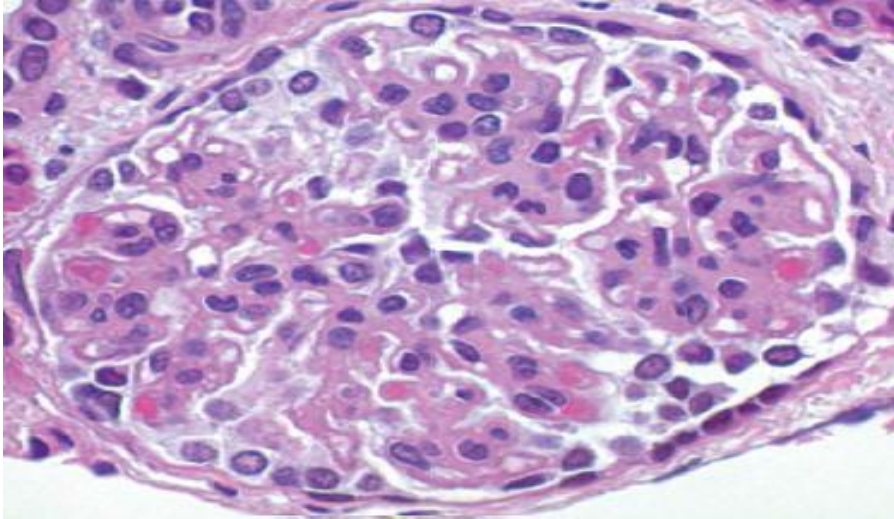
Işık mikroskopunda bazı glomerüllerde mezengial proliferasyon ve segmental skarlaşma görülür. İmmun floresan mikroskopisinde segmental skleroz bölgelerinde IgM ve C3 ile boyanma görülür. Elektron mikroskopunda, glomerül kapiller lümeninde silinmeyle segmental skarlaşma görülür (Şekil 3) (16, 19).



Şekil 3. Fokal Segmental Glomerüloskleroz

Mezengial Proliferatif Glomerülonefrit

Mezengial proliferatif glomerülonefritte histolojik lezyon; mezengial hücrelerde ve mezengial matrikste artış (sklereoz), lökosit infiltrasyonu, kapiler daralma ve kresent oluşumu şeklindedir (Şekil 4) (15, 21, 22).



Şekil 4. Mezengial Proliferatif Glomerülonefrit

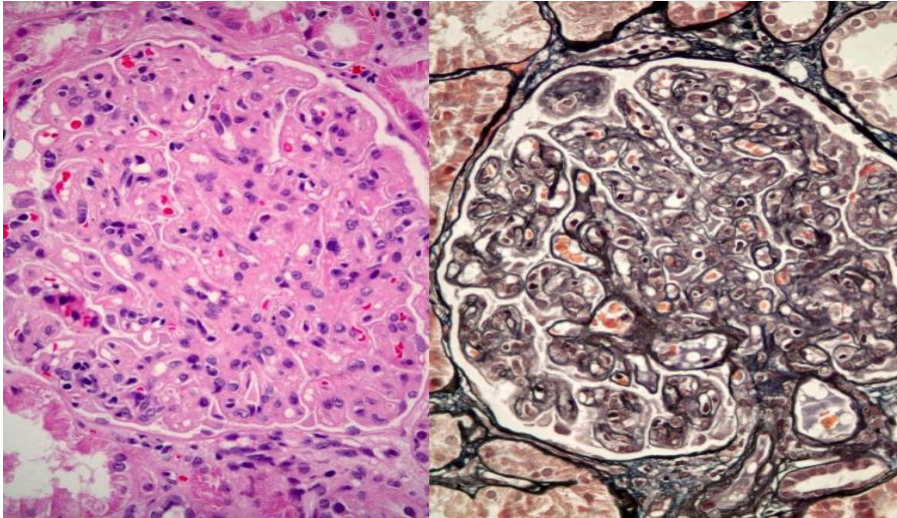
Membranoproliferatif Glomerülonefrit

Membranoproliferatif glomerülonefritte mezengial proliferasyon ve periferik glomerüler bazal membran kalınlaşması olur. Glomerüler bazal membranda tipik olarak çift kontur veya tren yolu görünümü izlenmektedir (14, 15). Membranoproliferatif glomerülonefrit üç histolojik alt grupta tanımlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Membranoproliferatif Glomerülonefritin Histopatolojik Alt Grupları

Tip-I MPGN	Subendotelyal IgG ve kompleman depolanması
Tip-II MPGN	İntramembranöz dens depolanması ile bazal membran kalınlaşması
Tip-III MPGN	Transmembranöz depolanma

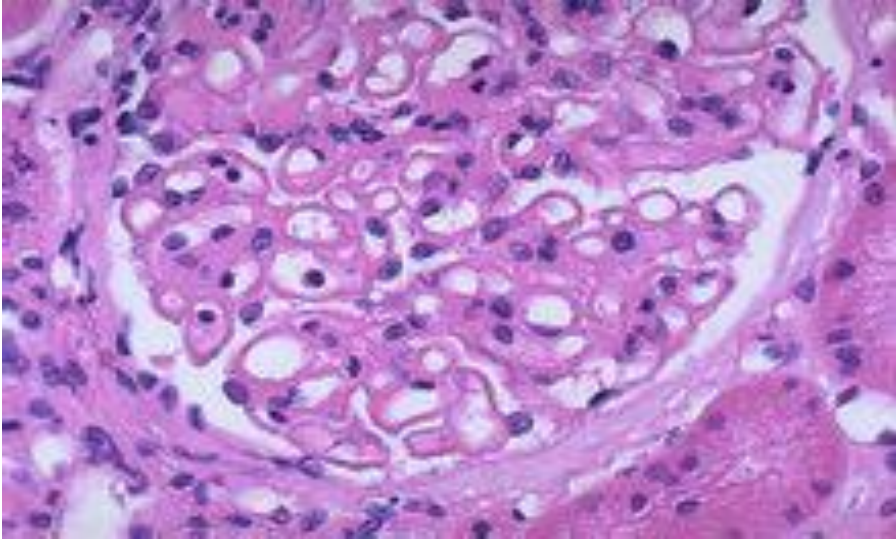
Membranoproliferatif glomerülonefritin alt gruplarında epimembranöz depolanma, kresent oluşumu, mezengial proliferasyon ve hiperlobülasyon görülür (Şekil 5). Son yıllarda bu tanı grubundaki histopatolojik alt tipler “C3 glomerülopati” başlığı altında sınıflandırılmaktadır (23, 24).



Şekil 5. Membranoproliferatif Glomerülonefrit

Membranöz Glomerülonefrit

Membranöz glomerülonefritde glomerül bazal membranı diffüz olarak kalınlaşmıştır. Bu görüntü dantel tarzı görünüm olarak adlandırılır. Elektron mikroskopunda intramembranöz ve subepitelyal birikimler görülürken, immünfloresan incelemede kapiler duvarda IgG ve C3, az miktarda da IgA ve IgM birikimi görülür (Şekil 6) (20-22).



Şekil 6. Membranöz Glomerülonefrit (20)

Kronik Glomerülonefrit

Glomerüllerde hiyalanizasyon ve yağlanma olurken, tubüllerde ise atrofi ve intertisyel fibrozis görülür (7).

2.3.3. Steroide Yanıtı Göre Sınıflama

Hastanın steroid tedavisine verdiği yanıtı göre sınıflama yapılmaktadır. Bunlar stereoide duyarlı, stereoide bağımlı ve stereoide dirençli olmak üzere üçe ayrılır (25). Hastalığın tedaviye yanıtını ve takibi yapmak için bazı tanımlamalar geliştirilmiştir;

Remisyon: Proteinüride belirgin azalma olması ($<4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ ya da ardışık üç günde dipstik ile negatif olması), spot idrar protein (mg/dl) / kreatinin (mg/dl) oranının 0,2'den küçük olması ve albüminin normal düzeye ($\geq 3,5 \text{ g/dl}$) dönmesidir (14, 26).

Relaps: Ağır proteinürinin yinelemesi ($>40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ veya birbirini ardışık takip eden üç gün de dipstickte idrar albüminin $\geq +2$ olması) ve sıklıkla ödem birlikteliği şeklinde tanımlanır (14, 26).

Stereoide duyarlı nefrotik sendrom (SDuNS): Tek başına steroid tedavisine yanıt vererek ($60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ prednisolon tedavisinin dört hafta kullanılması ile idrar proteininin ardışık üç gün ya da bir hafta içinde bakılan üç ayrı idrar tetkikinde $\leq 4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ olması; veya dipstik ile 0 veya eser olmasıdır) remisyona giren hastalar, stereoide cevaplı veya stereoide duyarlı nefrotik sendrom olarak tanımlanır (14, 26).

Steroid dirençli nefrotik sendrom (SDiNS): Dört hafta boyunca 60 mg/m²/gün (2 mg/kg/gün) prednizolon tedavisine rağmen remisyon olmaması veya dört haftalık 60 mg/m²/gün (2 mg/kg/gün) prednizolon tedavisi ve ardından üç kez intravenöz pulse metilprednisolon tedavisine rağmen remisyon olmaması durumudur (Society of French Speaking Pediatric Nephrologists) (27, 28).

Steroide bağımlı nefrotik sendrom (SBNS): Steroid tedavisi ile proteinürisi kaybolan ancak steroid alırken (2 ardışık relaps) ya da kesilmesini izleyen 2 hafta içinde relaps gözlenen hastalar steroid bağımlı nefrotik sendrom olarak tanımlanırlar. Bu hastalar düşük doz ve uzun süreli steroid tedavisi ile remisyonda tutulurlar (14, 26).

Sık relaps gösteren nefrotik sendrom: Hastanın 12 aylık süre döneminde dört veya daha fazla nefrotik sendrom atağı geçirmesi, sık relaps gösteren nefrotik sendrom olarak tanımlanır (14,26).

2.4. Patogenez

Sağlıklı kişilerde kapiler hidrostatik ve onkotik basınçlar arasında bir denge vardır. Kapillerlerin arteriyel ucunda hidrostatik basınç nedeni ile doku aralığına geçen sıvı, venöz uçta damar içindeki onkotik basınç ile dolaşıma döner. İnterstisyel alanda kalan bir miktar sıvı da lenfatiklerle dolaşıma katılır.

Nefrotik sendromda temel patoloji, glomerüler geçirgenliğin artması ile böbreklerden protein kaybı olmasıdır. İdrarla kaybedilen temel protein albümindir. Protein kaybı nedeniyle ortaya çıkan hipoalbuminemiye bağlı olarak onkotik basınç düşer ve interstisyel alanda sıvı birikerek ödem gelişir.

Patogenezde dört temel etkenin rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar; podosit zedelenmesi (glomerülerden artmış geçirgenlik), immün etkenler (bazı viral enfeksiyonlar sonucu ortaya çıkması), genetik predispozisyon ve hemodinamik etkenlerdir. Bu mekanizmalar sonucunda NS'nin temel komponentlerini oluşturan proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi gelişir.

Proteinüri

NS'da proteinüri; glomerüler filtrasyon bariyerinin yapısının bozulması sonucu permeabilitesindeki artış nedeniyle ortaya çıkar (8, 19). Glomerüler filtrasyon bariyeri; endotelial hücreler, glomerül bazal membranı (GBM) ve epitel hücrelerinden oluşur.

Epitel hücrelerine podosit adı da verilir. Podositler distal ayaksa çıkıntıları ile GBM'ye tutunurlar. Yan yana gelen podositlerin ayaksa çıkıntıları da, özel hücre-hücre bağlantıları ile birbirine tutunur ve böylece slit (oluklu) diyafram adı verilen yapı meydana gelir. Bazı toksinler, ilaçlar, enfeksiyonlar ve antijenler bu oluşumu etkileyerek geçirgenliğini bozabilmektedir. Negatif yüklü proteoglikana sahiptir. Negatif yüklü GBM, negatif yüklü moleküllerin pozitif yüklü olanlara göre glomerüler filtrasyon bariyerinden daha zor geçmesine neden olur.

Nefrotik sendromda; glomerüler bazal membranın negatif yükünün kaybolduğu, podositlerin distal ayaksa çıkıntılarında şişme, geri çekilme, silinme, GBM'den ayrılma gibi değişiklikler de meydana geldiği görülmektedir (29-31).

Çocuklarda nefrotik proteinüri; idrarda 40 mg/m²/saat veya 50 mg/kg/gün üstünde protein atılımı veya spot idrar protein (mg/dl) / kreatinin (mg/dl) oranının 2'den büyük olmasıdır. Hastalar en çok albümin olmak üzere, koagülasyon faktörleri, Ig'ler, Dvit bağlayan protein ve metalloproteinleri idrarla kaybederler (29).

Hipoalbüminemi

Nefrotik sendromda proteinüriye sekonder olarak hipoalbüminemi oluşur (15). Tedaviye yanıt vermeyen, uzun bir süre proteinürisi olan hastalarda serum albümin seviyesi normal saptanabilmektedir. Karaciğerden albümin sentez hızı artmış veya normal olabilir. Hipoalbümineminin düzeyi hastalar arasında farklılık gösterebilmektedir. Kan albümin düzeyi çoğunlukla 0,5-2,5 g/dl arasında değişir (19). Plazmada gamma globülünde azalma, alfa1 globülin düzeyi normal veya düşük olabilir, alfa2 ve beta globülin ile fibrinojen seviyesinde de yükseliş beklenir. Minimal lezyon hastalığı başta olmak üzere nefrotik sendromlu çocuklarda genellikle IgM düzeyi yüksekken, IgG düzeyi düşüktür (30, 32).

Ödem

Ödem erişkin veya çocuk hastalarda NS'nin temel klinik bulgusudur. Protein kaybı nedeniyle ortaya çıkan hipoalbüminemiye bağlı olarak onkotik basınç düşer ve interstisyel alanda sıvı birikerek ödem gelişir. Ödem oluşumu göreceli olarak damar içi volüm azalması ile sonuçlanmaktadır. Bunun sonucunda damar içi volümü dengelemek için dengeleyici mekanizmalar tetiklenir. Bu mekanizmalar içinde en önemlileri: arjinin-vazopresin sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sistemi ve sempatik

sinir sistemidir. Bu mekanizmaların etkisi ile böbreklerden sodyum ve su tutulumu da olur (7, 19, 32).

Hiperlipidemi

Hiperlipidemi nefrotik sendromun önemli bulgularından biridir. Nefrotik sendromda; fosfolipid, trigliserid, kolesterol ve yağ asitlerinin plazma konsantrasyonları artmıştır (8, 32). Kan albümin düzeyi ile kolesterol düzeyi arasında ters orantı vardır (30). Doğumsal hipoalbüminemi hastalığında da hiperlipidemi olması, sadece böbrek hastalığının hiperlipidemisinin nedeni olmadığını göstermektedir (33, 34).

Proteinüri sonucu plazmada albümin düzeyi azalır buna bağlı olarakta serbest yağ asitleri artar ve sonuç olarak lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi inhibe olur. Lipoprotein lipaz enziminin uyarıcısı olan apolipoprotein-CII'de idrarla kaybedilir. Lipoproteinler ve albümin karaciğerde benzer yerlerde sentezlenmektedir. Sonuç olarak lipoprotein lipaz enziminin aktivitesindeki azalma sonucu lipoprotein yıkımı azalır ve bu da hiperlipidemiye neden olur. Total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri artarken, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi değişmez ya da azalır. Ağır hipoalbüminemisi olan hastaların trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri de artar (35-37).

2.5. Klinik

Primer nefrotik sendromlu hasta çoğunlukla göz kapakları ve alt ekstremitelerde ödem şikayeti ile başvurur. Ödem ile beraber iştah azalması, irritabilite, gastrointestinal rahatsızlık ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi bulgular da olabilir. Sıvı tutulumu vücut ağırlığının % 3-5'ni geçtiğinde klinik olarak ödem belirgin hale gelir. Başlangıçta göz çevresinde görülen ödem giderek artar ve tüm vücuda yayılır. Bu dönemdeki bulgular alerjik hastalıklar ile karışabilir. Sıvı toplanması massif ve yaygın ve de üçüncü boşlukları da içerecek şekilde olduğunda anazarka ödem olarak isimlendirilen NS'ye özgü ödem gelişir. Nefrotik sendromda gode bırakan ve yumuşak kıvamda ödem görülür. Ödem vücudun durumu ile yer değiştirir, mesela hastanın sabah göz kapakları şişken, gün içerisinde ayakta durmaya bağlı olarak ayaklar ve bacaklar şişer. Çok ileri ödem tablosunda asit, labial ve skrotal şişlik ve plevra efüzyonu görülebilir (38-40).

Steroide duyarlı nefrotik sendromda mikroskopik hematüri hastalarının %20'sinde görülmekle beraber steroide dirençli olgularda özellikle FSGS'li hastaların çoğunda görülebilmektedir. Makroskopik hematüri ise beklenen bir bulgu değildir. Daha çok glomerülonefrit (Postinfeksiyöz glomerülonefrit veya membranoproliferatif glomerülonefrit) hastalarında görülür. Anürisi veya oligürisi olan hastalarda ise ciddi hipovolemi ve prerenal böbrek yetersizliği düşünülmelidir (15, 38).

Hastalarda ödeme bağlı olarak gelişen asit, karın ağrısına ve ishale neden olurken, artmış albümin sentezi hepatomegaliye neden olur. Spontan peritonite bağlı akut batın tablosu da görülebilir.

Hastalarda görülen dispne, aşırı asite ve plevral efüzyona bağlı olarak gelişir. Bazen solunum semptomları pnömoniye bağlı olabilirken, nadiren de olsa nefrotik sendromla ilişkili hiperkoagulabiliteye bağlı olarak gelişen pulmoner emboli kaynaklı da olabilir (14, 15).

Düzenli kan basıncı ölçümü nefrotik sendromlu hastaların tanı ve tedavisinin düzenlenmesinde çok önemlidir. Hastada hipotansiyon gelişmesi hipovolemiyi düşündürürken, hipertansiyon gelişmesi ise hipovolemiye santral sinir sistem yanıtını, MLH dışı nefrotik sendromu veya renal ven trombozunu düşündürür. Nefrotik sendromlu hastalarda kan basıncı genellikle normal olmakla birlikte, hipertansiyon varlığı, nefrotik sendromun altında yatan nedene göre değişir. Minimal lezyon hastalığına bağlı olan NS'li hastalarda daha seyrek görülürken, glomerülonefritli hastalarda daha sık gözlenir. Hipertansiyon, spesifik olmayan bulgulardan ensefalopatiye kadar uzanan geniş bir klinik seyirle kendini gösterebilir (38, 39).

Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, saç dökülmesi, oral aft, döküntü, karın ağrısı, artralji ve artrit gibi durumların varlığı nefrotik sendroma neden olabilecek; SLE ve HSP gibi sistemik hastalıkları akla getirmelidir (5).

2.6. Laboratuvar Bulguları

Nefrotik sendromlu hastalarda laboratuvar değerlendirme; hastalığın tanısı, olası etiyolojik nedenlerin bulunması ve böbrek biyopsisi ile kesin tanının konulabilmesi için çok önemlidir (14). İdrarda artmış protein atılımı hastalığın temel laboratuvar bulgusudur ve hastaların takibinde önem taşır. Minimal lezyon hastalığında olan proteinüri seçici bir proteinüridir ve çoğunlukla albümin içerir (2, 22).

Çocuklarda günde 50 mg/kg'dan fazla veya saatte 40 mg/m²'den fazla idrar protein atılımı nefrotik düzeyde proteinüri olarak tanımlanır. NS tanısı koyabilmek için bunun nicel olarak laboratuvarında gösterilmesi gerekir (Tablo 4). Protein atılımının kantitatif ölçülmesi için 24 saatlik idrar toplanması gerekmektedir. Küçük bebeklerde 24 saatlik idrar toplamak zor olabileceği için spot idrarda protein/kreatinin oranı ile değerlendirilir.

Nefrotik proteinürinin göstergesi, protein/kreatinin oranının >2 veya albümin/kreatinin oranının >200 mg/mmol olmasıdır. İdrarın mikroskopik incelemesinde proteinin yanında serbest lipid damlacıkları, hyalen, granüler ve yağ silendirleri görülebilmektedir (41, 42).

Tablo 4. Normal ve Nefrotik Proteinüri Düzeyleri (14)

1. Kalitatif	* Dansitesi 1015'in altında olan üç idrar örneğinin ikisinde dipstik yöntemiyle 1+ (30mg/dl) protein varlığı. * Dansitesi 1015'in üzerinde olan idrar örneklerinde +2 (100 mg/dl) protein varlığı
2.Semikantitatif sabah idrarında protein/kreatinin oranı (mg/mg)	* 0,2'in altında normal * 0,2–2 hafif * 2'nin üzerinde ağır proteinüri
3. Kantitatif	*Normal: 12–24 saatlik idrar örneklerinde <4 mg/m²/saat *Hafif: 12–24 saatlik idrar örneklerinde 4–40 mg/m²/saat *Nefrotik sınır: 12–24 saatlik idrar örneklerinde >40 mg/m²/saat

Nefrotik sendromda albümin düzeyi düşüktür bunun nedeni ise idrarla kaybedilen miktarın sentez edilenden çok daha fazla olmasıdır (15). Kan albümin miktarı 0,5-2,5 g/dl arasında değişir (19). Plazmada gamma-globülin düzeyinde azalma olabilir, alfa1-globülin düzeyi normal veya düşük olabilir, alfa2 ve beta-globülin seviyesinde de artış olabilir. Serum IgM ve IgE seviyesi artarken IgG seviyesi azalır. Diğer proteinlerden fibrinojen ve β-lipoproteinler artar ve antitrombin III azalır (29).

Hiperlipidemi, nefrotik sendromun major bulgularından bir diğeridir. Hastaların kolesterol, VLDL ve LDL seviyelerinde yükseklik vardır. Kolesterol, trigliseritler ve lipoproteinlerin hepatik sentezi artmış, lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak lipoproteinlerin katabolizması azalmıştır. Bununla birlikte LPL reseptör aktivitesinde de azalma olmuştur. Total kolesterol ve LDL artarken HDL değişmeden kalır veya düşer. Nefrotik sendromlu hastalarda kardiyovasküler ve trombotik komplikasyonları artıran lipoprotein (a) düzeyleri de artar (43).

Kan üre nitrojeni (BUN) hipovolemiye bağlı olarak yüksek saptanabilir (40 mg/dl'nin üzerinde). Yapılan bir çalışmada, biyopsi ile kanıtlanmış MLH olan hastaların %20'sinde BUN değerleri 40 mg/dl'den yüksek bulunmuştur (44). Serum elektrolitleri, genellikle normal sınırlar içindedir.

Hipovolemi ve uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonunda anormal su tutulumuna bağlı dilüsyonel sodyum düşüklüğü olabilir. Serum potasyumu, oligürik hastalarda yüksek olabilir. Serum kalsiyumu hipoproteinemiyle uyumlu olarak düşüktür (28).

Nefrotik sendromlu çocuklarda beklenenin aksine tanı anında; böbrek fonksiyonlarda bozukluk, tansiyon yüksekliği veya makroskopik hematüri varsa serum kompleman 3 (C3) düzeyine bakılması gerekir. Örneğin MLH'de C3 seviyesi normalken, lupus, şant nefriti, poststreptokokal nefrit ve MPGN'de C3 seviyeleri düşüktür. Eğer hastada C3 düzeyinde düşüklük veya hematüri varsa, SLE nefriti için antinükleer antikor (ANA) ve anti-ds DNA çalışılmalıdır (45,46).

Hemoglobin ve hematokrit, nefrotik sendromlu çocuklarda, özellikle de MLH'de, plazma hacminin azalmasının bir sonucu olarak artmış olabilir. İdrarla siderofilin ve eritropoetin (EPO) kaybına bağlı olarak anemi görülür. Trombositoz yaygındır ve trombosit sayısı 500.000 ile 1 milyon/mikroL'ye ulaşabilir. Hemokonsantrasyon ve trombositoz; hiperkoagulabilite ve trombotik komplikasyonlara katkıda bulunabilir (47).

2.7. Nefrotik Sendromda Biyopsi Endikasyonları

Çocukluk çağı nefrotik sendromlu hastaların çoğunluğunda yaş, klinik ve laboratuvar bulgular MLH'yi düşündürüyorsa bu hastalara biyopsi yapmadan steroid tedavisi verilebilir. Çünkü bu çocukların %80'den fazlası steroid tedavisine çok iyi yanıt vererek tam remisyona girer. Bu hastaların takiplerinde relaps olsa bile biyopsi yapılmadan da steroid ile tedavi edilebilirler (48). Çocuklarda böbrek biyopsisi için endikasyonlar şu şekildedir;

Yaş

Hasta bir yaş altı ve on yaş üstü ise biyopsi yapılmalıdır.

Kompleman Düşüklüğü

Akut poststreptokoksik glomerülonefrit (APSGN), MPGN, SLE genellikle kompleman düşüklüğü ile seyrettiği için bu hastaların renal patolojileri biyopsi ile gösterilmelidir.

Steroide Cevapsızlık

Hastalara 60 mg/m²/gün prednizolon 4–8 hafta verildikten sonra bakılan idrarda protein atılımı devam ediyorsa steroide cevapsız kabul edilir.

Sistemik Tutulum

Nefrotik Sendrom kliniği ile beraber sistemik organ tutulum bulguları (raş, atralji) olması, sekonder NS nedeni olabileceğinden böbrek biyopsisi ile tanı doğrulanmalıdır.

Makroskopik Hematüri

NS'de makroskopik hematüri ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşüklüğü çok beklenen bulgular değildir. Bu yüzden hastada GFR düşüklüğü veya makroskopik hematüri varsa biyopsi yapılmalıdır.

Diğer Nedenler

Anormal seroloji sonucunda, ciddi persistan böbrek yetersizliği gelişmişse ve nefrotoksik olan siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri başlanmadan önce renal biyopsi yapılmalıdır (49, 50).

2.8. Nefrotik Sendromun Tedavisi

Nefrotik sendromda, spesifik tedavi ve destek (semptomatik) tedavisi olmak üzere iki tedavi şekli vardır.

Destek Tedavisi

Diyet: Nefrotik sendromlu hastalar yaşına uygun miktarda protein ve enerji almalıdır. Hastalarda ödemin önlenmesi için hastanın iştahını kaçırmayacak düzeyde tuz kısıtlaması yapılmalıdır. Hastanın alacağı sıvı miktarı eğer orta-ağır hiponatremi (serum sodyum değeri 125mEq/l'nin altında ise) yoksa hastaya bırakılmalıdır.

Diyet yaşa göre önerilenin %130-140'ı kadar protein içermelidir ve doymuş yağ azaltılmalıdır. Karbonhidratlar tercihen nişasta veya dekstrin-maltoz olarak verilmeli, lipid anormalliklerini artıran sükrozdan kaçınılmalıdır (15, 28).

Aktivite: Aktivite kısıtlamasının hastalığın ilerlemesine veya prognoza etkisi olmadığı için, aktivite kısıtlaması yapılmaz (19, 39).

Diüretik Tedavisi: Hastada solunumsal ve gastrointestinal bulgular veren masif ödem varsa, gözlerini açamıyor, aktivitesi kısıtlanıyorsa veya biyopsi öncesi ödemi azaltmak için diüretik tedavisi verilir. Hastalara diüretik (furosemid) 1-2 mg/kg dozdan verilebilir. Diüretikler damar içi sıvı miktarını azaltarak tromboemboli riskini yükselttiklerinden dikkatli kullanılmalıdır (51, 52).

Hipovolemi: Protein kaybına bağlı meydana gelen hipovolemi bazen de diüretik kullanımıyla ağırlaşabilmektedir. Tedavide plazma (20 ml/kg) veya %20 albümin (1 gr/kg); kalp hızı, solunum sayısı ve kan basıncı kontrol edilerek verilmelidir (51).

Tromboemboli: Nefrotik sendromlu hastalar tromboembolik komplikasyonlar açısından risk altındadırlar. Bu hastalarda mobilizasyon, hipovolemiye bağlı hemokonsantrasyondan kaçınma önemlidir. Risk altındaki hastalara düşük doz aspirin ve dipiridamol tedavileri verilebilir. Trombüsün olduğu durumlarda başlangıçta heparin verilebilir. Azalmış antitrombin III (ATIII) düzeyi nedeniyle terapötik etki için gerekli heparin dozu normal kullanımdan daha fazladır. Plazma albümin konsantrasyonu 2 g/dl altında, fibrinojen düzeyi 6 gr/l üzerinde veya ATIII düzeyi normalin %70 altında olduğu durumlarda profilaktik warfarin tedavisi verilebilir (53).

Antihipertansif ilaçlar: Hipertansif atak sırasında beta-bloker veya kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir. Sürekli hipertansiyonda anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ) tercih edilmelidir. Antihipertansif tedavinin amacı, tansiyonu <90 th persentil altında tutabilmektir. Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri renovasküler hipertansiyon ve sekonder FSGS nedenli nefrotik düzeyde proteinüriyi önemli derecede azalttığı bildirilmiştir. Uzun dönemde kan basıncını düşürmeye bağlı olarak böbreği korur. Erişkinler ve çocuklardaki birçok çalışmada ACEİ'leri ve anjiyotensin II reseptör blokerlerinin (ARB) proteinürik kronik böbrek yetmezliğine ilerleyiş oranını azalttığı gösterilmiştir (54).

Hiperlipidemi: Yapılan çalışmalar hiperlipideminin, glomerüler skleroza ilerlemeyi arttırdığını göstermiştir. Nefrotik sendromda oluşan hiperlipidemi sekonder olduğundan tedavi ile hiperlipidemi düzelir. Eğer kolesterol düzeyi >200 mg/dl, LDL düzeyi >130 mg/dl ise bu hastalara diyet tedavisi başlanır. Hiperlipidemik ilaçlardan en çok statinler kullanılır. Statinler total kolesterolü azaltma yanında tübüler protein reabsorpsiyonunu azaltır ve ek renal hasarı önlerler (13, 55).

Enfeksiyonlar ve İmmünizasyonlar: Nefrotik sendromlu hastalara steroid tedavisi başlamadan önce sıklıkla oral penisilinle pnömokok profilaksisi yapılır. Kortikosteroid tedavisi veya immünsupresif tedavi alan hastalarda ciddi bir hastalık olan varisella'ya maruziyet durumunda asiklovir tedavisi verilmelidir. Varisella aşılması hasta remisyonda iken yapılmalıdır. Peritonit durumunda, peritoneal sıvı incelenmesi ve kültür yapılması sonrasında S.pneumonia ve gram (-) mikroorganizmalara yönelik antibiyotik başlanmalıdır (56, 57).

Spesifik Tedavi

Kortikosteroidler nefrotik sendromda remisyonu sağlamak için kullanılacak en temel ilaçtır. Diğer ilaçlar ise steroide yanıt vermeyen hastalarda kullanılmaktadır. Özellikle 1980'lerden sonra steroid ve sitotoksik ilaçların daha çok kullanılmasıyla, hastaların klinik izleminde büyük başarılar sağlanmıştır (19, 58).

Kortikosteroidler

Nefrotik sendromun en önemli tedavisi steroidlerdir. Steroid, çocuklukluk yaş grubundaki tüm INS tanılı hastalara başlanır. Bu hastalarda hipertansiyon, gros hematüri ve böbrek dışı semptomların olmaması ve kompleman düzeylerinin normal olmasına dikkat edilmelidir. Steroid tedavisinden önce eğer enfeksiyon bulguları varsa mutlaka tedavisi yapılmalıdır. Bazı olgularda tedaviye böbrek biyopsisinden sonra başlanır (28, 59).

Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu'na göre tedavi rejimi: 60 mg/m²/gün prednizolon, (maksimum 80 mg/gün), bölünmüş dozlar şeklinde 4 hafta; bu tedaviyi takiben 4 hafta boyunca haftada üç gün ardışık dozlar halinde olacak şekilde 40 mg/m²/gün, (maksimum 60 mg/gün) tedavi uygulanır. *Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie* (APN) göre 40 mg/m² dozda güneşarı 4 hafta süreli tedavi relapları belirgin olarak azaltır (27).

Bugün daha çok kabul edilen tedavi şekli; 60 mg/m²/gün (2 mg/kg/gün) prednizolonu günde 3 veya 4 eşit dozda başlayıp, dört veya altı hafta bu şekilde devam edilmesi, sonrasında ise 40 mg/m²/güneşarı tek doz (bu da dört veya altı hafta) kullanılması ve en son olarak steroidin azaltılarak kesilmesi şeklindedir (60, 61). İlk atak tedavisi başlangıç tedavisi Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5. İlk Atak (Başlangıç) Tedavisi I. Şema (62, 63)

I. Şema		
Süre	Prednizolon dozu	Sıklığı
4 hafta	2 mg/kg/gün	(1 veya 2 dozda) (60 mg/m ² /gün) (Maksimum 60 mg)
4 hafta	2 mg/kg/gün	gün aşırı tek dozda (60 mg/m ² /gün) (Maksimum 60 mg)
2 hafta	1,5 mg/kg/gün	gün aşırı tek dozda (40 mg/m ² /gün)
2 hafta	1.0 mg/kg/gün	gün aşırı/tek dozda
2 hafta	0.5 mg/kg/gün	gün aşırı/tek dozda
2 hafta	0.25 mg/kg/gün	gün aşırı/tek dozda

Tablo 6. İlk Atak (Başlangıç) Tedavisi II. Şema (62, 63)

II. Şema		
Süre	Prednizolon dozu	Sıklığı
4 hafta	2 mg/kg/gün	(2 veya 3 dozda) (60 mg/m ² /gün) (Maksimum 60 mg)
4 hafta	1,5 mg/kg/gün	gün aşırı tek dozda (40 mg/m ² /gün)
4 hafta	1 mg/kg/gün	gün aşırı tek dozda
4 hafta	0,5 mg/kg/gün	gün aşırı/tek dozda
8 hafta	0,25 mg/kg/gün	gün aşırı/tek dozda

Birçok randomize kontrollü çalışmanın sonucunda oluşturulan Cochrane raporuna göre önerilen yaklaşımlar şöyle özetlenebilir:

- En az üç ay düzenli prednizolon tedavisi alan hastalarda ilk iki yıl içindeki relaps oranı iki ay prednizolon tedavisi alanlardan düşüktür.
- İki ay prednizolon tedavisi alan hastalarda relaps oranı %60 iken bu oran iki aylık tedavi sonrası altı ay günaşırı tedavi alanlarda %33 civarındadır.
- Tedavi süresi ve verilen doz relaps riski üzerinde anlamlı etkiye sahiptir.
- Tedavide prednizolonun günde bir kez verilmesi ile bölünmüş dozlarda alınması arasında anlamlı fark yoktur.
- Günaşırı tedavi, arka arkaya üç gün (intermitten) tedavi almadan daha etkilidir (64).

Relaps Tedavisi:

Başlangıç tedavisi sonrası hastaların çoğu ilk bir ayda remisyona girerler. Hastaların %10-20'sinde hiç relaps görülmezken, %30'unda tedavi bittikten birkaç ay sonra relaps görülür. Geri kalan %50'lik kısım da steroid tedavisi bitiminden hemen sonra veya doz azaltılırken relaps görülür. Tedavi bitiminden sonraki 18–24 ay boyunca relaps olmaması durumunda persistan remisyon kabul edilmektedir ve yeni relaps riski düşüktür.

İlk steroid tedavisi sonrası hangi hastada relaps olacağını tahmin edecek klinik veya laboratuvar bulgusu yoktur. Fakat; beş yaş altı olan çocuklarda, erkek çocuklarda ve bazı insan lökosit antijeni (HLA) gruplarında risk daha fazladır. Eğer relaps bir enfeksiyona bağlı olduysa öncelikle enfeksiyon odağı tedavi edilmelidir (64, 65).

Steroid tedavisi ile proteinürisi kaybolan ancak steroid alırken (2 ardışık relaps) ya da kesilmesini izleyen 2 hafta içinde relaps gözlenen hastalar SBNS olarak tanımlanır. Bu SBNS hastalarında çeşitli tedavi problemleri oluşabilmektedir. ISKDC raporunda önerildiği üzere bu hastalarda idrarda protein kaybolduktan sonra üç gün boyunca 60 mg/m²/gün dozunda prednizolon tedavisi sonrasında 4 hafta süre ile 40mg/m² dozunda gūnaşırı prednizolon ile tedavi edilebilir. Proteinūri kaybolduktan sonra prednizolonda gūnaşırı tedaviye geçilir ve relapsın görüldüğü steroid eşik dozuna göre doz iki günde bir 15-20 mg/m²/gün'e düşürölür ve tedaviye 12-18 ay devam edilir. İlk yaklaşım daha fazla relapsla ilişkilidir fakat ikinci seçenekte ise kümülatif doz daha düşük olduğundan daha az yan etki görölmektedir. Uzun süreli gūnaşırı steroid tedavileri küçük çocuklarda iyi tolere edilip, büyüme hızını etkilemezken prednizolon dozu yan etkileri önlemek için olabildiğince düşük olmalıdır (27, 63, 64) (Tablo 7 ve 8).

Tablo 7. Relaps Tedavisi I. Şema (62, 63)

I. Şema		
Süre	Prednizolon dozu	Sıklığı
2 hafta	2 mg/kg/gün	(2 veya 3 dozda) (60 mg/m ² /gün) (Maksimum 60 mg) (İlk iki haftada remisyona girmezse tedavi 4 haftaya uzatılır, Proteinūri negatifse gūnaşırı tedaviye geçilir)
2 hafta	1 mg/kg/gün	gün aşırı tek dozda
2 hafta	0,5 mg/kg/gün	gün aşırı tek dozda
2 hafta	0.25 mg/kg/gün	gün aşırı/tek dozda

Tablo 8. Relaps Tedavisi II. Şema (62, 63)

II. Şema		
Süre	Prednizolon dozu	Sıklığı
2 hafta	2 mg/kg/gün	(1 veya 2 dozda) (60 mg/m ² /gün) (Maksimum 60 mg) (İlk iki haftada remisyona girmezse tedavi 4 haftaya uzatılır, proteinüri negatifse gūnaşırı tedaviye geçilir)
2 hafta	2 mg/kg/gün	gūn aşırı tek dozda
2 hafta	1 mg/kg/gün	gūn aşırı tek dozda
2 hafta	0,5 mg/kg/gün	gūn aşırı tek dozda
2 hafta	0.25 mg/kg/gün	gūn aşırı/tek dozda

Steroid dirençli nefrotik sendromun tedavisi

Dört hafta boyunca 60 mg/m²/gün (2 mg/kg/gün) prednizolon tedavisine rağmen remisyon olmaması steroid direnci olarak tanımlanır. Steroid dirençli NS'li hastalarda 3-6 kez/gūnaşırı pulse metilprednizolon tedavisi önerilmektedir. Mendoza ve arkadaşlarının önerdiği protokol ise günümüzde daha az kullanılmaktadır (Tablo 9) (66).

Tablo 9. Mendoza Tedavi Protokolü (66)

Haftalar	Metilprednizolon (Maks: 1 gr)	Prednizolon (Maks: 60 mg)
1-2	30 mg/kg/ 3 kez hafta	yok
3-10	30 mg/kg/ hafta	1.5 mg/kg/gūnaşırı
11-18	30 mg/kg/ 2 hafta	1 mg/kg/gūnaşırı
19-50	30 mg/kg/ ay	0.5 mg/kg/gūnaşırı
51-82	30 mg/kg/ 2 ay	0.5 mg/kg/gūnaşırı

Diğer tedaviler

Diğer tedaviler için kullanılan ilaçlar: siklofosamid (CYC), klorambusil, siklosporin-A (CsA), levamizol, azotipirin, mikofenolat mofetil (MMF), takrolimus (FK506), rituximab'dır. Bu tedaviler Tablo 10'da verilen durumlarda endikedir.

Tablo 10. Alternatif Tedaviler Başlama Durumları

1- 0,5 mg/kg/gün dozunun üzerinde prednisolon tedavisine karşım relaps görülmesi
2-Steroid yan etkilerinin görülmeye başlanması
3-Toksisite riski yüksek olan hastalar (Diabetes mellitus veya puberte dönemi gibi)
4-Hipovolemi veya trombozla birlikte ağır relaps
5-İzlem veya tedaviye hastanın uyum göstermesinde bozukluk olması
6-1 mg/kg/günaşırı steroid tedavi altında relaps olması

Siklofosamid (CYC)

Siklofosamid alkilleyici bir ilaçtır. DNA'yı etkileyerek hücrenin mitotik aktivitesini engeller ve hem immunosüpresif hem de sitotoksik etki gösterir. Hastada böbrek yetmezliği var ise ilacın atılımı gecikeceği için toksisite açısından dikkatli kullanmak gerekmektedir. Başlangıç dozu 2–3 mg/kg/gün oral şeklinde olup sekiz veya on iki hafta süre ile verilir. Maksimum doz 170 mg/kg'ı geçmemelidir. Yapılan son çalışmalarda yan etkilerin daha az olması nedeniyle oral tedavi yerine ayda bir 500 mg/m²/doz IV pulse tedavi tercih edilmeye başlanmıştır.

Hasta aldığı tedaviye ilk altı ayda cevap vermiyorsa tedavinin kesilmesi, yok yanıt alınmıyorsa iki veya üç ayda bir aynı doz ile bir veya iki yıl tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Siklofosamid kısa ve uzun dönemde çeşitli yan etkilere neden olur. Kısa dönem yan etkileri: kemik iliği süpresyonu, gastrointestinal sistem yakınmaları, saçlarda dökülme, hemorajik sistit ve enfeksiyona yatkınlıktır. Uzun dönemde ise kanser riskinde artış, akciğerlerde, overlerde ve testiste fibrozis olmasıdır (67, 68).

Klorambusil

Klorambusilde alkilleyici bir ajan olup etki olarak siklofosamide benzer. Daha çok karaciğerde parçalanır. Tedavide 0,1–0,2 mg/kg/gün sekiz veya on hafta süre ile verilir. Birikmiş dozu 7–10 mg/kg'ı geçmemelidir. Yan etki olarak lökopeni ve trombositopeni gelişebilir, bu yüzden haftalık beyaz küre hücre sayımı yapılmalıdır. Beyaz küre hücre sayımı 4000/mm³'ün altına düşerse tedavi kesilmelidir. Malign hepatit ve kızamık ensefaliti gibi enfeksiyonlar, hematolojik malignite riskinde artış, bulantı, kusma, alopesi, azospermi gibi birçok yan etkisi vardır. Klorambusil DNA hasarı riski ve terapötik aralığının dar olması nedeniyle çok fazla kullanılmamıştır (69).

Siklosporin-A (CsA)

Siklosporin-A vücutta T-lenfositlerin lenfokin ve IL2 üretimini inhibe ederek immün yanıtı baskılama özelliğine sahip bir kalsinörin inhibitörüdür. Önerilen tedavi dozu 3-5 mg/kg/gün şeklindedir. Tedavi bir yıla kadar uzatılabilir, yalnız yan etkiler açısından serum konsantrasyon takibi önemlidir. En önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Bu yüzden GFR ölçümü gerektirir. Bunun yanında hepatotoksisite, tremor ve nadiren konvülziyon gibi nörolojik bulgular, hipertansiyon, hiperkalemi, hipertrikoz, gingival hiperplazi, hipomagnezemi, hiperürisemi ve enfeksiyon riskinde artış gibi yan etkileri vardır. Siklosporin-A ile yapılan bazı çalışmalarda SBNS'li hastalarda relaps oranını %80-90 oranında azalttığı gösterilmiştir. (21, 38, 70).

Levamisol

T-hücre stimülasyonu ve immünomodülatör etkinliği olan antihelmintik bir ajandır. Etki mekanizması net değildir fakat iyi tolere edilir. Yapılan çalışmalarda steroid bağımlı hastalarda relaps riskinin azaltıldığı gösterilmiştir. Fakat yararlı etkileri tedavi kesildikten sonra devam etmemektedir. Levamisol 1-18 ay süre ile verilmektedir. Yan etkileri nadir görülür. Bunlar nötropeni, agranülositoz, kusma, döküntü, bazı nörolojik semptomlar ve vaskülitir. Levamisol'un birçok ülkede üretimi yoktur. Bu nedenle kullanımı artık eskisi kadar çok değildir (71).

Azotiopirin

Dokularda 6-merkaptopürine transforme olarak etki gösterir. İntravenöz ve oral kullanılabilir. Oral alımda emilimi oldukça iyidir. Karaciğerde metabolize edilip böbreklerden atılır. En sık ve en önemli yan etkisi kemik iliği süpresyonu sonucu lökopeni gelişimidir. Steroid dirençli NS ve SBNS'ler de remisyona sağladığı bilinmektedir (38, 63).

Mikofenolat mofetil (MMF)

Mikofenolik asitin mofrolinoetil esteridir. Özellikle organ naklinde kullanılan immünsüpresif bir ilaçtır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda steroid bağımlı nefrotik sendromda ciddi yararları olduğu ortaya konmuştur. Yine yapılan bu çalışmalar neticesinde mikofenolat mofetilin hastaların %40-75'inde steroid tedavisini azalttığı veya durdurduğu gösterilmiş ve SDuNS'de alkilleyici ajanlardan daha çok önerilmektedir. Fakat tedavi kesildikten sonra büyük oranda relaps olur. Mikofenolat mofetil 500-600 mg/m²/gün iki dozda verilmesi önerilir. Sık görülen yan etkileri; anemi,

ishal, karın ağrısı, lökopeni ve sitemegalovirus enfeksiyonu gibi enfeksiyonların artmasıdır (72).

Takrolimus (FK506)

Takrolimus antijen spesifik T hücre aktivasyonunu yapıp IL-2, IL-4, IL-5 ve İnterferon gamma (IFN- γ) gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eden bir kalsinörin inhibitörüdür. Sitokinler üzerinde siklosporinden daha fazla süpresör etkisi vardır. Organ nakli hastalarında immünsüpresyonu sağlamak için kullanılırken diğer tüm tedavilere dirençli hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. Doz olarak plazma ilaç düzeyi 50–100 $\mu\text{g/l}$ olacak şekilde 0,1 mg/kg/gün iki dozda verilmesi önerilmektedir. En önemli yan etkisi siklosporin gibi nefrotoksistedir, fakat daha azdır. Diğer yan etkileri; hepatotoksiste, tremor, baş ağrısı, saç dökülmesi, hipomagnezemi, hiperlipidemi ve trombotik mikroanjiopatidir (73).

Rituximab

Rituksimab CD 20 aracılı B hücre proliferasyon ve diferansiasyonunu inhibe eden monoklonal antikordur. Özellikle lenfomalarda kullanılan rituksimab son dönemde, ciddi SBNS tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. 375 mg/m²/hafta dozunda kullanılır. İlacın yan etkileri hafif hipotansiyon, ateş-titre ve enfeksiyona yatkınlıktır. Yapılan çalışmalarda; SDiNS’de ve SBNS’de uzun süreli remisyon sağladığı gösterilmiştir (74).

2.9. Nefrotik Sendromun Komplikasyonları

Enfeksiyöz komplikasyonlar

Enfeksiyöz komplikasyonlar NS’nin en ciddi komplikasyonlarını oluşturur. Bu hastalarda ölümlerin %70’inden enfeksiyonların sorumlu olduğu, bunların %50’sinin de peritonite bağlı olduğu tahmin edilmektedir (38). Nefrotik sendromda görülen en sık enfeksiyonlar; peritonit, selülit ve sepsistir. Menenjit ve pnömoni daha az sıklıkta görülür. Enfeksiyonların çoğunda etken *Streptococcus Pneumonia* olsa da *Eschericia coli* ve *Haemophilus influenza* gibi gram-negatif organizmalara bağlı enfeksiyonlar da yaygın olarak görülmektedir (75). Böbreklerden IgG, faktör B ve I’nın kaybı, anormal T lenfosit fonksiyonu enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur. Enfeksiyona yatkınlık sağlayan diğer nedenler ise asit ve ödem gibi mekanik faktörler ve tedavide immün baskılayıcı ajanların kullanılmasıdır (76).

Kortikosteroid veya immünsupresif ajan kullanan hastalarda viral enfeksiyonlar gözlenebilir. Bu yüzden remisyonda olan NS'li hastalara, varisella ve pnömokok aşısı yaptırılmaları önerilmektedir. Eğer hasta suçiçeği geçirmemiş ve aşısız ise bunlara immünsupresif tedavi sırasında *varisella zoster* immünglobulini veya asiklovir ile profilaksi önerilmektedir. Küçük çocuklarda suçiçeği eğer asiklovir hızla başlanmazsa hayatı tehdit edici olabilir (77).

Tromboembolik komplikasyonlar

Nefrotik sendromlu hastalar tromboembolik komplikasyonların gelişimi açısından risk taşırlar. Hastalarda tromboemboli riskinin %1,8 ile %5 arasında olduğu tahmin edilmektedir (7). Arteriyel tromboz (%19-27) venöz trombozdan (%73-81) daha az görülür (78).

Tromboz riskinin artmasında pıhtılaşma faktörlerinin (faktör 2, 5, 7, 8, 10, 13) miktarında artış, antitrombin III, protein C, S gibi antikoagülanların idrarla atılması, trombosit agregasyonunda artış, hipovolemi, fibrinojenin artması nedeniyle hiperviskozite, hiperlipidemi, immobilizasyon, vasküler kateter bulunması ve kortikosteroid kullanımı gibi çeşitli faktörler katkıda bulunur. En sık görülen tromboz bölgeleri, derin bacak venleri, vena cava inferior ve ileofemoral venlerdir (79). Nefrotik sendromlu hastalarda profilaksi önerilmemektedir. Fakat bir tromboz gelişmiş ise altı ay süre ile warfarin veya düşük molekül ağırlıklı heparin önerilmektedir (38).

Kardiyovasküler hastalıklar

Uzun süre takipli hastalarda kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Bunun nedenleri arasında; hipertansiyon, hiperlipidemi, tromboz artışı, kortikosteroid ve immünsupresif ilaçları uzun süre kullanma ve anemi bulunmaktadır (8).

Büyüme geriliği

Nefrotik sendromlu hastalarda, özellikle tedaviye yanıtız vakalarda idrarla fazla protein kaybı, iştahsızlık ve barsak mukoza ödemi nedeniyle oluşan malabsorbsiyon büyüme geriliğine yol açar. Uzun süreli ve yüksek doz steroid tedavisi de büyüme geriliğine neden olabilir (38).

Akut veya kronik böbrek yetmezliği

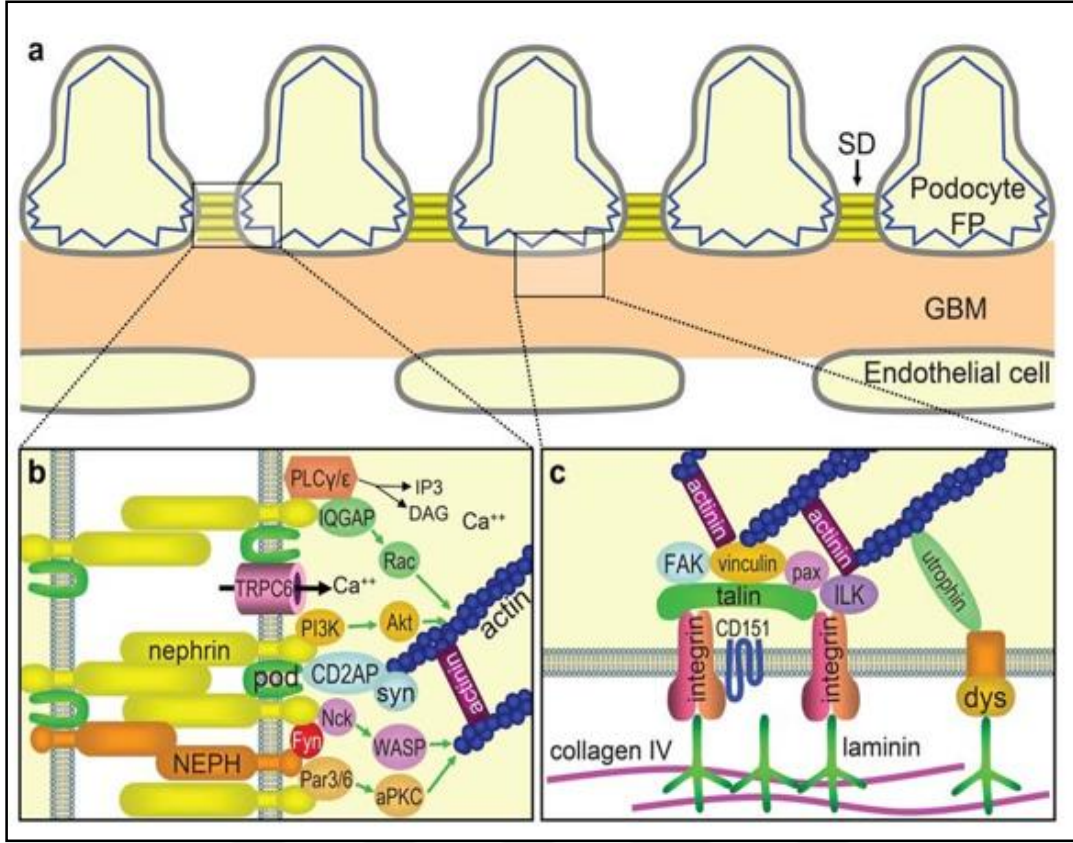
Akut böbrek yetersizliği NS'li hastalarda nadiren ortaya çıkar ve genellikle reversibldır. Nefrotik sendromda oluşan akut böbrek yetersizliği nedenleri arasında; azalmış böbrek perfüzyonu, renal ven trombozu, akut tübüler nekroz, akut interstisyel nefrit, renal interstisyel ödem ve glomerüler permeabilitenin değişmesi sayılabilir (80). Kronik böbrek yetmezliği on yıl takip edilen SDiNS'li hastaların %50'sinde gelişir (38).

Diğer komplikasyonlar

Toksisite, tiroid hormonlarının bozulması, diüretik ve albümin tedavilerine bağlı hipervolemi veya hipovolemi, osteoporoz örnek olarak verilebilir (41).

2.10. Nefrotik Sendromda Genetik

Nefrotik sendromun patofizyolojisinde glomerüler filtrasyon bariyerinin yapısının bozulması önemlidir. Glomerüler filtrasyon bariyeri; endotelial hücreler, GBM ve epitel hücrelerinden (podosit) oluşur. Podositler distal ayaksı çıkıntıları ile GBM'ye tutunurlar. Yan yana gelen podositlerin ayaksı çıkıntıları, özel hücre-hücre bağlantıları ile birbirine tutunur ve böylece slit (oluklu) diyafram adı verilen yapı meydana gelir. Bu yapıları oluşturan bileşenlerin genetik mutasyonlar ile anormal yapı kazanması sonucu familial nefrotik sendrom dediğimiz durum ortaya çıkar (Şekil 7) (81). Günümüzde bir çok gen ve lokus tanımlanmıştır. Örneğin slit diyafram ve podosit iskeleti ile ilgili olan genler; NPHS1, NPHS2, ACTN4, TRPC6, CD2AP ve PLCE1'dir. Yine GBM ile ilişkili LAMB2, mitokondrilerde COQ2, podosit fonksiyon ve gelişimine etkili olan transkripsiyonel faktörler WT1 ve LMX1B genleri üzerine araştırmalar yapılan diğer genlerden bazılarıdır (76).



Şekil 7. (a). Kapiller Endotel Hücreleri, GBM, Podosit Ayaksı Çıkıntıları Genel Görünüş (b). Nefrin-Podosin Kompleksi ve Bununla İlişkili Bazı Sinyal Yolakları (c). Podosit-Glomerüler Bazal Membran Ara Yüzündeki Moleküller ve Ayaksı Çıkıntıların Aktin Hücre İskeleti ile Bağlantıları

Otozomal resesif geçişli NPHS1, NPHS2, LAMB2, PLCE1 daha çok süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde görülürken, otozomal dominant geçişli WT1, ACTN4, TRPC6, CD2AP daha geç yaşlarda ortaya çıkabilmektedir.

Tablo 11. Familial NS ile İlişkili Genler ve Kodladıkları Proteinler (82)

Protein	Gen	Sendrom	Kalıtım	Histoloji
Nefrin	<i>NPHS1</i>	Konjenital NS, SDiNS	OR OR	Tübüllerde mikrokistik dilatasyon ve progresif mezengiyal skleroz MPGN, FSGS
Podosin	<i>NPHS2</i>	Konjenital NS, SDiNS	OR	FSGS
PLCe1	<i>NPHS3</i>	SDiNS	OR	FSGS
CD2AP	<i>CD2AP</i>	SDiNS	OD/OR	FSGS
TRPC6	<i>TRPC6</i>	SDiNS	OD	FSGS
WT1	<i>WT1</i>	Denys-Drash Frasier İzole SDiNS	OD OD OR	DMS FSGS DMS, FSGS
LIM homeobox transkripsiyon faktör 1β	<i>LMX1B</i>	Nail-Patella sendromu	OD	FSGS
SMARCA benzeri protein	<i>SMARCA1</i>	Schimmke immünoosöz displazi	OR	FSGS
α-actinin-4	<i>ACTN4</i>	Erişkin başlangıçlı SDiNS	OD	FSGS
NMMHC-A	<i>MYH9</i>	FSGS	-	FSGS
Arhgap24	<i>ARHGAP24</i>	SDiNS	OD	FSGS
Non-muscle clas1 myozinle	<i>Myo1e</i>	SDiNS	OR	FSGS
Inverted formin 2	<i>INF2</i>	SDiNS	OD	FSGS
Laminin β2	<i>LAMB2</i>	Pierson sendromu	OR	DMS, FSGS
tRNA-LEU	<i>MTTL1</i>	MELAS	?	FSGS
COQ6	<i>COQ6</i>	SDiNS ve SNIK	OR	FSGS
β1,4Mannosil transferaz	<i>ALG1</i>	Glikozilasyon konjenital defekti	OR	FSGS
GLEPP1	<i>PTPRO</i>	SDiNS	OR	FSGS
Glypican-5	<i>GPC5</i>	SDiNS	OR	FSGS

(OR: Otozomal resesif, OD: Otozomal dominant, NPHS1: Nefrin, NPHS2: Podosin, ACTN4: Alfa aktinin 4, WT1: Wilms tümör 1, DMS: Diffüz Mezengiyal Skleroz, MELAS: Mitokondriyal miyopati-ensefalopati-laktik asidoz-stroke benzeri epizotlar, SNIK: Senserinöronal işitme kaybı)

NPHS1 geni herediter NS’da ilk tanımlanan genidir. NPHS1 slit-diyafrazın esas bileşenlerinden oluşan ve ayaksı çıkıntıları birbirine bağlayan nefrin proteinini kodlar. Bu gende oluşan mutasyonlar sonucu anormal nefrin proteini sentezlenir. Mutasyonun derecesine göre hastada klinik bulgular oluşur. Mutasyonlar OR (19q13.1) kalıtılır ve konjenital NS’nin en sık nedeni olan Fin tipi NS’ye neden olur. Hastalarda inutero başlayan masif proteinüri, yaygın ödem, büyük plesenta ve prematür doğum öyküsü mevcuttur. Genellikle yenidoğan döneminde tanı alırlar ve 3-8 yaş civarında SDiNS gelişir (82).

NPHS2 geni podosin proteinini kodlar. Podosin slit diyaframın podositlere yapışma bölgesinde yer alır ve sıkı bağlantı proteinlerinin aktin hücre iskeletine bağlanmasında görevlidir. NPHS2'deki mutasyon; infantil dönem (4-12 ay) ve çocukluk çağının steroide dirençli nefrotik sendromunun en önemli nedenidir. 100'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Yapılan biyopsilerde histolojik olarak MLH, IgM nefropatisi veya FSGS görülebilir (83, 84).

LAMB2 geni laminin- β 2 proteinini kodlar. Bu protein vücutta GBM'da, oküler yapılarda ve nöromusküler sinapslarda bulunur. Oluşan mutasyon sonucu klinikte; protein kaçığına bağlı NS, mikokori, diğer kornea ve lens anomalileri ile karakterize Pierson Sendromu görülür (85).

Genetik testlerin maliyeti yüksek olduğu için, ailesinde NS öyküsü olan hastalarda, Konjenital NS'lerde, infantil başlangıçlı (<1 yaş) olanlarda, steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda, kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda ve bilinen bir sendromu düşündüren hastalarda genetik testler istenmelidir. Genetik testlerin yapılması bireyselleşmiş tedavi planı yapılabilmesi için önemlidir. Örneğin coenzim Q10 biyosentez geninde mutasyon olanlarda (COQ2, COQ6, ADCK4) coenzim Q10 tedavide yarar sağlar. PLCE1 mutasyonu olanlar steroid ve CsA'dan fayda görebilirler. CUBN mutasyonunda vitamin B12 tedavisi fayda gösterir. Aynı şekilde genetik testler aileye genetik danışmanlık sağlamak için, canlı akraba donör şansının artması içinde önemlidir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

2004-2019 yıllarını kapsayan 15 yıllık sürede İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda izlenen 0-18 yaş arası primer idiyopatik nefrotik sendrom tanısı alan 256 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Dosyasında tüm verileri yeterli olan ve yeterli takip süresi olan 220 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda verilerin toplanması ve değerlendirilmesi Mart 2018 ile Mart 2019 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmamız için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 27.03.2018 tarihinde onay alındı (Etik Kurul Karar No:2018/7-18)

Hastalara ait dosyalar incelenerek elde edilen veriler önceden hazırlanmış forma (Ek-1-2) kaydedildi. Öncelikle hastaların; ad, soyad, doğum tarihi, doğum yeri, kliniğe başvuru için geldiği şehir, tanı tarihi, tanı yaşı, anne-baba akrabalığı, ailede NS veya başka bir böbrek hastalığı olup olmadığı gibi demografik veriler kayıt edildi. Sonrasında hastanın başvuru anındaki enfeksiyon, parazitoz, allerji veya atopi öyküsü, eşlik eden bir patolojisi olup olmadığı, fizik muyanede patolojik saptanan bulgular, başvuru anındaki kan basıncı değerleri ve ödem yaygınlığı kayıt edildi.

Nefrotik düzeyde proteinürisi olan (idrarda 40 mg/m²/saat veya spot idrar protein/kreatinin oranının 2'den büyük olması), hipoalbuminemi (<2,5 g/dl), yaygın ödem ve hiperlipidemisi (kolesterol >200 mg/dl veya trigliserit >170 mg/dl) olan hastalar NS kabul edildi.

Hastanın idrar analizi için uygun olarak toplanmış 3 örnekten ikisinde idrar sedimentinde kırkılık büyütme alanında 5'ten fazla eritrosit varlığı mikroskopik hematüri, gözle görülecek şekilde renk değişikliği olması makroskopik hematüri olarak kabul edildi. Hastaların başvuru anındaki kan basınçları (sistolik-diyastolik) ölçüldü. Hastaların boy persentillerine uyan 95.persentil sistolik ve diyastolik değerleri hesaplandı ve bunun üzerinde olan değerler hipertansiyon olarak kabul edildi.

Yaşları küçük olduğu için bazı hastalarımız 24 saatlik idrar toplayamadığından bu hastalarımızda tanı için spot idrar protein/kreatinin oranı kullanıldı, 0,2'nin altındaki değerler normal kabul edilirken üzerindeki değerler proteinüri olarak kabul edildi ve hesaplanan değer forma yazıldı.

İdrar toplayabilen hastalarımızın 24 saatlik idrar örnekleri değerlendirildi. Protein atılım miktarı 4 mg/m²/saat'in altındaki değerler normal olarak kabul edilirken, 40 mg/m²/saat'in üzerindeki değerler ise nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edildi.

Hastaların başvuru anındaki serum total protein, albümin, kolesterol, BUN, kreatinin ve C3, C4, ANA, Anti ds DNA, IgA, IgG, IgM düzeyleri kayıt edildi.

Tüm hastalardan GFR'leri Schwartz yöntemi kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı (86).

$$\text{GFR} = [\text{boy (cm)} \times 0.55 / \text{serum kreatinin (mg/dl)}]$$

Hastalar primer tanı olarak MLH, FSGS, MezPGN, MPGN, MGN, Konj NS, IgM nefriti, herediter nefritler ve diğer tanılar olarak gruplandırıldı. Bu hastalardan biyopsi endikasyonu olan 72 hastaya (<1 yaş, >10 yaş, C3 ve/veya C4 düşüklüğü, steroide cevapsızlık, sistemik hastalık bulgusu, makroskobik hematüri ve GFR si düşük olan hastalar) biyopsi yapıldı. Alınan materyaller elektron mikroskobu ve immunofloresan incelemelerle incelenerek histopatolojik tanılar MLH, FSGS, MezPGN, MPGN, MGN, Konj NS, IgM nefriti, herediter nefritler ve diğer tanılar olarak gruplandırıldı.

Tüm hastalara ilk tedavi olarak: 60 mg/m²/gün (2 mg/kg/gün) prednizolonu hergün sabahları tek dozda başlayıp, dört veya altı hafta bu şekilde devam edilmesi, sonrasında ise 40 mg/m²/günaşırı tek doz (sekiz hafta) kullanılması ve en son olarak da steroidin azaltılarak kesilmesi şeklinde düzenlendi. Proteinüride belirgin azalma olması (<4 mg/m²/saat ya da ardışık üç günde dipstik ile negatif olması), spot idrar protein (mg/dl) / kreatinin (mg/dl) oranının 0,2'den küçük olması ve albüminin normal düzeye ($\geq 3,5$ g/dl) dönmesi remisyon olarak kabul edildi. Remisyona girmiş hastanın ağır proteinürisinin yinelenmesi (>40 mg/m²/saat veya birbirini ardışık takip eden üç günde dipstickte idrar albüminin $\geq +2$ olması) ve sıklıkla ödem birlikteliği olması relaps olarak kabul edildi. Hastanın 12 aylık dönemde dört veya daha fazla nefrotik sendrom atağı geçirmesi, sık relaps gösteren nefrotik sendrom olarak kabul edildi.

Tek başına steroid tedavisine yanıt vererek remisyona giren hastalar, steroide cevaplı veya steroide duyarlı nefrotik sendrom olarak tanımlandı. Aynı şekilde dört hafta boyunca 60 mg/m²/gün (2 mg/kg/gün) prednizolon tedavisine rağmen remisyon olmaması veya altı haftalık 60 mg/m²/gün (2 mg/kg/gün) prednizolon tedavisi ve ardından günde 3-6 kez intravenöz pulse metilprednisolon (30 mg/kg) tedavisine rağmen remisyona girmeyen hastalar steroid dirençli nefrotik sendrom olarak tanımlandı.

Steroid tedavisi ile proteinürisi kaybolan ancak steroid alırken (2 ardışık relaps) ya da kesilmesini izleyen 2 hafta içinde relaps gözlenen hastalar steroid bağımlı nefrotik sendrom olarak tanımlandı ve hastalar bu tanımlamalara göre gruplandırıldı.

Steroid dirençli hastalarımızın bazılarında (sosyal sebepler nedeniyle) genetik analiz gönderilebildi ve sonuçlar kaydedildi.

Hastalarımızın tamamı steroid tedavisi aldı. Steroid tedavisi sonrası relaps görülen veya direnç görülen hastalara başlanan ilaçlar ise siklofosfamid, siklosporin, takrolimus, levamizol, MMF ve diğer immünsupresif ilaçlar ve bunların kombinasyonu şeklinde gruplandırıldı.

Hastaların aldıkları tedaviler ve hastalığın ilerlemesi sonrası gelişen komplikasyonlar; enfeksiyonlar, tromboemboli, kardiyovasküler komplikasyonlar, büyüme gelişme geriliği, osteoporoz, böbrek yetmezliği ve ölüm olarak gruplandırıldı.

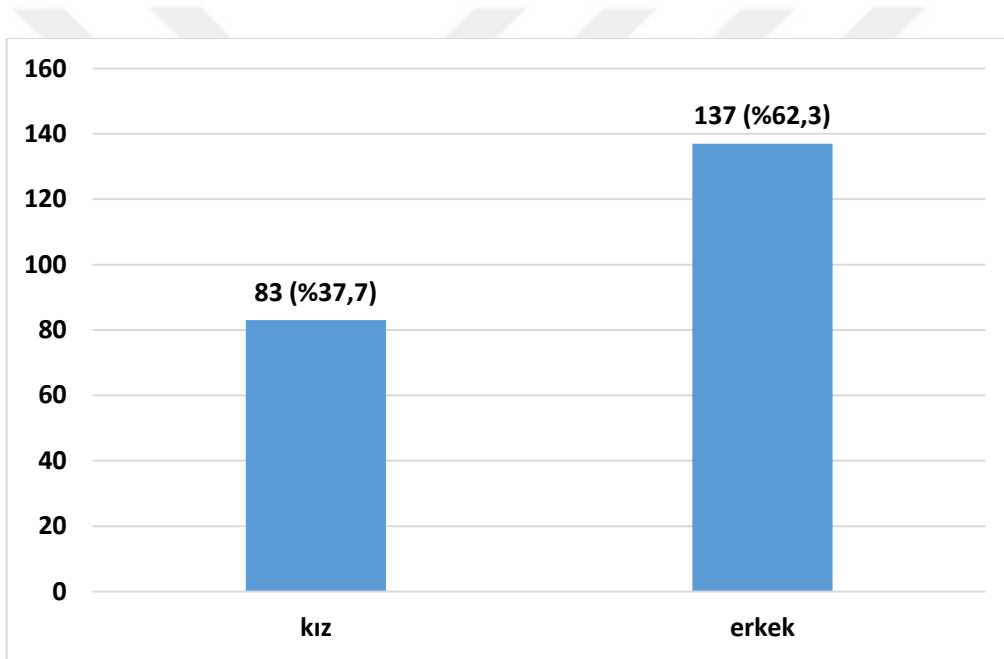
İstatistiksel Analiz

Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (min-max), sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile test edilmiş, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde Fisher's Exact, Yates düzeltmeli Ki-kare ve Pearson Ki-kare testleri kullanılmıştır. P değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Hastalarımızın yaş aralığı 0-18 idi. Bunların 137'si erkek (%62,3), 83'ü kız (%37,7) olup erkek/kız oranı 1,65 idi. Tanı anındaki yaş ortalaması $4,8 \pm 2,6$ yıldır (alt-üst sınır: 0,1–16 yıl). Hastaların takipte kaldıkları süre kızlarda 4,7 yıl iken, erkeklerde benzer şekilde 4,5 yıldır. Ailesinde böbrek hastalığı öyküsü olan 36 hasta (%16,4) varken, yine ailesinde nefrotik sendrom tanısı olan 11 hasta (%5) vardı. Hastalarımızda anne-baba akrabalığı %25,9 olarak saptandı (Şekil 8) (Tablo 12).

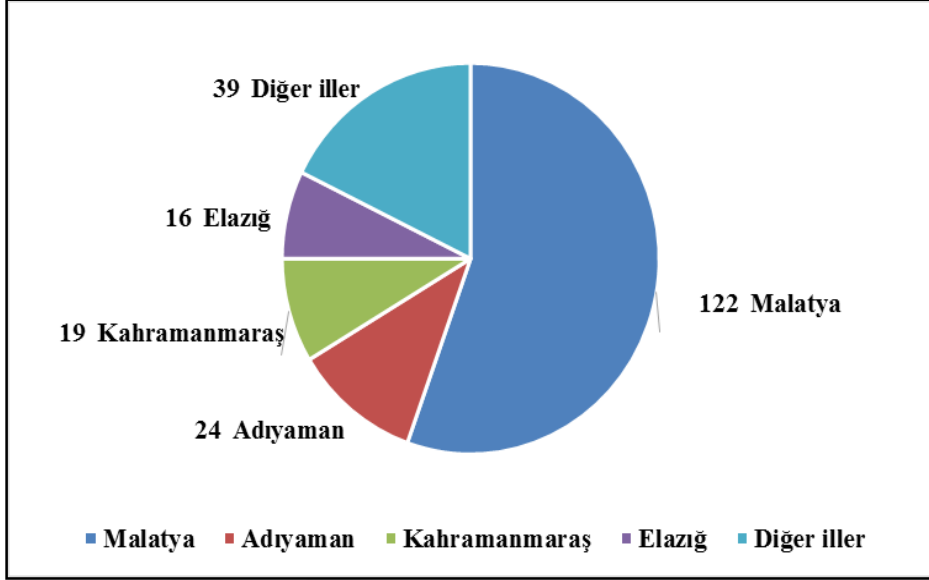


Şekil 8. Hastaların Cinsiyet Verileri

Tablo 12. Hastaların Soygeçmiş Özellikleri ve Türkiye’de Akraba Evliliği Sıklığı

	Hasta sayısı	Yüzde
Ailede böbrek hastalığı öyküsü	36	16,4
Ailede nefrotik sendrom	11	5
Ebebeyn akrabalığı	57	25,9
Ülkemizde akraba evliliği		23,3

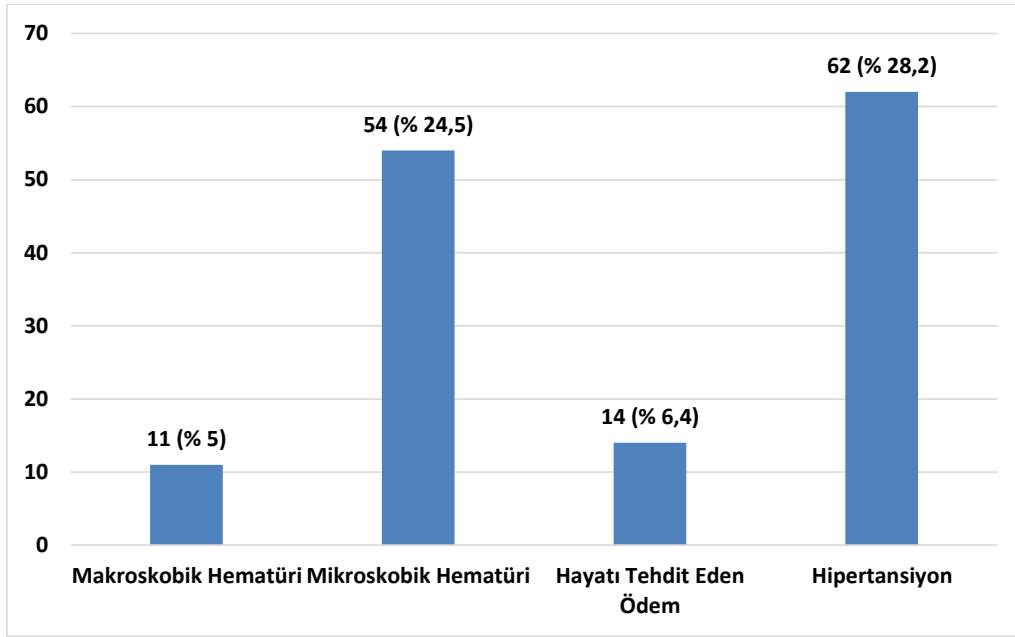
Olgularımızın 122 tanesi (%55,4) Malatya'dan başvurmuşken, 24 tanesi (%10,9) Adıyaman, 19 tanesi (%8,6) Kahramanmaraş, 16 tanesi Elazığ ve geriye kalan 39 hastamız (%17,7) ise Türkiye'nin çeşitli illerinden başvurmuştu (Şekil 9).



Şekil 9. Hastaların Başvurduğu İller

4.2. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

Nefrotik sendromda özellikle de çocuklarda en sık görülen MLH'de makroskobik hematüri çok beklenen bir bulgu değildir. Bizim hastalarımızın 11 tanesinde (%5) makroskobik hematüri varken 54 hastada (%24,5) mikroskobik hematüri saptandı. Olgularımızın tamamında yaygın ödem varken 14'ünde (%6,4) hayatı tehdit eden ödem vardı. Hastalarımızın 62'sinde (%28,2) tanı anında hipertansiyon vardı (Şekil 10). Ölçülen sitolik kan basıncı değerleri ortalaması 101,2 mmHg iken diyastolik kan basıncı değerleri ortalaması 68,8 mmHg olarak saptandı.



Şekil 10. Hastaların Başvuru Anındaki Klinik Özellikleri

4.3. Laboratuvar Bulguları

Hastalarımızda bakılan laboratuvar testlerinin ortalama değerleri; kolesterol düzeyi 336 ± 102 mg/dl, serum albümin değeri $1,39 \pm 0,5$ g/dl (alt-üst sınır: 0,4 -3,7), serum total protein miktarı $4,1 \pm 0,6$ g/dl, BUN değeri $13,2 \pm 9,4$ mg/dl, kreatinin değeri $0,43 \pm 0,29$ mg/dl ve spot idrar protein/kreatinin oranı $10,4 \pm 7,9$ (alt-üst sınır: 2,6-70) olarak hesaplandı. Toplayabilen hastalarımızdan gönderilen 24 saatlik idrar protein miktarı ortalaması $123,6 \pm 76,9$ mg/dl (alt-üst sınır: 45–514) idi.

Hastaların GFR değerleri Schwartz formülü ile hesaplandı. Ortalama GFR $149,5 \pm 26,3$ ml/dk (alt-üst sınır: 64–230) olarak hesaplandı (Tablo 13). Hastaların 18’inde C3 düşüklüğü, 4’ünde C4 düşüklüğü varken, 2 hastada ANA pozitifliği vardı. Bakılabilen hastalarda IgA düzeyi %80 normal, IgM düzeyi %90 yüksek veya normalken, IgG düzeyi %94 oranında düşüktü.

Tablo 13. Hastaların Ortalama Laboratuvar Değerleri

	Ortalama değer	Alt-Üst sınır
Kolesterol (mg/dl)	336±102	80-704
Serum albümin (g/dl)	1,39±0,5	0,4-3,7
Serum total protein (g/dl)	4,1±0,6	3,2-7,1
BUN (mg/dl)	13,2±9,4	4-84
Kreatinin (mg/dl)	0,43±0,29	0,2-2,79
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	10,4±7,9	2,6-70
24 saatlik idrar proteini (mg/dl)	123,6±76,9	45-514
GFR değeri (ml/dk)	149,5±26,3	64-230

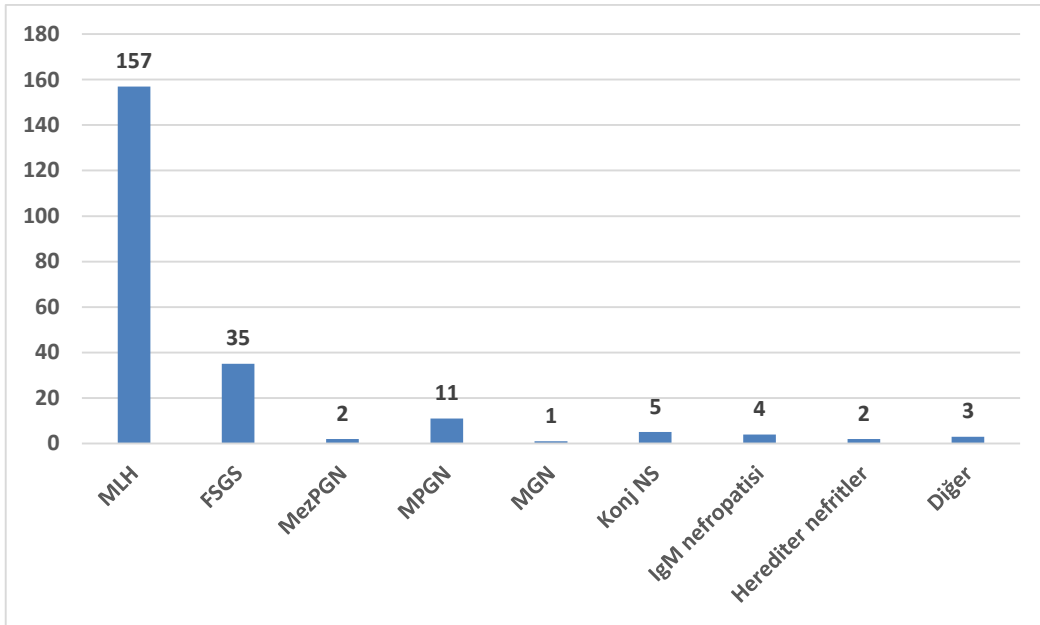
Olguların primer tanıları ile tanı anındaki laboratuvar değerlerini karşılaştırdık. Hastaların primer tanıları ile spot idrar protein/kreatinin oranı ve 24 saat toplanmış idrarda bakılan protein değeri arasında anlamlı fark varken, GFR, serum total protein, serum albümin ile karşılaştırdığımızda anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların Primer Tanıları İle Ortalama Laboratuvar Değerleri

	MLH	FSGS	MezPGN	MPGN	MGN	Konj NS	IgM nefropatisi	Hereditör nefrit	Diğer	p
GFR (ml/dk)	153,1	148	155,5	113,9	125	130,2	144	153	149	>0,05
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	9,6	15	3,5	7,8	3,9	15,7	8,7	5,3	12,1	<0,05
Serum protein (g/dl)	4,1	4,03	4,3	4,3	4,6	3,8	4,4	5,7	4,33	>0,05
Serum albümin (g/dl)	1,3	1,1	2,4	1,5	2,7	1,4	1,7	1,9	1,4	>0,05
Toplanmış idrar prot. (mg/dl)	119	147,3	264,5	109	44	197	74,7	35	167,3	<0,05

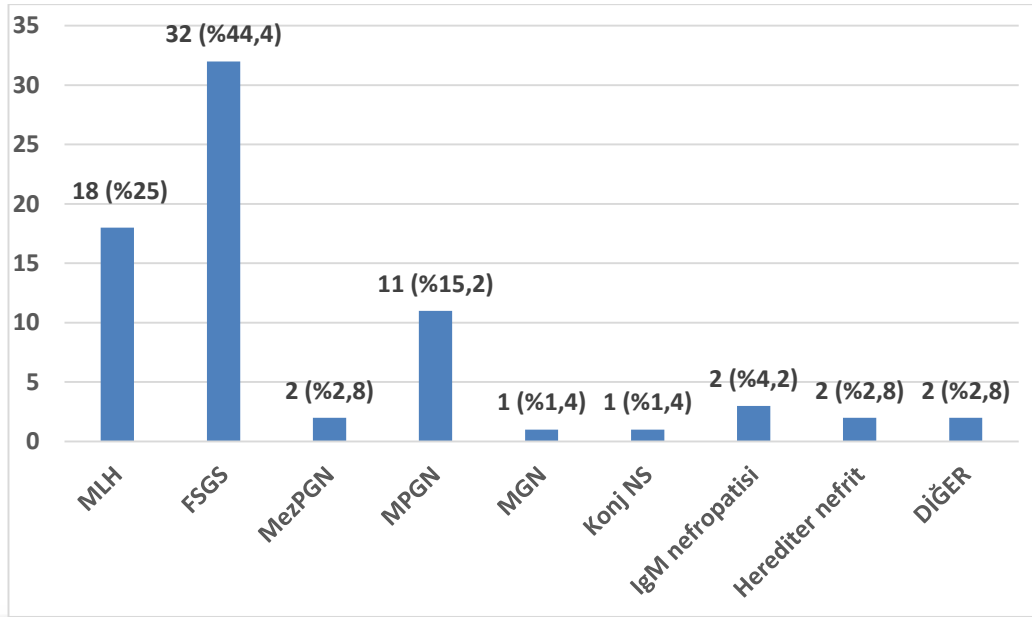
4.4. Tanı ve Sınıflama ile İlgili Bulgular

Hastaları başvuru anındaki laboratuvar ve klinik bulgularına göre (Primer İNS alt grupları) değerlendirdiğimizde; MLH olan 157 hasta (%71,4), FSGS olan 35 hasta (%15,9), MezPGN olan 2 hasta (%0,9), MPGN olan 11 hasta (%5), MGN olan 1 hasta (%0,5), konjenital NS olan 5 hasta (%2,3), IgM nefropatisi olan 4 hasta (%1,8), hereditör nefrit olan 2 hasta (%0,9), diğer (sekonder) grup olarak sınıflandırdığımız (vezikoureteral reflü, post enfeksiyöz glomerülonefrit) 3 hastamız (%1,4) vardı (Şekil 11).



Şekil 11. Hastaların Primer Tanıları

Takip edilen hastalarımızdan 72'sine böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsi yapılan hastaların patoloji sonuçlarına göre: 32'si FSGS, 18'i MLH, 11'i MPGN, 3'ü IgM nefropatisi, 2'si hereditör nefrit, 2'si diğer sebepler, 2'si MezPGN, 1'i MGN, 1 tanesi de konjenital NS olarak değerlendirildi. Biyopsi sonuçları Şekil 12'de verilmiştir.



Şekil 12. Hastaların Biyopsi Sonuçları

Hastalar steroid tedavisine verdiği yanıtı göre; steroid duyarlı, steroid dirençli ve steroid bağımlı olmak üzere üçe ayrıldı. Hastalarımızın 193'nün steroid yanıtı varken 27 hastada steroid direnci mevcuttu. Steroid yanıtı olan hastaların takibinde ise 46'sı steroid bağımlı olarak kabul edildi.

Hastaların verilen steroid tedavisine yanıtını; cinsiyet, ailede NS, ailede böbrek hastalığı, ebebeyn akrabalığı, makroskobik hematüri, mikroskobik hematüri ve hipertansiyon varlığı ile karşılaştırdık. Hastaların steroid yanıtı ile cinsiyeti karşılaştırdığımızda 193 SDuNS hastasının 68 kız, 125'i erkekti. SDiNS 27 hastanın 15'i kız, 12'si erkekti. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ailesinde NS olan 11 hastanın 8'i SDuNS, 3'ü SDiNS'du. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ailesinde böbrek hastalığı olan toplam 36 hastanın 29'u SDuNS iken 7'si SDiNS'du. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Ebebeyn akrabalığı olan 57 hastanın 47'si SDuNS iken 10'u SDiNS'du. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Steroid duyarlı NS ve SDiNS'lu hastaları ilk tanı yaşı ve takip süresi olarak karşılaştırdık. İlk tanı yaşı olarak iki grup arasında anlamlı fark varken ($p<0,05$) takip süresi olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Steroid Duyarlı ve Dirençli Hastaların Demografik Veriler Açısından Karşılaştırılması

	SDuNS n:193	SDiNS n:27	p
Cinsiyet Kız/Erkek	68/125	15/12	>0,05
Ailede NS	8	3	>0,05
Ailede böbrek hastalığı	29	7	>0,05
Ebebeyn akrabalığı	47	10	>0,05
İlk tanı yaşı (ay)	64,3±41	47,2±44	<0,05
Takip süresi (ay)	55±50	54±47	>0,05

SDuNS: Steroid duyarlı nefrotik sendrom, SDiNS: Steroid dirençli nefrotik sendrom

Hastaların steroid tedavisine yanıtını; makroskopik hematüri, mikroskopik hematüri, hipertansiyon varlığı, sistolik-diyastolik kan basıncı değeri, spot idrar protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrar proteini, serum total protein düzeyi, serum albümin düzeyi, kolesterol düzeyi, BUN değeri, kreatinin değeri ve GFR değeri açısından karşılaştırdık (Tablo 16).

Tablo 16. Steroid Duyarlı ve Dirençli Hastaların Laboratuvar Verileri Açısından Karşılaştırılması

	SDuNS n: 193	SDiNS n: 27	p
Makroskobik hematüri	8	3	<0,02
Mikroskobik hematüri	41	13	<0,001
Hipertansiyon	53	9	0,12
SKB/DKB	101/68	101/69	0,32
Spot idrar protein/kreatinin oranı	9,7	15,6	0,001
24 saatlik idrar proteini	120,5	151	0,005
Serum protein düzeyi	4,14	3.99	0,211
Serum albümin düzeyi	1,42	1,17	0,014
Kolesterol düzeyi	331	371	0,69
BUN değeri	12,2	19,9	0,01
Kreatinin değeri	0,41	0,57	0,31
GFR	151	138	0,016

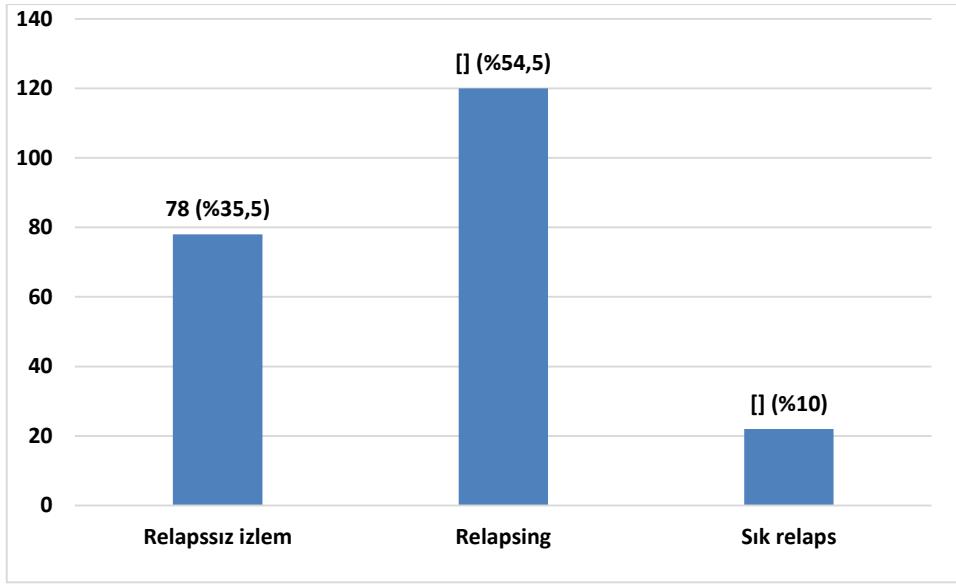
SDuNS: Steroid duyarlı, SDiNS: Steroid dirençli, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı.

Hastaların primer tanısını steroid yanıtı ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (**p<0,001**) (Tablo 17).

Tablo 17. Primer Tanı İle Steroid Yanıtının Karşılaştırılması

	MLH	FSGS	MezPGN	MPGN	MGN	Konj NS	IgM nefropatisi	Hereditör nefritler	Diğer	Toplam	p
SDuNS	149	22	2	11	1	0	3	2	3	193	<0,001
SDiNS	8	13	0	0	0	5	1	0	0	27	<0,001
Toplam	157	35	2	11	1	5	4	2	3	220	

Olgular relaps geçirme durumuna göre gruplandırıldı: 78 hasta (%35,5) relapsız takip edilirken, 120 hasta (%54,5) bir kez de olsa relaps geçirdi (relapsing), 22 hasta (%10) ise sık relaps olarak kabul edildi (Şekil 13).



Şekil 13. Hastaların Relaps Durumu

Hastaların primer tanısı ve relaps durumlarını karşılaştırdığımızda; primer tanı ile relapsız izlem ve sık relaps arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken ($p<0.05$), primer tanı ile relapsing arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Primer Tanı ve Relaps İlişkisi

	MLH	FSGS	MezPGN	MPGN	MGN	Konj NS	IgM nefropatisi	Hereditör nefritler	Diğer	p
Relapsız izlem	68	1	2	4	0	0	1	0	2	<0,05
Relapsing	83	22	0	7	1	3	2	2	0	>0,05
Sık relaps	6	12	0	0	0	2	1	0	1	<0,05

Hastaların steroid tedavisine yanıtını ve direncini relaps ile karşılaştırdığımızda; steroid duyarlı grup ile relapsız izlem ($p:0,001$) ve steroid dirençli grup ile de sık relaps ($p:0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Yine hem steroid duyarlı hemde steroid dirençli grup ile relapsing karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,75$).

4.5. Tedavi ile İlgili Bulgular

Tedavide tüm hastalarımıza steroid tedavisi başlanırken takiplerinde relaps gelişimi ve steroid yanıtına göre diğer ilaçlar tedaviye eklendi. Hastalara steroid dışında, siklofosfamid, siklosporin, levamizol, diğer immun süpresif ilaçlar (takrolimus, rituximab, MMF, azotioprin) ve bunların kombinasyonları verildi (Tablo 19).

Tablo 19. Tedavi Kombinasyonları

Verilen Tedaviler	Hasta sayısı	Yüzde
Sadece Steroid	115	52,3
Steroid+Siklofosfamid	24	10,9
Steroid+Siklosporin	33	15
Steroid+Levamizol	21	9,5
Steroid+Siklofosfamid+Levamizol	9	4,1
Steroid+Siklofosfamid+Siklosporin	7	3,2
Steroid+Siklosporin+Levamizol	7	3,2
Diğer immunsüpresif ilaçlar	4	1,9

Hastaların primer tanısı ve aldıkları tedavileri karşılaştırdığımızda tanı ve tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (**p<0,05**) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların Primer Tanıları ve Aldıkları Tedaviler

	Steroid	CyC	CsA	Levamisol	Diğer İS	CyC Levamisol	CyC CsA	CsA Levamisol	Çoklu Tedavi
MLH	97	15	12	17	1	9	1	5	0
FSGS	3	7	12	3	0	0	6	1	3
MezPGN	2	0	0	0	0	0	0	0	0
MPGN	7	1	3	0	0	0	0	0	0
MGN	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Konj NS	3	0	2	0	0	0	0	0	0
IgM nefropatisi	1	0	1	1	0	0	0	1	0
Hereditör nefritler	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Diğer	2	0	1	0	0	0	0	0	0

Hastalara verilen tedavi ile relaps durumlarını karşılaştırdığımızda sadece steroid tedavisi alan hastalar ile relapsız izlem, relapsing ve sık relaps arasında anlamlı ilişki vardı ($p<0,05$). Siklofosfamid, siklosporin, levamisol alan hastalar ile relapsız izlem ve relapsing arasında anlamlı ilişki varken ($p<0,05$), sık relaps arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların Aldıkları Tedaviler ve Relaps İlişkisi

	Steroid	Steroid Cyc	Steroid CsA	Steroid Levamisol	Diğer İS	Steroid Cyc Levamisol	Steroid CsA CyC	Steroid CsA Levamisol	Çoklu tedavi
Relapsız izlem	78	0	0	0	0	0	0	0	0
Relapsing	36	21	22	20	1	8	5	5	2
Sık Relaps	1	3	10	1	1	1	2	2	1

4.6. Komplikasyonlar

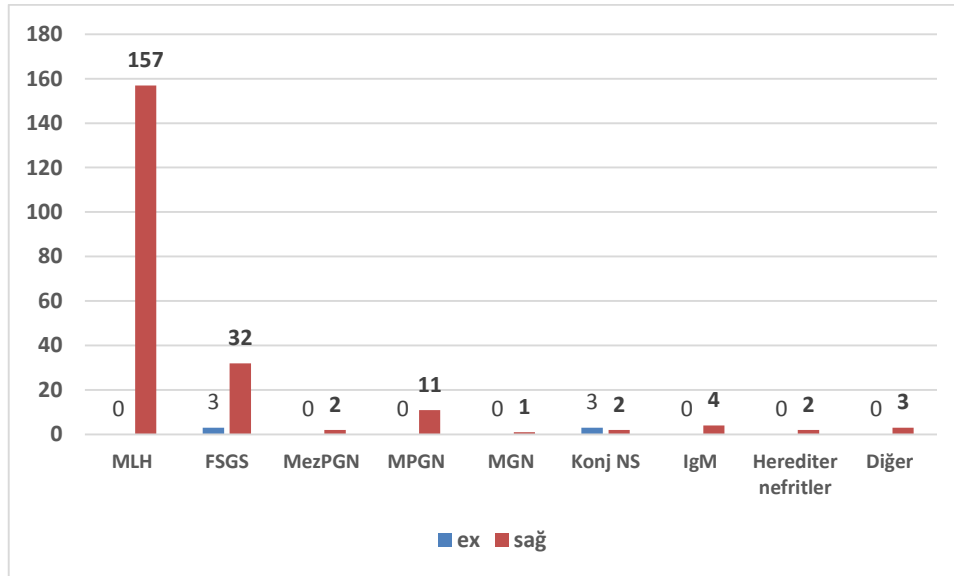
Hastaların takiplerinde gelişen komplikasyonlar (enfeksiyon, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), büyüme-gelişme geriliği, osteoporoz, akut veya kronik böbrek yetmezliği ve bu komplikasyonların bazılarının birlikte bulunması) ve primer tanılar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Primer Tanı ve Takipte Gelişen Komplikasyonlar

	Enfeksiyon	KVH	Büyüme Gelişme Geriliği	Osteoporoz	Akut veya Kronik BY	Birden çok komplikasyon	p
MLH	4	8	6	3	1	9	>0,05
FSGS	4	5	2	4	7	6	>0,05
MezPGN	0	1	0	0	1	0	>0,05
MPGN	1	2	0	1	1	2	>0,05
MGN	0	1	0	0	0	0	>0,05
Konj NS	1	1	0	0	3	3	>0,05
IgM nefropatisi	0	4	0	0	0	0	>0,05
Hereditör nefritler	1	0	0	0	0	0	>0,05
Diğer	1	2	0	0	0	0	>0,05

4.7. Mortalite

Hastaların primer tanıları ile mortalite oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Özellikle primer tanısı FSGS ve konj NS olan hastalarda mortalite yüksek saptandı (Şekil 14).

**Şekil 14.** Primer Tanılar ve Mortalite İlişkisi

Hastaların steroid yanıtı ile mortalite oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (**p<0.05**) (Tablo 23).

Tablo 23. Steroid Yanıtı İle Mortalitenin Karşılaştırılması

	sağ	ex	p değeri
Steroid yanıtı	192	1	<0,05
Steroid dirençli	22	5	<0,05
Steroid bağımlı	46	0	>0,05

Hastalarımızdan steroid dirençli olan ve konjenital NS düşünülenlerden genetik tetkik gönderildi. Hastanemizde NS genetiği çalışılmadığı ve hastalarımızın büyük kısmının sosyal güvencesinin yeşil kart olması nedeniyle endikasyon olmasına rağmen bu hastaların tümüne genetik tetkik çalıştırılmadı. Genetik tetkik gönderilen hastalarımızdan üç tanesinde NPHS1 geni homozigot, birinde COQ6 geni homozigot gelirken iki tane steroid dirençli NS ile takip ettiğimiz hastamızda NPHS1 ve COQ6 heterozigot olarak saptandı.

4. TARTIŞMA

Nefrotik sendrom çocukluk çağının sık görülen bir hastalığı olup, yaygın ödem, ağır proteinüri, albümin düşüklüğü ve hiperlipidemi ile karakterizedir. Sistemik bir hastalığa eşlik etmiyorsa primer idiyopatik nefrotik sendrom (%90), ediyorsa sekonder nefrotik sendrom olarak adlandırılır. Nefrotik sendromun görülme sıklığı cinsiyet, ırk, yaş ve coğrafi bölgeye göre değişmektedir. Primer nefrotik sendromların en sık görüleni minimal lezyon hastalığıdır. Fokal segmental glomerüloskleroz çocuklarda primer nefrotik sendroma yol açan glomerüler hastalıklar arasında MLH'den sonra ikinci sırada yer almaktadır. Glomerüler hastalıklardan FSGS, çocuklarda kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir (1).

Nefrotik sendromda primer hastalığa bağlı olarak özgül tedaviler değişmekle birlikte genel tedavi ilkeleri benzerdir. Tedavide en çok kortikosteroidler kullanılmaktadır. Steroid yanıtı prognozu belirleyen esas faktördür. Minimal lezyon hastalığı genellikle steroid tedavisine iyi yanıt verir. Fokal segmental glomerülosklerozda ise steroid direnci daha fazla görülür. Steroidlere yanıt vermeyen, steroide bağımlı veya sık tekrarlayan hastalarda siklofosfamid, klorambusil, siklosporin, levamizol, azotiopirin, mikofenolat mofetil, takrolimus ve rituximab gibi sitotoksik ilaçlar kullanılır. Nefrotik sendromlu çocuklarda relaps gelişimi ve steroide yanıtta etkili faktörler tam olarak bilinmemektedir. Geçirilen enfeksiyonlar, immünite ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (1, 2).

Nefrotik sendromda hastalığın kendisinden ve verilen tedavilerden kaynaklı; enfeksiyon, tromboz, hipertansiyon, büyüme gelişme geriliği, akut veya kronik böbrek yetmezliği, katarakt ve osteoporoz gibi komplikasyonlar gelişebilir (38).

Çalışmamızda erkek/kız oranı 1,65, ortalama tanı yaşı 4,8 yıl olarak saptandı. Ülkemizde ve dünyanın değişik bölgelerinde yapılan çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde erkek cinsiyet baskındı (5, 10, 87-89). Sonuçlarımız literatür ile uyumluydu. Samsun ve Trabzon'da yapılan çalışmalarda (90) ortalama başlangıç yaşı 6/5,2 yıl iken Konya ve Ankara'da yapılan (91) çalışmalarda 3,9/3 yıl olarak saptanmıştır.

Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ülkemizde akraba evliliği sıklığı %23,3 olarak bulunmuştur. Ülkemizde Övünç ve arkadaşlarının (92) İstanbul’da, Atilla ve arkadaşlarının Samsun’da (93) yaptığı çalışmalarda nefrotik sendromlu hastalarda akraba evliliği sıklığı %18,3 ve %15,2 saptanmışken bizim çalışmamızda bu oran %25,9 olarak saptandı. Bizim çalışmamızda akraba evliliğinin diğer iki çalışmadan daha yüksek çıkması hastalarımızın geldiği Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde akraba evliliği sıklığının yüksek olması ile açıklanabilir.

Hipertansiyon varlığı ve steroid direnci MLH dışındaki histopatolojik tanıları düşünmemizde uyarıcı birer faktördür. Bu yüzden muayene bulgusu olarak hipertansiyonu saptamak önemlidir (5). Bizim hastalarımızın %28,2’sinde tanı anında hipertansiyon vardı. Bu oran Gheissari ve arkadaşlarının, Övünç ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalardakiler ile benzerdi (93, 94). Wynn ve arkadaşları 132 nefrotik sendromlu hastayı 27,5 yıl takip ederek yaptıkları çalışmada hipertansiyon sıklığını %22 olarak saptamışlardır (95). Aynı çalışmada hipertansiyonu olan hastalarda sağkalım oranı %10 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hipertansiyonu olan hastaların relaps sıklığı, steroid direnci ve son dönem böbrek hastalığına ilerlemesi hipertansiyon olmayan hastalara göre çok daha yüksekti. Bu sonuçlara göre hipertansiyon varlığı nefrotik sendromda kötü prognostik bir faktör olarak düşünülebilir.

Steroide duyarlı nefrotik sendromda, geçici mikroskobik hematüri hastaların %20’sinde görülmekle beraber steroid dirençlilerde bu oran daha fazladır. Makroskobik hematüri ise genellikle beklenen bir bulgu değildir ve daha çok glomerülonefrit hastalarında görülmektedir (15, 38). Çalışmamızda mikroskobik hematüri hastalarımızın %24,5’inde saptandı. Bu oran Bonilla Felix ve arkadaşlarının çalışmasında %32, Constantinescu ve arkadaşlarının çalışmasında %27 olarak bildirilmiştir (10, 96). Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile benzerdi. Mortazavi ve Khiavi’ni yaptığı çalışmada (88) hematüri görülme sıklığını kızlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bizim hastalarımızda da hematüri kızlarda daha sıklı. Yapılan çalışmalarda NS’li hastalarda hematüri görülmesi tedavide steroid direnç sıklığının artırdığını göstermiştir (88, 94). Bizim çalışmamızda toplam 54 hastada mikroskobik hematüri gözlenmiş olup, bunlardan 13’ü SDiNS hasta olarak değerlendirildi ve bu sonuç diğer çalışmalar ile uyumlu bulundu.

Biyopsi endikasyon kriterlerini sağlayan 72 hastaya (%32) böbrek biyopsisi yapıldığı görüldü. Farklı çalışmalarda böbrek biyopsi ihtiyaı gösteren hastaların oranı %7-42 arasında bildirilmektedir (48, 97-99). Bizim biyopsi oranımız da literatüre benzer şekildeydi. Hastalarımızın histopatolojik tanıları; %44,4 FSGS, %25 MLH, %15,2 MPGN, %4,2 IgM nefropatisi, %2,8 MezPGN, %2,8 hereditör nefrit, %1,4 MGN, %1,4 konjenital NS ve %2,8’de diğer sebepler olarak bulundu. Türkiye’de bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde benzer endikasyonlarla biyopsi yapılan çocuklarda en sık histopatolojik tanılar FSGS ve MPGN (91, 92, 100) iken yurtdışı çalışmalarda ise bizim sonuçlarımızla benzer şekilde FSGS ve MLH saptanmıştır (101, 102). Bonilla-Felix ve arkadaşları (10) NS’li ocuklarda FSGS sıklığıının 1990 yılı öncesine göre 1990-1996 arasında iki kat (%23’den %47’e) arttığını belirtmişlerdir. Filler ve arkadaşları (103) Kanada’da 1985-2002 yılları arasında başvuran NS’li çocukları inceledikleri çalışmalarında FSGS insidansının anlamlı olarak (0,37/100.000’den 0,94/100.000’ e) arttığını saptamışlardır. Son yıllarda yapılan birçok alışma FSGS sıklığıının her yıl arttığını ortaya koymuştur (103-105). Sonuç olarak MLH klinik özelliklerine sahip olmayan ya da steroid dirençli NS’li hastalarda histopatolojik tanı olarak FSGS n planda düşünülmelidir. Bu nedenle de tanı yaşı <2 veya >11 olan, steroide cevapsızlık, kompleman düşüklüğü, sistemik tutulum bulguları, makroskobik hematüri ve hipertansiyonu olan hastalara biyopsi yapılmalıdır diye düşünüyoruz.

Nefrotik sendromlu hastaların takiplerinde prognozu esas belirleyen faktör steroid yanıtıdır (5). Safaei ve arkadaşlarının (98) İran’da yaptığı çalışmada steroid direnci %23,4, Gulati ve arkadaşlarının (106) Hindistan’da yaptığı çalışmada oran %12 iken, Bircan ve arkadaşlarının Türkiye’de (89) 1994-2000 yılları arasında yaptıkları çalışmada oran %13 olarak saptanmıştır. Bizim alışmamızda literatür ile benzer şekilde steroid direnci %12,2 iken 46 hasta (%20,4) steroid bağımlı olarak saptandı. İran ve Arabistan’da yapılan çalışmalarda kız hastalarda steroid direnci sıklığı yüksek saptanmışken (88, 107), Kim ve arkadaşlarının Kuzey Amerika’da yaptığı çalışmada cinsiyet ile steroid direnci arasında anlamlı fark saptanmamıştır (108). Bizim hastalarımızda da cinsiyet ve steroid direnci arasında anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde steroid direnci ile ailede NS ve ebebeyn akrabalığı arasında da anlamlı ilişki saptanmadı.

Jafar ve arkadaşlarının 216 hasta ile yaptıkları çalışmada serum kreatinin düzeyi, total protein ve spot idrar protein/kreatinin oranı SDİNS'li grupta SDuNS'li gruba göre anlamlı yüksek iken, BUN ve serum albümin düzeylerini her iki grup arasında benzer olarak bulunmuştur (109). Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasında benzer sonuçlar varken, farklı sonuçlarda vardı. Bizim hastalarımızda spot idrar protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrar proteini, serum albümin düzeyi, BUN değeri, GFR değeri ve mikroskobik hematüri varlığı SDİNS'li grupta SDuNS'li gruba göre anlamlı yüksek saptanırken; hipertansiyon, serum protein düzeyi ve kreatinin değerleri açısından benzer sonuçlar vardı.

Hastalarımızın histopatolojik tanıları ile steroid yanıtlarını karşılaştırdığımızda; steroid dirençli hastaların %49'nun histopatolojisi FSGS iken, Büscher ve arkadaşlarının (110) yaptığı çalışmada bu oran %60, Övünç ve arkadaşlarının (93) çalışmasında ise %50 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki oran ile bu çalışmalardaki oranlar benzer bulunmuştur. Bu da steroid dirençli olan hastalarda böbrek biyopsisi yapılma endikasyonunu desteklemesi açısından anlamlı bulunmuştur.

Nefrotik sendrom da tedavinin amacı; hastanın en kısa sürede remisyona girmesi, olabildiği kadarıyla relaps geçirmemesi ve verilen tedavilerin yan etkilerinin en az düzeyde tutulmasıdır (111). Başlangıç tedavisi sonrası hastaların çoğu ilk bir ayda remisyona girerler. Hastaların %10-20'sinde hiç relaps görülmezken, %30'unda tedavi bittikten birkaç ay sonra relaps görülür. Geri kalan %50'lik kısımda ise steroid tedavisi bitiminden hemen sonra veya doz azaltılırken relaps görülür (64). Bizim çalışmamızda relapsız izlem oranımız %35 iken, %10 hastada sık relaps, %54,5 hastada ise herhangi bir zamanda relaps geçirme öyküsü vardı. Hastalarımızın primer tanıları ile relapsız izlem ve sık relaps arasında anlamlı ilişki vardı. Bu oranlar Türkiye'de yapılan diğer çalışmalar ile uyumluydu (89, 93). Hastaların ilk tedavi sonrası relaps geçirme durumuna göre primer tanıları ön görülebilir. Sık relaps geçiren hastalarda FSGS ve konjenital NS düşünülebilecekken, relapsız izlenen hastalarda MLH ön planda düşünülebilir.

Hastaların steroid tedavisine yanıtlarını relaps ile karşılaştırdığımızda; 220 hastanın 193'ü steroid duyarlıdı ve bunların 78'inde (%35,4) hiç relaps olmamıştı. Toplam 27 hastada steroid direnci mevcuttu, bunların 10 tanesinde sık relaps varken 17 tanesinde herhangi bir zamanda relaps geçirme öyküsü vardı. Bizim sonuçlarımız Bircan ve Övünç'ün sonuçları ile benzer bulundu (89, 93). Burdan çıkarılacak sonuç; steroid tedavisine verilen yanıtın sadece histopatolojik tanı ilgili olmayıp hastaların izlem ve komplikasyonlarını belirleyen en önemli faktör olduğudur.

Çalışmamızda tüm hastalarımıza steroid tedavisi başlanmıştı. Takiplerde relaps ve steroid yanıtına göre diğer ilaçların (siklofosfamid, siklosporin, levamizol, takrolimus, rituximab, MMF, azotioprin) tedaviye eklendiği görüldü. Yapılan bir çalışmada, hastaya verilen steroid tedavisi ne kadar uzun süre devam ederse, remisyon süresinin o kadar uzun olacağı, relaps sıklığının da o kadar az olacağı bildirilmiştir (112). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %52,3'ü sadece steroid, %10,9'u steroid+siklofosfamid, %15'i steroid+siklosporin, %9,5'u steroid+levamizol geri kalan %12,4'ünde bunların çeşitli kombinasyonlarını kullanmıştı. Sadece steroid alan 115 hastadan 79'u relapsız takip edilirken, 37 hasta herhangi bir dönemde relaps yaşadı. Bizim kliniğimizde uyguladığımız ilk tanı steroid tedavi protokolünün 5-6 ay sürmesi, relapsı azaltmak ve diğer ilaçların kullanımını azaltmak açısından literatür ile benzer ve anlamlı bulunmuştur (110-112).

Steroide ek olarak siklofosfamid kullanılan 40 hastamızın takiplerinde; 17'sinde (%42,5) uzun süreli remisyon sağlanırken, 16 hastada (%40) seyrek relaps ve 7 hastada (%17,5) sık relaps görüldü. Gulati ve arkadaşlarının hastalara siklofosfamid verdikleri çalışmasında da 12 (%41) hastada uzun süreli remisyon, 9 (%31) hastada seyrek relaps ve 5 (%17) hastada sık relaps bildirilmektedir (113). Siklofosfamid büyük oranda steroide bağımlı hastalarda kullandığımız ilaç olduğundan; sonuçlarımız literatür ile uyumlu olarak relaps ve sık relaps oranını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir.

Siklosporin başlanan ve yanıt alınan hastalarda, remisyon genellikle tedavinin ilk ayında sağlanır fakat remisyonun devam edebilmesi için siklosporine devam edilmesi gerekir. Tedavi kesildiğinde tekrarlama riski yüksektir. Bununla beraber tedaviye düşük doz prednizolon eklenmesi ile daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir (114). Bizim hastalarımızdan steroid dirençli olan 33 tanesine siklosporin başlandığı ve bunların günde 1 tablet steroid ile kombine aldığı saptandı. Bu hastaların 27 (%81,8) tanesinde remisyon sağlanırken, 6 hastada remisyon sağlanamadığı görüldü. Niaudet ve arkadaşlarının 129 hasta ile yaptıkları çalışmada; hastaların %85'inde remisyon sağlandığı saptanmıştır (115). Bu bulgular steroid dirençli hastalarda ilk seçenek ilacın hala CsA olduğunu göstermesi açısından anlamlı bulunmuştur.

Antihelmintik bir ajan olan levamizolün steroid bağımlı hastalarda, hasta önce steroid ile remisyona sokulduktan sonra 2.5 mg/kg/günde 1 dozda kullanımı önerilmektedir. Bizim çalışmamızda 35 hastaya levamizol başlanmıştı. Hastalarımızın 22'sinde remisyon sağlanırken 13 hastada remisyon sağlanamadığı görüldü. Ek bir bulgu olarak levamizolün özellikle başlangıçta parazitozu ve steroid bağımlılığı olan hastalarda, düşük doz steroid ile birlikte kullanıldığında yan etkilerinin ihmal edilebilecek düzeyde güvenli olduğu görülmüştür (116).

İngiltere Çocuk Nefroloji Birliğinin yaptığı çalışmada; 61 steroid bağımlı hastaya levamizol veya plasebo ilaç verilmiş, hastalar 100 günün üzerinde takip edilmiş ve tüm hastalara başlangıçtan itibaren prednizolon tedavisi verilerek azaltılarak kesilmiştir. Çalışmanın sonunda levamizol verilen 31 hastanın 14'ünün (%45), plasebo verilen 30 hastanın 4'ünün (%13) remisyonda olduğu saptanmıştır (117). Bu çalışmadaki sonuçlar ile bizim çalışmamızdaki oranlar yaklaşık olarak benzer bulunmuştur.

Nefrotik sendromda hastalıktan kaynaklanan veya tedaviler sonucu gelişen çeşitli komplikasyonlar vardır. Bunlar; enfeksiyonlar, tromboemboli, büyüme-gelişme geriliği, osteoporoz ve böbrek yetmezliğidir. Biz hastalarımızın primer tanılar ile gelişen komplikasyonları karşılaştırdığımızda anlamlı fark görmedik. Hastalarımızın takibinde 13 hastada (%6,9) böbrek yetmezliği gelişmiştir. Övünç'ün çalışmasında bu oran %9 iken, Atilla ve arkadaşlarının Samsun'da yaptığı çalışmada %10,4 bulunmuştur (92, 93). Bizim komplikasyon oranlarımızın diğer iki çalışmadan düşük olmasını steroid dirençli olan ve son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi beklenen bazı hastaların kontrollere gelmeyerek takipten çıkması ile açıklanabilir.

Nefrotik sendrom ile ilgili son yıllarda en çok araştırılan konuların başında nefrotik sendrom genetiği gelmektedir. Yapılan çalışmalarda NS ile ilişkili yirminin üstünde gen (NPHS1, NPHS2, LAMB2, PLCE1, WT1, ACTN4, TRPC6, CD2AP) bulunmuştur (82). Steroid dirençli hastalarda genetik analiz yapılması tedavi şeklini tamamen değiştireceği için çok önemlidir. Genetik tetkik gönderebildiğimiz steroid dirençli hastalarımızdan üç tanesinde NPHS1 geni homozigot, bir hastamızda COQ6 geni homozigot saptanırken, iki hastamızda NPHS1 ve COQ6 heterozigot bulundu. Genetiği NPHS1 homozigot gelen üç hastamız takiplerinde böbrek nakli yapılamadan kaybedilmiştir. Diğer üç hastanın ise takiplerine devam edilmektedir. Hastanemizde NS genetiği çalışılmadığı ve hastalarımızın büyük kısmının sosyal güvencesinin yeşil kart olması nedeniyle endikasyon olmasına rağmen tüm hastalarımızdan genetik tetkik çalıştıramadık. Bu yüzden genetik analiz gönderebildiğimiz hasta sayımız az olduğu için sonuçlarımızı diğer çalışmalar ile kıyaslayamadık.

Steroid kullanımı ile nefrotik sendromda mortalite ciddi şekilde azalmıştır. Steroid kullanımından önceki dönemde mortalite %67 iken, 1950 yıllarından itibaren antibiyotiklerin ve steroidlerin tedavide kullanılmaya başlaması ile mortalite %9'a kadar gerilemiştir (14). Yine ISKDC'nin 521 nefrotik sendromlu hastayı kapsayan çalışmasında 10 vaka kaybedilmiş ve mortalite %1.9 olarak saptanmıştır (27). Çalışmamızda 220 hastadan 6 tanesini kaybettik. Mortalitemiz %2,7 olarak saptandı. Bu hastaların 3 tanesi steroid dirençli FSGS tanılı, diğer 3 tanesinde konjenital nefrotik sendrom tanılıydı. Mortalite oranımız ISKDC'nin oranlarıyla benzerdi (27). Yapılan çalışmalarda nefrotik sendromda mortaliteyi esas belirleyen faktörlerin; steroid tedavisine verilen yanıt, histopatolojik tanı ve genetik mutasyonlar olduğu belirlenmiştir (118, 119).

Sonuç olarak primer idiyopatik nefrotik sendromlu çocukları geniş, uygun süreli ve retrospektif olarak değerlendirdiğimiz bu çalışma ile; bölgemizdeki hastaların demografik verilerinin, klinik bulgularının ve seyirlerinin literatür ile benzer olduğunu saptadık. Bu bulgularımız primer INS'un altta yatan genetik yapıya bağlı olarak her çocukta kendi seyrini yaptığını göstermesi açısından da anlamlı bulunmuştur.

Bu bulgularımızın hem bölgesel hem de ulusal çok merkezli çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

SONUÇLAR

Çalışmamızda kliniğimizde 2004-2019 yılları arasında primer idiyopatik nefrotik sendrom tanısı ile izlenen 220 hastanın sosyodemografik yapısını, tanı yaklaşımlarını, klinik verilerinin belirlenmesini ve uygulanan tedavi yöntemleri ile prognoza etkili olan faktörleri değerlendirdik. Çalışmamızdan çıkardığımız sonuçlar:

1. Çalışmamızda erkek/kız oranı 1,65, ortalama tanı yaşı 4,8 yıl idi. Hastalarımızın %90'dan fazlasının nedeni idiyopatikti. Bunun da en sık nedeni MLH idi. Önceden yapılan çalışmalara benzer şekilde bizim sonuçlarımızda da FSGS sıklığı artmış olarak bulunmuştur.
2. Sonuçlarımızda başvuru anında hematüri ve hipertansiyonu olan hastalarda sık relaps, steroid direnci ve son dönem böbrek hastalığına ilerleme oranı yüksek bulunmuştur.
3. Biyopsi yapılan hastalarımızda histopatolojik tanı olarak %49 FSGS, ikinci sıklıkla %25 MLH saptanmıştır.
4. Hastalarımızın çoğunun steroid tedavisine yanıt verdiği saptanmıştır. Bunun yanında yarısında steroid ile birlikte başka ilaç gereksinimi olmuştur. Özellikle steroid bağımlı hastalarda tercih ettiğimiz siklofosfamid ve steroid dirençlilerde tercih ettiğimiz siklosporin, relaps sıklığında azalma ve remisyon sürelerini uzatma açısından anlamlı bulunmuştur.
5. Hastalarımızın %35'i relapsız izlenirken, %10 hastada sık relaps, %54,5 hasta ise takiplerinde herhangi bir zamanda relaps geçirme öyküsü vardı.
6. Başlangıç kliniğinde parazitozu olan ve steroid bağımlılığı gelişen hastalarda, levamizolün düşük doz steroid ile birlikte kullanıldığında hem etkili hem de yan etkilerinin ihmal edilebilecek düzeyde güvenli olduğu görülmüştür.
7. Çalışmamızda hastaların uzun dönem aldıkları steroid tedavilerine bağlı olarak yan etkilerin ortaya çıkabildiği görüldü. Bu yüzden hastaların belli aralıklarla kontrole çağırılması ve tedavi yan etkileri açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.
8. Tedavinin doğru planlanması için gerekli hastalarda genetik testler mutlaka istenmelidir.
9. Çocukluk çağındaki nefrotik sendromun uzun dönem sonuçları ile ilgili bölgesel ya da ulusal farklılıkların ortaya konulması için çok merkezli çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Şirin A. Glomerul Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediatric* 2. 2010. p. 1466-72.
2. Bagga A, Mantan M. et al. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* 2005; 1221-1225.
3. Abeyagunewardena AS. Treatment of steroid nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 763-69.
4. Çalışkan S. Nephrotic syndrome. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008; 4: 67-71.
5. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis (editorial). *Kidney Int* 1978; 13: 159-65.
6. Holt RCL, Webb JA. Management of nephrotic syndrome in childhood. *Current Pediatrics* 2002;12: 551-60.
7. Kher KK. Nephrotic syndrome. In: *Clinical Pediatric Nephrology*, Kher KK Eds. 2nd Edition, Oxon: Informa Healthcare, 2007; p.155-194.
8. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 629-639.
9. Abhay N. Vats Genetics of Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Indian O Pediatr* 2005; 72: 777-783
10. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999; 55: 1885-90.
11. Kher KK. Nephrotic Syndrome. In: Kher KK, Makker SP(eds): *Clinical Pediatric Nephrology*, Singapore: Nc Graw-Hill Inc: 1992; 7: 137-168.
12. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981; 98: 561-70.
13. Avner ED, Harmon WE, et al. *Pediatric Nephrology*. USA, Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 501-664.
14. Valentini RP, Smoyer WE. Nephrotic syndrome. Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (editors). *Clinical Pediatric Nephrology*. 2nd Ed: Informa UK Ltd, 2007: 155-60.

15. Martin AN, Edelmann CM, Berstein J, Barnett H. The nephrotic syndrome. In: pediatric Kidney Disease, Edelman CM Eds. 2 nd Edition, Boston: Little Brown and Company, 1992: 1274-1290.
16. Priya Pais, Ellis D. Avner. Idiopathic Nephrotic Syndrome. In: Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Joseph W. St. Geme III, Nina F. Schor, Richard E. Behrman, editors. Nelson Text Book of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company, 2016: 527-30.
17. Contributed by Dr. William J. Hunter, Professor of Pathology, Creighton University Medical Center, U.S.A [https://www.pathpedia.com/education/eatlas/histopathology/](https://www.pathpedia.com/education/eatlas/histopathology/kidney) kidney 22.10.2018.
18. Bohman SO, Jaremko G, Bohlin AB, Berg U. Foot process fusion and glomerular filtration rate in minimal change nephrotic syndrome. Kidney Int 1984; 25: 696–700.
19. Holmberg C, Tryggvason K, Kestila MK, Jalanko HJ. Glomerular disease. In: Pediatric Nephrology, Avner E, Eds. 5th Edition, New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 501-664, 629-639.
20. Cotran RS, Kumar V, Robbins S. Robbins Pathologic Basis of Disease 5th Ed. Cotran RS, Kumar V, Robbins S, WB Saunders, Philadelphia, The Kidney.1994; 927-89.
21. Hodson EM, Alexander SI, Graf N. Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. In: D.F Geary, F.Schaefer, Comprehensive Pediatric Nephrology, Philadelphia, 2008: 239-44.
22. Cohen JJ, Harrington JT, Kassirer JP, et al. Distinguishing minimal change disease from mesangial disorders. Kidney Int. 1988; 34: 419-34.
23. Licht C, Mengel M. Membranoproliferative Glomerulonephritis. In D.F Geary, F.Schaefer, Comprehensive pediatric nephrology, Philadelphia 2008: 270-89.
24. Ferrario F, Rastaldi MP. Histopathological atlas of renal diseases. Membranoproliferative glomerulonephritis. J Nephrol, 2004; 17: 483–486.
25. Nephrotic syndrome: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Kidney Int. 1978; 13: 159-165.
26. Gbadegesin R. W.E. Smoyer. Nephrotic syndrome. In D.F Geary, F.Schaefer, Comprehensive pediatric nephrology, Philadelphia, 2008; 205-18.

27. ISKDC, International study of kidney disease in children. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity: a report of the International Study of kidney disease in children. *Kidney Int* 1981; 20: 765–771.
28. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. J Pediatr* 1994; 125: 981–986.
29. Boute N et al: NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome, *Nat Genet*, 2000; 24:349-54.
30. Kaysen GA, Gambertoglio J, Felts J, Hutchhinson FN. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients. *Kidney Int*, 1987; 31: 1368-1376.
31. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci E. *Temel Pediatri*, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 898- 901.
32. Gipson DS, Massengill SF at all. Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome. *Pediatrics*. 2009; 124: 747-55.
33. Muls E, Rosseneu M, Daneels R, Schurgers M, Boelaert J. Lipoprotein distribution and composition in the human nephrotic syndrome. *Atherosclerosis*, 1985; 54: 225-237.
34. Thabet MA, Salcedo JR, Chan JC. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1993; 7: 559-566.
35. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int*, 1991; 39: 169-183.
36. Querfeld U. Should hyperlipidemia in children with the nephrotic syndrome be treated? *Pediatr Nephrol*. 1999; 13: 77-84.
37. Salcedo JR, Thabet MA, Latta K, Chan JCM. Nephrosis in childhood. *Pediatr Nephrol*. 1995; 71: 373-385.
38. Niaudet P, Olivia B. Idiopathic nephrotic syndrome in children: Clinical aspects. In: *Pediatric Nephrology*. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). Springer- Verlag Berlin Heidelberg, 2009; .667-702.
39. Niaudet P. Steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, Lipincott Williams and Wilkins, Baltimore. *Pediatr Nephrol* 4th Ed, 1999; 749-764.
40. Chesney R. The changing face of childhood nephrotic syndrome. *Kidney*, 2004; 66: 1294- 1302.

41. Vogt BA, Avner ED. Nephrotic Syndrome. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edition, 2004; p.1753-1757.
42. Priya Pais, Ellis D. Avner. Idiopathic Nephrotic Syndrome. In: Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Joseph W. St. Geme III, Nina F. Schor, Richard E. Behrman, editors. Nelson Text Book of Pediatrics. 20 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company, 2016: 527-535
43. Avner. Pediatric nephrology. Sixth Edition Niaudet P. Steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (editors) Pediatric Nephrology. USA: Lippincott Williams& Wilkins, 2009: 643–667
44. White RH, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. Lancet 1970; 1: 1353-60.
45. Kassirer JP. Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome? Kidney Int; 1983; 24: 561-575.
46. Abbag FI, Qahtani JMA. Extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate in children. Ann Saudi Med 2007; 27: 175-178.
47. Al-Homrany M. The Significance of Extreme Elevation of the Erythrocyte Sedimentation Rate in Hemodialysis Patients. Saudi J Kidney Transpl 2002; 13: 141-50.
48. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? Pediatr Nephrol, 2000; 83: 45-51.
49. Ataş B, Tuncer O, Arslan Ş, Turhan S, Çaksen H, Bayram İ. Altı yıllık perkütan böbrek biyopsi sonuçlarımızın analizi. Tıp Araştırmaları Dergisi, 2005; 3: 19-22.
50. Mark Haas, Shane M. Meehan, Theodore G. Karrison, Benjamin H. Spargo. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: A comparison of renal biopsy findings from 1976–1979 and 1995–1997. Am Jour of Kid Dis, Nov 1997; 621-631.
51. Doucet A, Favre G, Deschenes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1983–1990.
52. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. Kidney Int 1999; 55: 629–634.
53. Çıtak A, Emre S, Sirin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. Pediatr Nephrol 2000; 14: 138–142.

54. Halimi JM, Ribstein J, Du Cailar G, Mimran A. Nephrotic-range proteinuria in patients with renovascular disease. *Am J Med.* 2000; 108: 120.
55. Coleman JE, Watson AR. Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroidresistant nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 174.
56. Alpay H, Yildiz N, Onar A, Temizer H, Ozcay S. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 181-183.
57. Taylor B, Andrews N, Stowe J, Hamidi-Manesh L, Miller E. No increased risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2007; 92: 887–889.
58. Chesney R. The changing face of childhood nephrotic syndrome. *Kidney*, 2004; 66: 1294-1302.
59. Sharples PM, Poulton J, White RH. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1014–1017.
60. Ehrich JC, Brodehl J. Long versus standart prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: *Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr*, 1993; 152: 357-361.
61. Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroidsensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Pediatr*, 1995; 84: 889-893.
62. Avner. Pediatric nephrology. Sixth Edition Niaudet P. Steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (editors) *Pediatric Nephrology*. USA: Lippincott Williams& Wilkins, 2009; 643–667.
63. Saatçi Ü, Beşbaş N (editörler). Primer Nefrotik Sendromda Tedavi Yaklaşımları. Ankara Çocuk Nefrolojisi Derneği, 1990: 62–63.
64. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 17 CD 001533.
65. Kabuki N, Okugawa T, Hayakawa H, Tomizawa S, Kasahara T, Uchiyama M. Influence of age at onset on the outcome of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 467-70.
66. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 303–307.

67. Kemper MJ, Altrogge H, Ludwig K, Timmermann K, Müller-Wiefel DE. Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 772-775.
68. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF. Cylophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 661-665.
69. Grupe WE. Chlorambucil in steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1973; 82: 598-606.
70. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M. Effective and safe treatment with cylosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008; 73: 1167-73.
71. Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 10-14.
72. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2059-65.
73. Westhoff TH, Schmidt S, Zidek W, Beige J, van der Giet M. Tacrolimus in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2006; 65: 393-400.
74. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2207-12.
75. Hingorani SR, Weiss NS, Watkins SL: Predictors of peritonitis in children with nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 678-82.
76. R.Gbadegesin, W.E.Smoyer. Nephrotic syndrome. In D.F Geary, F.Schaefer, *Comprehensive pediatric nephrology*, Philadelphia 2008; 205-18.
77. Pickering LK: Varicella-zoster infections. In Pickering LK, editor: *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2003.
78. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974–1996). *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 74–77.
79. Andrew M, Brooker LA. Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 88–99.
80. Agarwal N, Phadke KD, Garg I, Alexander P. Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. Dec 2003; 18: 1289-92.

81. Zenker M, Machuca E, Antignac C. Genetics of nephrotic syndrome: new insights into molecules acting at the glomerular filtration barrier. *Journal of Molecular Medicine*, 2009; 87: 849-857.
82. Saleem MA. New developments in steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2012; 12: 2239–2240.
83. Roselli S, Gribouval O, Boute N, Sich M, Benessy F, Attie T, et al. Podocin localizes in the kidney to the slit diaphragm area. *Am J Pathol* 2002; 160: 131–139.
84. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL, Moriniere V, Tete MJ, Legendre C, et al. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid resistant NS and low post- transplant recurrence. *Kidney Int* 2004; 66: 571–579.
85. Zenker M, Aigner T, Wendler O, Tralau T, Müntefering H, Fenski R ve diğerleri. Human laminin $\beta 2$ deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Human Molecular Genetics*, 2004; 13: 2625-2632.
86. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259.
87. Srivastava T, Simon SD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1999; 13-18.
88. Mortazavi F, Khiavi YS. Steroid response pattern and outcome of pediatric idiopathic nephrotic syndrome: a single-center experience in northwest Iran. *Therapeutics and Clinical Risk management* 2011; 7: 167-71.
89. Bircan Z, Yılmaz A, Katar S, Vitrinel A, Yıldırım M. Childhood idiopathic nephrotic syndrome in Turkey. *Pediatr İnt* 2002; 44: 608-611.
90. Karagüzel G, Mocan H, Aynacı M, ve ark. Doğu Karadeniz bölgesinde çocukluk çağında nefrotik sendrom. XXXVIII. Milli Pediatri Kongresi, Trabzon, 1994: 31.
91. Peru H, Karagöl C, Elmacı AM, Kara F. Nefrotik Sendromlu 141 olgunun retrospektif analizi. *Selçuk Tıp Dergisi* 2008; 25: 23-30.
92. Van A, İşlek İ, Dağdemir A, Koçak H, Küçükkoduk Ş. Çocukluk çağı nefrotik sendromu: 230 olgunun değerlendirilmesi. *OMÜ Tıp Dergisi* 2001; 18: 71-90.
93. Övünç Hacıhamdioğlu ve ark. Nefrotik sendrom tanılı çocukların uzun dönem sonuçları *Türk Ped Arş* 2015; 50: 37-44.
94. Gheissari A, Attarzadeh H, Sharif H, Pourhossein M, Merrikhi A. Steroid dependent and independent ocular findings in Iranian children with nephrotic syndrome. *Int J Prev Med* 2011; 2: 264-80.

95. Wynn SR, Stickler GB, Burke EC. Long-term prognosis for children with nephrotic syndrome. *Clin Pediatr* 1998; 27: 63-68.
96. Constantinescu AR, Shah HB, Foote Pharm EF, et al. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrom. *Pediatrics* 2000; 105: 492-495.
97. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B. Long-term outcome of idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1525–1532.
98. Safaei A, Maleknejad S. Spectrum of childhood nephrotic syndrome in Iran: a single center study. *Indian J Nephrol* 2009; 19: 87–90.
99. Chang JW, Tsai HL, Wang HH, Yang LY. Clinicopathological features and prognosis of Chinese children with idiopathic nephrotic syndrome between different age groups. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1189–1194.
100. Yavaşcan Ö, Aksu N, Erdoğan H, ve ark. Çocuklarda böbrek biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi: On bir yıllık süre. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2005; 14: 195-201.
101. Ejaz I, Khan HI, Javaid BK, Rasool G, Bhatti MT. Histopathological diagnosis and outcome of paediatric nephrotic syndrome. *JColl Physicians Surg Pak.* 2004; 14: 229-33.
102. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2008; 93: 226-8.
103. Hogg R, Middleton J, Vehaskari VM. Focal segmental glomerulosclerosis--epidemiology aspects in children and adults. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 183-186.
104. Batinic D, Milošević D, Coric M et al. Idiopathic nephrotic syndrome in children: review of 282 Croatian cases. *Clin Nephrol* 2012; 78: 116-21.
105. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2012; 62: 2301-2310.
106. Gulati S, Kher V, Sharma RK, Gupta A. Steroid response pattern in Indian children with nephrotic syndrome. *Acta Pediatr* 1994; 83: 530-540.
107. Kari et al. Pattern of steroid resistant nephrotic syndrome in children living in the Kingdom of Saudi Arabia: A single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009; 20: 854-857.
108. Kim SJ, Bellew CA, Silverstein DM, Aviles DH, Boineau FG, Vehaskari VM. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 68: 1275-81.

109. Jafar T, Prasad N, Agarwal V, Mahdi A, Gupta A, Sharma RK, et al. MDR-1 gene polymorphisms in steroid-responsive versus steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3968–3974.
110. Büscher AK, Kranz B, Büscher R, et al. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2075-84.
111. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin Nephrol* 35 1991: 8-15.
112. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1533-1540.
113. Gulati S, Pokhariyal S, Sharma RK, Elhence R, Kher V, Pandey CM, Gupta A. Pulse cyclophosphamide therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2013-7.
114. Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barratt TM. Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 401-3.
115. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc* 1994; 5: 1049-56.
116. Elmas AT, Tabel Y, Elmas ON. Short- and long-term efficacy of levamisole in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol* 2012 Jul 24.
117. British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1991; 338: 1275.
118. *J Am Soc Nephrol* 28: ccc–ccc,2017. Do [https:// doi.org/ 10.1681/ ASN. 2016101121](https://doi.org/10.1681/ASN.2016101121).
119. Malik Aydin Japanese Society of Nephrology 2019 <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01696-8>.

Ek 1

Sıra No				
Enlil No				
Nefro Dosya No				
Adı				
Soyadı				
Cinsiyeti		K	E	
İlk Bulgu Yaşı (ay/yıl)				
Tanı Yaşı (ay/yıl)				
Takip Süresi (ay)				
Ailede NS		Var	Yok	
Ailede Böbrek Hastalığı		Var	Yok	
Anne-Baba Akrabalığı		Var	Yok	
Öncü ÜSYE Öyküsü		Var	Yok	
Eşlik eden Patoloji		Var	Yok	
Parazitoz Öyküsü		Var	Yok	
Çocukta allerji veya atopi öyküsü		Var	Yok	
Makroskobik Hematüri		Var	Yok	
Mikroskobik Hematüri		Var	Yok	
Ödem		Yaygın ödem	Hayatı tehdit eden ödem	
Hipertansiyon		Var	Yok	
TİT'de proteinüri	+	++	+++	++++
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)				
Toplanmış idrar proteini (mg/m2/saat)				
Serumda hipoproteinemi				
Serumda hipoalbuminemi				
Serumda hiperlipidemi				
C3 Düşüklüğü		Var	Yok	
C4 Düşüklüğü		Var	Yok	
ANA pozitifliği		Var	Yok	
Anti ds DNA pozitifliği		Var	Yok	
IgA		Normal	Düşük	Yüksek
IgM		Normal	Düşük	Yüksek
IgG		Normal	Düşük	Yüksek

Ek 2

BUN (mg/dl) değeri										
Kreatinin (mg/dl) değeri										
eGFR (Schwartz-ml/dk)										
Glomerülonefrit bulguları			Var				Yok			
US bulguları			Normal		Ekojenite artmış			Diğer patolojiler (Adları)		
Primer tanı	MLH	FSGS	Mez PGN	MPGN	MGN	Konj NS	IgM	Hereditör Nefritler	Diğer	
Biyopsi			Var					Yok		
Biyopsi tanısı	MLH	FSGS	Mez PGN	MPGN	MGN	Konj NS	IgM	Hereditör Nefritler	Diğer	
Bx'de glomerül sayısı										
Steroid yanıtı			Var					Yok		
Steroid direnci			Var					Yok		
Steroid bağımlılığı (DÜŞÜK DOZ UZUN SÜRE)			Var					Yok		
Relapsız izlem			Var					Yok		
Relapsing (en az bir kere relaps)			Var					Yok		
Sık relaps (6 aylık izlemde >2, 12 aylık izlemde >4 relaps)			Var					Yok		
Genetik Tanı			Var					Yok		
Tedavi	Steroid	Steroid Siklofosfamid	Steroid Siklosporin	Steroid Levamizol	Steroid Siklofosfamid Levamizol	Steroid Siklofosfamid Siklosporin	Diğer İS			
Remisyon	Herhangi bir tedavi olmadan sürekli remisyonunda			Tek başına steroid ile remisyonunda		Steroid ve diğer ilaçlarla remisyonunda		Remisyonunda değil		
Tedavi de gelişen komplikasyonlar		Enfeksiyonlar		Tromboemboli		KVH	Büyüme gelişme geriliği	Osteoporoz		Akut & Kronik Böbrek Yetmezliği
Takip durumu		Takipden çıktı		Erişkin Nefrolojide takipte					Bizim Takibimizde	
Mortalite		Ex					Sağ			