



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**STERÖİD DİRENÇLİ NEFROTİK SENDROMDA İMMÜNSÜPRESİF
TEDAVİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Mihriban DAĞLAR SÖĞÜTÇÜ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK**

**GAZİANTEP
OCAK-2024**

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

STERÖİD DİRENÇLİ NEFROTİK SENDROMDA İMMÜNSÜPRESİF
TEDAVİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mihriban DAĞLAR SÖĞÜTÇÜ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MİTHAT BÜYÜKÇELİK

GAZİANTEP
OCAK-2024

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZİN ADI

Steroid dirençli nefrotik sendrom hastalarında immünsüpresif tedavilerin
karşılaştırılması

Dr. Mihriban DAĞLAR SÖĞÜTÇÜ

TARİH

31.01.2024

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza)

Prof.Dr.Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)

Prof. Dr. Mehmet KESKİN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)

Prof. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK
2. Prof. Dr. Mehmet KESKİN
3. Doç. Dr.Mehtap AKBALIK KARA

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan, çalışmamın planlama, düzenleme ve düzeltme aşamalarında desteklerini esirgemeyen başta değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK'e, eğitim ve çalışma sürecimizde desteğini esirgemeyen Ana Bilim Dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Mehmet KESKİN'e, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen tüm Çocuk Sağlığı Ana Bilim Dalı hocalarıma, uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığımız zorlukları ve güzellikleri paylaştığımız başta Arş. Gör Dr. Esra ÜRKMEZ KILINÇ'a, Uzm. Dr. Emre KIYMIK'a, Arş. Gör Dr. Osman DEMİRKOL'a, Arş. Gör Dr. Anıl Cem KARAKUŞ'a olmak üzere yandal asistan ağabeylerime- ablalarımıza ve Arş. Gör. Dr. arkadaşlarıma, tez sürecimde desteğini esirgemeyen periton diyaliz hemşiresi Eylem ÖZKINALI'ya, bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili anneme, babama, kıymetli kardeşlerime, yine süreçte desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Mehmet SÖĞÜTÇÜ'YE sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Gaziantep – 2024

Dr. Mihriban DAĞLAR SÖĞÜTÇÜ

II. ÖZET

DAĞLAR SÖĞÜTÇÜ M., Steroid Dirençli Nefrotik Sendromda İmmünsüpresif Tedavilerin Karşılaştırılması, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2024.

Amaç: Bu çalışmada çocukluk çağıının önemli bir nefrolojik hastalığı olan steroid dirençli nefrotik sendrom tedavisi için kullanılan immünsüpresif tedavilerin etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada 2011-2023 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yatırılan ve Çocuk Nefroloji Polikliniğinde izlenen 55 steroide dirençli nefrotik sendromlu olgu retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen çocukların yaş, cins, aile öyküsü, akrabalık, hematüri varlığı, tanı anında albümin düzeyi, arteriyel kan basıncı, kardeşlerde nefrotik sendrom öyküsü, biyopsi tanısı, verilen immünsüpresif tedaviler, immünsüpresif tedavileri alma süreleri, tedaviye cevabı, verilen tedavi altında relaps sayısı ve takip süreleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 48 (12-171) ay iken, % 54,5'inin kız, % 45,5'inin ise erkek olduğu, % 80,0'inde hematüri bulunduğu, % 10,9'unda C3, % 9,1'inde C4 düzeylerinin düşük olduğu, % 16,4'ünde kan basıncı değerlerinin yüksek, % 7,3'ünde ANA pozitifliği bulunduğu saptandı. Hastaların biyopsi sonuçlarının dağılımı; % 40,0'ında FSGS, % 18,2'sinde MPGN, % 20 sinde MLH, % 3,6'sında IgA nefropatisi, % 1,8'inde IgM nefropatisi, % 1,8'inde ise RPGN şeklindeydi. Siklosporin kullanımı diğer ajanlara göre daha çok olduğu ve % 76,3 ünde tedavi cevabı olduğu, relaps sayılarının ise anlamlı şekilde düşük olduğu ($p=0.003$) saptandı (sırasıyla $p=0.019$ ve $p=0.021$). Takrolimus kullanan hastalarda % 63,6 tedavi cevabı olduğu tespit edildi. Aynı zamanda hem siklosporin hem takrolimus tedavisi almış hastaların siklosporin tedavisinden cevap alınan hastaların takrolimus cevabının da alınmış olduğu (% 86,7), siklosporin tedavisinden cevap alınmayan hastaların takrolimus cevabının da alınmamış olduğu (% 85,7) gösterildi. Siklosporin ve takrolimusun tedavi cevaplarının yakın olduğu görüldü. MMF kullanan hastalarda % 44,4 tedavi cevabı olduğu tespit edildi. MMF tedavi cevabı olanlarda sadece mikofenolat mofetil kullanma sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ($p=0.016$), relaps sayıları tedavi cevabı olanlarda düşük düzeylerde olsa da bunun istatistiksel anlamlılığa yansımadağı saptandı ($p=0.786$). Hem Siklosporin hem MMF tedavisi almış hastaların siklosporin tedavisinden cevap alınan hastaların (% 57,1) MMF cevabının da alınmış olduğu, siklosporin tedavisinden cevap alınmayan 2 hastanın tamamında (% 100,0) MMF cevabının da alınmamış olduğu tespit edildi. Siklosporin tedavisinin MMF den daha etkin olduğu görüldü. Rituksimab kullanan hastalarda % 77,7 tedavi cevabı olduğu tespit edildi. Rituksimab için tedavi cevabına göre yapılan karşılaştırmalarda; tedavi cevabı olanlarda sadece rituksimab doz sayılarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p=0.035$). Siklofosfamid kullanan hastaların (% 60) tedavi cevabı olduğu tespit edildi. Tedavisinde azatioprin ve eculizumab kullanılan birer hasta olup istatistiksel olarak herhangi bir çalışma yapılamamıştır.

Sonuç: Çocukluk çağı önemli hastalıklarından biri olan steroid dirençli nefrotik sendromun çoğunluğundan FSGS sorumlu olduğunu, nefritik sendromda daha çok

gördüğümüz hematüri bulgusunun siteroid dirençli nefrotik sendromlu hastalarımızda sık görülen bir bulgu olduğunu bulduk. Tedavi için birçok immünsüpresif ajan kullanılmaktadır. Daha potent olan siklosporin görülse de takrolimusun da başarı oranı benezer olduğunu bulduk, ancak siklosporinin relaps sayısının az olduğunu tespit ettik. Diğer ajanlar olan MMF, rituksimab, siklofosfamid, azatioprin, eculizumab kullanılsa da takrolimus ve siklosporin kadar etkin olmadığını bulduk. Ancak bu ajanları daha net değerlendirebilmek ve etkinliklerini ortaya koyabilmek için çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu ortaya çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: nefrotik sendrom, steroid rezistans nefrotik sendrom, immünsüpresif tedavi.



III. ABSTRACT

DAGLAR SOGUTCU M., Comparison of Immune Suppressive Treatments in Steroid Resistant Nephrotic Syndrome, Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Medical Speciality Thesis, Gaziantep, 2024.

Aim: This study aimed to compare the effects of immunosuppressive treatments used for the treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome, an important nephrological disease of childhood.

Materials and Methods: In this study, 55 cases with steroid-resistant nephrotic syndrome who were hospitalized in the Pediatric Health and Diseases Clinic of Gaziantep University Faculty of Medicine Hospital and followed up in the Pediatric Nephrology Polyclinic between 2011 and 2023 were retrospectively examined. Age, gender, family history, consanguinity, presence of hematuria, albumin level at the time of diagnosis, arterial blood pressure, history of nephrotic syndrome in siblings, biopsy diagnosis, immunosuppressive treatments given, duration of receiving immunosuppressive treatments, response to treatment, number of relapses under the given treatment of the children included in the study. and follow-up times were recorded.

Results: The average age of the patients participating in the study was 48 (12-171) months, 54.5% were girls and 45.5% were boys, 80.0% had hematuria, 10.9% had C3, It was found that 9.1% had low C4 levels, 16.4% had high blood pressure values, and 7.3% had ANA positivity. Distribution of biopsy results of patients; It was FSGS in 40.0% , MPGN in 18.2% , MLH in 20% , IgA nephropathy in 3.6% , IgM nephropathy in 1.8% , and RPGN in 1.8% . It was determined that the use of cyclosporine was higher than other agents, 76.3% responded to the treatment, and the number of relapses was significantly lower ($p = 0.003$) ($p = 0.019$ and $p = 0.021$, respectively). It was determined that 63.6% treatment response occurred in patients using tacrolimus. At the same time, it was shown that patients who received both cyclosporine and tacrolimus treatment had a tacrolimus response (86.7%), while patients who did not respond to cyclosporine treatment did not have a tacrolimus response (85.7%). It was observed that the treatment responses of cyclosporine and tacrolimus were close. It was determined that 44.4% treatment response occurred in patients using MMF. It was determined that only the duration of mycophenolic acid use was statistically significantly higher in those with MMF treatment response ($p=0.016$), and although the number of relapses was lower in those with treatment response, this did not reflect statistical significance ($p=0.786$). It was determined that the patients who received both Cyclosporine and MMF treatment (57.1%) also had an MMF response, while all of the 2 patients (100.0%) who did not respond to cyclosporine treatment did not have an MMF response. Cyclosporine treatment was found to be more effective than MMF. It was determined that 77.7% treatment response occurred in patients using rituximab. In comparisons made according to treatment response for rituximab; It was determined that only the number of rituximab doses was statistically significantly higher in those with treatment response ($p = 0.035$). It was determined that patients using cyclophosphamide (60%) responded to the treatment. Azathioprine and eculizumab were used in the treatment of one patient each, and no statistical studies could be conducted.

Conclusion: We found that FSGS is responsible for the majority of steroid-resistant nephrotic syndrome, one of the important diseases of childhood, and that the

hematuria finding, which we see more in nephritic syndrome, is a common finding in our patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. Many immunosuppressive agents are used for treatment. Although the more potent cyclosporine was seen, we found that tacrolimus had a similar success rate, but we found that the number of relapses of cyclosporine was lower. Although other agents, MMF, rituximab, cyclophosphamide, azathioprine, and eculizumab, were used, we found that they were not as effective as tacrolimus and cyclosporine. However, multicenter prospective studies are required to evaluate these agents more clearly and demonstrate their effectiveness.

Keywords: nephrotic syndrome, steroid-resistant nephrotic syndrome, immunosuppressive treatments



IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	iii
II. ÖZET	iv
III. ABSTRACT	vi
IV. İÇİNDEKİLER.....	viii
V. KISALTMALAR VE SİMGELER.....	ix
VI. ŞEKİLLER.....	x
VII. TABLOLAR	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Nefrotik Sendrom.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyoloji	2
2.1.3. Sınıflandırma	2
2.1.4. Nefrotik Sendromun Patofizyolojisi.....	9
2.1.5. Klinik Bulgular	12
2.1.6. Laboratuar Sonuçları	13
2.1.7. Nefrotik Sendromda Biyopsi Endikasyonları.....	14
2.1.8. Nefrotik Sendromun Tedavisi.....	15
2.1.9. Nefrotik Sendromun Komplikasyonları	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Hasta Seçimi ve Yöntem	25
3.2. İstatiksel Değerlendirme.....	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR.....	51
8. EKLER	

V. KISALTMALAR VE SİMGELER

ABH:	Akut Böbrek Hasarı
ACEİ:	Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri
ADH:	Antidiüretik hormon
AKI:	Akut kidney injury
APSGN:	Akut poststreptokoksik glomerülonefrit
ARB:	Anjiotensin II reseptör blokerleri
CSA.:	Siklosporin
EM:	Elektron mikroskobu
FRNS:	Aralıklı tekrarlayan nefrotik sendrom
FSGS:	Fokalsegmentalglomeruloskleroz
GBM:	Glomerüler bazal membran
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızı
HDL:	Yüksek dansitelil lipoprotein
HTN:	Arteriyel hipertansiyon
IgAN:	IGA nefropati
ISKDC:	Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO:	Kidneydisease: improving global outcomes
KNİ:	Kalsinörin inhibitörleri
LCAT:	Lesitin kolesterol asiltransferaz
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
MGN:	Membranöz glomerülonefrit
MMF:	Mikofenolat mofetil
MPGN:	Membranoproliferatif glomerulonefrit
MezPGN:	Mezengial proliferatif glomerulonefrit
MLH:	Minimal lezyon hastalığı
NS:	Nefrotiksendrom
SDBY:	Son dönem böbrek yetmezliği
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
SSNS:	Steroid duyarlı nefrotik sendrom
SRNS:	Steroid dirençli nefrotik sendrom

VI. ŞEKİLLER

- Şekil 2.1 MPGN’de, glomerüler selülaritenin arttığı odak alanları (büyük oklar), mezenjiyal genişleme (*), kılcal lümenlerin daralması ve glomerüler kılcal duvarların yaygın kalınlaşması (küçük oklar) ile birlikte glomerüler yumağın lobüler görünümünü. 6
- Şekil 2.2. Tip I MPGN elektron mikrografı, glomerüler kılcal duvarın immün birikimler (ok başı) ve mezangial hücre süreçlerinin (ok) araya girmesi nedeniyle belirgin kalınlaşmasını göstermektedir. Işık mikroskobunda çift kontur görünümünü açıklayan mesangial interpozisyonu çevreleyen glomerüler bazal membranın (GBM) iki katmanı vardır. 7
- Şekil 2.3. Yoğun birikim hastalığında (DDD) elektron mikroskobunda, subendotelyal ve intramembranöz materyalin yoğun, şerit benzeri görünümünü (ok) ve hücrelerin çoğalmasına bağlı olarak kılcal lümenin daralmasını (çift ok) göstermektedir. 7
- Şekil 2.4. Tip III MPGN elektron mikroskopisinde glomerüler kılcal duvarda belirgin kalınlaşma (normalin üç katından fazla) ve glomerüler bazal membranda geniş şeffaf alanlar (oklar) ile kompleks bozulma ve lamina densa kalınlığında değişken azalma gösterir. Kılcal lümende kırmızı bir hücre bulunur. 8
- Şekil 2.5. Glomerülerfiltrasyon bariyeri: ince delikli endotel tabakası, glomerüler bazal membran ve podosit olarak bilinen visseralepitel hücre tabakası (27)..... 10

VII. TABLOLAR

Tablo 2.1. NS'un Klinik Sınıflandırması	4
Tablo 2.2. Nefrotik Sendromun histopatolojik Sınıflandırması	5
Tablo 2.3. Steroide yanıt ile ilgili tanımlamalar	19
Tablo 4.1. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler	26
Tablo 4.2. Hastalara ait böbrek biyopsi sonuçlarının dağılımı.....	27
Tablo 4.3. Siklosporin için tedavi cevabı biyopsis sonuçlarına göre	27
Tablo 4.4. Siklosporin tedavi cevabının karşılaştırılması	28
Tablo 4.5. Takrolimus tedavi cevabının karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.6. Mikofenolat mofetil için tedavi cevabı	31
Tablo 4.7. Rituksimab için tedavi cevabı	32
Tablo 4.8.. Siklofosfamid için tedavi cevabı.....	33
Tablo 4.9. Siklosporin ve takrolimus tedavisi almış olan hastaların tedavi cevabı oranlarının karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.10. Siklosporin ve mikofenolat mofetil tedavisi almış olan hastaların tedavi cevabı oranlarının karşılaştırılması	36
Tablo 4.11. Siklosporin ve rituksimab tedavisi almış olan hastaların tedavi cevabı oranlarının karşılaştırılması.....	37

1. GİRİŞ

Nefrotik sendrom (NS) proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperkolesterolemi ile karakterize çocukluk çağında görülen yaygın böbrek hastalıklarından birisidir (1). Daha çok primer bir bozukluk olarak karşımıza çıksa da birçok nedene bağlı olarak sekonder NS'de görülmektedir (2). NS'un % 90 1-10 yaş arasında gördüğümüz idiopatik nefrotik sendromdur (3). İdiopatik NS'un sık görülen tipi de minimal lezyon hastalığıdır (MLH) (1).

NS'da ortaya çıkan karakteristik ve en önemli bulgu proteinüri nedeni ile ortaya çıkan ödemdir. Proteinüri sonucunda ödeme ek olarak vücutta birçok mekanizma aracılığı ile enfeksiyon, kardiyovasküler sorunlar, anemi, tromboemboli ve büyüme-gelişme geriliği gibi sorunlar gelişebilmektedir (1,4).

İdiopatik NS'u olan hastalarda serum komplemanı normaldir hemoglobin ve hematokrit artabilir, trombositoz yaygındır (5).

NS'un en yaygın sebebi MLH olsa da streoid yanıtızsızlık, C3 düşüklüğü, makroskobik hematüri, ciddi hipertansiyon ve glomerülerfiltrasyon hızı (GFR) düşüklüğü, yaş olarak 12 ay altında ve 10 yaş üstünde olmak ve sistemik hastalık varlığı gibi bazı istisnai durumlarda biyopsi yapmak gerekmektedir (6).

İdiopatik NS aynı zamanda steroid cevaplı (SSNS) ve steroid dirençli (SRNS) olarak da sınıflandırılmakta. Steroid dirençli olan hastalar 4-6 hafta verilen steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalardır. Bu grup hastalar için siklofosfamid, siklosporin A, azatioprin, takrolimus, mikofenolat mofetil (MMF) ve rituksimab gibi farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır (7).

Bu çalışmada SRNS hastalarımızı retrospektif değerlendirerek yaş, cins, aile öyküsü, akrabalık, hematüri varlığı, tanı esnasında bakılan albümin düzeyi, arteriyel kan basıncı, kardeşlerde NS öyküsü, biyopsi tanısı, verilen immünsüpresif tedavi türleri, tedavi alma süreleri, toplam takip süreleri, tedaviye cevabı ve verilen tedavi altında relaps sayısını belirlemeyi amaçladık. Edindiğimiz veriler doğrultusunda kliniğimizde takip ettiğimiz SRNS hastalarımızın klinik ve demografik özelliklerini, immünsüpresif tedavilere yanıtları, relaps sayılarını immünsüpresif tedavi cevap oranlarının karşılaştırılması ve bu bilgileri literatür bilgileri ile kıyaslayarak, bu hastalar için en etkili tedavi seçeneklerini bulmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom (NS), proteinin kandan idrara hasarlı glomerüller yoluyla geçmesiyle karakterize, çocukluk çağında görülen yaygın böbrek hastalıklarından bir tanesidir. Klasik olarak NS nefrotik düzeyde proteinüri ($\geq 40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ veya idrar protein/kreatinin oranı $\geq 200 \text{ mg/mL}$ veya idrar ölçüm çubuğunda 3+ protein), hipoalbuminemi ($< 25 \text{ g/L}$), hiperkolesterolemi ve ödem varlığı olarak tanımlanır (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

Çocukluk çağındaki NS insidansı, dünya çapında 100.000 çocuk başına 4,7 (aralığı 1,15-16,9) olarak rapor edilmekte olup, etnik kökene ve coğrafi konuma göre önemli değişiklikler göstermektedir (1,8,9). Avrupa'daki birçok çalışmada, Güney Asyalı çocuklarda NS insidansı Avrupa popülasyonuna göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Amerika çalışmalarından elde edilen tarihsel veriler, Afrika kökenli Amerikalı çocuklarda Avrupa'daki çocuklara göre daha yüksek bir insidans olduğunu göstermektedir (1,10,11). Afrika kökenli Amerikalı çocukların böbrek biyopsisinde fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) görülme olasılığı daha yüksek bulunmuş (% 42-72) ve genel olarak bu çocukların son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleme ihtimali Avrupalı çocuklara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. SRNS'ye sahip olma olasılığı etnik kökene ve coğrafi konuma göre de farklılık göstermektedir. SRNS oranı Avrupalılarda % 20, Afrikalılarda % 16-27, Asyalılarda % 27-54 ve Güney Asyalılarda % 20-39 rapor edilmiştir (1,12).

2.1.2. Etiyoloji

Amerika'da yakın zamanda çocuk ve yetişkinlerde yapılan prospektif, çok merkezli bir çalışmada (NEPTUNE, Nefrotik Sendrom Çalışma Ağı) NS'ların % 27'si MLH, % 32'si FSGS, % 5'i membranöz nefropati (MGN) ve % 27'nin diğer glomerülofropatilerden oluştuğu gösterilmiştir. Patolojinin dağılımı hastanın yaşına göre değişiklik göstermektedir. Yaşı daha küçük çocuklarda daha sık MLH görülürken yetişkinlerde daha yaygın olarak MGN görülmektedir (1,13).

2.1.3. Sınıflandırma

Primer NS, sistemik NS yapabilecek herhangi bir hastalık olmadığı durumlarda görülen NS olarak tanımlanır. Çocukluk çağı NS'lerinin en çok görülen şekli olan idiyoPATİK NS 1-10 yaş arasındaki vakaların yüzde 90'ından fazlasını, 10 yaş sonrasında ise yüzde 50'sini temsil etmektedir (3) (Tablo 2.1). İdiyoPATİK NS ayrıca prognozla ilişkili olarak steroid duyarlılığına göre de sınıflandırılır.

2.1.3.1. Histopatolojik Sınıflandırma

Nefrotik sendromlar klinik ve steroide cevabı dışında histopatoloji bulgulara göre de sınıflandırılabilir (Tablo 2.2).

2.1.3.1.1. Minimal Lezyon Hastalığı

Minimal değişiklik hastalığı (MLH), ödem ve intravasküler hacmin azalmasına yol açan yoğun proteinüri ile nitelendirilen, idiyopatik NS'un önemli bir nedenidir. Erişkinlerde idiyopatik NS hastalarının yaklaşık % 15'ini oluşturur. Genç yaşlarda çok daha yüksek bir yüzdeye ulaşır. Bir yaş üzeri çocuklarda % 70-90'a kadar çıkar. Çocuk yaş grubunda, eğer başvuru tipikse ve hasta uygun dozlarda oral prednizon tedavisine yanıt veriyorsa, böbrek biyopsisi genellikle yapılmaz. Bu nedenle, bu durumda steroide duyarlı NS'nin MLH ile eşanlamlı olduğu düşünülebilir. Hastalığın patolojik özelliği ışık mikroskobu ile gözle görülür değişikliklerin olmaması ve ayaksı çıkıntıların elektron mikroskobik incelemede silinmesidir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte immünolojik düzensizlikler ve podositlerde ortaya çıkan değişikliklerin glomerüler bazal membranın bütünlüğünü bozduğu ve dolayısıyla proteinüriyi belirlemede sinerjik etki oluşturduğu düşünülmektedir. Tedavinin esas dayanağı prednizondur, ancak steroide duyarlı formlar sıklıkla nüksetmektedir ve bu da hastaların bir kısmında ikinci basamak steroid koruyucu immünosupresif tedaviye ihtiyaç duyulmasına sebep olmaktadır. Sonuç değişkendir, ancak steroidlere cevap veren MLH formları genellikle kronik böbrek hasarına yol açmazken, steroidlere cevap vermeyen formlar daha sonra FSGS olarak ortaya çıkarabilmektedir. Ancak hastaların önemli bir kısmında hastalık tekrarlayıcıdır ve uzun süreli immünsüpresyon tedavisi gerektirir, yan etkiler sebebiyle ciddi morbiditeye sahiptirler (4).

Tablo 2.1. NS'un Klinik Sınıflandırması**Primer NS**

İdiyopatik nefrotik sendrom

Minimal değişiklik hastalığı (MLH)

Primer fokalsegmental glomerüloskleroz (FSGS)

Primer membranöz glomerülonefrit (MGN)

Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN)

IgA nefropatisi

C3 glomerülopati

Sekonder NS

Membranöz Glomerülonefrit (MGN)

Sistemik lupus eritematoz

Kronik hepatit B enfeksiyonu

Enfeksiyonlar

Grup A streptokok (poststreptokokal glomerülonefrit)

Enfektif endokardit

Hepatit B veya C

HIV

CMV

Parvovirüs B19

Konjenital sifiliz

Sıtma

Lupus nefriti

Vaskülitler

IgA vaskülit (Henoch-Schönlein purpurası)

ANCA ile ilişkili vaskülit

İlaçlar ve toksinler

Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, Eroin, Lityum, Altın

Maligniteler

Hodgkin hastalığı, Non-hodgkin lenfoma

Diğer nedenler

Orak hücre hastalığı

Hemolitik üremik sendrom

Amiloidoz

Genetik NS nedenleri

Fin tipi konjenital nefrotik sendrom (NPHS1)

Otozomal resesif steroide dirençli nefrotik sendrom (NPHS2)

Diffüz mezangial skleroz (WT1, PLCE1, LAMB2)

Alport sendromu (COL4A5, COL4A4, COL4A3)

Charcot-Marie-Tooth hastalığı (INF2)

Denys-Drash sendromu (WT1)

Fabry hastalığı (GLA)

Frasier sendromu (WT1)

Galloway-Mowat sendromu (WDR73, LAGE3)

Herlitz bağlantsal epidermolizis bülloza (ITGB4, ITGB3)

Mitokondriyal bozukluklar

Nail-patella sendromu (LMX1B)

Pierson sendromu (LAMB2)

Schimkei immün-osseöz displazisi (SMARCA1)

Alfa-1 antitripsin eksikliği (SERPINA1)

Tablo 2.2. Nefrotik Sendromun histopatolojik Sınıflandırması

Minimal değişiklik hastalığı (MLH)
Fokal glomerülosklerozis (FGS)
Fokal segmental glomerülosklerozis (FSGS)
Fokal global glomerülosklerozis (FGGS)
Mezengial proliferasyon (MezPGN)
Pürdiffüz mezengial proliferasyon
Sklerozan glomerülonefrit
Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN)
Tip-I MPGN; Subendotelial depolanma
Tip-II MPGN; İntramembranöz dens depozitler
Tip-III MPGN; Transmembranöz depolanma
Membranöz glomerülonefrit (MGN)
Kronik glomerülonefrit (KGN)

2.1.3.1.2. Fokal Segmental Glomerüloskleroz

Fokal segmental glomerüloskleroz, bazı glomerüllerde (fokal) hücre dışı matrisin birikmesiyle glomerüler kümenin yalnızca bir kısmını (segmental) etkileyen glomerüler kılcal damarların obliterasyonu ile karakterize edilen histolojik bir böbrek hasarı modelidir (14,15). FSGS'nin temel özelliklerinden biri, başlangıçtaki fokal ve segmental matris birikiminin ileri evrelerde yaygın bir glomerüloskleroz formuna dönüşmesiyle birlikte glomerüler skarlaşmanın gelişebilmesidir (15,16).

FSGS, çocuklarda nefrotik sendrom (NS) olaylarının neredeyse % 20'sinden ve yetişkinlerde % 40'ından sorumludur ve yıllık insidansı 100.000 kişi başına 0,2 ila 2,5 arasındadır. Ancak FSGS'nin erkek erişkinlerde ve siyahi bireylerde daha sık görülmesi sebebiyle cinsiyet, coğrafi ve ırksal farklılıklar dikkate alınmalıdır (14,17,18).

2.1.3.1.3. Membranoproliferatif Glomerülonefrit

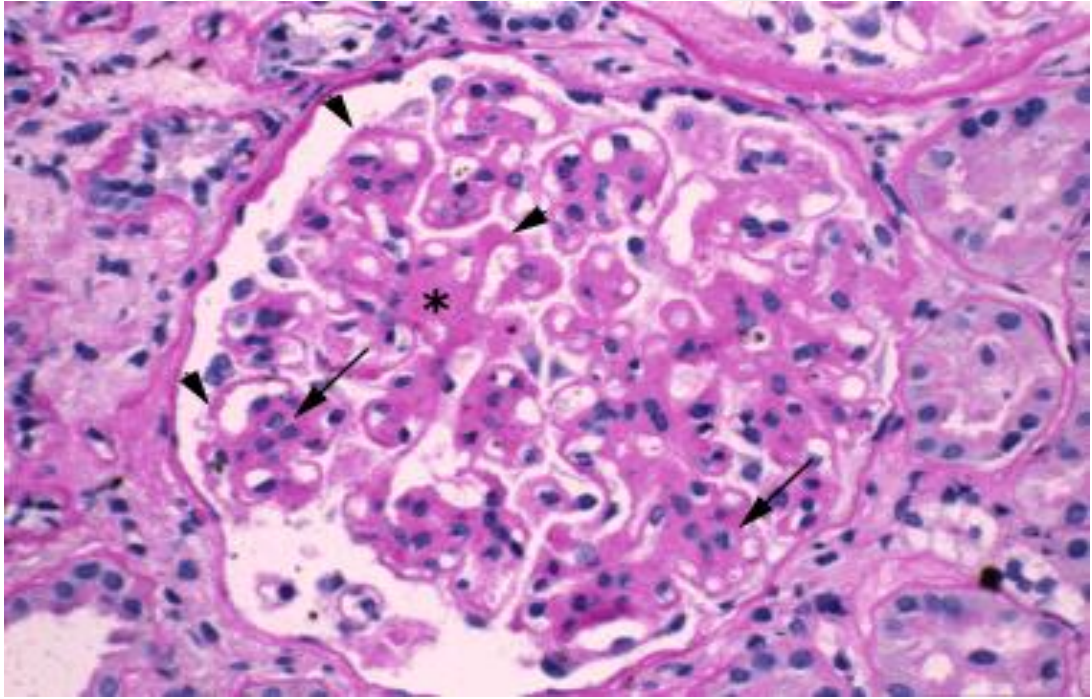
Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), böbrek biyopsisinde hiperselülerite ve glomerüler bazal membranın (GBM) kalınlaşması da dahil olmak üzere karakteristik ışık mikroskopik değişiklikleriyle birlikte glomerüler hasar modelidir. MPGN histolojik bir lezyondur ve spesifik bir hastalık varlığına delalet etmez.

Mezangiyokapiller glomerülonefrit olarak da bilinen MPGN'de, ışık mikroskopunda mezangial hiperselülerite, endokapiller proliferasyon ve glomerüler kılcal damar duvarları boyunca çift kontur oluşumu görülmektedir (Şekil 2.1).

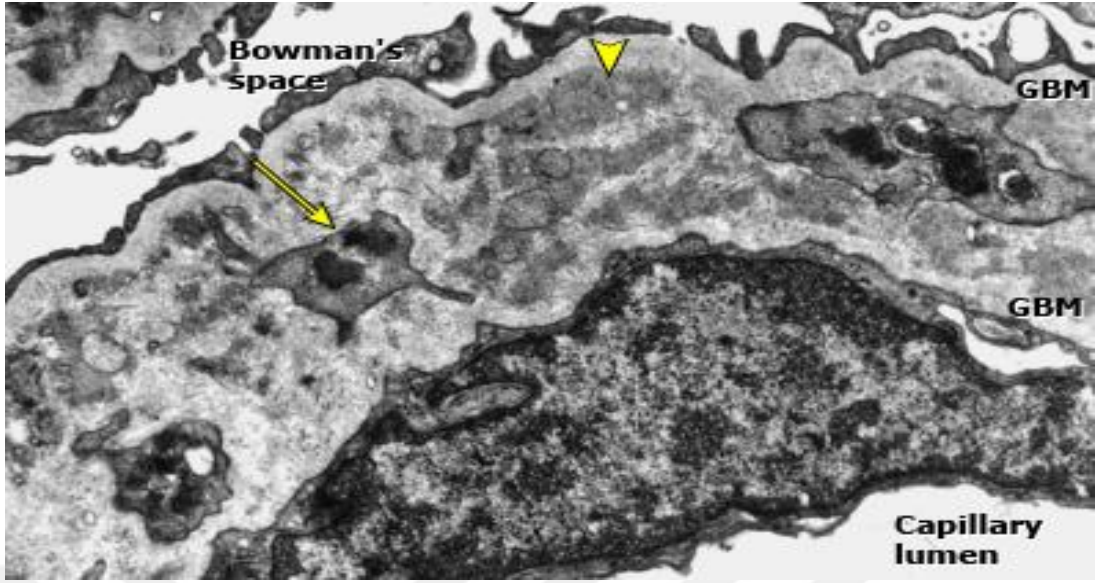
MPGN tip I, lupus nefritinde görülene benzer şekilde, dolaşımdaki immün komplekslerin birikimini yansıttığı düşünülen, mesangium ve subendotelial boşluktaki ayrı immün birikimlerle karakterizedir (Şekil 2.2).

MPGN tip II'de (yoğun depozit hastalığı (DDD)), glomerüllerin, tübüllerin ve Bowman kapsülünün bazal membranları boyunca sürekli, yoğun şerit benzeri birikintiler dikkat çekicidir (Şekil 2.3) (19,20).

MPGN tip III, endotel altı birikintilerin yanı sıra epitelyal altı birikintiler de dışında MPGN tip I'e benzer özellikler taşır. (Şekil 2.4). Elektron mikroskopi bulgularına dayanarak, MPGN tip III ayrıca iki ana varyant olarak sınıflandırılır. Strife ve Anders varyantı ve Burkholder varyantı, farklı elektron yoğun birikim modellerine ve glomerüler bazal membranın (GBM) düzensizliğine sahiptir.



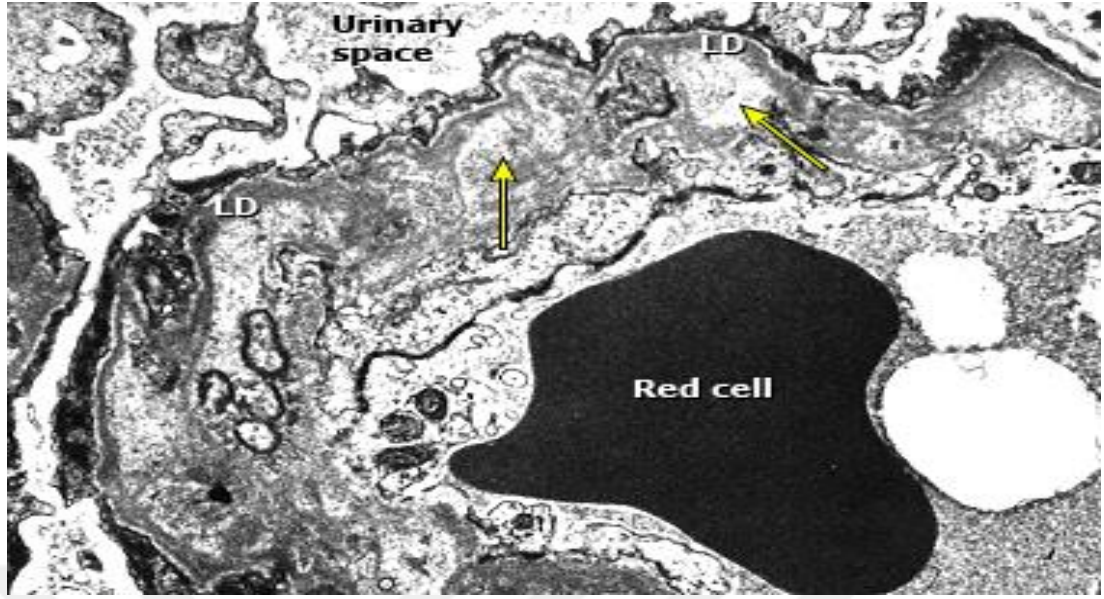
Şekil 2.1. MPGN'de, glomerüler selülaritenin arttığı odak alanları (büyük oklar), mezenjiyal genişleme (*), kılcal lümenlerin daralması ve glomerüler kılcal duvarların yaygın kalınlaşması (küçük oklar) ile birlikte glomerüler yumağın lobüler görünümünü.



Şekil 2.2. Tip I MPGN elektron mikrofrafı, glomerüler kılcal duvarın immün birikimler (ok başı) ve mezangial hücre süreçlerinin (ok) araya girmesi nedeniyle belirgin kalınlaşmasını göstermektedir. Işık mikroskopunda çift kontur görünümünü açıklayan mesangial interpozisyonu çevreleyen glomerüler bazal membranın (GBM) iki katmanı vardır.



Şekil 2.3. Yoğun birikim hastalığında (DDD) elektron mikroskopunda, subendotelial ve intramembranöz materyalin yoğun, şerit benzeri görünümünü (ok) ve hücrelerin çoğalmasına bağlı olarak kılcal lümenin daralmasını (çift ok) göstermektedir.



Şekil 2.4. Tip III MPGN elektron mikroskopisinde glomerüler kılcal duvarda belirgin kalınlaşma (normalin üç katından fazla) ve glomerüler bazal membranda geniş şeffaf alanlar (oklar) ile kompleks bozulma ve lamina densa kalınlığında değişken azalma gösterir. Kılcal lümende kırmızı bir hücre bulunur.

2.1.3.1.4. Membranöz Glomerülonefrit

Membranöz glomerülonefrit (MGN), beyaz erişkinlerdeki nefrotik sendrom vakalarının yaklaşık yüzde 20 ila 30'unu oluşturur (21,22). MGN tüm etnik ve ırksal gruplarda ve tüm cinsiyetlerde görülebilmektedir, ancak birincil MGN, 40 yaş üstü beyaz erkeklerde daha sık görülmektedir. Genç kadınlarda MGN, sistemik lupus eritematozus şüphesi uyandırmalıdır. MGN çocuklarda daha az görülür ve çocuklarda genellikle hepatit B veya daha az yaygın olarak otoimmün veya tiroid hastalığı ile ilişkilidir (22).

MGN, subepitelyal immün kompleks birikimine bağlı olarak glomerüler bazal membranın kalınlaşmasıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Primer MGN'de dolaşımdaki otoantikorlar, glomerüler podositlerin yüzeyindeki endojen antijenlere bağlanarak komplemanı aktive eder ve podosit hasarını indükler. İkincil MGN'de dolaşımdaki antijenlerin (endojen veya eksojen), immün komplekslerin ve hatta monoklonal immünoglobulinlerin glomerüler bazal membranın subepitelyal tarafına "yerleşebileceği" ve immün kompleks oluşumunu başlatabileceği düşünülmektedir (22).

2.1.3.1.5. Mesengial Proliferatif Glomerülonefrit

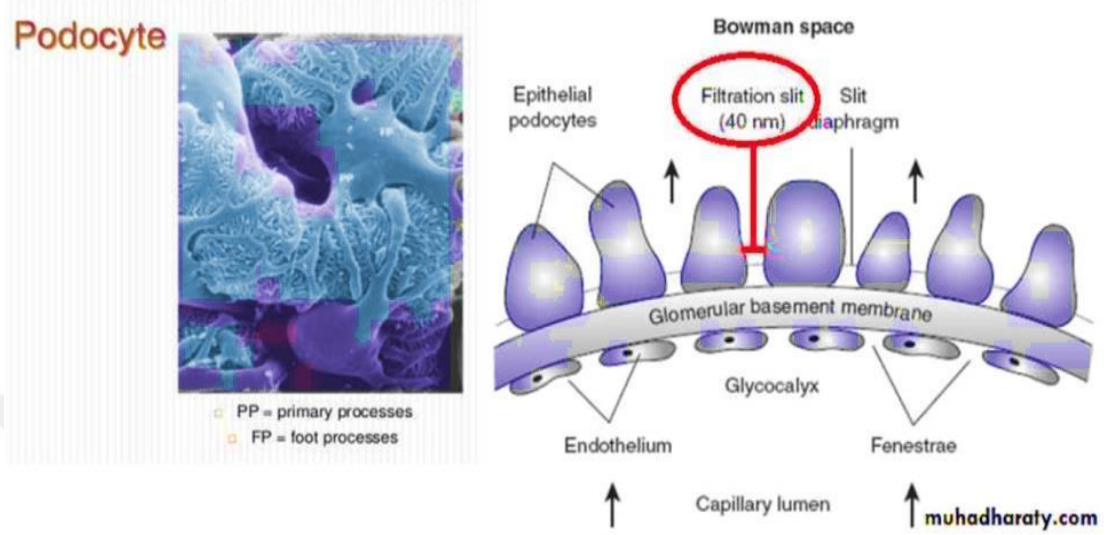
Mezengial proliferatif glomerülonefritte (MesPGN) mezengial hücrelerin yoğunluğunda orta ve belirgin derecede artış (mezengial proliferasyon), lökosit infiltrasyonu (eksudasyon), kapiller lupların obliterasyonu ile birlikte artmış mezengial matriks (skleroz) ve Bowman kapsülünün iç yüzeyinde fibroepiteliyal proliferasyon (kresent ve adezyon) bir arada bulunur. İmmunofloresan mikroskopi sıklıkla negatiftir. Çocuklarda biyopsi kanıtlı MesPGN görülme oranı yaklaşık % 2-5'tir. Bu hastaların % 100'nde mikroskobik hematüri, % 25'ne hipertansiyon eşlik etmektedir. Bu olguların % 70'i steroide dirençlidir (23).

2.1.4. Nefrotik Sendromun Patofizyolojisi

2.1.4.1. Podosit ve Glomerüler Filtrasyon Bariyeri Kusurları

Podositler, böbreğin glomerüler bazal membran filtrasyon mekanizmasını desteklemek ve devam ettirmek için işlev gören oldukça farklılaşmış hücrelerdir. Bu hücreler, glomerüler kılcal damarların etrafını saran birçok ayaksı çıkıntısını olan bir hücre gövdesinden oluşur. Ayaksı çıkıntıları, birlikte glomerüler filtrasyon bariyerini oluşturan, yarık diyafram adı verilen özel hücre-hücre bağlantılarıyla birleşir. Karmaşık bir hücre iskeleti glomerüler membran boyunca farklı moleküler hareketlere yanıt olarak hidrostatik basınçlarda değişikliklere izin vermek için podosit hücre gövdesini ve ayaksı çıkıntıların yapısını destekler (Şekil 2.5). Podosit hücrelerinin bölünme ve yenilenme kabiliyeti sınırlıdır ve bu sebeple yaralanmalara karşı savunmasızdırlar (1,24). Kritik bir kütlenin üzerinde podositlerin yok olması ile birlikte geri dönüşü olmayan glomerüler hasara da yol açabilmektedir. Podositlerin % 20'den fazlısının kalıcı hasar görmesi glomerüloskleroz gelişimine ve ilerleyici böbrek fonksiyonu kaybına neden olabilmektedir (1,25). Podosit yapısındaki ve işlevindeki genetik mutasyonlar, çoğunlukla konjenital veya genetik SRNS olarak meydana gelen böbrek fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Bilinen en eski genetik bozuklukların bazıları, yarık diyafram proteinleri nefrin (NPHS1) ve podosini (NPHS2) kodlayan genleri içeriyordu (1,26). CD2AP ve INF2 dahil olmak üzere podositaktin hücre iskeletini kodlayan genlerdeki mutasyonlar da SRNS fenotipleriyle ilişkilidir. Son olarak, podosit nükleer proteinleri (WT1), glomerüler bazal membran proteinleri (LAMB2) ve mitokondriyal proteinler (COQ2),

glomerülerfiltrasyon fonksiyon bozukluğundan sorumludur ve bu daha ciddi ilerleyici formlara sebep podoisitopatilerdir (1).



Şekil 2.5. Glomerülerfiltrasyon bariyeri: ince delikli endotel tabakası, glomerüler bazal membran ve podoisit olarak bilinen visseralepitel hücre tabakası (27)

2.1.4.2. İmmün Bouzkluk

NS'un tedavisinin temelini kortikosteroidlerle immün baskılama oluşturduğundan, immün düzensizliğin hastalık oluşumunda patojenik bir rol oynadığından şüphelenilir. İmmün düzensizliğe ilişkin bu hipotez, başlangıçta alerjenlere maruziyet sonrasında meydana gelen NS'nin klinik gözlemlerine dayandırılmıştır (28). Ayrıca Hodgkin ve diğer T hücreli lenfomaların NS'u indükleyebileceğine ve kemoterapinin ardından daha sonra NS'un remisyona girebileceğine dair kanıtlar mevcuttur (29). Her ne kadar belirli bir sitokin NS'u tetiklemese de hastalığın meydana gelişinin klinik modelleri, hastalığın patofizyolojisinde T hücresi düzensizliğinin bir rolü olduğunu kesinlikle göstermektedir (1).

2.1.4.3. Sistemik Dolaşım Faktörleri

Dolaşımdaki geçirgenlik faktörleri aynı zamanda NS'un patogenezinde de rol oynayabilir. Bu durum, FSGS ortamında böbrek nakli sonrasında proteinürinin tekrarlaması (30) ve özellikle de transplantasyon sonrası erken dönem plazma değişimi sonrasında FSGS'nin indüklenen remisyonuyla kanıtlanabilir (31). Ayrıca,

FSGS'li hastalardan alınan serum, sıçan böbreklerinde proteinüriyi tetiklemiş ve albümine karşı glomerüler geçirgenliği arttırmıştır (32,33).

2.1.4.4. Minimal Lezyon Hastalığı Patogenezi

MLH'nın altta yatan sebebi belirsizdir. Mevcut kanıtlar, sistemik T hücresi fonksiyon bozukluğunun, glomerüler geçirgenlik faktörünün üretimiyle sonuçlandığını göstermektedir. Bu dolaşımdaki faktör, glomerüler kılcal damar duvarını doğrudan etkileyerek belirgin proteinüri ve ayak çıkıntısının silinmesine neden olmaktadır. MLH'lı hastaların bir alt grubunda, yarık diyafram bileşeni nefrini hedef alan otoantikorlar, hastalığın patogeneze katkıda bulunabilmektedir (4).

2.1.4.5. Fokal Segmental Glomerülosklerozis Patogenezi

FSGS ışık mikroskopisindeki belirtilere göre; klasik, perihiler, sellüler (hücresel), kollapsa giden ve tip varyantı olmak üzere 5 ayrı gruba ayrılmıştır. Klasik varyant glomerüllerin yalnızca bir kısmının (fokal) etkilenmesi ve bu glomerül yumağının bir bölümünde (segmental) skleroz gelişmesi ile nitelendirilir. Perihiler varyantta segmental hasarlı glomerüllerin % 50'sinden fazlasında perihiler hiyalinoz ve skleroz mevcuttur. Mezangial hücrelerde artış yoktur, karakteristik olarak podositlerde hipertrofi ve hiperplazi görülmez. Sellüler (hücresel) grupta sklerotik lezyonlar ile birlikte veya birlikte olmaksızın en az bir glomerül yumağında % 25'ten fazla fokal ve segmental endokapiller hücrelerde artış ile nitelendirilir. Genellikle ayaklı çıkıntılarda ciddi etkilenme mevcuttur ve bu etkilenme proteinüri seviyesi ile ilişkilidir. Kollapsa giden varyant en az bir glomerülde segmental veya global kollaps ve visseral epitelde hipertrofi ve hiperplazi olması ile tanımlanır. Endokapiller hücrelerde artış yoktur. Tubuler atrofi, interstisyumda fibroz, ödem ve inflamasyon şeklinde saptanan belirgin bir tubulointerstisyel hastalık vardır. Kollapsa giden grupta primer olabileceği gibi HIV, parvovirüs B19 enfeksiyonu, interferon alfa ve pamidronat toksisitesi ile de bağlantılı. Bu hasta grubunda proteinüri, serum üre ve kreatinin oranları daha yüksek olma yönelimindedir. Yalnızca steroid tedavisi etkili değildir.

Tip varyantı en az bir glomerülde tubuler polde segmental etkilenimin olması şeklinde ifade edilir. Tip varyantın klinik özelliklerinin çoğunlukla FSGS'den daha çok minimal değişiklik hastalığına benzediği gösterilmiştir. Genellikle NS ile meydana gelmektedir (34,35).

2.1.5. Klinik Bulgular

NS'de ortaya çıkan karakteristik bulgu, periorbital, labial/skrotal ve alt ekstremitelerde şişmesiyle birlikte görülen ödemdir (1,4). Daha ciddi klinik senaryolarda anazarka (yaygın) tarzında ödem gelişebilir ve asit, plevral/perikardiyal efüzyon gibi tablolara neden olabilir. Bu da hipoperfüzyon ve ileustan kaynaklanan karın ağrısına, dispneye ve soğuk ekstremitelere yol açabilir (1).

Karın ağrısının varlığında, NS'un bilinen ve önemli bir sorunu olan spontan bakteriyel peritoniti ekarte etmek için daha ileri araştırmaları yapmak mutlaka gerekir.

Genelde NS'li çocuklar, T hücresi fonksiyon bozukluğu ve idrarda immünoglobulin kaybı sebebiyle peritonit, sepsis ve pnömoni gibi önemli bakteriyel enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadırlar. Enfeksiyon, NS'li çocuklarda morbiditenin ve tarihsel olarak mortalitenin önde gelen nedenidir. (1,36).

Oligüri ve intravasküler hacim azalması da gelişebilir ve bazen NS'nin bir diğer önemli komplikasyonu olan akut böbrek hasarına yol açabilir. Eş zamanlı enfeksiyonlar, nefrotoksik ilaçların kullanımı ve SRNS, özellikle NS'lu olup hastanede yatan hastalarda, ABH gelişme riskini artırır (37).

NS'nin, derin ventrombozu (DVT), serebral sinüs venöz trombozu, pulmoner emboli, renal ven trombozu ve daha nadir olarak arteriyel tromboz gelişme riski taşıyan hiperkoagülapatiye neden olan bir durum olduğu iyi bilinmektedir (38). Hiperkoagülopatinin patofizyolojisi çok faktörlüdür ve dolaşımdaki protrombotik faktörlerde artış (faktör V ve VIII ve fibrinojen), trombosit agregasyonunda işlev bozukluğu, antikoagülan faktörlerin idrarla kaybı (protein C ve S ve antitrombin III) ve intravasküler hacim azalmasını içerir (39).

Hiperlipidemi, nefrotik sendromun yaygın bir sonucudur ve altta yatan birkaç mekanizmanın sonucu olduğu bilinmektedir. Karaciğerde kolesterol, trigliserid ve lipoprotein sentezinin artması, albüminin kan dolaşımında kolesterolü taşıması nedeniyle hipoalbuminemisinin kendisi, normalde LDL'nin VLDL'den olgunlaşmasını kolaylaştıran lipoproteinlipaz aktivitesinin azalması ve HDL'nin normal gelişimini önleyen idrar kayıpları yoluyla kazanılmış lesitin-kolesterolilaçiltransferaz (LCAT) eksikliği NS'da görülen hiperlipidemisinin nedenlerindendir (40).

NS'li çok küçük çocuklarda lipit düşürücü ilaçların kullanımının güvenliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir ve çocukluk çağı NS'sinde uzun vadeli kardiyovasküler sonuçlar şu anda bilinmemektedir ve öncelikle kardiyovasküler olaylara ilişkin bireysel vaka raporlarıyla sınırlıdır (41,42).

2.1.6. Laboratuvar Sonuçları

2.1.6.1. Kan Tetkikleri

MLH'lı çocukların böbrek fonksiyonları genellikle normaldir. Bozulmuş böbrek fonksiyonunun varlığı, MLH teşhisini daha az olası hale getirir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonlarının bozulması MLH olasılığını mutlaka dışlamaz.

MLH'lı çocuklarda intravasküler hacim azalmasına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında orta derecede bozulma olabilir (2,43). Ek olarak, NS tanısıyla hastaneye yatırılan çocuklarda AKI sık görülen bir durumdur (2,3). Bu hasta grubunda AKI için risk faktörleri arasında eş zamanlı enfeksiyon, nefrotoksik ajanlara maruz kalma ve steroide dirençli hastalık yer alır (3,43).

Serum kompleman testi, NS'la ortaya çıkan spesifik bir böbrek veya sistemik bozukluğun tanısında faydalı olabilir. İdiyopatik NS'u olan hastalarda serum komplemanı normaldir (2). Düşük C₃ seviyeleri tipik olarak MPGN ve enfeksiyon sonrası glomerülonefrit hastalarında görülür (2).

NS'lu çocuklarda, özellikle MLH'da, plazma hacmindeki daralmanın bir sonucu olarak hemoglobin ve hematokrit artabilir. Trombositoz sık görülür ve trombosit sayıları mikrolitrede 500.000 ila 1 milyona kadar ulaşabilir. Hemokonsantrasyon ve trombositoz, hiperkoagülopatiyeye ve trombotik komplikasyonlara katkıda bulunabilir. Yüksek beyaz kan hücresi sayımı NS özelliği değildir ve enfeksiyonun varlığına işaret edebilir (2).

Hiperlipidemi, NS'un karakteristik bir özelliğidir. Hiperlipideminin değerlendirilmesi için açlık lipid panelini tercih etmemize rağmen, oruç tutmak çocuklar için zorlayıcı olabileceğinden çocukları genellikle tokluk lipid paneliyle tararız. İlk tarama anormalse, takip açlık lipid paneli ile değerlendirmek gerekir (2).

Antidiüretik hormon (ADH) salınımının hipovolemik uyarılmasından kaynaklanan serbest su atılımının azalması nedeniyle hiponatremi mevcut olabilir. Hiponatremi aynı zamanda hipoalbuminemiye sekonder plazma hacmi daralmasına yanıt olarak sodyum olmayan (Na⁺ olmayan) ve potasyum olmayan (K⁺ olmayan)

ozmollerin oluşmasına da dayandırılmaktadır (2,45). Oligürik hastalarda serum potasyumu yüksek olabilir. Hipoproteineminin bir sonucu olarak serum kalsiyumu düşüktür ancak iyonize kalsiyum genellikle normaldir.

2.1.6.2. İdrar Tetkikleri

MLH'li hastalarda nispeten aktif olmayan bir idrar sedimenti vardır (yani, oval yağ cisimcikleri ve hiyalin silendirler, ancak az sayıda kırmızı hücre ve kırmızı hücre veya diğer hücre silendirler yoktur). Aktif idrar sedimentinin varlığı glomerüler inflamasyonu ve olası nefritik bozukluğu gösterir (2). Çocuklarda normal değerler $4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ ın altı, nefrotik sınır ise $40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ (veya 50 mg/kg/gün) olarak belirtilmiştir. Spot idrar protein/kreatinin oranını (mg/mg) ise normalde 0,2 iken NS'da bu oran 2,0'nin üzerindedir (2).

2.1.7. Nefrotik Sendromda Biyopsi Endikasyonları

Çocukluk çağı NS'un çoğunluğu MLH'dır ve bu nedenle tanısal biyopsi gerekmez. Ancak bazı spesifik durumlarda biyopsi endikasyonu oluşur. Bunlar aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir (6,46,47).

- 1) **Steroide yanıtızsızlık:** $60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ prednizolon tedavisinden 4-8 hafta sonra idrarda protein atılımının devam etmesi steroide cevabın olmadığına kanaat getirilir.
- 2) **C₃ düşüklüğü:** Çoğunlukla MPGN, APGSN ve SLE de C₃ düşüklüğü olduğundan dolayı bu hastalıkların patolojileri biyopsi ile gösterilmelidir.
- 3) **Yaş:** NS tanısı alan 12 ay altı ve 10 yaş üstü çocuklarda MLH olasılığı azaldığından biyopsi yapılmalıdır.
- 4) **Makroskobik hematüri, hipertansiyon ve GFR düşüklüğü:** Bazı MLH olgularında mikroskobik hematüri ve GFR düşüklüğü gözlenmesine rağmen bu oran diğer NS nedeni olan patolojilerle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Bu sebeple kliniğinde makroskobik hematüri, sıvı durumundan bağımsız GFR düşüklüğü olan ve hipertansiyonu bulunan tüm olgularda biyopsi yapılması tavsiye edilmektedir.
- 5) **Sistemik tutulum:** Böbrek dışı tutulum bulguları genellikle sekonder NS sebeplerini ilk planda düşündürdüğü için biyopsi ile tanının doğrulanması gerekmektedir.

2.1.8. Nefrotik Sendromun Tedavisi

2.1.8.1. Semptomatik Tedavi

2.1.8.1.1. Diyet

Ödem artışı tuz kısıtlaması ile azaltılabilir. Çünkü sodyumun böbreklerde tutulması, NS'de ödeme yol açan iki temel mekanizmadan birisidir. Diyetle tuz alımı günde 2 ila 3 mEq/kg'ın altında olacak şekilde sınırlandırılmalıdır. Ödemli bir hastada tuz kısıtlaması tek başına ödemi önemli ölçüde iyileştirmez ancak daha fazla sıvı birikimini azaltabilir (48).

2.1.8.1.2. Aktivite

Tolere edildiği ölçüde fiziksel aktivitenin teşvik edilmesi gerekir. Bu, ödem sıvısının harekete geçmesine yardımcı olur ve venöz tromboz, kas zayıflığı ve osteoporoz olasılığını azaltır (7).

2.1.8.1.3. Diüretik

Ödemin şiddetine ve çocuğun damar içi hacim durumuna göre diüretik kullanılması gerekebilir. Ciddi ödemi olan, normal veya artmış intravasküler hacmi bulunan hastalarda diüretik tedavisinin ödemi azaltmada faydalı etkileri bulunmaktadır (48,49,50). Furosemid bu hastalar için çoğunlukla tercih edilen diüretiktir. Furosemid dışında daha az sıklıkla amilorid ve tiazid grubu diüretikler de kullanılmaktadır.

Hastanın hayati belirtilerinin (örn. taşikardi, hipotansiyon) ve serum elektrolit seviyelerinin yakından izlenmesi gerekir çünkü diüretiklerin devam eden oral kullanımı hipovolemi ve elektrolit bozukluklarına neden olabilmektedir.

NS'lu çocuklarda intravasküler olarak hacim tükenmiş olabilir ve aşırı diürez daha fazla hacim azalmasına yol açabilir. Dolayısıyla muhtemelen akut böbrek yetmezliğini hızlandırabilir ve zaten duyarlı olan bu hasta grubunda tromboz riskini artırabilir (5,48,51). Nadiren diüretikler hipovolemik şokla sonuçlanan ciddi hacim kaybına katkıda bulunabilir (48,52). Ciddi komplikasyon potansiyeli nedeniyle diüretik tedavisi, NS'li çocukların çocuk nefrolojisi uzmanı tarafından karar verilmeli ve denetlenmelidir.

2.1.8.1.4. Hipertansiyon

NS'lu ve inatçı hipertansiyonu olan çocukların kronik böbrek yetmezliğine ilerleme olasılıkları daha yüksektir (48).

NS ve hipertansiyonu olan çocuklar için, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler), potansiyel ilave antiproteinürik faydaları ve böbrek yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlatma yetenekleri nedeniyle tercih edilen antihipertansif ajanlardır. Maksimum antiproteinürik etki dört hafta sonra gözlenir (48,53). Antiproteinürik etki düşük tuzlu diyet ve/veya diüretiklerle artırılabilir (48,54). Hiperkalemi kontrol edilemiyorsa veya plazma kreatinin konsantrasyonu başlangıç değerinin yüzde 30'undan fazla artarsa ACE inhibitörleri ve ARB tedavisi sonlandırılmalıdır.

NS'lu çocuklarda kullanılan diğer antihipertansif ajanlar arasında beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri yer alır.

2.1.8.1.5. Hiperlipidemi

Dislipidemi, dirençli NS'lu çocuklarda yaygındır ve hızlanmış ateroskleroz, miyokard enfarktüsü ve stroke için bir risk faktörüdür ve kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde rol oynayabilir (48,55). NS'un neden olduğu lipid anormallikleri remisyona tersine döner. Sürekli proteinürisi devam eden SRNS ve hiperlipidemisi olan çocuklarda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerine ve kardiyovasküler hastalık için diğer risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak hiperlipidemi tedavisi önerilmektedir (48).

Persistan NS'lu çocuklarda hiperlipidemisinin optimal tedavisi bilinmemektedir (48,56). NS'lu çocuklarda, sınırlı kısa süreli gözlemsel verilere dayanan statin tedavisi, total kolesterol ve LDL kolesterol ile trigliserit düzeylerini azaltmada etkili ve güvenlidir (48,57). Bununla birlikte kontrollü çalışmalar yapılana kadar statinlerin dikkatli kullanılması gerekmektedir (48,57). Hiperlipidemili ve dirençli NS'li hastalarda steroid tedavisi ile birlikte LDL aferezi önerilen yöntemlerdendir (48,58).

2.1.8.1.6. Antiagregan Tedavi

Şiddetli hipoalbuminemisi olan NS'lu hastalar tromboembolik komplikasyon riski altındadırlar. Enfeksiyonu olan hastalarda venöz tromboembolizm riski daha yüksektir (48,59). Önleyici tedbirler arasında immobilizasyondan kaçınma, düzenli ambulasyon, kompresyon çorapları, hipovolemiden kaynaklanan hemokonsantrasyondan kaçınılması, mümkünse santral venöz kateter kullanılmaması ve sepsis veya hipovoleminin erken tedavisi yer alır (48).

Çoğu klinisyen başlangıçta profilaktik antikoagülasyon veya antitrombosit tedavi vermez. Bunun nedeni büyük ölçüde böyle bir yaklaşımın etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için randomize çalışmaların bulunmamasıdır (38,48). Bununla birlikte, bilinen bir ailesel trombofilik yatkınlık veya önceki bir trombotik olay dahil olmak üzere tromboembolik komplikasyonlara ilişkin risk profilinin değerlendirilmesi önemlidir. Bazı merkezlerde, serum albümin konsantrasyonunun 2 g/dL'nin (20 g/L) altında olması gibi ek risk faktörleri olan ergenler (12 yaş üzeri çocuklar) dahil olmak üzere yüksek riskli hastalara profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin verilmektedir (39,48,60).

2.1.8.1.7. Hipotroidi

Tedavilere cevap vermeyen NS'lu hastalarda serbest ve proteine bağlı tiroid hormonlarının idrarla kaybı nedeniyle hipotiroidizm gelişebilmektedir (48,61,62). Levotiroksin, yüksek serum tiroid uyarıcı hormon düzeyleri (10mU/L üzeri) ve düşük tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) ile tanımlanan hipotiroidizmli hastalara önerilmektedir (63).

2.1.8.1.8. Metabolik Kemik Hastalıklarının Önlenmesi

NS'lu hastalarda kemik histolojisindeki anormallikler iki nedenden dolayı ortaya çıkmaktadır. Birinci neden D vitamini bağlayıcı protein kaybıdır. NS'lu çocuklarda, D vitamini bağlayıcı proteinin idrarla kaybı, düşük iyonize kalsiyum ve 25-OH D3 vitamini (25-hidroksikolekalsiferol) konsantrasyonlarıyla sonuçlanabilmektedir (44,48). İkinci neden ise uzun süreli kortikosteroid tedavisinin kemik histolojisinde anormalliklere (64) ve ardından osteoporoza (51) yol açabilmesidir (48,65,66).

Yukarıda açıklanan nedenlere dayanarak, özellikle düşük kalsiyum ve/veya D vitamini konsantrasyonlarının gösterildiği durumlarda, sıklıkla kalsiyum (500 mg/gün) ve D vitamini (2000 ila 4000 ünite) takviyeleri verilmesi yararlı olabilir. Ancak şu anda bu tedavinin etkili olduğunu gösteren hiçbir veri bulunmamaktadır (48).

2.1.8.1.9. Enfeksiyon

NS'lu çocuklarda kapsüllü bakterilerle enfeksiyon (peritonit, pnömoni ve sepsis gibi) gelişme riski artmıştır (41,42,67). En sık görülen patojen Streptococcus pneumoniae olup, bunu Escherichia coli ve Hemophilus Influenza takip etmektedir.

NS, serum immünoglobulin G konsantrasyonlarının azalması, kompleman opsoninlerin azalması, hücresel bağışıklığın azalması ve immünsüpresif tedavinin uygulanması nedeniyle enfeksiyona duyarlılığı artırır.

Şüphelenilen enfeksiyonun ilk tedavisi, enfeksiyon bölgesine ve bu bölgede enfeksiyon yapabilen olası patojenlere dayalı ampirik geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulanmasını içerir (48,68,69). Aşılama, enfeksiyon gelişimini önlemenin temel dayanağıdır. Profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (46,68). Nefrotik sendromlu çocuklara bakteriyel enfeksiyon riskini azaltmak için uygun yaşta standart çocukluk aşıları yapılmalıdır (48).

Ayrıca NS, pnömokok aşısı için ulusal aşı takviminde uygulanan pnömokok aşısına ek olarak 23 pnömokok serotipini içeren PPSV23 aşısının da yapılmasının gerekli olduğu yüksek riskli bir durumdur. Antikor yanıtı körelmiş olsa bile NS'lu çocuklarda ve hatta steroide bağımlı çocuklarda PPSV23 önerilmektedir (48).

NS'lu çocuklar da dahil olmak üzere altı ay ve daha büyük tüm çocuklara yıllık grip aşısı ve 2019 koronavirüs hastalığına (COVID-19) karşı aşı yapılması tavsiye edilmektedir. Bağışıklık sistemi baskılanmış veya bağışıklık sistemini baskılayan tedavi gören NS'lu çocuklara inaktif grip aşısı yapılmalıdır (48).

2.1.8.2. Spesifik Tedavi

NS için birinci basamak tedavi, 1960'larda mortaliteyi çarpıcı biçimde azalttığı (% 3'e kadar) ve NS'li çocukların yaklaşık % 80'inde remisyona neden olduğu keşfedilen oral kortikosteroidlerdir (1) (Tablo 2.3). Kortikosteroidlerin çeşitli mekanizmalarla etkili olduğu düşünülmekle birlikte genel olarak spesifik etkileri halen tam olarak anlaşılamamıştır. Temel etkilerini, anti-inflamatuvar sitokinleri kodlayan genleri indükleyerek ve pro-inflamatuvar sitokinlere yönelik genleri baskılayarak, glukokortikoid reseptörü yoluyla sitokin gen ekspresyonunun düzenlenmesi yoluyla göstermektedirler. Kortikosteroidlerin T hücre fonksiyonunu baskıladığı ve aynı zamanda podosit hücre iskeletini stabilize ettiği bildirilmiştir (1,70).

Başlangıç kortikosteroid tedavisine yönelik güncel Kidney Disease Global Outcome (KDIGO) kılavuzları, 4-6 hafta boyunca günde tek doz oral prednizonun 60 mg/m²/gün (maksimum 60 mg/gün) olmasını önermektedir. Bu günlük tedavi tamalandıktan sonra 40 mg/m²/günaşırı dozla takip edilmesi ve daha sonra doz

azaltılarak tedavinin 2-5 ay sürdürülmesini önermektedir. Toplam tedavi en az 12 hafta süreyle verilmelidir (1,71).

NS'lu çocuklarda uzun süreli kortikosteroid tedavisinin yan etkileri büyüme bozukluğu, katarakt gelişimi ve ciddi kilo alımını içermektedir (1,7,72,73). Ayrıca anksiyete, depresyon ve saldırgan davranışı içeren davranışsal ve psikolojik sonuçlar da yaygındır (1,7,74). Yaşamları boyunca NS'lu çoğu hastanın birden fazla tedaviye ihtiyaç duydukları göz önüne alındığında, sıklıkla nükseden ve steroide bağımlı NS'lu çocuklar bu olumsuz etkiler açısından yüksek risk altındadır.

2.1.8.3. Relaps Tedavisi

İdiopatik NS'lu hastaların yaklaşık % 80 ila % 90'ı ilk yanıtta sonra nüks eder ve bunların % 40 ila % 50'si steroide bağımlı hale gelir (SBNS) ve sık nüksler yaşarlar. Nüksün tedavisi için güncel KDIGO prednizon/prednizolon tek dozu $60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ veya 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) dozunda 3 gün üst üste idrarda protein negatif olana yani remisyona girene kadar verilir. Ardından prednizon/prednizolon 4 haftadan uzun süre 40 mg/m^2 veya $1,5 \text{ mg/kg}$ gün aşırı verilir (maksimum 50 mg/toplam doz) (7,75).

Kortikosteroid bağı anlamlı yan etki görülmeyen sık tekrar eden ve steroide bağımlı NS hastalarında, remisyonun sürdürülmesi için gün aşırı düşük dozda kortikosteroid 6 ay veya daha uzun süre kullanılabilir. Önerilen doz alternatif günlerde günde $0,5 \text{ mg/kg}$ 'dır (7,76,77).

Tablo 2.3. Steroide yanıt ile ilgili tanımlamalar (1,7,78)

Remisyon: 24 saatlik idrarda $4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ altında proteinüri veya 3 gün üst üste spot idrarda negatif ya da eser proteinüri

Steroide yanıt: kortikosteroid tedavisinin ilk 4 haftasında tam remisyon sağlanması

Steroide direnç: 8 haftalık kortikosteroid tedavisinin ardından tam remisyon sağlanamaması

Relaps: Remisyon sonrası 24 saatlik idrarda $40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ üzeri veya 50 mg/kg/gün üzeri proteinüri ya da 3 gün üst üste spot idrarda +++ protein mevcut olması

Sık relaps: İlk relapsın ardından 6 ay içerisinde 2'den relaps veya herhangi bir 12 aylık dönemde 4'den fazla relaps olması

Steroide bağımlılık: kortikosteroid tedavisi esnasında veya tedavinin kesilmesinden sonraki 14 gün içinde art arda iki relaps olması

Erken cevapsızlık: İlk relapsda steroide cevap verilmemesi

Geç cevapsızlık: Daha önce steroide cevap vermesine rağmen sonrasında cevap vermemesi

2.1.8.4 Alternatif Tedaviler

Remisyonun devamını sağlamak için yüksek dozda kortikosteroide ihtiyaç duyan veya steroid yan etkileri olan hastalarda, dikkate alınabilecek diğer ilaçlar arasında kalsinörin inhibitörleri (siklosporin A veya takrolimus), mikofenolat mofetil, levamizol, siklofosfamid ve rituksimab yer alır (7).

Levamizol: T-hücre stimülasyon özelliğine sahip immün stimulan etkili antihelmintik bir ilaçtır. Bazı steroid duyarlı ve bağımlı vakalarda remisyon sağladığı bilinmektedir. SRNS hastalarında ise genel olarak tercih edilmez. KDIGO kılavuzları en az 12 ay boyunca günde 2,5 mg/kg'lık bir doz önermektedir. Çünkü çoğu çocuk levamizol kesildiğinde nüks edebilmektedir. Ayrıca nötropeni, vaskülit, kusma, nöbet gibi yan etkileri olabilmektedir (1,7,79-82).

Siklofosfamid: Siklofosfamid, DNA replikasyonunu inhibe ederek apoptoza yol açmak suretiyle lenfositler üzerinde sitotoksik etkileri olan alkilleyici bir ajandır. Bu nedenle lökopeni, trombositopeni, alopesi, hemorajik sistit ve enfeksiyon riski gibi birçok önemli yan etkilere de sahiptir (1,83). Gonadal disfonksiyon ve infertilite, özellikle erkek çocuklarda, siklofosfamide maruziyet sonrasında önemli sekellerdir ve kümülatif doz aşımı bu yan etkiyi daha da artırır (1,36). Bu ilacın risklerini ve faydalarını dengelemek amacıyla KDIGO, sık tekrarlayan SSNS için (2 mg/kg/gün) 8-12 hafta (maksimum kümülatif doz 168 mg/kg) verilmesini önermektedir (1,71). Ayrıca siklofosfamidin SRNS'ye faydasının olmadığı bilinmektedir (1,85).

Kalsinörin inhibitörleri (KNİ): Siklosporin ve takrolimusun her ikisi de sık tekrarlayan ve steroid bağımlı NS tedavisinde etkilidir (1,85,86). Ancak hiçbir çalışma iki ilacı doğrudan karşılaştıramamıştır. Mevcut kanıtların çoğu siklosporinin etkinliğini göstermiştir; ancak hipertrikoz ve diş eti hiperplazisinin önemli kozmetik yan etkileri nedeniyle takrolimus giderek daha fazla kullanılmaktadır. Her iki ilaç da hipertansiyona, böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilir ve sıklıkla doza bağlı olan diyabet potansiyeline sahiptirler (1,86,87). Kronik nefrotoksisite önemli ve sorunlu bir yan etkidir ve bu nedenle ilaç düzeyi yakından izlenmelidir.

Siklosporin için KDIGO, iki bölünmüş doz halinde 4-5 mg/kg/gün'lük bir başlangıç dozu önermektedir (1,71). En düşük seviyeler (ilaç almadan hemen önceki 0. saat) veya dozdan 2 saat sonraki seviyeler izlenir ve hedef aralık dahilinde

ayarlanır. İlaç düzeyinin 0.saat 60-100 ng/mL, dozdan 2 saat sonra ise 300–700 ng/mL aralığında tutulması önerilmektedir (1,85,89).

Takrolimus için önerilen doz iki bölünmüş doz halinde 0,1 mg/kg/gün ile başlar (1,71) ve optimal çukur seviyeleri 5 ile 8 ng/mL arasında tutulmaya çalışılır (1,88).

İlaç seviyesinin izlenmesine ek olarak, KNİ ilgili en büyük zorluk, birçok hastanın tedavinin kesilmesinden sonra hastalık nüksleri yaşanmasıdır (KNİ bağımlılığı) (1,91,92) ve toplam tedavi süresi tartışmalarıdır. Bazı çalışmalar KNİ tedavisinin nefrotoksisite riski nedeniyle 2 yıla sınırlandırılması gerektiğini öne sürmektedir (1,86). KDIGO tedavinin minimum 12 ay sürdürülmesini önermektedir (1,71). KNİ ve kortikosteroidlerle kombinasyon tedavisi, yalnızca bazı durumlarda yapılmasına rağmen, SRNS'nin remisyonunu sağlamak için kullanılabilir (1,93,95).

Mikofenolat mofetil: Mikofenolat mofetilin (MMF), T ve B lenfositleri ve sitokin gen ekspresyonu üzerinde inhibitör etkileri vardır (1,95). MMF tedavisi hem kalsinörin inhibitörlerinin hem de siklofosfamidin daha önemli yan etkilerini korumak için genellikle sık tekrar eden NS veya SBNS tedavisinde kullanılır. Etkinlik açısından MMF, sık tekrar eden NS'lu hastalarda nüksetmeyi önlemede siklosporinden daha az etkilidir. Ancak KNİ'lerin nefrotoksik yan etkilerinden kaçınılmış olur (1,96,97). KDIGO MMF kesildiğinde birçok çocukta hastalık tekrardan meydana geleceğinden, MMF'nin (başlangıç dozu 1200 mg/m²/gün) en az 12 ay boyunca ikiye bölünmüş dozlar halinde verilmesi önerilmektedir (1,71). Advers etkileri genelde gastrointestinal rahatsızlık (karın ağrısı, ishal, kusma) şeklinde olup, baş ağrısı, ödem, kemik iliği baskılanması, anemi ve gastrointestinal kanama çok sık olmayan görülen yan etkilerdir.

Rituksimab: B hücreleri üzerindeki CD20 antijenine bağlanan monoklonal bir antikor olan Rituksimab, SSNS hastaları için daha yeni bir terapötik ajandır. Çalışmalar sık tekrarlayan NS ve SBNS'de remisyona neden olduğunu göstermiştir; ancak SRNS için aynı derecede etkili olduğunu söylemek zordur (1,98,99).

Rituximab çoğu çocuk tarafından iyi tolere edilse de pulmoner fibrozis, Pneumocystis jiroveci pnömonisi, hepatit B virüsünün reaktivasyonu, multifokal lökoensefalopati, immün aracılı ülseratif kolit ve agranülositoz gibi potansiyel olarak

ciddi yan etkileri vardır (1,100,101). Tedavinin uzun vadeli sonuçları henüz tam olarak belirlenmemiştir. 375 mg/m² dozunda haftada bir 1-4 doz yapılır (1,71).

2.1.9. Nefrotik Sendromun Komplikasyonları

NS'un tıbbi komplikasyonları potansiyel olarak ciddidir. Bunlar iki ana alt gruba ayrılabilir. Bunlardan birincisi nefrotik duruma bağlı akut komplikasyonlar, özellikle enfeksiyonlar ve tromboembolik hastalık, ikincisi ise NS ve tedavisinin uzun vadeli sekelleri, özellikle kemikler, büyüme ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileridir. Bunlar dışında NS'lu çocuklar ve aileleri üzerindeki psikolojik etki ve sosyal etkileri de çok önemli sorunlar oluşturabilmektedir (102,103).

2.1.9.1. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Ciddi enfeksiyonlar, özellikle selülit ve spontan bakteriyel peritonit, nefrotik sendromu komplike hale getirebilir. Peritonit oranı % 2-6'dır ve hala günümüzde % 1,5'lik bir yaşam kaybı riski taşırlar (103). Bakteriyel enfeksiyona duyarlılık birden fazla predispozan faktörle ilişkilidir. Kompleman bağımlı opsonizasyonun bozulması, kapsüllenmiş mikroorganizmaların, özellikle de *Streptococcus pneumoniae*'nin temizlenmesini geciktirir (103,104,106).

NS'u olan hastalar için pnömokok aşılması önerilir. (103,105) Nüksler sırasında penisilin ile profilaktik tedavi önerilmiştir, ancak bu uygulamayı destekleyen çok az veri vardır (103,107). Hastalar ayrıca gram negatif bakteriyel enfeksiyonlara da yatkındır (103,106,108).

İdiyopatik NS'lu birçok çocuk su çiçeğine karşı bağışık olmadığından, su çiçeği maruziyeti ve enfeksiyonu özel dikkat gerektirir. Bağışıklığı baskılayıcı tedaviler alan bağışıklığı olmayan hastalar için varisella zoster immünglobülini ile profilaktik tedavi önerilmektedir (103,106,109). Remisyon sağlandığında, su çiçeği aşısı ile bağışıklama güvenli ve etkili görünmektedir, ancak tam bağışıklığın sağlanması için ek dozlar gerekebilir (103,110,111). Oral asiklovirin eş zamanlı kullanımı kortikosteroid alan hastalarda ciddi su çiçeği enfeksiyonunu da önleyebilir (103,112).

2.1.9.2. Hipovolemi

Hücre dışı sıvı hacmindeki belirgin artışa rağmen, nefrotik sendromlu bazı çocuklar, özellikle MLH olanlar, taşikardi, periferik vazokonstriksiyon, oligüri, azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve plazma renin aldosteronunun yükselmesi gibi

etkin dolaşım hacminde azalma belirtileri gösterebilir veya geliştirebilirler (106,113). Hipovolemi tipik olarak nefrozun erken başlangıcında veya nüksetme sırasında ortaya çıkar. Bu tür çocuklarda diüretik tedavisi, sepsis veya ishal gibi başka bir olay hipotansiyona ve nadiren şoka yol açabilir (106).

2.1.9.3. Tromboembolik Komplikasyonlar

Nefrotik hastalar anlamlı derecede yüksek tromboz riski altındadırlar. Yetişkinlerde komplikasyon oranları %40'a kadar çıkmaktadır (103). Nefrotik çocuklarda tromboz riski görünüşte daha düşük (%1,8-5,0) olmasına rağmen, trombotik olaylar şiddetli olabilir (103,114).

NS'lu çocuklarda tromboembolik komplikasyon riskinin artmasına çeşitli faktörler katkıda bulunur. Hemakonsantrasyonla birlikte hipovolemi, özellikle yaygın ödemi olan hastalarda hareketsizlik, enfeksiyon, santral venöza kateterin varlığı altta yatan olası bir genetik trombofilik eğilim risk faktörleri arasındadır (103,106,115).

Bu anormalliklere ek olarak NS, antitrombin III, serbest protein S ve plazminojen düzeylerinde azalma (idrar kayıplarına bağlı olarak), prokoagülan proteinlerin (fibrinojen ve faktörler V ve VIII) ve trombosit aktivasyonunun artmasının neden olduğu trombositoz ve hemostatik anormallikleri içeren hiperkoagülopati ile ilişkilidir (106).

NS'lu çocuklarda tromboembolik komplikasyonlar, serebral venöz tromboz, pulmoner emboli ve renal ven trombozu gibi ciddi morbidite ile ilişkili olabilir (106).

Hastada tromboembolik olay geçirilmediği veya albümin konsantrasyonu 2 g/dL'den (20 g/L) düşük, fibrinojen düzeyi 6 g/L'den yüksek veya antitrombin III düzeyi normalin yüzde 70'inden az veya yüksek tromboz riski olmadığı sürece profilaktik antikoagülasyon önerilmemektedir (106).

Kalıcı venöz kateterlerden kaçınılmalıdır, ancak kesinlikle gerekliyse profilaktik antikoagülasyon düşünülmelidir. Düşük molekül ağırlıklı heparin bir alternatif ajandır ancak etkili olması için yeterli miktarda antitrombin III substratı gerektirir (103,116). Özellikle trombositoz şiddetliyse antikoagülasyon için aspirin de düşünülebilir.

2.1.9.4. Ödem

Anazarka tarzında ödem olan hastalarda şiddetli skrotal veya vulvar ödem nedeniyle yürüyememe, diyafragma hareketini bozabilecek büyük plevral efüzyonlar

ve/veya masif asit nedeniyle solunum sıkıntısı, doku perfüzyon bozulması, selülit ve büyüme gelişme ile ilgili komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Remisyon sağlanamayan NS'ü olan hastalarda veya steroide bağımlı nefrotik sendromu olan hastalarda uzun süreli steroid tedavisinin bir komplikasyonu olarak büyüme olumsuz etkilenebilir (106).

2.1.9.5.Olası Diğer Komplikasyonlar

NS'lu çocuklarda ortaya çıkabilecek diğer potansiyel komplikasyonlar şunlardır:

- **Dislipidemi:** NS'da hiperlipidemi yaygındır ve yüksek total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile normal veya düşük HDL kolesterol düzeyleriyle karakterizedir. Dislipidemi, kardiyovasküler ve trombotik komplikasyon riskinin artmasına katkıda bulunur (106,116,117).
- **Anemi:** Remisyona girmeyen NS'lu hastalarda idrarla demir, transferrin, eritropoietin, transkobalamin ve/veya bakır gibi metal kayıplarına bağlı olarak anemi gelişebilmektedir (106,118).
- **Endokrin komplikasyonlar:** NS'lu hastalarda toplam T4 ve T3 düzeyleri düşük olabilir, ancak serum serbest T4 ve T3 ile tirotropin (TSH) konsantrasyonları normal olabilir ve sonuç olarak genellikle klinik olarak ötiroiddir (106). Ek olarak serum kalsidiol (25-hidroksivitamin D) ve kalsitriol konsantrasyonları azalabilir (106,119), ancak fizyolojik serum serbest kalsitriol konsantrasyonu normaldir (116,120).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Yöntem

Bu çalışmada 2011-2023 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yatırılan ve Çocuk Nefroloji Polikliniğinde izlenen, NS oluşumuna neden olabilecek genetik ve sistemik herhangi bir hastalığı olmayan 55 SRNS'lu vaka retrospektif olarak incelendi. Bu araştırmanın yapılabilmesi için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Tarih: 26.10.2022 Karar No:2022/377).

NS ödem, masif proteinüri ($40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ üzeri idrarda protein kaybı ve/veya idrar protein/kreatinin oranının 2 mgr/mgr ve üzeri) hipoalbuminemi ve hiperlipideminin birlikte olduğu klinik tablo olarak ifade edilir. Steroide yanıt (remisyon) 4-6 haftalık 2 mg/kg/gün veya $60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ (maksimum 60 mg/gün) prednizolon tedavisinin ardından idrarda protein kaybının düzelmesi ($4 \text{ mg/m}^2/\text{saatin}$ altında idrar protein kaybı ve/veya idrar protein/kreatinin oranının 0.5 mgr/mgr altına düşmesi), hipoalbuminemi ve hiperlipidemi ile birlikte klinik olarak ödemin düzelmesi olarak tanımlandı. 4-6 haftalık tedavi sonunda klinik ve laboratuvar bulgularda düzelme olmaması ise steroide direnç olarak kabul edildi. Bu tanımlamalara göre hasta grubu olarak steroide dirençli olanlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen çocukların yaş, cins, aile öyküsü, akrabalık, hematüri varlığı, tanı esnasında albümin düzeyi, arteriyel kan basıncı, kardeşlerde NS öyküsü, biyopsi tanısı, tedavi yanıtları, immünsüpresif tedavileri alma süreleri, tedaviye cevabı, verilen tedavi altında relaps sayısı, takip süreleri kaydedildi.

3.2. İstatiksel Değerlendirme

Sürekli değişkenler median (min-maks), kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği Testi ile yapılmıştır. Veriler normal dağılıma uymadığından 2 grup arası analizlerde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik veriler arasındaki ilişki Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Testi veya Mc Nemar Testi ile karşılaştırılmıştır. Analizler IBM SPSS versiyon 27.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 48 (12-171) ay iken, % 54,5'inin kız, % 45,5'inin ise erkek olduğu, % 80,0'inde hematüri bulunduğu, % 10,9'unda C₃, % 9,1'inde C₄ düzeylerinin düşük olduğu, % 16,4'ünde kan basıncı değerlerinin yüksek ve % 7,3'ünde ANA pozitifliği bulunduğu saptandı (Tablo 4.1). Hastaların biyopsi sonuçlarına bakıldığında; % 40,0'nın FSGS, % 18,2'sinin MPGN, % 20 sinin MLH, % 3,6'sının IgA nefropatisi, % 1,8'nin IgM nefropatisi, % 1,8'nin ise RPGN tanıları aldıkları belirlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Hastalara ait demografik ve klinik özellikler (n=55)

	Median (min-maks)
Yaş (ay)	48 (12-171)
Takip Süresi (ay)	52 (2-156)
Üre	25 (10-223)
Kreatinin	0,3 (0,01 – 7,6)
Albumin	2,2 (1,1 – 4,7)
	n (%)
Hematüri	
Var	44 (80,0)
Yok	11 (20,0)
C3	
Normal	45 (81,8)
Düşük	6 (10,9)
Bakılmamış	4 (7,3)
C4	
Normal	45 (81,8)
Düşük	5 (9,1)
Bakılmamış	5 (9,1)
Kan basıncı	
Normal	46 (83,6)
Yüksek	9 (16,4)
ANA	
Negatif	41 (74,5)
Pozitif	4 (7,3)
Bakılmamış	10 (18,2)
Anti Ds DNA	
Negatif	43 (78,2)
Bakılmamış	12 (21,8)

Tablo 4.2. Hastalara ait böbrek biyopsi sonuçlarının dağılımı (n=55)

Biyopsi sonucu	n (%)
Yapılmamış	1 (1,8)
MPGN	10 (18,2)
MLH	11 (20,0)
FSGS	22 (40,0)
IgM nefropatisi	1 (1,8)
IgA nefropatisi	2 (3,6)
RPGN	1 (1,8)
Tanısı belirtilmemiş	7 (12,7)

Siklosporin kullanan toplam 55 hastanın 42'sinin (% 76,3) tedaviye cevap verdiği tespit edildi. Siklosporin için tedavi cevabına göre yapılan karşılaştırmalarda; tedaviye cevap verenlerde takip sürelerinin ve siklosporin kullanım sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek (sırasıyla $p=0.018$ ve $p<0.001$), relaps sayılarının ise anlamlı şekilde düşük düzeylerde olduğu ($p=0.003$), yaş, üre, kreatinin ve albümin düzeyleri açısından anlamlı farklar olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Akrabalık öyküsü ve ailesinde NS öyküsü olanlarda ve aile öyküsü bilinmeyenlerde tedavi cevabı oranlarının anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0.019$ ve $p=0.021$). Anti-Ds-DNA negatif olanlarda cevap oranlarını daha yüksek olduğu görüldü. Cinsiyet, hematüri varlığı, C3, C4, ANA, ve patolojik tanı açısından anlamlı farklar tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.3, 4.4).

Tablo 4.3. Siklosporin için tedavi cevabı biyopsis sonuçlarına göre (n=55)

Biyopsi sonucu	Tedavi cevabı yok (n=13) (%)	Tedavi cevabı var (n=42) (%)	p
Yapılmamış	0 (0,0)	1 (100,0)	0.614**
MPGN	3 (30,0)	7 (70,0)	
ML	2 (18,2)	9 (81,8)	
FSGS	5 (22,7)	17 (77,3)	
IgM nefropatisi	0 (0,0)	1 (100,0)	
IgA nefropatisi	1 (50,0)	1 (50,0)	
Tanısı belirtilmemiş	1 (14,3)	6 (8,75)	
RPG	1 (100,0)	0 (0,0)	

$p<0.05$, * Mann Whitney U Testi, ** Ki-kare testi, *** Fisher'in Kesin Testi

Tablo 4.4. Siklosporin tedavi cevabının karşılaştırılması

	Tedavi cevabı yok (n=13) (%)	Tedavi cevabı var n=42) (%)	p
Yaş (ay)	43 (14-150)	49 (12-171)	0.684*
Takip Süresi (ay)	18 (2-120)	56,5 (3-156)	0.018*
Siklosporin kullanım süresi (ay)	6 (1-9)	31 (0-79)	<0.001*
Siklosporin relaps sayısı	5 (2-11)	3 (0-28)	0.003*
Üre (mg/dL)	25 (10-74)	25,5 (11-223)	0.766*
Kreatinin(mg/dL)	0,28 (0,1-0,9)	0,30 (0,01-7,6)	1.000*
Albumin(g/dL)	2,0 (1,5-4,0)	2,2 (1,1-4,7)	0.445*
Cinsiyet			
Erkek	5 (20,0)	20 (80,0)	0.562**
Kız	8 (26,7)	22 (73,3)	
Akrabalık			
Var	2 (25,0)	6 (75,0)	0.019**
Yok	9 (42,9)	12 (57,1)	
Bilinmiyor	2 (7,7)	24 (92,3)	
Aile öyküsü			
Var	0 (0,0)	1 (100,0)	0.021**
Yok	11 (39,3)	17 (60,7)	
Bilinmiyor	2 (7,7)	24 (92,3)	
Hematüri			
Var	11 (25,0)	33 (75,0)	1.000***
Yok	2 (18,2)	9 (81,8)	
C3			
Normal	13 (28,9)	32 (71,1)	0.151**
Düşük	0 (0,0)	6 (100,0)	
Bakılmamış	0 (0,0)	4 (100,0)	
ANA			
Negatif	11 (26,8)	30 (73,2)	0.088**
Pozitif	2 (50,0)	2 (50,0)	
Bakılmamış	0 (0,0)	10 (100,0)	
Anti Ds-DNA			
Negatif	13 (30,2)	30 (69,8)	0.049***
Bakılmamış	0 (0,0)	12 (100,0)	

p<0.05, * Mann Whitney U Testi, ** Ki-kare testi, *** Fisher'in Kesin Testi

Takrolimus kullanan toplam 22 hastanın 14'nün (% 63,6) tedaviye cevap verdiği tespit edildi. Takrolimus için tedavi cevabına göre yapılan karşılaştırmalarda; tedaviye cevvalı olanlarda sadece takrolimus kullanma sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi (p<0.001). Yine yaş, takip süresi, relaps sayısı, üre, kreatinin ve albümin düzeyleri açısından, cinsiyet, akrabalık öyküsü, aile

öyküsü, hematüri varlığı, C3, C4, ANA, Anti Ds-DNA ve patoloji tanı açısından anlamlı farklar tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Takrolimus tedavi cevabının karşılaştırılması

	Tedavi cevabı yok (n=13) (%)	Tedavi cevabı var n=42) (%)	p
Yaş (ay)	45,5 (23-124)	54 (12-156)	0.973*
Takip Süresi (ay)	58 (14-120)	68,5 (35-152)	0.188*
Takrolimus süresi (ay)	6 (2-10)	24 (12-95)	<0.001*
Takrolimus relaps sayısı	5,5 (3-11)	6 (1-25)	0.840*
Üre (mg/dL)	18 (10-64)	26 (16-223)	0.110*
Kreatinin(mg/dL)	0,21 (0,1–0,9)	0,30 (0,2–7,6)	0.212*
Albumin(g/dL)	2,2 (1,8–4,0)	2,1 (1,1–4,6)	0.482*
Cinsiyet			
Erkek	4 (33,3)	8 (66,7)	1.000***
Kız	4 (40,0)	6 (60,0)	
Akrabalık			
Var	0 (0,0)	1 (100,0)	
Yok	6 (60,0)	4 (40,0)	0.102**
Bilinmiyor	2 (18,2)	9 (81,8)	
Aile öyküsü			
Var	6 (54,5)	5 (45,5)	0.183***
Yok	2 (18,2)	9 (81,8)	
Bilinmiyor			
Hematüri			
Var	4 (28,6)	10 (71,4)	0.386***
Yok	4 (50,0)	4 (50,0)	
C3			
Normal	8 (42,1)	11 (57,9)	
Düşük	0 (0,0)	2 (100,0)	0.371**
Bakılmamış	0 (0,0)	1 (100,0)	
C4			
Normal	8 (42,1)	11 (57,9)	
Düşük	0 (0,0)	2 (100,0)	0.371**
Bakılmamış	0 (0,0)	1 (100,0)	
ANA			
Negatif	7 (43,8)	9 (56,3)	
Pozitif	1 (50,0)	1 (50,0)	0.244**
Bakılmamış	0 (0,0)	4 (100,0)	
Anti Ds-DNA			
Negatif	8 (44,4)	10 (55,6)	
Bakılmamış	0 (0,0)	4 (100,0)	0.254***
Biyopsi			
MPGN	1 (33,3)	2 (66,7)	
MLH	2 (28,6)	5 (71,4)	
FSGS	3 (37,5)	5 (62,5)	0.914**
Bilinmeyen	2 (50,0)	2 (50,0)	

$p<0.05$, * Mann Whitney U Testi, ** Ki-kare testi, *** Fisher'in Kesin Testi

MMF kullanan toplam 9 hastanın 4'nün (% 44,4) tedaviye cevap verdiği tespit edildi. MMF için tedavi cevabına göre yapılan karşılaştırmalarda; tedavi cevabı olanlarda sadece MMF kullanma sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ($p=0.016$), relaps sayıları tedavi cevabı olanlarda düşük düzeylerde olsa da bunun istatistiksel anlamlılığa yansımadağı belirlendi ($p=0.786$). Yine yaş, takip süresi, üre, kreatinin ve albümin düzeyleri açısından ve cinsiyet, akrabalık öyküsü, aile öyküsü, hematüri varlığı, C3, C4, ANA, Anti Ds-DNA ve patolojik tanılar açısından anlamlı farklar tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Rituksimab kullanan toplam 9 hastanın 7'nin (% 77,7) tedaviye cevap verdiği tespit edildi. Rituksimab için tedavi cevabına göre yapılan karşılaştırmalarda; tedavi cevabı olanlarda sadece rituksimab doz sayılarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi ($p=0.035$). Yaş, takip süresi, üre, kreatinin ve albümin düzeyleri açısından ve cinsiyet, akrabalık öyküsü, aile öyküsü, hematüri varlığı, C3, C4, TA, ANA, Anti Ds-DNA ve patoloji tanısı açısından anlamlı farklar tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Siklofosfamid kullanan toplam 5 hastanın 3'ünde (% 60,0) tedavi cevabı olduğu tespit edildi. Siklofosfamid için tedavi cevabına göre yapılan karşılaştırmalarda; tedavi cevabı olanlarda yaive doz sayılarının yüksek, takip sürelerinin ise düşük olduğunu, ancak farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Yine üre, kreatinin ve albümin düzeyleri açısından ve cinsiyet, akrabalık öyküsü, aile öyküsü, hematüri varlığı, C3, C4, TA, ANA, Anti Ds-DNA ve patolojik tanı açısından anlamlı farklar tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.6. Mikofenolat Mofetil için tedavi cevabı

	Tedavi cevabı yok (n=5) (%)	Tedavi cevabı var (n=4) (%)	<i>p</i>
Yaş (ay)	54 (37-159)	43,5 (24-72)	0.413*
Takip Süresi (ay)	88 (52-132)	81 (65-120)	0.905*
Mikofenolat Mofetil süresi (ay)	6 (1-8)	9 (8-21)	0.016*
Mikofenolat Mofetil relaps sayısı	4 (1-8)	3 (2-9)	0.786*
Üre (mg/dL)	36 (23-64)	29 (23-69)	0.905*
Kreatinin (mg/dL)	0,50 (0,2–0,8)	0,30(0,3–0,36)	0.730*
Albumin (g/dL)	1,9 (1,5–2,4)	1,9 (1,5–4,0)	0.905*
Cinsiyet			
Erkek	2 (33,3)	4 (66,7)	0.167***
Kız	3 (100,0)	0 (0,0)	
Akrabalık			
Var	0 (0,0)	1 (100,0)	0.455**
Yok	1 (50,0)	1 (50,0)	
Bilinmiyor	4 (66,7)	2 (33,3)	
Aileöyküsü			
Var	1 (100,0)	0 (0,0)	0.487**
Yok	1 (33,3)	2 (66,7)	
Bilinmiyor	3 (60,0)	2 (40,0)	
Hematüri			
Var	5 (71,4)	2 (28,6)	0.167***
Yok	0 (0,0)	2 (100,0)	
C3			
Normal	4 (66,7)	2 (33,3)	0.455**
Düşük	1 (50,0)	1 (50,0)	
Bakılmamış	0 (0,0)	1 (100,0)	
C4			
Normal	4 (66,7)	2(33,3)	0.455**
Düşük	1 (50,0)	1 (50,0)	
Bakılmamış	0 (0,0)	1 (100,0)	
ANA			
Negatif	5 (83,3)	1 (16,7)	0.060**
Pozitif	0 (0,0)	1 (100,0)	
Bakılmamış	0 (0,0)	2 (100,0)	
Anti Ds DNA			
Negatif	5 (71,4)	2 (28,6)	0.167***
Bakılmamış	0 (0,0)	2 (100,0)	
Biyopsi			
MPGN	2 (66,7)	1 (33,3)	0.370**
MLH	1 (50,0)	1 (50,0)	
FSGS	2 (100,0)	0 (0,0)	
IgA nefropatisi	0 (0,0)	1 (100,0)	
Bilinmeyen	0 (0,0)	1 (100,0)	

p<0.05*Mann Whitney U Testi, ** Ki-karetesti, *** Fisher'inKesinTesti

Tablo 4.7. Rituksimab için tedavi cevabı

	Tedavicevabı yok (n=2) (%)	Tedavicevabı var (n=7) (%)	<i>p</i>
Yaş (ay)	72 (36-108)	60 (23-124)	0.889*
Takip Süresi (ay)	57,5 (56-59)	72 (14-132)	0.500*
Rituksimab doz sayısı	1 (1-1)	4 (2-5)	0.035*
Üre (mg/dL)	23,5 (11-36)	19 (10-33)	0.889*
Kreatinin (mg/dL)	0,31 (0,1-0,5)	0,30 (0,2-0,36)	1.000*
Albumin (gr/dL)	1,9 (1,5-2,4)	2,3 (1,7-4,6)	0.500*
Cinsiyet			
Erkek	1 (20,0)	4 (80,0)	1.000***
Kız	1 (25,0)	3 (75,0)	
Akrabalık			
Yok	1 (25,0)	3 (75,0)	1.000***
Bilinmiyor	1 (20,0)	4 (80,0)	
Aileöyküsü			
Yok	1 (25,0)	3 (75,0)	1.000***
Bilinmiyor	1 (20,0)	4 (80,0)	
Hematüri			
Var	1 (33,3)	2 (66,7)	1.000***
Yok	1 (16,7)	5 (83,3)	
C3			
Normal	1 (14,3)	6 (85,7)	0.133**
Düşük	1 (100,0)	0 (0,0)	
Bakılmamış	0 (0,0)	1 (100,0)	
C4			
Normal	1 (14,3)	6 (85,7)	0.133**
Düşük	1 (100,0)	0 (0,0)	
Bakılmamış	0 (0,0)	1 (100,0)	
ANA			
Negatif	2 (33,3)	4 (66,7)	0.526**
Pozitif	0 (0,0)	1 (100,0)	
Bakılmamış	0 (0,0)	2 (100,0)	
Anti Ds DNA			
Negatif	2 (28,6)	5 (71,4)	1.000***
Bakılmamış	0 (0,0)	2 (100,0)	
Biyopsi			
MPGN	1 (100,0)	0 (0,0)	
MLH	0 (0,0)	4 (100,0)	0,162**
FSGS	0 (0,0)	1 (100,0)	
Bilinmeyen	1 (33,3)	2 (66,7)	

p<0.05, * Mann Whitney U Testi, ** Ki-karetesti, *** Fisher'in Kesin Testi

Tablo 4.8.. Siklofosfamid için tedavi cevabı

	Tedavi cevabı yok (n=2) (%)	Tedavi cevabı var (n=3) (%)	<i>p</i>
Yaş (ay)	46 (32-60)	108 (72-108)	0.200*
Takip Süresi (ay)	114 (72-156)	65 (59-104)	0.400*
Siklofosfamid doz sayısı	1,5 (1-2)	6 (3-6)	0.076*
Üre (mg/dL)	24,5 (23-26)	36 (30-69)	0.200*
Kreatinin(mg/dL)	0,27 (0,2–0,3)	0,50 (0,3–0,5)	0.200*
Albumin(gr/dL)	3,5 (2,3–4,6)	2,1 (1,5–4,7)	0.800*
Cinsiyet			
Erkek	1 (50,0)	1 (50,0)	1.000***
Kız	1 (33,3)	2 (66,7)	
Akrabalık			
Yok	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Bilinmiyor	2 (40,0)	3 (60,0)	
Aileöyküsü			
Yok	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Bilinmiyor	2 (40,0)	3 (60,0)	
Hematüri			
Var	1 (25,0)	3 (75,0)	0.400***
Yok	1 (100,0)	0 (0,0)	
Kompleman 3			
Düşük	0 (0,0)	3 (100,0)	0.100***
Bakılmamış	2 (100,0)	0 (0,0)	
Kompleman 4			
Düşük	0 (0,0)	3 (100,0)	0.100***
Bakılmamış	2 (100,0)	0 (0,0)	
Anti nükleer antikor			
Negatif	1 (25,0)	3 (75,0)	0.400***
Bakılmamış	1 (100,0)	0 (0,0)	
Anti Ds-DNA			
Negatif	1 (25,0)	3 (75,0)	0.400***
Bakılmamış	1 (100,0)	0 (0,0)	
Biyopsi			
MPGN	0 (0,0)	3 (100,0)	0.082**
FSGS	1 (100,0)	0 (0,0)	
Bilinmeyen	1 (100,0)	0 (0,0)	

p<0.05,* Mann Whitney U Testi, ** Ki-karetesti, *** Fisher'in Kesin Testi

Tedavisinde azatioprin kullanılmış olan 1 hastada tedavi cevabının alındığı, bu hastanın 72 aylık bir erkek çocuk olduğu, takip süresinin 65 ay, Azatioprin süresinin 11 ay, relaps sayısının 7, aile öyküsü ve akrabalık durumunun bilinmediği, hematürisinin bulunduğu, C3 ve C4 seviyelerinin düşük olduğu, kan basıncı yüksek, ANA ve Anti Ds-DNA negatif olduğu ve patoloji sonucunun MPGN olduğu saptanmıştır.

Tedavisinde eculizumab kullanılmış olan 1 hastada tedavi cevabının alınmadığı, bu hastanın 108 aylık bir kız olduğu, takip süresinin 59 ay, eculizumab dozunun 17 olduğu, aile öyküsü ve akrabalık durumunun bilinmediği, hematürisinin bulunduğu, C3 ve C4 seviyelerinin düşük olduğu, kan basıncının normal, ANA ve Anti Ds-DNA negatif olduğu ve patoloji sonucunun MPGN olduğu saptanmıştır.

Hem siklosporin hem takrolimus tedavisi almış 22 hastanın tedavi cevapları karşılaştırıldığında; siklosporin tedavisinden cevap alınan 15 hastanın 13'ünde (% 86,7) takrolimus cevabının da alınmış olduğu, siklosporin tedavisinden cevap alınamayan 7 hastadan 6'sında (% 85,7) takrolimus cevabının da alınmamış olduğu, siklosporin tedavi cevabı bulunmayan 1 hastada (% 14,3) takrolimus cevabının bulunduğu, siklosporin tedavi cevabı bulunan 15 hastadan 2 tanesinde ise (% 13,3) takrolimus cevabının bulunmadığı belirlenmiştir (Tablo 4.9).

Hem siklosporin hem MMF tedavisi almış 9 hastanın tedavi cevapları karşılaştırıldığında; siklosporin tedavisinden cevap alınan 7 hastanın 4'ünde (% 57,1) MMF cevabının da alınmış olduğu, siklosporin tedavisinden cevap alınmayan 2 hastanın tamamında (% 100,0) MMF cevabının da alınmamış olduğu, siklosporin tedavi cevabı bulunan 7 hastadan 3 tanesinde ise (% 42,9) MMF cevabının bulunmadığı belirlenmiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.9. Siklosporin ve takrolimus tedavisi almış olan hastaların tedavi cevabı oranlarının karşılaştırılması

		Siklosporin		Toplam	p
Takrolimus		Tedavi cevabı yok	Tedavi cevabı var		
	n	6	2	8	
Tedavi cevabı yok	Satır %	(% 75,0)	(% 25,0)	(% 100,0)	
	Sütun %	(% 85,7)	(% 13,3)	(% 36,4)	
Tedavi cevabı var	n	1	13	14	
	Satır %	(% 7,1)	(% 92,9)	(% 100,0)	1.000*
	Sütun %	(% 14,3)	(% 86,7)	(% 63,6)	
Toplam	n	7	15	22	
	Satır %	(% 31,8)	(% 68,2)	(% 100,0)	
	Sütun %	(% 100,0)	(% 100,0)	(% 100,0)	

p<0.05,* McNemar Testi

Hem siklosporin hem rituksimab tedavisi almış 9 hastanın tedavi cevapları karşılaştırıldığında; siklosporin tedavisinden cevap alınan 7 hastanın 5'inde (% 71,4) rituksimab cevabının da alınmış olduğu, siklosporin tedavisinden cevap alınmayan 2 hastanın tamamında (% 100,0) rituksimab cevabının alınmış olduğu, siklosporin tedavi cevabı bulunan 7 hastadan 2 tanesinde ise (% 28,6) rituksimab cevabının bulunmadığı belirlenmiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.10. Siklosporin ve mikofenolat mofetil tedavisi almış olan hastaların tedavi cevabı oranlarının karşılaştırılması

		Siklosporin		Toplam	p
		Tedavi cevabı yok	Tedavi cevabı var		
Mikofenolat mofetil	n	2	3	5	
Tedavi cevabı yok	Satır %	(% 40,0)	(% 60,0)	(% 100,0)	
	Sütun %	(% 100,0)	(% 42,9)	(% 55,6)	
	n	0	4	4	
Tedavi cevabı var	Satır %	(% 0,0)	(% 100,0)	(% 100,0)	0.250*
	Sütun %	(% 0,0)	(% 57,1)	(% 44,4)	
	n	2	7	9	
Toplam	Satır %	(% 22,2)	(% 68,2)	(% 100,0)	
	Sütun %	(% 100,0)	(% 100,0)	(% 100,0)	

p<0.05,* McNemar Testi

Tablo 4.11. Siklosporin ve rituksimab tedavisi almış olan hastaların tedavi cevabı oranlarının karşılaştırılması

		Siklosporin		Toplam	p
Ritüksimab		Tedavi cevabı yok	Tedavi cevabı var		
	n	0	2	2	
Tedavi cevabı yok	Satır %	(% 0,0)	(% 100,0)	(% 100,0)	
	Sütun %	(% 0,0)	(% 28,6)	(% 22,2)	
	n	2	5	7	
Tedavi cevabı var	Satır %	(% 40,0)	(% 71,4)	(% 100,0)	1.000*
	Sütun %	(% 100,0)	(% 71,4)	(% 77,8)	
	n	2	7	9	
Toplam	Satır %	(% 22,2)	(% 77,8)	(% 100,0)	
	Sütun %	(% 100,0)	(% 100,0)	(% 100,0)	

p<0.05, * McNemar Testi

5. TARTIŞMA

NS, proteinin hasarlı glomerüllerden idrara geçmesi sonucunda hipoalbüminemi, proteinüri, hiperlipidemi ve ödem ile karakterize olan bir hastalıktır. Çocukluk çağıının yaygın bir pediatrik nefroloji hastalığıdır (1).

NS etiyojisine göre primer ve sekonder NS olarak ikiye ayrıldığı gibi tedavi cevabına göre de steroid yanıtı ve steroid dirençli olarak da ikiye ayrılır. NS nedenleri sırasıyla % 27 MLH, % 32 FSGS, % 15 MGN ve diğer % 27 diğer glomerulopatilerdir. Küçük çocuklarda daha sık MLH görülürken yetişkinlerde daha yaygın olarak MGN görülmektedir (1,13).

İdiyopatik NS 1 ila 10 yaş arasındaki vakaların yüzde 90'ından fazlasının, 10 yaş sonrasında ise yüzde 50'sinin nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Küçük çocuklarda, özellikle altı yaş altı çocuklarda daha sık görülmektedir. Erkeklerin kızlara oranının 2'ye 1 olduğu bildirilmektedir (2). Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 48 (12-171) ay iken, % 54,5'inin kız, % 45,5'inin ise erkek olduğu görülmüş olup yaş ortalaması literatür ile paralellik göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda kız erkek oranı yakın olmakla birlikte kız cinsiyetin ağırlıkta olduğu görülmüştür. Çalışmamız sade steroid dirençli hastalarda yapıldığı ve duyarlı hastalar katılmadığı için kız erkek cinsiyet oranları tam ortaya konamamıştır.

İdiyopatik NS makroskobik hematüri nadirdir, ancak vakaların yüzde 20'sinde mikroskobik hematüri görülür (2). J. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SRNS hastaların % 23 oranında mikroskobik hematüri olduğunu göstermiştir (121). Çalışmamızda bizim hastalarımızın % 80 ininde hematüri olduğunu fark ettik ve literatürden farklı olarak hastalarımızın çoğunluğunda hematüri olduğu gösterilmiştir. Hematüri genellikle nefritik sendrom hastalarında görülen temel bulgulardandır (122). Ancak SRNS hastalarının da çoğunluğunda görülebilen bulgulardan biri olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hematüri idiyopatik NS hastalarında steroid tedavisine direnç olabileceğine dair belirteçlerden birisi olarak dikkate alınması gereken bulgulardan bir tanesi gibi görünmektedir. Bunu doğrulamak için SSNS olan hastaların da dahil edildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Serum komplemanları genel olarak normal olmakla birlikte düşük C3 seviyesi MPGN ve APSGN de daha sık görülmektedir. Bizim hastalarımızın da tanı anında % 10,9 C3 düşüklüğü mevcuttur ve bunların çoğunluğu MPGN tanılı hastalar olup literatür ile paralellik göstermektedir. Bu nedenle tanı anında bakmak patoloji hakkında bize ipuçları verebilecektir.

Çocuklarda NS, Amerikan Kalp Birliği tarafından Kademe II (orta) kardiyovasküler risk faktörü olarak sınıflandırılmıştır. Arteriyel hipertansiyonla SSNS ve steroide dirençli nefrotik sendromu (SRNS) olan çocukları tedavi eden klinisyenler tarafından sıklıkla karşılaşılmaktadır. Her ne kadar SSNS'de hipertansiyon prevalansı SRNS'ye göre daha az belgelenmiş olsada, son araştırmalar her ikisinde de yüksek prevalansı bildirmiştir. Çalışmalar, NS'li farklı hasta popülasyonlarında hipertansiyon prevalansının % 8 ile % 59,1 arasında değiştiğini tahmin etmektedir. NS'da görülen hipertansiyonun etiyolojisi çok faktörlüdür. Hem renal hem de renal olmayan içsel ve dışsal/çevresel faktörlerle ilişkilidir. Sıvı değişimleri ve ilaç yan etkileri gibi katkıda bulunan bazı faktörlerin kan basıncında akut ve epizodik yükselmelere neden olduğu bilinmektedir. Diğerleri ise renal fibrozis, azalmış GFR ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesi dahil olmak üzere kronik ve daha uzun süreli hipertansiyon ile ilişkilidir. Çocuklarda yapılan çalışmalar, hipertansiyonun sol ventrikül hipertrofisi, bilişsel bozukluk ve kronik böbrek hastalığının daha hızlı ilerlemesi gibi hedef organ hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Mitsnefes ve ark. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study kayıtlı 3.834 çocuktan oluşan bir kohortta hipertansiyon (sistolik veya diastolik hipertansiyon cinsiyet, yaş ve boy için 95. yüzdilik dilimden fazla olması olarak tanımlanır) prevalansının %48 olduğunu bildirmiştir. Glomerülonefrit/FSGS'li 546 çocuktan oluşan bir alt grupta prevalans % 7,5 olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyonlu çocukların, kan basıncı normal olan çocuklara kıyasla SDBY'ne (diyaliz veya başlangıç eGFR'sinden 10 ml/dak/1,73 m²'ye düşüş) ulaşma olasılıkları daha yüksekti (123). Bizim çalışmamızda hastaların %16,4'ünde tanı anında kan basıncı değerlerinin yüksek olduğunu saptadık. Bu bulgumuz literatür ile paralellik göstermektedir. Bu nedenle tanı anında hastaların kan basıncı mutlaka ölçülmeli kan basıncı (sistolik/diyastolik) 95 persentilin üzerinde olan hastalara uygun medikal tedavi başlanmalıdır.

Uluslararası Çocuklarda Böbrek Hastalığı Çalışması'nın (ISKDC) bir raporuna göre, steroidlere yanıt vermeyen çocukların % 47,5'inde biyopsi sonuçlarının FSGS olduğu gösterilmiştir (124). Histolojik olarak FSGS, glomerüllerin bir alt kümesinin birkaç kılcak segmentinde skleroz ve podosit ayak çıkıntısının silinmesiyle ayırt edilir. J. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada biyopsi yapılan SRNS hastalarının patoloji sonuçları % 83 FSGS olarak raporlandığı gösterilmiştir (121). Bizim hastalarımızın da biyopsi sonuçlarına bakıldığında; % 40'ında FSGS olduğu görülmektedir bu sonuç da literatürdeki bilgiler ve çalışmalar ile benzerlik göstermiş olup SRNS hastalarının patoloji sonuçlarının ön planda FSGS olabileceğini düşündürmektedir.

Kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin ve takrolimus SRNS tedavisinde ikinci basamak tedavi seçeneği olarak sık kullanılan ajanlardır (85,86). Literatürde SRNS de ikincil tedavinin ilk tercihi, KDIGO'nun desteklediği siklosporin olsa da J. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada takrolimusun daha etkili olduğu ve yan etkiler açısından da daha güvenilir olduğu ortaya konmuş olup kurumlarında takrolimusa öncelik vermekte olduklarını ifade etmişler (121). Siklosporin, T hücresi fonksiyonunu değiştirerek ve aktifleştirilmiş T yardımcı hücrelerinden interlökin-2 salınımını inhibe ederek etki gösteren immünoşüpresif mantar metaboliti olan bir ilaçtır. Siklosporinin uzun süreli kullanımı böbrek fonksiyonunda azalmaya, diş eti hiperplazisine, hirsutizme, hipertansiyona, hiperkalemiye ve ensefalopatiye neden olabilmektedir (125). Siklosporin, steroidlerle kombinasyon halinde uygulandığında tam ve kısmi remisyon oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (126). Fransız Pediatrik Nefroloji Derneği tarafından yapılan bir çalışmada hastaların siklosporin kullanan hastaların % 42'sinde tam remisyon bulunmuştur (MLH'ların % 48'i ve FSGS'lilerin % 30'u) (126,128). Hymes (126,127), steroidlerle kombinasyon halinde 12 ay boyunca siklosporin kullanarak, SRNS'si olan ancak siklosporine bağımlı olan 18 çocuktan 14'ünde (% 78) başlangıç CSA tedavisine yanıt verdiğini bildirmiştir. 14 hastanın 9'unda (% 64) ve üç hastada siklosporine dirençli nüks görülmüştür. Amr El-Husseini ve ark. SRNS'li hastaları prednizolon ile kombinasyon halinde düşük dozda siklosporin kullanarak tedavilerini düzenlemiş hastalar ortalama 34,6 ay boyunca tedavilerini almış, 43 hastanın 36'sının (% 84) siklosporine yanıt verdiğini göstermiştir. 22'si FSGS'li olmak üzere 30 hasta tam remisyona ulaştığını

ve dördü FSGS'li olmak üzere altı hasta kısmi remisyona ulaştığını bildirmiştir (126). Bizim yaptığımız çalışmada ise siklosporin kullanan toplam 55 hastanın 42'sinde (% 76,3) tedaviye cevabı olduğu tespit edildi. J. Kim ve arkadaşlarının (121) yaptığı çalışma ile sonuç farklı olsa da bizim çalışmamız literatürdeki diğer siklosporin tedavisini araştıran çalışmalar (126,127,128) ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca siklosporin alan hastalarımızın relaps sayıları anlamlı derecede düşük bulduk. Anne ve babası arasında akrabalık olan, akrabalık olmayan ve ailede NS öyküsü olan hastalarımızda söz konusu parametrelerden bağımsız tedavi cevabının anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Bu bulgu bize siklosporin tedavisine cevap konusunda akrabalık olmasının veya olmamasının ya da ailede NS öyküsünün olmasının belirleyici birer faktör olmadıklarını göstermektedir. Akrabalık ve ailede NS öyküsü dışında cinsiyet, hematüri varlığı, C3, C4, kan basıncı, ANA, Anti Ds-DNA ve patolojik tanı açısından siklosporin tedavisine cevapta anlamlı farklar tespit edilmedi.

Takrolimus'un temel etkisi T-hücre aracılı lenfokin üretiminin inhibisyonu ile lenfokin üretimine bağlı glomerül bazal membranın elektriksel seçici geçirgenliğindeki iyileşmedir. Böylece başlıca immünolojik defekti ve GFR'deki azalmayı düzeltir. Bununla beraber proteinürideki azalma, immünolojik defektin düzelmesinden çok bazal membranın seçici geçirgenliğindeki geri dönüşümlü değişiklikler ile ilişkili olabilir (129). Takrolimus yakın zamanda daha az yan etkileri ve etkinliği nedeniyle siklosporine alternatif olarak araştırılmış, ancak siklosporine üstün olmadığı benzer etkilere sahip olduğu kanıtlanmıştır (121). Ancak takrolimusun siklosporine göre avantajı kozmetik yan etkilerin (hipertrikoz, diş eti hipertrofisi) daha az olmasıdır (130). SRNS'de takrolimus ile pediatrik deneyim sınırlıdır. Tek vaka raporları hariç, bugüne kadar az sayıda tek merkezli çalışma yayınlanmıştır (131,132). 2004 yılında Loeffler ve ark. SRNS'li yedi çocukta takrolimus kullanımını tanımlamıştır; altısı tam remisyona ve birisi ortalama 2 aylık tedavi süresinden sonra kısmi remisyona girmiştir. Son takipte, steroidsiz süre oldukça kısa olmasına rağmen, yedi kişiden beşinin steroid kullanmadığını bildirmişlerdir (131,132). Bhimma ve diğerleri. idiyopatik FSGS'den SRNS'li ve 12 aylık takrolimus kürü alan 20 Güney Afrikalı çocukta tam remisyon oranının % 40 ve kısmi remisyon oranının ise % 45 olduğunu bildirmiştir (131,132). Gulati ve ark. Takrolimus ve steroidlerle tedavi edilen Kuzey Hindistanlı çocuklardan oluşan bir

kohortta tam remisyon oranının % 84 olduğunu bildirmiştir (131,132). Lajvay Butani ve ark. SRNS'li Kuzey Amerikalı çocuklarda takrolimus kullanımına ilişkin seri biyopsi analizi yapan bir çalışma yapmıştır. Bir çocuk hariç geri kalan hepsinin tam remisyona ulaştığı, yanıt vermeyen tek çocukta, 29 mL/dk 1.73 m² e GFR ile ilerlemiş FSGS olduğu bildirilmiştir (129). Bizim çalışmamızda da Takrolimus kullanan toplam 22 hastanın 14'ünde (% 63,6) tedavi cevabı olduğu tespit edildi. Literatür ile paralellik gösteren bir sonuç elde etmiş olduk. Ancak siklosporin kullanan hasta grubunda aile öyküsü ve akrabalık ile bulduğumuz ilişkiyi takrolimus için tespit edemedik. Yaş, takip süresi, üre, kreatinin ve albümin düzeyleri relaps sayısı, cinsiyet, akrabalık öyküsü, aile öyküsü, hematüri varlığı, C3, C4, kan basıncı yüksekliği, ANA, Anti Ds-DNA ve patolojik tanı açısından anlamlı farklar tespit edilemedi.

MMF, öncelikle transplantasyon tedavisinde ve son zamanlarda NS'lu hastalarda da kullanılan inozin monofosfat dehidrojenazın seçici ve geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. MMF çocukluk yaş gurubunda görülen NS'da etkili olduğu kabul edilmekte ve birçok ülkede endikasyon dışı ilaç olarak kullanılmaktadır (133). Almanya'da pediatrik nefroloji dergisinde yayınlanan bir makalede MMF'nin NS'da faydalı olduğu ve steroid koruyucu etkiye sahip olduğu, ancak SSNS hastalarında remisyonun sürdürülmesinde daha etkili olduğu belirtilmiş. Bununla birlikte, SRNS'li hastaların değişen yüzdelerde MMF monoterapisi ile remisyon da sağlandığı bildirilmiş. MMF ile ilgili yapılan çalışmalar (tasarımları oldukça değişikdir) MMF'nin SSNS ve/veya SRNS'li hastalarda değerli bir farmasötik seçenek olduğunu belirtmişlerdir. SRNS olan hastaların tamamı olmasa da bazıları, genellikle diğer ilaçlarla kombinasyon halinde verilen MMF'ye kısmi veya tam remisyonla yanıt verebilmektedir (134). Birçok çalışma, MMF'nin idiyopatik NS'lu çocuklarda remisyon süresini uzatmada etkili olduğunu ve bunun da steroidlerin veya KNI'lerin kesilmesine olanak sağlayabileceğini ileri sürmektedir. Remisyonu sürdürmek için böbrek nakli alıcılarıyla karşılaştırıldığında NS'lu çocuklarda daha yüksek mikofenolik asit (MPA, MMF'nin aktif metaboliti) maruziyetinin gerekli olduğu görülmektedir. MMF'yi KNI'lerle (özellikle siklosporin) karşılaştıran veriler sınırlıdır, ancak MMF'nin remisyona ulaşmada siklosporin kadar etkili olmadığını göstermektedir (60,82,83). Bununla birlikte, MMF nefrotoksik değildir. MMF'nin

yan etkileri gastrointestinal rahatsızlıklar (karın ağrısı ve ishal) ve hematolojik anormallikleri içerir. MMF teratojenik olduğundan ergen kadınlarda kontrasepsiyon kullanılması önerilmektedir (130). Briggs ve arkadaşları glomerülonefritli sekiz hastada MMF kullanımını bildirmiştir (135). Altı hastada NS mevcuttu (üç hastada MGN, iki hastada MLH ve bir hastada FSGS nedeniyle). Metilprednizolon ve siklosporin ile yeterince kontrol altına alınamayan MLH'lı iki hasta MMF ile remisyona girdiği, FSGS'li bir hastada da uzun süreli bir remisyon sağlandığı ancak gastrointestinal yan etkiler nedeniyle 21 ay sonra MMF'yi bıraktığı bildirilmiştir. Bu hastada başlangıçta böbrek fonksiyonunda hafif bir düşüş ve proteinüride artış görülmüş ancak sonrasında stabil kaldığı belirtilmiştir. Bu grubun takip verileri, MGN'li bir hastada ve MLH'lı bir hastada, 6 aylık MMF kürünün kesilmesinden sonraki 1 ay içinde hastalığın nüksettiğini gösterdi. İlacın yeniden başlatılması diğer hastada tam bir iyileşme sağladığı, ancak MLH'lı hastada yalnızca kısmi bir iyileşme sağladığı bildirilmiştir. FSGS'li hastanın MMF'nin kesilmesinden sonraki 6 ay içinde böbrek fonksiyonunda daha fazla düşüş yaşandı. Yaptıkları çalışma sonucunda prednizolon, siklofosfamid ve siklosporin tedavisine rağmen nüksetmeye devam eden MLH ve FSGS hastalarında MMF'nin yararlı bir ilaç olabileceğini düşündüklerini belirtmişlerdir (136). William A. Ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MMF tedavisinin sonuçları, proteinüriyi azaltma, hastaları nefrotik ödem ve anasarka rahatsızlığından kurtarma, diüretik ihtiyacını ortadan kaldırma ve hipoalbuminemi ve hiperkolesterolemiyi düzeltme veya önemli ölçüde iyileştirme konusundaki kısa vadeli etkinliğini desteklediğini bildirmişlerdir. Ek olarak, hemen hemen her hastada ya çok düşük steroid dozlarının gerekli olması ya da hızlı bir şekilde azaltılması ve tamamen bırakılmasının mümkün olması nedeniyle MMF'nin steroidden korunma potansiyelinin olduğunu belirtmişlerdir (135,136). Bizim yaptığımız çalışmada da MMF kullanan toplam 9 hastanın 4'ünde (% 44,4) tedavi cevabı olduğu tespit edildi. MMF için tedavi cevabına göre yapılan karşılaştırmalarda relaps sayıları tedavi cevabı olanlarda düşük düzeylerde olsa da bunun istatistiksel anlamlılığa yansımadağı belirlendi. Yine yaş, takip süresi, üre, kreatinin ve albümin düzeyleri açısından ve cinsiyet, akrabalık öyküsü, aile öyküsü, hematüri varlığı, C3, C4, kan basıncı yüksekliği, ANA, Anti Ds-DNA ve patoloji tanısı açısından anlamlı farklar tespit edilmedi. Siklosporin ve takrolimusa göre daha

düşük bir tedavi cevap oranı mevcut olsa da nefrotoksik olmaması nedeni ile önemli bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Ancak literatürde pediatrik nefrotik sendrom hastaları üzerinde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle daha geniş çalışma yaparak etkinliğinin daha net belirlenmesi gerekmektedir.

Rituksimab B hücreli lenfositleri tüketen kimerik bir anti-CD20 monoklonal antikoru olup steroidlere bağımlı veya KNI'ye bağımlı hastalarda remisyonu uzatmada ve bir veya daha fazla immünsüpresif ajanın kullanımını azaltmada etkili gibi görünmektedir. Hastaların önemli bir kısmında rituksimab uygulamasından sonra B hücreli lenfositlerin iyileşmesiyle nüksetme görülür (130,137). Randomize bir çalışmada, bir yıllık takipte tek doz rituksimab tedavisi takrolimustan üstündü (nüksüz sağkalım % 90'a karşı % 63), ancak iki yıllık takipte tüm katılımcılarda nüks görüldüğü bildirilmiştir. MMF veya siklosporin ile idame tedavisinin, rituksimab tedavisinden sonra nüksleri azalttığı rapor edilmiştir (130).

Bagga ve ark. ilk kez rituksimabın dirençli SRNS'de etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu raporda, dirençli SRNS'li beş çocuğun rituksimab tedavisi, üç hastada tam remisyona ve iki hastada kısmi remisyona neden olmuş, ek olarak rituksimab, dirençli SRNS ve FSGS'li iki çocukta tam remisyonu indüklemiştir. Bu bulgular ve rapor edilen diğer vakalar, rituksimabın dirençli SRNS'li bazı hastalar için etkili bir tedavi olduğunu düşündürmektedir. Dirençli SRNS'li 31 çocukla yapılan açık etiketli, randomize bir çalışma, kalsinörin inhibitörleri, prednizolon ve iki rituksimab infüzyonu alan 16 çocuktaki ve kalsinörin inhibitörleri ve yalnızca prednizolon alan 15 çocuktaki yanıtları karşılaştırmış. Rituksimab ile tedavi edilen hastalarda proteinüri değişmeden kalmış ve hiçbirinde kısmi veya tam remisyon sağlanamamıştır. Bu nedenle bugüne kadar rituksimabın dirençli SRNS hastalarında etkili bir tedavi olduğuna dair hiçbir kanıt mevcut değildir. Histolojik alt tipin rituksimab'a verilen yanıt üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığı tartışmalıdır. Sinha ve ark. FSGS'nin daha yüksek yanıtsızlık olasılığıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Magnasco ve ark. histolojik bulgular dahil hiçbir faktörün sonucu etkilemediğini göstermiştir (137). Bizim yaptığımız çalışmada rituksimab kullanan toplam 9 hastanın 7'sinde (% 77,7) tedavi cevabı olduğu hem siklosporin hem rituksimab tedavisi almış 9 hastanın tedavi cevapları karşılaştırıldığında, siklosporin tedavisinden cevap alınan 7 hastanın 5'inde (% 71,4) rituksimab cevabının da

alınmış olduğu tespit edildi. Bu sonucu, literatürde olan rituksimabın nüksleri azaltıp immünsüpresif ajan kullanımının azaltılması sonucunu destekliyor olarak yorumlayabiliriz, ancak bununla ilgili net bir çıkarım yapmak için daha uzun süreli takip edilen bir hasta grubu ile geniş çalışmalar yapmak gerektirir.

Siklofosfamid gibi alkilleyici ajanlar, sık tekrarlayan veya steroide bağımlı hastalarda tek başına prednizona göre daha uzun süreli remisyonlar sağlayabilir. Ancak bağışıklık sistemi güçlü hücrelerin tükenmesine neden olan bu ilaçların ciddi yan etkileri vardır. Nötropeni, gonadol toksisite, malignite, alopesi ve hemorojik sistit gibi. Sonuç olarak, steroid koruyucu tedavi olarak alkilleyici ajanların kullanımı, benzer etkinliğe sahip ancak daha az önemli yan etkileri olan diğer immünosüpresif ajanlar lehine azalmıştır. Çeşitli gözlemsel çalışmalar, alkilleyici ajanların kullanımının, tek başına prednizon ile karşılaştırıldığında, sıklıkla tekrarlayan ve/veya steroide bağımlı NS'lu çocuklarda daha uzun süreli remisyonla sonuçlandığını göstermiştir (130). Son yirmi yılda siklosporinin prednizolon ile kombinasyonunun idiyopatik SRNS'li bazı çocuklarda tam remisyon sağlamada etkili olduğu gösterilmiştir. SRNS'de, özellikle FSGS'de siklosporinin kullanılmasına yönelik artan bir eğilim vardır ve kullanımı birçok araştırmacı tarafından önerilmektedir (138). Endonezya'da siklofosfamid, maliyeti ve bulunabilirliği nedeniyle pediatrik SRNS'yi tedavi etmek için ilk immünosüpresif tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir (139).

Alkilleyici ve antimetabolik ajanlar SRNS'de 1960'lardan beri kullanılmaktadır ancak sürdürülebilir bir fayda sağlanmamaktadır. Oral siklofosfamid, özellikle MLH'nın neden olduğu SRNS'de değişken başarı ile kullanılmıştır. İntravenöz siklofosfamidin, steroide dirençli MLH'da remisyonu indüklemeye oral siklofosfamide üstün olduğu rapor edilmiştir (138). Eka L Hidayeti ve ark ları yaptıkları bir çalışmada siklofosfamid tedavisinden sonraki 2 yıl içinde oldukça iyi uzun süreli relapsız tam remisyon ile sonuçlandığını, ancak NS'nin başlangıç yaşı, direncin türü, başlangıçtaki hipertansiyon, başlangıçta hematüri, rejimin türü ve kümülatif doz, siklofosfamid tedavisinden sonra SRNS'li çocuklarda uzun süreli remisyon ile ilişkili olmadığını bildirmiştir. Oral siklofosfamid uygulanması, uzun süreli remisyonun sürdürülmesinde intravenöz siklofosfamide göre daha iyi sonuçlar vermiş, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı

belirtilmiş. Oral ve intravenöz siklofosfamidin etkinliğine ilişkin daha büyük örneklem büyüklüğü, daha uzun takip süresi ve uzun vadeli remisyonun diğer olası belirleyicileri (histopatolojik tip, verilen destekleyici SRNS tedavisi ve yan etkiler gibi) ile ilgili geriye dönük araştırmalara ihtiyaç olduğunu raporlamışlardır. Cameron ve ark. yaptığı bir çalışmada siklofosfamid tedavisinden sonraki 2 yıl içinde 36 SRNS çocuğundan 31'inde remisyonun devam ettiğini raporlamışlardır (139). Bizim yaptığımız çalışmada siklofosfamid kullanan toplam 5 hastanın 3'ünde (% 60,0) tedavi cevabı olduğu tespit edildi. Yine üre, kreatinin ve albümin düzeyleri açısından ve cinsiyet, akrabalık öyküsü, aile öyküsü, hematüri varlığı, C3, C4, kan basıncı yükdekliliği, ANA, Anti Ds-DNA ve patolojik tanı açısından anlamlı farklar tespit edilmedi. Siklofosfamid daha çok SSNS'de kullanılsa da yapılan çalışmalar SRNS'de de remisyonu sağladığına yönelik sonuçlar mevcuttur. Ciddi yan etkileri gözardı edilmeden bu ajanla ilgili daha geniş prospektif araştırma yapmak uygun olacaktır. Tedavi sonrası uzun süreli remisyon ve relapslar takip edilerek etkinliği net ortaya konulmalıdır.

Azatioprin, otoimmün hastalıkları ve kronik glomerülonefriti olan hastaların ve böbrek nakli alıcılarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan pürin analogu ve antimetabolit ilaç ailesindendir. Kemik iliği baskılanması kusma ve malignite gibi yan etkileri vardır. Abramowicz ve ark. kontrollü bir çalışmada sık tekrarlayan NS'da 6 ay süreyle azatioprin uygulamasının anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (140). Goumenos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prednizolon ve azatioprin ile tedavinin, MGN olan nefrotik hastaların klinik seyrini iyileştirmede uzun vadeli bir faydasının olmadığı bu nedenle, kötü prognostik özelliklere sahip nefrotik hastalarında siklofosfamid, klorambusil veya siklosporin gibi diğer tedavi rejimleri kullanılmasının uygun olacağı raporlanmıştır (141). Azatioprinin NS'da kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar çok kısıtlı özellikle çocuk hastalarda yapılmış net bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda tedavisinde azatioprin kullanılmış olan 1 hastada tedavi cevabının alındığı, bu hastanın 72 aylık bir erkek olduğu, takip süresinin 65 ay, azatioprin süresinin 11 ay, relaps sayısının 7, aile öyküsü ve akrabalık durumunun bilinmediği, hematürisinin bulunduğu, C3 ve C4 seviyelerinin düşük olduğu, kan basıncının yüksek, ANA ve Anti Ds-DNA'nın negatif olduğu ve patoloji tanısının MPGN olduğu saptanmıştır. Bizim kliniğimizde

bir hastada kullanıldı ve olumlu sonuç alındı. Bu ajanın daha fazla hasta grupları ile çalışma yapılarak etkinliğinin ortaya konması gerekmektedir.

Eculizumab kompleman faktör 5'e (C5) yüksek afiniteyle bağlanan ve böylece terminal kompleman kompleksi C5bC9'un oluşumunu önleyen hümanize bir monoklonal antikordur. Güçlü bir anafilatoksin ve kemotaktin olan C5a'nın oluşumu da önlenir. Paroksizmal noktürnal hematuride, atipik hemolitik üremik sendromda kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır (142). Moglie Le Quintrec ve arkadaşları eculizumab kullanımı ile yaptıkları çalışmada hastaların tahmini GFR oranlarının 22'den 38 mL/dak/1,73 m²'ye yükselmesiyle böbrek fonksiyonunda anlamlı iyileşme ile ilişkilendirdiklerini, eculizumab kullanımı etkilenen 2 hastada NS'un gerilemesiyle de ilişkilendirdiklerini bu etkinin tedavinin başlamasından bir hafta sonra bile gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Tekrarlanan böbrek biyopsileri, tüm hastalarda glomerüler inflamatuvar değişikliklerin gerilediğini ve C5b-9 için glomerüler boyamada azalma olduğunu ve bu sonuçlara dayanarak glomerüler C5b-9 birikimlerinin belirgin şekilde arttığı hızla ilerleyen C3G formlarının tedavisi için eculizumabın daha fazla değerlendirilmesini gerektiğini raporlamışlar (143). Bizim çalışmamızda tedavisinde eculizumab kullanılmış olan 1 hastada tedavi cevabının alınmadığı, bu hastanın 108 aylık bir kız olduğu, takip süresinin 59 ay, eculizumab dozunun 17 olduğu, aile öyküsü ve akrabalık durumunun bilinmediği, hematürisinin bulunduğu, C3 ve C4 seviyelerinin düşük olduğu, kan basıncının normal, ANA ve Anti Ds-DNA'nın negatif olduğu ve patoloji tanısının MGN olduğu saptanmıştır. Literatürde de çocuklarda NS üzerinde bu ajanla ilgili yapılmış C3 glomerülopatili bir hasta grubu ile yapılan çalışma dışında bir çalışma bulmadık. Bizim kliniğimizde bir hastada kullanıldı ve olumsuz sonuç alındı. Bu ajanın daha fazla hasta grupları ile çalışma yapılarak etkinliğinin ortaya konması gerekmektedir.

Takrolimus ve siklosporin kimyasal yapıları bakımından farklılık gösterir: siklosporin siklik bir endekapeptittir, takrolimus ise makrosiklik bir laktondur. Ancak benzer şekilde hareket etmektedirler. Her ikisi de kalsinörin inhibitörleridir. Ana etki mekanizmaları bu önemli fosfatazin inhibisyonunu içerir. Takrolimus siklosporine benzer etkiler gösterir ancak konsantrasyonları 100 kat daha düşüktür (145). Literatürde siklosporin ve takrolimus ajanlarının nakil hastaları üzerinde yapılmış greft sağkalımı ile ilgili hangi ajanın daha potent olduğuna dair araştırmalar olsa da

SRNS hastaları üzerinde yapılmış bir çalışma mevcut değil. Biz çalışmamızda hem siklosporin hem de takrolimusta davisi almış 22 hastanın tedavi cevapları karşılaştırdık. Siklosporin tedavisinden cevap alınan 15 hastanın 13'ünde (% 86,7) takrolimus cevabının da alınmış olduğu, siklosporin tedavisinden cevap alınmayan 7 hastadan 6'sında (% 85,7) takrolimus cevabının da alınmamış olduğu, siklosporin tedavi cevabı bulunmayan 1 hastada (% 14,3) takrolimus cevabının bulunduğu, siklosporin tedavi cevabı bulunan 15 hastadan 2 tanesinde ise (% 13,3). Takrolimus cevabının bulunmadığı belirlenmiştir. Literatürdeki araştırmalara baktığımızda siklosporin ve takrolimusun birbirine ciddi anlamda bir üstünlüğü olmadığı görülmektedir. Bizim yaptığımız çalışma da siklosporin ve takrolimus etkilerinin paralellik gösterdiğini tespit ettik. Siklosporin cevabı olan çoğu hastanın takrolimus cevabı olduğunu da tespit etmiş olduk. Kliniğimizde akrabalık ve ailde böbrek hastalığı olan hastaların siklosporin yanıtı daha iyi olsa da 2 tedavinin birbirine çok büyük bir üstünlüğü bulunmadığı görülmektedir.

Eiske M. Dorresteijn ve ark. NS hastaları üzerinde MMF ve siklosporin ile yaptığı çalışmada tekrarlayan MLH hastalarında MMF'nin yararlı bir etkisi olduğunu, ancak MMF siklosporin kadar etkili olmasa da MMF'nin yan etki profili çok daha iyi olduğunu belirtmişler. Çocuklarda sıklıkla tekrarlayan NS'un tedavisinde MMF'nin bir rolü olduğunu düşündüklerini ancak terapötik ilaç izleme ve bireysel doz ayarlaması içeren daha büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu raporlamışlardır (145). Biz de kliniğimizde hem siklosporin hem de MMF tedavisi almış 9 hastanın tedavi cevapları karşılaştırıldığında siklosporin tedavisinden cevap alınan 7 hastanın 4'ünde (% 57,1) MMF cevabının da alınmış olduğu, siklosporin tedavisinden cevap alınmayan 2 hastanın tamamında (% 100,0) MMF cevabının da alınmamış olduğu, siklosporin tedavi cevabı bulunan 7 hastadan 3 tanesinde ise (% 42,9) MMF cevabının bulunmadığı belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda göre siklosporinin, MMF'den daha potent bir ajan olduğu ortaya çıkmaktadır. Yan etki profili olarak MMF daha iyi olsa da siklosporin hastalık üzerine tedavi anlamında daha etkindir. Ancak literatürde iki ajanı karşılaştırsn kısıtlı bilgi mevcuttur bu nedenle yan etki profilleri de dahil olmak üzere daha büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda SRNS hasta yaş ortalamasının 48 ay olduğunu tespit ettik

Cinsiyet dağılımının % 54,5'inin kız, % 45,5'inin ise erkek olduğunu saptadık.

Daha çok nefritik sendromda gördüğümüz hematüri bulgusunun SRNS hastalarımızda % 80 gibi yüksek oranda olduğunu tespit ettik.

Sıklıkla sekonder NS gördüğümüz kompleman düşüklüğünü hastalarımızın % 10,9'unda C3, % 9,1'inde C4 düzeylerinin düşük olduğunu gördük.

Hastaların biyopsi sonuçlarına göre % 40,0'ında FSGS olduğunu, bunu % 18,2'sinde MPGN, % 20'sinde MLH, % 3,6'sında IgA nefropatisi, % 1,8'inde IgMnefropatisi, % 1,8'inde ise RPGN tanılarının takip ettiğini gördük.

İmmünesüpresif ajanlardan en çok kullanılan siklosporinin tedavi cevap oranının kliniğimizde de yüksek olduğunu tespit ettik. Siklosporin cevaplı SRNS hastalarında relaps sayısının anlamlı şekilde düşük saptadık.

Kliniğimizde siklosporinden sonra en çok kullanılan immünesüpresif ajan takrolimus olup tedavi cevap oranı siklosporine benzer olduğunu saptadık.

Hem siklosporin hem de takrolimus tedavisi alan hastalarda siklosporine yanıt verenlerin çoğu takrolimusa da yanıt vermiş olduğunu, siklosporine yanıt vermeyenlerin takrolimusa da çoğunlukla yanıt vermemiş olduğunu tespit ettik.

MMF tedavisi SRNS de yeni bir tedavi olmakla birlikte siklosporin ve takrolimus kadar potent olmadığını tespit ettik ve iki ajana göre tedavi cevabının düşük olduğunu bulduk.

Hem siklosporin alan hem de MMF alan hastalarda siklosporin yanıtı olan hastaların çoğunluğunun MMF yanıtı olmadığını gördük.

Rituksimab tedavisi de SRNS de çok yaygın olmayan bir ajan olmakla birlikte kliniğimizde alan hastalardan çoğunluk olarak tedavi cevabının iyi olduğunu gördük ancak verilen doz sayısının anlamlı olarak yüksek saptadık.

Siklofosfamid tedavisi alan hastalarda da tedavi cevabı iyi olarak bulsak da hasta sayısı nedeni ile çok anlamlı bulunamamıştır.

Hem siklosporin hem rituksimab tedavisi alan hastalarda siklosporin tedavisinden cevap alınanların çoğunluğu rituksimab tedavisine de yanıt verdiği görülmüştür. Bu açıdan rituksimabın etkinliğinin net ortaya konabilmesi için daha geniş randomize klinik çalışmalar yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

SRNS çocukluk çağıının önemli bir hastalığı olup tedavi için birçok immünsüpresif ajan kullanılsa da bazılarının etkinliği net ortaya konamamıştır. Tedavi yanıtı olmayan hastaların kronik böbrek yetmezliğine ilerlemesi sebebiyle önem arz etmektedir. Bu nedenle tedavi için kullanılabilecek ajanların etkinliklerinin net ortaya konabilmesi için çok merkezli ve çok sayıda hastanın katıldığı, uzun izlem sürelerine sahip çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management, Paediatrics and International Child Health 2017;37:4: 248-258.
2. Niaudet P. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of nephrotic syndrome in children. Uptodate. 12 Mayıs, 2023. Erişim linki: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-evaluation-of-nephrotic-syndrome-in-children>, Erişim tarihi: Ocak 2024
3. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, et al. AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 2015;10:2110–2118.
4. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, et al. Minimal Change Disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 2017;12:332–345.
5. Sullivan MJ, Hough DR, Agodoa LC. Peripheral arterial thrombosis due to the nephrotic syndrome: the clinical spectrum. Southern medical journal 1983;76: 1011–1016.
6. Niaudet P, Boyer O, Idiopathic nephrotic syndrome in children: clinical aspects. In: E. Avner, W. Harmon, P. Niaudet ve N. Yoshikawa (Ed.), Pediatric nephrology. Springer; 2009. p. 667-702.
7. Gipson DS, Troost JP, Lafayette RA, et al. Trachtman H, Gadegbeku CA ve ark. Complete Remission in the Nephrotic Syndrome Study Network. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 2016;11:81–89.
8. Banh THM, Hussain-Shamsy N, Patel V, et al. Ethnic Differences in Incidence and Outcomes of Childhood Nephrotic Syndrome. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 2016; 11: 1760–1768.
9. Chanchlani R, Parekh RS, Ethnic Differences in Childhood Nephrotic Syndrome. Frontiers in pediatrics 2016;4:39.

10. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, et al. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2001;16:1040–1044.
11. Srivastava T, Simon SD, Alon US, High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 1999;13:13–18.
12. Boyer O, Moulder JK, Somers MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2007;22:1159–1166.
13. Gipson DS, Troost JP, Lafayette RA, et al. Complete Remission in the Nephrotic Syndrome Study Network. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2016;11:81–89.
14. Salfi G, Casiraghi F, Remuzzi G. Current understanding of the molecular mechanisms of circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis. *Frontiers in immunology* 2023;14, 1247606.
15. Fogo AB, Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nature reviews. Nephrology* 2015;11:76–87.
16. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *The New England journal of medicine* 2011;365:2398–2411.
17. Kitiyakara C, Kopp JB, Eggers P. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Seminars in nephrology* 2003;23:172–182.
18. Shabaka A, Tato Ribera A, Fernández-Juárez G. Focal Segmental Glomerulosclerosis: State-of-the-Art and Clinical Perspective. *Nephron* 2020; 144:413–427.
19. Appel GB, Cook HT, Hageman G, et al. Membrane proliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2005;16:1392–1403.

20. Fervenza FC., Sethi. Membranoproliferative glomerulonephritis: classification, clinical features, and diagnosis. Uptodate. 14 Ekim, 2022 Erişim linki: <https://www.uptodate.com/contents/membranoproliferative-glomerulonephritis-classification-clinical-features-and-diagnosis?search> Erişim tarihi: Ocak 2024.
21. Debiec H, Ronco P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update. *Seminars in immunopathology* 2014;36:381–397.
22. Beck LH, Jr Salant DJ. Membranous nephropathy: pathogenesis and etiology. Uptodate. 23 Mayıs, 2023. Erişim linki: <https://www.uptodate.com/contents/membranous-nephropathy-pathogenesis-and-etiology> Erişim tarihi Ocak 2024
23. Garin EH, Donnelly WH, Geary D, et al. Nephrotic syndrome and diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis in children. *Am J Dis Child* 1983; 137:109-113.
24. Büscher AK, Weber S. Educational paper: the podocytopathies. *European journal of pediatrics* 2012;171:1151–1160.
25. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2005;16:2941–2952.
26. Akchurin O, Reidy KJ. Genetic causes of proteinuria and nephrotic syndrome: impact on podocyte pathobiology. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2015;30:221–233.
27. Leeuwis JW, Nguyen TQ, Dendooven A, et al. Targeting podocyte-associated diseases. *Advanced drug delivery reviews* 2010; 62:1325–1336.
28. van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clinical science (London, England: 1979)* 2004;107:125–136
29. Audard V, Larousserie F, Grimbirt P, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney international* 2006;69:2251–2260.

30. Maas RJ, Deegens JK, Wetzels JF. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association* 2014;29:2207–2216
31. Deegens JK, Andresdottir MB, Croockewit S, et al. Plasma exchange improves graft survival in patients with recurrent focal glomerulosclerosis after renal transplant. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2004;17:151–157.
32. Zimmerman SW. Increase urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerulosclerosis after renal transplantation. *Clinical nephrology* 1984;22:32–38.
33. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *The New England journal of medicine* 1996;334:878–883.
34. Fogo AB, Kashgarian M: *Diagnostic atlas of renal pathology*. 1st ed. Spain: Elsevier-Saunders 2005:13-49
35. Şengül E, Eyileten T, Yenicesu M. Fokal segmental glomerüloskleroz. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2009;18:147-151.
36. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2001;16:271–282.
37. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, et al. AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2015;10:2110–2118.
38. Kerlin BA, AyoobR, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2012;7:513–520.
39. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2014;29:989–997.

40. Vaziri ND. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology* 2016;12:37–47.
41. Kong X, Yuan H, Fan J, et al. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; CD005425.
42. Silva JM, Oliveira EA, Marino VS, et al. Premature acute myocardial infarction in a child with nephrotic syndrome. *Pediatricnephrology* (Berlin, Germany) 2002;17:169–172.
43. Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney international* 2018;94:861–869.
44. Weng FL, Shults J, Herskovitz RM, et al. Vitamin D insufficiency in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2005;20:56–63.
45. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, et al. Serum osmolal gap in patients with idiopathic nephrotic syndrome and severe edema. *Pediatrics* 2007;119:1404-1407.
46. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, et al. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications?. *Pediatricnephrology* (Berlin, Germany) 2002;17:404–408.
47. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. International Pediatric Nephrology Association IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2023;38:877–919.
48. Niaudet P. (2023). Symptomatic management of nephrotic syndrome in children. *Uptodate*. 27 Eylül, 2023. Erişim linki: https://www.uptodate.com/contents/symptomatic-management-of-nephrotic-syndrome-in-children?source=mostViewed_widget, Erişim tarihi: Ocak 2024
49. Vande Walle JG, Doncker wolcke RA. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatricnephrology* (Berlin, Germany) 2001;16:283–293.

50. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, et al. Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone--a prospective study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2009;4:907–913.
51. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and delimitation (PARADE). *Pediatrics* 2000;105:1242–1249.
52. Yamauchi H, Hopper J, Jr. Hypovolemic Shock And Hypotension As A Complication In The Nephrotic Syndrome. Report Of Ten Cases. *Annals of internal medicine* 1964;60:242–254.
53. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney international* 1993;44:579–584.
54. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, et al. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney international* 1989;36:272–279.
55. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, et al. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nature reviews. Nephrology* 2018;14:57–70.
56. Hari P, Khandelwal P, Smoyer WE. Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2020;35:1601–1619.
57. Prescott WA, Jr Streetman DA, Streetman DS. The potential role of HMG-CoA reductase inhibitors in pediatric nephrotic syndrome. *The Annals of pharmacotherapy* 2004;38:2105–2114.
58. Hattori M, Chikamoto H, Akioka Y, et al. A combined low-density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2003;42:1121–1130.

59. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, et al. Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2019;34:261–267.
60. Raffini L, Trimarchi T, Beliveau J, et al. Thromboprophylaxis in a pediatric hospital: a patient-safety and quality-improvement initiative. *Pediatrics* 2011;127:1326–1332.
61. Dagan A, Cleper R, Krause I, et al. Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association* 2012;27:2171–2175.
62. Ito S, Kano K, Ando T, et al. Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 1994;8:412–415.
63. Vigone MC, Capalbo D, Weber G, et al. Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated? *Journal of the Endocrine Society* 2018;2:1024–1039.
64. Hedin E, Bijelić V, Barrowman N, et al. Furosemide and albumin for the treatment of nephrotic edema: a systematic review. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2022;37:1747–1757.
65. Freundlich M, Jofe M, Goodman WG, et al. Bone histology in steroid-treated children with non-azotemic nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2004;19:400–407.
66. Gulati S, Godbole M, Singh U, et al. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2003;41:1163–1169.
67. Cameron JS. Five hundred years of the nephrotic syndrome: 1484-1984. *The Ulster medical journal* 1985;54:5–19.

68. Mc Caffrey J, Lennon R, Webb NJ. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2016;31:1383–1402.
69. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009;124:747–757.
70. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015; CD001533.
71. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2013;28:415–426.
72. R  th EM, Kemper MJ, Leumann EP, et al. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *The Journal of pediatrics* 2005;147:202–207.
73. Ng JS, Wong W, Law RW, et al. Ocular complications of paediatric patients with nephrotic syndrome. *Clinical & experimental ophthalmology* 2001;29:239–243.
74. Mishra OP, Basu B, Upadhyay SK, et al. Behavioural abnormalities in children with nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association* 2010;25:2537–2541.
75. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney international* 2021;100:753–779.
76. Elzouki AY, Jaiswal OP. Long-term, small dose prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome of childhood. Effect on remission, statural growth, obesity, and infection rate. *Clinical pediatrics* 1988;27:387–392.
77. Srivastava RN, Vasudev AS, Bagga A, et al. Long-term, low-dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 1992;6:247–250.

78. Boyer O, Niaudet P. Glomerulardisease. In: Pediatric Nephrology, Avner E, Endj. 6th Edition, Newyork, Lippincott Williams and Wilkins;2009. p. 667-692.
79. Salcedo JR, Thabet MA, Latta K, et al. Nephrosis in childhood Nephron 1995;71:373–385.
80. Fu LS, Shien CY, Chi CS. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome children with frequent relapses and/or steroid dependency: comparison of Daily and every-other-day usage. Nephron. Clinicalpractice 2004;97:137–141.
81. Sümegi V, Haszon I, Iványi B et al. Long-term effects of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2004; 19:1354–1360.
82. Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2005;20:10–14.
83. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. The Cochrane database of systematic reviews 2020;4,CD002290.
- 84 Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, et al. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 1996;10:590–593.
85. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicentertrial. Kidney international 2008;73:1167–1173.
86. Morgan C, Sis B, Pinsk M, et al. Renal interstitial fibrosis in children treated with FK506 for nephrotic syndrome. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of theEuropean Dialysis and Transplant Association-European Renal Association 2011;26:2860–2865.

87. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, et al. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004;4:583–595.
88. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney international* 2002;61:1801–1805.
89. Iijima K, Sako M, Oba MS et al. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a multicenter randomized phase II trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2014;9:271–278.
90. Roberti I, Vyas S. Long-term outcome of children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with tacrolimus. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2010;25:1117–1124.
91. Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, et al. Long-term ciclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 1993;7:249–252.
92. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association* 2005;20:2433–2438.
93. Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 1998;12:397–400.
94. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, et al. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2009;24:2177–2185.

95. Moudgil A, Bagga A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil therapy in frequently relapsing steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood: current status and future directions. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2005;20:1376–1381.
96. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2008;23:2013–2020.
97. Gellermann J, Weber L, Pape L, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2013;24:1689–1697.
98. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2008;23:1269–1279.
99. Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P, et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2014;25:850–863.
100. Boren EJ, Cheema GS, Naguwa SM, et al. The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. *Journal of autoimmunity* 2008;30:90–98.
101. Kamei K, Takahashi M, Fuyama M, et al. Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome: case series and review of literature. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association* 2015;30:91–96.
102. Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nature genetics* 2000;24:349–354.
103. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* (London, England) 2003;362:629–639.

104. Patiroglu T, Melikoglu A, Dusunsel R. Serum levels of C3 and factors I and B in minimal change disease. *Acta paediatrica Japonica: Overseas edition* 1998;40:333–336.
105. Overturf GD. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106:367–376.
106. Niaudet, P. Complications of nephrotic syndrome in children. Uptodate. 10 Nisan, 2023 Erişim linki: <https://www.uptodate.com/contents/complications-of-nephrotic-syndrome-in-children> Erişim tarihi: Ocak 2024
107. McIntyre P, Craig JC. Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *Journal of paediatrics and child health* 1998;34:314–317.
108. Tain YL, Lin G, Cher TW. Microbiological spectrum of septicemia and peritonitis in nephrotic children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 1999; 13:835–837.
109. Pergam SA, Limaye AP, AST Infectious Diseases Community of Practice. Varicella-zoster virus (VZV) in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009;9 Suppl 4:108-115.
110. Quien RM, Kaiser BA, Deforest A, et al. Response to the varicella vaccine in children with nephrotic syndrome. *The Journal of pediatrics* 1997;131:688–690.
111. Alpay H, Yildiz N, Onar A, Temizer H, Özçay S. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2002;17:181–183.
112. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB, et al. Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2000;14:305–308.

113. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, vanIsselt JW et al. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet* (London, England) 1995;346:148–152.
114. Citak A, Emre S, Sâirin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2000;14:138–142.
115. Andrew M, Michelson AD, Bovill E, et al. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *The Journal of pediatrics* 1998;132:575–588.
116. Hari P, Khandelwal P, Smoyer WE. Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2020;35:1601–1619.
117. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, et al. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nature reviews. Nephrology* 2018;14:57–70.
118. Iorember F, Aviles D. Anemia in nephrotic syndrome: approach to evaluation and treatment. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2017;32:1323–1330.
119. Selewski DT, Chen A, Shatat IF, et al. Vitamin D in incident nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2016;31:465–472.
120. Banerjee S, Basu S, Akhtar S, et al. Free vitamin D levels in steroid-sensitive nephrotic syndrome and healthy controls. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2020;35:447–454.
121. Kim J, Patnaik N, Chorny N et al. Second-line immunosuppressive treatment of childhood nephrotic syndrome: a single-center experience. *Nephron extra* 2014;4:8–17.
122. Khanna R. Clinical presentation&management of glomerular diseases: hematuria, nephritic&nephrotic syndrome. *Missouri medicine* 2011;108:33–36
123. Shatat IF, Becton LJ, Woroniecki RP. Hypertension in Childhood Nephrotic Syndrome. *Frontiers in pediatrics* 2019;7:287.

124. Sachdeva S, Khan S, Davalos C, et al. Management of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Cureus* 2021;13:19363.
125. Park SJ, Shin JI. Complications of nephrotic syndrome. *Korean journal of pediatrics* 2011;54:322–328.
126. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005;24:33-2438.
127. Hymes LC. Steroid-resistant, cyclosporine-responsive, relapsing nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 1995;9:137–139.
128. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. The Journal of pediatrics* 1994;125:981–986.
129. Usta M, Ersoy A, Gül CB, Kahvecioğlu S, Akdağ İ, Güllülü M, ve ark. İmmüsupresif tedavilere dirençli birincil fokal segmental glomerulosklerozlu hastalarda takrolimusun etkinliği. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2011;53-57.
130. Niaudet P. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Uptodate*. 1 Aralık, 2023 Erişim linki: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-idiopathic-nephrotic-syndrome-in-children> Erişim tarihi: Ocak 2024
131. Butani L, Ramsamooj R. Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2009;24:1517–1523.
132. Donckerwolcke RA, France A, Raes A, Vande Walle J. Distal nephron sodium-potassium exchange in children with nephrotic syndrome. *Clinical nephrology* 2003;59: 259–266.
133. Iijima K, Sako M, Oba M et al. Japanese Study Group of Kidney Disease in Children Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-Onset Complicated Frequently-Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2022;33:401–419.

134. Querfeld U, Weber LT. Mycophenolate mofetil for sustained remission in nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2018;33:2253–2265.
135. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ, Jr Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 1998;31:213–217.
136. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002;17:2011-2013.
137. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clinical and experimental nephrology* 2017;21:193–202.
138. Alshaya HO, Al-Maghrabi JA, Kari JA. Intravenous pulse cyclophosphamide--is it effective in children with steroid-resistant nephrotic syndrome?. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2003;18:1143–1146.
139. Hidayati EL, Saputro DD, Bestari L, et al. Long-Term Effects of Cyclophosphamide in Sustained Remission in Childhood Steroid-resistant Nephrotic Syndrome. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 2022;33:129–137.
140. Hiraoka M, Tsukahara H, Hori C, et al. Efficacy of long-term azathioprine for relapsing nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2000;14:776–778.
141. Goumenos DS, Ahuja M, Davlourous P, et al. Prednisolone and azathioprine in membranous nephropathy: a 10-year follow-up study. *Clinical nephrology* 2006;65:317–323.
142. Oosterveld MJ, Garrelfs MR, Hoppe B, et al. Eculizumab in Pediatric Dense Deposit Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2015;10:1773–1782.

143. Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C, et al. Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2015;65:484–489.
144. Henry ML. Cyclosporine and tacrolimus (FK506): a comparison of efficacy and safety profiles. *Clinical transplantation* 1999;13:209–220.
145. Dorresteyn EM, Kist-van Holthe JE, Levtschenko EN, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2008;23:2013–2020.



