



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
**TEPECİK**  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, TEPECİK EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI İDİYOPATİK NEFROTİK SENDROMLU  
HASTALARIN KIZAMIK, KIZAMIKÇIK, KABAKULAK VE SU  
ÇİÇEĞİ AŞI ANTİKOR YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Aykut ÖZÖN**

İZMİR/2022





T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
**TEPECİK**  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, TEPECİK EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI İDİYOPATİK NEFROTİK SENDROMLU  
HASTALARIN KIZAMIK, KIZAMIKÇIK, KABAKULAK VE SU  
ÇİÇEĞİ AŞI ANTİKOR YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Aykut ÖZÖN**

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Seçil Arslansoyu Çamlar**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İZMİR/2022**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vii
<b>1 GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Nefrotik Sendrom Tanımı.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Patogenez: .....</b>	<b>4</b>
2.2.1 Proteinüri:.....	5
2.2.2 Hipoalbuminemi:.....	6
2.2.3 Ödem:.....	6
2.2.4 Hiperlipidemi: .....	7
<b>2.3 Histopatolojik sınıflama:.....</b>	<b>8</b>
<b>2.4 Epidemiyoloji:.....</b>	<b>10</b>
<b>2.5 Sınıflandırma .....</b>	<b>10</b>
2.5.1 Klinik sınıflandırma: .....	10
2.5.2 Steroid yanıtına göre sınıflandırma: .....	12
<b>2.6 Klinik Bulgular: .....</b>	<b>14</b>
2.6.1 Ödem:.....	14
2.6.2 Hipovolemi:.....	14
2.6.3 Hipertansiyon: .....	14
2.6.4 Hematüri:.....	15
<b>2.7 Laboratuvar Bulguları:.....</b>	<b>15</b>
2.7.1 İdrar analizi: .....	15
2.7.2 Kan biyokimyası: .....	15
2.7.3 Tam kan sayımı: .....	16
<b>2.8 Böbrek biyopsisi: .....</b>	<b>16</b>
<b>2.9 Tedavi:.....</b>	<b>17</b>
<b>2.10 Semptomatik tedavi:.....</b>	<b>17</b>
<b>2.10.1.9 Özgül Tedavi: .....</b>	<b>22</b>
<b>2.11 Komplikasyonlar: .....</b>	<b>28</b>
2.11.1 Enfeksiyon .....	28
2.11.2 Tromboembolizm.....	29
2.11.3 Akut böbrek hasarı.....	30
<b>2.12 Nefrotik sendrom ve aşılama:.....</b>	<b>30</b>
<b>3 GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>34</b>
<b>4 BULGULAR .....</b>	<b>36</b>
<b>5 TARTIŞMA .....</b>	<b>43</b>
<b>6 SONUÇ.....</b>	<b>48</b>
<b>7 KAYNAKLAR.....</b>	<b>50</b>

# TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesi sırasında desteğini esirgemeyen danışmanım Doç. Dr. Seçil Arslansoyu Çamlar'a saygılarımı sunarım.

Çalışma süresince ve asistanlığımız sürecinde asla yardımlarını bizden esirgemeyen eğitim sorumlularımız Prof. Dr. Mehmet Helvacı ve Prof. Dr. Fatma Mutlubaş'a teşekkürlerimi sunarım.

Yine çalışma ve asistanlık sürecinde hiçbir desteğini esirgememiş olan Prof. Dr. Dilek Yılmaz Çiftdoğan'a saygılarımı sunarım.

Çalışmamın ve asistanlık sürecimin her aşamasında desteğini esirgemeyen tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyor ve saygılarımı sunuyorum.

Dört yıllık zorlu asistanlık sürecinin tüm zorluklarına ve mutluluklarına ortak olduğumuz manevi kardeşlerim Dr. Necmi Can Yüksel ve Dr. Emre Fırat'a bana kattıkları için ayrıca teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

Her daim yanımda olan tüm zorluklara benimle göğüs geren ve desteklerini esirgemeyen başta eşim Dr. Selin Cin Özön'e, benim bu günlere gelmemi sağlamış maddi ve manevi anlamda her zaman desteklerini hissettiğim annem Emel Özön'e, babam Hasan Özön'e, kardeşim Aysu Özön'e teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr Aykut ÖZÖN

# KISALTMALAR

ABH: Akut böbrek hasarı

ANA: Anti nükleer antikor

Anti-dsDNA: Anti çift sarmallı DNA

APSGN: Akut postspretokoksik glomerülonefrit

ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

BUN: Kan üre azotu

KNi: Kalsinörin inhibitörü

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

EPO: Eritropoetin

FeNa: Fraksiyonel sodyum ekskresiyonu

FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz

HBV: Hepatit B

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HİV: İnsan immün yetmezlik virusu

HLA: İnsan lökosit antijeni

Ig: İmmunglobulin

IL: İnterlökin

İNS: İdiyopatik nefrotik sendrom

KKK: Kızamık, kızamıkçık, kabakulak

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MDH: Minimal değişim hastalığı

MezPGN: Mezengioproliferatif glomerülonefrit

MMF: Mikofenolat mofetil

MPGN: Membranoproliferatif glomerülonefrit

NPHS 1: Nefrin

NPHS 2: Podosin

NS: Nefrotik sendrom

PPSV23: 23 serovalanlı polisakkarit pnömokok

SLE: Sistemik lupus Eritomatozis

SDuNS: Steroid duyarlı nefrotik sendrom

SDiNS: Steroid direçli nefrotik sendrom

T4: Tiroksin

Th1-2: T yardımcı hücre

TSH: Tiroit stimulan hormon

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

VZV: Varisella zoster virüs



# TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Protein atılım düzeyleri ve sınıflandırılması .....	5
<b>Tablo 2.</b> Nefrotik sendrom etyolojisi.....	11
<b>Tablo 3.</b> Steroid yanıtına göre sınıflandırmalar .....	12
<b>Tablo 4.</b> Nefrotik sendrom tanımlamaları .....	13
<b>Tablo 5:</b> Nefrotik sendrom başlangıç tedavisi .....	23
<b>Tablo 6:</b> Nefrotik sendromda relaps tedavileri .....	24
<b>Tablo 7:</b> Nefrotik sendrom tedavisinde kullanılan steroid dışı ilaçlar.....	27
<b>Tablo 8:</b> T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Aşı Takvimi .....	31
<b>Tablo 9:</b> Olguların demografik verileri .....	36
<b>Tablo 10:</b> Olguların laboratuvar verileri .....	36
<b>Tablo 11:</b> Olguların ilk atak sonrası aldığı tüm tedaviler.....	37
<b>Tablo 12:</b> Olguların almakta olduğu tedaviler .....	38
<b>Tablo 13:</b> Varisella, kızamık, kızamıkçık, kabakulak IgG değerleri sınıflandırılması .....	39
<b>Tablo 14:</b> Steroid duyarlı ve steroid dirençli nefrotik sendrom altgrupların tetkik döneminde aldığı tedaviler.....	40
<b>Tablo 15:</b> Steroid ve steroid ile diğer immünsüpresif tedavi grupları varisella, kızamık, kızamıkçık, kabakulak karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo 16:</b> Olguların Pulse steroid alan ve almayan grupları varisella, kızamık, kızamıkçık, kabakulak seropozitivite karşılaştırılması .....	41
<b>Tablo 17:</b> Olguların Steroid duyarlı ve steroid dirençli nefrotik sendrom grupları varisella, kızamık, kızamıkçık, kabakulak seropozitiflik karşılaştırması .....	41
<b>Tablo 18:</b> Olguların seropozitivite oranlarının relaps sayısı ile ilişkisi.....	41
<b>Tablo 19:</b> Olguların histopatolojik tanısına göre seropozitiflik düzeyleri.....	42

# ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Glomerül filtrasyon bariyeri bileşenleri .....	3
Şekil 2. Azalmış dolum teorisi.....	7
Şekil 3: Artmış dolum teorisi.....	7
Şekil 4: Minimal değişim hastalığı elektron mikrografı.....	8
Şekil 5: Normal bir glomerülün elektron mikrografı,.....	9
Şekil 6: Fokal Segmental Glomerüloskleroz ışık mikroskopisi.....	9
Şekil 7: Fokal segmental glomerüloskleroz ışık mikroskopisi .....	9
Şekil 8: İlk atak NS protololu .....	22
Şekil 8: Biyopsi tanıları .....	37
Şekil 9: Olguların aldığı tüm tedaviler .....	38
Şekil 10: Olguların almakta olduğu tedaviler .....	39

# ÖZET

**Amaç:** Nefrotik sendrom (NS), hem hastalık patogenezinin hem de kullanılan steroid ve diğer immünsüpresif tedavilere bağlı olarak aşılarla karşı oluşan koruyucu antikor düzeylerinde kayıplara neden olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda idiyopatik nefrotik sendrom (İNS) ile takip edilen olgularımızın kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği seropozitivitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç Yöntem:** İNS tanısı ile takip edilen 2-18 yaş arasındaki olgulardan ulusal aşıları tamamlanmış, remisyonda olan ve Kasım 2018 –Haziran 2021 tarihleri arasında başvuran olgular dahil edildi. İki yaşın altında olan, sekonder NS tanılı olgular, proteinüri saptanan olgular, aşı kartına ulaşılamamış olgular, aktif enfeksiyon saptanan olgular, primer/sekonder immün yetmezlikli olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Olguların demografik ve antropometrik verileri, tanı yaşı, izlem süresi, atak sayısı, kullanmakta olduğu ve önceden kullandığı immünsüpresif ilaçlar (steroid, siklofosfamid, siklosporin, rituximab ve mikofenolat mofetil) kaydedildi. Böbrek biyopsisi yapılan olguların histopatolojik bulguları kaydedildi. Olguların tam kan sayımında beyaz küre sayısı, absolü lenfosit sayısı; serum biyokimyada üre, kreatinin, albümin, c-reaktif protein, serum immun globülin (A, G, M) düzeyleri, total kolesterol düzeyleri ve tam idrar analizi ve idrarda protein sonuçları kaydedildi. Olguların serum kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK) ve varisellaya karşı oluşan IgG düzeyleri değerlendirildi. Anti-Varicella Zoster (VZV) IgG için >100 mIU/ML, Kızamıkçık IgG için >10 IU/ML, Kızamık IgG için >250 mIU/ML, Kabakulak IgG için >25 mIU/ML pozitif değer olarak değerlendirildi. Steroid yanıtına göre steroid duyarlı nefrotik sendrom (SDuNS) ve steroid dirençli nefrotik sendrom (SDiNS) ve tedavi durumuna göre gruplara arası karşılaştırmalar yapıldı.

**Bulgular:** Çalışma kriterlerine uygun yaşları 3-18 arası değişen 39 olgu dahil edildi. Olguların %51,4'ü erkek, yaş ortancası 13 yıl (3,7-18), izlem süreleri 50 ay (12-120) ve ortalama atak sayısı 5,38 (1-17) idi. Seropozitivite oranları sırası ile kızamık için %56,4, kızamıkçık için %69,2, kabakulak için %43,6 ve varisella için %71,8 olarak bulundu. SDuNS ve SDiNS grupile tedaviler atak sayısı ve histopatolojik tanıya göre yapılan seropozitivite karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** İNS'li olgularda KKK ve VZV aşılarına karşı antikor yanıtlarının değerlendirildiği çalışmamızda seropozitivitelerin normal popülasyona göre düşük olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle İNS tanısı ile izlenen çocukların aralıklarla aşı antikor yanıtlarının kontrol edilmesinin faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, Nefrotik Sendrom, Canlı Aşılar, Bağışıklık

## ABSTRACT

**Objective:** Nephrotic syndrome (NS) may cause a loss of protective antibodies against infectious agents, both due to the pathogenesis of the disease and the use of immunosuppressive treatments. It was aimed to evaluate the measles, mumps, rubella (MMR) and varicella immunoglobulin (Ig) levels in the cases followed up with idiopathic nephrotic syndrome (INS).

**Material Methods:** The patients aged 2-18 years who were followed up with INS between November 2018 and June 2021, who completed their national vaccinations and were in remission were included. Exclusion criteria were being under the age of two, having secondary NS/ proteinuria/ active infection/ known immunodeficiency, or failure to reach the vaccination schedule. Demographic and anthropometric data, follow-up period, number of attacks, usage of immunosuppressive drugs, histopathological diagnoses, leukocyte and lymphocyte counts, serum urea, creatinine, albumin, c-reactive protein, Ig G-A-M, total cholesterol, and proteinuria levels were recorded. Positivity of IgG values was evaluated as >100 mIU/ML for varicella, >10 IU/ML for rubella, >250 mIU/ML for measles, >25 mIU/ML for mumps. Group comparisons were made according to treatment status and steroid response.

**Results:** Thirty-nine patients (age between 3 and 18 years) were included. 51.4% were male, the median age was 13 years (3.7-18), the follow-up period was 50 months (12-120 months), and the mean number of attacks was 5.38 (1-17). Seropositivity rates were 56.4% for measles, 69.2% for rubella, 43.6% for mumps and 71.8% for varicella. No difference was found between the seropositivity rates of the groups of steroid-sensitive and steroid-resistant groups, previous treatments and treatment status, pulse steroid treatment status, number of attacks, and histopathological diagnosis.

**Conclusion:** In this study, it was shown that the antibody levels of INS patients were low. Therefore, it may be helpful to evaluate vaccine responses at certain times in the follow-up of children with a diagnosis of INS.

**Keywords:** Child, Nephrotic Syndrome, Live Vaccines, Immunity

# 1 GİRİŞ

Nefrotik Sendrom (NS) böbrekte glomerüler filtrasyon bariyer geçirgenliği bozulması sonucunda masif proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize glomerüler hastalıktır.

Çocukluk çağı NS insidansı etnik kökene ve coğrafik bölgelere göre farklılık göstermekte olup 100,000'de 1,15-16,9 arasında değişmektedir (1). NS'a sistemik hastalık eşlik etmemesi durumunda idiyopatik NS, sistemik hastalık eşlik etmesi ya da glomerüler hasara neden olan bir patolojinin varlığı durumunda sekonder NS olarak tanımlanmaktadır (2). Çocukluk çağında idiyopatik NS (İNS) daha sık görülmektedir. İNS en sık nedeni Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)dır. (3).MDH ışık mikroskopisi, immün floresan bakıda bulgu olmaması ve elektron mikroskopisinde podositlerin ayaksı çıkıntılarında düzleşmenin saptanması ile tanı almaktadır. Olguların çoğu 6 yaş altında tanı almakta ve %80 oranında steroide iyi yanıt vermektedir (4). Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS) çocukluk çağı idiyopatik NS olgularında sıklık açısından ikinci sırada yer almaktadır. MLH kadar iyi seyirli değildir, tanıdan beş yıl sonra %25-30, 10 yıl sonra ise %30-40'a varan oranlara kronik böbrek yetersizliğine ilerleyebilmektedir. FSGS çocukluk yaş grubunda böbrek yetersizliğine en sık neden olan glomerüler hastalık olarak öne çıkmaktadır (5).

İdiyopatik NS tanılı hasta grubu %80-90 oranında steroid tedavisine yanıt vermektedir. Steroid tedavisine yanıt vermeyen grup %10-20 olup 'steroid dirençli NS' (SDiNS) olarak tanımlanmaktadır (2,3). SDiNS insidansı ülkeler arası farklı olmakla birlikte %2,1 ile 27,3 arasında değişmektedir (6). Bu hasta grubunun tedavisinde siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri (KNİ), alkilleyici ajanlar vb steroid dışı immün süpresif (İS) ajanlar kullanılmaktadır (7).

NS tanılı olgularda hastalığın kendi patogenezi ve bağışıklık sistemi üzerinden etki eden tedaviler neticesinde hücresel ve hümorale immunitede bozulma olduğu bilinmektedir. Hastalığa bağlı serum immünglobulin G düzeylerinde azalma, antikor yanıtı oluşturmada zayıflama ve alternatif kompleman yolağında görevli faktör B ve faktör D seviyelerinde azalma olmaktadır (8-10). İmmün fonksiyonlarda meydana gelen bu değişiklikler sonucunda bakteriyemi, selülit, peritonit ve idrar yolu enfeksiyonu gibi birçok enfeksiyon sağlıklı popülasyona oranla daha sık saptanmaktadır. Başta varisella enfeksiyonu olmak üzere viral enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi artmaktadır (10). Artmış enfeksiyon sıklığının immün aktivasyona neden olarak NS ataklarını tetikleyebileceği bilinmektedir.

Sağlıklı popülasyonda olduğu gibi NS tanılı bireylerde de enfeksiyon hastalıklarından korunmada aşılama önemli bir yer teşkil etmektedir. NS'da hem hastalık patogenezi hem de kullanılan tedaviler nedeni ile aşıya karşı antikor yanıtlarının azaldığı bilinmektedir (11). NS'da bozulmuş T ve B hücre yanıtı, azalmış serum IgG düzeyleri de azalmış aşı yanıtları ile ilişkilidir. Antikor titrelerinde eşik düzeyin üzerinde bir değer saptanması olarak tanımlanan 'seropozitivite' korunmanın temsili bir ölçüsü olarak alınır (12). Bununla birlikte T ve B hafıza hücrelerince sağlanan immünolojik hafıza ve hücre aracılı yanıtlar da bağışıklığın ve enfeksiyondan korunmanın önemli ayaklarını oluşturmakta ve bunların taranması bağışıklık durumu ile ilgili daha nesnel değerlendirme sağlamaktadır(13). Ancak bunlarla aşı etkinliğini daha net ortaya koyulabilmektedir (14). Fakat günlük pratikte bu fonksiyonların laboratuvar olarak değerlendirilmesi zordur. Bu nedenle birçok çalışmada aşı antikor yanıtlarını değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda İNS tanısı ile izelenen ve remisyonda olan olgularımızın ulusal aşı takvimi dahilinde uygulanan kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği aşıları serum immünglobulin G (IgG) antikor seviyelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2 GENEL BİLGİLER

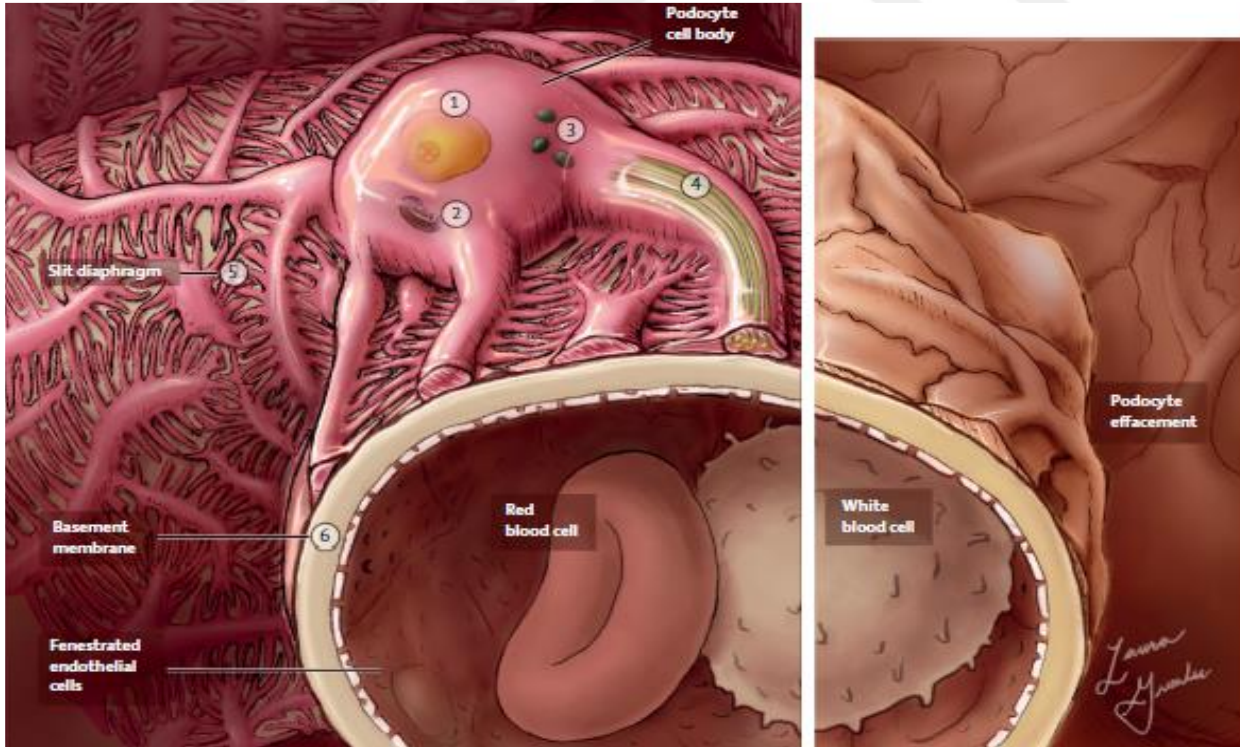
### 2.1 Nefrotik Sendrom Tanımı

NS böbrek glomerüler filtrasyon bariyeri geçirgenliği bozulması sonucu ortaya çıkan ve klasik olarak altta belirtilen dört klinik özelliikle karakterize edilen bir sendromdur. İlk ikisi tanısalla olarak kullanılır, çünkü son ikisi tüm hastalarda görülmeyebilir (15):

- nefrotik düzeyde proteinüri ( $>40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ )
- hipoalbuminemi (serum albümin değeriinin  $<2,5 \text{ gr/dL}$  olması)
- jeneralize ödem
- hiperlipidemi

Bu kriterlerden yalnızca nefrotik düzeyde proteinüri varsa nefrotik proteinüri, hipoalbuminemi ve ödem de olursa sendrom adını almaktadır.

**Şekil 1:** Glomerül filtrasyon bariyeri bileşenleri (1: nükleus, 2: mitokondri, 3:lizozom, 4: aktin, 5: fenestralı membran, 6: bazal membran)



## 2.2 Patogenez:

Nefrotik sendrom gelişiminde en temel patoloji artmış glomerül filtrasyon bariyeri geçirgenliği ve buna bağlı gelişen protein kaçağıdır. Filtrasyon bariyeri iç içe geçmiş ayaksa çıkıntuları olan polarize podosit hücreleri, glomerül bazal membranı ve diyaframalı glomerül endotel hücrelerinden oluşmaktadır. Podosit, yapısında bulunan yoğun aktin hücre iskeleti sayesinde kapiller hidrostatik basınca dayanabilmektedir. Podositler terminal farklılaşmış hücreler olması nedeni ile kısıtlı yenilenme kapasitesine sahiptir. Bu nedenle normal yapının kaybı masif proteinüri ile sonuçlanmakta ve idiopatik nefrotik sendromun da ana patofizyolojisini oluşturmaktadır (1). Hastalığın nedeni net olarak bilinmemekle birlikte temel olarak immün yanıtın bozulması, sistemik dolaşan faktörler ve podositlerin kalıtsal aktarılan yapısal anormallikleri temel olarak sorumlu tutulmaktadır (1).

Nefrotik sendroma neden olabilecek renal hastalıkların immünpatogenezi farklı olabilese de, genetik mutasyonu saptanmış konjenital nefrotik sendrom tiplerinde de dahil olmak üzere disgamaglobulinemi (düşük IgG, IgM ve IgE) düzeyleri tüm nefrotik sendrom olgularının ortak özelliğidir (16).

NS'nin patogenezinde T lenfositlerinin disfonksiyon ve disregülasyonun yer aldığından şüphelenilmektedir (17). Kızamık enfeksiyonunu takiben NS remisyonu görülebilmesi ve Hodgkin ve T hücreli lenfomalar için uygulanan kemoterapi sonrası NS'nin remisyona girmesi bu şüpheyi destekleyen kanıtlardır (19,20). Son olarak, çeşitli böcek ve arı sokmalarına ve zehirlere karşı oluşan alerjik reaksiyonlar sonrası NS gelişimi, hastalık patogenezinde immünolojik bir role işaret etmektedir.

Dolaşımda bulunan glomerül geçirgenlik faktörleri de NS patogenezinde sorumlu tutulmaktadır. Heparanaz, hematopeksin, anjipoetin benzeri-4, kardiyotropin benzeri sitokin-1 ve çözünebilir ürokinaz plazminojen aktivatörü endotel hücreler ve podositlere etki ederek glomerüller geçirgenliği artırdığı savunulmaktadır (20).

Genetik açıdan bakıldığında zaman insan lökosit antijeni (HLA) ile NS ilişkisi araştırılmış olup HLA-DR7 pozitif olanlarda NS'un 3-4 kat daha sık görüldüğü bilinmektedir. HLA-B8, HLA-DQA1 ve DQB1 geni ile SDuNS ilişkilendirilmiştir. HLA B12'li ve atopili çocuklarda da NS daha sık olarak görülmektedir. HLA-DR4 sıklığı ile FSGS arasında ilişki olduğu da savunulmaktadır (21). Tüm SDiNS olguları, ile aile öyküsü ( hematüri/proteinüri ve KBY) , böbrek dışı organ tutulumu olan olgular ve böbrek nakli düşünülen olguların genetik testinin yapılması önerilmektedir (22). Steroid dirençli nefrotik sendrom tanılı olgularda genetik nedenin saptanması immünsüpresif tedavinin kesilmesine, transplantasyon gereksiniminin

erken saptanmasında ve aile planlanması açısından önem arz etmektedir. Çocukların yaklaşık %30'unda çeşitli genetik mutasyonlar tanımlanmıştır. SDiNS'li olgularda genetik bir mutasyon saptama olasılığı, yaş ile ters orantılıdır. Sık saptanan monogenik mutasyonlar NPHS1 (nefrin), NPHS2 (podosin), NPHS3 (PLCε1-fosfolipaz C) ve WT1 (böbrek ve gonad gelişiminde yer alan transkripsiyon tümör supresor protein) <3 aylık olguların %69-85'ini, 4-12 aylık olguların ise %50-66'sını oluşturmaktadır (23).

Konjenital ve SDiNS slit diyafram, podosit aktin hücre iskeleti, podosit mitokondriyal proteinleri, lizozomal proteinler, nükleer transkripsiyon faktörleri ve glomerül bazal membranı proteinlerin genlerinde gelişen mutasyonlarla ilişkilidir (24).

### 2.2.1 Proteinüri:

Çocuklarda günlük protein atılımı tanımlamaları Tablo 3'te verilmiştir. NS'da protein atılımdan sorumlu temel mekanizma glomerül bazal membranın artmış geçirgenliğidir (7). İdrarla kaybedilen temel protein albümindir. Albümin dışında immunglobulinler gibi diğer plazma proteinleri, çeşitli koagülasyon faktörleri, vitamin D bağlayıcı protein ve metalloproteinler idrarla kaybedilmektedir.

Albumin benzeri makromoleküllerin bazal membran geçişi iki mekanizma ile kısıtlanmaktadır. Bunlar; endotel hücreleri ve glomerüller bazal membran da bulunan anyonik proteoglikanlar neticesinde ortaya çıkan elektriksel seçicilik ve endotelial hücreler arasındaki pencerelerin, glomerüller bazal membrandaki porların ve podositler arasında bulunan slit membranları oluşturduğu boyutsal seçiciliktir (21).

**Tablo 1.** Protein atılım düzeyleri ve sınıflandırılması

Kalitatif:	Dansitesi 1015'in altında olan üç idrar örneğinin dipstik testi ile 1+ (30mg/dl) protein varlığı. Dansitesi 1015'in üzerinde ise 2+ (100mg/dl) protein varlığı.
Semikantatif: spot idrar protein/kreatinin oranı(mg/mg)	<0,2-normal 0,2-2,0 hafif proteinüri >2,0 ağır proteinüri
Kantitatif	24 saatlik idrar örneğinde; <4 mg/m2/st normal 4-40 mg/m2/st hafif proteinüri >40 mg/m2/st nefrotik düzeyde proteinüri

## 2.2.2 Hipoalbuminemi:

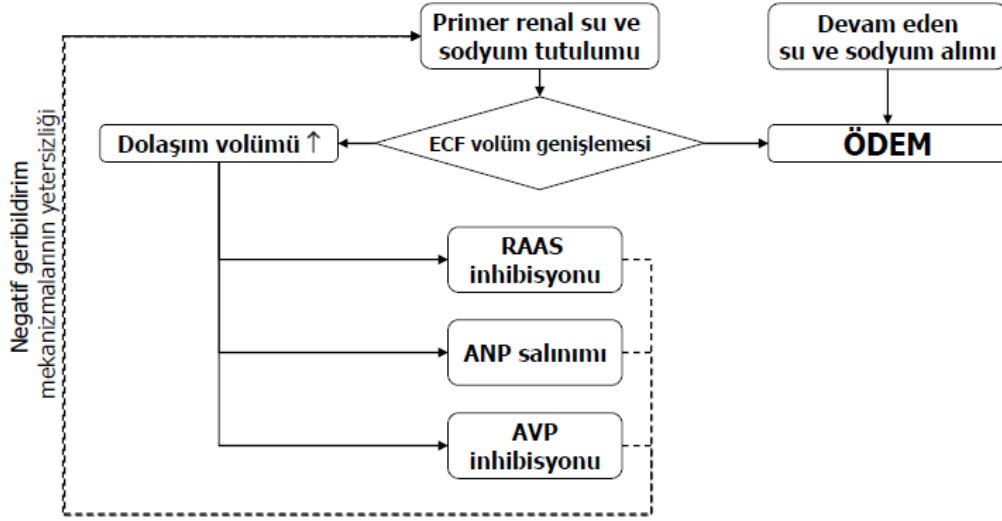
Hipoalbuminemi nefrotik sendromun tanı kriterlerinden biridir. Albümin kaybının mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte; kaybın çoğunun idrarla atılıma bağlı olduğu bilinmektedir (26,27). Hipoalbuminemiye ve azalmış onkotik basınca ikincil karaciğerde albümin sentezleyen genlerde ekspresyon artışı ile albumin üretimi artmaktadır (27). Ayrıca hipoalbuminemiye ikincil salınan dolaşımsal faktörler de karaciğerde albümin üretimini artırmaktadır. Günlük ortalama 4-6 gr protein kaybı olan olgularda karaciğerin kompanse etme yeteneğinin yetersiz kaldığı bilinmektedir. Fakat FSGS'nin bazı formlarında nefrotik düzeyde proteinüriye rağmen albümin düzeyi normal ya da minimal düzeyde düşük olabildiği bilinmektedir (28). Hipoalbumineminin şiddeti hastadan hastaya değişiklik göstermektedir. Relaps sırasında serum albumin seviyesi 0,5 gr/dl ile 2,5 gr/dl arasında değişebilmektedir (4).

## 2.2.3 Ödem:

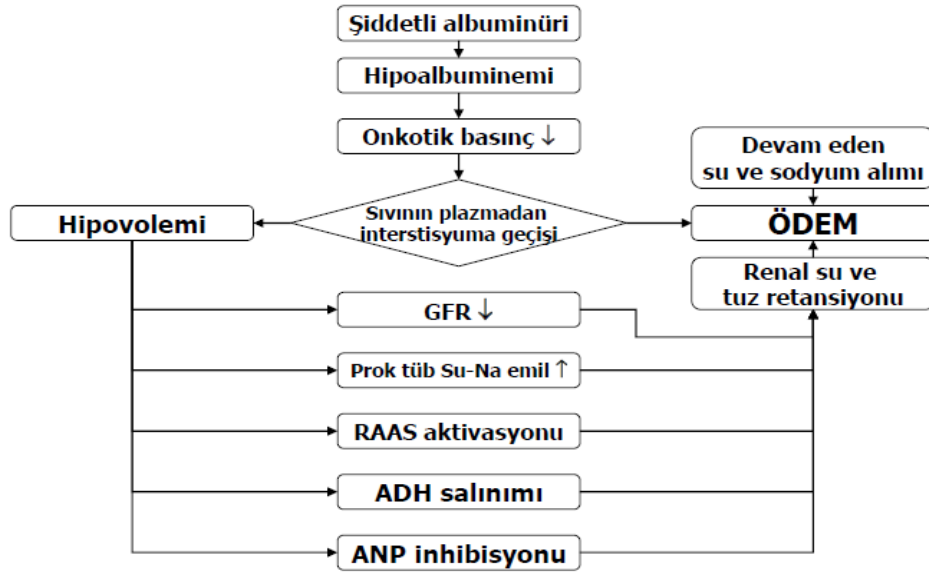
Ödem tüm yaş gruplarında nefrotik sendromun temel klinik bulgularındandır. Ödem patofizyolojisinde iki teori mevcuttur.

Azalmış dolum teorisi hipoalbuminemiye ikincil plazma onkotik basıncında azalma, su ve solütlerin intertisyel mesafeye geçmesini tariflemektedir. Bunun sonucunda dolaşan etkili intravasküler hacim azalmakta ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olmaktadır. Sonuç olarak su ve tuz tutulumu artmakta ve ödem oluşumuna katkı sağlamaktadır. (30,31).

Aşırı dolum teorisinde ise intravasküler hacim normal veya artmış ve plazma renin aktivitesinin artmamış olduğunun görülmesi, NS ödeminin oluşumunda başka faktörlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu olgularda sodyum tutulumunun intrarenal mekanizmalarla meydana geldiği düşünülmektedir (23,31).



Şekil 2. Azalmış dolum teorisi



Şekil 3: Artmış dolum teorisi

## 2.2.4 Hiperlipidemi:

Nefrotik sendromda kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve yağ asitlerinin plazma konsantrasyonu artmıştır(31). Hiperlipideminin temel olarak azalmış onkotik basınca yanıt olarak albümin ile birlikte karaciğerden apolipoprotein B ve kolesterol içeren lipoproteinlerin artmış sentezine bağlı geliştiği düşünülmektedir (32). Ayrıca nefrotik

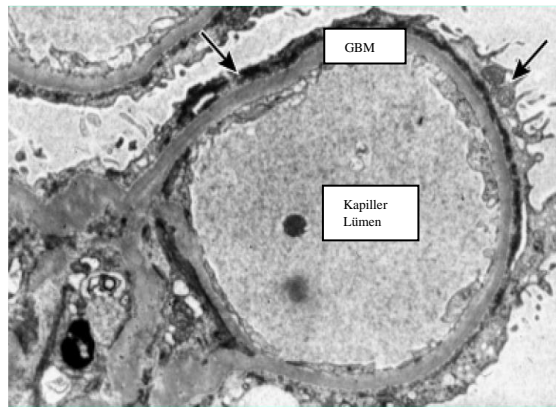
sendromda lipoprotein lipaz aktivitesinin azaldığı ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ile orta dansiteli lipoprotein (IDL)'in düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör aracılı yıkımında azalma olduğu bilinmektedir (34,35).

## 2.3 Histopatolojik sınıflama:

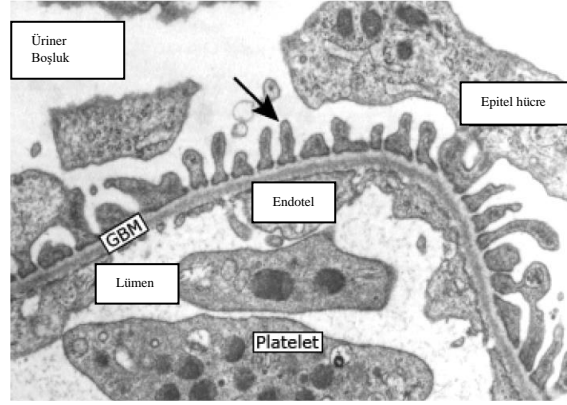
Çocukluk çağında idiyopatik nefrotik sendromları histopatolojik olarak minimal değişiklik hastalığı (MDH), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), membranöz glomerülonefrit (MN), mezengioproliferatif glomerülonefrit (MezPGN) ve kronik glomerülonefrit olarak sınıflandırılmaktadır. Büyük kısmı steroid yanıtı olduğu için biyopsi yapılması gerekmemektedir, önceki yıllarda biyopsi yapılan olgularda steroid yanıtı olanların çok büyük kısmının MLH bulguları gösterdiği bilinmektedir.

Pediyatrik hasta grubunda MDH daha sık görülmektedir. İdiyopatik NS popülasyonunda %77'lik kısmı minimal lezyon hastalığı, geriye kalan %23'lük kısmı ise FSGS, MPGN ve MN oluşturmaktadır (7).

Minimal değişiklik hastalığı (MDH); ışık mikroskopisi ve immün floresan bakıda bulgu vermeyen, ancak elektron mikroskopisinde podositlerin ayaksı çıkıntılarında düzleşmenin saptanması ile tanı almaktadır. Erkek hasta grubunda hastalık 1,5 kat daha sık görülmektedir. Olguların çoğu 6 yaş altında (%70) tanı almaktadır. Ortalama tanı yaşı 3'tür (4,7).

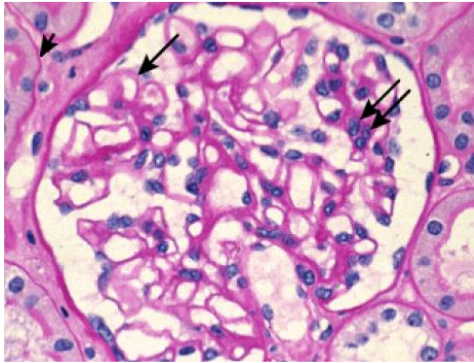


**Şekil 4:** Minimal değişiklik hastalığı elektron mikrofrafı normal bir glomerüler bazal membranı (GBM), birikim yok ve epitel hücre ayaksı çıkıntılarının yaygın füzyonunu gösterir (oklar).

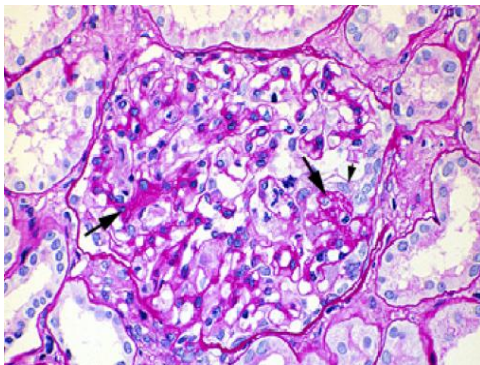


**Şekil 5:** Normal bir glomerülün elektron mikrografı, fenestre edilmiş endotel hücreyi, GBM ve iç içe geçmiş ayaksız çıkıntılar (ok) görülmektedir. GBM incedir ve elektron yoğun birikintiler yoktur. Kapiller lümeninde iki normal trombosit görülmektedir.

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) çocukluk çağı idiyopatik NS olgularında MDH'nın ardından ikinci sırada yer almaktadır. Fokal glomerülosklerozda bazı glomerüllerde kapiller kollaps ve obliterasyon olan segmental alanlar ile matrikste artma ve hiyalen depolanma bulunur (35). Ortalama tanı yaşı 6 yaştır (36). FSGS nin %80'i steroide yanıt vermez, bu nedenle hastalık ilerleyicidir Tanıdan 5 yıl sonra %25-30, 10 yıl sonra ise % 30-40 oranında kronik böbrek yetersizliğine ilerleyebilmektedir ve çocukluk yaş grubunda böbrek yetersizliğine neden olan en sık glomerüler hastalık olarak öne çıkmaktadır (5).



**Şekil 6:** Fokal Segmental Glomerüloskleroz ışık mikroskopisi, epitelyal hücre hasarı (küçük ok başı) alanlarında segmental kapiller çökme (oklar) ile fokal glomerülosklerozdaki erken değişiklikleri gösterir.



**Şekil 7:** Fokal segmental glomerüloskleroz ışık mikroskopisi (sağ) epitelyal hücre hasarı alanlarında (küçük ok) segmental kılcal çökme (oklar) ile fokal glomerülosklerozdaki erken değişiklikleri göstermektedir.

İdiyopatik nefrotik sendroma daha az sıklıkla MPGN, MN, MezPGN, IgM nefropatisi ve C1q nefropatisi neden olabilmektedir (36).

## 2.4 Epidemiyoloji:

Çocukluk çağı nefrotik sendromun insidansı etnik kökene ve coğrafik bölgelere göre farklılık göstermekte olup 100,000'de 1,15-16,9 arasında değişmektedir (1). İngiltere'de, INS insidansının, Asya ve Avrupa'daki çocuklardan altı kat daha fazla olduğu göze çarpmaktadır. Bu farklılıklar, hastalığın patogenezinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rolü olduğunu göstermektedir (37).

## 2.5 Sınıflandırma

Nefrotik sendrom klinik görünüm, histopatolojik değişiklikler ve tedaviye verdiği yanıtı göre sınıflandırılabilir.

Nefrotik sendrom yaş ile ilişkilidir. Yaşamın ilk 3 ayında görülen olgular konjenital NS, 3-12 ay arası ise infantil NS olarak adlandırılmaktadır. Konjenital NS %40 oranında glomerül filtrasyon bariyer proteinlerindeki genetik mutasyon ile ilişkilidir.

1-10 yaş arasında olguların çoğunluğu idiyopatik nefrotik sendrom tanısı almaktadır. 10 yaşından sonra ise sekonder nefrotik sendrom tanısı oranları artmaktadır.

### 2.5.1 Klinik sınıflandırma:

Nefrotik sendrom klinik açıdan iki gruba ayrılmaktadır. Sistemik hastalık eşlik etmemesi durumunda idiyopatik nefrotik sendrom olarak sınıflandırılmaktadır. Sistemik hastalığın ya da glomerüler hasara neden olan bir patolojinin varlığı durumunda sekonder nefrotik sendrom olarak sınıflandırılmaktadır (2) (Tablo 1).

**Tablo 2.** Nefrotik sendrom etyolojisi

<p><b>İDİYOPATİK (PRİMER) NEFROTİK SENDROM</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Minimal Lezyon Hastalığı</li><li>• Fokal Segmental Glomerüloskleroz</li><li>• Membranöz Glomerülonefrit</li><li>• Membranoproliferatif Glomerülonefrit</li></ul> <p><b>GENETİK BOZUKLUKLAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fin tipi konjenital nefrotik sendrom (nefrinin yokluğu)</li><li>• Fokal segmental glomerüloskleroz (podosin, <math>\alpha</math>-aktinin 4, TRPC6 mutasyonlan)</li><li>• Difüz mezangiyal skleroz (laminin, B2 zincir mutasyonlar)</li><li>• Denys-Drash sendromu (WT1 transkripsiyon faktör mutasyonlari)</li></ul> <p><b>NEFROTİK SENDROMLA BİRLİKTE OLAN YA DA OLMAYAN PROTEİNÜRİ</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tırnak patella sendromu (LMX1B transkripsiyon faktörde mutasyon)</li><li>• Alport sendromu (kollajen biyosentez genlerinde mutasyon)</li></ul> <p><b>NEFROTİK SENDROMLA BİRLİKTE OLAN YA DA OLMAYAN MULTİSİSTEMİK SENDROMLAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Galloway-Mowat sendromu</li><li>• Charcot-Marie-Tooth hastalığı</li><li>• Jeune sendromu</li><li>• Cockayne sendromu</li><li>• Laurence-Moon-Biedl-Bardet sendromu</li></ul>	<p><b>NEFROTİK SENDROMLA BİRLİKTE OLAN YA DA OLMAYAN METABOLİK BOZUKLUKLAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alagille sendromu</li><li>• <math>\alpha</math>1 Antitripsin eksikliği</li><li>• Fabry hastalığı</li><li>• Glutarik asidemi</li><li>• Glikojen Depo hastalığı</li><li>• Lipoprotein bozuklukları</li><li>• Mitokondrial sitopatiler</li><li>• Orak hücre hastalığı</li></ul> <p><b><u>SEKONDER NEDENLER</u></b></p> <p><b>ENFEKSİYONLAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hepatit B, C</li><li>• HIV-1</li><li>• Malarya</li><li>• Sifiliz</li><li>• Toksoplazmozis</li></ul> <p><b>İLAÇLAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Penisilamin</li><li>• Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar</li><li>• Pamidronat</li><li>• İnterferon</li><li>• Eroin</li><li>• Civa</li><li>• Lityum</li></ul> <p><b>İMMÜNOLOJİK VEYA ALLERJİK BOZUKLUKLAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Castleman hastalığı</li><li>• Arı sokması</li><li>• Besin allerjenleri</li></ul> <p><b>MALİGN HASTALIKLARLA İLİŞKİLİ</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lenfoma</li><li>• Lösemi</li></ul> <p><b>GLOMERÜLER HİPERFİLTRASYON</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Morbid obezite</li><li>• Oligomeganefronya</li><li>• Nefron azalmasına adaptasyon</li></ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 2.5.2 Steroid yanıtına göre sınıflandırma:

İdiyopatik nefrotik sendromlu olguların %78'i steroide yanıt vermektedir. Bu hastaların %92'si MDH, %8'i ise farklı histopatolojik tanı almıştır. Histopatolojik bulgulara göre MDH'lı olguların %92'sinin, FSGS'lu olgularda %30'unun ve MPGN'li olguların %7'sinin steroid duyarlı olduğu görülmüştür (3). Diğer olgular ise steroid tedavisine dirençli grubu oluşturmaktadır(3,39).

MDH steroide %85–90 oranında cevap verirken, bu oran FSGS'de %30 oranlarına gerilemektedir(3,7). NS tanımları ile ilgili en güncel sınıflama 2012 yılında Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ve 2020 yılında International Pediatric Nephrology Association (IPNA) tarafından yapılmıştır (22,39). KDIGO tarafından yapılan tanımlamalar Tablo 3'te, IPNA tarafından güncellenen tanımlamalar Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Nefrotik Sendrom KDIGO tanımlamaları (39)

<b>Nefrotik Sendrom</b>	Proteinüri >40 mg/sa/m <sup>2</sup> ya da >50 mg/kg/gün ya da spot protein/kreatinin oranı>0.2 g/mmol (>2 g/g) ve hipoalbuminemi <2,5 g/l ve ödem
<b>Remisyon</b>	Ardışık 3 gün boyunca proteinüri <4 mg/sa/m <sup>2</sup> veya proteinin dipstikle negatif olması
<b>Steroid Cevaplı</b>	4 hafta standard doz prednizolon (60 mg/m <sup>2</sup> /gün veya 2 mg/kg/gün, maksimum 60 mg/gün) ile tam remisyon
<b>Steroid Dirençli</b>	4 hafta düzenli uygulanmış 60 mg/m <sup>2</sup> prednizon tedavisine rağmen remisyon sağlanamamış.
<b>Relaps</b>	Remisyonda iken ardışık 3 gün >40 mg/sa/m <sup>2</sup> yada idrar protein:kreatinin oranının >200mg/g yada İdrar dipstiksi ile 3+ ve üzeri protein saptanması
<b>Sık Relaps</b>	Tedaviye ilk cevaptan sonra 6 ay içinde 2 relapsın olması ya da 1 yıllık bir periyotta 4 veya daha fazla relapsın olması durumudur
<b>Steroid Bağımlı</b>	Steroid tedavisinin azaltımı sırasında 2 ardışık relaps 1 ya da tedavi kesildikten sonra 14 gün içinde yeni relapsın olması.
<b>Tedaviye yanıtız</b>	Bir veya daha fazla remisyon sonrası ≥4 haftada kortikosteroid tedavisi altında kalıcı proteinüri

**Tablo 4.** IPNA Nefrotik sendrom tanımlamaları (22)

İFADE/TERİM	TANIM
<b>Nefrotik Düzeyde Proteinüri</b>	Sabah ilk idrarda İPKO $\geq 200$ mg/mmol (2 mg/mg) veya 24 saatlik idrarda $\geq 1000$ mg/m <sup>2</sup> /gün karşılığı olan idrar ölçüm çubuğunda 3+ veya 4+
<b>Nefrotik Sendrom</b>	Nefrotik aralıkta proteinüri ve hipoalbuminemi (serum albümini $<30$ g/l) veya serum albumin seviyesi ölçülemiyorsa ödem
<b>Steroid-Duyarlı Nefrotik Sendrom</b>	4 hafta standard doz prednizolon (60 mg/m <sup>2</sup> /gün veya 2 mg/kg/gün, maksimum 60 mg/gün) ile tam remisyon
<b>Steroid-Dirençli Nefrotik Sendrom</b>	4 hafta standard doz prednizolon tedavisine rağmen tam remisyon yok
<b>Doğrulama periyodu</b>	4 haftada sadece kısmi remisyona ulaşan hastalarda oral prednizolon ve/veya intravenöz metilprednizolon ve RAAS'i tespit edildiği, prednizolon başlangıcından itibaren 4 ila 6 hafta arasındaki süre. 6 haftada tam remisyona ulaşamayan bir hasta geç yanıt veren olarak tanımlanır. 4 haftada kısmi remisyon elde etmesine rağmen 6 haftada tam remisyona ulaşamayan bir hasta, steroid-dirençli nefrotik sendrom olarak tanımlanır.
<b>Tam Remisyon</b>	İdrar protein/kreatinin oranı (sabah ilk idrar veya 24 saatlik idrar örneğine göre) $\leq 20$ mg/mmol (0,2 mg/mg) veya idrar ölçüm çubuğunda art arda üç veya daha fazla durumda negatif veya eser miktarda pozitiflik
<b>Kısmi Remisyon</b>	İdrar protein/kreatinin oranı (sabah ilk idrar veya 24 saatlik idrar örneğine göre) $>20$ ama $<200$ mg/mmol ve ölçülebiliyorsa serum albümini $\geq 30$ g/l
<b>Relaps</b>	Nefrotik düzeyde proteinüri nüksü. Çocuklarda, nüks genellikle idrar ölçüm çubuğu ile değerlendirilir ve bu nedenle üst üste 3 gün boyunca $\geq 3+$ veya ödemin yeniden ortaya çıkmasıyla birlikte veya ödem olmadan daha önce kısmi veya tam remisyon elde etmiş bir çocukta sabah ilk idrar örneğinde idrar protein/kreatinin oranı $\geq 200$ mg/mmol (2 mg/mg) olarak tanımlanır
<b>Kalsinörin inhibitörü dirençli NS</b>	KNİ ile yeterli doz ve/veya seviyelerde 6 aylık tedaviden sonra en azından kısmi remisyon olmaması
<b>Çoklu ilaca Dirençli NS</b>	Önceden belirlenmiş standart dozlarda farklı steroid içermeyen ajanlarla 12 aylık tedaviden sonra tam remisyon olmaması
<b>İkincil steroid direnci</b>	Başlangıçta steroid duyarlılığı olan ve sonraki nükslerde SDNS gelişen çocuklar
<b>Renal transplantasyon sonrası Tekrarlayan nefrotik sendrom</b>	SDNS'li bir çocuk, böbrek nakli sonrası böbrek biyopsisinde diğer belirgin nedenlerin yokluğunda nefrotik düzeyde proteinüri nüksü ve/veya podosit ayakta uzantılarının silinmesi. Bu tanı, önceden anürik bir hastada kalıcı proteinüri (UPCR $\geq 100$ mg/mmol (1 mg/mg) veya diğer belirgin nedenlerin yokluğunda nakil sırasında yaygın proteinürisi olan hastada UPCR $\geq 100$ mg/mmol (1 mg/mg) artışı durumunda da düşünülmelidir.

## **2.6 Klinik Bulgular:**

Olgular en sık olarak ödem, iştah azalması gastrointestinal sistem belirti ve bulguları ile başvurmaktadır (7,40).

### **2.6.1 Ödem:**

Çocukluk yaş grubunda NS'nin en sık başvuru yakınmasını ödem oluşturmaktadır. Ödem gelişimi genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu ya da böcek sokması gibi tetikleyici bir olayı takiben gelişmekte ve biriken sıvının toplamı vücut ağırlığının %3-5'ini geçtiği zaman bulgu vermektedir. Ödem gode bırakan vasıfta gelişmektedir. Ödem genellikle periorbital alanda gelişmesi sıklıkla alerjik hastalıklar ile tanısal karmaşaya neden olabilmektedir. Yer çekiminin uyguladığı kuvvet neticesinde ödem alt ekstremiteler ve supin pozisyonda sırt ve sakral bölgede ortaya çıkabilmektedir. İlerleyen klinikte anazarka tarzında (asit, plevral, perikardiyal effüzyon) ödem gelişebilmektedir (30). Bu vakalar solunum sıkıntısı ile başvurabilmektedir.

### **2.6.2 Hipovolemi:**

Toplam vücut suyunun artmış olmasına rağmen intravasküler hacmin ve perfüzyonun azalmasına bağlı olarak periferik vazokonstriksiyon, taşikardi, olüğüri, azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve artmış renin anjiyotensin aldosteron düzeyleri saptanabilmektedir (30). Hastalığın uygun yönetilmemesi durumunda (uygunsuz diüretik kullanımı) ve araya giren enfeksiyon, sepsis benzeri durumlarda olgular dehidratasyon ve nadiren şok kliniği ile başvurabilmektedir (41).

### **2.6.3 Hipertansiyon:**

Kan basıncı yüksekliği MDH'da beklenmemekle birlikte diğer NS'li olgulara eşlik edebilmektedir. Biyopsi ile doğrulanmış MDH' li 6 yaş ve altındaki çocukların %21'inde hipertansiyon saptanırken, diğer histopatolojik tiplerde bu oran % 50'dir (42). Bu vakalarda kan basıncı yüksekliği çok hafif seviyelerden hipertansif ensefalopatiye uzanan bir spektrum içerisinde seyredabilmektedir (7,32).

## **2.6.4 Hematüri:**

İdiyopatik NS'li olgularda %20 mikroskopik hematüri görülebilmektedir. Makroskopik hematüri beklenen bir özellik olmamakla birlikte glomerülo nefritlere sekonder gelişen olgularda eşlik edebilmektedir (32,42).

## **2.7 Laboratuvar Bulguları:**

Klinik ve laboratuvar bulguları hem NS tanısı koymada hem de altta yatan etyolojiyi belirlemede önemli rol oynamaktadır. NS şüphesi ile başvuran olgulardan tam idrar analizi, sabah ilk idrarda protein/kreatinin, 24 saatlik idrarda protein düzeyi, serum elektrolit düzeyleri, kan üre azotu, serum kreatinini, serum lipid paneli, serum C3 düzeyi olacak şekilde tetkikleri istenmelidir. 10 yaş ve üzeri olgular ile sistemik lupus bulguları olan olgulardan Anti Nükleer Antikor (ANA) düzeyi, riskli gruplardan Hepatit B, hepatit C ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) serolojisi istenmeli ve böbrek biyopsisi planlanması önerilmektedir (31).

### **2.7.1 İdrar analizi:**

İdrar analizi en hızlı idrar çubuğu testi ile yapılabilmektedir. Bu test kalitatif proteinüriyi göstermekte olup albümin ile tetrabromofenol arasındaki kimyasal reaksiyon ile protein düzeyini saptamaktadır. Bu test ile +3, +4 düzeyinde proteinürinin saptanması nefrotik sendrom açısından anlamlı kabul edilmektedir ve kantitatif yöntemlerle doğrulanması gerekmektedir. Kantitatif olarak spot idrarda protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyi olmak üzere 2 yöntem mevcuttur. Sabah ilk idrarda bakılan protein/kreatinin oranının 2 ve üzerinde olması ve 24 saat biriktirilen idrarda ölçülen protein düzeyinin  $>40\text{mg/m}^2/\text{saat}$  olması nefrotik düzeyde proteinüriyi göstermektedir.

### **2.7.2 Kan biyokimyası:**

Serum albümin düzeyi  $3\text{ gr/dL}$  altında saptanmaktadır. İdiyopatik NS'de albümin seviyesi düşmüş olmasına rağmen  $\alpha_1$  globulin düzeyleri normal ya da hafif azalmış,  $\alpha_2$  ve  $\beta$  globülin

düzeylerinde artışla beraber total globülin seviyeleri normal sınırlarda olabilmektedir. Gamaglobulin seviyeleri ise altta yatan hastalığa göre değişebilmektedir (15,31).

Hipovolemiye ikincil anti diüretik hormon artışı ve buna bağlı dilüsyonel hiponatremi görülebilmektedir. Oligürik hastalarda hiperkalemi gelişebilmektedir. Albümin düzeyindeki azalma ile serum kalsiyum miktarı düşük ölçülse de iyonize kalsiyum genellikle normal saptanmaktadır. NS olgularında albümin düzeyinin 3'ün altında olması durumunda düzeltilmiş kalsiyum hesabı yapılmalıdır.

Total kolesterol, trigliserit ve toplam lipid düzeyleri artmış olarak saptanmaktadır.

MDH'lı olgularda düşük oranda BUN ve kreatinin düzeylerinde artış saptanmakta ve bunun etkili intravasküler hacim azalmasına bağlı geliştiği düşünülmektedir (43). Özellikle SDiNS nedeni ile hastanede izlenen olgularda eşlik eden enfeksiyon, nefrotoksik ajanlar ile tedavilerin kullanımı ile akut böbrek hasarı (ABH) daha yüksek oranda gelişmektedir (43,44).

Böbrek fonksiyolarında bozulma, makroskobik hematüri ve hipertansiyonun eşlik ettiği durumlarda MDH harici patolojileri dışlamak amacı ile serum kompleman düzeylerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. MDH'de kompleman düzeyleri normal iken; APSGN, MPGN ve SLE'da düşüktür. Sekonder NS nedenleri arasında sıklıkla SLE bulunduğu için anti-nükleer antikor (ANA) düzeyi taraması önerilmektedir. ANA pozitifliği saptanan vakalarda Anti-çift sarmallı DNA (Anti-Ds DNA) antikor bakılmalıdır (45).

### **2.7.3 Tam kan sayımı:**

Tam kan sayımında özellikle MDH'da intravasküler hacmin azalmasına bağlı hemokonsantrasyon olabilmekle birlikte eritropoetin idrarla kaybına bağlı anemi de gelişebilmektedir.

Trombosit sayıları 500,000 ile 1 milyon arasında değişebilmektedir. Hemokonsantrasyon ve trombositoz viskozite artışına neden olarak hiperkoagulabiliteye ve trombotik komplikasyonlara neden olabilmektedir (46).

## **2.8 Böbrek biyopsisi:**

MDH düşündüren klinik bulgular:

- >1 yaş olgular, <12 yaş olgular
- Belirtilen klinik bulguların olmaması: hipertansiyon, makroskopik hematüri, serum kreatinin artışı olmaması
- Kompleman seviyelerinin normal saptanması durumunda böbrek biyopsisi önerilmemektedir. Bu yaklaşımla inavazif girişim %80 oranında azaltılabilmektedir (13,14).

NS olgusunda biyopsi yapılması gerektirecek bulgular şunlardır (3):

- Sistemik hastalık bulgusu
- İlk tanı yaşının 1'den küçük veya 12'den büyük olması
- Steroide yanıtızlık
- Makroskopik veya persistan mikroskopik hematüri varlığı
- Anormal serum kompleman seviyesi ya da seroloji varlığı
- Ciddi persistan böbrek yetersizliği
- Ciddi hipertansiyon

## 2.9 Tedavi:

Nefrotik sendromun tedavisi hastalığa özgül tedavi ve destek tedavisi olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir (7).

## 2.10 Semptomatik tedavi:

NS olgularında hipovolemi, ödem, enfeksiyon, hipertansiyon, hiperkoagulabilite, artmış iştah ve kilo alımı, dislipidemi, metabolik kemik değişiklikleri ve hipotiroidi görülebilmektedir. Bu komplikasyonların semptomatik tedavileri gerekli olabilmektedir (7,47,48).

### 2.10.1.1 Hipovolemi ve ödem tedavisi:

Vücut suyundaki toplam artışa rağmen, NS'li çocuklarda tipik olarak azalmış intravasküler hacim olabilir. Şiddetli hipoalbuminemi ile NS'nin başlangıcında ciddi intravasküler hacim azalması gözlenebilir ve diyare veya diüretik kullanımı sonucunda şiddetlenebilir. Etkin hacmin azalması sonucunda taşikardi, periferik vazokonstriksiyon bulguları (soğuk ekstremiteler ve kapiller doluşma gecikme), oligüri ve karın ağrısı gibi belirtiler ve bulgular mevcut olabilir. Fraksiyonel sodyum atılımı (FENa) düzeylerinin  $<0,2$  saptanması intravasküler hacmin azaldığını düşündürür. Bu durumda, klinik olarak gerekliyse albumin infüzyonu güvenli bir şekilde uygulanabilir (47,49).

Ödem oluşumuna katkıda bulunan iki temel mekanizmadan biri sodyum retansiyonu olduğundan, ödemli olgularda tuz alımı günlük 2 Meq/kg'ın altında tutulmalıdır. Bu şekilde ödem gelişimi engellenebilir ya da ödem mevcut olan olgularda ödemin artışının önüne geçilebilir.

Sıvı kısıtlama konusunda tartışmalar olsa da hissedilmeyen kayıp ve idrar ile atılan sıvının yerine konulması hastada ödem ve kilo artışı gelişmesini önlemede etkilidir. Fakat hiponatremik (Na  $<135$  mEq/L) olgularda sıvı kaybı uygunsuz ADH salınımını kaynaklı olabileceğinden sıvı kısıtlaması yapılmalıdır.

Anasarka (genel ve masif ödem) olan hastalara albumin (0,5-1 g/kg) ve furosemid (doz başına 1 ila 2 mg/kg) verilerek üçüncü boşluktaki sıvının intravasküler alana çekilerek atılması hedeflenir. Bununla birlikte, pulmoner ödem, hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara karşı dikkatli olunmalıdır (50). intravasküler hacmi normal veya artmış olan hastalar sadece diüretiklerle tedavi edilmelidir (FENa  $> 0,2$ ) (49).

### **2.10.1.2 Diyet ve aktivite:**

Kortikosteroid tedavisinin iştahı uyarması sonucu artan kalori tüketimi aşırı kilo alımına neden olabilir. Aşırı kalori tüketimini sınırlayan, yağdan fakir diyet önlemleri, çocukların büyük kilo almından kaçınmasına yardımcı olacaktır.

Aktivite kısıtlamasının prognoz açısından etkili olmaması nedeni ile ciddi hastalığı olan olgular haricinde kısıtlama önerilmemektedir.

### **2.10.1.3 Trombozun önlenmesi ve tedavisi:**

Ciddi düzeyde albümin düşüklüğü saptanan olgularda trombotik komplikasyon riski artmıştır. Geçirilen enfeksiyonlar ise venöz tromboembolizm riskini artırmaktadır (51).

Önleyici uygulamalar arasında uzun süreli yatak istirahatinden kaçınma, düzenli ambulasyon, kompresyon çorapları, hipovolemi kaynaklı hemokonsantrasyondan kaçınma, santral venöz kateterden kaçınma, sepsis ve hipovoleminin erken tedavisi yer almaktadır (52).

Profilaktik antikoagülasyon etkililiğini ve güvenliğini belirlemek için yeterli randomize çalışma olmaması nedeniyle önerilmemektedir. (53).

Bazı merkezlerde plazma albümini <20 g/l, fibrinojen <6 g/l ve antitrombin III düzeyi %70'in altında saptanması durumunda profilaktik warfarin tedavisi vermektedir. Fakat bu uygulamanın faydalı olduğuna dair yeterli kanıt mevcut değildir (51,54). Alternatif olarak, yüksek riskli hastalar düşük doz aspirin veya dipiridamol ile tedavi edilebilir, ancak bunların NS'li çocuklarda trombüsü önlemedeki etkinliklerini gösteren kontrollü çalışmalar yoktur.

Tromboz gelişmiş olan olguların tedavisine genellikle enoksaparin gibi düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavisi uygundur. Yenidoğanlar ve bebekler 12 saatte bir verilen 3 mg / kg kadar yüksek dozlara ihtiyaç duyabilirken, daha büyük çocuklarda genellikle her 12 saatte bir verilen sadece 1 mg / kg'lık doz yeterli olmaktadır (55).

### **2.10.1.4 Hipertansiyon tedavisi:**

Persistan hipertansiyonu olan NS olgular kronik böbrek hastalığına (KBH) ilerleme açısından risk altındadır Hipertansiyon kardiyovasküler hastalık açısından önemli bir risk faktörü olduğundan hipertansif seyreden NS'li olgulara antihipertansif tedavi verilmesi gereklidir.

NS tanılı hipertansiyonu olan pediatrik olgularda, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE-i) inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB), potansiyel antiproteinürik yararları ve böbrek yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlatma yeteneklerinden dolayı tercih edilen antihipertansif ajanlardır (56). Maksimum antiproteinürik etki dört hafta sonra gözlenir; antiproteinürik etki, düşük tuzlu diyet ve diüretiklerle artırılabilir (57). Kontrol edilemeyen hiperkalemi veya plazma serum kreatininde bazal değere göre %30'dan üzerinde artış olursa ACE inhibitörleri ve ARB tedavisi kesilmelidir.

### **2.10.1.5 Hiperlipidemi tedavisi:**

Değişen lipid metabolizması sonucunda gelişen dislipidemi ilerleyen dönem kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkisi net değildir. Kan lipid düzeyini düşüren ilaçların kullanımı persistan proteinüri ve aşırı yüksek hipertrigliseridemi harici durumlarda önerilmemektedir (1). NS'li olgularda hiperlipidemisinin en uygun tedavisi bilinmemekle birlikte sınırlı kısa dönemli gözlemsel verilere dayanan statin tedavisi, total ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürmede etkili ve güvenilir olarak saptanmıştır. Statinlerin kontrollü çalışmalar yapılmaya kadar dikkatli kullanımı önerilmektedir(58).

### **2.10.1.6 Kalsiyum ve kemik metabolizma değişikliklerinin tedavisi:**

İki süreç nedeniyle NS'li hastalarda kemik histolojisindeki anormallikler görülmektedir. İlki D vitamini bağlayıcı protein kaybına bağlı, düşük iyonize kalsiyum ve 25-OH vitamin D3 (25-hidroksikolekalsiferol) konsantrasyonlarının ortaya çıkmasıdır (59). İkinci olarak ise uzun süreli kortikosteroid tedavisinin kemikte histolojik anormalliklere ve ardından osteoporoza yol açmasıdır.

Bunların bilinmesiyle birlikte, çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi kullanan bir çalışma, kontrol hastalarına kıyasla NS'li glukokortikoid ile tedavi edilen çocukların spinal veya tüm vücut mineral içeriğinde herhangi bir fark bulmadığı belirtilmiştir (60).

Bu bilgiler ışığında, kalsiyum (500 mg/gün) ve D vitamini (2000-4000 IU) takviyeleri, özellikle düşük kalsiyum ve D vitamini konsantrasyonları saptandığında önerilmektedir.

### **2.10.1.7 Enfeksiyon Tedavisi**

İmmünoglobulin G'nin serum konsantrasyonlarının azalması, hücresel bağışıklığın azalması, alternatif kompleman yolağında görevli faktör B ve faktör D seviyelerinde azalma ve immünespresif tedavinin uygulanması nedeniyle NS olgularında enfeksiyona artmış duyarlılık mevcuttur(8,9,61). Olgular, kapsüllü bakteriler nedeniyle gelişen enfeksiyonlara (örneğin peritonit, pnömoni ve sepsis) karşı risk altındadır.

İmmun fonksiyonlarda meydana gelen bu değişikler sonucunda bakteriyemi, selülit, peritonit, ve idrar yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar normal çocuk popülasyona oranla daha sık görölmektedir (62). Enfeksiyona en sık neden olan ajanlar sırası ile S. Pneumonia, Escherichia Coli ve Hemophilus bakterileridir. Proflaktik antibiyotik önerilmemektedir. Enfekte olgularda uygun kültür alımı ve antibiyogram sonrası tedaviye başlanması önerilir.

Başta varisella enfeksiyonu olmak üzere viral enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi artmaktadır (10). Bununla birlikte geçirilen enfeksiyonların NS ataklarını tetikleyebileceği bilinmektedir. Varisella enfeksiyonu immunsupresif tedavi alan olgularda kötü prognozlu seyretmektedir. Temas durumunda bağışıklık kontrolü sağlanmalı ve seronegatif olgulara gerekli ise VZV-immunglobulin ve asiklovir ile erken koruma yapılmalıdır. Varisella aşısı remisyonunda ve düşük doz steroid alanlarda bile güvenli ve etkilidir (63).

Tedavi öncesinde tüm NS olgularının 23-valanlı polisakkarit pnömokok aşısı (PPSV23) ile aşılanmalıdırlar (64). Polisakkarit aşısı relapsa neden olmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir (65). Bağışıklama ideal olarak çocuk remisyondayken ve günlük kortikosteroid tedavisi almıyorken uygulanması gerekse de, yüksek doz prednizon tedavisi alan NS'lerinin bağışıklama sonrası PPSV23'e antikor düzeylerinde 10 kat artış olduğu bilinmektedir(66).

### **2.10.1.8 Hipotiroidi tedavisi:**

Serbest ve proteine bağlı tiroid hormonlarının idrarla kaybına bağlı olarak hipotiroidizm gelişebilmektedir (67). Levotiroksin, yüksek serum tiroid stimulan hormonu (TSH) yüksek ve düşük T4 (tiroksin) düzeyi saptanan olgularda başlanması önerilmektedir.

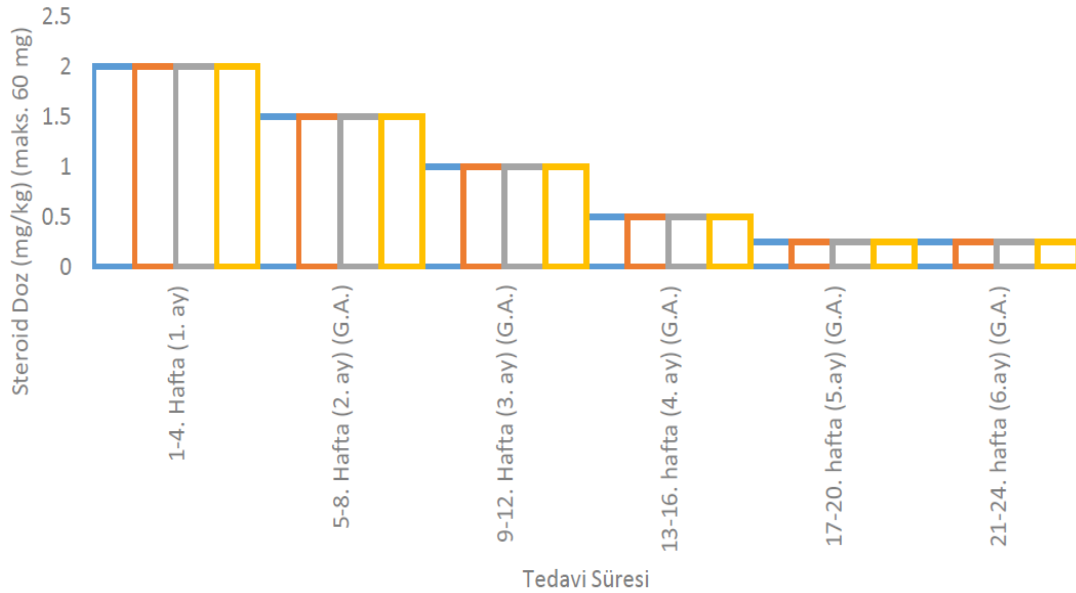
## 2.10.1.9 Özgül Tedavi:

### 2.10.1.10 Kortikosteroid tedavisi:

Kortikosteroid grubu ilaçlar, NS'li olgularda remisyon sağlamak amacı ile tercih edilecek ilk farmakolojik ajandır. İdiyopatik NS'li olgular yüksek oranda steroid tedavisine yanıt vermektedir. Steroid tedavisine yanıt veren minimal değişiklik hastalığı (MDH), çocuk vakaların yaklaşık %75-80'inde NS'nin altında yatan nedendir(68). MDH'yi diğer NS formlarından ayırt etmede klinik bulgular oldukça öngörülebilir. Sonuç olarak, steroid tedavisi tipik olarak, böbrek biyopsisi ile histolojik doğrulama olmaksızın klinik kriterlere göre MDH olması muhtemel hastalarda başlatılır. Pediatrik grupta idiyopatik NS vakalarının %15-20'sini oluşturan FSGS olgularının bir kısmı steroid tedavisine yanıt vermektedir.

Steroide yanıt vermeyen vakalarda ise sitotoksik ajanlar kullanılmaktadır. Son 40 yılda bu iki grup ilacın kullanıma girmesiyle NS'lu pediatrik olguların mortalite ve morbiditesinde belirgin azalma sağlanmıştır (7,40).

Nefrotik sendromunda ailenin hastalık ve komplikasyon ile ilgili bilgilendirilmesi tedavinin önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Ebeveynlerin hastalık ile ilgili bulgu ve semptomlarını mutlaka tanıması ve gereğinde proteinüri açısından idrar çubuk testini uygulama becerisini edinmeleri relapsların erken tanı almasına yardımcı olabilmektedir.



Şekil 8: İlk atak NS protolölü (G.A.:günaşırı)

Farklı tedavi merkezlerinde, farklı başlangıç kortikosteroid tedavi protokolleri uygulanabilmektedir (Tablo 5). MDH düşünülen çocuklarda prednizolon 2 mg/kg/gün dozunda (maksimum günlük doz 60 mg), 4 hafta boyunca uygulanmalıdır. Takiben 4 hafta 1,5 mg/kg/günaşırı, 4 hafta 1 mg/kg/günaşırı, 4 hafta 0,5 mg/kg/günaşırı ve son hafta 0,25 mg/kg/günaşırı verilerek tedavi tamamlanmaktadır. İlk atak tedavisinde steroidlerin uzatılmış tedavi süresinin relaps riskini azalttığı kanıtlanmıştır (69). Hastanemizde uyguladığımız NS ilk atak protokolü Şekil 8’de verilmiştir.

**Tablo 5:** Nefrotik sendrom başlangıç tedavisi (KDIGO) (39)

<b>KDIGO NS BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ</b>	
60 mg/m <sup>2</sup> /gün veya 2 mg/kg/gün (max: 60 mg) 2-3 dozda günlük.	4-6 hafta
40 mg/m <sup>2</sup> veya 1,5 mg/kg günaşırı. (max: 40 mg)	4 hafta
Günaşırı dozlara doz azaltarak devam edilir.	3-6 ayda azaltılarak kesilir

Steroid yanıtı olguların yaklaşık %90’ı, oral prednizon tedavisinin ilk dört haftasında ve kalan %10’u, iki hafta içerisinde yanıt vermesi beklenmektedir (40).

Olguların %30’u tek atak yaşamakta ve steroid tedavisiyle kalıcı remisyon sağlanabilmektedir. Tedavi kesildikten 18-24 ay sonra remisyonun devamı tamamen iyileşmeyi yansıtmaktadır. Bu olgularda relaps riski düşüktür. %10-20 hastada tedavinin kesilmesinden sonra relaps görülmekte, bu olgular standart steroid tedavisine yanıtı üç ya da dört atak sonrası tamamen iyileşme göstermektedir. Kalan %50-60 olguda steroid tedavisi kesildikten sonra veya dozu azaltılırken relaps yaşamaktadır. Bazı olgularda proteinürideki şiddetlenme geçicidir ve spontan remisyonlar görülür(45).

Standart başlangıç tedavisine (60 mg/m<sup>2</sup>/gün ya da 2 mg/kg/gün, 4-6 hafta ve takiben doz azaltımı ile 4-6 hafta) kısmi yanıt alınması durumunda standart tedavinin 2 hafta daha uzatılması ya da pulse tedavi verilmesi önerilmektedir. Bu tedavilere yanıt alınması durumunda olgular steroide geç yanıtı nefrotik sendrom olarak adlandırılmakta, yanıt olmaması durumunda ise SDiNS düşünülerek ACE-i veya ARB başlanması, genetik testin ve böbrek biyopsisinin yapılması önerilmektedir (22). Monogenik mutasyonu saptanmış olgularda immün baskılayıcı tedavinin etkinliği kanıtlanmadığından, tedavinin kesilmesi önerilmektedir (22).

Steroid duyarlı nefrotik sendrom (SDuNS) izleminde relapslar görülebilsede, 10 yıllık süreçte kronik böbrek hastalığına ilerleme olasılığının %5'in altında olması beklenmektedir (70). SDiNS'de özellikle ya da parsiyel remisyon sağlanamayan olgularda %50 olasılıkla son dönem böbrek yetmezliği gelişebilmektedir (71).

NS atak ve relapslarında üst solunum yolu enfeksiyonlarının (ÜSYE) etyolojik rolü bilinmektedir. ÜSYE esnasında 5-7 gün süreyle steroid tedavisinin düzenlenmesinin relaps riskini azaltacağı belirlenmiştir (72).

Steroide yanıt veren hastaların yaklaşık %25-30'u, tanıdan sonraki ilk altı ayda iki veya daha fazla relaps ya da yılda dört veya daha fazla relaps ile başvurmaktadır. Bu olgular sık relapslı nefrotik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Sık relaps gösteren grubun uzun dönemde steroid bağımlı gruptan daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir (73,74). Bu olguların tedavisi tablo 5'te verilmiştir.

Bazı olgular, başlangıçta steroide duyarlı iken zamanla steroide dirençli hale gelir. Sınırlı veriler ışığında vaka raporları, steroid dirençli olgularda alternatif immünsüpresif ajan kullanımı ile hastaların çoğunda tam veya kısmi remisyon sağlanabileceğini düşündürmektedir (75,76). Bununla birlikte, bu hastalar böbrek fonksiyon bozukluğu ve son dönem böbrek hastalığı geliştirme riski altındadır.

**Tablo 6:** Nefrotik sendromda relaps tedavileri

<b>NS RELAPS TEDAVİSİ</b>	
<b>İLK RELAPS/SIK OLMAYAN RELAPS<sup>a,b</sup></b>	
1.adım 60 mg/m <sup>2</sup> /gün. 2-3 dozda, günlük.	3 gün protein negatif olana dek
2. adım 40 mg/m <sup>2</sup> /gün (max 60 mg), gūnaşırı	4 hafta. Sonra azaltarak kes
<b>SIK RELAPS<sup>b</sup></b>	
1.adım 60 mg/m <sup>2</sup> /gün. 2-3 dozda, günlük.	3 gün protein negatif olana dek
2. adım azaltarak 15-20 mg/m <sup>2</sup> (gūnaşırı)'ya kadar düşölür (remisyon sağlayan en düşük doz)	En az 3 ay 12-18 ay'a uzatılabilir

a:ISKDC, b:KDIGO

Uzun dönem steroid tedavisine bağı yan etki geliştiğı bilinmektedir. Yan etkiler daha sık olarak steroid bağımlı çocuklarda görölmektedir. Uzun süreli steroid tedavisinde büyümede gerileme görölür, gūnaşırı tedavi büyümeyi etkilemeyebilir (77). NS'li olgularda erişkin dönemde osteoporoz gelişebildiğini belirten çalışmalar mevcuttur (78). Ancak steroide bağımlı nefrotik sendromlu çocuk ve adolesanlardaki bir çalışmada gūnaşırı steroid

tedavisinin kemik mineral içeriğine zararlı bir etkisi bulunmamıştır (79). Ek olarak steroide bağlı kilo artışı ve cushingoid görünüm, hipotalamo-hipofizer-adrenal aks bozukluğu, katarakt, davranış değişiklikleri ve hipertansiyon görülebilmektedir (80–82).

Steroid tedavisinde bağlı komplikasyon (büyüme geriliği, katarakt, aşırı kilo alımı, cushingoid bulgular, hipertansiyon, osteopeni vb.) gelişen, komorbid hastalık (diyabetes mellitus) veya fizyolojik durum (puberte) nedeni ile toksisite riski bulunan olgularda, çoklu relapsları olan olgularda, steroid direçli NS ve tedavi uyumsuz olgularda alternatif tedavilerin kullanımı önerilmektedir (78,83).

### **2.10.1.11 Steroid dışı tedaviler**

Steroid tedavisine yanıt alınamayan veya atakları tekrar eden olgularda steroid dışı tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gereklidir. Bunun için en ideal immünsupresif ajan, hastaların çoğunda uzun vadeli remisyonu sürdürmeli, steroid dozunda ve toksisitesinde azalmaya izin vermeli ve önemli bir yan etkisi olmamalıdır. Bununla birlikte, şu anda kullanılan immünsupresif ajanlardan herhangi birinin, önemli yan etkiler olmaksızın uzun vadeli etkinlik sağladığına dair net bir kanıt yoktur (84). Çocukluk çağı NS da kullanılabilen ajanlar arasında levamizol, siklosporin, siklofosfamid, klorambusil, mikofenolat mofetil ve ritüksimab bulunmaktadır (Tablo 7).

#### **2.10.1.11.1 Levamizol**

Levamizol eski yıllarda etkinliği kanıtlanmış ucuz ve ilk tercih bir ilaç olarak kullanılsa da artık ilaca ulaşmada güçlükler yaşanmaktadır. Levamizol nüksleri önleyen en az toksik ve en ucuz ilaçtır, temini mümkün olması durumunda başlangıçta ilk tercih edilen steroid alternatifi ilaçtır. Prednizolon ile karşılaştırıldığında atak riskini azalttığı gösterilmiş olan immünsupresif etkili bir antihelmintik ajandır (6).

#### **2.10.1.11.2 Siklofosfamid**

Siklofosfamid, alkilleyici sitotoksik bir ajandır. Siklofosfamid remisyon sürelerini uzatır. Sık atak olan ve steroid bağımlı NS'li çocukların atak sayısını düşürür. Cochrane meta-analizi verilerine göre prednizolonun tekli kullanımına kıyasla, siklofosfamid kullanımının 6-12 aylık süreçte relaps riskini %56 azalttığı saptandı (85). İlacın potansiyel yan etkileri;

nötropeni, dissemine varisella enfeksiyonu, hemorajik sistit, alopesi, sterilite, ileride malignite riskinin artışıdır. Tedaviye başlamadan önce aileyle birlikte dikkatlice değerlendirilmelidir (6).

### **2.10.1.11.3 Kalsinörin inhibitörleri**

Kalsinörin inhibitörleri T hücrelerinin aktivitesini azaltır ve podosit aktin hücre iskeletini stabilize ederek etkisini gösterir. Siklosporin ve takrolimus, sık relapslı NS ve SDiNS'li çocuklarda remisyona sağlamakta ve idame ettirmede etkilidir. SDiNS'de genetik mutasyonun dışlanması sonrası ilk tercih edilmesi önerilen immünsüpresiftir (22). Genetik mutasyon saptanmamış SDiNS hastalarının önemli bir kısmı haftalar içerisinde CNi tedavisine yanıt vermesi beklenmektedir. Beklenen CNi kan düzeyi sağlandıktan sonra 6 aylık kullanımı takiben kısmi remisyonun dahi saptanamaması CNi dirençli NS olarak tanımlanmaktadır (22). Nefrotoksisite yan etkileri özellikle iki yıldan uzun kullanımlarda artmaktadır (83). Takrolimus, siklosporin kullanımı sonrası gelişen hipertrikozis ve gingival hipertrofi gibi kozmetik yan etkiler durumunda kullanılabilir (1). Çocuklar hipertansiyon, nefrotoksisite, hirsutizm ve gingival hiperplazi gibi yan etkiler için mutlaka izlenmelidir.

### **2.10.1.11.4 Mikofenolat Mofetil**

Mikofenolat Mofetil (MMF), T ve B hücre proliferasyonunu inhibe ederek etki göstermektedir. Birkaç çalışma, MMF'nin, steroidlerin ve/veya kalsinörin inhibitörlerinin (KNİ) kesilmesine izin verebilecek, idiyopatik NS'li çocuklarda remisyon süresini artırmada etkili olduğunu ileri sürmektedir (44). MMF'nin levamizol ile eşit derecede etkili olduğunu bildirmiştir (15). MMF'yi KNİ'ler (özellikle siklosporin) ile karşılaştırıldığı sınırlı veriler, MMF'nin remisyon sağlamada siklosporin kadar etkili olmadığını düşündürmektedir (84,86,87). SDiNS ile izlenen olgularda podosit yapısında değişikliğe neden olabilecek genetik mutasyonlar dışlandıktan sonra kalsinörin inhibitörlerine %60 tam remisyon, %19 ise parsiyel remisyon yanıtı beklenmektedir (88). Tedavi için optimal süre net olmamakla birlikte KDİGO önerileri doğrultusunda en az 12 ay, klinik pratikte ise 24 aya kadar tedavi verilebilmektedir. Yine aynı klavuzda SDiNS'de anjiotensin reseptör blokerleri ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımını önermektedir (39). Yine SDiNS'de siklofosfamidin etkisiz (89), mikofenolat mofetilin ise düşük remisyon sonuçları ile ilişkili olduğu bilinmektedir (90).

### 2.10.1.11.5 Rituksimab

Kimerik bir anti-CD20 monoklonal antikoru olan Rituksimab, NS'de etkilidir steroidlerin ve steroid dışı ajanların kullanımının kesilmesine veya azaltılmasına olanak verir. Randomize kontrollü bir çalışmada ritüksimab ile düşük doz steroid ya da düşük doz kalsinörin inhibitörü kullanımının en az standart dozlar kadar etkin olduğu saptanmıştır (74). Rituximab genellikle güvenlidir ve çoğu durumda iyi tolere edilir. Ancak, kalıcı B hücresi düşüklüğü ve B hücre rejenerasyonunda azalma, hafıza B hücrelerinin tükenmesi ve bazen infüzyon gerektiren hipogamaglobulinemi gibi yan etkileri olabilmektedir (1).

Ns tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları yan etkileri ve dozları Tablo 6 da görülmektedir.

**Tablo 7:** Nefrotik sendrom tedavisinde kullanılan steroid dışı ilaçlar

İLAÇ ADI	İLAÇ GRUBU	ETKİ MEKANİZMASI	YAN ETKİ	ÖNEMİ	DOZ
SİKLOFOSFAMİD KLORAMBUSİL	Alkalleyici ajan	DNA'ya bir alkil grubu ekleyerek immün sistem hücrelerini yok eder.	-Nötropeni ve enfeksiyon -Gonadal toksisite -Artmış malignite riski -Nöbet -Hemorajik sistit -Alopesi	-Sık relapslı NS'de etkin -Steroid bağımlı NS'de daha düşük etki	8-12 hafta 2mg/kg/gün; maksimum kümülatif doz: 168mg/kg
SİKLOSPORİN TAKROLİMUS	Kalsinörin inhibitörü	T hücrelerinin aktivitesini azaltır ve podosit aktin hücre iskeletini stabilize eder.	-Nefrotoksik (kullanımında 18-24 ayda 1 renal biyopsi önerilmektedir)	-Sık relapslı ve Steroid bağımlı NS'de etkili -Kesilme sonrası relaps sık	4-5 mg/kg/gün, en az 12 ay boyunca
LEVAMİZOL	Antihelmintik ve immünsüpresif	Mekanizma tam bilinmemektedir.	-Nötropeni	-Relapsların azalmasında etkili	Gün aşırı 2.5 mg/kg olarak ve en az 12 ay
MİKOFENOLAT MOFETİL	T ve B hücre proliferasyonunun inhibisyonu	T ve B hücreler için hayati olan inozin monofosfat inhibisyonu yapar.	-Karın Ağrısı -Diyare -Hematolojik anomaliler -Teratojenite	-Siklosporinden daha az etkili -Yan etki profili daha iyi	12 ay boyunca günde 600mg/m <sup>2</sup> /doz; maksimum günlük doz: 2.000 mg/gün
RİTUKSİMAB	Monoklonal antikör	B hücresi üzerindeki CD20'ye spesifiktir.	-İnfüzyon ilişkili anafilaksi -Lökopeni -IgG düşüklüğü -Ciddi mukokütanöz reaksiyonlar -Antikör gelişimi	-Ritüksimab'ın, düşük doz steroid ve düşük doz kalsinörin inhibitörleri ile kullanımı en az bu iki ilacın normal dozu kadar etkin -sık relaps ve steroid bağımlı NS'de etkili	375mg/m <sup>2</sup> Maksimum doz 500mg

## 2.11 Komplikasyonlar:

NS olgularında doğrudan nefrotik sendromla ilgili ve tedavi için kullanılan ilaçların neden olduğu komplikasyonlar mevcuttur. Temel komplikasyonlar:

- Enfeksiyon
- Hipovolemi
- Tromboz
- Akut böbrek yetmezliği
- Hiperlipidemi
- Malnütrisyon

### 2.11.1 Enfeksiyon

NS olgularının, enfeksiyona karşı artmış duyarlılığı mevcuttur. Enfeksiyon şu an morbiditenin ana sebeplerinden, geçmişte ise mortalitenin ana nedeni idi (91). Alta belirtilmiş olan faktörler muhtemel nedeni yansıtmaktadır:

- Azalmış serum IgG konsantrasyonları (16)
- Belirli antikorlar yapma yeteneğinde bozulma
- Alternatif kompleman yolu faktörleri B ve D azalmış seviyeleri (8,61)
- İmmün baskılayıcı tedavi

Opsonizasyon yeteneğinin azalması sonucunda NS'li olgularda kapsüllü bakteriyel etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. En sık ve en ciddi enfeksiyon nefrotik sendromlu çocukların % 5 inde ortaya çıkan primer bakteriyel peritonittir (92). NS'de sık görülen diğer enfeksiyonlar selülit, sepsis, menenjit ve pnömonidir (10).

En sık rastlanılan enfeksiyon etkenleri; peritonitlerde pnömokok grubu ve sellülitte *S. Aureus*'tur. *E. Coli* ve *H. İnfluenza* gibi gram negatif etkenlere bağlı enfeksiyonlar da normal popülasyona oranla daha sık görülür (8,93).

*S. pneumonia* gibi kapsüllü bakterilerin fagositozunda humoral immünite (antikorlar) büyük bir role sahiptir. Hipogamaglobulinemi ile birlikte, kortikosteroid ve sitotoksik ilaçlar gibi immün baskılayıcı ilaç kullanımı, fagositozda görevli olabilecek bağışıklıktan sorumlu proteinlerin (kompleman) idrar ile kaybı neticesinde bakterilere ve bazı viral enfeksiyonlara

karşı artmış duyarlılık mevcuttur (16). Bununla birlikte immunglobulin düzeylerinin düşük saptanmasında IgG'nin artmış katabolizması ve azalmış yapımı gösterilebilmektedir (16).

Viral enfeksiyonlar; özellikle varisella enfeksiyonu nefrotik sendromlu olgularda hayatı tehdit eden durumlara neden olabilmektedir. Canlı atenüe viral aşuların immünsüpresif tedavi gören çocuklarda kullanılması önerilmemesine rağmen, prospektif bir çalışma, immünsüpresif tedavi alan nefrotik sendromlu çocuklarda canlı atenüe aşuların uygulanmasının immünojenik ve güvenli olduğunu bildirmiştir (62). İmmünosupresif tedavi gören NS olgularında canlı atenüe viral aşuların rutin uygulanmasından önce güvenliği, yanıt oranını doğrulamak ve immünojenisiteyi etkileyebilecek faktörleri belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nefrotik sendromlu çocuklarda aşı nüksetmeye neden olabilese de, aşılardan sağlanan koruma bu riskten çok daha ağır basmaktadır.

### **2.11.2 Tromboembolizm**

Çocukluk çağı NS olgularında %3 oranında venöz tromboembolik komplikasyonlar görülmektedir (53). Nefrotik sendromlu çocuklarda tromboembolik komplikasyon riskinde artışa çeşitli faktörler katkıda bulunur (52):

- Faktör I, II, V, VII, VIII, X, XIII gibi pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin artması
- Anti-trombin III gibi pıhtılaşma inhibitörlerinin böbreklerden kaybedilmesi
- Trombosit agregasyonunun artması
- Fibrinojenin artması nedeniyle hiperviskozite
- Hemokonsatrasyon
- Hiperlipidemi
- Enfeksiyonlar
- İmmobilizasyon
- Kateter varlığı
- Diüretik kullanımı

Nefrotik sendromlu çocuklarda hem arteriyel hem de venöz trombotik olaylar gelişebilmesine rağmen venöz tromboz daha sık saptanmaktadır. Tromboz en sık olarak serebral ven, pulmoner arter, renal ven, derin bacak venleri, inferior vena kava ve femoral/iliak arterde saptanmaktadır (49,50). Venöz tromboemboli saptanması durumunda

düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımını önerilmekte olup, heparin kullanımını için yeterli veri yoktur (52).

### **2.11.3 Akut böbrek hasarı**

Hastanede izlenen nefrotik sendromlu olgularda üçüncü sıklıkta saptanan komplikasyon akut böbrek hasarıdır (ABH) (1).

Başvuru sırasında, nefrotik sendromlu çocuklar, aşağıdaki mekanizmalardan biri veya daha fazlası nedeniyle düşük glomerüler filtrasyon hızına (GFH) neden olabilmektedir.

Hipovolemi - Nefrotik sendromlu çocuklar, özellikle minimal değişiklik hastalığı olanlar, damar hacimleri yeniden tamamlandıktan sonra normale dönen hipovolemi nedeniyle GFH'de geçici bir düşüş yaşayabilir (43). Çocuklarda ABH yaygın olmamakla birlikte enfeksiyon, akut tübüler nekroz (hipovolemiye sekonder), alerjik interstisyel nefrit (antibiyotikler veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara bağlı), kalsinörin inhibitörleri (steroid bağımlı nefrotik sendromlu çocuklarda sıklıkla kullanılan siklosporin veya takrolimus) veya ACEi gibi ilaç toksisitesinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir (43,94). ABH hastanede yatan hastalarda daha sık görülür. Çok merkezli yapılan 336 olgunun dahil edildiği bir çalışmada SDiNS, nefrotoksik ajan kullanımı, eşlik eden enfeksiyon gibi risk faktörleri ile hastanede izlenen olguların %58,6'sında ABH saptandığı belirtilmiştir (44).

## **2.12 Nefrotik sendrom ve aşılama:**

NS, bozulmuş B ve T hücre fonksiyonuna sebep olur, özellikle CD4 T helper (Th) hücre popülasyonuna bağlı adaptif immünite bozulur. Th1/Th2 oranını artırarak, hücresel immüniteyi inhibe eden interlökin 4 (IL-4) ve interlökin 10 (IL-10) salgılanmasını artırır (95,96). T hücre disfonksiyonuna ek olarak, B hücre disfonksiyonu, humoral immunitede bozulma ve IgG seviyelerinde azalma olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte immunglobulin düzeylerinin düşük saptanmasında IgG'nin artmış katabolizması ve azalmış yapımı gösterilebilmektedir (16).

Çocukların aşı ile önlenebilir hastalıklardan korunması çocuk sağlığı politikalarının hayati bir bileşeni ve ulusal ölçekte uygun maliyetli, önleyici bir sağlık hizmeti stratejisidir. Aşılama, yaygın olarak görülen ciddi enfeksiyonların risklerini azaltmak açısından en güvenli ve etkili yöntemlerin başında gelmektedir. Nefrotik sendromlu olgularda T.C. Sağlık

Bakanlığı'nın rutin aşı takviminde (Tablo 8) önerilen aşılar ve ek olarak 23 serovalanlı pnömokok (PPSV23), sezonluk influenza aşısı önerilmektedir (63,66,97). Ülkemizde aşı takviminin rutin uygulanmasının başarılı bir şekilde devam etmektedir. Aşı uygulamalarının kaliteli bir şekilde uygulanması ve takibi kronik hastalıklarla mücadelede, yoğun hastalık süreci ve yatışlar nedeni ile gözden kaçması muhtemel olan aşılanma durumunu garantiye almaktadır. Bununla birlikte NS'de aşuya bağlı relaps ve yan etki olasılığı aşuların ertelenme ya da ihmaline neden olabilmektedir.

**Tablo 8:** T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Aşı Takvimi

Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi (2020)										
	Doğumda	1. Ayın Sonu	2. Ayın Sonu	4. Ayın Sonu	6. Ayın Sonu	12. Ayın Sonu	18. Ayın Sonu	24. Ayın Sonu	<sup>3</sup> 48. Ay	13 Yaş
Hep-B	I	II			III					
BCG			I							
KPA			I	II		R				
DaBT-İPA-Hib			I	II	III		R			
OPA					I		II			
<sup>1</sup> Suçiçeği						I				
KKK						I			II	
<sup>2</sup> Hep-A							I	II		
DaBT-İPA									R	
Td										R

Hep-B	: Hepatit B Aşısı
BCG	: Verem Aşısı
KPA	: Konjuge Pnömkok Aşısı
DaBT-İPA-Hib	: Difteri-Aselüler Boğmaca-Tetanoz-İnaktif Polio-Hemofilus influenza tip b Aşısı (Beşli Karma Aşı)
OPA	: Oral Polio (Çocuk Felci) Aşısı
Suçiçeği	: Suçiçeği Aşısı
KKK	: Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşısı
Hep-A	: Hepatit A Aşısı
DaBT-İPA	: Difteri-Aselüler Boğmaca-Tetanoz-İnaktif Polio (Dörtlü Karma Aşı)
Td	: Erişkin Tip Difteri-Tetanoz Aşısı
R	: Rapel (Pekiştirme)

Nefrotik sendromda antikor üretiminin azaldığı ve seropozitif hastaların sağlıklı popülasyona oranla daha hızlı seronegatif duruma geldiği bilinmektedir. Rekombinant Hepatit B aşısına yanıt olarak koruyucu düzeyde Anti-Hbs (>10 mIU/mL) üretiminin SDuNS'li kortikosteroid tedavisi almakta olan grupta, normal popülasyona oranla daha az pozitifleşme saptandığını belirten çalışmalar mevcuttur (98,99). Böbrek nakli yapılmış olgularda yapılan başka bir çalışmada KKK, suçiçeği, HBV, difteri ve tetanoz aşularına karşı seropozitiflik oranı %26 saptanmıştır (60,99). Bunun NS'de bozulmuş immün yanıt ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

NS'li olguların aşılmasında en büyük endişe nedenlerinden biri işe aşımın NS relapsına neden olabilmesidir. Fakat aşıya bağlı relapsların yaygın olmadığı bilinmektedir (14). Nefrotik sendrom tedavisinde kullanılan steroid CD-4 (T-helper) aktivitesini inhibe etmekte ve yeterli düzeyde antikor oluşumunu engellemektedir (100). Yalnızca steroid tedavisi alan olguların aşılınması için olgunun remisyonunda olması, steroid tedavisinin kesilmesi ya da mümkün olan en düşük doz sağlandıktan sonra aşılınması önerilmektedir (14). Kılavuzlar doğrultusunda da özellikle pnömokok, meningokok, haemophilus influenza ve su çiçeği aşı yanıtlarının bakılması ve yanıtızlık durumunda aşılınması önerilmektedir (22).

Nefrotik sendromlu olgular pnömokok enfeksiyonu ile olası morbidite ve mortalite riski altındadır. NS'li tüm olguların ulusal aşı takviminde bulunan konjuge pnömokok aşısına (KPA) ek olarak 23 serovalanlı polisakkarit aşısı (PPSV23) pnömokok aşısı (eğer aşılınmamışsa) yapılmalıdır. Pnömokok aşısı, yüksek doz steroid alan çocuklarda bile etkilidir ve nüks riskinde artış ile ilişkili değildir (66,101). İdeal olarak remisyonadaki ve günlük kortikosteroid tedavisi almayan olguların aşılınması önerilmesine rağmen, NS başlangıcında yüksek doz günlük steroid tedavisi alırken alan olgularda, PPSV23'e antikor düzeylerinde 10 kat artışın saptandığı çalışmalar mevcuttur (66). Bununla birlikte, pnömokok koruyucu antikor seviyeleri NS'li çocuklarda sağlıklı çocuklara kıyasla daha hızlı düşer (102). Bu, bazı hastalarda aşılama rağmen pnömokok enfeksiyonunun ortaya çıkışını açıklamaktadır (103).

İnaktif influenza aşısı, immün yetmezliği olan veya immünsüpresif tedavi gören hastalar için önerilir. NS'li çocuklardan oluşan küçük bir vaka serisinde, influenza A aşısına yeterli antikor yanıtı gözlenmiş ve altı ay boyunca pozitif saptanmıştır (97).

Haemophilus influenza tip b, 7 serovalanlı pnömokok ve meningokok (ACWY) aşılarından oluşmakta olan, “kompleks antijenler” içeren diğer aşıların relaps riskini arttırmadığı bildirilmiştir (104). Meningokokal C aşısı sonrası yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Meningokokal C aşısı yapıldıktan sonra relaps oranında bir artış gözlemlenmediğini belirten çalışmalar ve aşı sonrası relaps bildiren çalışmalar mevcuttur (65,105). Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmekte olan Hepatit B aşısının relaps riski olduğu bilinmekle birlikte NS olgularında görülen artmış hastalık prevalansı göz önüne alınarak olguların aşılınması önerilmektedir (98). Aynı şekilde kâr zarar oranı göz önünde tutulduğu zaman S. Pneumonia'ya karşı da aşılama önerilmektedir (72).

Suçiçeği aşısının NS'li olgularında etkili olduğu gösterilmiştir ve negatif su çiçeği titresi olan tüm olgular aşılmalıdır(63). İdeal olarak, remisyonadaki olgular ve düşük dozlu

kortikosteroid tedavisi alan (örneğin, gün aşırı 2 mg/kg/vücut ağırlığı) veya kortikosteroid tedavi tamamlanması sonrası iki dozluk bir rejim olarak uygulanır. Alpay ve arkadaşları yaptıkları çalışmada daha önce varisella enfeksiyonu geçirmemiş, aşısız ve remisyon döneminde olan SDuNS ve sağlıklı kontrol grubunu aşlamış ve aşı sonrası dönemde ikinci ayda seropozitivite oranlarını NS grubunda %85, kontrol grubunda %86 olarak saptamış ve remisyondaki olgulara yapılan tek doz aşının güvenli ve etkili olduğunu belirtmiştir (106).

Kamei ve arkadaşlarının çalışmalarına NS tanılı, hücresel ve hümorale immunité parametreleri normal saptanan, immün baskılayıcı tedavi almakta olan 60 olgu canlı aşılar (KKK, Suçiçeği) ile aşılanmış olup, olgularda aşılanmanın etkili olduğunu ve olgularda hastalık ya da atağa neden olmadığını saptanmıştır (107).

Bu bilgiler ışığında IS tedavi alan olguların antikor titreleri açısından rutin takibi önerilmekte ve zayıf aşılanma oranlarına ve antikor yanıtında hızlı düşüöşlere rağmen, aşıların kronik böbrek hastalıklı olgular için etkili olduğunu göstermektedir (108). Renal hastalıkların tedavisinde immün baskılayıcı tedavilerin kullanımı gerekebilmekte, aşı bu hasta grubunda enfeksiyonlara karşı koruyucu etkileri azalmaktadır(14).

Aşının etkinliği bireyi hastalık etkenine karşı koruma yeteneği olarak tanımlanmaktadır. Aşının etkinliği laboratuvar düzeyinde etkene karşı gelişen serum immün globülin G düzeyleri ile saptanmakta ve kullanılan eşik değerlere göre koruyucu antikor düzeyi (seropozitivite) saptanmaktadır (109). Çalışmalarda çoğunlukla antikor düzeyi bakılmakta olup, bu verilerle yalnızca seropozitivite ve seronegativiteyi değerlendirilebilmekte; aşıya asıl yanıtı oluşturan ve uzun dönem koruyuculuk sağlayan hafıza lenfosit düzeyleri saptanamamaktadır.

Çalışmamızda seropozitivite oranlarını saptamak amacı ile serum immünglobulin düzeyleri çalışılan Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak (KKK) ve Suçiçeği (VZV) aşıları canlı aşılar olup ücretsiz olarak T.C. Sağlık bakanlığınca yapılmaktadır. KKK aşısı 2006 yılında, VZV aşısı ile 2012 yılında ulusal aşı takvimine eklenmiştir. 1 Temmuz 2020 tarihinde güncellenmiş olan ulusal aşı takvimine göre KKK aşısı 12. ayın sonunda ve 48.ayda, Suçiçeği aşısı ise 12. ayın sonunda yapılmaktadır (Tablo 8).

### 3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Bölümü'nde idiyopatik nefrotik sendrom (İNS) tanısı ile takip edilen ve Kasım 2018 – Haziran 2021 tarihleri arasında başvuran olgular dahil edildi.

S.B.Ü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu 16.11.2020 tarih ve 2020/ 13-1 sayılı onayı alındı.

Çalışmaya idiyopatik NS tanısı ile izlenmekte olan, Kızamık Kızamıkçık Kabakulak (KKK) ve varisella zoster (VZV) aşılı yapılmış olan, remisyonda olan ve aktif enfeksiyonu bulunmayan olgular dahil edildi. İki yaşın altında olan, sekonder nefrotik sendrom tanılı çocuk olgular, proteinürisi olan olgular, aşı kartına ulaşılamamış olgular, aktif enfeksiyon saptanan olgular, primer/sekonder immün yetmezlikli olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olguların demografik ve antropometrik verileri, tanı yaşı, izlem süresi, atak sayısı, kullanmakta olduğu ve önceden kullandığı immünsüpresif ilaçlar (steroid, siklofosfamid, siklosporin, rituximab ve mikofenolat mofetil) kaydedildi. Böbrek biyopsisi yapılan olguların histopatolojik bulguları kaydedildi. Olguların tam kan sayımında beyaz küre sayısı, absolü lenfosit sayısı kaydedildi. Serum biyokimyada üre, kreatinin, albümin, c-reaktif protein (CRP), serum immun globülin (A, G, M) düzeyleri, total kolesterol düzeyleri ve tam idrar analizi ve idrarda protein sonuçları kaydedildi.

Serum kızamık IgG, kızamıkçık IgG, kabakulak IgG ve Anti varicella zoster IgG düzeyleri hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında Elisa ve Kemoluminesans yöntemleri ile çalışıldı. Tetkikler için Roche Cobas 6000, Roche Hitachi 917 Cobas e411 analyzer (Roche Diagnostics), Siemens IMMULITE 2000 XPi Immunoassay System (Siemens Healthcare Diagnostics) cihazları kullanıldı. Serum Anti-varicella zoster, kızamık IgG, kızamıkçık IgG, kabakulak IgG değerleri karşılaştırıldı. Anti-Varicella Zoster IgG için >100 mIU/ML pozitif değer 50-100 mIU/ML gri zon değer, Kızamık IgG için >250 mIU/ML pozitif değer, 200-250 mIU/ML gri zon değer, Kızamıkçık IgG için >10 IU/ML pozitif değer, 5-10 IU/ML gri zon değer, Kabakulak IgG için >25 mIU/ML pozitif değer, 20-25 mIU/ML gri zon değer olarak değerlendirildi.

Olgular KDIGO ve IPNA tarafından belirtilen tanımlamalara göre steroid dirençli NS (SDiNS) ve steroid duyarlı NS (SDuNS) olarak iki gruba ayrıldı. Steroid bağımlı NS olguları da SDuNS grubuna dahil edildi. Her iki grup verileri kendi aralarında karşılaştırıldı. Olguların

almakta oldukları tedavi durumuna göre; tedavi almayan ve alanlar olarak ayrıldı, tedavi alanlar da sadece steroid alanlar ve steroid yanında diğer İS alanlar olarak da ayrıldı ve bu gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı.

## **İstatistiksel Analiz**

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama (ort) $\pm$ standart sapma (SS), normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 24.0 IBM Corp., USA, III programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için eşik değer  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4 BULGULAR

Çalışmamıza kriterleri karşılayan yaşları 3-18 arası değişen 39 olgu dahil edildi. Olguların demografik verileri Tablo 9'de görülmektedir.

**Tablo 9:** Olguların demografik verileri

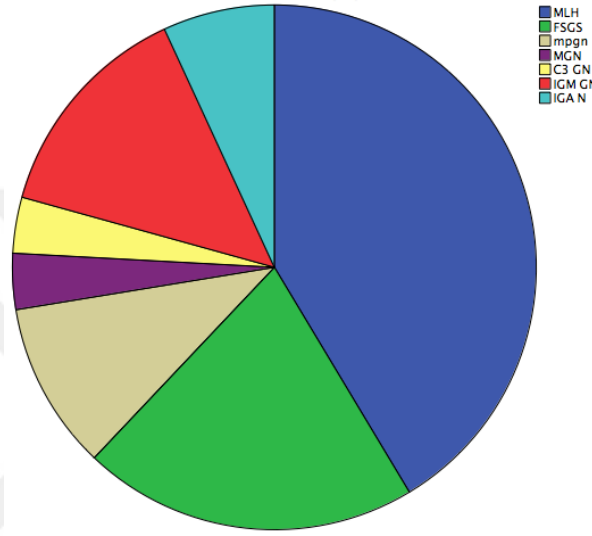
<b>Demografik veriler</b>	
Cinsiyet,	
Kız, n (%)	19 (48,6)
Erkek, n (%)	20 (51,4)
Yaş, yıl, ortanca,	13 (3,7-18)
Tanı yaşı, yıl, ortanca	4 (1-12)
İzlem süresi, ay, ortanca,	50 (12-120)
Toplam atak sayısı, n, ortalama	5,38 (1-17)

Olguların beyaz küre, mutlak lenfosit sayısı, serum kreatinin, eGFH, serum albümin, total kolesterol, CRP değerleri Tablo 10'da verilmektedir. Olguların tümünde idrarda protein negatif idi. Hastaların yaşına göre değerlendirilmiş olan Serum immunglobulin A, G ve M düzeyleri normal aralıkta idi.

**Tablo 10:** Olguların laboratuvar verileri

<b>Parametre</b>	<b>Ortanca ± SS</b>
Serum Kreatinin (mg/dL)	0,60 ± 0,21 (0,24-1,37)
eGFH (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	104,28±21,09 (52-172)
Serum Albümin (gr/dL)	4,30± 0,54 (2,50-5)
Beyaz küre sayısı (n/μL)	8520 ± 2321 (5600-14,300)
Mutlak lenfosit sayısı (n/μL)	3097± 1229 (1600-6300)
CRP (mg/L)	1,28± 1,42 (0,10-4,90)
Total kolesterol (mg/dL)	182 ± (97-393)

29 (%74,35) olgunun böbrek biyopsisi raporları değerlendirildi. Böbrek biyopsisi yapılanların histopatolojik sonuçlarına göre dağılımı Şekil 8’de gösterildi. Biyopsi yapılan olgularda en sık tanılar MLH (%43,3), FSGS (%20), MPGN (%10), MGN (%3,3), C3GN (%3,3), IgMGN (%13,3), IgAN (%6,7) idi.



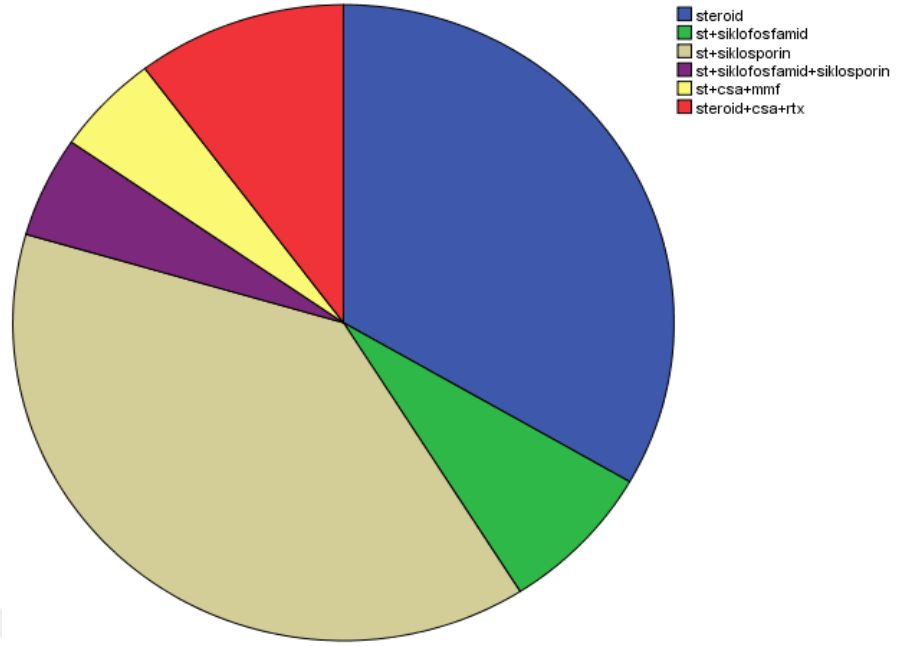
**Şekil 9:** Biyopsi tanıları (MLH: Minimal değişiklik hastalığı, FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz, MPGN: membranoproliferatif glomerülonefrit, MGN: membranöz glomerülonefrit, C3GN: C3 glomerülonefrit, IgMGN: IgM glomerülonefriti, IgAN: IgA nefropatisi)

Olguların ilk atak sonrası almış olduğu tüm tedaviler Tablo 11’de ve Şekil 9’da gösterildi. 13 (%33,3)’olgu sadece steroid tedavisi almışken 26 (%66,6) olgu steroid tedavisi yanında en az bir immunmodülatör tedavi aldı.

**Tablo 11:** Olguların ilk atak sonrası aldığı tüm tedaviler

Tüm tedaviler	n (%)
Steroid	13 (33,3)
Steroid + CsA	15 (%38,5)
Steroid + CsA+rtx	4 (10,3)
Steroid + Cyc	3 (7,7)
Steroid + CsA +MMF	2 (5,1)
Steroid + CsA +Cyc	2 (5,1)

(CsA: siklosporin A, Rtx: ritüksimab, Cyc: siklofosfamid, MMF: mikofenolat mofetil)



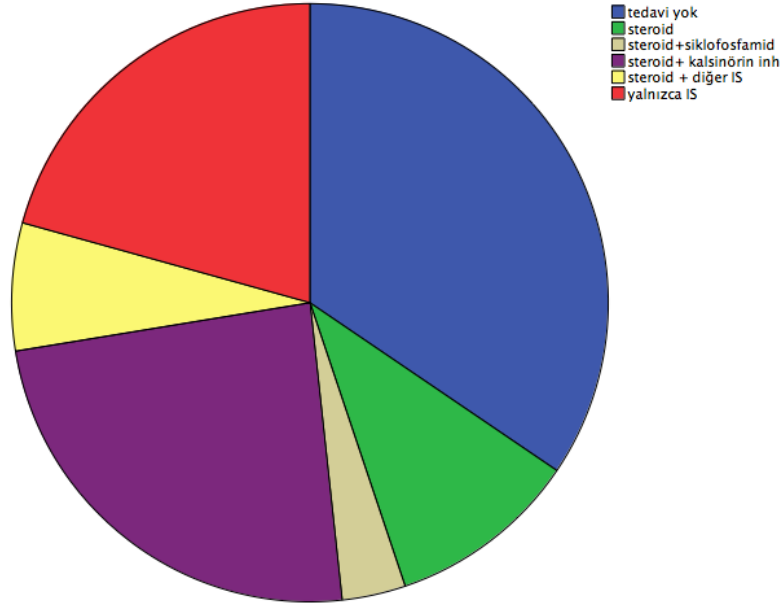
**Şekil 10:** Olguların aldığı tüm tedaviler (CsA: siklosporin A, Rtx: ritüksimab, Cyc: siklofosfamid, MMF: mikofenolat mofetil)

Olguların antikor düzeyleri bakıldığı dönemde almakta oldukları tedaviler Tablo 12’de gösterildi. Olguların %44’ü tedavi almamaktaydı.

**Tablo 12:** Olguların almakta olduğu tedaviler

Aktif tedavi:	n (%)
Tedavi almayan	17 (43,6)
Tedavi alanlar	
Steroid	3 (7,7)
Steroid + Cyc	3 (7,7)
Steroid + CNi	7 (17,9)
Steroid ve diğer immün süpresif	3 (7,7)
Yalnızca immün süpresif	6 (15,4)

(CsA: siklosporin A, Rtx: ritüksimab, Cyc: siklofosfamid, MMF: mikofenolat mofetil, CNi: kalsinörin inhibitörleri, IS: immün süpresif)



**Şekil 11:** Olguların almakta olduğu tedaviler (CsA: siklosporin A, Rtx: ritüksimab, Cyc: siklofosamid, MMF: mikofenolat mofetil, CNi: kalsinörin inhibitörleri, IS: immün süpresif)

Tüm olguların gereç yöntemde belirtilen varisella, kızamık, kızamıkçık, kabakulak IgG kesme değerlerine göre pozitif ve negatiflik oranları Tablo 13'te verildi. Ara değer olan olgular negatif gruba eklendi.

**Tablo 13:** Olguların varisella, kızamık, kızamıkçık, kabakulak IgG değerlerine göre sınıflandırılması

	Pozitif n, (%)	Negatif n, (%)	Ara Değer n, (%)
<b>Varisella IgG</b>	28 (71,8) (>100 MIU/mL)	9 (23,1)	2 (5,1) (50-100 MIU/mL)
<b>Kızamık IgG</b>	22 (56,4) (>250 MIU/mL)	14 (35,9)	3 (7,7) (200-250 MIU/mL)
<b>Kızamıkçık IgG</b>	27 (69,2) (>10 MIU/mL)	6 (15,4)	6 (15,4) (5-10 MIU/mL)
<b>Kabakulak IgG</b>	17 (43,6) (>25 MIU/mL)	17 (43,6)	5 (12,8) (20-25 MIU/mL)

Olgular steroid yanıtına göre sınıflandırılmasında; 31 olgu (%79,5) SDuNS ve 8 olgu (%20,5) SDiNS idi. SDuNS olan 31 olgunun 17 tanesi (%54,8) steroid bağımlı olguları. SDuNS (12,61±4,6) ile SDiNS (12,38±3,9) olgularının yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu (P=0,895). Olguların gruplara göre sadece steroid alan ve steroid ile IS alanların dağılımı Tablo 14'te gösterilmiştir.

**Tablo 14:** SDuNS ve SDiNS altgrupların tetkik döneminde aldığı tedaviler

Aktif tedavi	SDuNS (n=31)	SDiNS (n=31)	<i>p</i>
Steroid	12	1	0,229
Steroid+ IS	19	7	

Olgular sadece steroid almış olan ve steroid yanında diğer immün süpresif (İS) ilaç almış olanlar olarak ikiye ayrıldı. Sadece steroid alan ve steroidle beraber en az bir İS ilaç kullanmış olguların varisella, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seropozitiviteyi karşılaştırıldığında steroid dışında İS alanlarda seronegativite daha fazla saptanmış olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

**Tablo 15:** Olguların steroid ve steroid ve diğer immünsüpresif tedavi gruplarına göre varisella, kızamık, kızamıkçık, kabakulak karşılaştırılması

Seropozitivite	Steroid n=13 (%)	Steroid+ diğer IS n=26 (%)	<i>p</i>
Varisella IgG (>100 MIU/mL)	10 (%76,9)	18(%69,2)	0,719
Kızamık IgG (>250 MIU/mL)	9 (%69,2)	14 (%53)	0,495
Kızamıkçık IgG (>10 MIU/mL)	9 (%69,2)	18 (%69,2)	1,00
Kabakulak IgG (>25 MIU/mL)	8 (%61,5)	9 (%34,6)	0,172

Olgular pulse steroid almış olan ve almamış olanlar olarak ikiye ayrıldı. Gruplar arasında varisella, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seropozitivite oranları karşılaştırıldığında pulse steroid alan grubun seropozitivite oranları daha düşük saptandı fakat iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

**Tablo 16:** Olguların Pulse steroid alan ve almayan gruplarına göre varisella, kızamık, kızamıkçık, kabakulak seropozitivite karşılaştırılması

Seropozitivite	Pulse steroid	Steroid	<i>p</i>
	n=15 (%)	n=24 (%)	
Varisella IgG (>100 MIU/mL)	10 (66,6)	18 (75)	0,718
Kızamık IgG (>250 MIU/mL)	8 (53,3)	15 (62)	0,740
Kızamıkçık IgG (>10 MIU/mL)	10 (66,6)	17 (70)	1,000
Kabakulak IgG (>25 MIU/mL)	4 (26,6)	13 (54,1)	0,11

Olgular SDiNS ve SDuNS olarak ikiye ayrıldı. Gruplar arasında varisella, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seropozitivite oranları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

**Tablo 17:** Olguların steroid dirençli ve steroid duyarlı nefrotik sendrom gruplarına göre varisella, kızamık, kızamıkçık, kabakulak seropozitiflik karşılaştırılması

Seropozitivite	SDiNS	SDuNS	<i>p</i>
	n=8 (%)	n=31 (%)	
Varisella IgG (>100 MIU/mL)	7 (87,5)	21 (67,7)	0,4
Kızamık IgG (>250 MIU/mL)	7 (87,5)	16 (51,6)	0,066
Kızamıkçık IgG (>10 MIU/mL)	5 (62,5)	22 (70,9)	0,682
Kabakulak IgG (>25 MIU/mL)	5 (62,5)	12 (38,7)	0,261

Olgular relaps sayılarına göre seropozitivite oranları değerlendirildi. Seropozitivite düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 18)

**Tablo 18:** Olguların seropozitivite oranlarının relaps sayısı ile ilişkisi

Seropozitivite	Pozitif	Negatif	<i>p</i>
	Varisella IgG (>100 MIU/mL)	4,79±3,86	
Kızamık IgG (>250 MIU/mL)	4,48±3,31	6,69±4,2	0,075
Kızamıkçık IgG (>10 MIU/mL)	5,30±3,83	5,58±3,94	0,832
Kabakulak IgG (>25 MIU/mL)	4,59±4,09	6,00±3,55	0,257

Biyopsi yapılmış olan olgular en sık tanılar olan MLH ve FSGS olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında varisella, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seropozitiviteyi karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 19).

**Tablo 19:** Olguların histopatolojik tanısına göre seropozitiflik düzeyleri

<b>Seropozitivite</b>	<b>MLH (n=12)(%)</b>	<b>FSGS (n=6) (%)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Varisella IgG (&gt;100 MIU/mL)</b>	7 (58,3)	4 (66,6)	0,732
<b>Kızamık IgG (&gt;250 MIU/mL)</b>	6 (50)	3 (50)	1,00
<b>Kızamıkçık IgG (&gt;10 MIU/mL)</b>	11 (91,6)	5 (83,3)	0,596
<b>Kabakulak IgG (&gt;25 MIU/mL)</b>	5 (41,6)	0(0)	0,063

## 5 TARTIŞMA

İdiyopatik nefrotik sendrom tanısı ile izlenen çocukların kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği antikor düzeylerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda seropozitivite oranlarının normal populasyona göre düşük olduğunu saptadık.

Nefrotik sendrom çocukluk çağında en sık görülen glomerüler hastalıktır. Glomerüler permabilitiyi sağlayan membranın hasarına sonucu gelişen hipoalbuminemi, ödem, hiperlipidemi ve proteinüri ile karakterizedir (83). Bu hastalarda hastalığın şiddetli formlarında uygulanan uzun süreli ve yoğun immünsupresif tedavi sonrasında kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeğine karşı koruyucu antikor düzeylerinde düşüklükler meydana gelebilmektedir (84, 85).

İdiyopatik NS'li çocukların büyük bir kısmında altta yatan nedenin minimal lezyon hastalığı olması nedeni ile bu hastaların çoğu steroid tedavisine yanıt vermektedir (90). Bu nedenle de böbrek biyopsisi yapılmadan histopatolojik tanı olmadan klinik bulgulara göre MLH tanısı düşünülen hastalara steroid tedavisi başlanmaktadır. Bunun yanısıra, idiyopatik NS olgularının yaklaşık %15-20'lik kısmını oluşturan FSGS'li hastalarda da steroid tedavisine yanıt alınabilir (68,90,91). Hastaların yaklaşık %80-90'ı steroide yanıt verdiği için steroid duyarlı nefrotik sendrom olarak tanımlanmakta; bunun yanısıra, yaklaşık %10-20 hastada ise steroid tedavisine yanıt alınamamaktadır (73,90,117). Bu hastalarda MLH dışında başka bir glomerüler hastalık olma olasılığı arttığından böbrek biyopsisi yapılır. Çalışmamızda en sık histopatolojik tanılar olan MLH ve FSGS, varisella, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seropozitiviteleri açısından karşılaştırılmış olup anlamlı fark saptanmadı. Literatürde histopatolojik tanı ile antikor kaybı ve seropozitiflik üzerine çalışma saptanmamış olup; histopatolojik tanı ile antikor kaybının ilişkili olmadığı söylenebilir.

Başlangıçta SDuNS olan hastaların steroide dirençli hale gelmeleri, steroidlerin majör yan etkilerinden herhangi birinin görülmesi (büyüme geriliği, katarakt, aşırı kilo alımı, cushingoid bulgular, hipertansiyon, osteopeni vb.) ve steroid dirençli nefrotik sendrom tanısı konulması durumlarında steroid dışında diğer immün süpresif ajanlara ihtiyaç ortaya çıkmaktadır (97). Çalışmamızda hastaların tanıdan itibaren yaklaşık üçte biri sadece steroid tedavisi alırken; %38,5'i steroid ve siklosporin, %15,4'ü steroid, siklosporin ve ritüksimab, %7,7'si steroid ve siklofosfamid ve %5,1'i de steroid, siklosporin ve mikofenolat mofetil

kullanılmaktaydı. Hastalarda SDuNS olanların 12(%38,7)'sinde steroid ile remisyona sağlandığı, 19 (%61,3)'unda steroid ile immünyosupresif tedavi kullanıldığı saptandı. Olguların steroidden sonra kullanılan en sık İS ajanı siklosporindi (%61,5). Çalışmamızda hastalarda siklosporin kullanımının olduğu görüldü. Bunun sebebi olarak, steroid bağımlı ve SDiNS hasta sayısının daha çok olması, alkilleyici ajanların ciddi yan etki nedeni ile tercih edilmemesi gösterilebilir.

B hücreli lenfosit sayısını azaltan, kimerik bir anti-CD20 monoklonal antikoru olan rituksimab, steroid bağımlı veya KNi bağımlı hastalarda remisyona uzatılmasında ve bir veya daha fazla immünyosupresif ajanın kullanımının azaltılmasında etkili gibi görünmektedir (84). Rituksimab kullanımı olan olgularda %30'a varan oranlarda IgG düzeylerinde azalma olduğu ve rutin takibinin gerektiği gösterilmiştir (74). Çalışmamızda 4 olgu (%10,2) rituksimab tedavisi almaktaydı, seropozitivite oranları varisella %50, kızamık %25, kızamıkçık %50 ve kabakulak için %25'ti. Rituksimab alan olgu sayısı fazla olmadığı için karşılaştırmaya dahil edilmedi.

Steroide yanıt veren hastaların yaklaşık %25-30'unda, tanıdan sonraki ilk altı ayda iki veya daha fazla, yılda ise dört veya daha fazla relaps(bulgular kısmında atak olarak yazdığımız yerleri relaps olarak değiştirelim) gelişebilmektedir (73,114). Relaps gelişmesi hastalığın tekrar aktivasyonunun yanında, tedavinin etkin olmaması, uygun kullanılmaması, eksik dozda uygulanması, gibi durumlar da gelişebilir (69,114). Çalışmamızda da NS tanısı konulan hastaların tedavi sonrasındaki relaps sayısı literatüre benzer şekilde ortalama 5.4 atak/yıl olarak saptanmıştır. Han ve ark.'nın çalışmasında atak dönemi NS hastalarında anti-tetanoz IgG ve anti-difteri IgG düzeyleri atak döneminde kontrol grubundan düşük, remisyona döneminde ise kontrol grubu ile benzer düzeyde saptanmıştır (16). Çalışmamızda atak sayısı ile bakılan aşı seropozitivite düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak çalışmamıza dahil edilen olguların remisyona döneminde olması gösterilebilir.

Nefrotik sendromda antikor üretiminin azaldığı ve seropozitif hastaların sağlıklı popülasyona oranla daha hızlı seronegatif duruma geldiği bilinmektedir. Rekombinant Hepatit B aşısına yanıt olarak koruyucu düzeyde Anti-Hbs (>10 mIU/mL) üretiminin SDuNS'li kortikosteroid tedavisi almakta olan grupta, normal popülasyona oranla daha az pozitifleşme saptandığını belirten çalışmalar mevcuttur (99). Bunun NS'de bozulmuş immün yanıt ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Genç ve arkadaşları böbrek nakli öncesinde antikor düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında HBV için %84,3, Hepatit A için %76,5, Kızamık için %72,5, Kabakulak için %64,7, Kızamıkçık için %64,7, Varisella için %72,5 seropozitivite saptamışlar ve bu hastalıkların neden olduğu ciddi komplikasyonları önlemek için nakil öncesi aşılama protokolleri ve aşılama programlarının gözden geçirilmesini önermişlerdir (110). Böbrek nakli öncesi KBH nedeniyle de immün yanıt bozulmakta ve antikor düzeyleri düşmektedir. Böbrek nakli sonrasında yoğun İS tedaviler verileceği için nakil öncesi seropozitivitelerin değerlendirilmesi ve aşılama programlarının tamamlanması önerilmektedir. NS çocuklarda ise hastalık anında başvurduklarından hastalık önceki antikor düzeylerini bilinmemektedir. Bu nedenle hastalık öncesi ve sonrası seronegatifleşme durumunun hastalığın kendisinden mi, kullanılan İS ilaçlardan mı yoksa çocuğun bireysel bağışıklık yanıtı ile mi olduğu net söylenemez.

Çocukluk çağında uygulanan canlı aşilar sonucu gelişen koruyucu antikorlar NS hastalarında şiddetli formlarda uygulanan uzun süreli ve yoğun immüno-supresyona bağlı olarak azalabilir ve bu durum ciddi enfeksiyonların gelişmesine neden olabilir (14, 85). NS tanısı olan çocuklarda tanı öncesinde ve tanıdan sonraki süreçte aşı yanıtları araştırıldığı çalışmalarda immün yanıt güçlü bir şekilde etkileyebilecek, yoğun bir immüno-supresif tedavi altında iken aşuya özgül antikor düzeylerini değerlendirmiştir (95,98,103,111,112). Bu araştırmalar sonucunda da NS olgularında immünitenin sağladığı belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir (103,107,108). Bizim yaptığımız çalışmada da NS tanısı öncesi canlı atenüe (kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve varisella) aşısı olan çocukların tanı sonrasındaki immünglobulin düzeyleri (seropozitiflik) oranları değerlendirildi. Nefrotik sendromlu çocukların canlı atenüe aşılarının seropozitiflik oranları üzerine literatürde oldukça sınırlı sayıda araştırma mevcuttur. Han ve ark.'nın SDuNS ve MLH olan 18 çocukta yaptığı, atak ve remisyonadaki dönemde viral ve bakteriyel etkenlere karşı seropozitifliği inceleyen çalışmada, atak dönemde kızamık IgG %56, kızamıkçık IgG %78, kabakulak IgG %44 ve varisella IgG %67 olarak saptanmıştır (16). NS atağı sırasında anti-viral antikorlar için seropozitiflik oranları kontrol grubundaki çocuklarından daha düşük olmasına karşın genel antikor düzeyleri arasında hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiş (16). Kamei ve ark.'nın 60 NS olgusu ile yapmış olduğu prospektif çalışmada, canlı atenüe (KKK ve varisella) aşılama sonrası 2. Ay ve 1. Yılda bakılan seropozitiflik oranlarının zamanla azaldığı ve 2. ayda bakılan seropozitiflik oranının sağlıklı popülasyona oranla daha düşük olduğu saptanmıştır (107). Bu çalışmada kızamık ve kızamıkçık seropozitivitesi normal popülasyona benzer oranlarda (%90-95) saptanmış, şu çiçeği ve

kabakulak seropozitifliği ise sırası ile %40 ve %61,5 olarak saptanmış olup normal popülasyona oranla daha düşük değerler saptanmıştır. İmmün baskılayıcı tedavilerin de kullanımı nedeni ile antikor düzeylerinin izleminin yapılması ve seronegatif olguların aşılmasında önerilmiştir (62). Bizim çalışmamızda ise, NS tanısı konulan hastaların seropozitiflik oranları kızamık IgG %56,4, kızamıkçık IgG %69,2, kabakulak IgG %43,6 ve varisella IgG %71,8 olarak bulundu. Çocuklarda NS tanısı sonrasında tüm canlı aşıların seropozitiflik oranlarında literatüre benzer şekilde düşüklük olduğu görüldü. Düşüklüğün sebebi olarak bu hastaların almış olduğu steroid ya da immünsüpresif tedaviler ve NS'da bozulmuş filtrasyon bariyeri nedeni ile idrarla kaybedilen IgG sonrasında ortaya çıkan hipogamaglobulinemi de gösterilebilir.

Sadece steroid alan olgular ve steroid dışı immün süpresif tedavi alan olguların aşı yanıtları değerlendirildiğinde, ilave immün süpresif alan grupta daha düşük seropozitivite oranları beklenmektedir (14). Mantan ve ark. 1-18 yaş arası, HBV seronegatif, NS olgularında aşılama sonrası, HBV seropozitiflik düzeyleri yalnızca steroid alan grupta %76, steroid ve başka bir immün süpresif alan grupta ise %37 düzeylerinde saptanmıştır (112). Bizim çalışmamızda ise yalnızca steroid ve steroid ile immün süpresif tedavi alan hasta grupların karşılaştırılmasında steroid ve İS alan grupta suçiçeği (%76,9, %69,2) kızamık (%69, %53) ve kabakulak (%61,5, %34,6) seropozitiflik oranları düşük saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Ayrıca, pulse steroid alan hasta gruplarındaki kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve varisella aşılarının seropozitiflik oranlarındaki düşme pulse steroid almayan hasta gruplarına göre daha fazla olmasına karşın anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Mantan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBV aşısı sonrası seropozitivite oranlarını SDuNS grubunda, SDiNS hasta grubunda göre daha yüksek olarak saptamıştır (sırasıyla %63,6 vs %35,7) (112). Spika ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NS olgularına pnömokok aşısı öncesi ve sonrası koruyucu antikor düzeyleri değerlendirilmiş olup SDuNS ve SDiNS arasında farklılık saptanmadığı belirtilmiştir (102). Çalışmamızda da benzer şekilde SDuNS ve SDiNS tanısı ile izlenmekte olan olgularda dört aşı grubunun seropozitiflik düzeylerinde düşüklük olsa da gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. Bunun nedeni olarak çalışmamıza dahil edilen grupta SDiNS olgu sayısının daha az olması ve SDuNS grubuna, sık relapslı ve steroid bağımlı grubu dahil etmemiz gösterilebilir.

Çalışmamız çocukluk çağında NS tanılı olguların kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve varisella IgG düzeyini inceleyen ve seropozitifliği araştıran az sayıda çalışmalardan biridir. Bu çalışmada kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve varisella IgG düzeylerinin NS hastalarında

azaldığı görülmüştür. Çocukların kullanmış oldukları steroid, immünsupresif ilaç ve hastalığın patofizyolojisi gereği gerçekleşen IgG kaybı, bu dört aşının IgG düzeylerinde azalmaya ve seropozitivite oranlarının düşmesine neden olabilir.

Çalışmamızın kesitsel ve tek merkezli bir çalışma olmasının yanında çalışma sürecinin SARS-COV2 pandemisi nedeniyle dahil edilen olgu sayısı fazla değildir. Yapılan birçok araştırmada olduğu gibi çalışmamızda da NS'li olguların sağlıklı popülasyona oranla seropozitivite oranları düşük saptanmıştır. Ancak diğer çalışmalarda olduğu gibi NS'lu hastaların, hastalık öncesinde aşı antikor yanıtları bilinmediğinden hastalık öncesi ve sonrası dönemin karşılaştırması yapılamamıştır.

Antikor titrelerinde eşik düzeyin üzerinde bir değer saptanması olarak tanımlanan 'seropozitivite' korunmanın temsili bir ölçüsü olarak alınır (12). Bununla birlikte T ve B hafıza hücrelerince sağlanan immünolojik hafıza ve hücre aracılı yanıtlar da bağışıklığın ve enfeksiyondan korunmanın önemli ayaklarını oluşturmakta ve bunların taranması bağışıklık durumu ile ilgili daha objektif değerlendirme sağlamaktadır(13). Ancak bunlarla aşı etkinliğini daha net ortaya koyulabilmektedir (14). Fakat günlük pratikte bu fonksiyonların laboratuvar olarak değerlendirilmesi zordur. Bu nedenle birçok çalışmada olduğu gibi biz de aşı antikor yanıtlarını değerlendirdik.

Çalışmamızda NSlu çocuklarda aşılamanın tam yapılmasına rağmen hastalığın doğası ve kullanılan immünsüpresif tedaviler neticesinde antikor yanıtlarının azalabildiği gösterilmiştir. Remisyon döneminde saptamış olduğumuz aşı seronegatifliklerinin belirli aralarla kontrol edilmesi ve gereklilik halinde aşı rapellerinin yapılmasına yol gösterici olacağı düşüncesindeyiz.

## 6 SONUÇ

1. Çalışmamıza dahil edilen 39 olgunun %51,4'ü erkek, yaş ortancası 13 yıl (3,7-18) arasında, izlem süreleri 1-12 yıl arası ve ortalama atak sayısı 5,38 (1-17) olarak saptandı.
2. Seropozitiflik oranları kızamık %56,4, kızamıkçık %69,2, kabakulak %43,6 ve varisella %71,8 olarak bulundu.
3. Steroid duyarlı 31 olgu (%79,5) Steroid Dirençli 8 olgu (%20,5) ile karşılaştırıldığında varisella, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seropozitivite oranları iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (SDuNS sırasıyla %67,7, %51,6, %70,9, %38,7 SDiNS sırasıyla: %87,5, %87,5, %62,5, %62,5) (sırasıyla p:0,4, p:0,06, p:0,7, p:0,3)
4. Sadece steroid alan ve steroid yanında immünyüpresif alanlar varisella, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seropozitivite oranları karşılaştırıldığında varisella, kızamık ve kabakulak seropozitiflik oranları steroid ve İS alan grupta daha düşük saptandı fakat iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Steroid alan sırasıyla: %76,9, %69,2, %69,2, %61,5 Steroid ile İS sırasıyla: %69,2, %53, %69,2, %34,6) (sırasıyla p:0,7, p:0,5, p:1,0, p:0,2)
5. Pulse steroid almış olan ve almamış olan gruplar arasında varisella (%66,6-%75), kızamık (%53,3-%62), kızamıkçık (%66,6-%70) ve kabakulak (%26,6-%54,1) seropozitivite oranları karşılaştırıldığında pulse steroid alan grubun seropozitivite oranları daha düşük saptandı fakat iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı
6. Toplam geçirilen atak sayısına göre seropozitivite oranları varisella, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seropozitivite oranları değerlendirildiğinde, anlamlı fark saptanmadı. (sırasıyla p:0,1, p:0,08, p:0,8, p:0,3)
7. Biyopsi yapılmış olan 29 (%74,35) olgunun böbrek biyopsisi raporları değerlendirildiğinde MLH (%43,3), FSGS (%20), MPGN (%10), MGN (%3,3), C3GN (%3,3), IgMGN (%13,3), IgAN (%6,7) oranında bulundu. Varisella, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak seropozitivite oranları MLH ve FSGS gruplarıyla karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p:0,7, p:1,0, p:0,6, p:0,06).

8. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da seropozitivite oranları steroid ve immünsüpresif alan grupta ve pulse steroid alan grupta daha düşük saptanmıştır. Bu nedenle, bu gruplarda belirli aralıklarla kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği antikor düzeylerinin bakılması faydalı olabilir düşüncesindeyiz.
9. Çalışmamızda NSlu çocuklarda aşılamanın tam yapılmasına rağmen hastalığın doğası ve kullanılan immünsüpresif tedaviler neticesinde antikor yanıtlarının azalabildiği gösterilmiştir. Remisyon döneminde saptamış olduğumuz aşı seronegatifliklerinin belirli aralarla kontrol edilmesi ve gereklilik halinde aşı rapellerinin yapılmasına yol gösterici olacağı düşüncesindeyiz.



## 7 KAYNAKLAR

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10141):61–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30536-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30536-1)
2. El Bakkali L, Pereira RR, Kuik DJ, Ket JCF, Van Wijk JAE. Nephrotic syndrome in The Netherlands: A population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(8):1241–6.
3. Edelmann CM, Spitzer A, Kuijten RH, Gruskin AB, Kuij RH, Tiddens H, et al. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the international study of kidney disease in children. *J Pediatr*. 1981;98(4):561–4.
4. Alatas C, Tabel Y, Elmas AT, Selcuk SZ. Evaluation of Children with Nephrotic Syndrome: A Single- Center Experience. *Ann Nephrol*. 2020;5(1):78–83.
5. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol*. 1990;4(4):303–7.
6. Chanchlani R, Parekh RS. Ethnic differences in childhood nephrotic syndrome. *Front Pediatr*. 2016;4(APR):2–7.
7. Eddy AA, Symons JM. *Lancet* 362 629-39, 2003. nephrotic syndrome in childhood.pdf. 2003;362:629–39.
8. McLean RH, Forsgren A, Bjorksten B, Kim Y, Quie PG, Michael AF. Decreased serum factor B concentration associated with decreased opsonization of *Escherichia coli* in the idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Res*. 1977;11(8):910–6.
9. Ballow M, Kennedy TL, Gaudio KM, Siegel NJ, McLean RH. Serum hemolytic factor D values in children with steroid-responsive idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr*. 1982;100(2):192–6.
10. Alwadhi RK, Mathew JL, Rath B. Clinical profile of children with nephrotic syndrome not on glucocorticoid therapy, but presenting with infection. *J Paediatr Child Health*. 2004;40(1–2):28–32.

11. Kemper MJ, Altrogge H, Ganschow R, Müller-Wiefel DE. Serum levels of immunoglobulins and IgG subclasses in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(6):413–7.
12. Siegrist C-A. Vaccine Immunology. *Plotkin's Vaccines.* 2018;16-34.e7.
13. Colucci M, Mortari EP, Zotta F, Corrente F. Evaluation of Immune and Vaccine Competence in Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome Pediatric Patients. 2021;12(March):1–7.
14. Banerjee S, Dissanayake PV, Abeyagunawardena AS. Vaccinations in children on immunosuppressive medications for renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(9):1437–48.
15. Sinha A, Bagga A. Nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr.* 2012;79(8):1045–55.
16. Han JW, Lee KY, Hwang JY, Koh DK, Lee JS. Antibody status in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Yonsei Med J.* 2010;51(2):239–43.
17. Shalhoub RJ. Pathogenesis of Lipoid Nephrosis: a Disorder of T-Cell Function. *Lancet.* 1974;304(7880):556–60.
18. Lin CY, Hsu HC. Histopathological and immunological studies in spontaneous remission of nephrotic syndrome after intercurrent measles infection. *Nephron.* 1986;42(2):110–5.
19. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, Sotto JJ, Delmer A, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: Report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int.* 2006;69(12):2251–60.
20. Clement LC, Macé C, Avila-Casado C, Joles JA, Kersten S, Chugh SS. Circulating angiopoietin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. *Nat Med.* 2014;20(1):37–46.
21. Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(12):1313–8.
22. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-resistant Nephrotic Syndrome. Vol. 22, *Nephrology and Dialysis. Pediatric Nephrology*; 2021. 435–473 p.
23. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, et al. A single-gene

- cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1279–89.
24. Akchurin O, Reidy KJ. Genetic causes of proteinuria and nephrotic syndrome: Impact on podocyte pathobiology. *Pediatr Nephrol*. 2014;30(2):221–33.
  25. Kaysen GA, Kirkpatrick WG, Couser WG. Albumin homeostasis in the nephrotic rat: Nutritional considerations. *Am J Physiol - Ren Fluid Electrolyte Physiol*. 1984;16(1).
  26. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I, Jones H, Hutchison FN. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int*. 1986;29(2):572–7.
  27. Sun X, Martin V, Weiss RH, Kaysen GA. Selective transcriptional augmentation of hepatic gene expression in the rat with Heymann nephritis. *Am J Physiol - Ren Fluid Electrolyte Physiol*. 1993;264(3 33-3).
  28. Prinsen BHCMT, De Sain-van der Velden MGM, Kaysen GA, Straver HWHC, Van Rijn HJM, Stellaard F, et al. Transferrin synthesis is increased in nephrotic patients insufficiently to replace urinary losses. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(5):1017–25.
  29. Perico N, Remuzzi G. Edema of the Nephrotic Syndrome: The Role of the Atrial Peptide System. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 1993;22(3):355–66. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)70137-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(12)70137-3)
  30. Humphreys MH, Rector FC, Cogan MG, Ives HE, Morris RC, Hulter H, et al. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int*. 1994;45(1):266–81.
  31. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(2):747–57.
  32. Yamauchi A, Fukuhara Y, Yamamoto S, Yano F, Takenaka M, Imai E, et al. Oncotic pressure regulates gene transcriptions of albumin and apolipoprotein B in cultured rat hepatoma cells. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 1992;263(2 32-2).
  33. Warwick GL, Packard CJ, Demant T, Bedford DK, Boulton-Jones JM, Shepherd J. Metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in subjects with nephrotic-range proteinuria. *Kidney Int*. 1991;40(1):129–38.
  34. Vega GL, Toto RD, Grundy SM. Metabolism of low density lipoproteins in nephrotic dyslipidemia: Comparison of hypercholesterolemia alone and combined hyperlipidemia. *Kidney Int*. 1995;47(2):579–86.

35. Dumoulin A, Hill GS, Montseny JJ, Meyrier A. Clinical and morphological prognostic factors in membranous nephropathy: Significance of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):38–48.
36. McBryde KD, Kershaw DB, Smoyer WE. Pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 1999;31(9):280–307.
37. Horvath M, Sulyok E. Steroid responsive nephrotic syndrome in Asians. *Arch Dis Child.* 1986;61(5):528.
38. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(12):1040–4.
39. Journal O, Society I. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. 2012;2(2).
40. Chesney R, Harrington JT, Wyatt RJ, Acchiardo S, Jones D, Ault B, et al. The changing face of childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2004;66(3):1294–302.
41. YAMAUCHI H, HOPPER J. Hypovolemic Shock and Hypotension As a Complication in the Nephrotic Syndrome. Report of Ten Cases. *Ann Intern Med.* 1964;60(29):242–54.
42. America N. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int.* 1978;13(2):159–65.
43. Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney Int [Internet].* 2018;94(5):861–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.024>
44. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, et al. AKI in children hospitalized with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(12):2110–8.
45. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: Pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health [Internet].* 2017;37(4):248–58. Available from: <http://doi.org/10.1080/20469047.2017.1374003>
46. Vaziri ND, Kaupke CJ, Barton CH, Gonzales E. Plasma concentration and urinary excretion of erythropoietin in adult nephrotic syndrome. *Am J Med.* 1992;92(1):35–40.
47. Vande Walle JGJ, Donckerwolcke RA. Pathogenesis of edema formation in the

- nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(3):283–93.
48. Fliser D, Zurbrüggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1999;55(2):629–34.
  49. Vande Walle JG, Donckerwolcke RAMG, van Isselt JW, Joles JA, Koomans HA, Derkx FHM. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet.* 1995;346(8968):148–52.
  50. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. The nephrotic syndrome: Pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(7):1159–67.
  51. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, et al. Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(2):261–7.
  52. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(6):989–97.
  53. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(3):513–20.
  54. Raffini L, Trimarchi T, Beliveau J, Davis D. Thromboprophylaxis in a pediatric hospital: A patient-safety and quality-improvement initiative. *Pediatrics.* 2011;127(5).
  55. Kerlin BA. Current and future management of pediatric venous thromboembolism. *Am J Hematol.* 2012;87(SUPPL. 1):1–7.
  56. 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 Int.* 1993;44(3):579–84.
  57. Heeg JE, De Jong PE, Van der Hem GK, De Zeeuw D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int.* 1989;36(2):272–9.
  58. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: Mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;14(1):57–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.155>
  59. Weng FL, Shults J, Herskovitz RM, Zemel BS, Leonard MB. Vitamin D insufficiency

- in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(1):56–63.
60. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-Term, High-Dose Glucocorticoids and Bone Mineral Content in Childhood Glucocorticoid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(9):868–75.
61. Anderson DC, York TL, Rose G, Wayne Smith C. Assessment of serum factor b, serum opsonins, granulocyte chemotaxis, and infection in nephrotic syndrome of children. *J Infect Dis.* 1979;140(1):1–11.
62. &NA; Original Articles. *JCR J Clin Rheumatol.* 2002;8(4):203.
63. Furth SL, Hogg RJ, Tarver J, Moulton LH, Chan C, Fivush BA. Varicella vaccination in children with chronic renal failure. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(1):33–8.
64. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJA. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(9):1383–402.
65. Taylor B, Andrews N, Stowe J, Hamidi-Manesh L, Miller E. No increased risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child.* 2007;92(10):887–9.
66. Ulinski T, Leroy S, Dubrel M, Danon S, Bensman A. High serological response to pneumococcal vaccine in nephrotic children at disease onset on high-dose prednisone. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(7):1107–13.
67. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T. Pediatric Nephrology Thyroid function in children with nephrotic syndrome. 1994;412–5.
68. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(2):332–45.
69. Machardy N, Miles P V, Massengill SF, Smoyer WE, Mahan JD, Greenbaum L, et al. Management patterns of childhood-onset nephrotic syndrome. 2009;2193–201.
70. Mendonça ACQ, Oliveira EA, Fróes BP, Faria LDC, Pinto JS, Nogueira MMI, et al. A predictive model of progressive chronic kidney disease in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(11):2011–20.
71. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(3):344–9.

72. Mattoo TK, Mahmoud MA. Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Nephron*. 2000;85(4):343–5.
73. Dossier C, Delbet JD, Boyer O, Daoud P, Mesples B, Pellegrino B, et al. Five-year outcome of children with idiopathic nephrotic syndrome: the NEPHROVIR population-based cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(4):671–8.
74. Kemper MJ, Valentin L, van Husen M. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(10):1641–9.
75. Srivastava RN, Agarwal RK, Moudgil A, Bhuyan UN. Late resistance to corticosteroids in nephrotic syndrome. *J Pediatr*. 1986;108(1):66–70.
76. Straatmann C, Ayoob R, Gbadegesin R, Gibson K, Rheault MN, Srivastava T, et al. Treatment outcome of late steroid-resistant nephrotic syndrome: A study by the Midwest Pediatric Nephrology Consortium. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(8):1235–41.
77. Polito C, Oporto MR, Totino SF, La Manna A, Di Toro R. Normal growth of nephrotic children during long-term alternate-day prednisone therapy. *Acta Paediatr Scand*. 1986;75(2):245–50.
78. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: From childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(3):550–7.
79. Emma F, Sesto A, Rizzoni G. Long-term linear growth of children with severe steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(8):783–8.
80. Poetker DM, Reh DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(4):753–68.
81. Abeyagunawardena AS, Hindmarsh P, Trompeter RS. Adrenocortical suppression increases the risk of relapse in nephrotic syndrome. 2007;585–9.
82. Sk J, Frcs N, Frcp WW, Wk R, Frcs L, Mrcp JH, et al. Original Article Ocular complications of paediatric patients with nephrotic syndrome. 2001;239–43.
83. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W. Cyclosporin a is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome - A randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische

- Nephrologie. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(9):1483–93.
84. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(4).
  85. Pravitsitthikul N, Ns W, Em H, Jc C. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2013;(10).
  86. Dorresteijn EM, Holthe JEK. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. 2020;(2008):2013–20.
  87. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P. Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporin A in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. 2013;1–9.
  88. Kranz B, Bu R, Dworniczak B, Pennekamp P, Kuwertz-bro E, Wingen A, et al. and Pediatric Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome ND ND. (8):2075–84.
  89. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Jr CME. t hr ot iatric Cyelophosphamide does not benefit patients with focal segmental. 1996;(June 1980):590–3.
  90. Mello VR De, Rodrigues MT, Mastrocinque TH, Biondi E, Guidoni M, Scheffer DK, et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid / cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome. 2010;453–60.
  91. Latta K, Schnakenburg C Von. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. 2001;271–82.
  92. Hingorani SR, Weiss NS, Watkins SL. Predictors of peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(8):678–82.
  93. Tain YL, Lin GJ, Cher TW. Microbiological spectrum of septicemia and peritonitis in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(9):835–7.
  94. Agarwal N, Phadke KD, Garg I, Alexander P. Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(12):1289–92.
  95. Lisowska KA, Dębska-Ślizień A, Jasiulewicz A, Heleniak Z, Bryl E, Witkowski JM. Hemodialysis affects phenotype and proliferation of CD4-positive T lymphocytes. *J Clin Immunol.* 2012;32(1):189–200.
  96. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1 SUPPL. 2):66–70.

97. Poyrazoğlu HM, Düşünsel R, Gündüz Z, Patiroğlu T, Köklü S. Antibody response to influenza A vaccination in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(1):57–60.
98. Yıldız N, Sever L, Kasapçopur Ö, Çullu F, Arsoy N, Çalşkan S. Hepatitis B virus vaccination in children with steroid sensitive nephrotic syndrome: Immunogenicity and safety? *Vaccine.* 2013;31(33):3309–12.
99. Prelog M, Pohl M, Ermisch B, Fuchshuber A, Huzly D, Jungraithmayr T, et al. Demand for evaluation of vaccination antibody titers in children considered for renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2007;11(1):73–6.
100. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1711–23.
101. Goonewardene ST, Tang C, Tan LT, Chan K. Safety and Efficacy of Pneumococcal Vaccination in Pediatric Nephrotic Syndrome. 2019;7(August).
102. Güven AG, Akman S, Bahat E, Senyurt M, Yüzbey S, Uguz A, et al. Rapid decline of anti-pneumococcal antibody levels in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(1):61–5.
103. Moore DH, Shackelford PG, Robson AM, Rose GM. Recurrent pneumococcal sepsis and defective opsonization after pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in a child with nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1980;96(5):882–5.
104. Liakou CD, Askiti V, Mitsioni A, Stefanidis CJ, Theodoridou MC, Spoulou VI. Safety, immunogenicity and kinetics of immune response to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Vaccine* [Internet]. 2011;29(40):6834–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.053>
105. Abeyagunawardena AS, Goldblatt D, Andrews N, Trompeter RS. Risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. *Lancet.* 2003;362(9382):449–50.
106. Alpay H, Temizer OH. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. 2002;181–3.
107. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, et al. Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr* [Internet]. 2022;196:217-222.e1. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.061>

108. Esposito S, Mastrolia MV, Prada E, Pietrasanta C, Principi N. Vaccine administration in children with chronic kidney disease. *Vaccine* [Internet]. 2014;32(49):6601–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.09.038>
109. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(7):1055–65.
110. Genc G, Ozkaya O, Aygun C, Yakupoglu YK, Nalcacioglu H. Vaccination Status of Children Considered for Renal Transplant : Missed Opportunities for Vaccine Preventable Diseases. 2012;314–8.
111. Manna A La, Politol C, Foglial AC, Torol A Di, Cafaro MR. Pediatric Nephrology Reduced response to hepatitis B virus vaccination in boys. 1992;251–3.
112. Mantan M, Pandharikar N, Yadav S, Chakravarti A, Sethi GR. Seroprotection for hepatitis B in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(11):2125–30.
112. Veltkamp F, Rensma LR, Bouts AHM; LEARNS consortium. Incidence and Relapse of Idiopathic Nephrotic Syndrome: Meta-analysis. *Pediatrics*. 2021 Jul;148(1):e2020029249. doi: 10.1542/peds.2020-029249.
113. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol*. 2001 Dec;16(12):1040-4. doi: 10.1007/s004670100021.
114. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int*. 1978 Feb;13(2):159-65. doi: 10.1038/ki.1978.23.
115. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, Verani R. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int*. 1999 May;55(5):1885-90. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00408.x.
116. Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis*. 2003 Dec;42(6):1107-13. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.08.010.

117. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD001533. doi: 10.1002/14651858.CD001533.pub4.
118. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 16;4(4):CD002290. doi: 10.1002/14651858.CD002290.pub5.

