



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KANUNİ SULTAN
SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**STEROİD DİRENÇLİ, STEROİD BAĞIMLI VE SIK RELAPS
GEÇİREN NEFROTİK SENDROM TANILI ÇOCUK HASTALARIN
TEDAVİ CEVAPLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Salih Türk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KANUNİ SULTAN
SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**STEROİD DİRENÇLİ, STEROİD BAĞIMLI VE SIK RELAPS
GEÇİREN NEFROTİK SENDROM TANILI ÇOCUK HASTALARIN
TEDAVİ CEVAPLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Salih Türk

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sevgi Yavuz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ETİYOLOJİ VE SINIFLAMA.....	2
2.1.1. Klinik Sınıflama	2
2.1.2. Tedavi Yanıtına Göre Sınıflandırma	3
2.1.3. Histopatolojik Sınıflama	4
2.2. PATOGENEZ	6
2.5. TANI	8
2.6. TEDAVİ.....	9
2.7.1. Enfeksiyon.....	12
2.7.2. Tromboemboliler.....	12
2.7.3 Büyüme geriliği.....	12
2.8. PROGNOZ	13
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	14
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	16
4. BULGULAR	17
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR	17
4.2. KLİNİK VE FİZİK MUAYENE BULGULARI	18
4.3. BÖBREK BİYOPSİSİ VE GENETİK SONUÇLARI	19
4.4. LABORATUVAR TETKİKLERİ	20
4.3. HASTALARIN STEROİDE YANITI VE KLİNİK TAKİBİ.....	21
4.4. HASTALARA UYGULANAN TEDAVİLER VE SON KLİNİK DURUMLARI	22

4.5. STEROİD YANITINA GÖRE HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR VE HİSTOLOJİK BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI	23
4.6. HASTALARDAKİ TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	25
4.7. HASTALARIN İLK TANI VE TAKİP SONU LABORATUVAR VERİLERİNİN STEROİD YANITINA VE BİYOPSİ SONUÇLARINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ	28
4.7. İLAÇ YAN ETKİLERİ VE KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ ...	30
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	40
7. KAYNAKLAR.....	42
8. EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-2. ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-3.TEZ KONUSU ONAM FORMU	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, desteğini bizden hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Uzm. Dr. Aysel Kıyak’a,

Tez çalışmalarım süresince yoğun iş temposuna rağmen her zaman yanımda olan, asistanlık hayatım boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim ve uzmanlık hayatım boyunca bana yol gösterici olacağını bildiğim saygıdeğer hocam Doç. Dr. Sevgi Yavuz’a,

Üzerimde büyük emeği olan, yanında olduğumuz her an bize yeni bilgiler katabilmek için uğraşan hocalarım Prof. Dr. Merih Çetinkaya, Doç. Dr. Çiğdem Aydoğmuş, Doç. Dr. Hasan Önal, Doç. Dr. Helen Bornaun, Uzm. Dr. Hüseyin Aldemir ve Uzm. Dr. Hakan Gemici’ye,

Asistanlığımız süresince bize destek olan, eğitim ve akademik kariyer konusunda bizi cesaretlendiren hocalarım Doç. Dr. Gül Nihal Özdemir ve Doç. Dr. Kazım Öztarhan’a,

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, yanında çalışmanın bana çok şey kattığı tüm hocalarım ve uzmanlarıma,

Berber uyum içinde çalışabildiğimiz güzel bir çalışma ortamı sağlayan tüm hemşire, sağlık çalışanı ve sağlık personellerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği geçen tüm kıdemlilerime ve asistan arkadaşlarıma,

Tıp doktoru olma yolunda üzerimde emeği geçen tüm öğretmenlerime, üniversite hocalarıma,

Attığım her adımda beni koşulsuz destekleyen sevgili aileme ve her zaman yanımda olduğunu bilmenin bana güven ve huzur verdiği sevgili eşim Zeynep Günal Türk’e

Teşekkürlerimi sunarım

KISALTMALAR DİZİNİ

- ABY:** Akut böbrek yetmezliği
- ACEI:** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
- ADCK4:** AarF Domain Containing Kinase- 4 geni
- ARB:** Anjiotensin reseptör blokörü
- C3:** Serum kompleman 3
- CMV:** Sitomegalovirüs
- CoQ10:** Koenzim Q 10
- COQ8B:** Koenzim Q8B geni
- DMS:** Diffüz mezangial skleroz
- eGFR:** Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
- FSGS:** Fokal segmental glomeruloskleroz
- HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein
- HIV:** Human immunodeficiency virus
- HLA:** İnsan lökosit antijeni
- Ig:** Immunglobulin
- INF2:** Inverted formin 2 geni
- ITGA3:** Integrin subunit alfa 3 geni
- KBY:** Kronik böbrek yetmezliği
- LAMB2:** Laminin subunit beta 2 geni
- LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein
- MDH:** Minimal değişiklik hastalığı
- MeZPGN:** Mezangioproliferatif glomerülonefrit
- MGN:** Membranöz glomerülonefrit
- MMF:** Mikofenolat mofetil
- MPGN:** Membranoproliferatif glomerülonefrit
- MYO1E:** Myosin 1E geni
- NPHS 1:** (Nephrotic Syndrome 1) Nefrin kodlayan gen
- NPSHS 2:** (Nephrotic Syndrome 2) Podosin kodlayan gen
- NS:** Nefrotik sendrom

PDSS2: Dekaprenil Difosfat Sentaz Subunit 2 geni

PLCE1: Fosfolipaz C Epsilon 1

SBNS: Steroid bağımlı nefrotik sendrom

Scr: Serum kreatinin

SDNS: Steroid dirençli nefrotik sendrom

SLE: Sistemik lupus eritematozis

SRNS: Sık relapslı nefrotik sendrom

SS: Standart sapma

SYNS: Steroid yanıtı nefrotik sendrom

TRPC6: Transient reseptör protein 6 geni

Ucr: İdrar kreatinin

Up: İdrar protein

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

WDR73: (WD Repeat Domain 73) Galloway Mowat sendromu ilişkili gen

WT-1: Wilms tümör baskılayıcı gen

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Başlangıçta Böbrek Biyopsisi Yapma Endikasyonları	9
Tablo 2: Hastaların demografik verileri	17
Tablo 3: Hastaların cinsiyetlerine göre tanı yaşı, takip süresi ve hematüri varlığının karşılaştırılması	17
Tablo 4: Hastaların antropometrik ölçümleri	18
Tablo 5: Hastaların tansiyon değerleri ve ACEI, ARB kullanımı.....	18
Tablo 6: Hastaların böbrek biyopsisi sonuçlarının dağılımı	19
Tablo 7: Hastaların genetik sonuçlarının dağılımı	20
Tablo 8: Hastaların ilk başvuruda bakılan laboratuvar ölçümleri	20
Tablo 9: Hastaların tanı anı ve takibi sırasında hematüri ve ABY varlığı	21
Tablo 10: Hastaların steroidde yanıtı göre sınıflandırması.....	21
Tablo 11: Hastaların izlemi ve steroid kullanımları	22
Tablo 12: Hastalara ilk tanıdan son izleme kadar uygulanan tedaviler.....	22
Tablo 13: Hastaların son klinik durumları	23
Tablo 14: Steroid yanıtına göre steroidde dirençli ile steroidde bağımlı ya da sık relaps olan hastaların karşılaştırılması.....	25
Tablo 15: Hastalara ilk tanıdan son izleme kadar uygulanan tedavilerin steroid yanıtına göre etki oranlarının karşılaştırılması.....	27
Tablo 16: Hastaların tanı ve takip sonu tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve serum albumin değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 17: Hastaların son izlemindeki 24 saatlik idrarda protein atılım değerlerinin (Up) karşılaştırılması	30
Tablo 18: Steroidde yanıtı göre görülen yan etkiler	31

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda kliniğimizde idiopatik nefrotik sendrom (INS) tanısıyla izlenen, steroide dirençli nefrotik sendrom (SDNS), steroide bağımlı nefrotik sendrom (SBNS) ve sık relapslı nefrotik sendrom (SRNS) hastalarının demografik yapılarını, klinik ve laboratuvar verilerini, tedaviye verdikleri yanıtları ve yan etkileri değerlendirerek takibinin ve tedavi protokollerinin geliştirilmesi için veriler elde etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: INS tanısıyla takip edilen; SDNS, SBNS ve SRNS tanısı alan 0-18 yaş arası 53 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, başlangıç antropometrik ölçümleri, kan basıncı değerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) ya da anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) kullanımı, genetik testi ve böbrek biyopsisi sonuçları, takip ve steroid kullanım özellikleri, kullandıkları immunsupresif tedaviler, tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri ve yan etkiler kaydedildi. Hastalar steroide yanıt, histopatolojik tanıya ve kullandıkları immunsüpresif tedavilere göre gruplandırılarak; demografik verileri, klinik ve laboratuvar verileri, tedaviye yanıtları ve yan etkiler kıyaslandı.

Bulgular: Hastaların 33'ü erkek (% 62,3), 20'si kız (% 37,7) idi. Tanı esnasındaki yaş ortalamaları $5,8 \pm 4,3$ yıl bulundu. Ortalama takip süresi $53,8 \pm 46,8$ ay idi. Hematüri hastaların %67,9'unda saptandı ve kızlarda anlamlı olarak daha fazla idi. Otuz dört hasta (% 64,2) SDNS, 15 hasta (% 28,3) SRNS, 14 hasta (% 26,4) SBNS tanısını aldı. En sık iki histopatolojik tanı fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) (% 40) ve minimal değişim hastalığı (MDH) (% 35,6) bulundu. SDNS olan grupta en sık FSGS (% 45,2), SBNS/SRNS olan grupta en sık MDH (% 57,1) bulundu. Genetik testi sonuçlanan hastalarda en sık mutasyon *NPHS2* (% 19,1) geninde saptandı. Kullanılan tedaviler arasında siklosporin %77,4, pulse steroid % 71,7, mikofenolat mofetil (MMF) % 50,9, siklofosfamid % 24,5, ritüksimab % 17, takrolimus % 9,4, levamizol tedavisi % 5,7 idi. Son klinik durumuna göre hastaların % 45,3'ü remisyonda, % 26,4'ü kısmi remisyonda, % 28,3'ünde tedavi etkisiz olarak saptandı. Tedavilerin etki oranları SDNS grubunda siklofosfamid % 75, takrolimus % 66,7, siklosporin % 58,1, ritüksimab % 40 olarak, SBNS/SRNS grubunda ise levamizol % 100, siklofosfamid % 88,9, ritüksimab %75, siklosporin % 70, MMF % 61,5, takrolimus %50 olarak bulundu. SDNS ile SBNS/SRNS gruplarında tedavi etki oranları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. SBNS/SRNS hasta grubunda SDNS olanlara kıyasla takip süresi, toplam relaps sayısı, relaps oranı, toplam steroid süresi, toplam steroid dozu, pulse doz sayısı daha fazla bulunurken, ilk relaps için geçen süre

daha kısa idi. SDNS grubunda SBNS/SRNS'lilere nazaran son izlemdeki idrarda protein atılımı daha yüksek, ancak ilk Scr değerleri daha düşük saptandı. Hem SDNS hem de SBNS/SRNS hastalarında tanı anındakine kıyasla son bakılan idrarda protein atılım ölçümlerinde azalma, son serum albumin değerlerinde ise bariz artış gözlendi. Son eGFR değerinde ilk ölçüme nazaran SDNS grubunda anlamlı azalma saptandı. MDH, mezangioproliferatif glomerülonefrit (MezPGN) ve membranöz glomerülonefrit (MGN) tanılı gruplarda tanı anındakine kıyasla son bakılan idrarda protein atılım ölçümlerinde anlamlı derecede azalma tespit edildi. İlkine kıyasla son bakılan albumin değerinde FSGS, MDH ve MGN hastalarında anlamlı artış görüldü. Son eGFR değerlerinde ise histopatolojik grupların hiçbirinde anlamlı bir değişim yoktu. SDNS grubunda hipertrikoz ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) daha sık, SBNS/SRNS olan grupta osteoporoz, katarakt, boy kısalığı, aseptik nekroz daha sık olarak bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: SDNS hastalarının çoğunluğunu FSGS oluşturmakta olup siklosporinden daha fazla fayda sağlanmaktadır. SBNS/SRNS grubunda MDH oranı yüksek olup en etkin tedavi levamizol ve siklofosfamid gibi görünmektedir. İleri basamak tedavi olarak kullanılan MMF ve ritüksimab SBNS/SRNS hastalarında SDNS olgularına kıyasla daha etkili görünmektedir. Özellikle SBNS/SRNS grubunda yüksek steroide maruziyeti azaltabilmek, SDNS grubunda renal fonksiyonlardaki bozulmayı yavaşlatabilmek için farklı tedavi yöntemlerini de içeren çok merkezli prospektif çalışmalar yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nefrotik sendrom, Steroide direnç, Sık relaps, Steroid bağımlı

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to obtain data for the development of follow-up and treatment protocols by evaluating the demographic characteristics, clinical and laboratory data, clinical responses, and side effects of patients followed by the diagnosis of idiopathic nephrotic syndrome (INS) consisted of steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) and frequent relapsing nephrotic syndrome (FRNS) in our clinic.

Materials and Methods: 53 patients aged 0-18 years with a diagnosis of SRNS, SDNS and FRNS were investigated. The demographic information of patients, baseline anthropometric measurements, blood pressure values, usage of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB), genetic tests and kidney biopsy results, total steroid usage doses, immunosuppressive treatments, pre and post-treatment laboratory values and side effects were recorded. Demographic, clinical and laboratory parameters, response to treatment and side effects were compared by grouping patients according to steroid response, histopathological diagnosis and immunosuppressive treatments.

Results: Of the total 53 patients, 33 were boys (62.3%), 20 were girls (37.7%). Mean age at the time of diagnosis was 5.8 ± 4.3 years. Mean follow-up duration was 53.8 ± 46.8 months. Hematuria was found in 67.9% of patients and was significantly higher in girls. Thirty-four patients (64.2%) were diagnosed with SRNS, 15 patients (28.3%) with FRNS, and 14 patients (26.4%) with SDNS. The two most common histopathological diagnoses were focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) (40%) and minimal change disease (MCD) (35.6%). The most common pathological diagnosis in SRNS and SBNS/FRNS groups were FSGS and MCD, respectively (45.2%, 57.1%). The most common mutation was found in the *NPHS2* (19.1%) gene in patients whose genetic test was completed. The administration ratios for immunosuppressive drugs were as following: cyclosporin 77.4%, pulse steroid 71.7%, mycophenolate mofetil 50.9%, cyclophosphamide 24.5%, rituximab 17%, tacrolimus 9.4% and levamisole 5.7%. According to the latest clinical status, 45.3% of the patients were in remission, 26.4% were in partial remission, and 28.3% were drug resistant. The treatments effect rates are in SRNS group, cyclophosphamide 75%, tacrolimus 66.7%, cyclosporin 58.1%, rituximab 40%, in SDNS/FRNS group, levamisole 100%, cyclophosphamide 88.9%, rituximab 75%, cyclosporine 70%, MMF was found as 61.5% and tacrolimus as 50%. In our study, no significant difference was found between the treatment effect rates of SRNS and SDNS / FRNS

groups. In SDNS / FRNS group, the duration of follow-up, number of total relapses, relapse rate, total steroid duration, total steroid dose, and number of pulse steroid dose were higher than those with SRNS, while the time to first relapse was shorter. In the SRNS group, urine protein excretion rate was higher at the last follow-up compared to SDNS / FRNS, although the initial Scr values were lower. In both SRNS and SDNS / FRNS patients, a decrease in urine protein excretion rates and a significant increase in the last serum albumin values were observed compared to initial values. There was a significant decrease in the last eGFR value of the SRNS group compared to the first evaluation. In the groups of MCD, mesangioproliferative glomerulonephritis (MesPGN) and membranous glomerulonephritis (MGN), final urine protein excretion rates were significantly decreased compared to initial values. In FSGS, MCD and MGN patients, a significant increase was observed in the last albumin measurements compared to the initial albumin values. In the last eGFR values, there was no significant change in any of the histopathological groups. Hypertrichosis and chronic renal failure (CRF) were more common in SRNS group whereas osteoporosis, cataracts, short stature, aseptic necrosis were more frequent in SDNS / FRNS group.

Conclusion: SRNS group mainly consisted of patients with FSGS benefits mostly from cyclosporin. The ratio of MCD is higher in SDNS/FRNS group. Levamisole and cyclophosphamide seem to be the most effective drugs in this group. The advanced therapy choices, MMF and rituximab, were found to be more effective in SDNS/FRNS group compared to SRNS group. Multicenter prospective trials containing different treatment modalities would be instructive for decreasing the exposure of high dose steroids on SDNS/FRNS group and slowing the progression of renal deterioration in patients with SRNS.

Key words: Nephrotic syndrome, Steroid resistance, Frequent relapse, Steroid dependent

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nefrotik sendrom (NS) nefrotik tipte proteinüri ve idrarla büyük miktarda protein kaybıyla ilişkili klinik bulguların triadı ile karakterizedir. Bu bulgular hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemidir. Primer NS, spesifik sistemik bir hastalık olmaksızın primer glomerüler hastalıkla ilişkilidir. İdiyopatik NS ve konjenital NS olarak gruplandırılmıştır. Çocukluk çağında en sık idiyopatik NS görülmektedir (1).

Nefrotik sendromlu vakaların genellikle %90'ında steroid tedavisine yanıt alınırken (steroid yanıtı nefrotik sendrom, SYNS), geriye kalan %10'luk grupta steroid tedavisine yanıt alınamamaktadır (steroid dirençli nefrotik sendrom, SDNS). SYNS, hastalar arasında değişik klinik seyir gösterebilir. Hastaların %40'ında takipte relaps olmaz ya da tek relaps görülür, geri kalanında birden çok relaps ve steroid bağımlılık görülebilmektedir (2).

SDNS hastalarının prognozuna etki eden faktörler için yeterli bilgi yoktur. SYNS hastalarında ise yapılan çalışmalar mortalite, böbrek yetmezliği ve kanser gelişiminde yeterli nedenleri ortaya koymamaktadır (3). İmmünsüpresif tedavinin yararları, aktif tedaviye devam etmenin hastanın yararına olup olmadığını belirlemek için her nüksetme sonrası kalan böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir (4).

Çalışmamızda kliniğimizde idiyopatik nefrotik sendromla izlenen , tedavisi ve takibi zor olan steroid dirençli, steroid bağımlı ve sık relapslarla seyreden hastaların demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar verilerini, genetik ve histopatolojik tanılarını, tedaviye verdikleri yanıtları ve gelişen yan etkileri değerlendirerek, bu grupların takibinin ve tedavi protokollerinin geliştirilmesi için veriler elde etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Nefrotik sendrom , ağır proteinüri ile ilişkili glomerüler hastalıkların klinik bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır. Nefrotik düzeyde proteinüri 24 saatlik idrarda protein atılımının 3,5 g üzeri olması ya da idrar protein/kreatinin oranının 2'nin üzerinde olması ile tanımlanmaktadır. NS, nefrotik tipte proteinüri ve idrarla büyük miktarda protein kaybıyla ilişkili klinik bulguların triadı ile karakterizedir. Bu bulgular hipoalbuminemi ($\leq 2,5$ g/dl), ödem ve hiperlipidemidir (kolesterol > 200 mg/dl).

Nefrotik sendromun yıllık insidansı 16 yaş altı çocuklarda 1-3/100,000'dir. Tedavi edilmeyen NS hastaları çoğunlukla enfeksiyon nedeni olmak üzere ciddi ölüm tehdidi altındadır (1).

2.1. ETİYOLOJİ VE SINIFLAMA

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

2.1.1. Klinik Sınıflama

Nefrotik sendrom sistemik bir hastalığa eşlik etmiyorsa primer, ediyorsa sekonder nefrotik sendrom olarak adlandırılmaktadır (5).

a. Primer nefrotik sendrom: Primer NS, spesifik sistemik bir hastalık olmaksızın primer glomerüler hastalıkla ilişkilidir. İdiyopatik NS ve konjenital NS olarak gruplandırılmıştır. Çocukluk çağında en sık idiyopatik NS görülmektedir. Birçok histolojik tipi mevcuttur: minimal değişiklik hastalığı (MDH), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), mezengioproliferatif glomerülonefrit (MezPGN) ve membranöz nefropatidir (MGN) (1).

Konjenital Nefrotik Sendrom, hayatın ilk üç ayında görülen NS'dir. Genellikle genetik nedenlerle oluşmaktadır. Hastalığın etiolojisinde “nefrin” (*NPHS1*) proteinini kodlayan gende mutasyon bulunmaktadır. Nefrin, bir slit diyafram proteindir. Bu mutasyonlar ilk kez Finlilerde saptandığı için konjenital NS'ye “Fin tipi konjenital NS” de denmektedir. Konjenital NS'nin etiolojisinde tüm olgularda altta nefrin mutasyonu yatmaz. Hayatın ilk üç ayında görülen NS, multisistemik sendromların (Pierson sendromu, Nail-Patella sendromu, Denys-Drash sendromu gibi) veya konjenital enfeksiyonların [sifiliz, sitomegalovirüs (CMV) gibi] bir parçası da olabilmektedir (6, 7).

b. Sekonder nefrotik sendrom: Çocuk hastaların çoğunda primer nefrotik sendrom görülmekle birlikte az sayıda olguda enfeksiyöz ajanlara [Human immunodeficiency virus (HIV), hepatit-B, C gibi], diğer glomerüller (IgA nefropatisi gibi) ve sistemik hastalıklara (amiloidoz, sistemik lupus eritematozus (SLE), Henoch-Schönlein purpurası gibi) sekonder nefrotik sendrom görülebilmektedir (6). 8 yaşın üstündeki hipertansiyon, hematüri, renal fonksiyon bozukluğu, böbrek dışı semptom varlığı (döküntü, artralji, ateş vb.) veya serum kompleman seviyesinde düşüklük olan hastalarda sekonder NS nedenleri araştırılmalıdır. Bazı bölgelerde sıtma ve şistozomiazis enfeksiyonları sekonder NS nedeni olarak görülmektedir.

NS özellikle erişkinlerde malignite ile ilişkili olabilmektedir. Akciğer ve gastrointestinal sistem kaynaklı karsinomlarda membranöz glomerülopati görülmektedir. Genellikle Hodgkin lenfoma hastalarında olmak üzere lenfoma tanılı hastalarda MDH görülebilmektedir.

Nefrotik sendrom bazı ilaç tedavilerine bağlı olarak da görülmektedir. Membranöz glomerülopati (penisilamin, kaptopril, altın tuzları, NSAİ), MDH (probenesid, etosüksimid, metimazol, lityum) veya proliferatif glomerülonefrit (prokainamid, klorpropamid, fenitoin, trimetadion) gelişebilir (1).

2.1.2. Tedavi Yanıtına Göre Sınıflandırma

Nefrotik sendromlu vakaların genellikle %90'ında steroid tedavisine yanıt alınırken (steroid yanıtı nefrotik sendrom, SYNS), geriye kalan %10'luk grupta steroid tedavisine yanıt alınamamaktadır (steroid dirençli nefrotik sendrom, SDNS).

SYNS, hastalar arasında değişik klinik seyir gösterebilir. Hastaların %40'ında takipte relaps olmaz ya da tek relaps görülür, geri kalanında birden çok relaps ve steroid bağımlılık görülebilmektedir (2).

Tedavi cevabını anlayabilmek için bazı tanımlamalar yapılmıştır.

a. Tam remisyon: Spot idrar protein/kreatinin <0,2 mg/mg olması veya proteinürinin takip eden 3 gün üst üste idrar dipstik testinde negatif veya eser olması.

b. Kısmi remisyon: Proteinürinin başlangıca göre % 50'den fazla azalması ve spot idrar protein/kreatinin < 0,2-2 mg/mg olması.

c. Remisyon yok: Proteinürinin başlangıca göre % 50'den daha az azalması ve spot idrar protein/kreatinin > 2 mg/mg olması.

d. Relaps: Remisyonndan sonra spot idrar protein/kreatinin > 2 mg/mg olması veya takip eden 3 gün üst üste idrar dipstik testinde ≥ 3 (+) olması.

e. Steroide yanıtı nefrotik sendrom (SYNS): Tek başına steroid tedavisiyle remisyona giren hastalar

f. Steroid dirençli nefrotik sendrom (SDNS): Sekiz haftalık steroid tedavisine rağmen remisyona girmeyen hastalar

g. Steroid bağımlı nefrotik sendrom (SBNS): Steroid tedavisiyle tam remisyona girmesi fakat steroid tedavisi azaltılırken ya da steroid tedavisi kesildikten sonraki iki hafta içinde relaps olması

h. Sık relapslı nefrotik sendrom (SRNS): İlk yanıtta sonra 6 ay içinde iki veya üzerinde relaps ya da herhangi bir 12 ay içinde 4 veya daha fazla relaps olması (2, 6, 8).

2.1.3. Histopatolojik Sınıflama

Histopatolojik sınıflandırma, ışık mikroskobu ile glomerüler değişikliklerin değerlendirilmesine dayanır (5).

a. Minimal değişiklik hastalığı: Minimal değişiklik hastalığının lipoid nefroz, Nil hastalığı gibi değişik isimleri vardır. Çocuklarda yetişkinlere oranla daha sık görülür. 1-8 yaş arası NS vakalarının %80'i minimal değişiklik hastalığıdır.

Hastalığın ülkemizdeki sıklığı bilinmemektedir. ABD istatistiklerine göre 9 yaş altında her yıl görülen yeni vaka sıklığı 2:100 000'dir. Hastalık erkeklerde kızlara göre iki kez daha sık görülmektedir.

Minimal değişiklik hastalığının histopatolojik özelliği, ışık mikroskopisi ile incelemede glomerüllerin tamamen normal görünümde olması ya da minimal değişiklikler bulunmasıdır. Minimal değişiklikler mezengiyal matrikste ve mezengiyal hücrelerde hafif artış şeklinde görülmektedir. İmmunfloresan incelemede immün kompleks birikimi yoktur. Elektron mikroskopisi ile epitel hücrelerin ayaklı cisimlerinde yapışıklıklar görülür.

Hastalığın etiyolojisi bilinmemektedir. Aşılmalardan sonra ortaya çıkabilmesi, bazen kızamık gibi anejizan bir hastalıkla nefrotik bulguların düzelmesi, hastalarda atopi sıklığı ve kortikosteroidlere iyi yanıt alınması immunolojik bir patogenezi düşündürmektedir. Bu hastalarda hücresel bağışıklık bozuklukları da saptanmıştır. Hodgkin hastalığında minimal değişiklik hastalığının gelişebilmesi hastalığın T hücre fonksiyonundaki bozukluklar sonucu

geliştiğini düşündürmektedir. Anormal yapıdaki T hücrelerinin salgıladığı lenfokinlerin bazal membran permeabilitesini arttırarak proteinüriye yol açtıkları öne sürülmektedir. Nefrotik sendromlu hastalarda serum IgG ve IgA düzeyleri düşük, IgM düzeyi ise yüksektir. Bu durum T hücre fonksiyonlarındaki bozukluğa bağlı olarak IgM'nin IgG'ye çevrilmemesi şeklinde açıklanmaktadır. Remisyon döneminde IgM dışındaki immunglobulin düzeyleri normaldir. MDH olan hastalarda streptokoklara karşı antikor gelişimi yeterli olmamakta ve bu bozukluk remisyon döneminde de sürmektedir. Bu hastalarda saptanan diğer bir özellik HLA-B12, HLA-DR7 ve HLA-DR2 doku tipi sıklığıdır. Bu bulgular hastalığın gelişiminde kalıtsal etmenlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Ödem en önemli klinik belirtidir. Makroskopik hematüri olmaz, ender olarak mikroskopik hematüri ve hipertansiyon saptanır. Masif proteinüri, hipoalbuminemi vardır. Kan albumin düzeyi 2,5g/dl'nin altındadır. Hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi hemen her vakada ve yüksek düzeylerde bulunur. Vakaların çoğunda proteinüri selektiftir. Böbrek fonksiyonları normaldir. Hastalığın başlangıcında hipovolemiye bağlı üre ve kreatinin düzeylerinde artma ender olarak saptanabilir (5).

b. Fokal segmental glomerüloskleroz: FSGS histopatolojik bir tanımlamadır. Glomerüllerin bir bölümü normal yapıda, bir bölümü ise kısmen ya da tümüyle sklerotiktir. FSGS her yaşta ve değişik etiyolojilere bağlı olarak gelişebilir. 1-8 yaş arasında ortaya çıkan ve NS ile seyreden FSGS vakaları MDH ile karışabilir. Bu vakalarda glomerül lezyonları jukstaglomerüler bölgedeki glomerüllerde başlar, korteksten alınan biyopsilerde görülmeyebilir ve yanlışlıkla MDH tanısı konabilir. Steroide dirençli FSGS vakalarında dolaşımda T lenfositler tarafından salgılandığı düşünülen bir plazma faktörü saptanmış ve hastalığın oluşumu ile ilgili olduğu öngörülmüştür. Bazı ailelerin birden fazla çocuğunda FSGS görülebilmekte ve bu da hastalığın genetik geçişi olduğunu göstermektedir. FSGS'li hastalarda podosit proteinlerinde (podosin alfa aktinin 4) mutasyon saptanmıştır. Ailevi FSGS'de immunsüpresiflere yanıtın iyi olmayacağı bu nedenle kullanılmamaları da önerilmiştir.

FSGS'li hastaların bazıları başlangıçta steroidde iyi yanıt verseler de sonrasında dirençli olurlar. Hastaların yarısı steroidde dirençlidir. Bunların bazılarında kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişebilir (5).

c. Mezengioproliferatif glomerülo nefrit: MezPGN'de klinik ve laboratuvar bulguları MDH'ya benzer. Ancak hematüri daha sıklıkla görülür. Böbrek biyopsisinin ışık mikroskopisi ile incelenmesinde mezengial matriks ve mezengial hücre artışı gözlenir. İmmun floresan

inceleme ile mezengiyumda IgM ve serum kompleman 3 (C₃) depolanması saptanabilir. Bu histolojik yapıya diğer bazı sekonder NS türlerinde de rastlanır. Hastaların bazıları spontan olarak, bazıları steroidlerle, bir bölümü de steroid ve immunsupresif ilaçların kombine kullanılması ile remisyona girer. Prognoz genellikle iyidir (5).

d. Membranoproliferatif glomerülonefrit: MPGN adını histopatolojik tanımlanmasından alır. Glomerüllerde mezengiyal hücre artışı ve glomerül bazal membranında kalınlaşma ile karakterizedir. İdiyopatik ya da başka hastalıklara bağlı olarak gelişebilir. Genellikle 8 yaşından sonra görülür. Kız ve erkek çocuklarda eşit oranda ortaya çıkar. Bazı kompleman komponentlerinin eksikliğine bağlı kalıtsal formları bildirilmiştir. Makroskopik hematüri, hipertansiyon ve azotemi ile ortaya çıkarak akut poststreptokoksik glomerülonefriti taklit edebildiği gibi nefrotik tablo şeklinde de görülebilir. Vakaların %60-75'inde C₃ düşük bulunur. Vakaların yarısında zamanla kronik böbrek yetersizliği gelişir. Tedavide günaşırı steroid tedavisinin uzun süre uygulanması ile iyi sonuçlar bildirilmiştir. Transplante böbrekte hastalık yineleyebilir (5).

e. Membranöz glomerülonefrit: Çocukluk döneminde çok nadirdir. Erkeklerde daha sıktır. Morfolojik olarak glomerül bazal membranı diffüz olarak kalınlaşmıştır. Hücre proliferasyonu yoktur. Glomerül bazal membranında IgG ve C₃ birikimi vardır. Hastalarda makroskopik hematüri olabilir. Vakaların çoğunda başlangıçta var olan nefrotik tablo bir yıl içinde kaybolur. Spontan remisyon da görülebilir. Tedavide steroid veya steroid ile birlikte diğer immunsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Nefrotik komponentin sürdüğü vakalarda prognozun iyi olmadığı bildirilmektedir (5).

2.2. PATOGENEZ

Nefrotik sendromun en önemli bulgusu proteinürüdür. Proteinüri, glomerül bazal membranının permeabilitesindeki artışa bağlı olarak gelişir. Glomerül kapiller duvarı endotel hücresi ortada bazal membran ve visseral tarafta podosit adı da verilen epitel hücresi katmanlarından oluşmaktadır. Podositlerin ayaksı kısımları çok ince yapılar şeklinde birbirleri ile birleşerek bazal membrana çok yakın konumda süzme aralıkları oluştururlar. İlaçlar, toksinler ve bazı enfeksiyonlar bu yapıyı etkileyerek proteinüriye neden olabildikleri gibi bazı gen mutasyonları sonucu bu genler tarafından kodlanan örneğin podosin, nefrin gibi proteinlerin yapılamaması da süzme aralıklarının yapısında yarattıkları bozukluklar sonucu proteinüriye yol açmaktadırlar. Atılan proteinin cinsi glomerüler lezyonun durumuna göre değişir. MDH'da albumin atılımı fazladır (selektif proteinüri). Diğer glomerül lezyonlarında albuminin yanı sıra molekül ağırlığı yüksek proteinler de atılır (nonselektif proteinüri).

Sendromun diğerk önemli bulgusu hipoalbuminemidir. Hastalarda albuminin idrarla fazla atılımı ve albumin katabolizmasının hızlanması ile meydana gelen serum albumin düzeyindeki azalma karaciğerde albumin sentezinin artışına rağmen karşılanamaz ve hipoalbuminemi ortaya çıkar. Alfa-1 globulinde düşme, alfa-2 globulin, beta globulin ve fibrinojende ise artma görülür. MDH'da daha fazla olmak üzere IgM artmış, IgG azalmıştır.

Hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi MDH'da çoğuzaman, diğerk nefrotik sendromlarda ise bazen görülür. VLDL ve LDL düzeyleri önemli derecede artmış, HDL düzeyi ise normal ya da artmıştır. Hiperlipidemi, karaciğerde albumin sentezi ile birlikte lipoprotein sentezinin de artması, lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması nedeniyle lipid degradasyonunun azalmasına bağli olarak gelişmektedir. Lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalmanın, bir lipaz uyarıcısı olan alfa asit glikoproteininin idrarla fazla atılması sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Nefrotik sendromda ödemin patogenezi kesin olarak açıklanamamıştır. Kan albumin düzeyinin düşmesi onkotik basıncın düşmesine, intravasküler alandaki sıvının ekstrasvasküler alana geçmesine ve ödeme neden olur. İntravasküler sıvının azalması renin-anjiyotensin sistemi yoluyla aldosteron salgısını artırır ve tübülüslerden sodyum ile birlikte su geri emilimi artar. Bu durum ödemin artmasına neden olur (5).

2.3. KLİNİK BULGULAR

En belirgin klinik bulgu ödemdir. Oligüri, iştahsızlık, iritabilite, gastrointestinal bozukluklar, hepatomegali olabilir. Hastalar sık olarak enfeksiyonlara yakalanırlar. Ödem genellikle sabah saatlerinde ortaya çıkan ve öğleden sonra geçen bufissür şeklinde başlar. Daha sonra vücuda yayılır. Anazarka şeklinde ödem gelişebilir. Deride gerilmeden dolayı çatlaklar ve buralardan sıvı sızmaları olabilir. İshal en sık rastlanan gastrointestinal bozukluktur. Enfeksiyona bağli değildir. Bağırsak mukozasındaki ödeme bağli olarak geliştiğı sanılmaktadır. Hastalarda karın ağrısı olabilir. Şiddetli karın ağrısı ve ateş olduğunda peritonit öncelikle düşünülmelidir. Asit sıvısının yarattığı gerginliğe bağli olarak umblikal herni, venöz dilatasyon, rektal prolapsus ve solunum güçlükleri olabilir. Plevrada sıvı birikebilir (5).

2.4. LABORATUVAR BULGULARI

Proteinüri, böbrek hastalıklarının en sık bulgusudur. Proteinürinin böbrek hasarının bir bulgusu olduğukadar böbrek hastalığının ilerlemesinde bağımsız bir risk faktörü olduğuk da iyi bilinmektedir. En sık kullanılan proteinüri tarama metodu idrar dipstik testidir. Dipstik testi

esas olarak albümini saptar. Dipstik testinde proteinüri negatif, eser (10-20 mg/dl), 1+ (30 mg/dl), 2+ (100 mg/dl), 3+ (300 mg/dl), 4+ (1000-2000 mg/dl) olarak sonuçlanır.

Küçük çocuklarda 24 saatlik idrar toplamak zor olduğu için proteinürinin niceliksel olarak ölçümünde spot idrar proteininin kreatinine oranı kullanılmaktadır. Bu ölçümün sabah ilk idrar örneğinde bakılması önerilmekte ve bu şekilde postural proteinüri ihtimali dışlanmaktadır. Spot idrarda proteinin kreatinine oranı 2 yaşın altındaki çocuklarda 0,5 mg/mg'den, 2 yaş ve üzerindeki çocuklarda 0,2 mg/mg'den küçük olmalıdır.

Sağlıklı çocuklarda 24 saatlik idrarda 150 mg (≤ 4 mg/m²/saat) protein olabilir, 4-40 mg/m²/saat anormal protein atılımını gösterirken, > 40 mg/m²/saat protein atılımı nefrotik düzeyi göstermektedir.

Nefrotik düzeyde proteinüri (>1 g/m²/gün veya 40 mg/m²/saat veya spot idrar protein/kreatinin >2 mg/mg veya ≥ 300 mg/dl veya dipstik ile 3 (+)) nefrotik sendromun temel laboratuvar bulgusudur.

İdrarla albümin atılımının fazla olması nedeniyle hipoalbuminemi görülür, serum albümin düzeyi genellikle 2,5 g/dl'nin altındadır.

Hiperlipidemi proteinüri sürdükçe devam eder. Total kolesterol > 200 mg/dl, LDL kolesterol > 130 mg/dL veya trigliseridler > 200 mg/dL saptanabilir (2).

Başlangıçta böbrek fonksiyonları normal seviyelerdedir fakat sıvı kaybına, enfeksiyonlara ya da trombozlar nedeniyle tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) değeri düşüklüğü ve akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişebilir (2, 8).

2.5. TANI

Tanı nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi varlığı ile konulur. Hastanın tanı yaşı, eşlik eden böbrek dışı semptomlar (artrit, döküntü), kronik hastalık öyküsü, önceki tedaviler, ebeveynler arasında akrabalık, aile öyküsü, eşlik eden bulgular (anemi, hipertansiyon, pulmoner ödem, böbrek yetmezliği, aktif idrar sedimenti, enfeksiyon varlığı) sorgulanmalıdır. Böbrek biyopsisi idiyopatik nefrotik sendromlu pek çok hastada gerekli değildir ancak başlangıçta MDH dışında bir sebepten şüphe ediliyorsa yapılır (Tablo 1). Steroide dirençli olgularda steroid dışında diğer immunosupresif ilaçlarla tedavi planlandığında tedavi öncesinde böbrek biyopsisi yapma endikasyonu vardır. SDNS'de steroid ve diğer immunosupresif ajanlarla gereksiz tedaviden kaçınılması, böbrek nakli sonrası rekürrens riskini tahmin ve prenatal tanı şansı için genetik analiz yapılması önerilmektedir (2).

Tablo 1: Başlangıçta Böbrek Biyopsisi Yapma Endikasyonları

<1 yaş veya >16 yaş
Pozitif aile öyküsü
Makroskopik hematüri, devam eden mikroskobik hematüri, serum kompleman 3 (C ₃) düşüklüğü
Ciddi hipertansiyon
Böbrek yetmezliği (hipovolemiye bağlı olmayan)
Böbrek dışı bulgular (artrit, döküntü, anemi)
Kronik hastalık varlığı

2.6. TEDAVİ

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) tarafından 2012 yılında yayınlanan kılavuzdaki öneriye göre başlangıç tedavisi, günde tek doz halinde 4-6 hafta süresince verilen oral prednizon [2 mg/kg/gün veya 60mg/m²/gün (maksimum 60 mg/gün)], sonrasında gün aşırı tek dozda 6 hafta süresince verilen oral prednizon [1,5 mg/kg/gün veya 40 mg/m²/gün (maksimum 40 mg/gün)] şeklinde olup daha sonra 2-5 ay boyunca doz azaltılması yapılarak tedaviye devam şeklindedir.

SYNS'de sık olmayan relapsların tedavisinde oral prednizon 2 mg/kg/gün veya 60 mg/m²/gün (maksimum 60 mg/gün) günde tek dozda ardışık 3 gün idrar proteini negatif olana dek devam edilir. Tam remisyon sağlandıktan sonra 1,5 mg/kg/gün veya 40 mg/m²/gün (maksimum 40 mg/gün) gün aşırı tek doz şeklinde en az 4 hafta verilir ve kademeli olarak azaltılır.

Sık relapsların ya da steroid bağımlı nefrotik sendromun tedavisinde oral prednizon tam remisyon sağlanana kadar devam edilir. Tam remisyon sağlandıktan sonra remisyon halini sürdürecekt en düşük dozda gün aşırı prednizon en az 3 ay devam edilir. Ciddi yan etkilerin olmadığı durumlarda gün aşırı tedavi etkili olmuyorsa remisyon halini sürdürecekt en düşük dozda günlük prednizon verilebilir.

Relapslar morbidite, komplikasyonlarda artışa ve yaşam kalitesinde azalmaya sebep olur. Relapsların viral üst solunum yolu enfeksiyonları ile tetiklendiği bilinmektedir, bu nedenle

sık relaps gösteren ve steroide bağımlı hastalarda gün aşırı steroid tedavisi alırken üst solunum yolu enfeksiyonu süresince günlük steroid tedavisine geçilmesi önerilmektedir.

Sık relaps ve steroide bağımlı nefrotik sendromda, steroid ilişkili yan etkiler gelişmesi durumunda diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Alkilleyici ajanlardan siklofosfamid 2 mg/kg/gün dozunda 8-12 hafta (maksimum kümülatif doz 168 mg/kg), klorambusil 0,1- 0,2 mg/kg/gün dozunda 8 hafta (maksimum kümülatif doz 11,2 mg/kg) kullanılabilir. Alkilleyici ajanların steroid ile remisyon sağlandıktan sonra başlanması önerilir. Farklı zamanlarda da olsa birden fazla kür ve kümülatif dozların üzerinde dozlar önerilmez.

Levamisol 2,5 mg/kg gün aşırı en az 12 ay kullanımı önerilir. Yan etkileri çok olan ve etkinliği tartışmalı olan ilaçlardandır.

Kalsinörin inhibitörlerinden siklosporin 4-5 mg/kg/gün bölünmüş iki dozda başlanır. Siklosporinin kozmetik yan etkileri söz konusu olduğunda takrolimus 0,1 mg/kg/gün bölünmüş 2 dozda tercih edilebilir. Tedavinin en az 12 ay devam edilmesi önerilmektedir. Tedavi boyunca kalsinörin inhibitörlerinin kan seviyeleri yakın olarak takip edilmelidir (siklosporin için 50- 100 ng/ml, takrolimus için 4-7 ng/ml).

Mikofenolat mofetil (MMF) 1200 mg/m²/gün bölünmüş 2 dozda başlanır, en az 12 ay kullanımı önerilir.

Ritüksimab anti CD20 monoklonal antikorudur, 375 mg/m² dozunda haftada bir defa 3-4 hafta boyunca uygulanır. Prednizon ve diğer tedavilerin uygun kombinasyonuna rağmen SRNS ve SBNS’de ve/veya ciddi yan etki durumunda kullanılabilir.

SDNS, en az 8 haftalık kortikosteroid tedavisine rağmen tam remisyonun sağlanamamasıdır. İlk tedavi olarak kalsinörin inhibitörlerinin en az 6 ay kullanılması, eğer parsiyel ya da tam yanıt elde edilemezse kesilmesi önerilmektedir. Eğer en azından parsiyel remisyon sağlanmışsa 12 ay tedaviye devam edilir. Kalsinörin inhibitörlerinin düşük doz steroid ile kombine edilmesi önerilir.

SDNS hastalarında anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) (enalapril 0,3-0,6 mg/kg/gün veya ramipril 6 mg/ m²/gün) ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) (losartan 5 yaş üzerinde 0,75- 1,4 mg/kg/gün, en fazla 100 mg/gün veya valsartan 5 yaş üzerinde 1,3- 2,7 mg/kg/gün, en fazla 160 mg/gün) antiproteinürik etkilerinden dolayı kullanılması önerilmektedir. ACEI’nin kuru öksürük, hiperpotasemi ve böbrek fonksiyonlarında bozulma

gibi yan etkileri olabilir. ARB; ACEI ile kuru öksürük olduğunda ya da ACEI ile birlikte daha etkili bir antiproteinürik etki istendiğinde kullanılır. Birlikte kullanımı ile ilgili sınırlı çalışma vardır.

SDNS’de kalsinörin inhibitörleri ile remisyon sağlanamadığında MMF veya yüksek doz steroid tedavisi veya bu ikisinin kombinasyonu önerilmektedir. Pulse intravenöz metilprednizolon tedavisi (30 mg/kg) SDNS’de kullanılabilmekte, bununla birlikte sistemik enfeksiyon, hipertansiyon, elektrolit anormalliği gibi steroidlere bağlı toksik etki riski artmaktadır.

Tam remisyon sonrası relaps olduğunda oral steroid veya daha önce başarı sağlanmış immunosupresif bir ajan ile tedaviye yeniden başlanması önerilmektedir (2).

SDNS’nin bir kısmından (%10- 20) podosit proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sorumludur (ailevi veya sporadik) ve immunosupresif tedavilere dirençlidir, hızla son dönem böbrek yetmezliğine ilerlerler ve böbrek nakli sonrasında genetik nedenli olmayan (immun) FSGS’nin tersine tekrarlama riski düşüktür. Genetik nedenlere bağlı NS’da fayda sağlamayan ve birçok yan etkiye sahip immunosupresif tedavilerin devam edilmemesi önerilmektedir. Bununla birlikte koenzim Q10 (CoQ10) biyosentezini ilgilendiren çeşitli genlerdeki (*COQ2*, *COQ6* ve *PDSS2*) mutasyonlar sonucu gelişen ve nefrotik sendroma neden olan CoQ10 glomerulopatilerde, koenzim Q10 tedavisinin faydalı olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde *ADCK4* (AarF Domain Containing Kinase- 4) genindeki mutasyonun da hücrel CoQ10 içeriğini azaltarak SDNS’a yol açtığı görülmüştür, bu hastalarda da koenzim Q10 tedavisinin 30 mg/kg/gün bölünmüş 2-3 dozda kullanılması önerilmektedir (2, 9).

Aktif D vitamininin çeşitli mekanizmalar ile proteinüriyi azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır ve böbrek hastalığının ilerlemesini önlemede yeni bir hedef olabilir. Ayrıca hastalara uzun süreli steroid aldıkları için de D vitamini (125-250 IU/gün) ve kalsiyum karbonat desteği (250- 500 mg/gün) başlanmalıdır.

Ödem tedavisinde tuz alımının kısıtlanması (35 mg/kg/gün) önerilmektedir. Su kısıtlaması hiponatremik hastalarda önerilir. Ödem devam ediyorsa diüretik tedavi düşünülebilir fakat damar içi sıvı hacmi az olduğu için dikkatli uygulanmalıdır. Albümin ile diüretiklerin birlikte uygulanması daha etkili olmaktadır, geçici olarak arttırılan damar için sıvı hacmi nedeniyle daha iyi bir diürez sağlanır. Bazı hastalarda albümin infüzyonu hipervolemi, sistemik hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve mevcut pulmoner ödemin alevlenmesi ile sonuçlanabilir (2).

Konjenital nefrotik sendrom olan hastalarda ağır ve sürekli proteinüri hayatı tehdit edici ödem, protein malnutrisyonu, büyüme hızında azalma ve sekonder komplikasyonlara yol açtığı için mutlaka parenteral olarak albümin infüzyonları yapmak gerekir. Bu hastalar yüksek enerjili (130 kcal/kg/gün) ve yüksek proteinli (3-4 g/kg/gün) diyetle beslenmelidir. Konjenital nefrotik sendromda unilateral ya da bilateral nefrektomi uygulaması protein kaybını azaltarak komplikasyonlardan korumakta ve hastanın yönetimini kolaylaştırmaktadır ancak yine de en etkin tedavi böbrek naklidir (2, 7).

2.7. KOMPLİKASYONLAR

2.7.1. Enfeksiyon

Nefrotik hastalarda immünglobulin ve properdin faktör B düzeylerinin düşük olması, hipoproteinemi, defektif opsonizasyon, hücresel bağışıklığın bozulması, asit ve plevrada sıvı birikiminin bakteriler için bir kültür ortamı oluşturması ve immünosupresif tedavi uygulamaları nedeni ile enfeksiyonlara eğilim artar. En sık olarak solunum yolu enfeksiyonları, peritonit ve deri enfeksiyonları görülür. Peritonitlerde etken sıklıkla *S. Pneumonia* ve *E. Coli*’ dir.

2.7.2. Tromboemboliler

Trombositoz, fibrinojen artışı hemokonsantrasyon, antitrombin III, protein C ve S’de azalma gibi nedenlere bağlı olarak tromboza eğilim artar. Bu nedenle arter ve ven trombozları oluşabilir. Bu komplikasyon diğer nefrotik sendrom nedenlerine göre minimal değişiklik hastalığında daha az görülmektedir. En çok pulmoner, femoral ve serebral arterleri tutmaktadır.

2.7.3 Büyüme geriliği

Nefrotik hastalarda özellikle tedaviye yanıtızsız vakalarda iştahsızlık, idrarla fazla protein kaybı, bağırsak mukoza ödemi nedeniyle oluşan malabsorbsiyon büyüme geriliğine yol açar. Steroid tedavisinin yüksek dozda ve uzun süre uygulanması da büyüme geriliğine neden olabilir.

Bu bulguların dışında hastalarda seyrek olarak anemi, hiperlipidemiye bağlı ateroskleroz, renal tübüler bozukluklar, ABY, KBY, steroid kullanımına bağlı katarakt, osteoporoz, aseptik kemik nekrozu görülebilir (5).

2.8. PROGNOZ

Nefrotik sendroma bağlı mortalite immunsupresif ajanların ve antibiyotiklerin kullanımı ile azalmış olsa da relapslar, enfeksiyonlar, kullanılan ilaçların yan etkileri halen morbidite ve mortalitenin önemli nedenleridir. Nefrotik sendrom tanısı almış bir hastanın seyrini önceden tahmin etmek zordur. Nefrotik sendromda en iyi prognostik gösterge steroid tedavisine yanıt alınmasıdır ve ilerleyici böbrek hastalığı gelişmesindeki en önemli risk faktörü de başlangıç steroid tedavisine olan yanıtsızlıktır.

SDNS'li hastaların prognozları daha kötüdür. Birden fazla immunosupresif ilaç ile tedaviyi gerektirir. Bu hastalarda diyaliz ve böbrek nakli gerektirecek son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riski yüksektir. FSGS'nin immun formlarında nakil yapılan böbrekte tekrarlama riski yüksek olmasına rağmen bu hastalarda en iyi yaklaşım yine uygun hazırlık ve önlemlerle böbrek naklidir. Genetik nedenlere bağlı nefrotik sendromda immunosupresif ilaçlar etkili değildir ve bu nedenle verilmesi önerilmez. Bu hastalar hızla son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Böbrek nakli en etkin tedavi yöntemidir ve immun formlarla karşılaştırıldığında genetik nedenlere bağlı FSGS olgularında hastalığın nakil böbrekte tekrarlama riski düşüktür (2).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemiz Çocuk Nefroloji kliniğinde 1999-2019 yılları arasında idiopatik nefrotik sendrom tanısıyla takip edilen; steroide dirençli, steroide bağımlı ve sık relaps tanısı alan 0-18 yaş arası hastaların dosyalarından retrospektif olarak demografik, klinik, laboratuvar parametreleri ve uygulanan tedaviler kayıt edildi. Sekonder nefrotik sendrom tanılı olan, verileri ya da takip süreleri yetersiz olan 15 hasta çalışmadan çıkarılarak gerekli kriterleri sağlayabilen 53 hasta çalışmaya dahil edildi.

Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi Şubat 2019 ile Haziran 2020 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmamız için İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 29.2.2019 tarihinde onay alındı.

Hastaların cinsiyetleri, tanı yaşı, ebeveynler arası akrabalık durumu, başlangıç boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, ACEİ ya da ARB kullanım durumu, genetik testi ve böbrek biyopsisi sonuçları, takip süresi, tanıdan ilk relapsa kadar geçen süre, toplam relaps sayısı, relaps olmadan geçen en uzun süre, toplam steroid kullanım süresi ve dozu, pulse prednizolon doz sayısı, üre, serum kreatinin, eGFR, serum albumin, kolesterol, trigliserid, C₃, C₄, Up (mg/m²/saat), takip süresince hematüri varlığı, steroid dışında kullandıkları immunsupresif tedaviler, tedavi sonrası serum kreatinin, eGFR, serum albumin değerleri, takibi süresince gelişen yan etkiler dosyalardan kaydedildi. Hastaların boy persentillerine göre 95.persentil sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri hesaplandı ve üzerinde olan değerler hipertansiyon olarak kabul edildi.

Tüm hastaların eGFR değeri; $eGFR = 0,413 \times \text{boy(cm)} / \text{serum kreatinin (mg/dL)}$ formülü ile hesaplandı (10). Hastaların yaşa ve cinsiyete göre boy, kilo ve VKİ persentilleri Türk çocuklarının verileri referans alınarak hesaplandı (11).

Nefrotik sendrom; nefrotik düzeyde proteinüri (24 saatlik idrarda protein atılımının 3,5 g üzeri olması ya da idrar protein/kreatinin oranının 2'nin üzerinde olması), hipoalbuminemi ($\leq 2,5$ g/dl), ödem ve hiperlipideminin (kolesterol > 200 mg/dl) birlikte olması ile tanımlandı.

İdrar toplayabilen hastalarımızdan 24 saatlik idrar örnekleri alındı. 24 saatte idrar protein atılımı 4mg/m²/saat'in altında olan değerler normal olarak, 4-40mg/m²/saat arası anormal protein atılımı, 40mg/m²/saat'in üzerinde olan değerler ise nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edildi. Küçük çocuklarda 24 saatlik idrar toplamak zor olduğu için proteinürinin niceliksel olarak ölçümünde spot idrar proteininin kreatinine oranı kullanıldı, 0,2 mg/mg altında

olan değerler normal, 0,2-2 mg/mg arası değerler anormal protein atılımı, >2mg/mg olan değerler nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edildi.

Steroidde verdiği yanıtı göre değerlendirildiğinde sekiz haftalık steroid tedavisine rağmen remisyona girmeyen hastalar SDNS, steroid tedavisiyle tam remisyona giren fakat steroid tedavisi azaltılırken ya da steroid tedavisi kesildikten sonraki iki hafta içinde relaps olan hastalar SBNS, ilk yanıtın sonra 6 ay içinde iki veya üzerinde relaps ya da herhangi bir 12 ay içinde 4 veya daha fazla relaps olan hastalar SRNS olarak tanımlandı ve çalışmaya bu gruplar dahil edildi. Çalışmamızda SDNS olan hastalar bir grup, SBNS/SRNS olan hastalar ayrı bir grup olarak ele alınıp tanı, takip, tedavi, tedaviye yanıt ve gelişen yan etkilere göre karşılaştırmaları yapıldı. Enfeksiyon, malignensi ya da sistemik hastalıklara sekonder SDNS olan hastalar ve konjenital NS olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların tedaviye verdiği yanıtı göre değerlendirmede aşağıdaki tanımlamalar kullanıldı;

a. Tam remisyon: Spot idrar protein/kreatinin <0,2 mg/mg olması veya proteinürinin takip eden 3 gün üst üste idrar dipstik testinde negatif veya eser olması.

b. Kısmi remisyon: Proteinürinin başlangıca göre % 50'den fazla azalması ve spot idrar protein/kreatinin <0,2-2 mg/mg olması.

c. Remisyon yok: Proteinürinin başlangıca göre % 50'den daha az azalması ve spot idrar protein/kreatinin > 2 mg/mg olması.

d. Relaps: Remisyondan sonra spot idrar protein/kreatinin > 2 mg/mg olması veya takip eden 3 gün üst üste idrar dipstik testinde ≥ 3 (+) olması.

Hastalarımızın tamamına ilk atakta 4-6 hafta 60 mg/m²/gün prednizon tedavisi başlanıp 3-6 ay kademeli olarak azaltıldı. İlk 2 atak aynı şekilde tedavi edildi, devamı durumunda ileri sınıflandırmalara göre değerlendirildi.

Sık relapsların ya da steroid bağımlı nefrotik sendromun tedavisinde oral prednizon tam remisyon sağlanana kadar devam edilir. Tam remisyon sağlandıktan sonra remisyon halini sürdüreceğ en düşük dozda gün aşırı prednizon en az 3 ay devam edilir. Ciddi yan etkilerin olmadığı durumlarda gün aşırı tedavi etkili olmuyorsa remisyon halini sürdüreceğ en düşük dozda günlük prednizon verilebilir.

Steroide direnç ya da steroid ilişkili yan etkiler gelişmesi durumunda diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Hastaların ilk tanı ve son izleme kadar aldıkları immunsüpresif tedaviler gruplandırıldı, tedavi sonu değerleri incelendi ve tedavi etkinliği karşılaştırıldı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Dağılımı normal iki değişkenli olanlar Student t, normal olmayanlar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Çoklu değişkenler analizinde dağılımı normal olmadığı için Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Bağımlı iki grup karşılaştırmalarında veriler normal dağılımadığı için Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistik anlamlı sınırı $p<0,05$ olarak belirlendi. Analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp programı ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Yaş aralığı 0-18 yaş olan toplam 53 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tanı esnasındaki yaş ortalamaları $5,8 \pm 4,3$ yıl (1,2-15,6) bulundu. Ortalama takip süresi $53,8 \pm 46,8$ ay (7,2-197,9) idi. Hastaların 33'ü erkek (% 62,3), 20'si kız (% 37,7) olup, erkek/kız oranı 1,65 bulundu. Hastalarımızın 20'sinde (% 37,7) anne ile baba arasında akrabalık mevcutken, 33'ünde (% 62,3) akrabalık öyküsü saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların demografik verileri

Parametre	Ortalama $\pm$ SS ve değer aralığı veya sayı (%)
Tanı Yaşı (yıl)	$5,8 \pm 4,3$ (1,2-15,6)
Takip süresi (ay)	$53,8 \pm 46,8$ (7,2-197,9)
Cinsiyet (sayı, %)	
Erkek	33 (62,3)
Kız	20 (37,7)
Akraba Evliliği (sayı, %)	
Var	20 (37,7)
Yok	33 (62,3)

Cinsiyetler arasındaki dağılıma göre incelendiğinde hastaların tanı anındaki yaşlarına göre erkeklerin daha erken tanı aldı ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0,847$), takip sürelerine göre erkeklerin daha uzun takip süresi olmasına karşın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p= 0,978$), ancak hematüri varlığına göre karşılaştırıldığında, hematüri kızlarda 17 (% 85), erkeklerde 19 (% 58) ile oransal olarak kızlarda daha fazla bulundu ve fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p= 0,038$), (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların cinsiyetlerine göre tanı yaşı, takip süresi ve hematüri varlığının karşılaştırılması (veriler ortanca, değer aralığı - sayı, %)

Parametre	Erkek	Kız	p değeri
Tanı Yaşı (yıl)	3,4 (1,4-14)	4,3 (1,2-15,6)	0,847
Takip Süresi (ay)	41,2 (7,2-187,4)	35,9 (7,2-197,9)	0,978
Hematüri (sayı, %)			
Var	19 (58)	17 (85)	0,038
Yok	14 (42)	3 (15)	

4.2. KLİNİK VE FİZİK MUAYENE BULGULARI

Tanı anındaki vücut ağırlığı persentili $57,4 \pm 31,2$ (3-97), boy uzunluğu persentili $51,4 \pm 34,8$ (3-97), vücut kitle indeksi persentili $59,6 \pm 33,5$ (3-97), vücut yüzey alanı $0,8 \pm 0,3$ m² (0,5-1,7) olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların antropometrik ölçümleri

Parametre	Ortalama $\pm$ SS
Ağırlık Persentil	$57,4 \pm 31,2$ (3-97)
Boy Persentil	$51,4 \pm 34,8$ (3-97)
Vücut Kitle İndeksi Persentil	$59,6 \pm 33,5$ (3-97)
Vücut Yüzey Alanı	$0,8 \pm 0,3$ (0,5-1,7)

Hastalarımızın 27'sinde (% 50,9) takip sırasında hipertansiyon saptanırken, 26'sında (% 49,1) hipertansiyon ortaya çıkmadı. Ortalama sistolik kan basıncı değeri $99,4 \pm 15$ mmHg, diyastolik kan basıncı değeri $61 \pm 12,3$ mmHg bulundu. Hastalarımızın 37'sinde (% 69,8) ACEI ya da ARB kullanımı öyküsü varken, 16'sında (% 30,2) ACEI ya da ARB kullanım öyküsü yoktu (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların tansiyon değerleri ve ACEI, ARB kullanımı

Parametre	Ortalama $\pm$ SS ve değer aralığı veya sayı (%)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	$99,4 \pm 15,0$ (80-130)
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	$61 \pm 12,3$ (40-90)
Hipertansiyon	
Var	27 (50,9)
Yok	26 (49,1)
ACEI, ARB kullanımı	
Var	37 (69,8)
Yok	16 (30,2)

ACEI : Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

4.3. BÖBREK BİYOPSİSİ VE GENETİK SONUÇLARI

Hastaların 45'ine (% 84,9) böbrek biyopsisi yapılırken 8 hastaya (% 15,1) sosyo-ekonomik nedenler ya da hastaların genel durum bozukluğu nedeniyle böbrek biyopsisi yapılamadı. Böbrek biyopsisi yapılan hastalar içinde 18 (% 40) FSGS, 16 (% 35,6) MDH, 5 (% 11,1) MezPGN, 5 (% 11,1) MGN, 1 hasta (% 2,2) ise DMS olarak saptandı (Tablo 6).

Takipte hastaların 33'üne (% 62) ileri tanı için genetik testi incelemesi yapılırken, 20 hastaya (% 37,7) teknik nedenlerle genetik test ertelendi. Genetik test yapılan 21 (% 39,6) hastanın testi sonuçlanırken, 12 (%22,6) hastanın testi çalışma esnasında henüz sonuçlanmadı. Test sonucuna ulaşılan hastaların içinde 4 (% 19,1) *NPHS2*, 1 (% 4,8) *NPHS1*, 1 (% 4,8) *WT-1*, 1 (% 4,8) *WDR73*, 1 (% 4,8) *COQ8B*, 1 hastanın (% 4,8) genetik sonucu *MYO1E* gen mutasyonu olarak saptanırken, 12 hastanın (% 57,1) genetik sonucu normal bulundu (Tablo 7).

Tablo 6: Hastaların böbrek biyopsisi sonuçlarının dağılımı

Parametre	Sayı (%)
Biyopsi	
Var	45 (84,9)
Yok	8 (15,1)
Biyopsi Sonucu	
FSGS	18 (40)
MDH	16 (35,6)
MezPGN	5 (11,1)
MGN	5 (11,1)
DMS	1 (2,2)

FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz, MDH: Minimal değişiklik hastalığı, MezPGN: Mezangioproliferatif glomerulonefrit, MGN: Membranöz glomerulonefrit, DMS: Diffüz mezangial skleroz

Tablo 7: Hastaların genetik sonuçlarının dağılımı

Parametre	Sayı (%)
Genetik Test	
Var	21 (39,6)
Yok	20 (37,7)
Sonuç Bekleniyor	12 (22,6)
Genetik Sonucu	
Normal	12 (57,1)
<i>NPHS2</i>	4 (19,1)
<i>NPHS1</i>	1 (4,8)
<i>WT-1</i>	1 (4,8)
<i>WDR73</i>	1 (4,8)
<i>COQ8B</i>	1 (4,8)
<i>MYO1E</i>	1 (4,8)

NPHS1: (Nephrotic Syndrome 1) Nefrin kodlayan gen, *NPHS2*: (Nephrotic Syndrome 2) Podosin kodlayan gen, *WT-1*: (Wilms Tumor-1) Wilms tümörü baskılayıcı geni, *WDR73*: (WD Repeat Domain 73) Galloway Mowat sendromu ilişkili gen, *COQ8B*: Coenzim Q8B geni, *MYO1E*: Myosin 1E geni

4.4. LABORATUVAR TETKİKLERİ

Hastaların ilk başvuruda bakılan kan ve idrar test sonuçları değerlendirildi. Ortalama üre $34,8 \pm 23,9$ mg/dL, Scr $0,35 \pm 0,34$ mg/dL, eGFR $241,8 \pm 202,2$ ml/dk/1,73m², serum albumin $2,2 \pm 0,9$ mg/dL, total kolesterol $342,7 \pm 125,4$ mg/dL, trigliserid $256,5 \pm 166$ mg/dL, C₃ $134,5 \pm 31,9$ mg/dL, C₄ $29,3 \pm 10,8$ mg/dL, Up (mg/m²/saat) $167,8 \pm 194,9$ mg/m²/saat, Up/Ucr (mg/mg) $9,2 \pm 12,5$ olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların ilk başvuruda bakılan laboratuvar ölçümleri

Parametre	Ortalama $\pm$ SS
Üre (mg/dL)	$34,8 \pm 23,9$ (12-109)
Scr (mg/dL)	$0,35 \pm 0,34$ (0,04-1,6)
eGFR (ml/dk/1,73m ²)	$241,8 \pm 202,2$ (36,4-867,3)
Serum albumin (g/dL)	$2,2 \pm 0,9$ (0,7-4,7)
Total kolesterol (mg/dL)	$342,7 \pm 125,4$ (149-653)
Trigliserid (mg/dL)	$256,5 \pm 166$ (43-931)
Up (mg/m ² /saat)	$167,8 \pm 194,9$ (16,1-1236)
Up/Ucr (mg/mg)	$9,2 \pm 12,5$ (0,7-69,1)

Scr: Serum kreatinin, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, Up: İdrar protein, Ucr: İdrar kreatinin

Tanı anı ve takibi olarak ele alındığında 36 hastada (% 67,9) hematüri gözlenirken, 17 hastada (% 32,1) hematüri saptanmadı. Altı hastada (% 11,3) tanı anında ve takip sırasında ABY gelişirken, 47 hastada (% 88,7) ABY görülmedi (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların tanı anı ve takibi sırasında hematüri ve ABY varlığı

	Sayı (%)
Hematüri	
Var	36 (67,9)
Yok	17 (32,1)
ABY	
Var	6 (11,3)
Yok	47 (88,7)

ABY: Akut böbrek yetersizliği

4.3. HASTALARIN STEROİDE YANITI VE KLİNİK TAKİBİ

Nefrotik sendrom tanısıyla takip edilen hastalar steroid tedavisine verdiği yanıtı göre değerlendirildiğinde 34 hasta (% 64,2) SDNS, 15 hasta (% 28,3) SRNS, 14 hasta (% 26,4) SBNS tanısını aldı (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların steroide yanıtı göre sınıflandırması

Tanı	Sayı (%)
Steroid bağımlı	14 (26,4)
Sık relaps	15 (28,3)
Steroide dirençli	34 (64,2)

Hastaların takip süresi, relaps durumları, toplam pulse steroid doz sayısı, toplam steroid kullanım süresi ve kullandıkları toplam steroid dozu incelendi. Ortalama takip süresi $53,8 \pm 46,8$ ay, tanı anından sonraki ilk relaps süresi $9,2 \pm 9$ ay, toplam relaps sayısı $7 \pm 6,5$, relaps oranı $2,7 \pm 3,6$, en uzun relapsız süre $19,2 \pm 14,8$ ay, toplam steroid kullanım süresi $31,3 \pm 36,1$ ay, toplam pulse steroid doz sayısı $14,5 \pm 19,6$, toplam steroid dozu $772,1 \pm 919,7$ mg/kg olarak saptandı (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların izlemi ve steroid kullanımları

Parametre	Ortalama $\pm$ SS ve değer aralığı
Takip süresi (ay)	53,8 $\pm$ 46,8 (7,2-197,9)
İlk relaps (ay)	9,2 $\pm$ 9 (1,3-31,5)
Toplam relaps sayısı	7 $\pm$ 6,5 (1-24)
Relaps oranı (relaps sayısı/ yıl)	2,7 $\pm$ 3,6 (0,1-13,5)
Relapssız süre (ay)	19,2 $\pm$ 14,8 (3-57,8)
Toplam steroid süresi (ay)	31,3 $\pm$ 36,1 (2-159,2)
Pulse steroid doz sayısı	14,5 $\pm$ 19,6 (2-88)
Toplam steroid dozu (mg/kg)	772,1 $\pm$ 919,7 (62,7-4425,6)

4.4. HASTALARA UYGULANAN TEDAVİLER VE SON KLİNİK DURUMLARI

Hastalara ilk tanıdan son izleme kadar uygulanan tedaviler incelendiğinde tüm hastalar nefrotik sendrom tedavi şemasında olan oral steroid tedavisini aldı. Steroid tedavisi dışında aldıkları tedavilere göre 41 hasta (% 77,4) siklosporin, 38 (% 71,7) pulse steroid, 27 (% 50,9) MMF, 13 (% 24,5) siklofosfamid, 9 (% 17) ritüksimab, 5 (% 9,4) takrolimus, 3 hasta (% 5,7) levamizol tedavisi aldı (Tablo 12). Siklofosfamid tedavisi 16 hastaya başlandı fakat 2 hasta alerjik reaksiyonlar ve 1 hasta kısa süre kullanmasından dolayı çalışmaya katılmadı.

Tablo 12: Hastalara ilk tanıdan son izleme kadar uygulanan tedaviler

Tedaviler	Sayı (%)
Siklosporin	41 (77,4)
Pulse steroid	38 (71,7)
MMF	27 (50,9)
Siklofosfamid	13 (30,5)
Ritüksimab	9 (17,0)
Takrolimus	5 (9,4)
Levamizol	3 (5,7)

MMF: Mikofenolat mofetil

Hastaların tedavi etkinliğine göre son klinik durumuna bakıldığında 24 hasta (% 45,3) remisyonda, 14 hasta (% 26,4) kısmi remisyonda, 15 hastada (% 28,3) tedavi etkisiz olarak saptandı (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların son klinik durumları

Son Klinik Durum	Sayı (%)
Remisyon	24 (45,3)
Kısmi remisyon	14 (26,4)
Etkisiz	15 (28,3)

4.5. STEROİD YANITINA GÖRE HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR VE HİSTOLOJİK BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Steroide verdikleri yanıtı göre hastalar iki alt gruba ayrıldı. Steroide bağımlı olan grup (SBNS) ile sık relaps olan grup (SRNS) tek grup olarak ele alınıp steroide dirençli grup (SDNS) ile karşılaştırıldı. Akraba evliliği oranı SDNS grubunda SBNS/SRNS grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p= 0,014$). SBNS/SRNS grubunda takip süresi anlamlı bir şekilde daha uzun ($p= 0,03$), toplam steroid süresi istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha uzun bulundu ($p= 0,002$). İlk relapsa kadar geçen süre SDNS'lilerde SBNS/SRNS olan gruba göre daha fazla idi. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,162$). Toplam relaps sayısı ve relaps oranı SDNS grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü (sırasıyla; $p= 0,02$, $p= 0,047$). Hastaların kullandıkları toplam steroid dozu ve toplam pulse steroid dozu SBNS/SRNS grubunda SDNS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulundu (sırasıyla; $p= 0,04$, $p= 0,002$), (Tablo 14).

Tanı anında bakılan ilk serum albumin değeri SBNS/SRNS grubunda SDNS grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı ($p= 0,03$). Ancak takip sonunda bakılan serum albumin düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p= 0,881$), (Tablo 14).

Hastaların ilk bakılan 24 saatlik idrarda protein atılım (Up) değerleri SDNS'li hastalarda SBNS/SRNS olanlara göre daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,119$). Takip sonunda bakılan 24 saatlik idrarda protein atılım değerleri SDNS grubunda SBNS/SRNS grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p= 0,046$), (Tablo 14).

İlk idrar protein / idrar kreatinin (Up/Ucr) oranları SDNS'lilerde SBNS/SRNS'li hastalardan daha düşük bulundu fakat bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p= 0,052$). Takip sonunda bakılan Up/Ucr değerleri SDNS grubunda SBNS/SRNS grubuna nazaran daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,054$), (Tablo 14).

Tanı anında bakılan ilk Scr ölçümleri SDNS'li hastalarda SBNS/SRNS'li hastalara kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p= 0,024$). Takip sonundaki Scr değerleri her iki grupta benzerdi ($p= 0,388$). İlk eGFR değerleri SDNS olan grupta daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi ($p= 0,781$). Son eGFR değerleri SDNS grubunda daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p= 0,148$), (Tablo 14).

Hastaların histolojik tanı oranları steroidde verdikleri yanıtı göre karşılaştırıldığında SBNS/SRNS olan grupta MDH % 57,1 ile istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yaygın bulundu ($p= 0,042$). MezPGN %14,7'lik oran ile bu grupta daha fazla görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,639$). FSGS % 45,2, MGN % 14,7 ve DMS % 2,9 oranları ile SDNS'li olgularda daha fazla görülmesine rağmen bu bulgular istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (sırasıyla; $p= 0,293$, $p= 0,305$, $p=0,99$), (Tablo 14).

Tablo 14: Steroid yanıtına göre steroide dirençli ile steroide bağımlı ya da sık relaps olan hastaların karşılaştırılması (veriler ortanca, değer aralığı - sayı, %)

Parametre	SDNS (n= 34)	SBNS/SRNS (n= 19)	p değeri
Akraba evliliği (sayı,%)			
Var	17 (50)	2 (14,3)	0,014
Yok	17 (50)	12(84,7)	
Takip süresi (ay)	31 (7,2 - 187,4)	61,1 (8,3 - 197,9)	0,03
İlk relaps için geçen süre	9,1 (1,3 - 31,5)	4,7 (1,3 - 21,2)	0,162
Toplam relaps sayısı	2 (1 - 12)	8 (2 - 24)	0,02
Relaps oranı (n/yıl)	0,5 (0,1 - 8,9)	1,2 (0,3 - 13,5)	0,047
Toplam steroid süre (ay)	13,6 (2 - 159,2)	28,6 (8,2 - 142,1)	0,002
Toplam steroid doz (mg/kg)	347,2 (62,7 - 3151,1)	690,5 (146,4 - 4425,6)	0,04
Pulse steroid dozu sayısı	5 (2 - 78)	9 (6 - 88)	0,002
İlk serum albumin (mg/dL)	2,3 (0,7 - 4,7)	1,6 (1 - 4)	0,03
Son serum albumin (mg/dL)	4,1 (2 - 5,3)	4 (1,7 - 4,8)	0,811
İlk Up (mg/m ² /saat)	99,4 (16,1 - 544,2)	166,9 (23,7 - 1236)	0,119
Son Up (mg/m ² /saat)	15,9 (1,4 - 520)	3,9 (1,4 - 251,2)	0,046
İlk Up/Ucr (mg/mg)	5,0 (0,7 - 69,1)	8,31 (1,6 - 61,8)	0,052
Son Up/Ucr	1,1 (0,1 - 26)	0,2 (0,1 - 10,7)	0,054
İlk Scr (mg/dL)	0,2 (0,04 - 1,6)	0,4 (0,06 - 4,8)	0,024
Son Scr (mg/dL)	0,4 (0,13 - 7,23)	0,34 (0,17 - 0,68)	0,388
İlk eGFR (ml/dk/1,73m ²)	190,9 (36,4 - 836,3)	171,1 (37,2 - 867,3)	0,781
Son e GFR (ml/dk/1,73m ²)	143,3 (5,9 - 340,1)	157,2 (95,4 - 320,7)	0,148
Histolojik Tanı (n= 45)			
FSGS (sayı, %)	14 (45,2)	4 (28,6)	0,293
MDH (sayı, %)	8 (25,8)	8 (57,1)	0,042
MezPGN (sayı, %)	3 (9,7)	2 (14,3)	0,639
MGN (sayı, %)	5 (14,7)	0 (0)	0,305
DMS (sayı, %)	1 (2,9)	0 (0)	0,99

SDNS: Steroide dirençli nefrotik sendrom, SBNS: Steroide bağımlı nefrotik sendrom, SRNS: Sık relaps nefrotik sendrom, Up: İdrar proteini, Ucr: İdrar kreatinini, Scr: Serum kreatinin eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz, MDH: Minimal değişiklik hastalığı, MezPGN: Mezangioproliferatif glomerulonefrit, MGN: Membranöz glomerulonefrit, DMS: Diffüz mezangial skleroz

4.6. HASTALARDAKİ TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tedavi sonunda hastaların tedaviye yanıtının değerlendirilmesine göre tam remisyon, kısmi remisyon ve etkisiz olarak hastalar gruplandı. Tam ve kısmi remisyonun toplamının toplam sayıya oranı etki oranı olarak hesaplandı (12). Siklosporin alan 41 hasta içinde; tedavi yanıtı 9 tam remisyon, 16 kısmi remisyon, 16 etkisiz olarak bulundu ve etki oranı % 61 (25/41), MMF alan 27 hasta içinde; tedavi yanıtı 8 tam remisyon, 6 kısmi remisyon, 13 etkisiz olarak bulundu ve etki oranı % 51,9 (14/27), siklofosfamid alan 13 hasta içinde; tedavi yanıtı 4 tam remisyon, 7 kısmi remisyon, 2 etkisiz olarak bulundu ve etki oranı % 84,6 (11/13), ritüksimab

alan 9 hasta içinde; tedavi yanıtı 2 tam remisyon, 3 kısmi remisyon, 4 etkisiz olarak bulundu ve etki oranı % 55,6 (5/9), takrolimus alan 5 hasta içinde; tedavi yanıtı 3 kısmi remisyon, 2 etkisiz olarak bulundu ve etki oranı % 60 (3/5), levamizol alan 3 hasta içinde; tedavi yanıtı 1 tam remisyon, 2 kısmi remisyon olarak bulundu ve etki oranı % 100 (3/3) idi (Tablo 15).

Tedavi sonu hesaplanan etki oranları steroide yanıt durumuna göre karşılaştırıldığında; SBNS/SRNS olan grupta siklosporin etki oranı % 70 (7/10), MMF etki oranı % 61,5 (8/13), siklofosfamid etki oranı % 88,9 (8/9), ritüksimab etki oranı % 75 (3/4) ile SDNS olan gruptan daha yüksekti fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla; $p=0,712$, $p=0,332$, $p=0,99$, $p=0,524$). SDNS olan grupta takrolimus etki oranı % 66,7 (2/3) ile SBNS/SRNS grubuna nazaran daha yüksek olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,99$). SBNS/SRNS olan grupta toplam etki oranı (% 72,5), SDNS grubuna (% 55,2) kıyasla daha yüksekken bu fark istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmedi ($p=0,082$). SDNS hastalarının tedavisinde levamizolun yeri yoktur ancak bir SDNS hastamızın başlangıçta pulse steroid ve siklosporin tedavisine yanıt verdiği görülüp SRNS düşünülerek levamizol başlanmış ve parsiyel yanıt alınmıştır. Fakat sonrasında geçirdiği atağın ardından başlanan tedavisinde siklosporin ve pulse steroid tedavisinden yanıt alınamamış ve SDNS kabul edilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15: Hastalara ilk tanıdan son izleme kadar uygulanan tedavilerin steroid yanıtına göre etki oranlarının karşılaştırılması

	SDNS	SBNS/SRNS	<i>p</i> değeri	Toplam
Siklosporin (n=41)				
Tam remisyon (n)	8	1		9
Kısmi remisyon (n)	10	6		16
Etkisiz (n)	13	3		16
Etki oranı	%58,1 (18/31)	%70 (7/10)	0,712	%61 (25/41)
Mikofenolat mofetil (n=27)				
Tam remisyon (n)	1	7		8
Kısmi remisyon (n)	5	1		6
Etkisiz (n)	8	5		13
Etki oranı	%42,9 (6/14)	%61,5 (8/13)	0,332	%51,9 (14/27)
Siklofosfamid (n=13)				
Tam remisyon (n)	0	4		4
Kısmi remisyon(n)	3	4		7
Etkisiz (n)	1	1		2
Etki oranı	%75 (3/4)	%88,9 (8/9)	0,99	%84,6 (11/13)
Ritüksimab (n=9)				
Tam remisyon (n)	0	2		2
Kısmi remisyon(n)	2	1		3
Etkisiz (n)	3	1		4
Etki oranı	%40 (2/5)	%75 (3/4)	0,524	%55,6 (5/9)
Takrolimus (n=5)				
Tam remisyon (n)	0	0		0
Kısmi remisyon(n)	2	1		3
Etkisiz (n)	1	1		2
Etki oranı	%66,7 (2/3)	%50 (1/2)	0,99	%60 (3/5)
Levamisol (n=3)				
Tam remisyon (n)	0	1		1
Kısmi remisyon(n)	1	1		2
Etkisiz (n)	0	0		0
Etki oranı	%100 (1/1)	%100 (2/2)	-	%100 (3/3)
Toplam (n=98)				
Tam remisyon (n)	9	15		24
Kısmi remisyon(n)	23	14		37
Etkisiz (n)	26	11		37
Etki oranı	%55,2 (32/58)	%72,5 (29/40)	0,082	%62,2 (61/98)

SDNS: Steroide dirençli nefrotik sendrom, SBNS: Steroide bağımlı nefrotik sendrom, SRNS: Sık relaps nefrotik sendrom

4.7. HASTALARIN İLK TANI VE TAKİP SONU LABORATUVAR VERİLERİNİN STEROİD YANITINA VE BİYOPSİ SONUÇLARINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların ilk ve son eGFR değerleri steroid yanıtına göre karşılaştırıldığında SDNS olan grupta son eGFR değeri, ilk eGFR değerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptanırken ($p= 0,03$), SBNS/SRNS olan grupta son eGFR değeri, ilk eGFR değerinden daha düşüktü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,717$). İlk ve son serum albumin değerleri karşılaştırıldığında, SDNS ve SBNS/SRNS gruplarında son serum albumin değeri ilk serum albumin değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (sırasıyla; $p= 0,001$, $p= 0,002$), (Tablo 16).

Biyopsi sonucuna göre değerlendirildiğinde MDH olan grupta diğer gruplardan farklı olarak son eGFR değeri, ilk eGFR değerine göre daha yüksek ($p= 0,469$) bulunurken, FSGS, MezPGN ve MGN tanısı alan gruplarda ise son eGFR değeri ilk eGFR değerinden daha düşük bulundu (sırasıyla; $p=0,679$, $p=0,345$, $p=0,08$), fakat tüm gruplarda ilk ve son eGFR değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. İlk ve son serum albumin değerleri karşılaştırıldığında MezPGN olan grupta son serum albumin değeri ilk serum albumin değerine göre daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,068$). MDH, FSGS, MGN tanısı olan gruplarda ise son serum albumin değeri ilk serum albumin değerine göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek bulundu (sırasıyla; $p= 0,001$, $p= 0,001$, $p= 0,043$), (Tablo 16).

Tablo 16: Hastaların tanı ve takip sonu tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve serum albumin değerlerinin karşılaştırılması (veriler ortanca - değer aralığı)

	İlk eGFR	Son eGFR	p_1 değeri	İlk albumin	Son albumin	p_2 değeri
Steroide yanıtına göre						
SDNS (n= 34)	190,9 (36,4 - 836,3)	143,3 (5,9 - 340,1)	0,03	2,3 (0,7 - 4,7)	4,1 (2 - 5,3)	0,001
SBNS/SRNS (n= 19)	171,1 (37,2 - 867,3)	157,2 (95,3 - 320,7)	0,717	1,6 (1 - 4)	4 (1,7 - 4,8)	0,002
Biyopsi sonucuna göre						
FSGS (n= 18)	144,3 (36,4 - 355,2)	126,6 (5,9 - 340,1)	0,679	2,4 (0,7 - 4)	3,9 (1,7 - 5,3)	0,001
MDH (n= 16)	159,6 (84,2 - 867,3)	164,8 (96 - 320,7)	0,469	1,6 (1,2 - 4,7)	4,2 (2,1 - 5)	0,001
MezGN (n= 5)	125,9 (111,2 - 221,5)	112,7 (104,4 - 183)	0,345	1,9 (1,3 - 4)	3,8 (2,3 - 4,1)	0,068
MGN (n= 5)	219,9 (151 - 442,5)	143,7 (114,4 - 189,3)	0,08	1,9 (1,4 - 0,4)	4,3 (3,5 - 4,8)	0,043

SDNS: Steroide dirençli nefrotik sendrom, SBNS: Steroide bağımlı nefrotik sendrom, SRNS: Sık relaps nefrotik sendrom, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, MMF: Mikofenolat mofetil, FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz, MDH: Minimal değişiklik hastalığı, MezPGN: Mezangioproliferatif glomerulonefrit, MGN: Membranöz glomerulonefrit

Hastaların steroid yanıtına göre ilk ve son 24 saatlik idrarda protein atılım değerleri (Up) karşılaştırıldığında SDNS ve SBNS/SRNS olan gruplarda son Up değeri ilk ölçüme kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (sırasıyla; $p= 0,001$, $p=0,002$). Biyopsi sonucuna göre incelendiğinde biyopsi sonucu FSGS olan grupta son Up atılımı, ilkinde göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p= 0,102$). MDH, MezPGN, MGN olan gruplarda son Up değeri ilk değere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (sırasıyla; $p= 0,002$, $p= 0,043$, $p= 0,102$), (Tablo 17).

Tablo 17: Hastaların ilk ve son izlemindeki 24 saatlik idrarda protein atılım değerlerinin (Up) karşılaştırılması (veriler ortanca - değer aralığı)

	İlk Up (mg/m ² /saat)	Son Up (mg/m ² /saat)	<i>p</i> değeri
Steroide yanıtına göre			
SDNS	99,5 (16,1 - 544,2)	15,9 (1,4 - 520)	0,001
SBNS/SRNS	166,9 (23,7 - 1236)	3,9 (1,4 - 251,2)	0,002
Biyopsi sonucuna göre			
MDH (n= 16)	109 (16,1 - 1236)	4 (1,4 - 251,2)	0,002
FSGS (n= 18)	126 (23,7 - 355,6)	35,1 (2,2 - 520)	0,102
MezGN (n= 5)	151,8 (16,7 - 609,9)	38,3 (2,9 - 107)	0,043
MGN (n= 5)	103 (17 - 359,8)	5,8 (2,1 - 27,2)	0,043

SDNS: Steroide dirençli nefrotik sendrom, SBNS: Steroide bağımlı nefrotik sendrom, SRNS: Sık relaps nefrotik sendrom, Up: İdrar proteini, MMF: Mikofenolat mofetil, FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz, MDH: Minimal değişiklik hastalığı, MezPGN: Mezangioproliferatif glomerulonefrit, MGN: Membranöz glomerulonefrit

4.7. İLAÇ YAN ETKİLERİ VE KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların takibi süresince ortaya çıkan yan etkiler incelendiğinde 31 olguda (% 58,5) hipertrikoz, 12 hastada (% 22,6) osteoporoz, 8'inde (% 15,1) katarakt, 7'sinde (% 13,2) boy kısalığı, 3'ünde (% 5,7) KBY ve 1 (% 1,9) hastada aseptik kemik nekrozu gözlemlendi. Steroide yanıtına göre karşılaştırıldığında SDNS grubunda hipertrikoz (% 61,8) ve KBY (% 8,8) daha sık bulundu fakat istatistiksel açıdan anlamlı değildi (sırasıyla; $p=0,518$, $p=0,545$). Osteoporoz (% 36,8), katarakt (% 21,1), boy kısalığı (% 26,3), aseptik kemik nekrozu (% 5,3) oranları SBNS/SRNS grubunda daha yüksek bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı (sırasıyla; $p=0,09$, $p=0,436$, $p=0,084$, $p=0,358$), (Tablo18).

Osteoporoz gelişen hastalar biyopsi sonuçlarına göre değerlendirildiğinde 5 (% 41,7) MezPGN, 3 (% 25) MDH, 1 (% 8,3) FSGS ve 1 (% 8,3) MGN olan hasta saptanırken 3 hasta (% 16,7) biyopsi yapılamayan grupta idi. KBY gelişen hastalar değerlendirildiğinde 2 hastanın (% 66) biyopsi sonucu FSGS ve genetik sonucu *NPHS2* gen mutasyonu iken 1 hasta (% 33)

biyopsi yapılamayan grupta fakat genetik sonucu *WDR73* mutasyonu idi. FSGS olan iki hastadan birine periton diyalizi, diğerine böbrek nakli uygulandı. Biyopsi yapılamayan grupta olan hastaya ise hemodiyaliz uygulandı. *WDR73* mutasyonu olan hasta Galloway Movad sendromu tanısı aldı, takibinde multi organ yetmezliği ile kaybedildi. Katarakt gelişen 5 (% 62,5) hasta FSGS, 1 (% 12,5) MezGN, 1 (% 12,5) MGN, 1 hasta (% 12,5) ise normal biyopsi sonucuna sahipti. Aseptik kemik nekrozu gelişen hasta steroide yanıtı göre SRNS olan gruptaydı, ancak biyopsi ve genetik test incelemesi yapılmamıştı.

Tablo 18: Steroide yanıtı göre görülen yan etkiler

Parametre	SDNS	SBNS/SRNS	<i>p</i> değeri	Toplam Sayı (%)
Hipertrikoz	21 (61,8)	10 (52,6)	0,518	31 (58,5)
Osteoporoz	5 (14,7)	7 (36,8)	0,09	12 (22,6)
Katarakt	4 (11,8)	4 (21,1)	0,436	8 (15,1)
Boy kısalığı	2 (5,9)	5 (26,3)	0,084	7 (13,2)
KBY	3 (8,8)	0 (0)	0,545	3 (5,7)
Aseptik kemik nekrozu	0 (0)	1 (5,3)	0,358	1 (1,9)

SDNS: Steroide dirençli nefrotik sendrom, SBNS: Steroide bağımlı nefrotik sendrom, SRNS: Sık relaps nefrotik sendrom, KBY: Kronik böbrek yetersizliği

5. TARTIŞMA

Nefrotik sendrom nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterizedir. Nefrotik sendrom birçok böbrek hastalığı ile ilgili olabilse de çocukluk çağında en sık idiyopatik olarak (>% 90) görülür. İkincil nedenler (% 10) ve konjenital nefrotik sendrom (<% 1) daha nadirdir. Vakaların % 85-90'ında steroida yanıt alınır (SYNS) ve bu hastaların uzun dönem prognozu iyidir fakat geriye kalan %10-15'lik grupta steroid tedavisine yanıt alınamamaktadır (SDNS), bu hastaların % 30-40'ında 10 yılda son dönem böbrek yetmezliği geliştiği bilinmektedir(2).

Çalışmamızda nefrotik sendromun tedavi ve takibi zor olan SDNS, SBNS ve SRNS olan grupların demografik, klinik ve laboratuvar takip özellikleri, steroid dışı tedavilere yanıtları ve karşılaşılan komplikasyonlar incelenmiştir.

Nefrotik sendrom genellikle 2-6 yaş arasında ortaya çıkar ve erkeklerde kızlara göre 2 kat fazla görülür (2). Aydın ve arkadaşlarının 43 SYNS, 7 SDNS hasta ile Almanya'da yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 4,7 (değer aralığı: 1,2 - 14,5) ve erkek kız oranı 2,3 olarak bulunmuş (13). Seif ve arkadaşlarının 53 SDNS hasta ile Mısır'da yaptığı çalışmada 36 erkek (% 67,9), 17 kız (% 32,1) hasta vardı ve erkek/kız oranı 2,1 idi, ortalama tanı yaşı ise $6,7 \pm 2,4$ olarak bulunmuştur (14). Pokrajac ve arkadaşlarının Bosna-Hersek'te yaptığı çalışmada 13 SDNS hastası 17 SYNS hastası incelenmiş. SDNS olan grupta yaş ortalamasının $7,5 \pm 4,5$, SYNS olan grupta ise yaş ortalaması $4,6 \pm 3,3$ olarak bulunmuştur.(15) Çalışmamızda 53 SDNS ve SBNS/SRNS hastası değerlendirilmiş olup hastaların ortalama tanı yaşı $5,8 \pm 4,3$ yıl, bunların 33'ü erkek (% 62,3), 20'si kız (% 37,7) ve erkek/kız oranı 1,65 idi. Literatür bilgileri ve farklı ülkelerdeki çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda da erkek oranı baskındı. Ortalama tanı yaşında SDNS grubu değerlendirilen diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi.

Türkiye İstatistik Kurumu 2016 verilerinde Türkiye'de akraba evliliği oranı % 23,2 olarak bulunmuştur (16). Van ve arkadaşlarının 230 nefrotik sendromlu çocuk üzerine yaptığı çalışmada 42 hastada (% 18,3) akraba evliliği gözlemlendi (17). Çalışmamızda ise 20 hastada (% 37,7) akraba evliliği saptandı. Bu oranın yüksek olmasının nedeninin çalışmamızda SYNS olan hastaların hariç tutulmasından ve bölgesel, sosyokültürel farklılıklardan kaynaklı olabileceği düşünüldü. SDNS olan hasta grubunda SBNS/SRNS grubuna göre akraba evliliği anlamlı olarak daha yüksek bulundu. SDNS'de nefrojenetik bozukluk ön planda olduğundan bu hasta grubunda akraba evliliğinin yüksek görülmesi beklenen bir bulgu olarak kabul edildi.

Bir çalışmada hematüri varlığının stroide direnç gelişme riskini 15,6 kat arttırdığı belirtilmiştir (15). Mortazavi ve Khiavi'ni yaptığı çalışmada hematüri gelişen hasta sayısı kızlarda 21 (% 38,2), erkeklerde 19 (% 17,3) olarak kızlarda daha yüksek bulunduğu bildirilmiş (18). Başka bir çalışmada idiyopatik nefrotik sendromlu hastalarda hematüri oranı kızlarda % 38,2, erkeklerde % 17,3 ile kızlarda daha yüksek ve aradaki fark anlamlı bulunmuş (18). Çalışmamızda hematüriye 36 (% 67,9) hastada rastlandı ve benzer şekilde kızlarda 17 (% 85), erkeklerde 19 (% 58) ile oransal olarak kızlarda daha fazla bulundu. Bizim çalışmamızdaki yüksek hematüri oranları hasta gruplarımızın idiyopatikten ziyade steroid tedavisine direnç gösteren, sık relaps gelişen ya da steroide bağımlı hale gelen komplike hasta gruplarından oluşması ile ilişkilendirilebilir.

Saadeh ve arkadaşlarının çalışmasında 56 nefrotik sendromlu hasta incelenmiş ve hastaların tanı anındaki vücut yüzey alanı ortalaması $0,83 \pm 0,32 \text{ m}^2$ olarak bulunmuştur (19). Donatti ve arkadaşlarının 85 nefrotik sendromlu hastanın gelişimlerini incelediği çalışmada başlangıç boy persentili $33,9 \pm 27,1$ olarak bulunmuştu (20). Bizim çalışmamızda da hastaların vücut yüzey alanı ortalaması $0,8 \pm 0,3 \text{ m}^2$ olarak bulunurken, başlangıç boy persentili $51,4 \pm 34,8$ ile diğer çalışmaya göre daha yüksek olarak bulundu. Antropometrik ölçümlerdeki bu farklılıkların genetik, coğrafik ve sosyokültürel faktörlere bağlı şekillenebileceği düşünüldü.

Nefrotik sendromda hipertansiyonun sık görülmesinin nedeni vücut sıvı dengesindeki bozukluklarla açıklanabilir (21). Sarkar ve arkadaşlarının nefrotik sendromlu 99 hastada kan basıncı değerlerini araştırdıkları bir çalışmada 63 hastada (% 63,6) klinik hipertansiyon saptanmış fakat bunların 16'sı (% 16,2) beyaz önlük hipertansiyonu olarak bulunurken, 30 hastada (% 30,3) maskeli hipertansiyon, 20 hastada (% 20,2) normal tansiyon saptanmış (22). Moustafa ve ark. SDNS ve SBNS/SRNS grupları ile yaptıkları bir çalışmada hastaların % 52,3'ünde hipertansiyon saptanmış (23). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların 27'sinde (% 50,9) takip sırasında hipertansiyon gelişirken, 26'sında (% 49,1) hipertansiyon gözlenmedi. Hipertansiyon oranının yüksek çıkmasının nedeni sık geçirilen ataklar, steroid ve diğer ilaçların yan etkilerine bağlı olabileceği kanısına varıldı.

Yapılan çalışmalarda nefrotik sendromda ACEI kullanımının proteinüri düzeyinde belirgin azalmaya neden olduğu, ACEI yan etki oluşturan hastalarda ARB kullanılabileceği belirtilmiş (24, 25). Filha ve ark. yaptıkları çalışmada 31 idiyopatik NS'lu hastada ACEI ya da ARB kullanım öyküsü olan 25 (% 81), olmayan 6 (% 19) hasta bildirildi (26). Cochrane meta-analizine göre 2 çalışmada ACEI kullanımının SDNS hastalarında proteinüriyi azalttığı, bir çalışmanın ise anjiotensin 2 ve endotelin tip A reseptör antagonistinin proteinüriyi ARB'lerden

daha fazla azalttığı belirtilmiştir (27). Çalışmamızda hastaların 37'sinde (% 69,8) ACEI ya da ARB kullanımı öyküsü varken, 16'sında (% 30,2) ACEI ya da ARB kullanım öyküsü yoktu. Hipertansiyona kıyasla ACEI/ARB kullanım oranlarının yüksek olması bu ilaçların anti-proteinürik etkilerinden faydalanma amacı doğrultusunda kullanılmaları idi.

Böbrek biyopsisi idiyopatik nefrotik sendromlu pek çok hastada gerekli değildir ancak başlangıçta MDH dışında bir sebepten şüpheleniliyorsa yapılır. Steroide dirençli olgularda steroid dışında diğer immünsüpresif ilaçlarla tedavi planlandığında tedavi öncesinde böbrek biyopsisi yapma endikasyonu vardır (2). Pokrajac ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nefrotik sendromu 50 hastanın 22'sine biyopsi yapılmış, MDH % 36,4, FSGS % 31,8, MezPGN % 13,6, MPGN % 13,6, MGN % 4,5 olarak saptanmış (15). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık iki histopatoloji FSGS % 40 ve MDH % 35,6, olarak bulundu ancak FSGS oranı biraz daha yüksekti, bunları MezPGN ve MGN % 11,1, % 2,2 ile ise DMS tanısı izledi. Başka bir çalışmada biyopsi sonuçları SDNS ve SBNS/SRNS olan grupta ayrı incelenmiş. SDNS olan grupta en sık FSGS (% 45,65) ve MDH (% 26,08), SBNS/SRNS olan grupta ise en sık MDH (% 79,06) ve FSGS (% 10,46) olarak bulunmuş (28). Çalışmamızda SDNS olan grupta en sık FSGS (% 45,2) ve MDH (% 25,8), SBNS/SRNS olan grupta ise en sık MDH (% 57,1) ve FSGS (% 28,6) bulundu. MDH oranı literatür ile uyumlu olacak şekilde SDNS grubunda düşük saptandı (29). Bu değerler biyopsi sonuçlarının takip ve tedaviyi yönlendirmedeki yerini doğrular niteliktedir.

SDNS'de steroid ve diğer immünsüpresif ajanlarla gereksiz tedaviden kaçınılması böbrek nakli sonrası rekürrens riskini tahmin ve prenatal tanı şansı için genetik analiz yapılması önerilmektedir (2). Sadowski ve ark. 1783 nefrotik sendromlu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların 526'sında (% 29,5) genetik mutasyon saptamış. Genetik mutasyon çıkan hastalardan *NPHS2* 177 (% 9,93), *NPHS1* 131 (% 7,34), *WT1* 85 (% 4,77), *PLCE1* 37 (% 2,17), *LAMB2* 20 (% 1,12), *SMARCAL1* 16 (% 0,89), *INF2* 9 (% 0,53), *TRPC6* 9 (% 0,53), *COQ6* 8 (% 0,45), *ITGA3* 5 (% 0,28), *MYO1E* 5 (% 0,28) hasta olarak bulunmuş (30). Çalışmamızda 53 hastanın 33'üne (% 62) genetik testi yapılabilirdi. Genetik testi sonuçlanan 21 hastanın 9'unda (% 42,9) mutasyon saptanırken bu hastaların içinde 4 (% 19,1) *NPHS2*, 1 (% 4,8) *NPHS1*, 1 (% 4,8) *WT-1*, 1 (% 4,8) *WDR73*, 1 (% 4,8) *COQ8B*, 1 hastanın ise (% 4,8) genetik sonucu *MYO1E* gen mutasyonu olarak saptandı. Teknik nedenlerden dolayı endikasyon olmasına rağmen bazı hastalara genetik test yapılamadı ve test süresi uzun sürdüğü için sonuçlarına ulaşamayan hastalar nedeniyle test sonuçları kısıtlı olarak değerlendirildi. Mevcut bakılan testlerde en sık *podosin* gen mutasyonuna rastlanılması literatür sonuçları ile uyumludur (9, 29).

Tanı, takip ve ayırıcı tanı için hastalardan kan üre, Scr, albumin, total kolesterol, trigliserid, kompleman düzeyleri, idrarda protein ve idrarda kreatinin değerlerine bakıldı. Singh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NS'da tanı anında ortalama üre $31,7 \pm 10,2$ mg/dL, serum kreatinin $0,63 \pm 0,23$ mg/dL, trigliserid $422,8 \pm 87,3$ mg/dL, kolesterol $325,1 \pm 81,6$ mg/dL, Up/Ucr oranı $5,3 \pm 3,1$, idrarda saatlik protein atılımı $80,9 \pm 37,3$ mg/m²/saat olarak saptanmış (31). Çalışmamızda farklı olarak başlangıç Scr değeri ($0,35 \pm 0,34$ mg/dL) ve trigliserid ($256,5 \pm 166$ mg/dL) daha düşük, Up/Ucr ($9,2 \pm 12,5$) ve Up ($167,8 \pm 194,9$ mg/m²/saat) daha yüksek bulundu. Üre ve kolesterol değerleri ise benzer idi.

Nefrotik sendromlu hastalarda damar içi hacmin azalması, enfeksiyonlar, nefrotoksik ilaçlar, renal interstisyel ödem ABY için risk faktörüdürler. ABY nefrotik sendromda önemli bir komplikasyondur fakat çocuklarda erişkinlerde olduğu kadar sık karşılaşılmaz (32, 33). Fujinaga ve Kusaba'nın 101 idiyopatik nefrotik sendromlu çocuk hasta ile yaptıkları bir çalışmada 11 hastada (% 10,9) ABY tespit edilmiş (33). Çalışmamızda benzer şekilde 53 hastanın 6'sında (% 11,3) takipte ABY gelişmiş olup bu hastaların birinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme gözlemlendi. KBY gelişen bu hastamız *NPHS2* gen mutasyonuna sahip olup, biyopside FSGS tanısı aldı. Diğer hastalarda genetik mutasyon saptanmadı fakat bir hasta hariç hepsi biyopsi ile FSGS tanısı aldı. FSGS natürü ve bu hasta grubunda kullanılan ilaçların yüksek nefrotoksisite potansiyeli göz önünde bulundurulduğunda FSGS'de saptadığımız ABY oranları şaşırtıcı görünmemektedir.

Nefrotik sendromlu hastaların genel olarak % 90'ında steroid tedavisine yanıt alınırken geriye kalan % 10'luk grupta steroid tedavisine yanıt alınamamaktadır. SYNS hastaları değişik klinik seyir gösterebilir. Hastaların % 40'ında takipte relaps olmaz ya da tek relaps görülür, geri kalanında birden çok relaps ve steroide bağımlılık görülebilmektedir (2). Dakshayani ve ark yaptıkları çalışmada 578 nefrotik sendrom tanılı hasta içinde 71 (% 12,2) SDNS, 120 (% 20,8) SBNS/SRNS hasta olarak bulunmuş. SYNS'li hastalarda ilk relapsa kadar geçen sürenin 6 aydan kısa olmasının SBNS/SRNS gelişme riskini öngörebileceği bildirilmiştir (34). Çalışmamızda steroide yanıt veren hasta grubundan sık relaps ya da steroide bağımlılık gelişen hastalar ve steroide dirençli hasta grubu seçildi. Toplam 53 hastada steroide bağımlı 14 (% 26,4), sık relaps 15 (% 28,3), steroide dirençli 34 (% 64,2) hasta bulundu. Sık relaps ya da steroid bağımlı olan hastalarımızda ilk relapsa kadar geçen ortalama süre benzer şekilde 6 ayın altındaydı. Çalışmamızda steroide dirençli hastaların oranının daha yüksek olmasının sebebinin çalışmaya diğer SYNS'li hastaların dahil edilmemesi ve referans hastane olduğumuz için sıklıkla dirençli olguların merkezimizde toplanmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Aydın ve ark yaptıkları bir çalışmada seyrek relaps ve sık relapslı nefrotik sendromlar karşılaştırıldığında tanı sonrası ilk relaps süresi seyrek relapslı olanlarda daha uzun olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamış. Toplam takip süreleri kıyaslandığında seyrek relaps olan hastalarda anlamlı olarak daha uzun saptanmış. Erken ve geç relapslı hastalar karşılaştırıldığında toplam relaps sayısı ve toplam steroid dozu erken relaps olanlarda anlamlı olarak daha fazla bulunmuş (13). Çalışmamızda SDNS ile SBNS/SRNS olan hastaların takip ve tedavi sonu özellikleri karşılaştırıldı. SBNS/SRNS hasta grubunda SDNS olanlara kıyasla takip süresi, toplam relaps sayısı, relaps oranı, toplam steroid süresi, toplam steroid dozu, pulse steroid doz sayısı daha fazla bulunurken, ilk relaps için geçen süre ise daha kısa idi. SDNS hastalarında remisyon uzun süreceğinden ve ek immunsupresiflerin erken kullanımı ile birlikte steroid dozu düşürülebileceğinden çalışmamızda elde edilen bu bulgular öngörülebilir düzeydedir. Laboratuvar değerleri incelendiğinde SDNS grubunda SBNS/SRNS'lilere nazaran son izlemdeki idrarda protein atılımı beklenildiği gibi daha yüksek, ancak ilk Scr değerleri daha düşük saptandı. Hızlı renal fonksiyon kaybının gelişebileceği SDNS hastalarının ilk Scr değerinin daha düşük olması birinci basamak sağlık hizmetlerinin hızlı davranmasına ve bu hastaların beklenildiğinden erken dönemde tanı almasına bağlı olabilir. Takibi ve tedavisi zor olan bu gruplarla ilgili çok az çalışma mevcut olup, daha fazla çalışmayla grupların birbiri arasındaki farkı ortaya koymanın hastalığın tedavisi ve yönetimi açısından yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Steroid yanıtı histolojik tipe göre klinik açıdan daha iyi bir prognostik göstergedir. Steroide dirençli ve komplike olmuş hastalarda genellikle ikinci basamak ilaçlar etkili olabilmektedir (35). Steroide direnç gelişen hastaların % 50-70 kadarı kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ya da takrolimus) ile tam ya da kısmi remisyon gösterebilmektedir. Bu tedavilerin etkinliğinin az olduğu durumlarda MMF ve ritüksimab kullanılabilir (25). Bir metanalizde 4 çalışma ve 74 vakanın incelenmesinde (36-39) siklosporin kullanımının placebo ve tedavi kullanmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, remisyon ve parsiyel remisyon oranlarının düşük kanıt düzeyinde arttığı gösterilmiş, 138 vakanın incelendiği çok merkezli bir çalışmada (40) siklosporin ile MMF arasında remisyon ve parsiyel remisyonun benzerlik gösterdiği orta kanıt düzeyinde olarak bulunmuş, ritüksimab ve siklosporinin karşılaştırıldığı çalışmalarda (41) siklosporinin remisyonu daha fazla artırdığı gösterilmiş fakat kanıt düzeyi çok düşük olarak bulunmuştur (27). Çalışmalardaki tedavi etkinliği tam remisyon ve kısmi remisyonun toplama oranı olarak incelendiğinde Moorani ve ark. yaptıkları çalışmada tüm hastalardaki etki oranı en yüksek % 86,4 ile siklosporin tedavisi diğer tedavilerde ise MMF % 82,1, siklofosfamid % 80,

levamizol % 80 olarak bulunmuş. Etki oranı steroide dirençli grupta en fazla % 71,8 ile siklosporin alan grupta bulunurken onu siklofosfamid % 70, MMF % 66,7 tedavisi izlemiştir (28). Başka bir çalışmada SDNS olan grupta etki oranları MMF % 80, siklosporin % 60, siklofosfamid % 48,6 olarak bulunmuş fakat aralarında anlamlı bir fark bulunmamış; SBNS/SRNS olan grupta ise siklofosfamid % 85,7, siklosporin % 83,3, azatiopurin % 80, levamizol % 55, MMF % 50 bulunmuş ve gruplar arasında levamizol kullanımında tedaviye yanıtın anlamlı olarak daha az olduğu görülmüş (23) Çalışmamızda tüm hastalar arasında etki oranı levamizol % 100, siklofosfamid % 84,6, siklosporin % 61, takrolimus % 60, ritüksimab % 55,6, MMF % 51,9 olarak bulundu. SDNS olan grupta etki oranları levamizol % 100, siklofosfamid % 75, takrolimus % 66,7, siklosporin % 58,1, MMF % 42,9, ritüksimab % 40 olarak, SBNS/SRNS hasta grubunda ise levamizol % 100, siklofosfamid % 88,9, ritüksimab % 75, siklosporin % 70, MMF % 61,5, takrolimus % 50 olarak bulundu. Levamizol, takrolimus, ritüksimab alan hasta sayılarının çok az olması nedeniyle bu tedavilerdeki etki oranları kısıtlı bilgi vermektedir. SDNS hastalarının tedavisinde levamizolun yeri yoktur ancak bir SDNS hastamızın başlangıçta pulse steroid ve siklosporin tedavisine yanıt verdiği görülüp SRNS düşünülerek levamizol başlanmış ve parsiyel yanıt alınmıştır. Fakat sonrasında geçirdiği atağın ardından başlanan tedavisinde siklosporin ve pulse steroid tedavisinden yanıt alınamamış ve SDNS kabul edilmiştir. SDNS ile SBNS/SRNS grupları tedavi etki oranları açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunamadı. Steroid sonrası ikinci basamak olarak kullanılan bu ilaçların tercih edilmesinde, steroide yanıtsızlık, steroid yan etkileri, diğer ilaçlara verdiği yanıtlar etkili olmakta ve etkili tedavi protokolleri oluşturulabilmesi için daha uzun süreli ve detaylı araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ilk ve son laboratuvar sonuçları steroide yanıt ve histopatolojik tanıya göre karşılaştırıldı. Hem SDNS hem de SBNS/SRNS hastalarında tanı anındakine kıyasla son bakılan idrarda protein atılım ölçümlerinde azalma, son serum albumin değerlerinde ise bariz artış gözlemlendi. Son eGFR değerinde ilk ölçüme nazaran SDNS grubunda anlamlı azalma varken SBNS/SRNS hastalarında anlamlı fark saptanmadı. Bu bir nevi SDNS hastalarında beklenen klinik seyrin bir yansımasıdır. Histopatolojik olarak FSGS tanılı grupta tanı anındaki ve son izlemdeki idrar protein atılım miktarlarında anlamlı bir değişim gözlenmezken MDH, MezPGN ve MGN tanılı gruplarda anlamlı derecede azalma tespit edildi. FSGS doğası gereği hastalarımızdaki proteinürinin azalmaması öngörülebilir kabul edildi. İlkine kıyasla son bakılan albumin değerinde MezPGN hastalarında anlamlı değişim saptanmazken, FSGS, MDH ve MGN hastalarında anlamlı artış görüldü. Son eGFR değerlerinde ise histopatolojik grupların

hiçbirinde anlamlı bir değişim yoktu. Nefrotik sendromlu hastaların takibinde ilk ve son laboratuvar değerleri arasındaki değişim ile ilgili yeterli çalışma bulunamadığı için karşılaştırma yapılamadı. Bu konuyla ilgili daha fazla çalışmanın hastalığın tedavisi ve takibi açısından yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

İdiyopatik nefrotik sendrom tedavisinde kortikosteroidler ve diğer immünosupresif ilaçlar kullanılmakta olup, bu ilaçlara bağlı yan etkiler görülebilmektedir. Hastaların izleminde hastalığın ilaçlara verilen yanıt kadar bu ilaçların neden olabileceği yan etkilerin takibi de önemlidir (42, 43). Esmeray ve ark. yaptıkları çalışmada 205 nefrotik sendromlu hastada gelişen yan etkiler değerlendirilmiş. Hipertrikoz % 10,7, osteoporoz % 6,8, kemik nekrozu % 1, katarakt % 6,8, büyüme geriliği % 17 olarak tespit edilmiş. Çalışmamızda hipertrikoz % 58,5, osteoporoz % 22,6, katarakt % 15,1, boy kısalığı % 13,2, KBY % 5,7, aseptik kemik nekrozu % 1,9 olarak saptandı. Boy kısalığı oranının biraz daha az olmasının nedeni; sendromik olarak başlangıçta boy kısalığı ile başvuran hastalarımızda boy kısalığının yan etki olarak kabul edilmemesinden, diğer yan etki oranlarımızın daha yüksek olmasının nedeni ise steroide tam yanıtlı hastaların çalışma dışında tutulmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda steroide yanıt a göre karşılaştırıldığında SDNS grubunda hipertrikoz ve KBY daha sık, SBNS/SRNS olan grupta osteoporoz, katarakt, boy kısalığı, aseptik nekroz daha sık olarak bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. SBNS/SRNS grubunda kümülatif steroid dozu daha yüksek olduğundan steroide bağlı yan etkilerin daha sık görülmesi olası kabul edilebilir. SDNS oğunlukla FSGS hastalarından oluştuğundan ve nefrotoksik ilaç kullanımı daha yaygın olduğundan KBY sıklığı daha yüksek olacak, ayrıca siklosporin kullanım oranı daha fazla olduğundan hipertrikoz daha sık gözlenecektir.

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalar değerlendirildiğinde 2 hastanın (% 66) biyopsi sonucu FSGS ve genetik testinde *NPHS2* gen mutasyonu saptandı, diğer hasta (% 33) biyopsi yapılamayan grupta ve genetik sonucu *WDR73* mutasyonu idi. FSGS olan 2 hastadan birine periton diyalizi, öbür hastaya ise böbrek nakli uygulandı. Diğer hasta *WDR73* mutasyonu nedeniyle Galloway Movad sendromu tanısı aldı, takibinde trombositopenisi olması ve yoğun bakım ihtiyacı olması nedeniyle böbrek biyopsisi yapılamadığından histolojik tanısı konulamadı, hemodiyaliz tedavisi başlandı ve 34,6 ay takip süresi sonunda çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

Bu çalışmada bazı kısıtlamalar mevcuttu. Öncelikle hasta sayısı az olup görece tek bir merkezin deneyimini yansıtmaktadır. Steroid duyarlı grup çalışmaya alınmamıştır. Hastaların geriye dönük incelenmesi, her hastadan çalışmada incelenen tüm parametrelere ulaşılmasına neden olmuştur. Uzun süreçte, daha fazla hasta gruplarında ve farklı bölgelerde yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalar nefrotik sendrom ve klinik izlem ile prognozun değerlendirilmesi konusunda daha faydalı bilgiler sağlayabilir.

Sonuç olarak; çocukluk çağında NS genellikle iyi seyirli olmakla beraber bazı gruplarda tedavi ve takip oldukça güç ve tedavi süresinde katarakt, aseptik kemik nekrozu, ABY, KBY gibi ciddi problemler ve ölüm dahi görülebilmektedir. Çalışmamızda SDNS hastalarının çoğunluğunu FSGS oluşturmakta olup siklosporinden daha fazla fayda sağlanmaktadır. SBNS/SRNS grubunda MDH oranı yüksek olup en etkin tedavi levamizol ve siklofosfamid gibi görünmektedir. İleri basamak tedavi olarak kullanılan MMF ve ritüksimab SBNS/SRNS hastalarında SDNS olgularına kıyasla daha etkili görünmektedir. Özellikle SBNS/SRNS grubunda yüksek steroide maruziyeti azaltabilmek, SDNS grubunda renal fonksiyonlardaki bozulmayı yavaşlatabilmek için farklı tedavi yöntemlerini de içeren çok merkezli prospektif çalışmalar yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Hastalarımızın ortalama tanı yaşı $5,8 \pm 4,3$ yıl ve erkek/kız oranı 1,65 idi.
2. Çalışmamızda 20 hastada (% 37,7) akraba evliliği saptandı ve SDNS olan hasta grubunda SBNS/SRNS grubuna göre akraba evliliği anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
3. Çalışmamızda hematüriye 36 (% 67,9) hastada rastlandı ve kızlarda 17 (% 85), erkeklerde 19 (% 58) ile oransal olarak kızlarda daha fazla bulundu.
4. SDNS hastaları ile yapılan çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların 27'sinde (% 50,9) takip sırasında hipertansiyon gelişirken, 26'sında (% 49,1) hipertansiyon gözlenmedi.
5. Çalışmamızda hastaların 37'sinde (% 69,8) ACEI ya da ARB kullanımı öyküsü varken, 16'sında (% 30,2) yoktu.
6. Çalışmamızda SDNS olan grupta en sık FSGS (% 45,2) ve MDH (% 25,8), SBNS/SRNS olan grupta ise en sık MDH (% 57,1) ve FSGS (% 28,6) bulundu.
7. Genetik testi sonuçlanan 21 hastanın 9'unda (% 42,9) mutasyon saptanırken en sık mutasyon *NPHS2* geninde saptandı.
8. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde 53 hastanın 6'sında (% 11,3) takipte ABY gelişti. Bu hastaların birinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme gözlemlendi. KBY gelişen bu hastamız *NPHS2* gen mutasyonuna sahip olup, biyopside FSGS tanısı aldı. Diğer hastalarda genetik mutasyon saptanmadı fakat bir hasta hariç hepsi biyopsi ile FSGS tanısı aldı.
9. Hastalarımız arasında steroide bağımlı 14 (% 26,4), sık relaps 15 (% 28,3), steroide dirençli 34 (% 64,2) hasta bulundu.
10. Bir çalışmada SYNS'lu hastalarda ilk relapsa kadar geçen sürenin 6 aydan kısa olmasının SBNS/SRNS gelişme riskini öngörebileceği bildirilmiştir (34). Sık relaps ya da steroid bağımlı olan hastalarımızda ilk relapsa kadar geçen ortalama süre bu çalışmayı doğrular şekilde 6 ayın altında bulundu.
11. Çalışmamızda SBNS/SRNS hasta grubunda SDNS olanlara kıyasla takip süresi, toplam relaps sayısı, relaps oranı, toplam steroid süresi, toplam steroid dozu, pulse doz sayısı daha fazla bulunurken, ilk relaps için geçen süre ise daha kısa idi.
12. Çalışmamızda SDNS grubunda SBNS/SRNS'lilere nazaran son izlemdeki idrarda protein atılımı beklenildiği gibi daha yüksek, ancak ilk Scr değerleri daha düşük saptandı.
13. Çalışmamızda SDNS ile SBNS/SRNS grupları tedavi etki oranları açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunamadı.

14. Levamizol, takrolimus, ritüksimab alan hasta sayılarının çok az olması nedeniyle bu tedavilerdeki etki oranları kısıtlı bilgi vermektedir.

15. Çalışmamızda hem SDNS hem de SBNS/SRNS hastalarında tanı anındakine kıyasla son bakılan idrarda protein atılım ölçümlerinde azalma, son serum albumin değerlerinde ise bariz artış gözlemlendi. Son eGFR değerinde ilk ölçüme nazaran SDNS grubunda anlamlı azalma varken SBNS/SRNS hastalarında anlamlı fark saptanmadı.

16. Histopatolojik olarak FSGS tanılı grupta tanı anındaki ve son izlemdeki idrar protein atılım miktarlarında anlamlı bir değişim gözlenmezken MDH, MezPGN ve MGN tanılı gruplarda anlamlı derecede azalma tespit edildi.

17. İlkine kıyasla son bakılan albumin değerinde MezPGN hastalarında anlamlı değişim saptanmazken, FSGS, MDH ve MGN hastalarında anlamlı artış görüldü. Son eGFR değerlerinde ise histopatolojik grupların hiçbirinde anlamlı bir değişim yoktu.

18. Çalışmamızda SDNS grubunda hipertrikoz ve KBY daha sık, SBNS/SRNS olan grupta osteoporoz, katarakt, boy kısalığı, aseptik nekroz daha sık olarak bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

19. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalar değerlendirildiğinde 2 hastanın (% 66) biyopsi sonucu FSGS ve genetik testinde *NPHS2* gen mutasyonu saptandı, diğer hasta (% 33) biyopsi yapılamayan grupta ve genetik sonucu *WDR73* mutasyonu idi.

20. FSGS olan 2 hastadan birine periton diyalizi, öbür hastaya ise böbrek nakli uygulandı. Diğer hasta *WDR73* mutasyonu nedeniyle Galloway Movad sendromu tanısı aldı, takibinde trombositopenisi olması ve yoğun bakım ihtiyacı olması nedeniyle böbrek biyopsisi yapılamadığından histolojik tanısı konulamadı, hemodiyaliz tedavisi başlandı ve 34,6 ay takip süresi sonunda çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedildi

7. KAYNAKLAR

1. Erkan E. Nephrotic Syndrome. In: Kleigman RM, Geme JWS, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 2. 21 ed2020. p. 2752-60.
2. Fatih Ö. Proteinüri ve Nefrotik Sendrom. In: Enver H, Ruhan D, Aysun B, Koray B, editors. Temel Pediatri. 2. 2 ed: Türkiye Milli Pediatri Derneği; 2020. p. 1712-9.
3. KDIGO GN Guideline update – Evidence summary 2020 [Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2018/08/Chap-4-Summary_steroid-resistant-nephrotic-syndrome_Final_V2_profiles.pdf].
4. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. Pediatric Nephrology. 2013;28(3):409-14.
5. Emre S, Şirin A. Glomerül Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. Pediatri. 2. 4 ed2010. p. 1466-70.
6. Zeybek C, Gok F. A Brief Overview Of Childhood Nephrotic Syndrome: Review. Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology. 2015;10:24-42.
7. Hannu Jalanko CH. Congenital Nephrotic Syndrome. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. Pediatric Nephrology. 6 ed2009. p. 601-21.
8. Patrick Niaudet OB. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. Pediatric Nephrology. 6 ed2009. p. 667-703.
9. Esquivel EMEL, Antignac C. Idiopathic Nephrotic Syndrome: Genetic Aspects. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. Pediatric Nephrology. 6 ed2009. p. 643-67.
10. Schwartz GJ, Work DFJCJotASoN. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. 2009;4(11):1832-43.
11. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. 2015;7(4):280.
12. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2006;21(3):344-9.
13. Aydin M, Franke I, Kurylowicz L, Ganschow R, Lentze M, Born M, et al. The long-term outcome of childhood nephrotic syndrome in Germany: a cross-sectional study. Clinical and Experimental Nephrology. 2019;23(5):676-88.
14. Seif EI, Ibrahim EA-S, Elhefnawy NG, Salman MIJJon. Histological patterns of idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome in Egyptian children: A single centre study. 2013;2(1):53.
15. Pokrajac D, Kamber AH, Karasalihovic Z. Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Single -Center Experience. Materia socio-medica. 2018;30(2):84-8.
16. Kurumu Tİ. İstatistiklerle Aile 2016 [Available from: <http://www.tuik.gov.tr/HbPrint.do?id=24646>].
17. Van A, İşlek İ, Dağdemir A, Koçak H, Küçüköyük ŞJDvKTD. Çocukluk çağı nefrotik sendromu: 230 olgunun değerlendirilmesi. 2001;18(2).
18. Mortazavi F, Khiavi YS. Steroid response pattern and outcome of pediatric idiopathic nephrotic syndrome: a single-center experience in northwest Iran. Therapeutics and clinical risk management. 2011;7:167-71.
19. Saadeh SA, Baracco R, Jain A, Kapur G, Mattoo TK, Valentini RPJPN. Weight or body surface area dosing of steroids in nephrotic syndrome: is there an outcome difference? 2011;26(12):2167.

20. Donatti TL, Koch VH, Fujimura MD, Okay Y. Growth in steroid-responsive nephrotic syndrome: a study of 85 pediatric patients. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2003;18(8):789-95.
21. Banaszak B, Banaszak PJPN. The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. 2012;27(6):927-32.
22. Sarkar S, Sinha A, Lakshmy R, Agarwala A, Saxena A, Hari P, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *Indian journal of pediatrics*. 2017;84(1):31-5.
23. Moustafa BH, Tolba OA. Immunosuppressive therapy in children with steroid-resistant, frequently-relapsing, and steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a single center experience. *Electronic physician*. 2016;8(2):2039-47.
24. Yi Z, Li Z, Wu X-C, He Q-N, Dang X-Q, He X-JPN. Effect of foscipril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. 2006;21(7):967-72.
25. Tullus K, Webb H, Bagga AJTLC, Health A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. 2018;2(12):880-90.
26. Filha RDS, Pinheiro SVB, Macedo ECT, Feracin V, Vieira É LM, Miranda AS, et al. Evidence for a role of angiotensin converting enzyme 2 in proteinuria of idiopathic nephrotic syndrome. *Bioscience reports*. 2019;39(1).
27. Hodson EM, Wong SC, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;10(10):Cd003594.
28. Moorani KN, Hotchandani HM, Zubair AM, Lohana NC, Veerwani NR. Immunosuppressive therapy in children with primary nephrotic syndrome: single center experience, Karachi, Pakistan. *BMC nephrology*. 2019;20(1):239.
29. Fogo AB. Renal Pathology. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. *Pediatric Nephrology*. 6 ed 2009. p. 565-98.
30. 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. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(6):1279-89.
31. Singh R, Bhalla K, Nanda S, Gupta A, Mehra S. Correlation of spot urinary protein: Creatinine ratio and quantitative proteinuria in pediatric patients with nephrotic syndrome. 2019;8(7):2343-6.
32. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, et al. AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;10(12):2110-8.
33. Fujinaga S, Kusaba K. Impact of acute kidney injury at the onset of idiopathic nephrotic syndrome in Japanese children. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2019;23(9):1171-2.
34. Dakshayani B, Lakshmana M, Premalatha R. Predictors of frequent relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Turk pediatri arsivi*. 2018;53(1):24-30.
35. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9384):629-39.
36. Bhamik S, Majumdar A, Barman SJJN. Comparison of pulse methylprednisolone vs cyclosporine based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. 2002;12(4):190.
37. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE. Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *American journal of diseases of children (1960)*. 1988;142(9):985-8.
38. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1996;7(1):56-63.

39. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney international*. 1993;43(6):1377-84.
40. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney international*. 2011;80(8):868-78.
41. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2012;23(6):1117-24.
42. Esmeray H, Emre S, Yilmaz A, Aksu B, Yuruk Yildirim Z, Bilge I. Evaluation of the adverse effects of the treatment of nephrotic syndrome in children. *Tuberculin Skin Test in Children*. 2017.
43. Hacıhamdioğlu DÖ, Kalman S, Gök F. İdiyopatik nefrotik sendrom tanılı çocukların uzun dönem sonuçları; tek merkez deneyimi. 2015



