

Çocuklarda Nefrotik Sendroma Bakış

A Brief Overview of Childhood Nephrotic Syndrome: Review

Cengiz ZEYBEK,^a
Faysal GÖK^a

^aPediyatrik Nefroloji BD,
GATA, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 28.10.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 02.02.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Cengiz ZEYBEK
GATA,
Pediyatrik Nefroloji BD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
zeybekcengiz@yahoo.com

ÖZET Nefrotik sendrom, çocuklarda en sık rastlanan glomerüller hastalığıdır. Proteinüri, hypoalbuminemi, hiperkolesterolemi ve ödem ile karakterizedir. Nefrotik sendromdaki primer renal anormallik, artmış glomerüller permeabiliteye bağlı proteinüri iken hypoalbuminemi, ödem ve hiperkolesterolemi sekonder olarak oluşan fizyopatolojik olaylardır. Primer glomerül hastalıklarının yanı sıra sistemik lupus eritematozus nefriti, Henoch-Schönlein purpura nefriti ve immünglobulin A nefropatisi gibi sekonder nedenlere bağlı olarak da nefrotik sendrom görülebilmektedir. Çocuklarda nefrotik sendrom nedeni olarak en sık minimal değişiklik hastalığını, ikinci sırada da fokal segmental glomerülosklerozi görülmektedir. Son yıllarda fokal segmental glomerülosklerozi minimal değişiklik hastalığından daha fazla görülmeye başlamıştır ve bu durumun nedeni bilinmemektedir. Steroid-duyarlı nefrotik sendromu daha çok minimal değişiklik hastalığı temsil ederken, steroid-dirençli nefrotik sendromu daha çok fokal segmental glomerülosklerozi temsil etmektedir. Bu iki hastalığın, spektrumun iki ayrı ucundaki aynı hastalıklar mı, yoksa iki farklı hastalık mı olduğu bugün bile belli değildir. Patogenezi günümüzde minimal değişiklik hastalığında podosit CD80'i, fokal segmental glomerüloskleroza solubl podosit ürokinaz reseptörü ön plana çıkmaya başlamıştır. Prognozda anahtar nokta steroid tedavisine yanıtıdır. Bugün niçin bazı hastaların steroid tedavisine yanıt verdikleri, diğerlerinin de vermediği bilinmemektedir. Steroid-dirençli olguların tedavisi sıkıntılıdır. Değişik immünsüpresif ilaçların yanı sıra bugün biyolojik ajanlar da kullanıma girmiştir. Bu biyolojik ajanlardan rituksimab ön planda görülmektedir. Bu çalışmada, hastalığın en son patogenetik mekanizmalarından ayrıntılı tedavisine kadar kısa ve öz bir bilgi vermek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nefrotik sendrom; çocuk; etiyoloji; tedavi

ABSTRACT Nephrotic syndrome, characterized by proteinuria, hypoalbuminemia, hypercholesterolemia, and edema, is the most common glomerular disorder in childhood. An increased glomerular permeability resulting in proteinuria is the primary renal abnormality, with hypoalbuminemia, edema, and hypercholesterolemia as likely secondary pathophysiological events. In addition to being the result of primary glomerular diseases, nephrotic syndrome may also develop secondary to multisystemic diseases, such as systemic lupus erythematosus nephritis, Henoch-Schönlein purpura nephritis, and immünglobulin A nephropathy. The most common form of childhood nephrotic syndrome is minimal change disease, followed by focal segmental glomerulosclerosis. However, in recent years, the latter has become more common, although the reason for this change in prevalence is unknown. Minimal change disease closely resembles steroid-sensitive nephrotic syndrome, and focal segmental glomerulosclerosis steroid-resistant nephrotic syndrome. But whether minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis represent different ends of the same disease spectrum, with the same underlying pathophysiological processes, or whether they are two distinct disease entities, is unclear. Today, in the pathogenesis of nephrotic syndrome, podocyte CD80 expression is a defining feature of minimal change disease, and soluble podocyte urokinase receptor of focal segmental glomerulosclerosis. Thus, the response to steroid treatment is essential in determining disease prognosis. The treatment of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome is particularly difficult. Among the various immunosuppressive treatments and biological agents currently in use for the treatment of nephrotic syndrome, rituximab has attracted increasing interest. Here, we provide a brief description of nephrotic syndrome, from its pathogenesis to new treatment modalities.

Key Words: Nephrotic syndrome; child; etiology; therapy

doi: 10.5336/nephro.2015-48462

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Nephrol 2015;10(2):24-42

Nefrotik sendrom (NS), masif proteinüri, hipoalbuminemi ve ödem ile karakterizedir. Hiperlipidemi de genellikle hastalığa eşlik etmektedir. NS'li çocukların %80'i steroid tedavisine, proteinüri ve ödemde tam düzelme ile yanıt vermektedir. Steroide yanıt veren bu grupta klinik seyir oldukça değişkendir. Bu grup hastaların %60'ı sık rölaps olmakta ya da steroidle bağımlı hâle gelmektedir. Bu nedenle NS'nin tanı ve tedaviye yanıtını net olarak ifade edebilmek için bazı tanımlamalar geliştirilmiştir:

Nefrotik sendrom: NS'nin tanısı için şu üç bulgu gereklidir:^{1,2}

1-Masif proteinüri [>40 mg/m²/saat veya spot idrar protein (mg/dL) / kreatinin (mg/dL) oranının $>2,0$ olması],

2-Hipoalbuminemi ($<2,5$ g/dL),

3-Ödem.

Hiperlipidemi (serum kolesterol düzeyi >200 mg/dL) genellikle hastalığa eşlik etmektedir.

Tam remisyon: Üç ardışık günde idrar çubuğu ile proteinürinin olmaması ya da eser olması veya spot idrar protein (mg/dL) / kreatinin (mg/dL) oranının $<0,2$ olması ve serum albumin düzeyinin en az $3,5$ g/dL olması.^{1,2}

Parsiyel remisyon: İdrar çubuğu ile 1-2+ proteinüri veya spot idrar protein (mg/dL) / kreatinin (mg/dL) oranının $0,2-2$ arasında olması, serum albumin düzeyinin $>2,5$ g/dL olması, ödem olmaması.³

Relaps (nüks): Masif proteinürinin tekrarı [>40 mg/m²/saat veya spot idrar protein (mg/dL) / kreatinin (mg/dL) oranının $>2,0$ olması veya ardışık günlerde idrarda proteinürinin idrar çubuğu ile $\geq 2+$ olması]. Bu duruma sıklıkla ödem eşlik etmektedir.^{1,2}

Steroid-duyarlı nefrotik sendrom: Tek başına steroid tedavisiyle remisyona giren hastalar steroid-duyarlı nefrotik sendrom (SDuNS) hastaları olarak adlandırılmaktadır.

Steroid-dirençli nefrotik sendrom: Sekiz haftalık steroid tedavisine rağmen remisyona girmeyen hastalar steroid-dirençli nefrotik sendrom (SDiNS) hastaları olarak adlandırılmaktadır.^{1,2}

Steroid-bağımlı nefrotik sendrom: Bazı hastalar steroid tedavisiyle tam remisyona girmekte, fakat steroid tedavisi azaltılırken ya da steroid tedavisi kesildikten sonraki iki hafta içinde rölaps olmaktadır. Bu hastalar steroid-bağımlı nefrotik sendrom (SBNS) hastaları olarak adlandırılmaktadır.

Sık tekrarlayan nefrotik sendrom: Bu hastalar steroid tedavisiyle tam remisyona girmektedirler. Steroid tedavisi kesildikten sonra birkaç hafta remisyonda kalmakta, fakat sonra rölaps olmaktadır. Eğer 12 aylık bir sürede ≥ 4 rölaps olursa bu hastalar sık tekrarlayan nefrotik sendrom (STNS) hastaları olarak adlandırılmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

NS'nin Batı dünyasında yıllık insidansı 100.000 çocukta 2-7 yeni olgu iken prevalansı 100.000 çocukta 16 olgudur.² Adolesan dönemden daha genç çocuklarda 2/1 erkek/kız oranı varken adolesan dönemde bu farklılık kalkar ve hem adolesanlarda hem de erişkinlerde erkek/kız oranı 1/1'dir.⁴

NS'nin insidansı ve histolojik paterni, coğrafi bölgelerden ve etnik orijinden etkilenmektedir. Coğrafi bölgeye örnek olarak; Birleşik Krallık'tan bildirilen bir çalışmada, NS'ye, burada yaşayan Asyalı çocuklarda kendi Avrupalı yaşlılarına göre altı kez daha fazla rastlanmıştır.⁵ Etnik orijine bir örnek olarak; Birleşik Devletler'de Hispanik çocukların %11 ve Kafkasyalı çocukların %18'inde fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ile karşılaşmış iken Afrika-Amerikalılarda FSGS oranının %47 olarak saptanması verilebilir.⁴

NS'nin en sık görülme yaşı iki yıl olmakla birlikte, olguların %70-80'i altı yaşın altında NS tablosu ile gelmektedir.² Yaş, NS'de histolojik subtipleri tahminde önemlidir. Minimal değişiklik hastalığı (MDH) için ortalama tanı yaşı üç, FSGS için altı ve membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN) için 10 olarak belirlenmiştir.⁶ Sonuç olarak, eğer ilk bir yaşı hariç tutarsak, yaş arttıkça MDH görülme oranı azalmakta, tedavisi daha zor olan FSGS ve MPGN görülme oranı ise artmaktadır.^{6,7} Son 30 yılda NS insidansı nispeten sabit iken

histopatolojik tip MDH'den FSGS'de artışa doğru kaymaktadır.⁴

ETİYOLOJİ

Çocukluk çağında NS'nin %90 nedeni primer veya idiyoPATİKTİR. Az sayıda (%10) olguda neden 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 purpura gibi) sekonder nedenlerdir. NS'nin etiolojisi aynı zamanda yaş ile de ilgilidir. Hayatın ilk üç ayında görülen NS, konjenital NS olarak adlandırılmaktadır; genetik nedenlerle oluşmakta ve tüm NS'lerin %1'inden azını oluşturmaktadır. İnfantil NS'de denen 3-12 ay arasındaki grupta da genetik nedenler %40 olgunun etiolojisinde yer almaktadır.⁸ İlk bir yaştan sonra ve hayatın ilk dekadında en sık neden primer veya idiyoPATİK nedenler iken daha sonra sekonder nedenler daha fazla ön plana çıkmaya başlamaktadır.

Viral, bakteriyel ve parazitik enfeksiyon ajanları da NS'ye yol açabilmektedir. NS nedeni olarak bu enfeksiyöz ajanların önemi, endemik oldukları bölgelerde NS'nin önemli bir nedeni olmalarından ileri gelmektedir. Örneğin; hepatit-B ve C, Hong-Kong ve Afrika ülkelerinde NS'nin önemli nedenlerindedir. Malarya (özellikle quartan malarya), endemik olduğu ülkelerde önemli bir NS nedenidir. Edinsel HIV'de hem erişkin hem de çocuklarda önemli bir NS nedenidir.

NS'ye yol açabilen diğer az rastlanan nedenler, ilaçlar [altın, penisilamin, anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE), nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)], orak hücreli anemi, lenfoma, lösemi, arı sokması ve çeşitli tipte besin allerjileridir.

KONJENİTAL NEFROTİK SENDROM

Hayatın ilk üç ayında görülen NS'dir. Genellikle genetik nedenlerle oluşmaktadır. Hastalığın etiolojisinde “nefrin” (NPHS1) proteinini kodlayan gende mutasyon bulunmaktadır. Nefrin, bir slit diyafraz proteinidir. 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. Bir çalışmada, “podosin” (NPHS2) gen mutasyonları hayatın ilk üç ayında görülen NS olgularının %40'ında saptanmıştır.⁸ Hayatın ilk üç ayında görülen NS, multi-sistemik sendromların (Pierson sendromu, Nail-Patella sendromu, Denys-Drash sendromu gibi) veya konjenital enfeksiyonların [sifiliz, sitomegalovirüs (CMV) gibi] bir parçası da olabilmektedir.

İNFAİL DÖNEMDEN SONRAKİ NEFROTİK SENDROM

Hayatın ilk bir yılından sonra NS'nin çoğu nedeni idiyoPATİKTİR. En sık rastlanan histolojik varyant MDH olup, olguların %80'den fazlasını oluşturmaktadır. Bu yaş grubunda daha az sıklıkla rastlanan histolojik subtipler FSGS, MPGN ve mezengial proliferatif glomerülonefrittir. Bu yaş grubunda genetik nedenli NS'ler de olabilmektedir.

PATOGENEZ

NS'li tüm olgularda asıl anormallik, masif proteinüri varlığıdır. Bu durumun moleküler temeli hâlâ tartışmaya açık olmasına rağmen bazı kanıtlar elde edilebilmiştir. Bunlar; primer glomerüller defekt, sirküle eden faktörler ve immünolojik anormalliklerdir.

PRİMER GLOMERÜLER DEFİKT

Böbreğin en önemli fonksiyonlarından biri, kanın glomerüller aracılığıyla filtrasyonudur. Bu sayede fazla sıvı ve atık maddeler atılmakta, ancak kan proteinlerinin çoğu ve tüm kan hücreleri vasküler yapı içinde kalmaktadır. Bu filtrasyon görevi glomerül filtrasyon bariyeri aracılığıyla başarılmaktadır. Glomerül filtrasyon bariyeri, özel fenestre endotel hücreleri, glomerül bazal membran (GBM) ve glomerül epitelyal hücrelerinden (podositler) oluşmaktadır. Podositlerin parmakı yapıları GBM'ye bağlıdır. Birbirine komşu podosit parmakı yapıları birbirlerine *slit diyafraz* denilen özelleşmiş hücre-hücre bağlantı ağıyla bağlıdır. Bundan başka, GBM negatif yükle yüklü olan heparin sülfat proteoglikan ile kaplıdır. Dolayısıyla negatif

yüklü moleküller aynı büyüklükteki pozitif yüklü moleküllere göre çok daha az filtrasyona uğramaktadırlar. Sağlıklı insanlarda, çapı 42 Angström'den ya da 200 kDa'dan büyük olan moleküller filtrasyon bariyerini geçemezler.⁹ Bu sınırlama, büyük ölçüde podosit ayakası çıkıntıları ve slit diyaframdaki yapısal bütünlüğe ve de GBM'deki negatif yüke dayanmaktadır. NS'de GBM'deki negatif yükte kayıp ve podositlerde morfolojik değişiklikler (şişme, ayakası çıkıntılarda yapışma, vakuolizasyon gibi) vardır.^{6,10}

SİRKÜLE EDEN FAKTÖRLER

NS'de kapiller duvar permeabilitesini değiştirebilen solubl mediyatörlerin varlığına dair kanıtlar mevcuttur.^{11,12} Bu kanıtlar:

1. NS'li annelerden doğan bebeklerde NS gelişmesi,¹²
2. Primer NS'nin değişik tiplerinde protein A immünoadsorpsiyon tedavisiyle proteinüride belirlenimin azalma elde edilmesi,¹³
3. Primer FSGS'li hastalara nakledilen normal böbrek sonrası bu böbrekte FSGS'nin nüksü ve bu nüksün protein A immünoadsorpsiyon tedavisiyle remisyona girmesi,¹⁴
4. Transplante böbrekte FSGS nüksü gösteren hastalardan alınan serumların deney hayvanlarına enjeksiyonuyla glomerüler permeabilitenin artışı.¹⁵

Serum solubl ürokinaz reseptörü (suPAR):

2011 yılında Wei ve ark., primer FSGS'li hastaların serumlarında suPAR düzeylerini yüksek saptamış, MDH dâhil diğer glomerülopatilerde ise yüksek bulmamışlardır.¹⁶ Araştırmacılar, bu bulgularını fare modellerinde desteklemişlerdir. Buna göre; suPAR podositte bulunan $\beta 3$ integrini aktive etmekte, bu durum da podosit ayakası çıkıntılarında yapışmaya ve proteinüriye neden olmaktadır. Daha sonra iki büyük klinik çalışmada, steroid-dirençli FSGS'li hastaların %55-85'inde serum suPAR düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Transplantasyon sonrası FSGS nüksü olan 25 erişkin hastada yapılan çalışmada, podosit ayakası çıkıntılarında yapışmanın derecesi suPAR düzeyi ile korele

bulunmuş, plazmaferez ve rituksimab tedavileri ile suPAR düzeyleri azalmış ve podosit restorasyonu yeniden sağlanabilmiştir.¹⁸ Ancak daha yeni çalışmalar, suPAR'ın primer FSGS'de etken olduğuna dair kuşkulara yol açmıştır.^{19,20}

İMMÜNOLOJİK ANORMALLIK

NS'nin immün sistemin disregülasyonu sonucu oluştuğuna dair teori en az 30 yıldır mevcuttur. Relaps sırasında hem humoral hem de hücrel immün yanıtlarda anormallik olduğuna dair pek çok rapor mevcuttur. NS'nin T-lenfosit fonksiyonunda disregülasyon sonucu oluştuğuna dair ilk hipotez 1974 yılında Shalhoub ve ark. tarafından ortaya atılmıştır.¹¹ Bu hipotezin kanıtları şunlardır:

1. Primer NS'nin pek çok formunun kortikosteroid, alkilleyici ajanlar, kalsinörin inhibitörleri ve mikofenolat mofetile (MMF) yanıt vermesidir ki bu immüno-supresiflerin hepsi T-lenfosit fonksiyonlarını inhibe etmektedir,
2. Kızamık ve malarya enfeksiyonlarından sonra NS remisyona girmektedir. Bu enfeksiyonlar hücrel immüniteyi baskılayan enfeksiyonlardır,
3. Hodgkin hastalığında ve diğer lenforetiküler malignansilerde MDH'nin paraneoplastik bir belirtisi olarak ortaya çıkması,
4. Glomerülde immün depozitlerin olmaması.

Diğer bazı raporlar da NS'de hücrel immünitenin rolüne işaret etmektedir. Bunlar;

1. MDH relapsları sırasında T-lenfosit alt gruplarında değişiklikler ile birlikte olan baskılanmış hücrel immünite,^{21,22}
2. T-lenfosit yüzeyindeki interlökin (IL)-2 reseptörlerinin artmış ekspresyonu ki bu durum T-lenfositin aktivasyonunu göstermektedir.²²

Bundan başka, NS'de kısmen T-lenfositlerince salınan pek çok sitokin salınımında değişiklikler bildirilmiştir. Ancak bilinmelidir ki, pek çok çalışmaya rağmen NS'li hastaların hepsinde mevcut olan ve de deney hayvanlarında önemli oranda proteinüriye yol açan ortak bir sitokin/sitokinler bulunamamıştır.²³

CD80 (B7-1): MDH'nin patogenezinine yönelik ilk çalışmalar, lenfositler ve bunların salgıladığı hü-moral faktörler üzerine olmuş iken daha sonraki çalışmalarda podosit ön plana çıkmıştır. Bu durumun nedeni, nefrotik düzeyde proteinürinin slit diyaframın bütünlüğünün bozulmasıyla oluştuğu gerçeğinden yola çıkarak olmuştur. Reiser ve ark.nın fare çalışmaları, podositler üzerinde CD80 (B7-1) ekspresyonunu göstermesi (podositin antijen-sunan hücre gibi davranması) bu anlamda önemli bir çalışma olmuştur.²⁴ Bu araştırmacılar, podositlerin, lipopolisakkaride (LPS) maruz kalma gibi belirli koşullarda CD80 eksprese ettiklerini göstermişlerdir. Daha da önemlisi, podositlerde CD80 ekspresyonu, podosit aktin iskelet yapısında değişikliğe ve nefrotik düzeyde proteinüriye neden olmaktadır. Bu durum, zararlı maddelerin proteinüri yoluyla vücuttan uzaklaştırılmaları şeklinde fizyolojik bir yanıt şeklinde yorumlanmıştır.²⁵ Nitelik gram-negatif sepsislerinde geçici proteinüri oluştuğu iyi bilinmektedir.²⁶ CD80 "knockout" edilmiş farelerde yapılan çalışmalarda, LPS'nin podosit şekil değişikliği ve proteinüri oluşturmadığı ve bu durumun da proteinüri için CD80'in şart olduğu şeklinde yorumlanmıştır.²⁴ Bundan başka, şiddetli immün yetmezliği olan, dolayısıyla T- ve B-hücrelerinden yoksun olan farelerde LPS'ye yanıt olarak CD80 ekspresyonu oluştuğu ve proteinüri geliştiği gözlemlenmiş ve bu durum, proteinüri gelişiminin T-hücrelerinden bağımsız bir olay olduğu şeklinde yorumlanmıştır.²⁴

İnsanlarda, MDH'de CD80, ilk olarak Garin ve ark.nca çalışılmış ve idrar CD80 düzeylerinin MDH'nin aktif döneminde remisyon dönemine, diğer glomerüler hastalıklara ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir.²⁷ Ayrıca, sınırlı sayıda yapılan biyopside CD80 podositlerde gösterilmiş, böbreğin diğer bölümlerinde gösterilememiştir.²⁸ Üstelik, artmış idrar CD80'i nispeten MDH'a spesifik gibi görünmektedir.^{28,29}

MDH'de podosit CD80'i proteinüri patogenezinin sorumlusu ise hangi faktör onun ekspresyonuna yol açmaktadır? Bunun bir cevabı IL-13 olabilir. Çünkü, ratlarda IL-13 aşırı ekspresyonunun podositlerde artmış CD80 ve proteinüriye

neden olduğu gösterilmiştir.³⁰ Biz de kendi yaptığımız çalışmada, hem MDH'nin aktif döneminde idrar CD80 düzeylerini, remisyon ve kontrol grubuna göre yüksek hem de idrar IL-13 düzeyleri ile idrar CD80 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulduk.³¹ Bununla birlikte IL-13'ün arttığı her patolojik durumda (astım, psöriyazis, allerjik dermatit gibi) proteinüri görülmez. Bu soruya bir diğer cevap Toll-like reseptörler (TLR) olabilir. Lipopolisakkaridin, TLR yoluyla CD80 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir.²⁴ Shimada ve ark., farelere TLR-3 enjeksiyonuyla geçici proteinüri, geçici glomerüler CD80 ekspresyonu ve artmış idrar CD80 ekskresyonunu göstermişlerdir.³² Toll-like reseptör ligandları sıklıkla mikrobiyal ürünlerdir ve MDH'de viral enfeksiyonların tetikleyici faktörler olduğu iyi bilinmektedir.

MDH'de podosit CD80'i T hücre kaynaklı sitokin ya da TLR ligandları yoluyla indükleniyorsa hangi mekanizma ile bu cevap sonlanır? Bu sorunun cevabı CTLA-4 olabilir. CTLA-4, T-regülatuar hücrelerince hem eksprese hem de sekrete edilmektedir ve antijen-sunan hücredeki CD80 ekspresyonunu azalttığı iyi bilinmektedir. CTLA-4 ile birlikte IL-10 da antijen-sunan hücrelerdeki CD80 ekspresyonunu inhibe etmektedir. MDH'de, aktif dönemde idrar CTLA-4 düzeylerinin düşük olmaya eğilimli olduğu ve remisyonunda daha yüksek seviyelere yükseldiği gösterilmiştir.²⁷ Tüm bu bulguların ışığında Shimada ve ark., MDH'de "iki vuruş" hipotezini ortaya atmışlardır.³³ Buna göre "ilk vuruş" CD80'in mikrobiyal bir ajan ve/veya T-hücresi sitokini ile indüklenmesi ve geçici bir proteinüri oluşması, "ikinci vuruş" ise yetersiz CTLA-4 ve IL-10 yanıtı (yani disfonksiyonel T-regülatuar yanıtı) ya da podositin kendisinden kaynaklanan bir neden ile yetersiz CD80 inaktivasyonu sonucu geçici proteinürinin kalıcı hâle gelmesidir.

PATOFİZYOLOJİ

İnterstisyel kompartmanda sıvı birikimine bağlı olarak oluşan fasiyal veya jeneralize ödem, NS'li çocuklarda esas semptomdur. Ödematöz NS hastalarında hem sodyum hem de su fazlalığı vardır. NS'de

ödem nedeninin masif proteinüriden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sağlıklı insanlarda ödem oluşumu kapiller hidrostatik basınç ile bu kuvvete karşı olan kapiller onkotik basınç arasındaki denge tarafından engellenmektedir. NS'de oluşan hipoalbuminemi düşük kapiller onkotik basınca neden olmaktadır. Bu durumda kapiller hidrostatik basınç üstün duruma geçmekte ve ödem oluşmaktadır. Ödem oluşumu relatif intravasküler volüm eksikliği ile sonuçlanmaktadır. Bu durum, intravasküler volümü restore etmek için nörohümorale kompensatuar mekanizmaları tetiklemektedir. Bu mekanizmalardaki anahtar mediyatörler; sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sistemi ve arjinin-vazopressin sistemidir. Bu sistemlerin harekete geçmesiyle elde edilen net sonuç, böbrek tarafından sodyum ve su retansiyonudur. NS'de karotid sinüs, aort arkı, sol ventriküldeki mekanoreseptörler ile glomerüldeki afferent arteriyoller azalmış basıncı algılamaktadırlar. Bu durum, santral sinir sisteminde sempatik sinir sisteminin ve RAA sisteminin aktivasyonunu sağlamakta ve hipotalamustan arjinin-vazopressinin salınımına yol açmaktadır. Bu üç değişim periferik vazokonstriksiyon, sodyum ve su retansiyonu ile sonuçlanmaktadır.

Genel olarak NS'de bu kompensatuar mekanizmaların sonucu olarak total vücut sodyum ve su miktarında fazlalık olduğu kabul edilmesine rağmen NS'de intravasküler volüm durumu tartışmalıdır. NS'de intravasküler durumu izah eden iki hipotez mevcuttur:

- 1- Yetersiz-dolum (*underfill*) hipotezi,
- 2- Aşırı-dolum (*overfill*) hipotezi.

Yetersiz-dolum hipotezi, NS'de sirkülasyonda azalmış kan volümü varlığını ileri sürmektedir. Bu hipotezi destekleyen bulgu, ödem varlığında düşük idrar sodyumu olmasıdır. Bu durum, büyük ihtimalle RAA sisteminin aktivasyonu neticesinde artmış aldosterona bağlı idrar sodyumunda bir azalmadır. Bundan başka, atriyal natriüretik peptitte azalma da düşük idrar sodyumuna katkıda bulunmaktadır. Yetersiz-dolum hipotezinin bir diğer kanıtı ise albumin infüzyonuyla sodyum ekskresyonunda düzelmez. Bu hipotezi desteklemeyen

bulgular ise bazı hastalarda normal ya da artmış intravasküler basınç olması ve bazı hastalarda da değişken plazma renin seviyeleri olmasıdır.^{34,35}

Tam tersine, aşırı-dolum hipotezi ise NS'de artmış intravasküler volüm olduğunu ileri sürmektedir. Bu hipotezin taraftarları, NS'de distal kıvrımlı tübüllerde sodyum ekskresyonunda primer bir defekt olduğunu varsaymaktadırlar. Bu durum da artmış sirkülatuar volüme, bu da RAA sisteminde süpresyona yol açmaktadır. Atriyal natriüretik peptide karşı oluşan sekonder direncin de bu distal tübüler sodyum reabsorpsiyonunda etkisi olduğu ileri sürmektedir.³⁶ Bu hipotezin doğruluğuna yönelik kanıtlar, unilateral proteinürik rat modelinde artmış sodyum reabsorpsiyonu bulgusu ve de bazı hastalarda albumin infüzyonu ile idrar sodyum ekskresyonunun etkilenmemesidir.^{36,37}

Ancak bilinmelidir ki yetersiz-dolum ya da aşırı-dolum hipotezi hastalığın evresi ile ilişkilidir. Akut dönemde masif proteinüriden dolayı hipoalbuminemi geliştiği ve plazma onkotik basıncında ani bir düşme olduğu için yetersiz-dolum hipotezi baskın iken aşırı-dolum hipotezi hastalığın kronik evresinde baskın durumdadır, çünkü bu evrede hastalarda persistan düşük derecede hipoalbuminemi olduğu için süregelen sodyum retansiyonu söz konusudur.

PATOLOJİ

Yüzde 80'den fazla hastada histolojide, ışık mikroskopide, önemsiz glomerüller anormallikler görülmektedir. Bu nedenle hastalığa MDH adı verilmiştir. İmmünfloresan mikroskopide Ig ve komplemanlara ait glomerüller depozitler görülmez. Elektron mikroskopide aktin filamentlerinde bozulma ve dezorganizasyon ile birlikte podosit ayakları çıkıntılarında yapışma görülmektedir. Hastaların küçük bir yüzdesinde mezengial proliferasyon (her bir mezengial lobülde >3 hücre olması) bulunmaktadır.

SDiNS olgularının büyük çoğunluğundan, SDuNS hastalarının da %5-10'undan FSGS sorumludur. Sklerozun yerine göre FSGS çeşitli histolojik alt tiplere ayrılır;³⁸

1. Selüler varyant,
2. Tip lezyonları,
3. Perihiler lezyonlar,
4. “*not otherwise specified* (NOS)” subtipi,
5. Kollapsing subtipi.

Kollapsing FSGS, HIV ve parvovirüs enfeksiyonları ile birlikte olabilir ve bu tipin en önemli özelliği iki-üç yıl içinde hastayı hızla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) sokmasıdır.

SDiNS histolojisinde küçük bir grupta mezenjioproliferatif glomerülo nefrit, MPGN, IgA nefropatisi ve amiloidoz görülebilmektedir. NS'nin bazı sendromik formları difüz mezengial skleroz ile birlikte.

KLİNİK ÖZELLİKLER VE TANI

ANAMNEZ VE FİZİK MUAYENE

NS'nin klinik tanısı sıklıkla çok basittir. Periorbital veya jeneralize ödem olan bir çocukta doktor, idrar çubuğunda 2+ albuminden daha fazla albumin atılımını, spot idrar protein (mg/dL) / kreatinin (mg/dL) oranının 2'den büyük olduğunu ve serum albumininin 2,5 g/dL'den daha az olduğunu göreyerek kolaylıkla NS tanısı koyabilir. Bunun dışında, hastalığın ihtimal dâhilinde olan komplikasyonları da gözden kaçırılmamalıdır. Abdominal distansiyonun nedeni genellikle asit ve bazen de anterior abdomen duvarının ödemidir. Ancak, şiddetli distansiyon ile birlikte abdominal rahatsızlık ve persistan abdominal ağrı varsa, hastalığın önemli bir komplikasyonu olan primer bakteriyel peritonit, barsak ödemi veya intravasküler volüm eksikliğine bağlı barsak iskemisi neden olabilir. Öksürük ya da solunum zorlukları varlığı plevral efüzyona işaret edebilir. NS'de pulmoner ödem varlığı nadirdir ancak NS'un sekonder nedenlerinde karşılaşılabılır. Makroskobik hematüriye NS'da nadiren rastlansa da mikroskobik hematüriye MDH'de %23 oranında, diğer tiplerde ise daha fazla oranda karşılaşılabilmektedir.⁹ Şiddetli intravasküler volüm eksikliği bazı çocuklarda oligüri ve anüriye neden olabilmektedir. Bu olgularda intravasküler volümün hızla tedavi edilmesi, akut böbrek yetmezliği ve akut tübüler nekrozu önleme bakımından

önemlidir. NS'nin sekonder nedenleri açısından; hastada ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri, poliüri, polidipsi, alopesi, oral ülserler, raş, abdominal ağrı, eklem ağrısı ve şişliği önemlidir. SLE, Henoch-Schönlein purpurası ve diabetes mellitusta bu bulgularla birlikte NS olabilir. Hastanın ilaç alım öyküsü sorgulanmalıdır çünkü NSAİİ'ler, altın ve penisilamin NS'y neden olabilmektedir. Jeneralize ödemin diğer nedenleri olan karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği ve malnütrisyon da dışlanmalıdır.

Fizik muayenede kan basıncı ölçümü önemlidir. MDH'de hipertansiyon hastaların %21'inde, diğer tiplerde de %50'sinde görülebilmektedir.⁶ Abdominal duyarlılık ve defans bakteriyel peritonitin; ekstremitelerde sıcaklık artışı, duyarlılık veya ağrı da venöz tromboembolizmin bir işareti olabilir. Ailede NS varlığı sorgulanmalıdır, çünkü bazı olgularda NS ailelidir.

LABORATUVAR EVALUASYON

Hiperkolesterolemi sıklıkla mevcut olmasına rağmen, NS teşhisi jeneralize ödem, proteinüri ve hipalbuminemi triadı ile konulmaktadır. İdrar dipstiki ile ≥ 2 albuminüri vardır, spot idrarda protein (mg/dL) / kreatinin (mg/dL) oranı >2 'dir ve serum albumin düzeyi 2,5 g/dL'nin altındadır. Proteinüri haricinde idrar tahlili; hematüri ve eritrosit silendirlerinin varlığı açısından yapılmalıdır. Eritrosit silendirleri varlığı NS'den çok nefritik sendromu düşündürmektedir. Tipik prezentasyona sahip hastalarda serum çalışmaları hemogram, elektrolitler, kan üre nitrojeni, kreatinin ve albumin düzeylerini içermelidir. Daha büyük yaşta NS tablosu ile gelen hastalarda veya atipik prezentasyona sahip hastalarda ilave serum çalışmaları sekonder NS nedenlerine yönelik olmalıdır. Bunlar, C3-C4 düzeyleri, antinükleer antikor (ANA), anti-DNA, HIV antikor ve hepatit A, B, C serolojileridir.

Hastalığın tedavisinin temelini immünsüpresif tedaviler oluşturduğu için çoğu pediatrik nefrolog, hastalara immünsüpresif tedavi başlamadan önce pürifiye protein derivesi (PPD) yapılmasını ister. Çünkü immünsüpresif tedavi gizli tüberkülozu açığa çıkarabilir. Bu durum özellikle tüberkülozun endemik olduğu yerlerde önemlidir. Yine

pek çok nefrolog, immünsüpresif tedaviye başlamadan önce hastaların varisella IgG titrelerini görmek ister. Çünkü immünsüprese hastalarda varisella enfeksiyonu geçirilmesi hayatı tehdit eder.

Çocukluk çağı NS'sinin evaluasyonunda renal ultrasonun genellikle bir yeri yoktur. Bununla birlikte makroskobik hematürisi olan, trombositopeni veya açıklanamayan persistan hipertansiyonu olan hastalarda renal ultrason özellikle renal ven trombozu komplikasyonunun dışlanması bakımından önemlidir.

RENAL BİYOPSİ

NS'li olan çocukların %80'inden fazlası steroid tedavisine tam remisyona girerek yanıt verecektir. Bu istatistiğe dayanarak, 10 yaş altı çocuklara başlangıçta renal biyopsi yapmadan dört-sekiz hafta yüksek doz steroid verilmektedir. Ancak atipik durumların varlığında renal biyopsi gereklidir. Bu durumlar;

1. Hastalığın başlangıç yaşı (bir yaşın altı veya 10 yaşın üstü),
2. SBNS veya SDiNS varlığı,
3. Makroskobik veya persistan mikroskobik hematüri veya eritrosit silendirleri varlığı,
4. Anormal seroloji bulguları (serum C3 düşüklüğü gibi),
5. Hipovolemiye bağlı olmayan renal yetmezlik,
6. Devamlı şiddetli hipertansiyon.

Kalsinörin inhibitörleri gibi ikinci basamak ya da üçüncü basamak immünsüpresifleri başlamadan önce de renal biyopsi önerilmektedir. Kalsinörin inhibitörlerinin nefrotoksik (interstisyel fibrozis) olmalarından dolayı bu ilacı kullanan hastalara da iki yılda bir renal biyopsi önerilmektedir.

TEDAVİ

ÖDEM TEDAVİSİ

NS'li hastalarda, hastalığın aktif döneminde total vücut sıvısı ve sodyumu artmıştır. Ödemi kontrol etmek için genel önlemler tuz alımının sınırlandırılması (sodyum alımı 35 mg/kg/gün'ü geçmemelidir), orta düzeyde sıvı kısıtlaması

(Özellikle hiponatremi varsa önemlidir) ve uygun diüretik kullanımınıdır. Özellikle yüksek tuz içeriği olan "fast-food" tarzı yiyeceklerin yenmemesine dikkat edilmelidir. Erişkinlerde NS'de orta düzeyde protein kısıtlaması uygulanırken çocuklarda protein kısıtlaması önerilmemektedir. Çocuk yaşına uygun, büyümesi için gerekli normal kalori ve protein alımını sürdürmelidir.³⁹ Yüksek düzeyde protein alımı hem erişkin hem de çocuklarda önerilmemektedir.³⁹ Hiperlipideminin kötüleşmemesi için satüre yağlardan kaçınılmalıdır. Uzun süreli (>3 ay) steroid kullananlarda kalsiyum ve D vitamini takviyesi yapılmalıdır.³

Aktif dönemde hastaların intravasküler volüm düzeyi düşük olduğu için diüretikler sadece intravasküler volüm azlığı düzeltildikten sonra uygulanmalıdır. İntravasküler volüm azlığı intravenöz albümin infüzyonu ile düzeltilebilmektedir (1 g/kg/gün albumin iki-dört saatte verilir, ardından 1-2 mg/kg intravenöz furosemid verilir). İntravenöz albumin verme endikasyonları; kan albumin düzeyi ≤ 2 g/dL olan hastalarda asit, plevral efüzyon ve/veya skrotal/labiyal ödem varlığıdır. Albumin olarak %25 (Türkiye'de yok) ya da %20'lik (Türkiye'de var) albumin solüsyonu kullanılmaktadır. Oligürik ya da renal fonksiyonları önemli oranda bozulmuş hastalarda albumin kullanırken pulmoner ödem riskine karşı dikkatli olunmalıdır.

En sık kullanılan diüretik furosemiddir. Furosemid, Henle kulpunun çıkan kalın kolunda bulunan sodyum-potasyum-2 klorid taşıyıcıya etki ederek işlev görmektedir. Ancak NS'nin aktif döneminde bazı faktörler bu ilacın etkinliğini bozabilmektedir. Furosemid yüksek oranda proteine bağlanmaktadır. Hipoalbuminemide proteine bağlı fraksiyon azalmaktadır. Serbest kalan furosemid interstisyel aralığa geçmektedir. Sonuç olarak, yeterli dozda furosemid tübüllere ulaşamaz. NS'nin aktif döneminde furosemide karşı oluşan tübüler direncin bir diğer nedeni, masif proteinüri nedeni ile tübüler lümeninde proteinin furosemide bağlanması ve Henle kulpunda bulunan furosemidin etki ettiği taşıyıcıya etki edecek yeterli serbest furosemid

bulunmamasıdır. Furosemid direncinin üstesinden gelmek için uygulanması gereken yöntemler yüksek doz furosemid uygulaması veya furosemidin albumin ile beraber uygulanmasıdır. Normal dozların %200-300'ü dozlarda istenilen klinik etki elde edilebilmektedir. Ancak, yüksek dozların otoksik olabileceği (özellikle renal yetmezlik varlığında) unutulmamalıdır.

Ödemin nonfarmakolojik tedavisinin de etkili olduğu gösterilmiştir. Ekstremitelerin elevasyonu, eğer şiddetli skrotal ödem var ise skrotal elevasyon (kalp seviyesine ya da daha yükseğe) doku hidrostatik basıncını artırarak ödemin geri intravasküler boşluğa yeniden dağılımına yardım etmektedir. Her ne kadar sık kullanılsa da bir diğer etkili ve güvenli nonfarmakolojik yöntem de baş su üstünde kalacak şekilde hastayı su havuzuna (*head-out water immersion*) sokmaktır. Bu yöntemin hem diüretik hem de natriüretik etkisinin olduğu, önemli oranda santral kan volümünde ve idrar çıkışında artış, plazma arjinin-vazopressin, renin, aldosteron ve norepinefrin düzeylerinde azalma ile sonuçlandığı bildirilmiştir.⁴⁰

HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİ

Hiperlipidemi NS'li çocuklarda sıklıkla bulunmaktır. Hipoalbuminemi nedeni ile oluşan düşük plazma onkotik basıncı nedeni ile karaciğerin artmış lipoprotein sentezi ve idrarla lipoprotein lipazın kaybı hiperlipideminin nedenleridir. Karakteristik lipid profili plazma total kolesterol, VLDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid ve lipoprotein-A düzeylerinde artış, HDL kolesterol düzeylerinde ise azalmadır. SDuNS hastalarında hiperlipidemi sadece aktif dönemde görülse de SDiNS hastalarında hiperlipidemi hastalık süresi boyunca devam etmektedir. Bu şekilde kronik hiperlipideminin erişkinlerde, kardiyovasküler komplikasyon riskini artırdığı ve progresif glomerüler hasara yol açtığı gösterilmiştir.⁴¹ Bu nedenle dirençli NS'li çocuklarda hiperlipideminin farmakolojik tedavisi, hem hayatın ileriki dönemlerinde kardiyovasküler komplikasyonları hem de hastalık progresyonu riskini azaltmaktadır.

SDiNS'li çocuklarda statinlerin etkili ve güvenli olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{42,43} Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] statinlerin ≥ 8 yaş çocuklarda kullanılmasına izin vermektedir. Simvastatin ve atorvastatin 10 mg/gün ile tedaviye başlanır, simvastatin için maksimum 40 mg/gün, atorvastatin için 20 mg/gün'e kadar çıkılabilir. Statinler, karaciğer enzimlerinde ve kreatinin kinazda asemptomatik artışlar ve nadiren de diyare yapabilmektedir.

ANTİPROTEİNÜRİK TEDAVİ

ACE inhibitörleri, SDiNS ve SBNS'li çocuklarda persistan proteinüri ve hipertansiyonun kontrolünde giderek artan oranda kullanılmaktadır. Çocuklarda en çok kaptopril (0,3-5 mg/kg/gün, iki-üç dozda) ve enalapril 0,2-1 mg/kg/gün, günde tek doz) kullanılmaktadır. ACE inhibitörlerinin anti-proteinürik etkileri eferent arteriyol vazodilatasyonu yoluyla glomerül kapiller plazma akımını azaltmaları, transkapiller basıncı azaltmaları ve glomerül filtrasyon bariyerinin selektivitesini değiştirmelerinden kaynaklanmaktadır. Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ninde ACE inhibitörleri gibi benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.⁴⁴ Çocuklarda ARB olarak en çok losartan (0,7-1,4 mg/kg/gün, bir-iki dozda) kullanılmaktadır.

ACE inhibitörlerinin en önemli yan etkileri kuru öksürük, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda azalmadır. ARB'ler kuru öksürüğe yol açmazlar.

SPESİFİK TEDAVİ

Yeni başlamış bir NS'nin ilk tedavisi steroid tedavisidir. Bir Cochrane çalışmasında, steroid tedavisi ne kadar uzun süre kullanılırsa, remisyon süresinin o kadar uzun olacağı, relaps sıklığının da o kadar az olacağı bildirilmiştir.⁴⁵ Sık tekrarlayan NS ve SBNS'de steroid yan etkilerinden korunmak için alternatif ajanlar; siklofosamid, levamizol, siklosporin, takrolimus, MMF ve rituksimabdır. SDiNS hastalarında ise en sık kullanılan ajanlar siklosporin, takrolimus, yüksek doz intravenöz me-

tilprednizolon, MMF ve rituksimabdır. Ancak SDiNS'de bu ajanların etkinliği STNS ve SBNS hastalarına göre daha düşüktür.

Böbrek Hastalıkları Global Sonuçları Düzeltme [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)] grubu, SDuNS'de steroid tedavisinden sonra ikinci basamakta alkilleyici ajanları (siklofosfamid ve klorambusil), üçüncü basamakta kalsinörin inhibitörlerini (siklosporin ve takrolimus) ya da MMF'yi önermektedir. Tüm bu ajanlarla tedaviye rağmen remisyon sağlanamazsa rituksimab kullanılabilir.⁴⁶ KDIGO, SDiNS'de etkinliği düşük olduğu için ikinci sırada alkilleyici ajanları önermektedir. İkinci sırada önerilenler, kalsinörin inhibitörleridir. Kalsinörin inhibitörlerine yanıt alınmadığında üçüncü basamakta hangi ajanın kullanılacağına dair fikir birliği yoktur. MMF, yüksek doz steroid ve rituksimab tercih edilebilir.⁴⁷

Genetik nedenli NS olgularının çoğu steroidler dâhil çoğu immünsüpresif ajanlara dirençlidirler.^{48,49} Az bir kısmı siklosporine yanıt verebilmektedir.⁵⁰

İster SDuNS isterse de SDiNS olsun, NS'nin tedavisinde esas amaç; proteinüri miktarını azaltmak mümkünse normal düzeye getirmektir. Çünkü renal prognozu esas olarak proteinüri belirlemektedir. Parsiyel remisyonun sağlanması bile anlamlıdır.³

ORAL GLUKOKORTİKOİDLER

MDH olgularının %93'ü oral glukokortikoid tedavisine yanıt verirken, FSGS olgularında bu oran en fazla %30'dur.¹ SDuNS'li çocuklarda yapılan çalışmalarda, kortikosteroid tedavisinin uzun (en az üç ay) tutulmasının relaps sıklığını azalttığı gösterilmiştir.⁵¹ Oral glukokortikoidlerin etki mekanizmaları immünsüpresif etki (lenfosit lizisi), podosit üzerine direkt etki (MDH fare modellerinde, proteinüri gelişiminde önemli nükleer-faktör kappa-B transkripsiyon faktörün hücre içi sinyal iletimini inhibe ederler) veya bu iki mekanizmanın kombinasyonu şeklindedir.⁵²

Proteinüride sadece prednizon ya da prednizolonun faydalı olduğu bildirilmiştir.⁵³ Diğer

steroidler (deflazakort, metilprednizolon, deksametazon, betametazon, triamsinolon, hidrokortizon) kullanılmamalıdır.³ NS'nin ilk tanısında oral prednizolon 2 mg/kg/gün veya 60 mg/m²/gün (maksimum 80 mg/gün), bölünmüş dozlarda, dört hafta kullanılmakta, daha sonra 40 mg/m²/günüşürü ile (maksimum 60 mg/gün) bir dört hafta daha kullanılır ve sonra azaltılarak kesilmektedir.¹ Çoğu olgu, prednizolona 10-15 gün (ortalama 11 gün) içinde yanıt vermektedir. Eğer hasta nüks olmuşsa NS, hastanın tam idrar analizinde üç gün üst üste proteinürisi negatif olana kadar 60 mg/m²/gün prednizolon ile tedavi edilmelidir. Proteinüri negatif olduktan sonraki tedavi aynı yukarıda anlatıldığı gibidir. Prednizolon, gastrointestinal sistem yan etkilerini azaltmak için yemeklerden sonra verilmelidir. Gastrointestinal intolerans olmadıkça antiasitlere gerek yoktur.

İNTRAVENÖZ GLUKOKORTİKOİDLER

Yüksek doz intravenöz glukokortikoidler SDiNS'li çocuklarda remisyonu indükleyebilirler. Mendoza ve ark., 1990'lı yılların başlarında FSGS'ye bağlı SDiNS olan çocukları yüksek doz metilprednizolon ve oral alkilleyici ajanlarla birlikte tedavi etmişlerdir.⁵⁴ Ancak, "Mendoza Protokolü" olarak anılan bu protokole ait prospektif, randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Ayrıca, pek çok klinisyen bir steroid olan metilprednizolonun yan etkilerinden dolayı bu protokolü kullanmaya isteksizdir ve steroid dışı bir ajan kullanma arayışı içindedir.

ALKİLLEYİCİ AJANLAR

İmmün sistem hücrelerinin sayılarını azaltmakla beraber, NS'de tam olarak nasıl etki ettikleri bilinmemektedir. Siklofosfamid daha çok SBNS ve STNS olgularında kullanılmaktadır.⁵⁵ KDIGO, SDiNS çocuklarda bu ajanların kullanılmasını, diğer alternatif ilaçlardan daha az etkili olduğu için önermemektedir.⁴⁷ Siklofosfamidin glutatyon-S-transferaz (Siklofosfamid metabolizmasında önemlidir) polimorfizmi taşıyan SDuNS'li çocuklarda, bu polimorfizmi taşımayanlara göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁶ Siklofosfamid kullanımında

maksimum kümülatif doz olan 168 mg/kg aşılmamalıdır. Lökopeni, alopesi, bulantı, kusma ve hemorajik sistite neden olabilmektedir. Siklofosfamidin uzun dönem yan etkileri gonadal toksisite ve malignansilerdir. Kümülatif doz aşılsa uzun dönem yan etkilerin görülme sıklığı artmaktadır. Klorambusil bir diğer alkilleyici ajandır fakat meta-analizler bu ilacın siklofosfamide göre daha fazla nöbet ve şiddetli bakteriyel enfeksiyona yol açtığını göstermiştir.⁵⁷

LEVAMİZOL

Levamisol daha çok SDuNS'de kullanılmaktadır. Bu hastalarda relaps sıklığını ve steroid ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir.⁵⁸ Fakat ilacın etkisi kalıcı değildir, ilacı kesince faydalı etkisi bitmektedir. Levamisol aslında bir immünsüpresif değil, immün-modülatör özellikleri olan bir antihelmintik ajandır.⁵⁹ Ancak, ilacı bulmadaki sıkıntılar nedeni ile dünya genelinde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

MİKOFENOLAT MOFETİL

MMF, lupus nefriti ve IgA nefropatisi gibi bazı glomerüler hastalıklarda kullanılmaktadır, fakat NS'deki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu ajan, purin sentezinde anahtar bir role sahip enzim olan inozin monofosfat dehidrojenazı inhibe etmekte lenfosit DNA sentezini inhibe eder ve lenfosit proliferasyonunu baskılamaktadır.⁶⁰ Bu inhibisyon sadece T- ve B-lenfositlerine sınırlıdır, çünkü diğer hücre tipleri MMF varlığında bile "kurtarma yolağı"na sahiptirler ve purin sentezine devam edebilirler. MMF çocuklarda, diğer tedavilere dirençli olgularda, bazı olgularda parsiyel yanıt olsa da nispeten başarılı bulunmuştur.⁶¹ Lökopeni ve gastrointestinal sistem yan etkileri olabilmektedir.

Mizoribin, MMF'nin Japonya'da kullanılan formudur ve MMF ile aynı etki mekanizmasına sahiptir.

KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ

Siklosporin, T-lenfosit aktivasyonunu IL-2 gen ekspresyonunu inhibe ederek engellemektedir. Bununla birlikte, siklosporinin podosit aktin iskelet

yapısını stabilize ettiği de gösterilmiştir ve bu durum NS'deki etki mekanizmasını kısmen açıklayabilir.⁶² Siklosporinin SDiNS'deki etkinliği hem erişkin hem de çocuklarda gösterilmiştir.⁶³⁻⁶⁵ Siklosporinin etkinliği, intravenöz glukokortikoidlerle birlikte arttırılabilir.

Siklosporinin önemli yan etkileri hipertansiyon, serum kreatinin düzeylerinde hafif artışlar, hiperkalemi, hiperkolesterolemi, jinjival hiperplazi ve hipertrikozdur. Ancak en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Nefrotoksik etki özellikle iki yılın üstünde kullanımlarda "çizgi" şeklinde interstisyel fibrozis ile karakterizedir.

Takrolimus, bir diğer kalsinörin inhibitörüdür. Ancak, etki mekanizması siklosporinden bazı farklılıklar göstermektedir. Takrolimus ve siklosporin benzer yan etkilere sahip olmakla birlikte, takrolimusun kozmetik yan etkileri (hirsütizm ve jinjival hiperplazi) daha azdır. Takrolimus SDiNS'li çocuklarda etkin şekilde kullanılmaktadır.^{66,67}

Siklosporin için istenen açlık kan düzeyi 80-120 ng/mL, takrolimus için 4-7 ng/mL'dir.³

Kalsinörin inhibitörleri ile tedavi eğer hasta tam ya da parsiyel remisyonunda ise iki-üç yıl kadar sürdürülür. Bu süreden sonra şu seçenekler seçilebilir:³

1. İlaç etkili fakat en düşük doza düşürülerek bir-iki yıl daha devam ettirilebilir,
2. Böbrek biyopsisi ile ilaca bağlı nefrotoksisite olmadığını gösterdikten sonra tedaviye aynı şekilde devam edilebilir,
3. Tedaviye daha az toksik bir ajanla (MMF veya rituksimab gibi) devam edilebilir.

PLAZMAFEREZ

NS'de plazmaferez daha çok FSGS'li hastalara uygulanan böbrek transplantasyonu sonrası oluşan nükste kullanılmıştır. Burada amaç, plazmaferez yoluyla "sirküle eden faktör"ün ortamdan uzaklaştırılmasıdır. Doğal böbrekte oluşan FSGS'de plazmaferez çok az sayıda çalışmada bildirilmiştir.⁶⁸⁻⁷⁰ Bu durumun muhtemel nedeni, plazmaferezin invaziv bir girişim olmasıdır. Sonuçlar değişkendir.

RİTUKSİMAB

Ritüksimab, şimerik bir monoklonal antikordur. CD20+ B-lenfosit sayısını azaltmaktadır. İlk olarak, idiyoPATİK trombositopenik purpura ve lenfoma gelişmiş ve tedaviye refrakter NS'si olan iki çocukta kullanılmış ve NS'nin remisyona girdiği tesadüfen gözlemlenmiştir.^{71,72} Daha sonraki çalışmalarda ritüksimabın podosit yüzeyindeki asit sfingomiyelinaz benzeri fosfodiesteraz 3b'ye bağlandığı gösterilmiştir.⁷³ Bu bağlanma podosit aktin iskelet yapısını restore etmektedir. Ritüksimab SBNS'li çocuklarda etkili bulunmuştur.⁷⁴⁻⁷⁶ Ritüksimabın SDiNS'li çocuklarda etkinliği değişkendir.^{77,78} Ancak ritüksimabın SDiNS'li çocuklarda SBNS'li çocuklardaki kadar başarılı bulunmamasının nedeni, SDiNS'li çocukların zaten başarısız pek çok tedavi modaliteleri almış olması ve hastalığın daha da ilerlemiş olması olabilir. Bundan başka, yeni yapılan bir çalışmada SDiNS'li çocuklarda ritüksimabın idrarla kaybı ve üçüncü boşluklara (asit, plevral efüzyon) dağılımı nedeni ile yarı ömrü çok kısa bulunmuş (normalde 20 gün, SDiNS'de <1 gün) ve bu ajanın SDiNS'de başarısızlığında bu durum bir etken olarak ileri sürülmüştür.⁷⁹

GALAKTOZ

Galaktoz, *in vitro* "sirküle eden faktör"e bağlanmakta ve glomerüler permeabiliteyi değiştirmektedir. Olgu sunumu şeklindeki raporlarda erişkin ve çocuklarda başarılı olduğu bildirilmiştir.^{80,81}

ADALİMUMAB

Adalimumab, tümör-nekroz faktör (TNF) antikorudur. TNF'ye bağlanmakta ve TNF'nin TNF reseptörlerini aktive etmesini önlemektedir. NS'de kullanılması TNF'nin NS ve fibrozisteki rolünden kaynaklanmaktadır.⁸² Anektodal raporlarda, adalimumabın remisyona induksiyonundaki etkinliği bildirilmiştir.^{83,84}

TİAZOLİDİNEĞONLAR

FDA tarafından Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılmaları onaylanmıştır. Metabolik sendromdan kaynaklanan kronik böbrek yetmezliğinde (KBY), hem diyabetik nefropati, hem de nondiya-

betik glomerülosklerozda, farelerde ve insanlarda proteinüri, mikroalbuminüri, podosit hasarı ve vasküler hasarı azaltmaktadırlar. Bu ilaç grubundan olan pioglitazon, *in vivo* ortamda fareleri püromisin ile indüklenmiş glomerülosklerozdan, *in vitro* ortamda da kültüre podositleri hasardan korumuştur.⁸⁵ Bu ilaç grubundan olan bir başka ajan rosiglitazon ise doksorubisin ile indüklenmiş FSGS'li ratlarda proteinüriyi ve glomerülosklerozu azaltmıştır.⁸⁶ 2010 yılında yapılan bir meta-analizde, tiazolidinedionların diabetes mellituslu hastalarda albuminüri ve proteinüriyi, direkt renal koruyucu etkileri ile belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.⁸⁷

ABATASEPT

Abatasept (CTLA-4-Ig), bir ko-stimülatör molekül olan CD80 inhibitörüdür ve esas olarak romatoid artrit ve juvenil idiyoPATİK artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Yu ve ark., FSGS'li hastalara, kuvvetli CD80 boyanması yöntemiyle seçtikleri beş pozitif biyopsi örneğinde abatasept tedavisi uygulamışlardır.⁸⁸ Bu beş hastadan dördü transplantasyon sonrası ritüksimab-dirençli FSGS hastası, biri de steroid-dirençli primer FSGS hastası imiş. Dört yıla kadar varan izlemlerde, tüm hastalarda abatasept tedavisinden sonra haftalar-aylar içinde klinik remisyona (parsiyel ya da tam remisyona özellikle de nefrotik düzeyde proteinüride düzelme) elde edilmiş. Bu çalışmada abataseptin podositlerdeki β 1-integrin aktivitesini stabilize ettiği ve proteinüriyi azalttığı gösterilmiş ve CD80 boyanması pozitif olan FSGS'li hastalarda yeni bir tedavi seçeneği olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak, Alachkar ve ark.ları ile Garin ve ark.ları, transplant sonrası FSGS olmuş ve CD80 boyası ile böbrek biyopsisi pozitif boyanan hastalarda abatasept ve belatasepti (CD80'e daha kuvvetli bağlanan bir başka CD80 blokleri) başarısız bulmuşlardır.^{89,90} Garin ve ark., aynı çalışmada MDH olan bir çocuğa abatasept vermiş ve proteinüride belirgin azalma elde etmişlerdir.⁸⁹ Ancak bu azalma kısa süreli olmuş, ilk abatasept infüzyonundan üç gün sonra proteinüride azalma elde edilmiş ve 11 gün sürmüş, ikinci infüzyondan 15 gün sonra proteinüride azalma elde edilmiş ve iki gün sürmüştür.

OFATUMUMAB

Ofatumumab, esas olarak kronik lenfositik lösemide kullanılan, rituksimab gibi anti-CD20 monoklonal antikorudur, fakat epitopu rituksimabdan farklıdır. İlk olarak kronik lenfositik lösemi olan rituksimab-dirençli FSGS hastasına uygulanmış, ilk dozdan sonra proteinüri düzelmiş, 6. dozdan sonra da hipoalbuminemi düzelmiştir.⁹¹ Tam remisyon 6. dozdan sonra elde edilmiştir. Aynı araştırmacılar daha sonra dört rituksimab-dirençli SDiNS'li dört (iki hasta MDH, iki hasta FSGS) çocuk hastaya ofatumumab uygulamışlardır. Dört hastadan üçünde remisyon 4. dozdan, bir hastada da 6. dozdan sonra elde edilmiştir. Toplam beş hasta, hepsinindokuz aya kadar varan izlemlerinin sonunda remisyonda oldukları görülmüştür.⁹¹ Yeni yapılan başka bir çalışmada yine 4 rituksimab-dirençli NS'li dört çocuk hastaya düşük doz ofatumumab iki doz olarak verilmiş, bir hastada proteinüride geçici bir düzelme (iki ay kadar sürmüş), bir hastada da remisyon elde edilmiş ve 12 ay kadar sürmüştür. Diğer iki hastada ise renal yetmezlik gelişmiştir.⁹²

KÖK HÜCRE TEDAVİLERİ

NS'de kök hücre tedavileri daha çok FSGS üzerine yoğunlaşmıştır. Ma ve ark., adriamisin ile rodentlerde oluşturdukları KBY modelinde, insan umbilikal kord kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin, özellikle tekrarlayan dozlarda verildiğinde, böbrekte fibrozisi düzelttiğini ve inflamatuvar yanıtı modüle ettiğini göstermişlerdir.⁹³ Ruan ve ark., renal interstisyel fibrozis oluşturdukları tavşan modelinde otolog kök hücreler kullanmışlar ve bu hücreleri renal arterden vermişler ve çalışmanın sonunda hem serum kreatinini hem de kan üre nitrojeni düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme elde etmişlerdir.⁹⁴ Belingheri ve ark., böbrek nakli sonrası nüks etmiş, konvansiyonel tedavilere dirençli 13 yaşındaki bir FSGS hastasına üç doz allojeneik mezenkimal kök hücre vermiş ve proteinüride düzelme, böbrek fonksiyonlarında stabilizasyon, plazmaferez tedavisinde sonlanma ile karakterize bir başarı elde etmişlerdir.⁹⁵

KOMPLİKASYONLAR

ENFEKSİYON

NS'nin aktif döneminde enfeksiyonlara eğilim artmıştır. Bu durumun nedeni, idrarla IgG kaybı nedeni ile düşük serum IgG düzeyleri, anormal T-lenfosit fonksiyonu, alternatif kompleman yolunda görevli faktör B ve D düzeylerinde düşüklüktür. Bu durum, *Streptococcus pneumoniae* gibi kapsüllü bakterilerin opsonizasyonunda sorun yaratmaktadır. Bunların dışında, relapslar sırasında steroid ve diğer immünsüpresiflerin kullanılması da enfeksiyona eğilimi artırmaktadır.

En sık rastlanan ve en ciddi enfeksiyon primer bakteriyel peritonit olup, NS'li çocuklarda insidansı %5'tir. Diğer enfeksiyon tipleri selülit, sepsis, menenjit ve pnömonidir. Çoğu enfeksiyonun nedeni *S.pneumonia* veya stafilokoklar olmakla birlikte, *Escherichia coli* ve *Haemophilus influenzae* gibi gram negatif enfeksiyon ajanlarıyla da enfeksiyonlar olabilmektedir.

Peritonit olan NS'li çocuklarda tipik bulgular, belirgin ödem ve asit ile birlikte ateş, abdominal duyarlılık ve lökositozdur. Kortikosteroid kullanımı enfeksiyon belirtilerini maskeleyebildiği için peritonit olmuş hastalara tanı koymak zor olabilmektedir. Eğer peritonitten şüpheleniliyorsa abdominal parasentez yapılmakta ve periton sıvısı mikroskopi ve kültüre gönderilmektedir. Peritonit saptandığında geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmakta, kültür sonucuna göre de spektrum daraltılmaktadır.

Peritonitten korunma stratejileri, profilaktik antibiyotiklerle birlikte potansiyel patojenlere karşı immünizasyondur. Pnömokoklara karşı aşılanma önerilmektedir ve bu aşılanmanın SDuNS'li hastalarda SDiNS hastalarına göre ve immünizasyon sırasında steroid almayanlarda alanlara göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.⁹⁶ Başka bir çalışma ise pnömokoklara karşı aşılanmanın steroid alan nefrotik çocuklarda bile etkili olduğu yönündedir.⁹⁷

Viral enfeksiyonlar, özellikle de varisella, NS'li çocuklarda hayatı tehdit edebilmektedir.

Hastaların varisellaya karşı immünize olup olmadıkları saptanmaktadır. Nonimmünize çocuk varisella ile karşılaşırsa sistemik varisella enfeksiyonu riskini azaltmak için hastalara karşılaşmadan sonraki ilk 96 saat içinde varisella zoster Ig uygulanmalıdır.

NS'de enfeksiyonlardan korunmak için profilaktik antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, yüksek risk (iki yaş altı çocuklar, SDiNS ve STNS olan çocuklar ve daha önce pnömokokal enfeksiyon olan çocuklar) taşıyan çocuklarda bu uygulamayı önerilmektedir.⁹⁸ Diğer bir grup yazar da, bu uygulama ile dirençli organizmaların gelişebileceği düşüncesiyle bu uygulamayı sorgulamaktadır.⁹⁹

TROMBOEMBOLİ

NS'li çocuklarda tromboemboli riski %1,8-5 olarak bildirilmiş iken bu risk, SDiNS olan çocuklarda SDuNS olan çocuklara göre daha fazladır.¹⁰⁰ Tromboemboliye eğilim yaratan nedenler, koagülasyon kaskadındaki anormallikler (karaciğerde sentez edilen faktör I, II, V, VII, VIII, X, XIII sentezinde artış) ve idrarla koagülasyon inhibitörlerinin (antitrombin III gibi) kaybıdır. Bu çocuklarda tromboemboliye eğilim yaratan diğer nedenler; artmış platelet aggregabilitesi (bazen trombositoz), artmış fibrinojen düzeylerinden kaynaklanan hiperviskozite, hiperlipidemi, uzun süren immobilizasyon ve diüretiklerin kullanımındır. Bir çalışmada, diüretikler tromboz için major iyatrojenik risk faktörü olarak bulunmuştur.¹⁰¹ Tromboemboliye eğilim yaratan diğer nedenler; ilk tanı anında >12 yaş çocuklar, proteinürinin şiddetli olması ve NS tanısından önce tromboemboli öyküsü olan çocuklardır.¹⁰² En yüksek tromboemboli riski, konjenital NS'de ve membranöz nefropatidir.¹⁰²

Tromboz epizodlarının çoğu venözdür. Tromboza en sık rastlanan yerler bacağıın derin venleri, ileofemoral venler ve inferior vena kavadır. Bundan başka, santral venöz kateter kullanımı tromboz riskini artırmaktadır. Hastalarda renal ven trombozu da olabilmektedir ve akut renal yetmezliğin eşlik ettiği veya etmediği makroskobik hematüri ile karakterizedir. Pulmoner emboli, eğer erken ta-

nınmazsa fatal olabilen bir diğer önemli komplikasyondur. Nadir olmasına rağmen serebral venöz tromboz (en çok sagittal sinüste) görülebilmektedir. Trombozu olan nefrotik çocuklarda tedavi, heparin infüzyonu ve ardından altı ay süreli warfarin kullanımındır.

KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

Bu hastalarda kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı, steroid ve diğer immünsüpresiflerle (özellikle siklosporin) uzun süreli tedavidir. Bu faktörler serum lipid düzeylerini, oksidan stres ve hiperkoagülibiliteyi değiştirebilir. Bu nedenle SDiNS ve diğer uzun süreli klinik durumlarda kronik hiperlipidemi ve hipertansiyonun agresiv tedavisi önerilmektedir.

RESPIRATUAR DİSTRES

NS'nin kendisinden ya da tedavisinden kaynaklanan bir nedenle respiratuar distres olabilmektedir. Şiddetli hipoalbuminemde plevral efüzyon gelişebilmekte ve bu durum klinik olarak önemli olabilmektedir. Bundan başka, diüretik uygulanmadan ya da yetersiz dozda diüretik uygulanarak yapılan albumin infüzyonu, interstisyumdan sıvının hızla intravasküler aralığa geçişine bağlı olarak akut pulmoner ödeme neden olabilmektedir. Nefrotik bir çocukta ani gelişen akut takipne ya da hipokside, ilk akla gelmesi gereken pulmoner emboli olmalıdır.

KEMİK HASTALIĞI

Kortikosteroid tedavisi, azalmış kemik formasyonuna ve artmış kemik rezorbsiyonuna neden olabilmektedir. Bir çalışmada, hasta çocuklarla kontrol grubu arasında tüm vücut mineral içeriğinde bir fark bulunamamış, ancak vertebra kemik mineral içeriği hasta grubunda kontrol grubuna göre önemli oranda düşük bulunmuştur.¹⁰³ Bir başka çalışmada, nefrotik çocukların %22'sinde azalmış kemik kitlesi bildirilmiş olmakla birlikte, bu çalışmada kontrol grubu kullanılmamış ve Z skorları göz önüne alınmamıştır.¹⁰⁴ Azalmış kemik mineral dansitesinin bir diğer nedeni, idrarla D vitamini bağlayıcı proteininin (25-OH kolekalsiferolün taşıyıcı proteinidir) kaybıdır. Bir çalışmada, remis-

yondaki STNS'li çocuklarda 25-OH kolekalsiferol düzeyleri düşük olarak bildirilmiştir.¹⁰⁵ Bu bulgular ışığında, SDuNS'li çocuklarda D vitamini desteği tartışmalı iken SDiNS'lu çocuklarda faydalı olabilir.

DİĞER KOMPLİKASYONLAR

Anemi, subklinik hipotiroidizm, invajinasyon ve tedaviye bağlı yan etkiler (büyümede yavaşlama, hipertansiyon, katarakt ve hiperlipidemi) NS'de görülebilecek diğer komplikasyonlardır.

AŞILAMA

MDH'nin yaş piki iki-altı yıl arası olduğundan, yani hastaların çoğu 18 ayın üstünde olduğundan, için hastaların büyük kısmı, aşılarının çoğu yapılmış, ancak rapelleri yapılmamış durumdadır. NS'de aşı uygulaması ile ilgili iki problem gözükmektedir:

1. Antijenik uyarı relapsa neden olabilmektedir (Teorikte mümkündür, ancak pratikte pek görülmemektedir),

2. İmmün yanıt yetersizliğinden dolayı aşılama efektif olmayabilmektedir (Literatürde farklı bulgular olmakla birlikte, NS'li hastalarda hastalaktan kaynaklanan hümorale immün yanıtınsızlığın pek olmadığı, yüksek dozda kortikosteroid ya da immünsüpresif ajanlar alınmadıkça aşıya yeterli yanıtın alınabileceği görüşü hâkimdir).

İmmünsüpresif tedavi altındaki çocuklara canlı aşılar kontrendikedir. Canlı aşılar (oral polio, varisella), çocuk en az dört hafta süreyle immünsüpresif almıyorsa uygulanmalıdır. Eğer bu aşıların uygulanması gerekiyorsa, çocuk 0,5 mg/kg dozunda prednizolonu gınaşırı alırken uygulanmalıdır.³

NS'li çocuklara pnömokok aşısı yapılması önerilmektedir. İki yaş altına konjuge aşı, iki yaş üstüne polisakkarid aşı yapılmalı ve pnömokok aşısı beş yılda bir tekrarlanmalıdır.³ Pnomokok aşısı ideal olarak, çocuk remisyonunda ve her gün steroid almıyor iken yapılmalıdır.¹⁰⁶

İnfluenza aşısı inaktive bir aşıdır. NS hastalarında influenza sıklığının fazla olması, daha ağır seyretmesi ve relapsları başlatması nedeni ile yıllık olarak yapılması tavsiye edilmektedir.¹⁰⁷

Tam dozda steroid ya da diğer immünsüpresifler kullanılırken yapılacak olan inaktif ve polisakkarid aşılar karşı antikor yanıtı düşüktür.

Sonuç olarak, NS'li çocukların aşılmasında genel görüş, aktif dönem ve tedavi verildiği sürece canlı aşılarından kesinlikle kaçınılması ve zorunlu olmadıkça rutin aşılamının idrar proteini negatif olduktan üç-altı ay sonrasına bırakılması şeklindedir.

PROGNOZ

NS'de prognozda en önemli faktör, hastalığın steroid tedavisine yanıt verip vermemesidir. Yeni tanı konulan NS'li çocukların %80'i tam remisyona girmektedir. Steroide yanıt renal histolojik tipe göre değişmektedir. MDH olan çocukların %93'ü, mezengial proliferatif glomerülonefrit olanların %56'sı, FSGS'li çocukların %30'u, MPGN'li çocukların %7'si steroidde yanıt vermektedir.¹ İlk tanı anındaki yaş ne kadar büyükse steroidde yanıt verme oranı o kadar azalmaktadır.

SDuNS'li çocuklarda relaps siktir. NS'li çocukların %70'inin bir veya daha fazla relaps geçireceği tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, relaps sıklığı zamanla azalmaktadır. MDH'li olan çocuklarda yapılan büyük bir çalışmada, zaman geçtikçe hastaların relaps sayısının azaldığı gösterilmiştir.¹⁰⁸ Bundan başka, tedaviden sonra hastalığın ilk altı ayında relaps geçirmeyen hastaların ya nadiren rölaps olacağı ya da bir daha hiç relaps olmayacağı gösterilmiştir.¹⁰⁹ Sık relaps ya da steroid bağımlılığı olan hastalarda risk faktörleri tam olarak ayrıntılı çalışılmamış olsa da literatür, hastalığın ilk başlangıcında beş yaşın altında olanların ve ilk remisyon giriş süresi uzun olanların tahmini risk faktörleri olduğunu göstermiştir.^{109,110} Başka bir çalışmada, ACE inhibitörü geni DD genotipi (homozigot delesyon) olan hastalarda SBNS ve SDiNS, SDuNS'ye göre daha fazla bulunmuştur.¹¹¹ Bu çalışma bize, ACE'nin steroidde verilen klinik yanıtın regülasyonundaki rolünü göstermektedir.

İlk tanıdan sonra uygulanan steroid tedavisine direnç, hastanın büyük bir ihtimalle progre-

sif böbrek hastalığına gideceğini göstermektedir. Tahminen, SDİNS'li çocukların %40-50'si, agresiv bir immünsüpresyon tedavisine rağmen tanıdan sonra beş yıl içinde KBY'ye ya da SDBY'ye ilerleyecektir. Son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyip renal transplantasyon olmuş çocuklarda ise başka bir risk faktörü vardır. Bu çocukların %30'unun allogreftinde FSGS nüks edecektir ve %50 olgu greft kaybı yaşayacaktır.¹⁰⁹ Podosin mutasyonuna bağlı FSGS'li çocuklarda nüks riski tartışmalıdır.^{112,113}

SONUÇ

Çocuklarda NS patogenezi daha henüz tam olarak anlaşılammıştır. Steroid duyarlı ve steroid dirençli hastaların aynı hastalığın farklı iki ucunda bulunan hastalıklar mı, yoksa tamamen farklı hastalıklar mı olduğunu bilmiyoruz. Bu konuda genetik, immüno- loji ve moleküler biyoloji konusunda daha pek çok çalışma yapılması gerekli gibi görünmektedir. Bu çalışmaların gelecekte, çocuklarda NS'nin tedavisinde de çığır açacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981;98(4):561-64.
2. Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.557-73.
3. Sinha A, Bagga A. Nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* 2012;79(8):1045-55.
4. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999;55(5):1885-90.
5. Sharples PM, Poulton J, White RH. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 1985;60(11):1014-7.
6. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978;13(2):159-65.
7. Sorof JM, Hawkins EP, Brewer ED, Boydston II, Kale AS, Powell DR. Age and ethnicity affect the risk and outcome of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1998;12(9):764-8.
8. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadeshin R, Liu J, Hasselbacher K, et al; Arbeitsgemeinschaft für Paediatriche Nephrologie Study Group. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007;119(4):e907-19.
9. Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD. Glomerular permselectivity: barrier function based on discrimination of molecular size and charge. *Am J Physiol* 1978;234(6):F455-60.
10. Kitano Y, Yoshikawa N, Nakamura H. Glomerular anionic sites in minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1993;40(4):199-204.
11. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974;2(7880):556-60.
12. Kemper MJ, Wolf G, Müller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *N Engl J Med* 2001;344(5):386-7.
13. Sasdelli M, Cagnoli L, Candi P, Mandreoli M, Beltrandi E, Zucchelli P. Cell mediated immunity in idiopathic glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 1981;46(1):27-34.
14. Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994;330(1):7-14.
15. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996;334(14):878-83.
16. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011;17(8):952-60.
17. Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, et al; PodoNet and FSGS CT Study Consortia. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(12):2051-9.
18. Alachkar N, Wei C, Arend LJ, Jackson AM, Racusen LC, Fornoni A, et al. Podocyte effacement closely links to suPAR levels at time of posttransplantation focal segmental glomerulosclerosis occurrence and improves with therapy. *Transplantation* 2013;96(7):649-56.
19. Bock ME, Price HE, Gallon L, Langman CB. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels and idiopathic FSGS in children: a single-center report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(8):1304-11.
20. Meijers B, Maas RJ, Sprangers B, Claes K, Poesen R, Bammens B, et al. The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2014;85(3):636-40.
21. Topaloglu R, Saatçi U, Arıkan M, Canpinar H, Bakkaloğlu A, Kansu E. T-cell subsets, interleukin-2 receptor expression and production of interleukin-2 in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;8(6):649-52.
22. Yan K, Nakahara K, Awa S, Nishibori Y, Nakajima N, Kataoka S, et al. The increase of memory T cell subsets in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nephron* 1998;79(3):274-80.
23. Araya CE, Wasserfall CH, Brusko TM, Mu W, Segal MS, Johnson RJ, et al. A case of unfulfilled expectations. Cytokines in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21(5):603-10.
24. Reiser J, von Gersdorff G, Loos M, Oh J, Asanuma K, Giardino L, et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004;113(10):1390-7.
25. Reiser J, Mundel P. Danger signaling by glomerular podocytes defines a novel function of inducible B7-1 in the pathogenesis of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(9):2246-8.
26. Pacquement H, Sinnassamy P, Quintana E, Thomas C, Bensman A, Zucker JM. [Nephrotic syndrome and B leukemia]. *Arch Fr Pediatr* 1989;46(10):741-2.

27. Garin EH, Diaz LH, Mu W, Wasserfall C, Araya C, Segal M, et al. Urinary CD80 excretion increases in idiopathic minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):260-6.
28. Garin EH, Mu W, Arthur JM, Rivard CJ, Araya CE, Shimada M, et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2010;78(3):296-302.
29. Ling C, Liu X, Shen Y, Chen Z, Fan J, Jiang Y, et al. Urinary CD80 levels as a diagnostic biomarker of minimal change disease. *Pediatr Nephrol* 2015;30(2):309-16.
30. Lai KW, Wei CL, Tan LK, Tan PH, Chiang GS, Lee CG, et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal change like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1476-85.
31. Zeybek C, Hacıhamdioğlu DÖ, Yavuz ST, Pekel A, Akgün C, Bulum B, et al. The roles of urine interleukin-13, CD80, CD28, matrix metalloproteinase-2 and granzyme B in the pathogenesis of childhood minimal change nephrotic syndrome. *J Clin Exp Invest* 2014;5(3):354-61.
32. Shimada M, Ishimoto T, Lee PY, Lanaspas MA, Rivard CJ, Roncal-Jimenez CA, et al. Toll-like receptor 3 ligands induce CD80 expression in human podocytes via an NF-κB-dependent pathway. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(1):81-9.
33. Shimada M, Araya C, Rivard C, Ishimoto T, Johnson RJ, Garin EH. Minimal change disease: a "two hit" podocyte immune disorder? *Pediatr Nephrol* 2011;26(4):645-9.
34. Geers AB, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ. Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984;38(3):170-3.
35. Dorhout Mees EJ, Geers AB, Koomans HA. Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: a controversial pathophysiological concept. *Nephron* 1984;36(4):201-11.
36. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, Badr KF, Schor N, Troy JL et al. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1983;71(1):91-103.
37. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Koomans HA. Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(2):323-31.
38. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2):368-82.
39. Sadnaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr Nephrol* 2014;29(7):1159-67.
40. Rascher W, Tulassay T, Seyberth HW, Himbert U, Lang U, Schärer K. Diuretic and hormonal responses to head-out water immersion in nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1986;109(4):609-14.
41. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Attman PO, Kron B, Larsson R, et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(9):1908-15.
42. Coleman JE, Watson AR. Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1996;10(2):171-4.
43. Sanjad SA, al-Abbad A, al-Shorafa S. Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. *J Pediatr* 1997;130(3):470-4.
44. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48(1):8-20.
45. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001533.
46. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013;28(3):415-26.
47. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013;28(3):409-14.
48. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nürnberg G, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006;38(12):1397-405.
49. Ozaltın F, İbşirlioğlu T, Taskiran EZ, Baydar DE, Kaymaz F, Buyukcelik M, et al. Disruption of PTPRO causes childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2011;89(1):139-47.
50. Malina M, Cinek O, Janda J, Seeman T. Partial remission with cyclosporine A in a patient with nephrotic syndrome due to NPHS2 mutation. *Pediatr Nephrol* 2009;24(10):2051-3.
51. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD001533.
52. Ransom RF, Lam NG, Hallett MA, Atkinson SJ, Smoyer WE. Glucocorticoids protect and enhance recovery of cultured murine podocytes via actin filament stabilization. *Kidney Int* 2005;68(6):2473-83.
53. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009;124(2):747-57.
54. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990;4(4):303-7.
55. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* 2003;18(7):661-4.
56. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Buscher R, Hoyer PF. The response to cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome is influenced by polymorphic expression of glutathione-S-transferases-M1 and -P1. *Pediatr Nephrol* 2005;20(4):478-81.
57. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001;16(3):271-82.
58. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood: British Association for Paediatric Nephrology. *Lancet* 1991;337(8757):1555-7.
59. Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? *Pediatr Nephrol* 2005;20(1):10-4.
60. Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, Allison AC. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol* 1991;33(2):161-73.
61. de Mello VR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH, Martins SP, de Andrade OV, Guidoni EB, et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25(3):453-60.
62. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008;14(9):931-8.
63. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(1):56-63.
64. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999;56(6):2220-6.

65. Niaudet P. Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr* 1994;125(6 Pt 1):981-6.
66. Jahan A, Prabha R, Chaturvedi S, Mathew B, Fleming D, Agarwal I. Clinical efficacy and pharmacokinetics of tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015;30(11):1961-7.
67. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53(5):760-9.
68. Feld SM, Figueroa P, Savin V, Nast CC, Sharma R, Sharma M, et al. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J. Kidney Dis* 1998;32(2):230-7.
69. Ginsburg DS, Dau P. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1997;48(5):282-7.
70. Oliveira L, Wang D, McCormick BB. A case report of plasmapheresis and cyclophosphamide for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: recovery of renal function after five months on dialysis. *Ther Apher Dial* 2007;11(3):227-31.
71. Benz K, Dötsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004;19(7):794-7.
72. Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20(11):1660-3.
73. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011;3(85):85ra46.
74. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(6):1308-15.
75. Sellier-Leclerc AL, Baudouin V, Kwon T, Macher MA, Guérin V, Lapillonne H, et al. Rituximab in steroid dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood--follow-up after CD19 recovery. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(3):1083-9.
76. Kemper MJ, Gellermann J, Habbig S, Krmar RT, Dittrich K, Jungraithmayr T, et al. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(5):1910-5.
77. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12):2207-12.
78. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingeri M, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(6):1117-24.
79. Counsilman CE, Jol-van der Zijde CM, Stevens J, Cransberg K, Bredius RG, Sukhai RN. Pharmacokinetics of rituximab in a pediatric patient with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015;30(8):1367-70.
80. De Smet E, Rioux JP, Ammann H, Deziel C, Querin S. FSGS permeability factor associated nephrotic syndrome: remission after oral galactose therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(9):2938-40.
81. Kopac M, Meglic A, Rus RR. Partial remission of resistant nephrotic syndrome after oral galactose therapy. *Ther Apher Dial* 2011;15(3):269-72.
82. Suranyi MG, Guasch A, Hall BM, Myers BD. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in the nephrotic syndrome in humans. *Am J Kidney Dis* 1993;21(3):251-9.
83. Gupta A, Pendyala P, Arora P, Sitrin MD. Development of the nephrotic syndrome during treatment of Crohn's disease with adalimumab. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(3):e30-3.
84. Nowak B, Jeka S, Wiland P, Szechinski J. Rapid and complete resolution of ascites and hydrothorax due to nephrotic syndrome caused by renal amyloidosis in a patient with juvenile chronic arthritis treated with adalimumab. *Joint Bone Spine* 2009;76(2):217-9.
85. Kanjanabuch T, Ma LJ, Chen J, Pozzi A, Guan Y, Mundel P, et al. PPAR-gamma agonist protects podocytes from injury. *Kidney Int* 2007;71(12):1232-9.
86. Liu HF, Guo LQ, Huang YY, Chen K, Tao JL, Li SM, et al. Thiazolidinedione attenuate proteinuria and glomerulosclerosis in adriamycin-induced nephropathy rats via slit diaphragm protection. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(1):75-83.
87. Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI, Saratzis AN, Lasaridis AN. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010;55(5):835-47.
88. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakroush S, Maiguel D, Sageshima J, et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med* 2013;369(25):2416-23.
89. Alachkar N, Carter-Monroe N, Reiser J. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med* 2014;370(13):1263-4.
90. Garin EH, Reiser J, Cara-Fuentes G, Wei C, Matar D, Wang H, et al. Case series: CTLA4-IgG1 therapy in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2015;30(3):469-77.
91. Basu B. Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2014;370(13):1268-70.
92. Bonanni A, Rossi R, Murtas C, Ghiggeri GM. Low-dose ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *BMJ Case Rep* 2015. pii: bcr2015210208.
93. Ma H, Wu Y, Xu Y, Sun L, Zhang X. Human umbilical mesenchymal stem cells attenuate the progression of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med Sci* 2013;346(6):486-93.
94. Ruan GP, Xu F, Li ZA, Zhu GX, Pang RQ, Wang JX, et al. Induced autologous stem cell transplantation for treatment of rabbit renal interstitial fibrosis. *PLoS One* 2013;8(12):e83507.
95. Belingeri M, Lazzari L, Parazzi V, Groppali E, Biagi E, Gaipa G, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for the stabilization of focal segmental glomerulosclerosis. *Biologicals* 2013;41(6):439-45.
96. Spika JS, Halsey NA, Fish AJ, Lum GM, Lauer BA, Schiffman G, et al. Serum antibody response to pneumococcal vaccine in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1982;69(2):219-23.
97. Wilkes JC, Nelson JD, Worthen HG, Morris M, Hogg RJ. Response to pneumococcal vaccination in children with nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1982;2(1):43-6.
98. McIntyre P, Craig JC. Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 1998;34(4):314-7.
99. Milner LS, Berkowitz FE, Ngwenya E, Kala U, Jacobs D. Penicillin resistant pneumococcal peritonitis in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1987;62(9):964-5.
100. Citak A, Emre S, Sâirin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000;14(2):138-42.
101. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatr Nephrol* 2000;15(1-2):74-8.
102. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, Zhao S, Lehman A, Blanchong C, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr* 2009;155(1):105-10.

103. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2004;351(9):868-75.
104. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A. Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(8):1598-603.
105. Weng FL, Shults J, Herskovitz RM, Zemel BS, Leonard MB. Vitamin D insufficiency in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission. *Pediatr Nephrol* 2005;20(1):56-63.
106. Fuchshuber A, Kühnemund O, Keuth B, Lütticken R, Michalk D, Querfeld U. Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(3):468-73.
107. Steele RW. Current status of vaccines and immune globulins for children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1994;8(1):7-10.
108. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(5):769-76.
109. Takeda A, Matsutani H, Niimura F, Ohgushi H. Risk factors for relapse in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996;10(6):740-1.
110. Yap HK, Han EJ, Heng CK, Gong WK. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16(12):1049-52.
111. Tsai IJ, Yang YH, Lin YH, Wu VC, Tsau YK, Hsieh FJ. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2006;26(2):157-62.
112. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(3):722-32.
113. Bertelli R, Ginevri F, Caridi G, Dagnino M, Sandrini S, Di Duca M, et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin. *Am J Kidney Dis* 2003;41(6):1314-21.