

## Bölüm 6

### NEFROTİK SENDROM

Aylin GENÇLER<sup>1</sup>

Nefrotik sendrom (NS) çocukluk çağının en sık görülen glomerüler hastalığıdır. Çocuklarda böbreğin ve üriner sistemin konjenital anomalilerinden sonra ikinci sırada yer alan böbrek hastalığıdır. Hipoalbüminemi ve ödeme neden olacak kadar şiddetli proteinüri ile karakterizedir (1). NS ilk kez 1484 yılında Belçikalı Cornelius Roelans tarafından ‘çocuğun tüm vücudunun şişmesi’ olarak çocuklarda görülen yaygın bir hastalık olarak tanımlanmıştır (2). Ancak ilk defa 1929 yılında Boston’dan Henry Christian ‘Nefrotik Sendrom’ terimini yazılarında kullanmıştır (3).

Sülfonamidlerin ve penisilinlerin 1930’ larda yaygın kullanılması ile NS ile ilişkili enfeksiyonlardan ölüm oranları %50’ye düşerken; 1950 yılında steroidlerin keşfi ve tedavide kullanılması NS’da dönüm noktası olmuş, klinik remisyon sağlanmış ve mortalite önemli ölçüde engellenmiştir (4).

#### TANIMLAMALAR VE SINIFLANDIRMA

NS, şiddetli proteinüri, hipoalbüminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir klinik sendromdur. Bu durum, glomerüler filtrasyon bariyerinin plazma proteinine yüksek oranda geçirgenliğinin artması ve idrarla büyük miktarda plazma proteinlerinin kaybı sonucu meydana gelir (5).

Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Araştırma Grubu, NS’u masif proteinüri (40 mg/m<sup>2</sup>/saatten fazla veya 1000 mg/m<sup>2</sup>/24 saat), hipoalbüminemi (2,5 g/dL’den az), ödem ve hiperlipidemi olarak tanımlamıştır. Aynı zamanda spot idrar protein/kreatinin oranının 2’den büyük saptanması, nefrotik düzeyde veya şiddetli proteinüri olarak belirtilmiştir (6).

NS, primer böbreklere özgü bir hastalık olabileceği gibi konjenital enfeksiyonlar, diyabet, sistemik lupus eritematozus ve neoplaziler gibi sekonder nedenlere bağlı glomerüler geçirgenliğin bozulmanın sonucu olarak da klinik bulguları ortaya çıkabilmektedir (7).

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nefroloji BD, aylinsam@gmail.com

NS'un sınıflandırılmasında tanı yaşı, böbrek biyopsisindeki histopatolojik bulgular ve kortikosteroid tedavisine klinik yanıt gibi özellikler kullanılmaktadır. NS başlangıç yaşına göre; doğumdan 3 aya kadar tanı alındığında **konjenital NS** olarak adlandırılır ve sıklıkla konjenital enfeksiyonlar veya nefrin gibi çeşitli podosit proteinlerindeki mutasyonların sonucu gelişir (8). **İnfanitil NS**, 3 ay ile 1 yaş arasında ve sıklıkla genetik nedenlerden kaynaklanan klinik durum olarak tanımlanır. **Çocukluk çağı NS** ise vakaların çoğunluğunun bu grubu oluşturduğu 1 ile 18 yaş arası tanı alan hastalar olarak tanımlanmaktadır (9).

NS, ayrıca böbrek biyopsisindeki histopatolojik özellikler temel alınarak da kategorize edilebilir. Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH) çocuklarda en sık görülen histopatolojik bulgudur. Hastalardan alınan böbrek biyopsi örneklerinde MDH'da ışık mikroskobu görünümü normaldir. Elektron mikroskobunda ise, podosit ayaksı çıkıntılarında düzleşme ve silinme belirgindir (10). Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), glomerüllerin sadece bir kısmının (fokal) etkilenmesi ve bu glomerül yumağının bir bölümünde (segmental) skleroz gelişmesi ile karakterize histopatolojik bir tanımlamadır. Aslında FSGS spesifik bir hastalığı tanımlamaz, bunun yerine çok çeşitli klinik belirtilere yol açabilecek çeşitli etiyolojileri olan bir lezyonu tanımlar (11). NS'lu çocukların böbrek biopsilerinde histopatolojik bulgu olarak daha az oranda membranöz nefropati, yaygın mezangial skleroz, sınıf 5 lupus nefriti, immünoglobulin A (IgA) nefropatisi, Henoch-Schönlein purpura nefriti, membranoproliferatif glomerülonefrit veya mezanjijyal proliferatif glomerülonefrit saptanabilir (12).

Kortikosteroid tedavisine verilen cevap, böbrek sağ kalımında önemli bir gösterge olduğu için uzun süre kullanılan bir ölçektir. Nefrotik sendromlu çocukların %85'inden fazlası kortikosteroidlere cevap verse de, yaklaşık %10-15'i yanıtız kalır veya daha sonra steroide dirençli hale gelir. Steroide dirençli nefrotik sendrom (SRNS), kötü böbrek prognozu ile ilişkilendirilmiştir ve hastaların %36-50'si 10 yıl içinde son dönem böbrek hastalığına ilerlemektedir (13). Kortikosteroid tedavisine yanıt olarak remisyonun sağlanması, ödemin çözülmesiyle birlikte art arda 3 gün boyunca idrar proteininin 4 mg/m<sup>2</sup>/saat'in altına olması veya idrar ölçüm çubuğunda protein '0' ile eser arasında olması gerekir.

NS'nin klinik alt sınıflandırması için kullanılan terimler aşağıdaki gibidir;

**Rölaps:** Daha önce remisyonunda olan hastanın sıklıkla ödemin tekrarlaması ile birlikte idrarda üç gün arka arkaya +3 den fazla protein saptanması veya şiddetli proteinürinin (40 mg/m<sup>2</sup>/saat'ten fazla) yada spot idrar protein/kreatinin oranının 2'nin üzerinde olmasının tekrarlaması olarak tanımlanır (14).

**Steroide duyarlı (sensitive) NS (SSNS):** Tek başına kortikosteroid tedavisi ile tam remisyon elde edilmesi olarak tanımlanır. SSNS, histopatolojik inceleme-sinde MDH'ı düşündürür. Steroide duyarlı çocuklardan altı yaşına kadar olanlar %93.7'si ve 7-16 yaş arasındakilerin %85.7'si böbrek biyopsisinde bu lezyonu göstermektedir. MDH'lı çocuklarda genellikle uzun vadeli çok iyi böbrek sağ kalımı görülmektedir (15).

**Steroide bağımlı (dependet)NS (SDNS):** Steroidlere başlangıçta yanıt veren ve proteinürisi kaybolan bazı çocuklar, steroid alırken veya tedavinin kesilmesinden sonraki 2 hafta içinde rölaps olması olarak tanımlanır (16).

**Sık tekrarlayan (frequently relapsing) NS (FRNS):** Başlangıçta remisyona girmiş olan hastanın ilk 6 aylık izlemde en az 2 relaps yada herhangi bir 12 aylık izlemde dörtten fazla relaps olması sık relaps olarak tanımlanmaktadır. Uzun süreli kortikosteroid tedavisinden dolayı ciddi komplikasyonlara sahip olabileceğinden, diğer immünsüpresif ajanlarla tedavi gerekebilmektedir (17).

**Steroide dirençli (resistant) NS (SRNS):** Tedavide 4 ila 8 hafta düzenli ve günlük 60 mg/m<sup>2</sup>/gün kortikosteroid ve/veya 3 pulse metil prednizolan kullanılmasına rağmen remisyon elde edilememesi olarak tanımlanır (18,19). SRNS'li çocukların yaklaşık %75'inde böbrek biyopsilerinde FSGS lezyonları vardır. Steroid tedavisi ile remisyon sağlanamaması kötü bir prognostik işarettir ve siklosporin, mikofenolat mefotil, rituksimab ve renin anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü gibi alternatif tedaviler kullanılabilir. FSGS'li çocuklarda tam remisyon sağlanamaması sonucu, 3 yıllık takiplerinde yaklaşık hastaların yarısında kronik böbrek hastalığı oluşmaktadır.

## **EPİDEMİYOLOJİ**

NS prevalansının 100.000 çocukta yaklaşık 16 vaka olduğu tahmin edilmektedir (21). Yıllık insidansı ise dünya genelinde 100.000 çocukta 2 ila 7 yeni vaka arasındadır. Çocuklarda yıllık insidans, Batı Avrupa'da yılda 100.000'de 1.2 ile 3.5 arasında (22), Japonya'da yılda 100.000'de 6.5 olarak değişmektedir (23). Küçük çocuklarda, erkek kız oranı 2:1 iken, ergenlerde ve yetişkinlerde her iki cinsiyette görülme oranı eşitlenmektedir.

NS'un ortalama başlangıç yaşı 2-7 yaş ve pik yaşı 2 dir. Vakaların yaklaşık %60-70'i 6 yaşından önce tanı alır. NS'un ilk ortaya çıkış yaşı da, histopatolojik özelliklerin ve steroid yanıtının önemli bir göstergesidir. Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu'nun raporlarında, 6 yaşından küçük NS ile başvuran çocukların %87'sinde MDH teşhisi konulduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada,

MDH çocuklarda medyan tanı yaşı 3, FSGS için 6 yaş ve MPGN için 10 yaş olarak belirtilmiştir (14).

## **PATOGENEZ**

NS'da esas fizyopatolojik mekanizma glomerül filtrasyon bariyerinde ortaya çıkan protein geçirgenliğinde artıştır. Glomerül filtrasyon bariyeri, kapiller endotel, glomerüler bazal membran ve podositlerden oluşur. Glomerül filtrasyon bariyerini etkileyerek yapısal bütünlüğünü bozan doğumsal veya edinsel pek çok etken proteinüriye yol açabilir.

### **Podositler ve filtrasyon bariyeri**

Podositler ileri derecede diferensiyasyon hücreleridir ve glomerül filtrasyon bariyerinde çok önemli rol oynarlar. Podositlerin hücre gövdeleri ve düzenli bir biçimde bazal membran üzerine oturan ayaklı çıkıntıları mevcuttur. Ayaklı çıkıntılar slit diyaframlar ile birbirine bağlanır. Podosit yapısında bulunan çeşitli proteinler [aktin iskeleti proteinleri (ACTN4 ve INF2)], nükleer proteinler (WT1), mitokondriyal proteinler (COQ2), slit diyafram proteinleri nefrin ve podosin (NPHS1 ve NPHS2) ile adezyon ve glomerüler bazal membran proteinlerini [tip IV kolajen (COL4A3, COL4A4, COL4A5) ve laminini (LAMB2)] kodlayan genlerdeki mutasyonlar, podosit yapısını bozarak protein geçirgenliği artışı ve nefrotik sendroma yol açar (10).

Minimal değişiklik hastalığında da, elektron mikroskopi incelemesinde podosit ayaklı çıkıntılarının düzeninin bozulduğu ve birbirleri ile kaynaştıkları görülür. Ancak bu hastalarda podositlerdeki yapısal bozukluğa yol açan patogenez tam olarak anlaşılamamıştır.

### **İmmün mekanizmalar**

İlk defa 1974 yılında, Shalhoub ve arkadaşları, NS'daki anormal T hücresi monoklonal proliferasyonunun GBM için toksik olan bir lenfokin üretebileceğini öne sürmüşlerdir. Patogenezde hücre aracılı bağışıklığın merkezi rolü MDH da, birkaç çalışmada gösterilmiştir.

- 1) NS'un hücre aracılı immünoşüpresyona yol açan kızamık hastalığı sonrasında remisyona girdiğini
- 2) Hodgkin hastalığına eşlik edebildiğini
- 3) Hücre aracılı immüniteyi baskılayan ilaçlarla tedavi edilebildiğini
- 4) Diğer glomerüler hastalıklardan farklı olarak MDH'da biyopside immün depolanma olmadığını gözlemleyerek, bu hastalığın patogenezinde T hücre fonk-

siyonlarındaki bozukluğun rol oynadığını öne sürülmüştür (24). Daha sonra yapılan çeşitli araştırmalarda MDH'nin aktif döneminde T hücre alt grupları arasında dengesizlik olduğu gösterilmiştir (25).

Son yıllarda, B hücrelerini baskılayan anti-CD20 monoklonal antikoru rituksimab'ın çeşitli tipte NS'lerin tedavisinde yararlı olduğu görülmüştür. Bu gözlem hastalığın patogenezinde B hücrelerinin de rolü olduğunu düşündürmüştür. Öte yandan in vitro koşullarda rituksimab'ın podositlerde sphingomyelin phosphodiesterase acid-like 3B (SMPDL3b)' ye direkt olarak bağlandığı ve antiproteinürik etkisinin B hücre etkisinden bağımsız olabileceği öne sürülmüştür (26). Ayrıca, rituksimab veya humanize anti-CD20 monoklonal antikoru ofatumumab ile B hücrelerinin hedef alınması, T hücre aktivasyonu ile ilişkili kostimülatör yolları etkileyebilmektedir (27).

### **Dolaşan faktörler**

Klinik ve deneysel gözlemler dolaşan permeabilite faktörlerinin NS patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmüştür. Özellikle FSGS'li hastaların serumlarının deney hayvanlarında proteinüriye yol açması, hastalarda transplantasyon sonrası saatler içinde ağır proteinürinin ortaya çıkması, plazma değişiminin tedavide etkili olması sistemik dolaşımında bulunan bazı faktörlere dikkati çekmiştir.

Deneysel araştırmalarda, bir plazma proteini olan hemopeksin'in podosit sialoglikoproteinlerine ayaksı çıkıntılarının kaybına ve proteinüriye yol açtığı bildirilmiştir (28). Podositlerden salınan angiopoietin-like 4 (ANGPTL-4)'ün de proteinüri ve hiperlipidemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Cardiotrophin-like cytokine1 (CLC-1) glomerüllerde nefrin ekspresyonunu azaltmakta ve glomerüler permeabiliteyi artırmaktadır. Podositlerden salınan angiopoietin-like 4 (ANGPTL-4)'ün de proteinüri ve hiperlipidemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29). Cardiotrophin-like cytokine1 (CLC-1) glomerüllerde nefrin ekspresyonunu azaltmakta ve glomerüler permeabiliteyi artırmaktadır (30).

Son yıllarda çalışmaların gündeminde, urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) olmuştur. Bu faktör hastaların serumundan izole edilmiş ve podosit iskeletini bozduğu düşünülmüştür (31). Başlangıçta, FSGS'li hastalarda, hastalığın aktif döneminde yüksek suPAR serum düzeylerinin saptandığı bildirilmiş, ancak daha sonra yapılan araştırmalarda düzeylerin, FSGS tanısından ve proteinüri miktarından bağımsız olarak, böbrek fonksiyon bozukluğu derecesi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (32,33).

## **KLİNİK BELİRTİLER**

NS'lu hastaların ilk başvuru nedeni tüm vucutta olan yaygın ödemdir. Sıklıkla alerjinin bir belirtisi sanılarak yanlış teşhis edilir. Genellikle önce periorbital ödem, sonrasında alt ekstremitelerde ve labial veya skrotal ödem dikkati çeker. Asit, plevral ve perikardiyal sıvı birikimi ile anazarka tarzı ödem gelişmiş olabilir. Anazarkalı hastalarda solunum sıkıntısı ve hipoperfüzyon veya tromboza ikincil karın ağrısı ortaya çıkabilir. Ödem yerçekimine bağlıdır ve bu nedenle gün içinde periorbital ödem azalırken alt ekstremitte ödemi artar.

Klinik tabloya sepsis, pnömoni, peritonit gibi enfeksiyonlar eşlik edebilir. Hastalar genellikle oligüriktir. NS'un ortaya çıkışının öncesinde çoğu defa bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttur. Glomerülonefritlerle ilişkili NS tablosunda hipertansiyon saptanabilir. MDH' da kan basıncı çoğunlukla normal sınırlardadır (34).

## **LABORATUVAR BULGULARI**

Rutin idrar incelemesinde +3 veya +4 pozitif proteinüri vardır. MDH' da, hastaların %20 sinde geçici mikroskobik hematüri saptanabilir. Diğer nedenlere (özellikle FSGS, primer ve sekonder glomerülonefritler) bağlı nefrotik sendromlarda makroskobik veya mikroskobik hematüri sıktır. Proteinürinin kantitatif ölçülmesinde nefrotik düzeyde proteinüri saptanır. Kan biyokimyasında en önemli bulgu hipoalbuminemi'dir. Serum albumin düzeyinin 3g/dL (bazı kaynaklara göre 2.5g/dL) altındadır. Hipoalbuminemi nedeniyle total vücut kalsiyumu düşük olmasına karşın iyonize kalsiyum normal seviyededir. Neredeyse tüm hastalarda hiperlipidemi mevcuttur. Akut böbrek hasarı olmadığı durumlarda serum kreatinini normal bulunur (35).

NS'lu hastalar için önerilen laboratuvar testleri ve diğer tetkikler aşağıda sıralanmıştır (35);

### **Birinci basamak araştırmalar**

1. Rutin idrar incelemesi
2. Kantitatif proteinüri tayini
3. İdrarda protein/ kreatinin oranı
4. Saatlik idrarda protein ölçülmesi
5. Kan sayımı
6. Böbrek fonksiyonları (kanda üre ve kreatinin)
7. Serum elektrolitleri

8. Serumda total protein, albümin, immüoglobulinler
9. Kan lipid profili
10. Serum kompleman 3 ve 4 düzeyleri
- 11 Tüberkülin deri testi (TDT)
12. Akciğer grafisi

### **Gerekli hallerde yapılacak ek incelemeler**

Sistemik/otoimmün hastalıklar için:

1. Antinükleer antikorlar (ANA)
2. Anti-çift sarmallı DNA antikorları (Anti-ds DNA)
3. Anti-nötrofil sitoplasmik antikorlar (ANCA)
4. Enfeksiyon hastalıkları araştırılması
5. B ve C hepatiti
6. İnsan İmmün Yetmezlik virüsü (HIV)

Genetik testler yapılması uygun hasta grupları şunlardır;

1. Doğumsal ve infantil nefrotik sendrom
2. Ailede nefrotik sendrom
3. Sendromik hastalar
4. Steroide dirençli hastalar

### **TANI**

Masif proteinüri, ödem, hipoalbüminemi ve hiperlipidemi bulgularıyla gelen hastada NS tanısı konularak, yukarıdaki ilk basamak incelemeler yapıldıktan sonra, tanı yaşının 1-12 yaş aralığında, böbrek fonksiyon testleri normal, hipertansiyon ve persistan hematürisi olmayan, kompleman düzeyleri normal olan hastalar MDH olarak kabul edilerek hemen steroid tedavine başlanır (36).

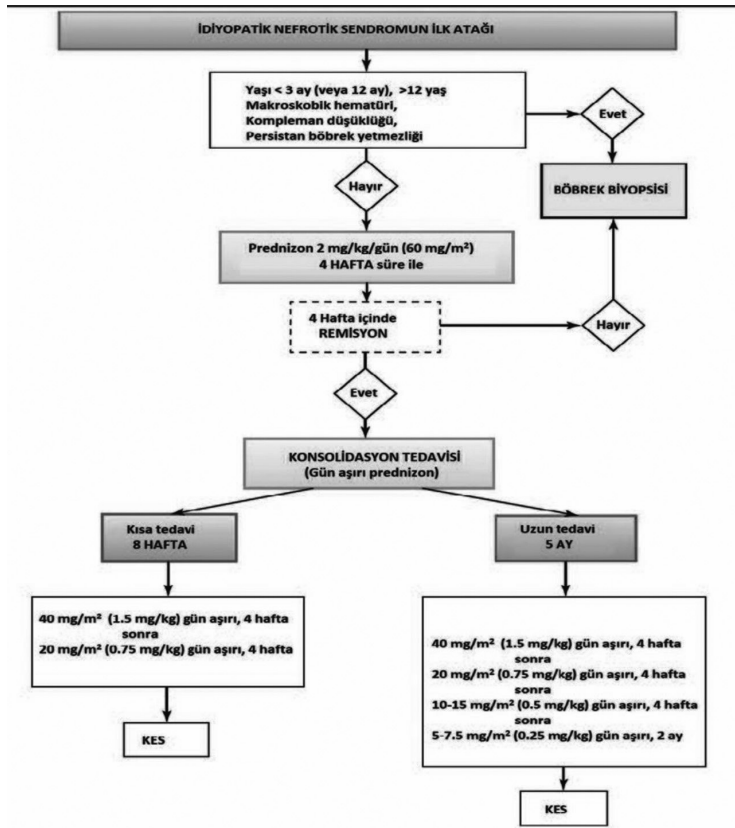
### **Böbrek Biyopsi endikasyonları:**

1. 1 yaşından küçük, 12 yaşından büyük hastalar
2. Eşlik eden nefritik (makroskopik hematüri, hipertansiyon, böbrek yetmezliği) bulgular
3. C3, C4 düşüklüğü
4. Steroide dirençli hastalar
5. Sistemik hastalık bulgularına sekonder NS

## TEDAVİ

### SSNS İlk atak tedavisi:

SSNS da ilk atak tedavisinde oral kortikosteroidler (prednizon veya prednizolon) günlük olarak  $60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$  veya  $2 \text{ mg/kg/gün}$  olarak maksimum günlük doz  $60 \text{ mg}$  olacak şekilde başlanarak 4 hafta kullanılır (37). 4-6 haftalık tedavi sonrasında remisyon sağlanmış ise günaşırı  $40 \text{ mg/m}^2$  veya  $1,5 \text{ mg/kg}$  (maksimum  $40 \text{ mg/gün}$ ) günaşırı steroid devam edilerek 2-5 ayda azaltılarak kesilmelidir (37). NS ilk atak tanı ve tedavi algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir (38).



ŞEKİL 1: İdiyopatik nefrotik sendrom ilk atak tedavi algoritması (38).

### SSNS Rölaps Tedavisi:

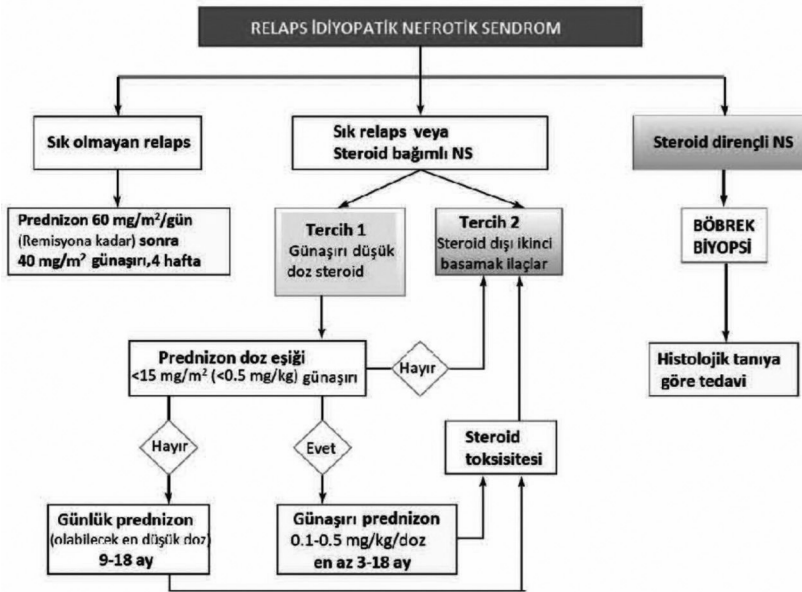
SSNS çocukların %80 inden fazlasında ilk ataktan sonra bir veya daha fazla sayıda rölaps görülmektedir. Bu hastaların yarısı da sık relaps ve steroid bağımlı gruba girmektedir.



Sık olmayan SSNS relapslarının tedavisinde, en az 3 gün tam remisyona sağlanan kadar  $60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$  günlük tek doz steroid ile tedavi yapılmalıdır. Sonrasında gün aşırı  $40 \text{ mg/m}^2$  tek doz 4 hafta steroid devam edilmelidir (37,38).

Sık relaps ve SDNS tedavisinde yine en az 3 gün tam remisyona sağlanan kadar günlük  $60 \text{ mg}$  maksimum doz steroid verilmesi ve sonrasında 3 ay süresince gün aşırı steroid tedavisinin remisyona sürdürmek için herhangi bir yan etki gelişmedikçe en düşük dozda ( $15 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ ) verilmesi gerekmektedir (37,38). Şekil 2'de tedavi algoritması verilmiştir (38).

Üst solunum yolu enfeksiyonları NS ataklarını tetiklediği bir çok çalışmada gösterilmiş ve hastaların takiplerine bu oranın %70'e kadar çıktığı görülmüştür (39). Steroide bağımlı SDNS'lu çocuklarda enfeksiyon sırasında uygulanan 3-5 günlük prednizon tedavisi ile relapsların büyük ölçüde önlendiği görülmüştür (40).



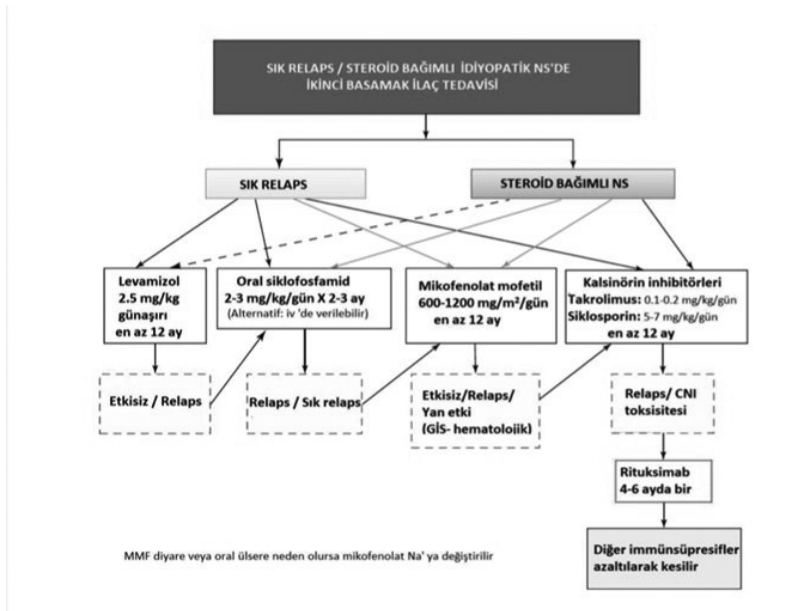
ŞEKİL 2: İdiyopatik nefrotik sendromda relaps tedavisi (38).

### Sık relaps ve steroid bağımlı nefrotik sendrom tedavisinde steroidden koruyucu ajanlar:

Steroid bağımlı SDNS'da uzun süreli steroid tedavisinin hipertansiyon, katarakt, glom, akne, obezite ve davranış bozuklukları gibi yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Özellikle uzun süreli günlük steroid tedavisi ile büyüme gelişme

olumsuz yönde etkilemekte, bu nedenle güneşarı tedavi ile büyüme eğrisi korunabildiğinden tercih edilmektedir (41). Ancak sık relaps olan ve steroide bağımlı hastalarda remisyonu sürdürmek için gereken doz çok yüksek olduğunda büyüme geriliği sorun olabilmektedir.

Kümülatif steroid dozunu azaltarak bu hastaları steroid yan etkilerinden korumak amacıyla kortikosteroidden koruyucu ajanların başlanması önerilmektedir. Bu grupta alkilleyici ajanlar (siklofosamid, klorambusil), levamizol, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus), mikofenolat mofetil ve rituksimab tedavileri yer almaktadır (38). Şekil 3'de tedavi algoritması verilmiştir (38).



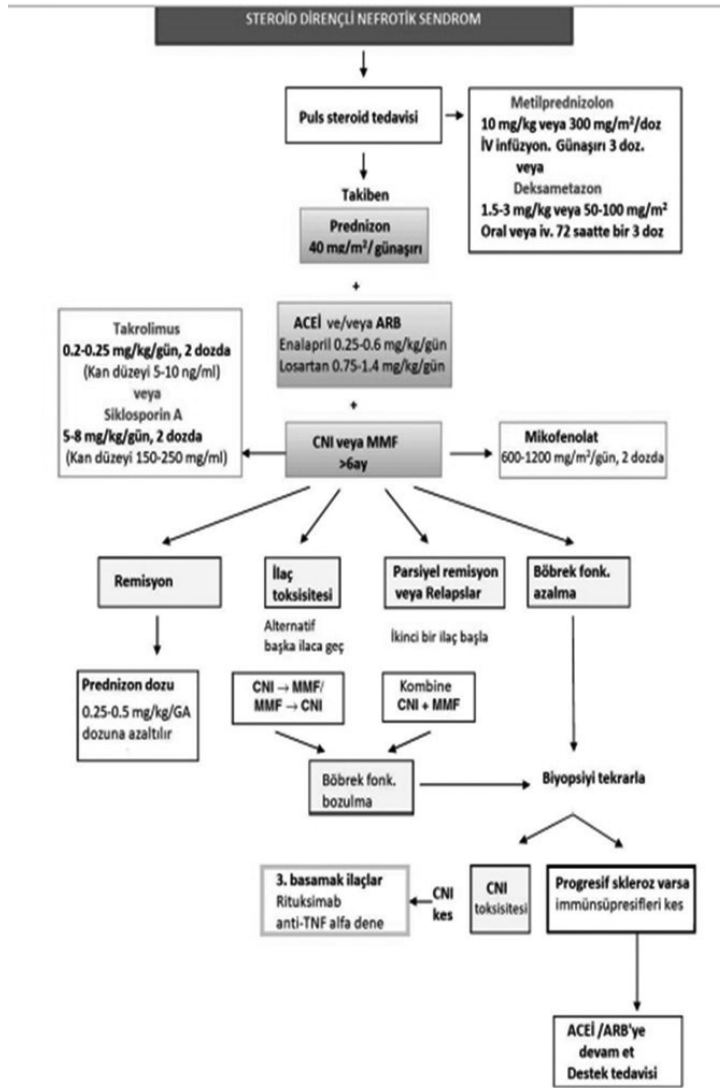
ŞEKİL 3: Sık relaps veya steroide bağımlı nefrotik sendromda tedavi algoritması (38).

### Steroide dirençli nefrotik sendrom tedavisi:

NS'un %10-20'sini SRNS oluşturmaktadır. SRNS için literatürde farklı tanımlamalar mevcuttur. Bazı kaynaklarda SRNS 4-6 hafta 60 mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda steroidi takiben 3 gün 1000 mg/m<sup>2</sup>/gün intravenöz metil prednizolon pulse tedavisine rağmen remisyon sağlanamaması olarak tanımlanmaktadır (42). Özellikle SRNS hastalarının %20-40'ı 10 yıl içinde son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerlemektedir (43).

Steroide dirençli nefrotik sendrom heterojen bir hastalık grubudur. İmmün aracılıklı SRNS'de kalsinörin inhibitörleri (KNİ) ile birlikte düşük doz steroid kullanılması temel tedavi stratejisidir. Hastanın yanıtına göre intravenöz pulse

metil prednizolon (PMP) tedavisi de düşük doz oral steroid kullanımına olanak sağlayacaktır. KNI seçiminde takrolimus (TAK) daha az nefrotoksisite potansiyeli nedeni ile tercih edilebilir. Bu tedavilere yanıt alınamayan hastalarda rituksimab (RTX) alternatif bir tedavi seçeneğidir. Özellikle hastalık tanısından sonraki erken dönemde verilmesinin daha yararlı olabileceğine yönelik kanıtlar vardır. İmmünoşüpresif ilaçtan bağımsız olarak RAS inhibitörleri tedaviye eklenmelidir (42,44). Şekil 4'de SRNS tedavi seçenekleri gösterilmiştir.



ŞEKİL 4: Steroide dirençli nefrotik sendrom tedavi algoritması (38).

## KAYNAKLAR

1. Kher KK, Greenbaum LA, Schnaper HW. *Clinical pediatric nephrology*. Third Edition New York: CRC Press Taylor&Francis Group; 2016.
2. Cameron JS. Five hundred years of the nephrotic syndrome: 1484–1984. *Ulster Med J*. 1985;54 (Suppl):S5–19. doi: 10.1201/978131538231
3. Cameron JS, Glasscock RJ. *The Nephrotic Syndrome*. New York: Dekker; 1988.
4. Arneil GC, Lam CN. Long-term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis. *Lancet*. 1966;2:819–21.
5. Zheng Y, Hou L, Wang XL, Zhao CG, Du Y. A review of nephrotic syndrome and atopic diseases in children. *Transl Androl Urol*. 2021;10(1):475-482. doi:10.21037/tau-20-665
6. P Tarshish, J N Tobin, J Bernstein and C M Edelmann. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *JASN* May 1997, 8 (5) 769-776; doi:10.1681/ASN.V85769
7. Sibley M, Roshan A, Alshami A, Catapang M, Jöbbsis JJ, Kwok T, Polderman N, Sibley J, Mattsell DG, Mammen C., Pediatric Nephrology Clinical Pathway Development Team. Induction prednisone dosing for childhood nephrotic syndrome: how low should we go? *Pediatr Nephrol*. 2018 Sep;33(9):1539-1545.
8. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:2121–8.
9. Jae Il Shin, Andreas Kronbichler, Jun Oh, Björn Meijers, “Nephrotic Syndrome: Genetics, Mechanism, and Therapies”, *BioMed Research International*, vol. 2018, Article ID 6215946, 2 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6215946>
10. Bertelli R, Bonanni A, Caridi G, Canepa A, Ghiggeri GM. Molecular and Cellular Mechanisms for Proteinuria in Minimal Change Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:170. Published 2018 Jun 11. doi:10.3389/fmed.2018.00170
11. Podestà MA, Ponticelli C. Autoimmunity in Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Long-Standing Yet Elusive Association. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:604961. Published 2020 Nov 20. doi:10.3389/fmed.2020.604961
12. Niaudet P, Gagnadoux MF, Broyer M. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1998;28:43–61
13. Lee JM, Kronbichler A, Shin JI, Oh J. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(4):747-761. doi:10.1007/s00467-020-04476-9
14. The primary nephrotic syndrome in children: Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr*. 1981;98:561–4
15. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. Steroide dirençli nefrotik sendromlu çocukların tanı ve tedavisi için IPNA klinik uygulama önerileri. *Pediatr Nefrol* . 2020;35(8):1529-1561. doi:10.1007/s00467-020-04519-1
16. Karp AM, Gbadegesin RA. Genetics of childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(9):1481-1488. doi:10.1007/s00467-016-3456-8
17. Kallash M, Smoyer WE, Mahan JD. Rituximab Use in the Management of Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr*. 2019;7:178. Published 2019 May 10. doi:10.3389/fped.2019.00178
18. McBryde KD, Kershaw DB, Smoyer WE. Pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2001;31:280–307
19. KDIGO (2012). Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Vol. 2. *International Society of Nephrology*. Available online at: <http://www.kidney-international.org> (accessed April 1, 2019)
20. Gipson DS, Chin H, Presler TP, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:344–9
21. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003;362:629

22. Franke I, Aydin M, Kurylowicz L, Lopez CEL, Ganschow R, Lentze MJ, Born M. Clinical course & management of childhood nephrotic syndrome in Germany: a large epidemiological ESPED study. *BMC Nephrol.* 2019;20:45.
23. Kikunaga K, Ishikura K, Terano C, Sato M, Komaki F, Hamasaki Y, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Ando T, Ito S, Honda M, Japanese Pediatric Survey Holding Information of Nephrotic syndrome (JP-SHINE) study of the Japanese Study Group of Renal Disease in Children High incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study) *Clin Exp Nephrol.* 2017;21:651–657.
24. Shalhoub Rj: Pathogenesis of lipoid nephrosis: A disorder of T-cell function. *Lancet.* 1974; 2(7880):556-60.
25. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal change disease. *Clin j Am Soc Nephrol.* 2017;12(2):332-45
26. Nephrol. 2017;12(2):332-45. 11. Fornoni A, Sageshima j, Wei C, MerscherGomez S, Aguilon-Prada R, jauregui AN, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med.* 2011;3(85):85ra46.
27. Basu B. Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *N Eng J Med.* 2014;370 (13):1268-70.
28. Lennon R, Singh A, Welsh GI, Coward Rj, Satchell S, Ni L, et al. Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(11):2140-9.
29. Clement LC, Avila-Casado C, Macé C, Soria E, Bakker WW, Kersten S, et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med.* 2011;17(1):117-22.
30. McCarthy ET, Sharma M, Savin Vj. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin j Am Soc Nephrol.* 2010;5 (11):2115-21.
31. 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
32. Sinha A, Bajpai j, Saini S, Bhatia D, Gupta A, Puraswani M, et al. Serum-soluble urokinase receptor levels do not distinguish focal segmental glomerulosclerosis from other causes of nephrotic syndrome in children. *Kidney Int.* 2014;85(3):649-58.
33. Maas Rj, Wetzels jF, Deegens jK. Serum suPAR concentrations in patients with focal segmental glomerulosclerosis with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2014;85(3):711
34. 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.
35. Wang C, Greenbaum LA. Nephrotic syndrome. *Pediatr Clin N Am.* 2019;66(1):73-
36. Niaudet P. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of nephrotic syndrome in children. In Kim MS (ed.) *UpToDate* 2019
37. Lombel RM, Gipson D, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome– new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(3):415-26.
38. Yel S. *Glomerüler Hastalıklar.* Düşünsel R, Baştuğ F (Ed). Çocuk Nefroloji El Kitabı. Kayseri; 2018.p. 84-7.
39. MacDonald NE, Wolfish N, McLaine P, Phipps P, Rossier E. Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1986;108 (3):378-82.
40. Gulati A, Sinha A, Sreenivas v, Math A, Hari P, Bagga A. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin j Am Soc Nephrol.* 2011;6 (1):63-69.
41. Donatti TL, Koch vH, Fujimura MD, okay Y. Growth in steroid-responsive nephrotic syndrome: a study of 85 pediatric patients. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(8):789-95.
42. Tullus K, Webb H, Bagga A. management of steroid resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(12):880-90.

*Güncel Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları IV*

43. ISKDC. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significances of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int.* 1981;20(6):765-71
44. maba A, Hamasaki Y, ıshikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(3):425-34