

Steroide yanıtı nefrotik sendromlu çocuklarda tedavi yaklaşımları

Treatment approaches in children with steroid sensitive nephrotic syndrome

Süleyman Kalman

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 09.05.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 04.06.2011

ÖZET

Çocukluk çağı nefrotik sendromu kronik bir glomerül hastalığıdır. Eğer tedavi edilmezse, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar, tromboembolizm, lipid anormallikleri ve malnutrisyon gibi komplikasyonları vardır. Tedavinin amacı proteinüriyi ve ödemi ciddi yan etkiler ortaya çıkmadan düzeltmektir. İdiopatik nefrotik sendromun (İNS) %90'dan fazlası steroid tedavisine yanıt verir. Bununla birlikte, önemli sayıda hasta sık relaps gösterir ve steroide bağımlı hale gelir. Sık relapsların ortaya çıkışı remisyon sağlayıcı ve steroid toksisitesini azaltıcı yeni tedavi stratejilerini gerektirir. Steroid yan etkilerinden koruyucu tedavi rejimleri olarak alkileyici ajanlar (siklofosfamid ve klorombusil), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin A), immunomodulator ajanlar (levamisol) önerilmiştir. Yakın zamanlarda, mikofenolat mofetil (MMF), tacrolimus, anti-CD20 antikoru olan rituximab steroid bağımlı nefrotik sendromda (SBNS) az sayıda kontrolsüz çalışma ile yeni tedavi seçenekleri olarak ortaya çıkmıştır. Bu nedenle nefrotik sendromlu çocuklarda bu ilaç tedavilerinin, kullanılmadan önce yarar ve risklerinin çok iyi değerlendirilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, steroide yanıtı nefrotik sendrom, tedavi.

GİRİŞ

Nefrotik sendrom ödem, hipoalbuminemi, proteinüri, hiperlipidemi ile karakterize çocukluk çağının sık görülen kronik hastalıklarındandır. Primer (idiopatik) nefrotik sendromun (İNS), histopatolojisi ışık mikroskopisinde minimal değişiklikler ve elektron mikroskopisinde epiteliyal hücrelerin ayaksız çıkın-

ABSTRACT

Pediatric nephrotic syndrome (NS) is a chronic glomerular disorder, and if untreated, is associated with increased risk of life-threatening infectious, thromboembolism, lipid abnormalities, and malnutrition. The aim of the management of NS in children is to induce and maintain complete remission with resolution of proteinuria and edema without encountering serious adverse effects of therapy. Over 90% of cases in children with idiopathic NS and a majority of them will respond to steroid therapy. However, a substantial number of patients relapse frequently and become steroid dependent. The occurrence of frequent relapses necessitates clear therapeutic strategies in order to maintain sustained remission and minimize steroid toxicity. Numerous therapeutic regimens have been proposed utilizing steroid sparing agents such as alkylating agents, principally, cyclophosphamide and chlorambucil, calcineurin inhibitors namely cyclosporin A and an immunomodulatory drug, levamisole, with variable success and associated side-effects. Recently, mycophenolate mofetil (MMF), tacrolimus, the anti-CD20 antibody, rituximab, have emerged as new therapeutic options for the management of steroid dependent NS in a few uncontrolled clinical trials. It is therefore important that the benefits and risks of these agents are weighed before considering their use in the treatment of patients with NS.

Key words: Childhood, steroid sensitive nephrotic syndrome, treatment.

tılarında füzyon ile birlikte. Böbrek biyopsisi, steroid tedavisine yanıt veren çocuk hastalarda genellikle gerekmediğinden minimal değişiklik hastalığı (MDH) ile steroide duyarlı nefrotik sendrom (SSNS) eşanlamlı olarak kullanılabilir.^{1,2}

Steroid tedavisine yanıtı göre, 2 tip INS tanımlanmıştır:

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Süleyman Kalman

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Nefrolojisi B.D., Ankara, Türkiye Eposta: suleymankalman@yahoo.com
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved



1. Steroide yanıtı (duyarlı) nefrotik sendrom (SYNS)
2. Steroide dirençli nefrotik sendrom (SDNS)

Epidemioloji

İdiopatik nefrotik sendromun sıklığı yaş, ırk ve coğrafyaya göre değişmektedir. ABD’de 16 yaş altındaki çocuklarda insidensi 2-2.7/100.000/yıldır. Kümülatif prevalans ise 100.000’de 16’dır. Erkek kız oranı yaklaşık 2/1’dir. İngiltere’deki Asyalı çocuklarda 6 kat daha fazla görülür. Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu (ISKDC)’na göre MDH’lığı INS’lı çocuklar arasında yaklaşık %76’dır.^{3,4}

Etiyoloji

Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, INS’in birlikte olduğu bazı durumlar vardır. Bunlar Tablo 1.’de gösterilmiştir.

Tablo 1. INS’in birlikte olduğu durumlar ¹

1. Allerji (polenler, mantarlar, inek sütü)
2. Bazı ilaçların kullanımı (nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, ampisilin, altın, lityum, civa v.d.)
3. Malign hastalıklar (lenfomalar, kolon kanseri, bronkojenik karsinom)
4. Diğer nedenler (viral hastalıklar, myastenia gravis, Kimura hastalığı)
5. Aşı uygulamaları sonrası

Ancak bunların gerçek nedenler olup olmadığı bilinmemektedir. Bu faktörlerin basit koincidans mı, presipite edici faktörler mi olduğu kesin değildir. Ayrıca etiyojideki genetik etkenlerin yerini belirleme açısından, NS ile doku uygunluk antijenleri (HLA) arasında ilişki olup olmadığı da araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, HLA-DR7’de insidens 3-4 kat artmış olarak bulunurken, HLA-DR7 ve DQ2’nin b zincirlerinin hastalığa eğilime katkısı olduğu, HLA-B12 ile atopi olmasının İNS oluşma riskini yaklaşık 13 kat arttırdığı iddia edilmiştir.⁵ Nefrotik sendromun steroide dirençli tiplerinde, genetik bulgular, özellikle podosit slit diyaframındaki özgün mutasyonlar nedeniyle SYNS’lu olgularda da genetik araştırmalar yapılmıştır. Ancak, bazı ailevi olgular dışında sorumlu bir gen bulunamamıştır. Keza, WT-1 mutasyonu, SDNS’lularda saptanırken, SYNS’lularda gösterilememiş, angiotensin dönüş-

türücü enzim (ACE) gen polimorfizmleri, steroide dirençli olgularda kontrol grubundan farklı bulunurken, SYNS’lular arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.^{6,7}

Patogenez

İdiopatik nefrotik sendromun T-lenfosit fonksiyon bozukluğuna sekonder olduğu 1974’te Shalhoub tarafından öne sürülmüştür.⁸ Bu tür lenfositlerce üretilen lenfokinler glomerüler filtrasyon bariyerinin proteinlere geçirgenliğini arttırmaktadır. Bu veriler ve hücrel immunitiyi deprese eden kızamık ve sıtma sonrası remisyon görülmesi, Hodgkin lenfoma ve diğer lenfoproliferatif hastalıklarla birlikte ve relapslarda T hücre subsetlerinde değişiklik olması steroid ve sitotoksik tedavi uygulanmasının da temel dayanağını oluşturur. INS’de, hücrel immunitiyi gibi humoral immunitide de sorunlar vardır ve immunglobulin G düzeyleri düşüktür. Immunglobulin düzeylerindeki değişiklikler immunglobulin sentezi üzerinde bozulmuş T-lenfosit regülasyonundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.⁹

Steroide yanıtı nefrotik sendromda tedavi

I. Semptomatik tedavi

1. Diyet: Tuz kısıtlaması önerilir. Ayrıca protein alımı günlük gereksinimin %130-140’ı kadar artırılabilir. Doymuş yağ asitleri diyetle azaltılırken, nişasta gibi karbohidratlar tercih edilir.

2. Hipovoleminin düzeltilmesi: Bu amaçla, 20 ml/kg plazma ya da %20’lik albumin (1 g/kg) vital fonksiyonlar yakından izlenerek uygulanabilir.

3. Diüretik uygulanması: Ciddi ödemde, hipovolemi düzeltildikten sonra uygulanması tercih edilir. Furosemid 1-2 mg/kg dozunda uygulanabilir.

4. Tromboembolinin önlenmesi: Özellikle ciddi hipoalbuminemide bu risk vardır. Hastanın mobilize edilmesi, volüm eksikliğinin düzeltilmesi temel ilkelerdir. Düşük doz aspirin veya dipridamol verilebilir. Profilaktik warfarin kullanımını da önerenler vardır.

5. Antihipertansif ilaçlar: Dirençli hipertansiyon durumlarda angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiotensin reseptör antagonistleri (ARA)’leri kullanılabilir.

6. İnfeksiyonlar ve aşılama: Hastalara steroid tedavisi boyunca profilaktik penisilin uygulanması-



nı önerenler vardır. Pnömonokok aşısı, yanıtın iyi olmadığı bildirilse de önerilmektedir.^{1-4,10,11}

II. Steroid tedavisi

Çocukluk yaş grubunda tüm SYNS'lularda steroid tedavisi başlanır. Yaklaşık %90 hasta steroide yanıt verir. Steroid tedavisinde genellikle kullanılan ilaç, prednisolondur. ISKDC protokolüne göre, 60 mg/m²/gün bölünmüş dozlarda 4 haftalık tedavinin ardından, 40 mg/m²/gün, gün aşırı tedavi uygulanır. Alman araştırmacılar ise 40 mg/m²'lik tedavinin gün aşırı verilmesinin daha yararlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Olgular yaklaşık 10-14 günde remisyona girerler. Olguların %90'ında ise ilk 4 hafta içinde remisyona sağlanır. Burada üzerinde durulacak konu, hastanın ödemsiz vücut ağırlığının göz önünde tutularak dozun hesaplanmasıdır.^{12,13} Bununla birlikte 3 aydan kısa süren tedavilerde relaps oranları yüksek bulunmuştur. Birçok randomize kontrollü çalışmanın meta analizini yapan Conchran raporuna göre önerilen yaklaşım şunlardır:¹⁴

1. En az 3 ay prednison tedavisi alanlarda 12-24 aylık süre boyunca relaps oranları, 2 ay prednison alanlardan düşüktür.

2. Sadece 2 ay prednison tedavisi alanlarda relaps riski %60 iken, 2 aylık tam doz tedavi sonrası, 6 ay gün aşırı tedavi alanlarda relaps oranı %33'tür. 6 aylık prednison tedavisi, 3 aylık tedavi ile karşılaştırıldığında, relaps riski yan etki olmaksızın azalmaktadır.

3. Relaps riskinin azalması, hem tedavi süresinin hem de dozun artışı ile ilgilidir.

4. Günlük tedavi süresince, prednisonun tek doz uygulanması bölünmüş dozlarda uygulanması kadar etkilidir.

5. Gün aşırı tedavi intermitten tedaviden (3 ardışık gün uygulama) daha etkilidir.

Başlangıç tedavisi sonrası olguların prognozu

1. Olguların %10-20'si relaps göstermez.

2. % 30'u tedavi kesildikten birkaç ay sonra relaps gösterir.

3. %50'si sık relaps veya steroid bağımlılığı gösterir. Bu gruptaki hastalar alternatif tedaviler gerektirir.¹⁵

Prognozda, 18-24 ay süreklilik gösteren remisyonun, kesin iyileşmeyi gösterdiği düşünülmektedir.

Bununla birlikte başlangıç steroid tedavisi sonrası, olası relapsı tahmin ettirecek klinik ve laboratuvar veri yoktur. Ancak, olguların HLA grupları, intrauterin gelişme geriliği, NS'un dört yaşından önce başlaması gibi durumların olumsuz etkenler olabileceği düşünülmüştür.¹⁶

Steroide yanıtı nefrotik sendromun tedavisindeki zorlukları oluşturan steroid bağımlılığı ve sık relaps

Sık relaps: Tedaviden 6 ay sonra 2 veya daha çok relaps ya da 12 aylık dönem içinde 4 veya daha fazla relaps olması.

Steroid bağımlılığı: Steroid tedavisi süresince 2 ardışık relaps veya tedavi kesildikten sonra 14 gün içinde relaps olması durumudur.

Bu durumlarda uzun süre hastayı remisyonda tutacak en düşük dozda steroid ile tedavi önerilir. Ancak bu tedavilerin steroid toksisitesi ve yeni relapslar gibi yan etkileri vardır. Ayrıca, yüksek doz metilprednisolon kullanılmış ve bu grup hastalarda etkili olduğu ancak total steroid dozunun değişmediği ve klasik oral tedaviye oranla erken relaps görüldüğü rapor edilmiştir.¹⁻³

Steroid toksisitesi

Yan etkiler ile steroidin kümülatif dozu arasında pozitif korelasyon vardır.

I. Geri-dönüşebilir etkiler

- Obesite
- Hirsutizm
- Arteriyel hipertansiyon
- Psikolojik bozukluklar

II. Geri-dönüşümsüz etkiler

- Stria
- Katarakt
- Osteoporoz
- Büyüme gelişme geriliği

Bu durumlarda alternatif tedavi yöntemlerini kullanmak gerekir. Tablo II'de alternatif tedavi endikasyonları verilmiştir.¹⁷



Tablo 2. Alternatif tedavi endikasyonları ¹⁷

1. Relaps: 0.5 mg/kg/gün dozunun üzerinde prednison tedavisine karşın relaps görülmesi
2. Steroid yan etkilerinin görülmeye başlanması
3. Toksikite riski yüksek olan hastalar (Diabetes mellitus veya puberte dönemi gibi)
4. Hipovolemi veya trombozla birlikte ağır relaps
5. İzlem veya tedaviye hastanın uyum göstermesinde bozukluk olması
6. 1 mg/kg/günaşırı steroid tedavi altında relaps olması

III. Alternatif Tedavi Seçenekleri

Alkilleyiçi ajanlar

1. Siklofosfamid
2. Klorambusil

Siklofosfamid (CYC): Hücre DNA'sına penetre olarak etki etmektedir Siklofosfamidin, 3 mg/kg/gün 8 haftalık uygulanması ile 1 yıllık remisyon %69, 5 yıllık remisyon %44 olarak bulunmuştur. 2 mg/kg/gün (p.o) 12 hafta remisyon oranları daha yüksek bulunmuştur. Pulse-i.v. CYC 600 mg/m²/ayda bir kez olarak 6 ay uygulanması ile değişken başarı oranları bildirilmiştir. Steroid bağımlı hastalarda, sık relaps gösterenlerden daha düşük başarı oranları vardır. Akut evrede komplikasyonları şunlar olabilir: Kemik iliği baskılanması (tam kan izlemi gerektirir), hemorajik sistit, gastrointestinal yakınmalar, alopesi, enfeksiyon riskinde artış.

Uzun dönemde ise; malignite, pulmoner fibrozis, ovarian fibrozis, erkeklerde yüksek oranda sterilite olasılığı vardır. Kümülatif doz: 150-250 mg/kg olarak verilmektedir.^{18,19}

Klorambusil: Etkisi siklofosfamide benzer veya daha üstündür. Dozu: 0.2 mg/kg/gün (8-12 hafta) şeklindedir. Kümülatif doz: <1000 mg'dır. Hematolojik malignansi riski CYC den daha fazladır. Kromozomal hasar riski, terapötik ve toksik dozların birbirine yakınlığı nedeniyle kullanımı sınırlı kalmıştır.²⁰

Siklosporin-A: T-lenfositlerin IL-2 ve lenfokin üretimini inhibe eder. 3-5 mg/kg/gün-1 yıl kullanılabilir. Altı-12 ay kullandıktan sonra dozun her iki ayda bir %25 azaltılmasını önerenler de vardır. Serum konsantrasyonlarının izlemi önemlidir. Po-

tansiyel nefrotoksisiteye karşı glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçümü gerektirir. Tedavi kesildikten sonra relaps sıklıkla görülebilir. Bazı çalışmalarda, steroid bağımlı nefrotik sendromda relaps insidansını %75-90 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, birçok hastada ilacın dozunun azaltma veya kesme sırasında relapslar tanımlanmıştır. Böylelikle bu hastalar da steroid bağımlı hastalara benzemektedir, "siklosporin bağımlı" olmaktadır. Relaps oranları da genellikle tedavi öncesi dönemlere dönmektedir. Önemli yan etkileri, hipertansiyon, hiperkalemi, hipertrikoz, dişeti hipertrofisi ve hipomagnezemi-dir. Siklosporin tedavisinin kemik mineral içeriğini olumsuz etkilemediği rapor edilmiştir. Ancak, siklosporinin iki çeşit nefrotoksisite yaptığı bilinmektedir. Birincisi, doza bağılı olarak renal vasküler direncin artışı sonucu hemodinamik olarak glomerüler filtrasyon değerinin azalması, diğeri ise kronik olup, tubulointerstitiyel fibrozis ve segmental glomerüler skleroz şeklinde görülür Dolayısıyla böbrek fonksiyonlarının dikkatli izlemi gerekir.^{1,2,21}

Levamisol: İmmunostimulan, antihelmintik bir ajandır. İmmunomodulator etkinliği vardır. Mekanizması hakkında kesin bir açıklama yoktur. Steroid bağımlı hastalarda relaps riskini azalttığı rapor edilmiştir. Steroid koruyucu etkisi olduğu (2.5 mg/kg günaşırı) kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte, levamisolun faydalı etkilerinin tedavi kesildikten sonra desteklenmediği gösterilmiştir. Levamisol altı ay verilebilir. İyi tolere edilir. Yan etkileri nadiren ortaya çıkmakla birlikte, nötroopeni, agranulositöz, kusma, döküntü, vaskulit, insomniya, hiperaktivite ve nöbetler gibi nörolojik semptomlar görülebilmektedir. Bununla beraber, çok fazla kullanılmamaktadır. Birçok ülkede üretimi yoktur.²²

Mikofenolat mofetil (MMF): Mikofenolik asitin mofrolinoetil esteridir. İnozin monofosfat dehidrojenazın nonkompetitif inhibitörüdür. Böylece intrasellüler guanin nükleotid havuzu ve de novo pürin sentezi azalır. T ve B lenfositler mitojenik uyarılara karşı cevapsız kalır. Geçen on yıl içinde steroid bağımlı nefrotik sendromda yararları ile ilgili birçok yayın vardır. Bu yayınlar göstermiştir ki, MMF, çocukların %40-75'inde steroid tedavisini azaltır ya da durdurur. Bununla birlikte, tedavi kesildikten sonra relapslar hemen hemen sabit oranda bulunmuştur. MMF, siklosporin ve/veya steroide bağılı etkileri azaltarak renal fonksiyonlara



da katkı sağlar. Çalışmalar 12 ay ve daha uzunca bir süre etkinliğini ve koruyuculuğunu göstermiştir. Doz genellikle 450- 600 mg/m²/gün ikiye bölünmüş olarak verilir. Yan etkileri; gastrointestinal (karın ağrısı, diyare) ve hematolojik (anemi ve lökopeni) yan etkilerdir. Birçok yazar, MMF'i steroid duyarlı nefrotik sendromda alkilleyici ajanlardan daha çok önermektedir (steroide bağlı yan etkileri olanlarda). Yine de bu öneri yapılmadan önce randomize çalışmalar yapılması tavsiye edilir. Kullanımı sırasında sitemegalovirus enfeksiyonu artabilir.²³

Tacrolimus: Ciddi steroid duyarlı NS'da siklosporine üstünlüğü gösterilememiştir. Bir seride tedavi edilen 5 çocuktan 2 sinde insulin bağımlı diabetes mellitus gelişmiş ve takrolimus tedavisi kesildikten sonra düzelmiştir. 0.1 mg/kg/gün (hedef kan düzeyi:5-10 mg/l) olarak uygulanabilir.²⁴

Rituximab: Rituksimab CD20'ye karşı monoklonal antikordur. Özellikle lenfomalarda kullanılır. B lenfositlerini elimine etme etkisi vardır. Son zamanlarda, ciddi steroid bağımlı NS tedavisinde bir çok olgu raporu bildirilmiştir. Hastaların çoğuna 1-4 kez 375 mg/m² rituximab dozunda verilmiştir. Remisyon süresi tedavi sonrası 9-28 aya kadar uzamıştır. İlacın güvenlik ve etkinliği çok merkezli serilerde yaşları 6.3-22 arasında değişen 22 ciddi steroide bağımlı veya steroid dirençli ama siklosporin duyarlı NS'lu hastada araştırılmış, hastalar 2 veya 4 rituximab infüzyonuna tabi tutulmuşlar, bu hastaların üçünde remisyon sağlanmış, 19 hastada ise bir veya daha çok sayıdaki immunsupressif kesilebilmiş, %85' inde de relaps görülmemiştir. Bu çalışmada yan etkiler, olguların %45'inde görülürken, bunlar hafif veya geçici nitelikte, hipotansiyon (infüzyon sırasında), ateş-titrete, enfeksiyonlar olarak gözlenmiştir.^{25,26} Son dönemde hem SDNS'lu, hem de steroid bağımlı sayıca daha fazla hastada etkin ve güvenilir bir biçimde uzun süreli remisyonla yol açtığı gösterilmiştir.²⁷

Triamcinolone acetonide: Yarı ömrü uzun olan bu steroid özellikle steroide uyum sorunu olan hastalar ve anne-babalar için önerilmiştir. 1 mg/kg/ay (i.m) dozunda başlanılıp, başlangıç dozu %10-20 azaltılarak 6-8 ay devam edilebilir. Katarakt, hipertansiyon, cushingoid görünüm gibi yan etkilerin gelişmediği, ancak büyüme hızında azalma saptandığı ilaç kesildikten sonra normale dönüş olduğu gösterilmiştir.²⁸

IV. Adjuvan tedaviler

Statinler: Nefrotik sendromlu hastalarda, kolesterol, trigliserid ve lipoproteinlerin artmış hepatic sentezleri nedeniyle, lipoproteinlerin azalmış katabolizması ve azalmış LDL reseptör aktivitesi ve HDL'nin artmış üriner kaybı nedeniyle hiperlipidemi ortaya çıkar. Bu durumun glomeruloskleroza ilerlettiği düşünülmektedir. Hisroksimetil glutaril-CoA redüktaz inhibitörleri, lipid düzeylerini azaltırlar, ancak proteinüri üzerine etkileri yoktur. Ancak, statinlerin çocuk yaş grubunda özellikle 8 yaş altında kullanımı konusunda kontrollü çalışmalar yoktur.²⁹

Angiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri: İnraglomerüler kapiller basıncı, effernet arterioli dialte etmek yoluyla düşürerek etki ederler. Proteinüriyi yaklaşık %50 oranında azalttığı ve selektif hale getirdiği yolunda yayımlar olmakla birlikte nefrotik sınırdaki proteinüriyi önlemede başarılı değildirlir.³⁰

V. Yeni Tedavi seçenekleri

Basiliximab: Kalsinörin inhibitörlerinin IL-2 yolağı üzerinden etki ederek, CD4+ hücreler üzerindeki IL-2 reseptörlerini monoklonal antikorlarla bloke etmesinden hareket ederek, basiliximabın SYNS'da relapsları azaltmada uygun bir yaklaşım olabileceği öne sürülmüştür. Ancak, literatürde yalnızca bir olgu sunumu ile basiliximabın yararı gösterilirken, diğer olgu raporları SYNS'lu hastalardaki bağımlılık ve sık relapsta herhangi bir fayda gösterememiştir. Diğer biyolojik ajanlara ilişkin ise geniş seriler ve kontrollü veriler yoktur. Sadece anti-tumor nekrozis faktör (TNF)'in SYNS'da başarılı kullanımı ile ilgili bir rapor vardır.³¹

Mizoribin: MMF gibi bir inozin monofosfat dehidrogenaz inhibitörüdür. SYNS'de Japonya'da denenmiştir. Bununla birlikte, Cochrane verileri onun SYNS tedavisinde etkisiz olduğuna karar vermiştir.³²

Vinkristin: Relaps gösteren SYNS'a vinkristin cevabı son zamanlarda teyid edilmiş olup, sitotoksik ilaç ve/veya kalsinörin inhibitörü almasına rağmen relaps gösteren hastalara uygulanmıştır. 1-1,5 mg/m² dozunda 4 haftalık aralıklarla uygulanıp, 6 ay devam edilmiş, sonuçta, yıllık relaps sıklığının 4' ten 1.5' a kadar azaldığı gösterilmiştir. Bundan dolayı, vinkristinin SYNS'lı hastalarda değerli bir seçenek olabileceği ve gelecekte kontrollü çalışma-



larla birlikte, bu ilacın iyi değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür.³³

Ayrıca, SSNS'da relapsların sıklıkla üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları sonrası oluşması gerçeğine dayanarak, olguların diyetlerine 10 mg/gün dozunda çinko eklenmesinin remisyon sağlanmasına ve relapsların azaltılmasına katkıda bulunduğu ortaya konulmuştur.³⁴

Sonuç

SYNS'da steroid bağımlılığı ve sık relaps önemini koruyan bir sorundur. İlk tanıdan sonra uzun süreli steroid tedavisi, relaps olasılığını, steroid maruziyetini azaltmaktadır. Siklofosfamid veya siklosporin sık relaps ya da bağımlılıkta ilk seçenek olabilir. Ancak, bu konuda özellikle levamisol için uluslararası, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalara, MMF ve tacrolimusla ilgili ise daha çok hasta içeren çalışmalara gereksinim vardır. Rituximab ise etkinlik, yan etki ve uzun dönem sonuçları açısından hâlâ birçok belirsizlik taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Niaudet P, Olivia B. Idiopathic nephrotic syndrome in children: Clinical aspects. In: Pediatric Nephrology. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009; :667-702.
- Hodson EM, Alexander SI, Graf N. Steroid-sensitive nephrotic syndrome. In: Geary DF, Schaefer F (eds). Comprehensive Pediatric Nephrology, Mosby Elsevier, Philadelphia, 2008; 239-256.
- Çalışkan S. Nephrotic syndrome. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2008;4(1): 67-71.
- Abeyagunawardena AS. Treatment of steroid nephrotic syndrome. Indian J Pediatr 2005; 72(6): 763-69.
- Krasowska-Kwiecien A, Sancewicz-Pach K, Moczulska A. Idiopathic nephrotic syndrome in Polish children - its variants and associations with HLA. Pediatr Nephrol. 2006; 21(12):1837-46.
- Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, et al. Arbeitsgemeinschaft Für Pädiatrische Nephrologie Study Group. 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.
- Ruf RG, Schultheiss M, Lichtenberger A, et al. APN Study Group. Prevalence of WT1 mutations in a large cohort of patients with steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome. Kidney Int 2004; 66(2):564-70.
- Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. Lancet 1974; 2(7880): 556-60.
- Ritz E. Pathogenesis of "idiopathic" nephrotic syndrome. N Engl J Med 1994; 330(1): 61-2.
- Andrew M, Michelson AD, Bovill E, Leaker M, Massicotte MP. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. J Pediatr 1998; 132(4): 575-88.
- Alpay H, Yıldız N, Onar A, Temizer H, Özçay S. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2002; 17(3): 181-83.
- Hodson EM, Alexander SI. Evaluation and management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. Curr Opin Pediatr 2008; 20(2):145-50.
- Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA, et al. The use of steroid-sparing agents in steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2003;18(9):919-24.
- Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD001533.
- Lande MB, Leonard MB. Variability among pediatric nephrologists in the initial therapy of nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2000; 14(8-9):766-9.
- Kabuki N, Okugawa T, Hayakawa H, Tomizawa S, Kasahara T, Uchiyama M. Influence of age at onset on the outcome of steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1998;12(6):467-70.
- Barrat TM, Clark G. Minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. In: Holiday MA, Barrat TM (eds): Pediatric Nephrology(3th ed.) Williams Wilkins Co, Baltimore, 199; 767-87.
- Kemper MJ, Altrogge H, Ludwig K, Timmermann K, Müller-Wiefel DE. Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2000; 14(8-9):772-5.
- Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. Pediatr Nephrol 2003; 18(7): 661-4.
- Grube WE. Chlorambucil in steroid-dependent nephrotic syndrome. J Pediatr 1973;82(4): 598-606.
- Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. Kidney Int 2008; 73(10): 1167-73.
- Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? Pediatr Nephrol 2005; 20(1): 10-14.
- Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2007; 22(12):2059-65.
- Westhoff TH, Schmidt S, Zidek W, Beige J, van der Giet M. Tacrolimus in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. Clin Nephrol 2006; 65(6):393-400.
- Hofstra JM, Deegens JK, Wetzels JF. Rituximab: effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? Nephrol Dial Transplant 2007;22(7):2100-2.
- Smith G. Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome? Pediatr Nephrol 2007; 22: 893-98.



27. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, 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.
28. Ulinski T, Carlier-Legris A, Schlecht D, Ranchin B, Cochat P. Triamcinoloneacetonide: a new management of noncompliance in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2005;20(6):759-62.
29. Buemi M, Nostro L, Crascì E, Barillà A, Cosentini V, Aloisi C, Sofi T, Campo S, Frisina N. Statins in nephrotic syndrome: a new weapon against tissue injury. *Med Res Rev* 2005 Nov;25(6):587-609.
30. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 18: (2):CD002290.
31. van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2011 26(6); 881-92.
32. Kawasaki Y, Suzuki J, Takahashi A, Isome M, Nozawa R, Suzuki H. Mizoribine oral pulse therapy for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 96-98.
33. Kausman JY, Yin L, Jones CL, Johnstone L, Powell HR. Vincristine treatment in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1416-1419.
34. Arun S, Bhatnagar S, Menon S, Saini S, Hari P, Bagga A. Efficacy of zinc supplements in reducing relapses in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24 (8):1583-6.

