

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA
IL - 12, E-SELEKTİN VE CD19+CD23+ VE
CD4+CD25+ LENFOSİT ALT
GRUPLARININ DÜZEYLERİ**

Doç. Dr. Bilal YILDIZ

**Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2010**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NEFROTİK SENDROMLU
HASTALARDA IL - 12,
E-SELEKTİN VE CD19+CD23+ VE
CD4+CD25+ LENFOSİT ALT
GRUPLARININ DÜZEYLERİ**

Doç. Dr. Bilal YILDIZ

**Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Nurdan KURAL**

**ESKİŞEHİR
2010**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI
T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Doç Dr Bilal YILDIZ'a ait 'Nefrotik sendromlu hastalarda IL-12, E selektin, ve CD19+CD23 ve CD4+CD25 lenfosit alt gruplarının düzeyleri' adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalında Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 22.03.2010

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Nurdan KURAL Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı Başkanı
Üye	Prof. Dr. A Kadir KOÇAK Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Neslihan TEKİN Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun Tarih ve Sayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Yan Dal uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamın oluşturulması ve yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nurdan KURAL'a; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın çok değerli Öğretim Üyelerine, Biyokimyasal ölçümlerin titizlikle yapılmasını sağlayan Biyokimya AnaBilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Özkan ALATAŐ'a; flow sitometri çalışmalarına yaptığı değerli yorumları ile Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Zafer GÜLBAŐ'a; istatistiksel analizlerin yapılmasında yardımcı olan Bioistatistik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr Cengiz BAL'a; sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

Yıldız, B. Nefrotik sendromlu hastalarda IL-12, E selektin, ve CD19+CD23 ve CD4+CD25 lenfosit alt gruplarının düzeyleri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık tezi, Eskişehir, 2010. Nefrotik sendrom çocuklarda en sık görülen glomerular hastalıktır. Nefrotik sendromlu hastalarındaki patofizyoloji açık değildir. Bu çalışmada, steroide duyarlı nefrotik sendromlu (SSNS) hastalarda lenfosit alt gruplarından kan CD3, CD4, CD8, CD23+CD19+ ve CD25+CD4+ ve IL-12 ve E-selektinin düzeylerinin ölçülmesi, hastalığın aktif ve remisyon dönemlerindeki farklılıklarının araştırılarak etyopatogenezindeki yerlerinin saptanabilmesi amaçlanmıştır. Steroid duyarlı nefrotik sendrom tanısı ile takip edilen 48 (28 relaps, 20 remisyon döneminde olan) hasta ve 19 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. E-selektin ve IL-12 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Solubl lenfosit alt grupları ‘flow cytometry’ ile sayıldı. CD19+CD23+ oranları relaps hastalarında (%13±9,7) remisyon (%7,7±2,9) ve kontrol grubuna (%5,0±2,3) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Tedavi edilmiş remisyon hastalarında bu yükseklik anlamlı olarak devam ediyordu. CD4+CD25+ oranları relaps, remisyon ve kontrol grubunda benzerdi. IL12 düzeyleri relaps, remisyon ve kontrol grubunda benzerdi. E-selektin düzeyleri relaps hastalarında remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Remisyon ve kontrol grupları arasında ise fark yoktu. Sonuçlarımız, SSNS hastalarında B hücre aktivasyonunda bir bozukluk olabileceğini, yüksek CD19+CD23+ oranlarının artmış IgE düzeylerine yol açabileceğini, Treg lenfosit hücre fonksiyonlarındaki yetersizliğini, IL12’nin patogenezde rolü olmadığını veya yetersiz IL12 üretiminin Th2 yanıtının gelişmesinde rol oynayabileceğini ve E selektin’nin nefrotik sendromdaki endotel hasarının göstergesi olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Nefrotik sendrom, IL-12, E selektin ve CD19+CD23 ve CD4+CD25 lenfosit alt grupları

ABSTRACT

Yildiz, B. IL-12, E-Selectin and CD19+CD23+ and CD4+CD25+ lymphocyte sub population levels in patient with nephrotic syndrome. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Eskisehir Turkey. Nephrotic syndrome is commonest glomerular disease in children. Pathophysiological mechanisms are unclear in relapse patient. Aimed of this study was to investigate assay of IL-12, E-selectin and CD19+CD23+ and CD4+CD25+ lymphocyte sub-population levels and to investigate for role of pathogenesis in relapse and remission stage. 48 patient (28 with relapse and 20 with remission) with steroid sensitive nephrotic syndrome and 19 healthy children were studied. E selectin and IL12 were measured by ELISA. Soluble lymphocyte sub population ratios were measured with flow cytometry. CD19+CD23+ ratios were higher in relapse patients ($13\pm 9,7\%$) than in patients with remission ($7,7\pm 2,9$) and controls ($5,0\pm 2,3\%$) statistically. Elevated CD19+CD23+ ratios continued in treated remission patients. CD4+CD25+ lymphocyte ratios were similar in patients with remission and controls statistically. IL-12 levels were similar in patients with remission and controls. E selectin levels were higher in patients with relapse than in remission and controls. There was not any difference between in patients with remission and controls. Our results supported that a disorder could be in B lymphocyte activation, elevated CD19+CD23+ ratios may be lead to high IgE levels, an insufficiency could be in Treg lymphocyte function, IL-12 could not in pathogenesis in nephritic syndrome or insufficient IL12 production may lead to Th2 response and E selectin may be an indicator for endothelial damage in nephritic syndrome.

Key Words: Nephrotic syndrome, IL-12, E selectin and CD19+CD23+ and CD4+CD25+ lymphocyte sub-population

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	3
2.1 NEFROTİK SENDROM	3
2.2 LENFOSİT ALT GRUPLARI	21
2.3 E-SELEKTİN	25
2.4 IL-12	27
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
3. BULGULAR	31
4. TARTIŞMA	36
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

APC: Antijen sunan hücre

CD: Cluster of Differentiation (lenfosit alt grupları)

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit antijen 4

FSGS: Fokal segmental glomeruloskleroz

ICAM: Intraselüler adhesion molekülü

IFN-gamma: İnterferon gamma

Ig: İmmunoglobulin

IL: İnterlökin

LPS: Lipopolisakkaritler

MHC: Major histokompatibilite kompleksi

MLNS: Minimal lezyonlu nefrotik sendrom

NK: Natural Killer hücreler

NS: Nefrotik sendrom

STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription protein

TCR: T hücre reseptörü

TG: Trigliserid

TK: Total kolesterol

TNF: Tümör nekroz faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Nefrotik sendromda lenfosit fonksiyon bozukluğu	7
Şekil 1.2. Th2 yolunun etkileri	9
Şekil 1.3. Nefrotik sendrom patogeneğinde rol oynayan genler	11
Şekil 1.4. CD4, TCR ve MHC classII hücre ilişkisi	22
Şekil 1.5. Regülatör CD4+CD25+ hücrelerin etki mekanizması	25
Şekil 1.6. Selektinler ve Reseptörleri	26
Şekil 1.7. Lökosit adhezyonu	26
Şekil 1.8. Th1 ve Th2 oluşumunda IL-12'nin rolü	28

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Çocukluk çağı nefrotik sendrom nedenleri	3
Tablo2.2. Nefrotik sendromda protein kayıpları ve sonuçları	16
Tablo2.3 Biyopsi endikasyonları	19
Tablo 2.4. Türk Çocuk Nefroloji Derneği Tedavi Şeması	20
Tablo 2.5. Regülatör T hücreleri ve fonksiyonları	24
Tablo 4.1. Çalışma gruplarında Trigliserid, total kolesterol, albumin ve 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyleri	31
Tablo 4.2. Çalışma gruplarında IgA, E, M ve G düzeyleri	32
Tablo 4.3. Çalışma gruplarında lenfosit alt gruplarının oranları	33
Tablo 4.4. Çalışma gruplarında IL-12 ve E-selektin	35

1. GİRİŞ

Nefrotik sendrom (NS); masif proteinüri (≥ 40 mg/m²/saat), hipoproteinemi (hipoalbuminemi 2.5 g/L'nin altında olması), ödem, hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi ile karakterize bir hastalıktır. Çocukluk çağında en sık idiyopatik NS görülmekle birlikte (100000 de 16), birçok hastalığın seyri sırasında da NS ortaya çıkabilmektedir. 2-6 yaş arasında, en sık görülen ve ışık mikroskopisinde glomerüllerde minimal değişikliklerle karakterize minimal lezyonlu nefrotik sendrom (MLNS), steroidde yanıtı bir hastalıktır. Hastalığın fizyopatolojisi henüz net olarak bilinmemekle beraber hastalığın etyopatolojisinde immun sistemin önemli rol oynadığı bilinmektedir (1,2). İmmun sistem hücrelerinin (T ve B lenfositlerinin), sitokin ve adezyon üretimindeki değişiklikler etyopatogenezde önemli rol oynamaktadır (3,4). Öte yandan allerjik hastalıklar/atopi ve nefrotik sendrom arasındaki ilişkide immun mekanizmayı desteklemektedir (5-7).

Bu sitokinler içinde IL-12, immun yanıtın şekillenmesine olan önemli katkısı nedeni ile nefrotik sendromun patogenezinde rol oynayabilir. IL-12 gamma interferon üretiminin güçlü bir tetikleyicisidir ve vasküler permeabilite faktörünün üretimini de güçlü bir biçimde uyardığına inanılmaktadır. (8). Nefrotik sendromlu hastalarda immun sistemde görülen en önemli yanıt Th2 yönündeki değişimdir. Ancak Bu değişimin nasıl olduğu açık değildir. Th2 yönündeki yanıt, Th2 yolundaki sitokinlerin artışı veya Th1 yolundaki sitokinlerin eksiklikleri ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Th1 yönündeki sitokin farklılıklarından biri IL-12 olabilir.

Lenfosit alt gruplarındaki değişmelerin de (sayıca azalma, artma veya fonksiyonel değişmeler) etyopatogenezde suçlanmaktadır (9). Nefrotik sendromda CD4⁺ and CD8⁺ T-hücre popülasyonunda artışlar dikkati çekicidir. Nefrotik sendromlu hastalarda CD4⁺CD45RO⁺ ve CD8⁺CD45RO⁺ hafıza hücrelerinin sayıca arttığı gösterilmiştir (10). Bu değişiklikler immun yanıtın yönünü ve şiddetini belirleyebildiği gibi B hücre fonksiyonlarını ve immunoglobulin üretimini etkiler. Nefrotik sendromlu hastalarda relaps sırasında IgG düzeyi düşerken IgM düzeylerinde artış olur. Özellikle atopik hastalarda olmak üzere IgE düzeylerinde artışlar bildirilmiştir (11). Rituksimab (Kimerik ant-CD20 antikoru) ile tedavi sonuçlarının olumlu olması B hücrelerinin de patogenezde rol oynadığına işaret etmektedir (12). B hücrelerindeki bu değişmeler hastalığın B ve T hücrelerinin kombine aktivasyonu ile oluştuğuna işaret etmektedir (13).

Öte yandan kombine T ve B hücre aktivasyonu ve sitokin salınımı böbrek endotel hücrelerinde adhezyon moleküllerinin salınımında değişikliklere yol açarak lökositlerin endotele yapışmasına katkıda bulunmaktadır. Glomerulonefrit ve diabetik nefropatilerde adhezyon moleküllerinin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (14,-15). Ancak steroide duyarlı nefrotik sendromlu çocuk hastalarda solubl adhezyon molekülleri ile ilgili çalışma yoktur.

Bu çalışmada steroide duyarlı nefrotik sendromlu hastalarda lenfosit alt gruplarından kan CD3, CD4, CD8, CD23+CD19+ ve CD25+CD4+ ve Th1 sitokinlerden IL-12 ve adhezyon moleküllerinden E-selektinin düzeylerinin ölçülmesi, hastalığın aktif ve remisyon dönemlerindeki farklılıklarının araştırılarak etyopatogenezindeki yerlerinin saptanabilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Nefrotik sendrom; masif proteinüri (protein idrarda 40 mg/m²/saat'in üzerinde veya idrar protein kreatinin oranının 200 mg/mmol'un üzerinde olması), hipoproteinemi (hipoalbuminemi 2.5 g/L'nin altında olması) ve ödem ile karakterize hipertrigliseridemi ve hiperkolesteroleminin eşlik ettiği bir hastalıktır (16-19). Çocukluk çağında en sık primer NS görülmekle birlikte birçok hastalığın seyri sırasında veya birçok nedenle NS ortaya çıkabilmektedir (16).

Primer NS'da, böbreklerde histolojik olarak minimal lezyonlu değişiklik (MLNS), fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) veya diffüz mezangiyal proliferasyon (DMPGN) saptanabilir (18). Membranöz nefropati (MGN) çocuklarda nadirdir (16). En sık görülen form ışık mikroskopisinde glomerüllerde minimal değişikliklerle karakterize MLNS'dur (17). (Tablo 2.1). Histolojik özelliklerinden bağımsız olarak, primer NS'lu hastalar steroid tedavisine yanıtlarına göre; tedavi ile proteinürinin hızla kaybolduğu steroide duyarlı ve remisyona girmeyen steroide dirençli hastalar olarak iki gruba ayrılmaktadır (17).

Tablo 2.1. Çocukluk çağı nefrotik sendrom nedenleri (1, 3, 4, 31-33)

<p>PRİMER NEFROTİK SENDROMLAR Minimal lezyonlu nefrotik sendrom Fokal glomeruloskleroz Diffüz mezangioproliferatif GN Membranoproliferatif GN</p> <p>SEKONDER NEFROTİK SENDROMLAR Böbrek hastalıkları Hemolitik üremik sendrom Antiglomerüler bazal membran hastalığı Hızlı ilerleyen glomerülonefrit Difüz mesanjiyal skleroz</p> <p>Enfeksiyon hastalıkları Bakteriyel (poststreptokoksik, enfektif endokardit, şant nefriti, lepra, sifiliz) Viral (hepatit B, sitomegalovirüs, Ebstein Barr, varisella, HIV) Protozoal (şistosomiyazis, filaryazis)</p> <p>Neoplastik hastalıklar Lenfoma, Lösemi, Wilms tümörü</p>	<p>İlaçlar Penisilin, Altın, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, Pamhidronat, İnterferon, Bakır, Eroin, Lityum</p> <p>İmmunolojik ve allerjik hastalıklar Serum hastalığı Arı sokması Besin allerjisi</p> <p>Kalıtısal hastalıklar Alport sendromu Fabry hastalığı Tırnak patella sendromu Orak hücreli anemi Fin tipi nefropati</p> <p>Sistemik hastalıklar Sistemik lupus eritematozus Henoch schönlein purpurası Poliarteritis nodoza Takayasu sendromu Sarkodiyozis Amiolidozis Diabetes mellitus Sjögren sendromu</p>
--	---

2.1 Nefrotik Sendromda Epidemioloji

Primer idiyopatik NS insidansı 100.000'de 2-7, prevalansı yaklaşık 100.000'de 16 olarak saptanmıştır (16). Çocukluk çağı NS'nun % 90'ını idiyopatik nefrotik sendrom oluşturmakta ve bu grupta; MLNS % 85, FSGS %10, mezengiyal proliferasyon %5 oranında görülmekte olup kalan %10'unu ise membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefrit formları oluşturmaktadır (19). NS'un histolojik sınıflandırılması toplumdan topluma değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde MLNS sık görülürken, Asya ve Afrika'da FSGS oranı yüksektir. Sistemik lupus eritematozus, Henoch-Schönlein purpurası, amiloidoz, AIDS, Parvovirus, Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonları gibi altta yatan hastalığa bağlı NS oranı %5'den azdır (16, 18, 19).

Nefrotik sendromda çevresel ve genetik faktörler, ırksal ve coğrafi dağılımı etkilemektedir (20). İngiltere'de yapılan bir çalışmada NS'un Asya kökenlilerde Avrupalı çocuklara göre altı kez daha fazla olduğu; Hindistan, Japonya, Güneybatı Asya ve Macaristan'da daha sık olduğu, Afrika'da daha nadir olduğu bildirilmiştir (21). Etnik köken, histopatolojik tip ve immunsupresif tedaviye olan yanıtı etkiler (16). Hispaniklerde ve siyah hastalarda beyaz hastalara oranla streoide yanıtı daha yüksek oranda saptanmıştır (22).

MLNS'lu hastaların büyük kısmı iki ile altı yaş arasındadır (38). MLNS'lu hastaların % 70'i beş yaşının altında iken, adölesan NS'lu hastaların % 20-30'u MLNS'dur (1). MLNS erkek çocuklarında (2:1 oranında) daha sık görülürken, FSGS kızlarda daha sıktır. MLNS'un on yaşından sonra her iki cinste görülme sıklığı eşittir (23). Yaşamın ilk yılında ortaya çıkan NS, konjenital NS (doğum ile üç ay arası) ve infantil NS (üç ile oniki ay arası) olup, etyoloji genetik hastalıklar ve konjenital enfeksiyonlar ile ilişkili ortaya çıkmaktadır (16).

2.2 Nefrotik Sendromda Terminoloji

Remisyon: Üç gün üstüste idrarda proteinin negatif veya eser bulunması; veya idrar proteininin 4 mg/m²/saat'den az olması veya idrar protein kreatinin oranının 0.2'nin altında olması.

Relaps: Daha önce remisyonda olan hastanın, idrarında üç gün arka arkaya $>(3+)$ protein çıkması veya idrar proteininin $40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ veya $1 \text{ gr/m}^2/\text{gün}$ 'den fazla bulunması veya idrar protein kreatinin oranının $2'$ den fazla olması.

Sık Relaps: Başlangıçta remisyona girmiş olan hastada, ilk altı aylık izlemde en az iki relaps gözlenmesi veya herhangi bir oniki aylık izlemde en az dört relaps gözlenmesi.

Steroid Bağımlı: Steroide yanıt alınan ve proteinürisi kaybolan bir hastada, steroid dozu azaltılırken proteinürinin yeniden ortaya çıkması veya remisyona girdikten sonra steroid kesilmesini takip eden iki hafta içinde relaps gözlenmesi ve bu durumun iki kez tekrarlaması durumu.

Steroid Dirençli: Dört haftalık düzenli (bazı merkezler bu süreyi altı hafta olarak kabul etmektedir) ve tam doz (2 mg/kg/gün , veya $60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$) steroid kullanımına karşın remisyona girmemesi durumu.

Nefrotik sendrom International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) tarafından steroid tedavisi yanıtına göre steroid duyarlı, steroid dirençli ve steroid bağımlı olmak üzere üç başlık altında incelenir (18, 24).

2.3. MLNS'da Etyopatogenez

Minimal lezyonlu nefrotik sendromun etyolojisi tam olarak net değildir. MLNS'un, dolaşımdaki lenfokinlerin renal filtrasyon bariyerlerine toksik etkisiyle oluşan immunolojik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Aşılardan sonra ortaya çıkabilmesi, bazen kızamık gibi anerjizan bir hastalıkla nefrotik bulguların düzelmesi, hastalarda atopi sıklığı ve kortikosteroidlere iyi yanıt alınması immunolojik bir patogenezi düşündürmektedir. Bu hastalarda hücrel bağışıklık sisteminde bozukluk saptanmıştır. Kronik protein artmış yükü sonucunda böbreklerde inflamatuvar ve oksidatif döngü uyarılmaktadır (25). Anormal yapıdaki T hücrelerinin salgıladığı lenfokinlerin bazal membran geçirgenliğini artırarak proteinüriye yol açtığı öne sürülmektedir. MLNS'lu hastalarda streptokoklara karşı antikor gelişimi yeterli olmamakta ve bu bozukluk remisyon döneminde de sürmektedir.

2.3.1 Etyopatogenezde rol alan faktörler:

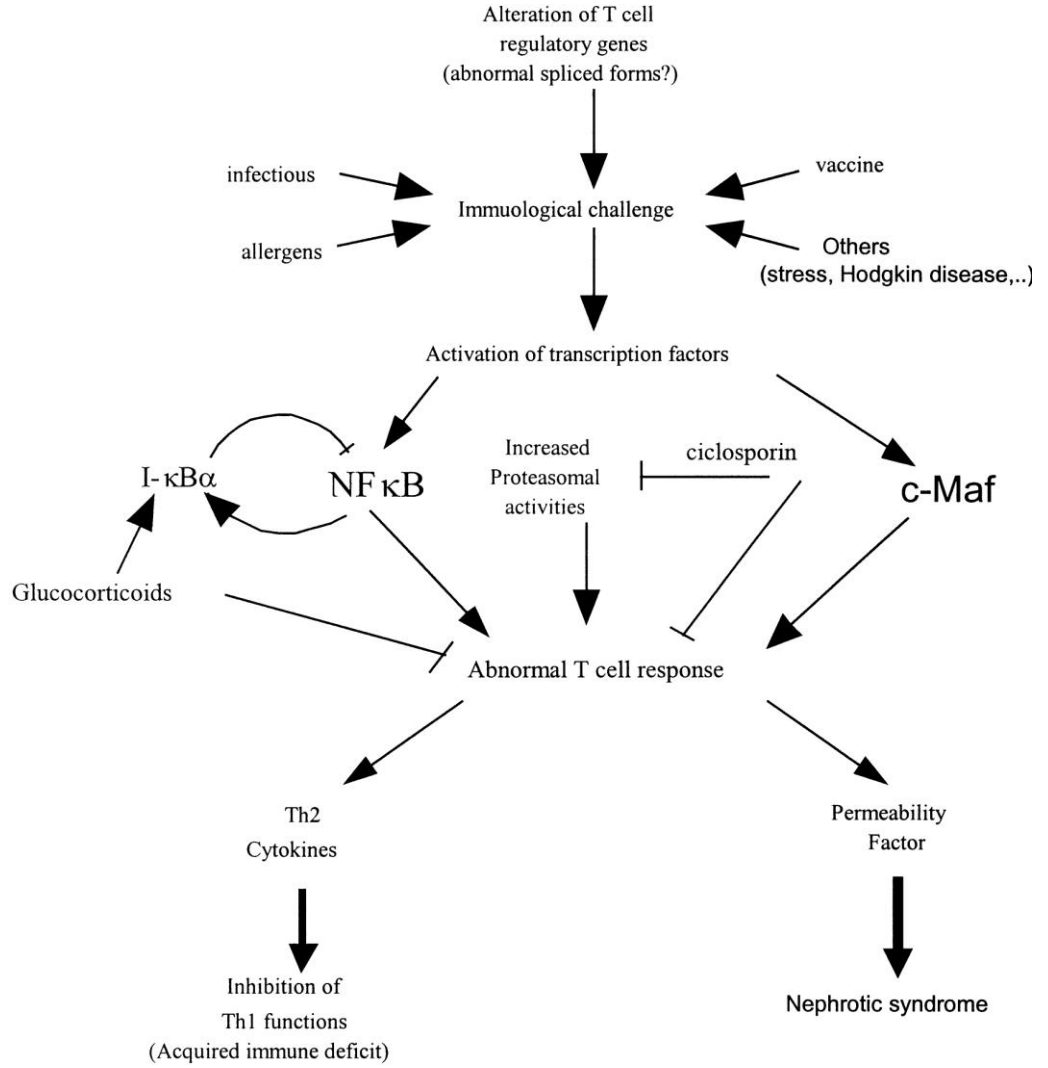
Genetik: Minimal lezyonlu nefrotik sendromun genetik geçişi tarif edilmemiştir, fakat bazı ailelerde birden fazla MLNS olgusu olduğu bildirilmiştir. Bu

hastalarda saptanan diğ er bir özellik insan lökosit antijeni (HLA) B-12, HLA-DR7 ve HLA-DR2 doku tipi sıklığıdır (16).

İmmunoloji: Minimal lezyonlu nefrotik sendromun patogenezinde de ğ iş ik immunolojik bozukluklar rol oynamaktadır:

Lenfosit Fonksiyon Bozuklukları

Minimal lezyonlu nefrotik sendromun hastaların renal biyopsi örneklerinde spesifik bir immun deposit görülmemesine rağmen, hastalığın etyopatolojisinde immun sistemin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Shalhoub ve ark. (26) MLNS'un T hücre fonksiyon bozukluğu ile ilgili bir hastalık olduğunu bildirmiştir. Proteinürinin patogenezinin glomerül bazal membranına "toksik etkili" bir kimyasal mediator ile açıklamış ve bu mediatörün T hücre fonksiyonlarının bozulması sonucunda ortaya çıktığını ö ne sürmüştür (26, 27). Son yıllarda MLNS'daki immunosupresyondan sorumlu tutulan özel bir lenfokin tanımlanmıştır. Soluble immun response supressor (SIRS) adı verilen bu madde aktive olmuş supressor T hücrelerinden salgılanmakta olup, MLNS'lu hastaların idrarında relaps sırasında gösterilmiş ve steroid tedavisinden sonra vücut sıvılarından kayboldu ğ u bildirilmiştir (28-30). Frank ve ark. (31) MLNS'da CD-8(+) T hücrelerinde artış olduğunu göstermiştir. Baş ka bir çalışmada relaps döneminde dolaşımdaki lenfositlerin apoptozis oranının arttığı gösterilmiştir (32). MLNS'lu hastalarda mitojenlerle uyarılan periferik kan mononükleer hücrelerinden sitokin salınımında artış olduğu saptanmıştır. Ç eş itli sitokinlerin anormal salgılanması sonucunda lenfosit sayı ve fonksiyonunda bozukluklar olabilece ğ i de ileri sürülmüştür (33). Anormal T lenfosit cevabı Th2 yönünde immun yanıtın gelişmesine yol açar. Oluş an Th2 sitokinler, Th1 lenfosit fonksiyonlarını inhibe eder (edinsel immun yetersizlik) (Ş ekil 1.1).



Şekil 1.1. Nefrotik sendromda lenfosit fonksiyon bozukluğu

(Grimbert ve ark. Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 245-248)

Humoral İmmünite ve Anormal İmmunoglobulin Sentezi

İdiyopatik NS'da relaps sırasında serum immunglobulin (Ig) G düzeyi düşük, IgA düzeyi düşük veya normal, IgM düzeyi ise yüksek veya normal bulunmuştur (26, 34-35). MLNS'da IgG düzeyi düşüklüğünü sadece idrarla olan protein kaybı ile açıklamak mümkün değildir. Ayrıca birlikte uzun süreli remisyonda da IgG düzeyi normale göre hafif düşük kalmaktadır (36). MLNS'lu hastalarda serum kompleman düzeylerini normal bulan çalışmalar olduğu gibi relaps sırasında kompleman (C) 3 ve C4'ün yükseldiğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (34, 37, 38). NS'lu hastalarda, kompleman aktivasyonunun alternan yoldaki faktörlerinden B ve D düşük bulunmuştur ve bu düşüş idrarla olan kayıplar ile ilgilidir (39, 40). Yapılan bir

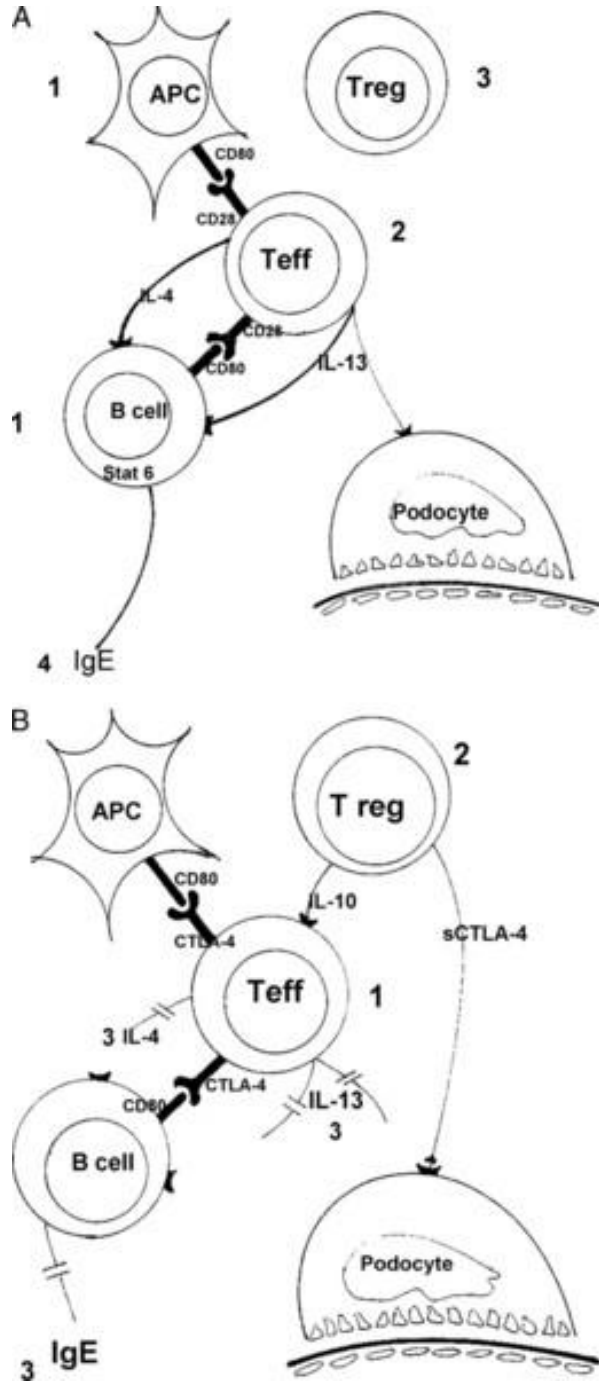
çalışmada serum antioksidan sistemin nefrotik hastalarda azaldığı saptanmıştır. Nefrotik sendromda steroid duyarlı ve steroid dirençli her iki grup hastada TNF- α düzeylerinde belirgin yükselme olduğu gösterilmiştir. Nefrotik sendromlu hastalarda TNF- α düzeyleri ile birlikte yükselmiş IL-2, soluble interlökin-2 reseptör (sIL-2R) düzeyleri bulunmuş ve hastalarda T-helper-1 (Th1) yolunun patogeneizde etkili olduğu düşünülmüştür. Nefrotik sendromlu hastalarda Th1/Th2 oranının tedavinin takibinde etkili bir parametre olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (41).

HLA Sistemi İle İlişki

Değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda, MLNS'lu hastalarda HLA-B12 ve HLA-DR7 sıklığından söz edilmektedir (42-44). Ülkemizde de Mir ve ark. (45), steroide duyarlı nefrotik sendrom ile HLA-DR7, HLA-DR3 ve HLA-BW73 antijenleri arasında ilişki saptamışlardır.

Erken Aşırı Duyarlılık

Bazı çalışmalarda MLNS'lu hastalarda pozitif deri testleri, atopik semptomlar ve yüksek serum IgE konsantrasyonlarının olduğu bildirilmiştir. Astım bronşiale, allerjik rinit, cilt allerjilerinin normal topluma göre çok daha sık eşlik ettiği gözlenmiştir (33, 46, 47)(Şekil 1.1 ve 1.2).



Şekil 1.2. Th2 yolunun etkileri. (A) Antijen sunan hücre (APCs) ve CD80 eksprese eden aktive B hücresi efektör T hücresinde CD28'e bağlanır. Regülatör T hücre (Treg) yokluğunda, T efektör hücreler IL-4 ve IL-13 salgılar. Bu sitokinler IgM nin IgE'ye dönüşmesini sağlar. (B) Efektör T hücreleri CTLA-4 oluşturur. CTLA-4, CD80 ile birleşir ve sonuçta efektör T aktivasyonunu azaltır. Ayrıca regülatör T hücreleri IL-10 salgılar. Bu sitokinde efektör T hücrelerini baskılar. IL-10 ve CTLA-4 B lenfositlerinden IL-4, IL-13 ve IgE salınımını azaltır.

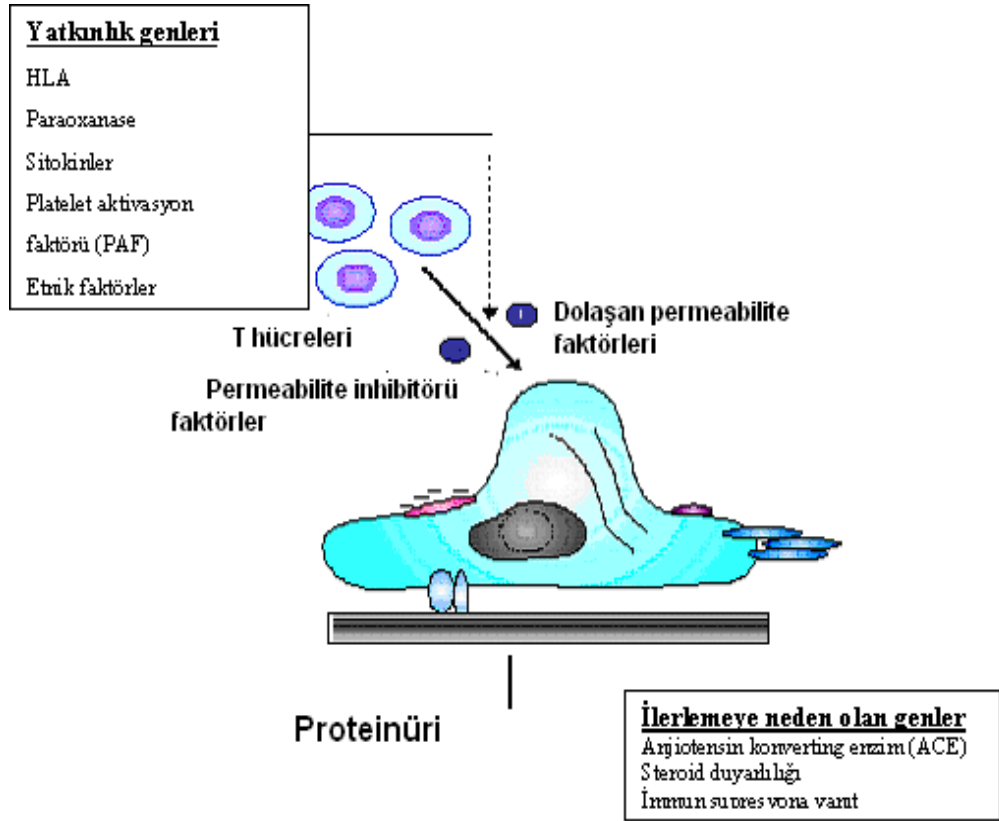
2.4. Patogenez ve Patofizyoloji

2.4.1. Primer Glomeruler Defekt

Glomerüler kapiller duvar seçici geçirgen üç yapısal elementten oluşmaktadır; fenestre ile ayrılan endotelial hücreler, matriks proteinlerinden oluşan bazal membran, birbirlerine temas ile yarık şeklinde yapılar oluşturan özelleşmiş epitelyal hücreler (podositler). NS'da glomerüllerde büyük oranda değişim olur ve çok yakın olan podositler birleşmiş izlenimi verir, elektron mikroskopunda ayaklı şeklindeki morfoloji düzleşmiş olarak görülür (podosit disfonksiyonu). Deneysel çalışmalarda IL-3 ve IL-4 uygulaması ile podositlerde protein geçirgenliğinde değişim, iyon transportunda ve lizozomal enzim aktivitesinde bozukluklar gösterilmiştir. Ayrıca TNF- α , IL-1 uygulaması ile nefrin ekspresyonu gözlenmiştir. IL-4 aşırı üreten fare deneklerde proteinüri ile seyreden fokal segmental glomeruloskleroz benzeri değişiklikler gözlenmiştir. MLNS'lu çocuklarda immün sistemde sitokin dengelerini düzenleyen bölümde meydana gelen değişikliklerin etkili olduğu ve bu durumun hastalığın inflamatuvar bir bozukluk olduğunu desteklediği gösterilmiştir (25). Sitokin imbalansı sonucunda oluşan podosit disfonksiyonu ile proteinüri oluşmaktadır. Kalıtsal NS'lu çocuklar arasında yapılan araştırmalarda podosit proteinlerini kodlayan genlerde mutasyonlar tanımlanmıştır (16). Steroide yanıtız ailesel NS'da 1q 25 kromozomunda podosin genine yakın bir lokusta bozukluk tanımlanmıştır. Nefrin ilk tanımlanan yarık diyafram (filtrasyon yarıkları) proteindir ve bu transmembran proteininde oluşan mutasyonlar sonucu konjenital (Fin tipi) NS oluşur (16, 48, 49).

2.4.2 Dolaşan Geçirgenlik Faktörü ve İnhibitörleri

Minimal lezyonlu nefrotik sendromda solubl bir faktör üretildiği ve kapiller duvarda değişime aracılık ederek proteinüriye yol açtığı düşünülmektedir (50, 51). Değişmiş T lenfosit yanıtı sonucunda üretilen bu permeabilite faktörünün, podosit proteinlerinin ekspresyonunu, fonksiyonunu veya her ikisini de etkilediği ve proteinüriye neden olduğu düşünülmektedir. Henüz izole edilemeyen bu faktör protein A immunabsorbsiyon yöntemi ile uzaklaştırılabilmektedir. Bu nedenle IgG ile bağlantılı olarak dolaşımda bulunduğu düşünülmektedir (16) (Şekil 1.2 ve 1.3).



Şekil 1.3. Nefrotik sendrom patogenezinde rol oynayan genler

2.4.3. NS İçin İmmunolojik Mekanizmalar

Nefrotik sendromlu hastalardan izole edilen kültüre edilmiş T lenfositlerinin bir faktör veya faktörler sentezlediği, bunun ratlara enjekte edildiğinde geçici proteinüriye neden olduğu veya glikozaminoglikanların podosit sentezlemesini bozduğu gösterilmiştir (52,53). Lenfoma, lösemi, timoma, Kimura hastalığı, Castleman hastalığı gibi primer immünolojik hastalıklar ile NS birlikteliğinin olması ve interferon gibi destek tedavisi alanlarda görülmesi bu teoriyi desteklemektedir. İmmün sistem ile MLNS arasındaki moleküler ilişki henüz anlaşılammıştır, birçok çalışmada relaps ve remisyon dönemlerinde fenotipler, sitokin ekspresyon profili ve lenfosit fonksiyonları karşılaştırılmış ve kayda değer farklılıklar saptanmıştır (54-59).

2.5. Nefrotik Sendromda Ödem Patogenezi

Minimal lezyonlu NS'lu çocuklar hızla gelişen proteinüri ve ödem oluşumu ile başvururlar. NS'un temel klinik bulgusu olan ödemin patogenezi halen tartışmalıdır. Proteinüri sonucunda meydana gelen hipoalbüminemi ile intravasküler

onkotik basınç düşer, bu basınç düşüklüğü plazma sıvısının intertisyel boşluğa geçişine neden olur. İntravasküler volum kontraksiyonunu kompanse etmek için sekonder sodyum retansiyonu gelişir. Underfill teorisine göre, nefrotik hastalarda saptanan azalmış glomerüler filtrasyon oranı, artmış renin ve aldosteron konsantrasyonları intravasküler volumün kontrakte olduğunu destekleyen bulgulardır (60). Bu teoriyi eleştiren araştırmacılar bazı NS hastaların intravasküler basınçlarının normal veya artmış olduğuna dikkati çekmektedir (61-62). Plazma renin aktivitesi tüm NS'lu hastalarda artmamıştır (63). Overfill teorisini ileri sürenler bu teoriye yanıt olarak, NS'daki ödemin sodyum ekskresyonundaki primer defekt ile meydana gelen bir anormallik olduğunu düşünmektedir (64). Artmış sodyum retansiyonunun nedeni halen bilinmemektedir, ancak distal tubuluslerde bir olay ile meydana geldiği ve atrial natriüretik peptide karşı gelişen bir rezistans ile oluştuğu düşünülmektedir (65). Overfill teorisi değer kazanmakta olmasına rağmen, çocukluk çağı NS'da genel olarak kabul edilmemekte ve ödem formasyonunu açıklamada yeterli olmamaktadır (66). Nefrotik sendromda sodyum retansiyonunda aldosteron ve mineralokortikoid reseptörlerin aktivasyonu halen karmaşıklığını korumaktadır. Sodyum retansiyonu ve ödem oluşumunun renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkan hipovolemi sonucunda oluştuğu kabul edilmiş bir gerçektir. Aldosteron sodyumun toplayıcı kanallardan reabsorbsiyonunda major ayarlayıcıdır ancak sodyum retansiyonunu tek başına açıklayamamaktadır. Birçok hormon ve faktörün (vazopressin, anjiyotensin 2, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), TNF- α) bu mekanizmayı etkilediği düşünülmektedir. Çalışmalarda, kaynağı belli olmayan bir nedenle değişmiş glomerüler filtrasyon bariyeri geçirgenliği sonucunda oluşan sodyum retansiyonu ve ödem formasyonu gösterilmiştir. Tubuler ve kapiller defektler, glomerüler slit diafragma da üretilen nefrin mutasyonları ile meydana gelen fonksiyon kaybının da proteinüri ve sodyum retansiyonuna katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Sodyum, K-ATPaz'ın de novo sentezinin artmış sodyum retansiyonunun asıl dengeleyicisi olduğu düşünülmüştür. Bu denge dolaşan bir faktör ile düzenlenmemekte, kısmen aldosteron tarafından yönlendirilen bu dengenin aydınlatılması için başka çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir. (67).

2.6. Nefrotik Sendromda Proteinüri Patogenezi

Glomerül kapillerlerinden kan geçerken plazma süzülür ve hücreden yoksun molekül ağırlığı 68.000 daltonu aşan (albümin, globülin gibi) proteinler dışında, plazmadaki bütün bileşenleri (şeker, üre, peptid, kreatinin, elektrolit, düşük molekül ağırlıklı proteinler) içeren ultrafiltrat oluşur. Sağlıklı çocuklarda da idrarda protein bulunabilir, ancak üst sınır 150 mg/gündür. Normal idrardaki proteinin büyük kısmı (% 60) plazma kaynaklı, % 40'lık bir kısmı ise glikoprotein yapısındadır ve böbrek kaynaklıdır. Total proteinin % 40'ı albümin, % 15'i alfa 1 ve alfa 2 globulindir. Kalan kısmı hormon, enzim, immünprotein ve peptidlerden meydana gelir. Mukoprotein yapısındaki bu özel proteine "Tomm Horsfall" proteini denir (68). NS'da glomeruler permeabilite artışı ve podosit ayakları çıkıntılarında düzleşme sonucunda proteinüri meydana gelmektedir (16).

Ağır proteinüri ilerleyici böbrek hasarına neden olur. Yüksek idrar protein konsantrasyonu proinflamatuvar ve profibrotik etkilere yol açar. Nefrotik sendromda podositler proteinüri patogenezinde önemli rol oynar. Nefrotik sendroma neden olan proteinürik böbrekler için podosit ayakları çıkıntılarının silinmesi ve podosit slit diafragma proteinlerinde genetik defektler karakteristik bulgulardır. Proteinüride rol alan slit diafragma kompleksindeki nefrin podosit ayakları çıkıntılarının apikal yüzünde bulunmaktadır. Proteinürik böbreklerde podosit slit diafragma porlarının yarısından fazlasında geçirgenlik % 69-80 azalmakta, ayakları çıkıntılar arasında gözlenen bir açıklık yok olmaktadır ancak podositler arasındaki filtrasyon alanı belirgin olarak azalmamaktadır. Slit diafragma yapısındaki moleküler değişiklikler, podosit ayakları çıkıntılarındaki kayıba bağlı bozukluklar ile proteinüri olmaktadır. MLNS'da glomerül kapillerindeki yük dengesinin bozulması sonucu selektif proteinüri oluşur (69). Glomeruler filtrasyon bariyerindeki moleküler değişikliklerle ilgili bilgilerdeki artışa rağmen proteinüri ile ayakları çıkıntılardaki düzleşme arasındaki ilişki halen tam olarak açıklanamamaktadır (70).

2.7. Nefrotik Sendromda Hiperlipidemi Patogenezi

Hiperlipidemi nefrotik sendromun klasik bulgularından birisidir. Serum total kolesterol (TK), trigliserid (TG), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) konsantrasyonlarının artmasıyla gelişen hiperlipidemi NS'un önemli bulgularındandır. Genel olarak kabul edilen lipoproteinlerin artmış

hepatik sentezi sonucunda hiperlipideminin olduğu ve bunun hastalığın ciddiyetiyle korele olduğudur. Plazma albümini ile kolesterol arasındaki zıt ilişki çok uzun seneler önce tanımlanmıştır. Ancak albümin sentezi ile hiperlipidemi arasındaki ilişki henüz netleşmemiştir. NS'lu hastalarda serum albümin düzeylerindeki düşüş ile serum kolesterol düzeylerindeki yükseklik arasında ilişki olduğu öne sürülmüş, ancak remisyona giren hastalarda hiperlipideminin devam ediyor olması, dislipidemi patogenezinde başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmüştür. Azalmış plazma onkotik basınca rağmen artmış hepatik lipoprotein sentezinin ve idrarla kaybedilen düzenleyici bir maddenin kaybının veya her ikisinin birlikte olmasının patogeneizde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Plazmada lipidler lipoproteinlere bağlı dolaşımında yer alır, nefrotik sendromda lipid profilinde meydana gelen değişiklikler ile lipoprotein seviyelerinde artış olur. Nefrotik sendromlu hastalarda lipid metabolizmasındaki bozukların nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Deneysel NS modellerinde yapılan çalışmalarda artmış hepatik 3-hidroksi-3 metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz ve açıl-koenzim A-kolesterol acil transferaz aktiviteleri ile azalmış kolesterol 7 alfa hidroksilaz ve lipoprotein lipaz aktivitelerini gösterilmiştir (71-73). VLDL'nin plazmada lipolizinin azalması, azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi sonucunda trigliseridlerde artış olur. Onkotik basınç değişikliklerinin apolipoprotein metabolizmasına etkisi, mevalonatın böbrekten temizlenmesinin azalması ve buna bağlı hepatik kolesterol sentezinin artışı bu faktörler arasında sayılmaktadır (74-75). Serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleriyle ilgili yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Serum Apolipoprotein (Apo) A ve Apo B düzeylerinin MLNS relaps döneminde arttığı ve tedavi ile gerilemekle birlikte remisyona döneminde de kontrol grubuna göre halen yüksek devam ettiğini gösteren araştırmalar mevcuttur. MLNS ve serum Lp(a) ile ilgili araştırmalarda ise Nakhara ve ark. (76) MLNS'lu çocuklarda relaps döneminde serum Lp(a) değeri yüksek saptamış, remisyona döneminde bu değer gerilediğini ancak beş hastada bu yüksekliğin belirgin olarak devam ettiğini göstermiştir. Garnotel ve ark. (77) ise steroid duyarlı NS'lu çocuklarda relaps döneminde serum Lp(a) düzeyinin arttığını ve remisyona döneminde de ortalama Lp(a) değerlerinin kontrollerden yüksek devam etmekte olduğunu saptamıştır. Artmış serum Lp(a) seviyeleri tanımlanmış ancak proteinürik hastalarda bu artışın klinik önemi henüz kanıtlanmamıştır.

2.8. NEFROTİK SENDROMDA BULGULAR

2.8.1 Ödem

NS'lu vakaların büyük kısmında başlangıç bulgusudur. Ödem ilk olarak göz kapaklarında belirir, daha sonra bacaklarda görülmeye başlar. Asit ve plevral effüzyon oluşumu ile anazarka tarzı ödem gelişebilir. NS'lu hastalarda hipovoleminin mutlak görülen bir bulgu olduğu bildirilmesine rağmen, yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda bir kısım olgunun normovolemik ve hatta bir kısım vakanın da hipervolemik olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyon, MLNS'lu vakaların % 6-13'ünde saptanabilmektedir. Persistan hipertansiyon MLNS'da görülmez ve varlığı MLNS'dan farklı histolojik lezyonların varlığını akla getirir, biyopsi endikasyonları arasındadır (78).

2.8.2. Proteinüri

İdrar protein atılımında artış, nefrotik sendromun temel bulgusudur ve hastaların izleminde çok önemlidir. Çalışmalarda erişkinlerde ve çocuklarda progresif böbrek hasarının en önemli prediktörünün artan proteinüri seviyeleri olduğu gösterilmiştir (79). Günlük proteinüri miktarı 40 mg/m²/saat'in üstündedir. MLNS'da görülen proteinüri, selektif proteinürüdür ve idrar yüksek oranda albümin içerir (80-82) (Tablo 2.2).

2.8.3. Serum Proteinlerinde Azalma

Hipoalbüminemi, NS'un diğer bir ana bulgusudur. Kriter olarak 2.5 g/dl veya daha düşük değerler alınmaktadır (83,84). Azalmış alfa-1 globulin, artmış alfa-2 globulin, β globulin ve fibrinojen seviyeleri saptanmaktadır. Artmış IgM seviyeleri; bazı primer NS vakalarında saptanmış, bazı araştırmacılar remisyon dönemlerinde de yüksek IgM seviyelerinin devam ettiğini göstermişlerdir (78). Transferrin, tiroksin bağlayıcı protein gibi küçük moleküllü proteinlerin de düzeyi düşer.

2.8.4. Renal Fonksiyonlar

Hafif veya orta derecede azotemi, MLNS vakalarında nadiren hastalığın başlangıç döneminde saptanabilir. Aminoasidüri, bikarbonatüri ve glikozüri masif proteinürili MLNS'lu vakalarında nadiren görülür. Ancak bu tubuler fonksiyon bozukluklarının varlığı MLNS'dan farklı histolojik bozuklukları düşündürmelidir.

Tablo 2.2. Nefrotik sendromda protein kayıpları ve sonuçları (72)	
KAYIP	SONUÇ
Albumin	Hipoalbuminemi, ödem
Lesitil kolin açıltransferaz, HDL	Hipertrigliseridemi
Antitrombin III, Plazminojen, Antiplazmin Faktör XII, X	Anormal fibrinoliz, tromboz riski
IgG, Faktör B, Kompleman	Hipogammaglobulinemi, opzonizasyon bozukluğu, enfeksiyon riski (Pnömonokok, E.coli...)
Transferin	Dirençli hipokrom mikrositer anemi
Metal bağlayan proteinlerin kaybı (çinko, bakır)	Yara iyileşmesinin bozulması
Vitamin D bağlayan protein	Vitamin D metabolizması bozuklukları Metabolik kemik hastalığı riski
Transkortin	Kortizol metabolizması bozukluğu
Tiroidin bağlayan protein	Tiroid fonksiyon testlerinde bozulma
Kalsiyum	Osteomalazi, hipokalsemi

2.8.5. Elektrolit Bozuklukları

Nefrotik sendrom çoğunlukla sodyum retansiyonu ile seyretmekle birlikte bazı hastalarda serum sodyum konsantrasyonu düşüktür. Birçok hastada bu hiponatremiye artmış antidiüretik hormon seviyelerine sekonder olarak gelişen su retansiyonu eşlik eder. Bazı hastalarda hiponatremi yüksek lipid seviyelerinin sonucu olarak ortaya çıkar bu pseudohiponatremidir ve sodyumun laboratuvarında ölçüm metoduyla ilişkilidir. NS'lu hastalarda total serum kalsiyumu sıklıkla düşüktür (85).

2.8.6. İdrar Sedimenti

İdrar sedimentinde hyalen, granüler ve selüler silindirler, serbest silindirler, serbest lipid damlacıkları, ışığı çift kıran kolestrol içeren cisimcikleri ve yağ silindirleri yüksek oranda saptanmaktadır. Steril piyüri gözlenebilir. Steroide yanıtı MLNS'lu hastalarının % 23'ünde geçici mikroskobik hematüri saptanmıştır (86). Makroskopik hematüri %1.6 vakada saptanmıştır. Makroskopik hematürinin varlığı ve uzun süre devam etmesi MLNS'dan farklı bir histolojik lezyonun varlığını düşündürür ve biyopsi endikasyonları arasında yer almaktadır (16, 78).

2.8.7. Hiperlipidemi

Serum TK, TG, fosfolipid ve yağ asitlerinin düzeyi genellikle yüksektir. Serum kolesterol düzeyi her zaman yüksek olmasına karşın, serum trigliserid ve fosfolipid düzeyleri her hastada yüksek olmayabilir. HDL normal veya düşük olmasına rağmen, LDL ve VLDL düzeyi yüksektir. Lipoprotein ve kolesterol yapımındaki artışın hipoalbuminemiye bağlı onkotik basınç düşüşü ile tetiklendiği düşünülmektedir (87-88). Serum TG düzeyi yüksekliğine bağlı olarak serum bulanıktır ve idrarda oval yağ cisimcikleri görülür. Serum TK ve TG konsantrasyonu ile serum albumin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hiperkolesterolemi ve hipertrigliserideminin ağırlığı hipoalbuminemi ve albumürinin ciddiyeti ile ilişkilidir. NS'daki hiperlipidemiye etkileyen diğer faktörler; hastanın yaşı, beslenme şekli, böbrek yetersizliği bulunup bulunmaması ve kortikosteroid kullanmasıdır (18). Hiperlipideminin sık relaps ile korele olduğu, remisyon döneminde de bir grup hastada halen devam ettiği ve bu nedenle yakın takip edilmesi gerektiğini ileri süren çalışmalar vardır (89).

2.9. Nefrotik Sendrom Komplikasyonları

Nefrotik sendromun akut komplikasyonları enfeksiyonlar ve tromboembolik hastalıktır. Hastalığın ve tedavisinin uzun süreli komplikasyonları ise osteoporoz, büyüme gelişme bozukluğu ve kardiyovasküler sisteme aittir. Üçüncü önemli komplikasyon da çocuklar ve ailelerinin psikolojik ve sosyal sorunlarıdır (16, 90).

Nefrotik sendromlu çocuklar, ciddi bakteriyel sepsise eğilimlidir ve bu hastaların enfeksiyonlara karşı immün cevabının yetersiz olduğu bilinmektedir. NS'lu çocuklarda IgG, Clq ve properdin eksikliğine bağlı olarak opsonizasyonun yeterli olmaması, splenik disfonksiyon olmakta ve kullanılan immünsüpresif tedaviler nedeniyle enfeksiyonlara karşı duyarlılık artmaktadır. T hücre sistemindeki defektler ve komplemana bağımlı opsanizasyon defekti sonucunda kapsüllü mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlar sık görülür. NS'lu hastalarda en sık rastlanan ajanlar pnömokoklar, Haemophilus influenza ve gram negatif organizmalardır. Enfeksiyonun en sık görüldüğü yerler periton, akciğerler ve cilt altı dokusudur (16,19,78). Proflaktik penisilin tedavisi hem relaps hem remisyon döneminde önerilmektedir (91).

Minimal lezyonlu NS'lu çocuklarda tromboz riski düşük (%1.8-5) olmakla birlikte ciddi klinik tablolara yol açar (92). En sık görüleni renal ven trombozudur. Bugün için en çok kabul gören düşünce, antitrombin III seviyesindeki düşüklük nedeniyle pıhtılaşmaya eğilimin artmasıdır (23). NS'lu hastalarda trombotik riski arttıran faktörler; diüretik kullanımı, kortikosteroid kullanımı ve immobilizasyondur (16). NS'lu hastalarda uzun dönemde kortikosteroid kullanımı, oksidan stres, hiperkoagülabilité, hipertansiyon ve anemi kardiyovasküler sisteme ait morbiditeyi artırır (93,94). Kalsiyumun azalmış intestinal absorpsiyonu, parathormona uygun olmayan kalsiyum cevabı ve osteomalazi ve/veya hiperparatiroidizme bağlı hipokalsemi NS'lu olgularda gösterilmiştir. Kortikosteroid kullanımına bağlı kemik dansite azalması teorik olarak bir risktir, ancak NS'lu çocuklarda kemik hastalıklarına dair bir prevelans yoktur (17).

Nefrotik sendromlu hastalarda özellikle tedaviye yanıtız vakalarda iştahsızlık, idrarla fazla protein kaybı, bağırsak mukoza ödemi nedeniyle oluşan malabsorpsiyon büyüme geriliğine yol açar. Steroid tedavisinin yüksek dozda ve uzun süre uygulanması da büyüme geriliğine neden olabilir (23). Anemi, ilaç toksik etkileri, hipotiroidizm ve akut renal yetmezlik diğér NS komplikasyonları arasında yer almaktadır (95,96).

2.10. Nefrotik Sendromda Böbrek Biyopsisi

Tanı anında 2-5 yaş aralığında olan, hematüri ve hipertansiyonu olmayan çocuklarda, ve Tablo 2.3'de belirtilen gruplar dışında kalan hastalara tedavi öncesi renal biyopsi endikasyonu olmadan kortikosteroid tedavisi verilir, çünkü steroide duyarlılık uzun dönemde renal fonksiyonlar için böbrek histolojisinden daha iyi bir indikatör olarak kabul edilmektedir (97,98).

Tablo 2.3 Biyopsi endikasyonları (85)	
TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI
<ul style="list-style-type: none"> - Tanı anında 6 aydan küçük, 6 ay-1 yaş arasında veya 8 yaşın üstünde olmak - Başvuruda makroskopik hematüri - Hipertansiyonla birlikte persistan mikroskopik hematüri - Akut renal yetmezlik - Düşük plazma C3 seviyesi 	<ul style="list-style-type: none"> - Steroide dirençli NS - Sık relapsing NS'lu hastada siklosporin gibi ikinci bir ajanla tedavi öncesi

2.11. Nefrotik Sendromda Tedavi Seçenekleri

2.11.1. Spesifik Tedavi

Yaklaşık olarak MLNS'lu hastaların % 95'i ve FSGS'li hastaların %20'si 8 haftalık prednizolon tedavisi sonrası remisyona girmektedir. Geleneksel olarak bölünmüş dozlarda tedavi verilmekle birlikte günlük tek doz tedavi daha yararlı olarak değerlendirilmektedir (99). MLNS'lu hastaların % 75'i ilk iki haftada remisyona girmektedir (100). MLNS'lu hastalarda yüksek relaps oranları nedeniyle ilk atağı olan hastalara daha uzun süreli kortikosteroid tedavisi verilmesi yönünde düşünceler oluşmuştur. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie'de yapılan bir çalışmada, sekiz haftalık standart prednizolon tedavisi alan hastalarla, altı hafta 40 mg/m²/gün takiben altı hafta 40 mg/m²/gün gūnaşırı prednizolon tedavisi alan hastalar arasında yapılan karşılaştırma sonucunda relaps oranı yılda % 36-62 azalmış olarak saptanmıştır (101). İlk episodü olan steroid duyarlı çocukları kapsayan beş merkezli randomize kontrollü bir çalışmada yapılan meta-analizde uzun süreli streoid tedavisi alan hastalarda 12-24. aylarda relaps riski azalmaktadır (102). Halen 8-12 haftalık tedavi standart olarak kabul edilmekte, birçok merkez son zamanlarda rutin olarak 12 haftalık tedaviyi önermektedir (103, Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Türk Çocuk Nefroloji Derneği Tedavi Şeması (104)

İlk Atak (Başlangıç) Tedavisi	
<p>I.Şema</p> <p>-4 hafta 2 mg/ kg/ gün prednizolon (1 veya 2 dozda) (60 mg/m²/gün) (maksimum 60 mg/gün)</p> <p>-4 hafta 2 mg / kg/ gūnaşırı prednizolon tek dozda (60 mg/m²/gün) (maksimum 60 mg/gün)</p> <p>-2 hafta 1,5 mg / kg/ gūnaşırı tek dozda (40 mg/m²/gün)</p> <p>-2 hafta 1.0 mg / kg/ gūnaşırı tek dozda</p> <p>-2 hafta 0.5 mg / kg/ gūnaşırı tek dozda</p> <p>-2 hafta 0.25 mg / kg/ gūnaşırı tek dozda</p>	<p>II-Şema</p> <p>-4 hafta 2mg / kg/ gün prednizolon (2 veya 3 dozda) (60 mg/ m² /gün) (maksimum 60 mg/gün)</p> <p>-4 hafta 1,5 mg /kg / gūnaşırı tek dozda (40 mg /m² /gün)</p> <p>-4 hafta 1 mg / kg / gūnaşırı tek dozda</p> <p>-4 hafta 0,5 mg / kg / gūnaşırı tek dozda</p> <p>-8 hafta 0,25 mg / kg / gūnaşırı tek dozda</p>
Relaps Tedavisi	
<p>(Enfeksiyon var ise kontrol altına alınana kadar beklenir, sonra steroid başlanır)</p> <p>I.Şema</p> <p>-2 hafta 2 mg / kg /gün prednizolon (2 veya 3 dozda) (60 mg / m² /gün) (İlk iki haftada remisyona girmezse tedavi 4 haftaya uzatılır, proteinüri negatif ise gūnaşırı tedaviye geçilir.)</p> <p>-Gūnaşırı tedavide:</p> <p>2 hafta 1 mg / kg / gūnaşırı tek dozda</p> <p>2 hafta 0,5 mg / kg / gūnaşırı tek dozda</p> <p>2 hafta 0,25 mg / kg / gūnaşırı tek dozda</p> <p>II.Şema</p> <p>-2 hafta 2 mg / kg /gün prednizolon (1 veya 2 dozda) (60 mg / m² /gün)</p> <p>İlk iki haftada remisyona girmezse tedavi 4 haftaya uzatılır. Proteinüri negatif olunca ;</p> <p>-2 hafta 2 mg / kg / gūnaşırı</p> <p>-2 hafta 1 mg / kg / gūnaşırı tek dozda</p> <p>-2 hafta 0,5 mg / kg / gūnaşırı tek dozda</p> <p>-2 hafta 0,25 mg / kg / gūnaşırı tek dozda</p>	

2.12.2. Nefrotik Sendromda Destek Tedavisi (16, 23, 85)

- a- Diyet
- b- Diüretik tedavisi
- c- Albümin infüzyonu
- d- Hipertansiyon tedavisi
- e- Tromboz riskinin azaltılması
- f- Enfeksiyonun önlenmesi ve tedavisi
- g- Lipid düşürücü ilaçlar

2.13. Nefrotik Sendromda Prognoz

Nefrotik sendromda en önemli prognostik belirleyici steroid yanıtlılığıdır. Steroide yanıtlı hastaların % 60-80'i relaps olur ve bunların % 60'ı beş veya daha fazla kez relaps olur. Başvuru anında dört yaşından büyük olması, steroid tedavisine başladıktan sonra ilk 7-9 gün içinde remisyona girmesi ve mikrohematüri olmaması daha az sayıda relaps için prediktiftir (104-105). Erken yaşta tanı alması ve çocukluk çağında çok sayıda relaps olması erişkinlikte relaps olasılığı için risktir. Uzun süreli izlemde kronik böbrek yetmezliği oluşum riski azdır (106).

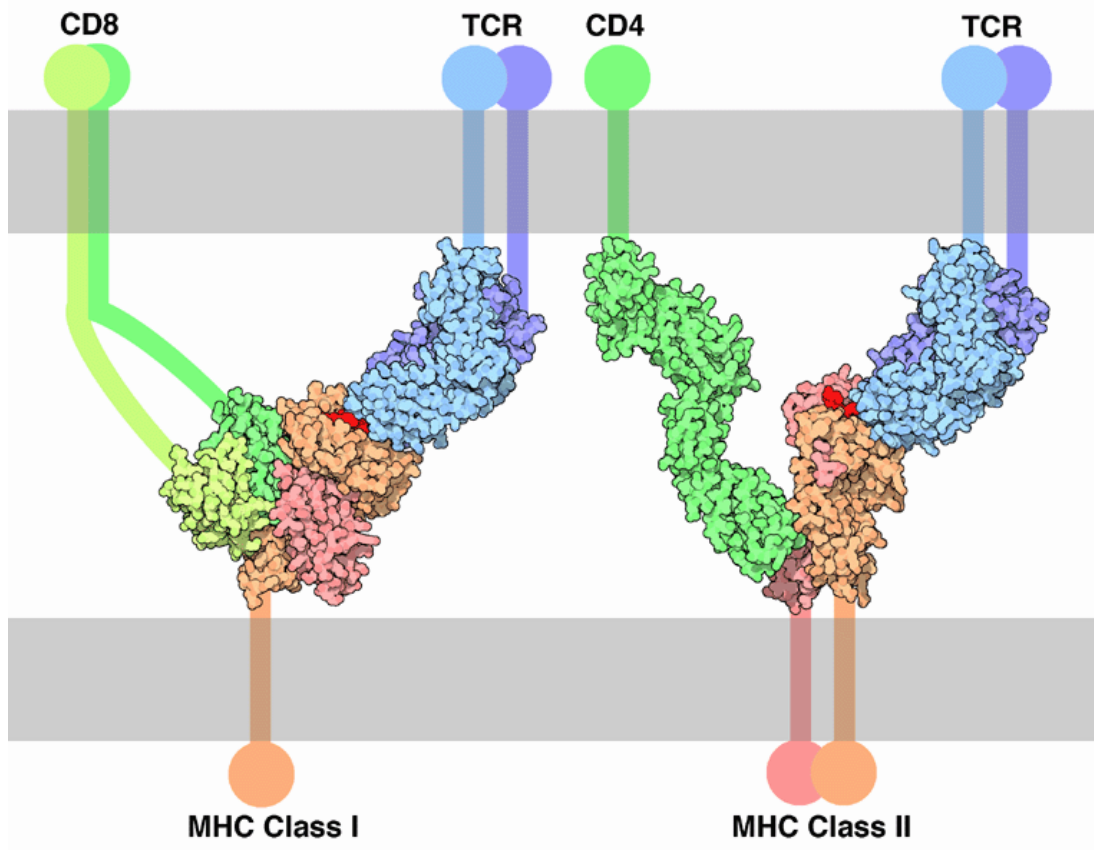
2.14. LENFOSİT ALT GRUPLARI

CD3

Lenfositlerde TCR reseptörleri ile birlikte ko-reseptör olarak yer alır. Muhtemelen TCR'nin yapısal bütünlüğünü koruma ve sinyallerin hücre içine iletiminden sorumludur. Hücre dışında yer alan zincir kısımları immunoglobulin yapısına benzemektedir. Hücre içi yapıları 'immunoreceptor tyrosine-based activation motif' içerir ve TCR'nin esas sinyal iletim kapasitesini oluşturur. İmmunoreceptor tyrosine-based activation motif'in zeta associated protein ile fosforilasyonu sonucunda T lenfosit kaskadının işlemlerini sağlamış olur (107).

CD4

55-59 kD büyüklüğünde bir monomerdur. Ekstraselüler domaini 4 IgV benzeri molekülden oluşur. Periferik $\alpha\beta$ T hücrelerinin %65'i CD4 taşır. Lenfositlerinin antijen sunan hücrelerde bulunan MHC II molekülüne bağlanmasında ve sinyal iletiminde yardımcı molekül olarak rol oynar (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. CD4, TCR ve MHC classII hücre ilişkisi.

CD8

Periferik kan lenfositlerinin %15-40'ını oluşturan sitotoksik T lenfositlerinde, timositlerin %80'inde ve doğal öldürücü hücrelerin alt gruplarında bulunmaktadır. CD8 molekülü MHC I molekülüne bağlanmada ve sinyal iletiminde yardımcı molekül olarak rol oynar (Şekil-3).

CD19

95 kD ağırlığında Tip I transmembran glikoproteindir. B lenfosit farklılaşma ve olgunlaşmasının tüm evrelerinde bulunur. B hücrelerinin B lenfositleri ile birlikte foliküler dentritik hücrelerde de bulunur. CD19 B proliferasyonunun regülasyonunda da rol oynar. CD21, CD81 ve MHC sınıf II ile birlikte sinyal ileti kompleksi oluşturmaktadır. CD19 plazma hücrelerinde bulunmaz (108).

CD23 (Fc epsilon RII veya FcεRII)

45 kD ağırlığında Tip II integral membran glikoproteindir. C tipi (kalsiyum bağımlı) lektin süper ailesindedir. IgE'nin düşük afiniteli reseptörüdür. IgE

düzeylerinin regülasyonunda rol oynar. Aktive B hücrelerinde, foliküler dentritik hücrelerde, monosit ve eozinofillerde bulunur. İki alt tipi vardır. CD23a foliküler B hücrelerinde bulunur ve B hücrelerinin farklılaşma ve adhezyonunda rolü vardır. Solubl CD23 molekülü, B hücreleri için otokrin büyüme faktörü rolü görür ve IgE izotip yönlenmesi için elzemdir. Allerjik reaksiyonlar sırasında IgE/alerjen kompleksinin tranepitelial tranportunu sağlar. CD23b ise T hücreleri, monositler ve langerhans hücrelerinde bulunur ve bu hücrelerde açığa çıkmaları için IL-4 ve lipopolisakkaritlere gereksinim gösterir. CD23 IgE üretimi, B ve T hücre diferansiyasyonu yanında IL-1, IL-6, TNF- α , H₂O₂ ve nitric oxide synthase-2 (NOS2)- ile NO üretimini de NF κ B- ve AP-1- nükleer faktörleri harekete geçirmek yoluyla destekler (109). Ayrıca solubl CD23 makrofajları CD11b/c ve lenfositleri CD21 bağlantılarını kullanarak aktive edebilir (110). CD23 clathrin ilişkili endositozis ve IgE ile opsonize parçacıkların fagositozu (CD23b) gibi çeşitli endositik işlemlere de katkıda bulunur (111). Membrana bağlı CD23 IgE aracılı antijen sunumunu ve IgE aracılı tümör hücrelerinin öldürülmesinde rol alır ve IgE üretimini baskılar (112). Oysa solubl CD23 IgE üretimini hem baskılar (monomer) hemde stimule eder (oligomer).

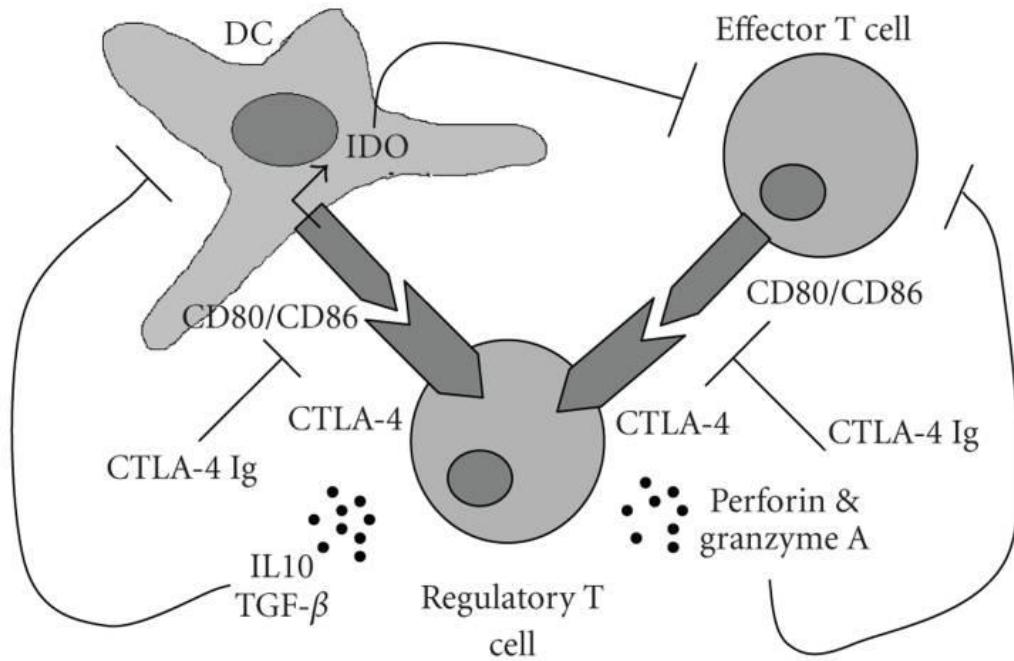
CD25

55 kD ağırlığında membran glikoproteinidir. Düşük afiniteli IL-2 reseptörü olarak bilinir. Yani IL-2 reseptörünün alfa zinciridir. Aktive T ve B lenfositlerinde bulunur. Hem efektör ve hem de regülatör T hücreleri olarak işlev görürler. Regülatör görevi gören farklı T hücreleri vardır (Tablo 2.5). CD4⁺CD25⁺ hücreler normalde %5-10 kadardır. Glukokortikoid ile uyarılabilen TNF reseptör ilişkili protein (GITR), CD134, L-selektin ve cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4 veya CD152) uyarısı ile bu hücrelerin sayısı artar (113). CD25 hücreleri 2 yolla immun sistemi baskılar: hücre-hücre teması ve solubl faktörlerin üretimi (şekil 4). Hücre hücre temasında efektör T hücre proliferasyonunu ve gamma interferon üretimini baskılar. Bu amaçla 2 reseptör proteinin varlığı gerekir: GITR ve CTLA-4. CTLA-4 ve efektör hücredeki CD80/CD86 bağlantısı inhibitör sinyal transmisyonunu sağlar ve efektör T hücrelerini inhibe eder. Diğer bir olasılık dentritik hücre fonksiyonlarını modüle etmek şeklinde olabilir (113). CTLA-4 ve dentritik hücredeki CD80/CD86 bağlantısı dentritik hücrelerde indoleamine 2,3-dioxygenase

(IDO) aktivasyonu ve ekspresiyonuna yol açar. Bu katabolik enzim triptofan yıkımı ile ilişkilidir. IDO ortamdaki triptofanı yıkar ve bu da efektör T hücrelerini inhibe eder (114).

Tablo 2.5. Regülatör T hücreleri ve fonksiyonları		
Hücre	Fenotip	Olası immunosupresif mekanizma
Timus kaynaklı doğal oluşan CD4 ⁺ hücreler	CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺	CTLA-4 veya sitokinler ile (IL-10 and TGF- β)
Periferel uyarı ile oluşan hücreler	CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺	----
Tr1 hücreleri	CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁻ IL-10 ^{hi}	CTLA-4 veya IL-10
Th3	CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁻ TGF- β ^{hi}	TGF- β
TGF- β /IL-10 double-positive CD4 ⁺ Treg	TGF- β /IL-10 double-positif CD4 ⁺ CD25 ⁻ FOXP3 ⁻	IL-10 ve TGF- β)
T suppressor cells (Ts, CD8 ⁺)	CD8 ⁺ CD28 ⁻	CTLA-4
IL-10 producing CD8 T cells	CD8 ⁺ IL-10 ⁺	IL-10

İmmun sistemin baskılanmasında rol alan başlıca solubl faktörler ve IL-10 ve TGF- β 'dir (115,116). IL-10 ve TGF- β dentritik hücrelerde MHC sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu da inhibe eder. Bu antijen sunum kapasitesini azaltır. CD25 hücreleri Granzim A salınımı yapabilirler (117). Bu moleküller aktive CD4 ve CD8 hücrelerinin perforin bağımlı mekanizmayla ölümüne yol açar (Şekil 1.5).

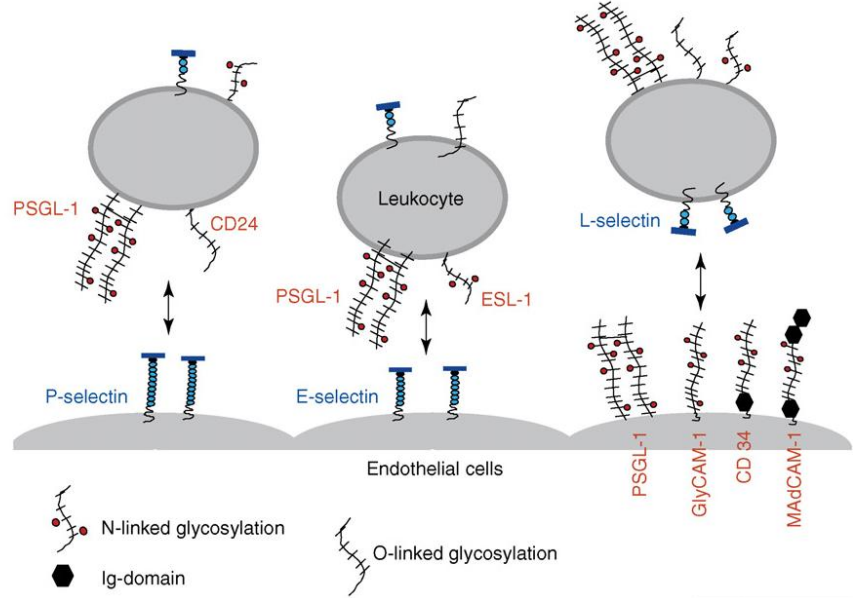


Şekil 1.5. Regülatör CD4+CD25+ hücrelerin etki mekanizması

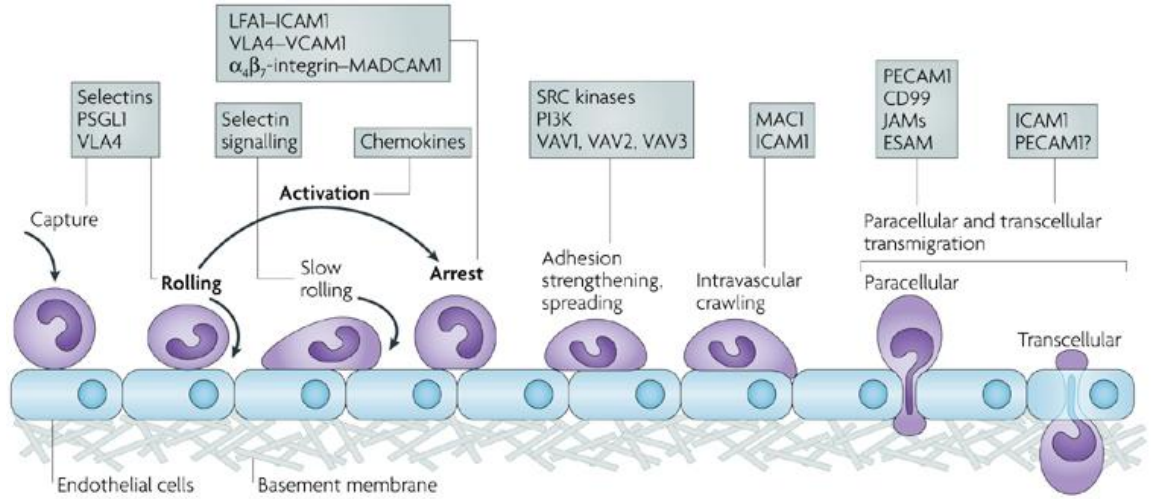
2.15. E-Selektin

Selektinler kalsiyuma bağımlı tip I transmembran glikoproteinlerdir. Ekstraselüler parçası lektin benzeri domainler ve epidermal growth faktör taşıyır. Bu lektin benzeri domainler sialize karbonhidratlara ve musin benzeri glikoproteinlere bağlanabilirler. E-selektin spesifik olarak endotel hücrelerinden salınır. TNF-alfa, IL-1, nükleer faktor NF-kB ve activator protein 1 (AP-1) gibi bazı transkripsiyon faktörleri E selektin üretimini stimüle ederler (118). Dolaşan E selektin (solubl) endotel hücre hasarının veya aktivasyonunun bir belirteci olarak kabul edilmektedir (119). E selektinin 2 major reseptörü vardır: ESL1 ve PSGL1. ESL1, lökositlerce expres edilir ve PSGL1'den farklı olarak P selektine bağlanmaz (Şekil 1.6). E selektin esas olarak lökosit adhezyonunda rol oynar (Şekil 1.7). E selektinin bu olaydaki rolü yuvarlanmanın yavaş yuvarlanma ve sıkı adhezyona dönmesini sağlama şeklindedir. Bu nedenle E selektin eksikliği olan farelerde belirgin adhezyon defekti izlenmez (118-120). Ciltte oluşan inflamasyonda farklı olarak deriye spesifik

T hücrelerinin birikmesini de destekler (119). Lökosit adhezyonu yanında E selektin anjiyonezisi de uyarmaktadır (120).



Şekil 1.6. Selektinler ve Reseptörleri

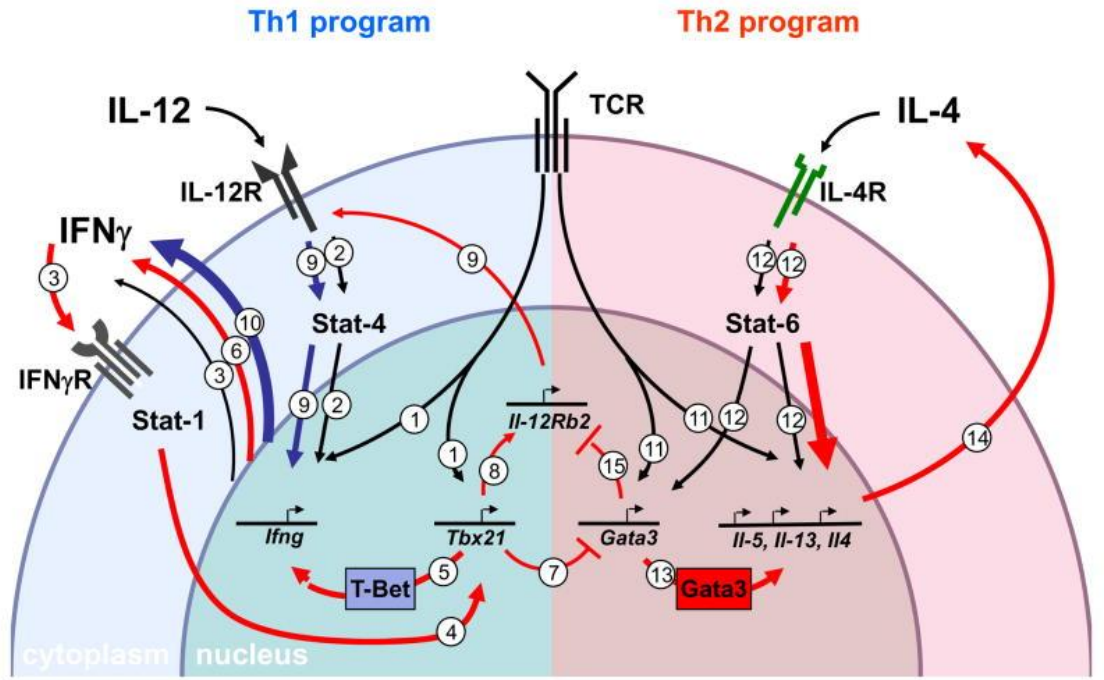


Şekil 1.7. Lökosit adhezyonu

2.16. İnterlökin 12 (IL-12)

IL-12 dört alfa heliksten oluşan heterodimerik bir sitokindir. T hücre stimulatortörü olarak bilinir: Th0 hücrelerinin Th1'e dönüşümünde rol oynar (şekil 7). Aktive T hücrelerinde bulunan iki reseptörüne bağlanarak işlev görür (IL-12R- β 1 ve IL-12R- β 2). IL-12R- β 2, IL-12'in etkinliğini göstermesi için merkezi bir role sahiptir ve bu reseptör kinaz etkinliği olan (tirozin fosforilazasyonu) Tyk2 ve Jak2'ye bağlanır (121). Bağlanma ile STAT4 gibi bazı transkripsiyon faktörlerini aktive eder (JAK/STAT yolu). Bu bağlanmadan sonra Th0 hücrelerinin Th1 yönünde değişimi için gerekli sitokinlerin üretimini tetikler (interferon-gamma (IFN- γ) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). IFN- γ üretimini azaltan IL-4 düzeyini azaltır. IL12, CD8+ sitotoksik T hücrelerinin ve natural killer hücrelerinin fonksiyonlarını artırır ve bu hücrelerden de IFN- γ üretimini uyarır. IL12 üretimini tetikleyen başlatıcı faktör genellikle bakteriyel ürünlerdir (Toll like reseptör uyarısıyla) ve IL12 üretiminin devam etmesi içinde antijen sunan hücre ile T lenfositlerinin etkileşimi gereklidir (antijen sunan hücrede CD40 - T lenfositlerinde CD40L iletişimi). TLR3, 4,8,9 agonistleri ve TNF-alfa; IL-12 üretimini uyarırken; IL10 ve transforming growth beta IL12 üretimini inhibe eder (121). T hücre reseptörünün başlangıç uyarısı ile Ifng ve Tbx21 genleri uyarılır. IL12 is STAT4'ü aktive eder. STAT4 gamma interferon ekspresyonunu artırır. Gama interferon kendi reseptörüne bağlanarak STAT1 yolu ile Tbx21 gen uyarısı sağlar. Bu uyarı T-Bet transkripsiyonel faktörünü oluşturur. T-Bet faktörü, Ifng genlerini uyararak gamma interferon üretimini artırır. T-Bet aynı zamanda Th2 yolunda ki esas transkripsiyonel faktör olan Gata3'ü inhibe eder. Sonuç olarak T-Bet uyarısı, IL12R-Beta2 zinciri ekspresyonunu artırır ve bu da IL12 cevabının daha da artışıını sağlar. Bu uyarıların toplam sonucu, naiv T hücrelerinin Th1 yönünde gelişmesidir (Şekil 1.8).

IL-12'nin anjiogenezi inhibe edici özelliği vardır: yeni damar oluşumunu önler. Bu özelliği IFN- γ üretimini sağlaması ile ilişkilidir. IFN- γ , monosit, endotelial hücreler ve fibroblastlardan salgılatığı kemokin ligand 10 (CXCL-10 veya IP-10) yoluyla anjiogenezi inhibe eder (121).



Şekil 1.8. Th1 oluşumunda IL-12'nin rolü.

T-Bet uyarısı, IL12R-Beta2 zinciri ekspresyonunu ve IL12 cevabını artırır.
IL12 gamma interferon oluşumunu sağlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde steroid duyarlı NS tanısı ile takip edilen steroid duyarlı 28 relaps, 20 remisyon dönemde olan toplam 48 hasta dahil edildi. Primer idiyoPATİK NS yanında başka hastalığı olanlar ve sekonder NS olan çocuklar çalışma dışında bırakıldı. Tüm hastaların anti nükleer antikor, anti DNA, anti nükleer sitoplazmik antikor, serum C3 ve C4 düzeyleri normal düzeylerde idi. NS grubundaki hastalar relaps ve remisyon döneminde olanlar şeklinde iki grup olarak değerlendirildi. Remisyon, proteinüri miktarının 4 mg/m²/24 saat altında olması olarak değerlendirildi (19). Kontrol grubu olarak, kronik hastalığı olmayan, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 19 sağlıklı çocuk alındı. Çalışma için tüm çocukların ebeveynlerine çalışmanın detayları açıklanarak onam alındı ve çalışma protokolü, 2010/8 sayı ve 19.03.2010 tarihli karar ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Nefrotik sendrom ve kontrol grubundaki tüm çocuklardan tam kan sayımı için BD Vacutainer K3E 7.5% 0.040 ml (Belliver Industrial Estate, Plymouth, UK) tüpüne 2 cc venöz kan örneği alındı ve aynı gün içerisinde çalışıldı. Tam kan sayımı Hematoloji Laboratuvarında Beckman Coulter Gen-S (Cenova, İsviçre) otomatik kan sayımı cihazı ile çalışıldı. Kan üre azotu (BUN), kreatinin, total protein, albumin, total kolesterol, trigliserit, tetkikleri için Vacuette (Greiner Bio-One) tüpüne 2 cc venöz kan örneği alınarak aynı gün içerisinde çalışıldı. Biyokimyasal bu analizler Biyokimya Laboratuvarında BM HITACHI 717/7150 modüler otoanalizörü ile Roche Diagnostics orijinal kitleri kullanılarak yapıldı. 24 saatlik idrarda protein düzeyi Roche/Hitachi 912 modüler otoanalizörü ile çalışıldı.

Nefrotik sendrom ve kontrol grubunda kan örneklerinde E-selektin, IL-12, Ig düzeyleri (Immunglobulin A, G, E ve M) ve lenfosit alt grupları (CD3, CD4, CD19, CD19+CD23 ve CD4+CD25+) çalışıldı. E-selektin ve IL-12 için alınan kan örneklerinin serumu ayrılarak, çalışılıncaya kadar -70°C'de dondurularak saklandı. E-selektin ve IL-12 düzeyleri ticari kit ile (BioSource International, Inc. Camarillo, California 93012 USA), solid phase sandwich Enzyme Linked-immuno-Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

Immunoglobulinler ve solubl lenfosit alt grupları için alınan örnekler hemen çalışıldı. Solubl lenfosit alt grupları 'double color flow cytometry' ile sayıldı (FACScan, Becton Dickinson, Sunnyvale, CA).

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Çalışmada dağılımı uygun olan veriler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı uygun olmayan veriler için median (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Dağılımın uygun olduğu ölçümlerde (IgG ve A; CD3, CD4, CD19; IL-12 ve E-selektin) t testi kullanıldı. Dağılımın uygun olmadığı (CD23 ve CD25, IgE ve IgM karşılaştırmalarda Mann-Whitney-U testi kullanıldı. p değerini 0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde primer idiyoPATİK nefrotik sendrom tanısı ile takip edilen yaşları 30–202 ay arasında değişen 32 erkek, 16 kız toplam 48 (28 relaps, 20 remisyon döneminde olan) hasta alındı. Kontrol grubu olarak kronik hastalığı olmayan yaşları 27–190 ay arasında değişen 12 erkek, 7 kız toplam 19 sağlıklı çocuk alındı.

Relaps dönemdeki hastaların 24 saat idrar proteinüri miktarı remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (100 ± 18.7 mg /m²/saat ve 3.8 ± 0.4 mg /m²/saat; $p < 0.0001$; 100 ± 18.7 mg /m²/saat ve 2.4 ± 0.2 mg /m²/saat; $p < 0.0001$) (Tablo 4.1). Serum albümin düzeyleri relaps dönemindeki hasta grubunda remisyon ve kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı (2 ± 0.7 g/dl ve 4.3 ± 0.4 g/dl; $p < 0.001$, 2 ± 0.7 g/dl ve 4.9 ± 0.2 g/dl; $p < 0.001$) (Tablo 4.1).

Nefrotik sendromlu relaps grubunda serum trigliserid (TG) düzeyleri remisyon ve kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptandı (280.3 ± 200.2 mg/dl ve 134.5 ± 84.6 mg/dl; $p < 0.001$, 280.3 ± 200.2 mg/dl ve 74.6 ± 23.8 mg/dl; $p < 0.001$) (Tablo 4.1). Çalışmaya alınan remisyon dönemindeki çocuklarda serum TG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (134.5 ± 84.6 mg/dl ve 74.6 ± 23.8 mg/dl; $p < 0.001$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarında Trigliserid, total kolesterol, albumin ve 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyleri

	Relaps (n=25)	Remisyon (n=24)	Kontrol (n=28)	p
Trigliserid (mg/dl)	280.3 ± 200.2	134.5 ± 84.6	74.6 ± 23.8	p1<0.001 p2<0.001 p3<0.001
Total kolesterol (mg/dl)	385.4 ± 135.7	179.2 ± 61.7	123.0 ± 25.5	p1<0.001 p2<0.001 p3<0.001
Albumin (g/dl)	2 ± 0.7	4.3 ± 0.4	4.9 ± 0.2	P1<0.001 p2<0.001 p3<0.001
Proteinüri (mg/m²/saat)	100 ± 18.7	3.8 ± 0.4	2.4 ± 0.2	p1<0.0001 p2<0.0001 p3 >0.05

p1; relaps-remisyon, p2; relaps-kontrol, p3; remisyon-kontrol

Serum total kolesterol (TK) düzeyleri relaps grubundaki hastalarda remisyon ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanırken (385.4 ± 135.7 mg/dl ve 179.2 ± 61.7 mg/dl; $p<0.001$, 123.0 ± 25.5 mg/dl ve 123.0 ± 25.5 mg/dl; $p<0.001$), remisyon grubunda da serum TK düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı (179.2 ± 61.7 mg/dl ve 133.0 ± 26.7 mg/dl; $p<0.001$) (Tablo 4.1).

Çalışma gruplarında ölçülen Ig düzeyleri Tablo 4.2’ de görülmektedir. Aktif nefrotik sendromu olan hastalarda (relaps), remisyon ve kontrol grubuna göre IgG düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük iken; IgM düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Ig A düzeyleri aktif hastalığı olan çocuklarda, remisyon ve kontrol grubuna göre farklılık göstermedi. IgE düzeyleri ise aktif nefrotik sendromlu hastalarda relaps ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.2). Remisyona giren nefrotik sendromlu hastalarda IgE düzeylerindeki yükseklikler devam etmekteydi.

Tablo 4.2. Çalışma gruplarında IgA, E, M ve G düzeyleri				
	Relaps (n=28)	Remisyon (n=20)	Kontrol (n=19)	p
IgA (mg/dl)	93,9±38,8	112,8±70,1	134,5	p1=NS p2=NS p3=NS
E (mg/dl)	392,5±193,3	133,4±32,8	32,4±5,6	p1=0,01 p2=0,001 p3=0,019
G (mg/dl)	316,9±237	741,1±288,5	1093	p1<0,002 p2<0,0001 p3=NS
M (mg/dl)	200,6±121,9	121±54	125	p1<0,002 p2<0,05 p3=NS

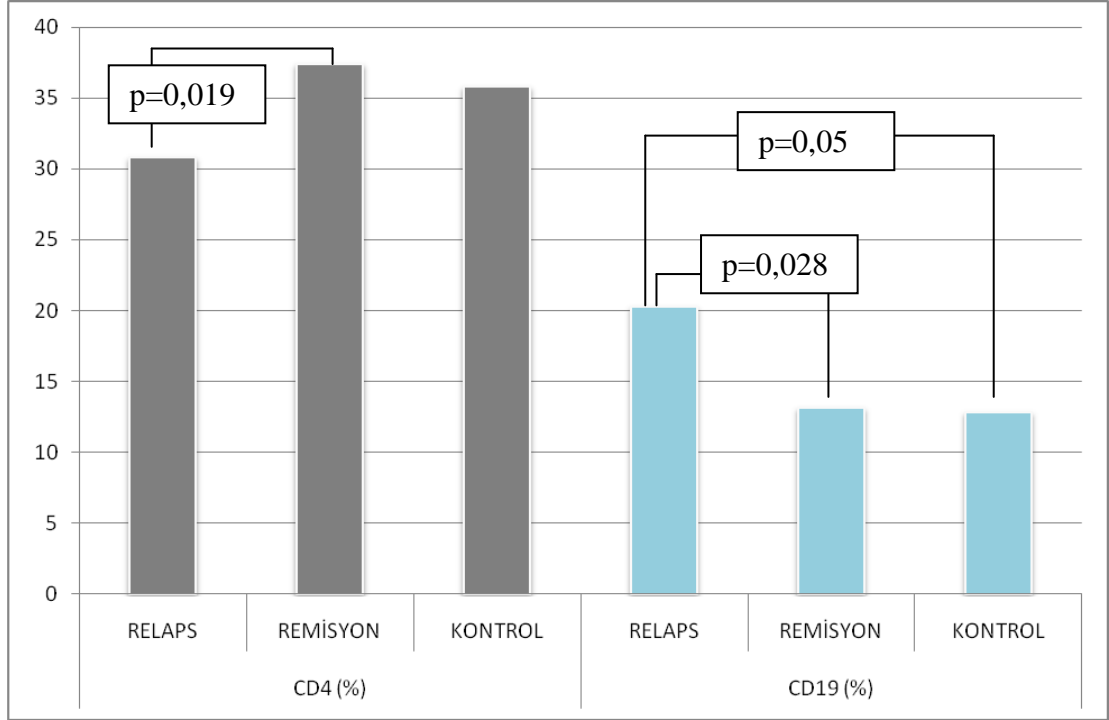
p1; relaps-remisyon, p2; relaps-kontrol, p3; remisyon-kontrol

Lenfosit alt gruplarının ölçümleri incelendiğinde CD3+ ve CD84 lenfositlerin oranlarının hasta, remisyon ve kontrol gruplarında benzer bulundu ($p>0.05$, Tablo 4.3). CD4+ lenfosit oranları ise hastalarda remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p1=0,019$) (Şekil 4.1). CD19 oranları hasta grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (sırası

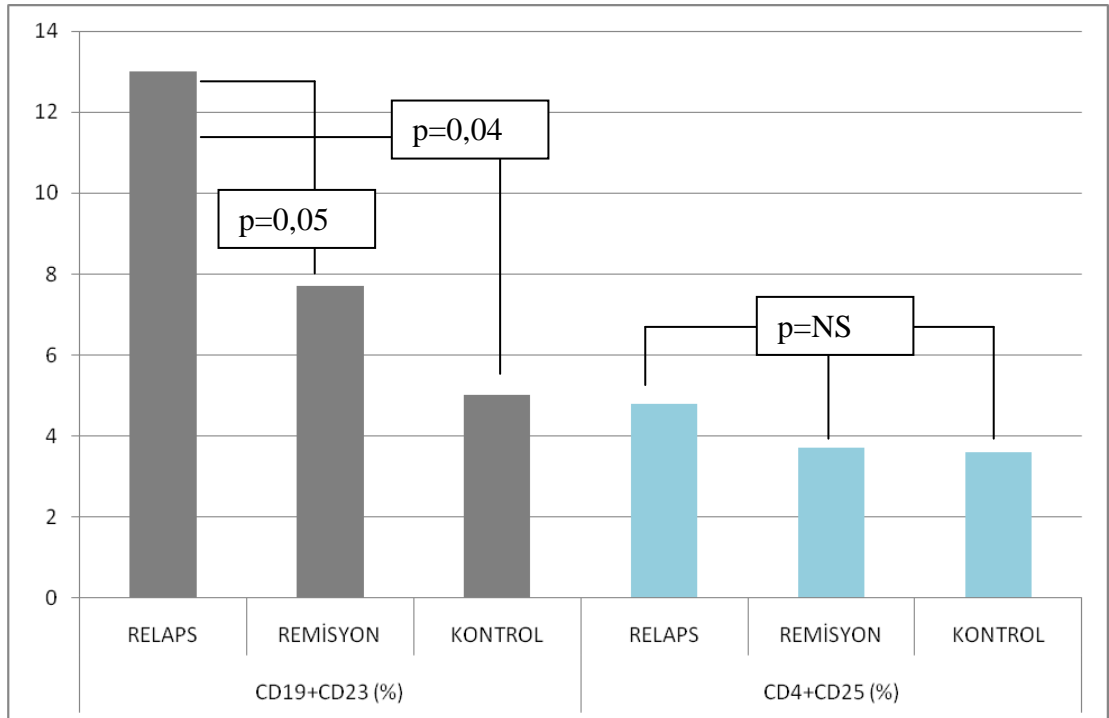
ile $p<0.028$ ve $p<0.05$) (Şekil 4.1). CD19+CD23 lenfositleri oranları hasta grubunda remisyon ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırası ile $p<0.05$ ve $p=0.04$). CD19+CD23 lenfosit oranlarındaki yüksekliğin remisyondaki hastalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde devam ettiği saptandı ($p=0.046$). CD4+CD25 lenfositlerin düzeyleri hasta, remisyon ve kontrol gruplarında benzer bulundu ($p>0.05$, Tablo 4.3, Şekil 4.2).

Tablo 4.3. Çalışma gruplarında lenfosit alt gruplarının oranları (%)				
	Relaps (n=28)	Remisyon (n=20)	Kontrol (n=19)	p
CD3	65,8±8,6	71,6±6,3	69,4±9,5	p1=NS p2=NS p3=NS
CD4	30,8±6,3	37,4±6,9	35,8±7,4	p1=0,019 p2=NS p3=NS
CD8	27,2±6,3	27,6±7,1	27,8±6,4	p1=NS p2=NS p3=NS
CD19	20,3±10,1	13,1±4,2	12,8±6,1	p1<0.028 p2<0.05 p3=NS
CD19+CD23	13±9,7	7,7±2,9	5,0±2,3	p1=0.05 p2=0.04 p3=0,046
CD4+CD25	4,8±3,3	3,7±1,4	3,6±2,4	p1=NS p2=NS p3=NS

p1; relaps-remisyon, p2; relaps-kontrol, p3; remisyon-kontrol



Şekil 4.1. CD4 ve CD19 lenfosit düzeyleri

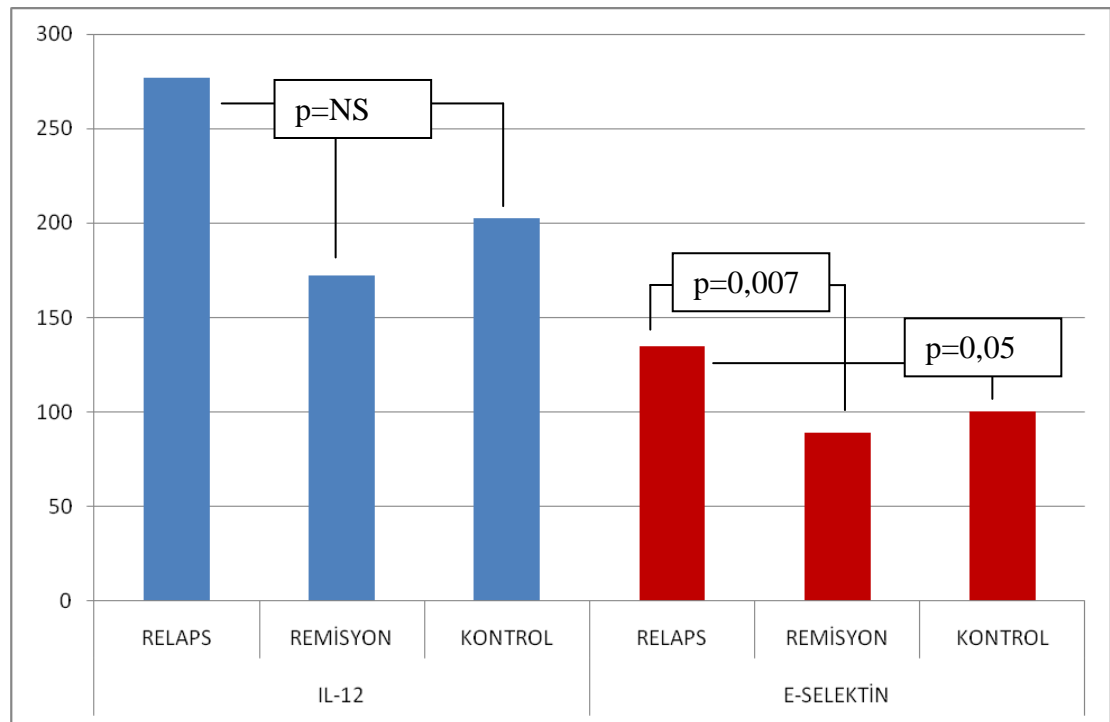


Şekil 4.2. CD19+ CD23 ve CD4+CD25+ lenfosit oranları

Aktif nefrotik sendromlu hastalarda IL-12 düzeyleri remisyon ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiyordu ($p>0.05$, Tablo 4.4, Şekil 4.3). Benzer şekilde remisyon ve kontrol grupları arasında da IL12 düzeyleri benzerdi ($p>0.05$, Tablo 4). E-selektin düzeyleri remisyon ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,007$ $p=0,05$; Tablo 4.4, Şekil 4.3). E-selektin düzeyleri açısından kontrol ve remisyondaki hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Çalışma gruplarında IL-12 ve E-selektin				
	Relaps (n=28)	Remisyon (n=20)	Kontrol (n=19)	p
IL-12	277±185,8	172,3±121,3	202,3±45,3	p1=NS p2=NS p3=NS
E-selektin	134,8±67,47	88,9±38,8	100,2±37,6	p1=0,007 p2=0,05 p3=NS

p1; relaps-remisyon, p2; relaps-kontrol, p3; remisyon-kontrol



Şekil 4.3. IL-12 ve E-selektin düzeyleri

5. TARTIŞMA

Nefrotik sendromda glomerüllerde büyük oranda değişim olur ve çok yakın olan podositler birleşmiş izlenimi verir, elektron mikroskobunda ayaksız şekildeki morfoloji düzleşmiş olarak görülür (podosit disfonksiyonu). MLNS'da sitokin imbalansı, glomerül kapillerindeki elektriksel yük dengesinin bozulması ve podosit disfonksiyonu sonucunda proteinüri oluşmaktadır (16, 25). Çalışmamızda relaps döneminde NS grubunda proteinüri ortalama 100 ± 18.7 mg/m²/saat saptanmıştır. Remisyon ve kontrol gruplarında ise bu değer normal sınırlardadır. Relaps grubundaki NS'lu hastalarda kontrol grubuna göre serum albümin ve total protein düzeyleri de belirgin olarak düşük bulunmuştur.

Serum serum trigliserid (TG) ve total kolesterol (TK) düzeyleri konsantrasyonlarının artmasıyla gelişen hiperlipidemi NS'un önemli bulgularından birisidir. NS'lu hastalarda lipid metabolizmasındaki bozuklukların nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Deneysel NS modellerinde yapılan çalışmalarda artmış hepatik HMG-CoA redüktaz ve açıl-koenzim A-kolesterol acil transferaz aktiviteleri ile azalmış kolesterol 7 alfa hidroksilaz ve lipoprotein lipaz aktivitelerini gösterilmiştir (71,72). NS'lu hastalarda serum albümin düzeylerindeki düşüş ile serum kolesterol düzeylerindeki yükseklik arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Ancak hiperlipideminin remisyonla giren hastalarda devam ediyor olması, dislipidemi patogenezinde başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. İdrarla meydana gelen protein kaybı sonucu karaciğerde LDL sentezi uyarılır.

Çalışmamızda relaps grubundaki NS'lu çocuklarda serum trigliserid (TG) ve total kolesterol (TK) düzeyleri remisyon ve kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptandı. Daha önceki bilgilerimize uygun olarak remisyon grubunda serum TG ve TK düzeyleri relaps grubuna göre düşük olmakla birlikte sağlıklı çocuklara göre halen yüksek olarak devam etmekteydi.

İdiopatik nefrotik sendromlu hastalarda immunoglobulin düzeylerinde değişimler bildirilmiştir (122). Hipogammaglobulinemi yalnızca relaps anında değil, remisyon dönemindeki hastalarda da rapor edilmiştir (122). Çalışmamızda da, literatür bilgileri ile uyumlu olarak, aktif hastalığı olan hastalarda serum IgG düzeyleri remisyon ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 4.2). Serum IgM düzeyleri ise aktif hastalığı olan hastalarda remisyon ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.2). IgG düzeylerinde

saptanan düşüklükler (IgG1 ve IgG2) idrarla olan kayıpla ilişkilendirilmişse de, IgM düzeylerinde saptanan artış nedeni ile IgM'den IgG dönüşümünde bozukluklar ve/veya IgG katabolizmasındaki artışlarla ilgili olduğu düşünülmektedir (123). Chen ve ark. IgG düzeylerindeki azalmadan ve IgM düzeylerindeki artıştan supresör T hücre aktivitesindeki artışı sorumlu tutmuşlardır. Bu bulguya karşıt olarak, çalışmamızda T regülatör CD4+CD25+ lenfositlerde artış saptanmadı (Tablo 4.3). Bu bulgu IgG düzeyindeki azalmadan ve IgM düzeylerindeki artıştan, artmış supresör T lenfositlerin sorumlu olmadığını düşündürmektedir. IgM düzeylerinde saptadığımız artışlar, nefrotik sendromlu hastalardaki immunoglobulin düzeylerindeki değişmelerin IgM'den IgG'ye dönüşümdeki T hücre bozukluklarına bağlı olduğu tezini desteklemektedir.

Birçok çalışma steroid duyarlı nefrotik sendromlu hastalarda Th2 yanıtının ön planda olduğunu göstermektedir (124-126, Şekil 1, Şekil 1.8). Buna bağlı olarak Th2 yanıtına uygun sitokin profili görülür: IL10 ve IL13 artar ancak genellikle IL4 ve IL2. Bu nedenle nefrotik sendromlu hastaların çoğuna atopi (IgE ilişkili hastalıklar) ve alerji eşlik eder. Nefrotik sendromlu hastalarda IgE üretimine neden olan temel sitokin IL-13'tür (atopik hastalarda spontan olarak IL4 ile)(127). Çalışmamızda aktif nefrotik sendromlu hastaların IgE düzeyleri remisyon ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Üstelik remisyondaki hastaların IgE düzeyleri tedaviye rağmen kontrol grubuna göre daha yüksekti (Tablo 4.2). Bu bulgular literatürle uyumlu olup nefrotik sendromdaki Th2 yanıtının varlığını desteklemektedir.

Nefrotik sendromlu çocuklarda T hücre aktivasyonundaki bozukluklar kadar, B hücre aktivasyonunda da bozukluklar olduğu ileri sürülmüştür. Ancak bu konudaki veriler kısıtlıdır. Kemper ve ark. sCD23 ve sCD25 düzeylerinin relaps olan hastalarda remisyon ve kontrole göre arttığını bildirmişlerdir (13). Çalışmamızda da sCD23 düzeyleri relaps olan hastalarda remisyon ve kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak sCD25 düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.3). sCD25 ve sCD23 düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon da yoktu. Bulduğumuz sonuçlar nefrotik sendromlu hastalarda sCD25 ile ilişkili bir T hücre aktivasyonu olmadığını, aksine B hücre aktivasyonunda bir bozukluk olabileceğini desteklemektedir. Hasta grubunda saptadığımız diğer bir bulgu olan artmış CD19 düzeyleri relaps hastalarında B hücre ekspansiyonunun varlığını göstermektedir. sCD23 düzeylerindeki artış hastalarımızdaki IgE düzeylerindeki

yükseklikleri de açıklayabilir. Gerçektende alerjik hastalarda anti-CD23 tedavisi ile doza bağlı olarak IgE düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir (128).

Çocuklarda görülen idiopatik nefrotik sendromdaki regülatuar T hücrelerinin (Treg) düzey ve fonksiyonları ile ilgili klinik ve deneysel bilgiler yetersizdir. Araya ve ark. minimal change nefrotik sendromlu hastalarda Treg lenfositlerinin miktarının kontrolden farklı olmadığını bildirmişlerdir (129). Shao ve ark. ise primer nefrotik sendromlu hastalarda Treg lenfosit sayısının düşük olduğunu rapor etmişlerdir (130). Deneysel olarak tedavi edilen nefrotik sendromlu ratlarda, periferik ve splenik CD4+CD25+ Treg lenfosit sayısının arttığı ve bu lenfositlerin transfer edildiği ratlarda is proteinürinin azaldığı bulunmuştur (131). Çalışmamızda relaps hastalarındaki CD4+CD25+ Treg lenfositlerinin sayısı remisyon ve kontrol grubuna benzerdi ($p>0,05$, Tablo 4.3). Bu sonucumuz steroid duyarlı nefrotik sendromlu hastalarda supresör T hücre fonksiyonlarında bozukluk olduğunu desteklemektedir.

Nefrotik sendromlu hastalarda IL-12 düzeyleri için yapılan araştırmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Sahali ve ark. aktif minimal change sendromlu hastalarda IL-12 reseptör (IL-12R) β 2 mRNA düzeylerini düşük bulmuşlardır (132). IL12 düzeyleri bazı çalışmalarda kontrol grubu ile aynı (133), bazı çalışmalarda ise yüksek (134, 135) bulunmuştur. Nefrotik sendromda artan IL12'nin vasküler permeabilite faktörünün artışına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (134, 135). Çalışmamızda aktif nefrotik sendromu olan hastalardaki IL12 düzeyleri remisyon ve kontrol grubundan farklı bulunmadı. Bu bulgu IL12'nin patogeneizde rolü olmadığını (örneğin vasküler permeabilite faktörün üretimini artırması gibi) veya yetersiz IL12 üretiminin Th2 yanıtının gelişmesinde rol oynayabileceğini desteklemektedir. Gerçektende IL12B promotör polimorfizmi olan hastalarda olmayanlara göre daha az IL12 salgılandığı ve bu hastalarda daha fazla steroid bağımlılığının geliştiği gösterilmiştir (136). Öte yandan IL-12'nin glomerullerde kresent oluşumunu uyarıldığı veya IL-12 eksikliğinin nefrit gelişimini geciktirdiği gösterilmiştir (137,138). Nefrotik sendromlu hastalarda IL12 düzeylerinde artış olmaması yararlı bir kompensasyon mekanizması olabilir.

Nefrotik sendromlu hastalarda trombo embolik komplikasyonların varlığı koagülasyon kaskadındaki değişmelerin yanında endotel hasarının da patogeneizde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Kapiler endotelial hasar proteinüriye katkıda bulunabilir (139). Adriamisin-proteinüri deney modelinde, glomerular glikokaliks

incelmesi (proteoglikan sentez azalması) sonucunda oluşan glomerul endotelial yüzey katman kalınlığında azalma (normalin %20'si kadar) saptanmış ve bu durumun proteinüri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (140). Ancak, endotelial hücre hasarının belirteçleri olan adhezyon moleküllerinin çocuklarda nefrotik sendrom patogenezindeki rolü bilinmemektedir. Daniel ve ark. idiopatik nefrotik sendromlu hastalarda serum sICAM-1 düzeylerini düşük bulmuştur (141). Öte yandan idiopatik nefrotik sendromlu hastaların idrarlarında ICAM-1 düzeyleri arttığı rapor edilmiştir (142). Diğer adhezyon molekülleri ile ilgili bilgi yoktur. Çalışmamızda aktif nefrotik sendromlu hastalarda E-selektin düzeyleri remisyon ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Tedavi edilmiş olan remisyonadaki hastalardaki düzeyler kontrol grubuna benzer bulundu. Bu veriler çocuklardaki steroid sensitif nefrotik sendromda E selektin ile ilgili ilk bulgulardır. E selektin düzeylerindeki artışlar steroide duyarlı nefrotik sendromlu hastalarda endotel hücre hasarı olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamız nefrotik sendromdaki E selektinin endotel hasarının göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde primer idiyoPATİK nefrotik sendrom tanısı ile takip edilen yaşları 30–202 ay arasında değişen 32 erkek, 16 kız toplam 48 (28 relaps, 20 remisyon döneminde olan) hasta alındı. Kontrol grubu olarak kronik hastalığı olmayan yaşları 27–190 ay arasında değişen 12 erkek, 7 kız toplam 19 sağlıklı çocuk alındı.

1. Relaps dönemdeki hastaların 24 saat idrar proteinüri miktarı remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (100 ± 18.7 mg /m²/saat ve 3.8 ± 0.4 mg /m²/saat; $p < 0.0001$; 106.4 ± 20.7 mg /m²/saat ve 2.4 ± 0.2 mg /m²/saat; $p < 0.0001$). Remisyon grubu ile kontrol grubu arasında 24 saat idrar proteinüri miktarı arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

2. NS relaps grubundaki hastaların serum total protein düzeyleri remisyon ve kontrol grubundan belirgin olarak düşük saptandı.

3. Serum albümin düzeyleri relaps dönemindeki hasta grubunda remisyon ve kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı (2 ± 0.7 g/dl ve 4.3 ± 0.4 g/dl; $p < 0.001$, 2 ± 0.7 g/dl ve 4.9 ± 0.2 g/dl; $p < 0.001$).

4. Nefrotik sendromlu relaps grubunda serum TG düzeyleri remisyon ve kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptandı (280.3 ± 200.2 mg/dl ve 134.5 ± 84.6 mg/dl; $p < 0.001$, 280.3 ± 200.2 mg/dl ve 74.6 ± 23.8 mg/dl; $p < 0.001$). Çalışmaya alınan remisyon dönemindeki çocuklarda serum TG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (134.5 ± 84.6 mg/dl ve 74.6 ± 23.8 mg/dl; $p < 0.001$).

5. Serum TK düzeyleri relaps grubundaki hastalarda remisyon ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı (385.4 ± 135.7 mg/dl ve 179.2 ± 61.7 mg/dl; $p < 0.001$, 385.4 ± 135.7 mg/dl ve 123.0 ± 25.5 mg/dl; $p < 0.001$). Remisyon grubunda da serum TK düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı (179.2 ± 61.7 mg/dl ve 123.0 ± 25.5 mg/dl; $p < 0.001$).

6. Serum IgA düzeyleri relaps, remisyon ve kontrol grubunda benzerdi.

7. Serum IgE düzeyleri relaps hastalarında ($392,5 \pm 193,3$ mg/dl) remisyon ($133,4 \pm 32,8$ mg/dl) ve kontrol grubuna ($32,4 \pm 5,6$ mg/dl) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. IgE düzeyleri remisyon grubunda kontrole göre anlamlı olarak daha yüksekti.

8. Serum IgG düzeyleri relaps hastalarında ($316,9 \pm 237$ mg/dl) remisyon ($741,1 \pm 288,5$ mg/dl) ve kontrol grubuna (1093 mg/dl) göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Remisyon ve kontrol grubu arasında ise anlamlı bir fark yoktu.

9. Serum IgM düzeyleri relaps hastalarında ($200,6 \pm 121,9$ mg/dl) remisyon (121 ± 54 mg/dl) ve kontrol grubuna (125 mg/dl) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Remisyon ve kontrol grubu arasında ise anlamlı bir fark yoktu.

10. CD3 ve CD8 oranları relaps, remisyon ve kontrol grubunda benzerdi.

11. CD4 oranları relaps hastalarında ($\%30,8 \pm 6,3$) remisyon grubuna ($\%37,4 \pm 6,9$) göre daha düşüktü.

12. CD19 oranları relaps hastalarında ($\%20,3 \pm 10,19$) remisyon ($\%13,1 \pm 4,2$) ve kontrol grubuna ($12,8 \pm 6,1$) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Remisyon ve kontrol grubu arasında ise anlamlı bir fark yoktu. Bu bulgu nefrotik sendromlu hastalarda B lenfosit ekspansiyonunu göstermektedir.

13. CD19+CD23+ oranları relaps hastalarında ($\%13 \pm 9,7$) remisyon ($\%7,7 \pm 2,9$) ve kontrol grubuna ($\%5,0 \pm 2,3$) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Tedavi edilmiş remisyon hastalarında bu yükseklik anlamlı olarak devam ediyordu. Bu durum B hücre aktivasyonunda bir bozukluk olabileceğini desteklemektedir. Yüksek CD23 düzeyleri hastalarda görülen yüksek IgE düzeylerini de açıklayabilir

14. CD4+CD25+ oranları relaps, remisyon ve kontrol grubunda benzerdi. Bu bulgu Nefrotik sendromda Treg lenfosit hücre fonksiyonlarındaki yetersizliği yansıtmaktadır.

15. IL12 düzeyleri relaps, remisyon ve kontrol grubunda benzerdi. Bu bulgu IL12'nin patogeneizde rolü olmadığını (örneğin vasküler permeabilite faktörün üretimini artırması gibi) veya yetersiz IL12 üretiminin Th2 yanıtının gelişmesinde rol oynayabileceğini desteklemektedir. Öte yandan IL-12'nin glomerullerde kresent oluşumunu uyarabildiği veya IL-12 eksikliğinin nefrit gelişimini geciktirebilir. Nefrotik sendromlu hastalarda IL12 düzeylerinde artış olmaması yararlı bir kompensasyon mekanizması olabilir.

16. E-selektin düzeyleri relaps hastalarında remisyon ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Remisyon ve kontrol grupları arasında ise fark yoktu. E selektin nefrotik sendromdaki endotel hasarının göstergesi olarak kullanılabilir görünmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Bruneau S, Dantal J. New insights into the pathophysiology of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Immunol.* 2009;133:13-21.
2. V.J. Savin, R. Sharma, M. Sharma, E.T. McCarthy, S.K. Swan, E. Ellis, H. Lovell, B. Warady, S. Gunwar, A.M. Chonko, M. Artero and F. Vincenti, Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis, *N. Engl. J. Med.* 1996; 334:878–883.
3. Kaneko K, Tuchiya K, Fujinaga S, et al. Th1/Th2 balance in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 2002;58:393
4. Neuhaus TJ, Wadhwa M, Callard R, Barratt TM. Increased IL-2, IL-4 and interferon-gamma (IFN-gamma) in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol.* 1995;100:475
5. J.F. Florido, J.M. Diaz Pena, J. Belchi, J.L. Estrada, M.C. Garcia Ara and J.A. Ojeda, Nephrotic syndrome and respiratory allergy in childhood, *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 1992; **2**: 136–140
6. G. Lagrue, J. Laurent and G. Rostoker, Food allergy and idiopathic nephrotic syndrome, *Kidney Int. Suppl.* 1989; **27**:147–S151
7. Cheung W, Wei CL, Seah CC, Jordan SC, Yap HK. Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:627-32
8. Lin CY, Chien JW. Increased interleukin-12 release from peripheral blood mononuclear cells in nephrotic phase of minimal change nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Taiwan* 2004; 45:77–80
9. Topaloğlu R, Saatçi U, Arıkan M, Canpınar 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;8:649-52.
10. Yan K, Nakahara K, Awa S, Nishibori Y, Nakajima N, Kataoka S, Maeda M, Watanabe T, Matsushima S, Watanabe N: The increase of memory T cell subsets in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nephron* 1998; 79: 274–278,

11. O. P. Mishra, N. Ibrahim, Usha, and B. K. Das. Serum Immunoglobulin E in Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Trop Pediatr.* 2004; 50: 149 - 152.
12. François H, Daugas E, Bensman A, et al. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:158–161
13. Kemper MJ, Meyer-Jark T, Lilova M, et al. Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2003; 60:242–247
14. Kiliś-Pstrusińska K, Medyńska A, Wikiera-Magott I, Zwolińska D. Levels of selected soluble adhesion molecules in blood serum of children with chronic glomerulonephritis. *Pol Merkur Lekarski.* 2001r;10:247-9
15. Hirata K, Shikata K, Matsuda M, Akiyama K, Sugimoto H, Kushiro M, Makino H. Increased expression of selectins in kidneys of patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 1998 ;41:185-92.
16. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362: 629-39.
17. Kher KK. Nephrotic Syndrome. In: Kher KK, Makker SP, editors. *Clinical Pediatric Nephrology.* McGraw-Hill 1992; p137-74.
18. International Study of Kidney Disease in Children: Nephrotic Syndrome in Children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-65.
19. Bergstein JM, Chesney RW. Nephrologic Disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson WE (editors). *Nelson Textbook of Pediatric* (17th ed). Philadelphia: WB Saunders Co 2004; p1731-782.
20. Clark AG, Barrat TM. Steroid responsive nephrotic syndrome. In: Barrat TM, Avner ED, Harman WE, eds. *Pediatric Nephrology* 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p.731-47.
21. Sharples PM, Poulton J, White RHR. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1014-7.

22. Ingulli E, Tejani A. Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 393–97.
23. Sherbotle JR, Hoyer JR. Idiopathic Nephrotic Syndrome: Minimal-change disease and focal segmental glomerulosclerosis. In: Jacobson HR, Striker GE, Kahr S (editors). *The Principles and Practise of Nephrology*, Philadelphia: B.C. Decker Inc;1991. p. 250-61.
24. Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, Srinivasan R, Baluarte HJ. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. *J Pediatr* 1988; 113: 996-1001.
25. Camici M. The Nephrotic Syndrome is an immunoinflammatory disorder. *Med Hypotheses* 2007; 68: 900-5.
26. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: A disorder of T cell function. *Lancet* 1974; 7: 556-9.
27. Heslan JM, Branellec A, Laurent J, Lagrue G. The vascular permeability factor is a T lymphocyte product. *Nephron* 1986; 42: 187-8.
28. Schnaper HW. A regulatory system for soluble immune response suppressor production in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1990; 38:151-9.
29. Schnaper HW, Aune TM. Identification of the lymphokine soluble immune response suppressor in urine of nephrotic children. *J Clin Invest* 1985; 76: 341-9.
30. Schnaper HW, Aune TM, Pierce CW. Identification and initial characterization of concovalin A and interferon induced human supressor factors. Evidence for a human equivalent of murine soluble immune response supressor (SIRS). *J Immunol* 1984; 132: 2429-35.
31. Frank C, Herrmann M, Fernandez S, Dirnecker D, Boswald M, Kolowos W, Ruder H, Haas JP. Dominant T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int* 2000; 57: 510-7.
32. Zachwieja J, Bobkowski W, Zaniew M, Dobrowolska-Zachwieja A, Lewandowska-Stachowiak M, Siwinska A. Apoptosis and antioxidant defense in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1116-21.

33. van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 125-36.
34. Chan MK, Chan KW, Jones B. Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, IgE) and complement components (C3, C4) in nephrotic syndrome due to minimal change and other forms of glomerulonephritis: a clue for steroid therapy? *Nephron* 1987; 47: 125-30.
35. Giangiacomo J, Cleary TG, Cole BR, Hoffsten P, Robson AM. Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome. *N Eng J Med* 1975; 293: 8-12.
36. Warshaw BL, Check IS. IgG subclasses in children with nephrotic syndrome. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 68-72.
37. Drummond KL, Micheal AF, Good RA, Vernier RL. The nephrotic syndrome of childhood: Immunologic, clinical and pathologic correlations. *J Clin Invest* 1966; 45: 620-30.
38. West CD, Nortway JD, Davis WC. Serum levels of beta IC globulin, a complement component in the nephritides, lipoid nephrosis and other conditions. *J Clin Invest* 1964; 43: 1507-17.
39. Ballow M, Kennedy TL, Guadio KM, Siegel NJ, Mc Lean RH. Serum hemolytic factor D values in children with steroid responsive idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1982; 100: 191-2.
40. Mc Lean RH, Forsgren A, Bjorksten B, Kim Y, Quie PG, Micheal AF. Decreased serum factors B concentration associated with decreased opsonization of *Escherichia coli* in the idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Res* 1977; 11: 910-1.
41. Lama G, Luongo I, Tirino G, Borriello A, Carangio C, Salsano ME. T-lymphocyte populations and cytokines in childhood nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 958-65.
42. Alfiler CA, Roy LP, Doran T, Sheldon A, Bashir H. HLA-DR7 and steroid responsive nephrotic syndrome of childhood. *Clin Nephrol* 1980; 14: 71-4.
43. Numez-Roldan A, Villechenous E, Fernandez-Andrade C, Martin-Govantes J. Increased HLA-DR7 and decreased DR2 in steroid-responsive nephrotic syndrome. *N Eng J Med* 1982; 306: 366-7.

44. Thomson PD, Batt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Knawar MR. Cyclosporin A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1968; 33: 729-34.
45. Mir S, Kutukculer N, Kavakli K. Major histocompatibility complex antigens and immune mechanisms in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36: 662-5.
46. Salsano ME, Graziano L, Luongo I, Pilla P, Giordano M, Lama G. Atopy in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Acta Paediatr*. 2007; 96: 561-6.
47. Cheung W, Wei CL, Seah CC, Jordan SC, Yap HK. Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 627-32.
48. Fuchshuber A, Gribouval O, Ronner V, Kroiss S, Karle S, Brandis M, Hildebrandt F. Clinical and genetic evaluation of familial steroid-responsive nephrotic syndrome in childhood. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 374-8.
49. Fuchshuber A, Mehls O. Familial steroid-resistant nephrotic syndromes: recent advances. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15: 1897-900.
50. Garin EH. Circulating mediators of proteinuria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 872-78.
51. Musante L, Candiano G, Zennaro C, Bruschi M, Carraro M, Artero M, Ghiggeri GM. Humoral permeability factors in the nephrotic syndrome: a compendium and prospectus. *J Nephrol* 2001; 14 Suppl 4: S48-50.
52. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 1991; 40: 453-60.
53. Birmele B, Thibault G, Nivet H, de Agostini A, Girardin EP. In vitro decrease of glomerular heparan sulfate by lymphocytes from idiopathic nephrotic syndrome patients. *Kidney Int* 2001; 59: 913-22.
54. Yap HK, Cheung W, Murugasu B, Sim SK, Seah CC, Jordan SC. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephritic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 529-37.

55. Frank C, Herrmann M, Fernandez S, Dirnecker D, Boswald M, Kolowos W, Ruder H, Haas JP. Dominant T cells in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int* 2000; 57: 510-7.
56. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Augmented interleukin-18 production by peripheral blood monocytes in patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2001; 21: 20-7.
57. Cunard R, Kelly CJ. T cells and minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1409-11.
58. Lama G, Luongo I, Tirino G, Borriello A, Carangio C, Salsano ME. T-lymphocyte populations and cytokines in childhood nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 958-65.
59. Sahali D, Pawlak A, Le Gouvello S, Lang P, Valanciute A, Remy P, Loirat C, Niaudet P, Bensman A, Guellaen G. Transcriptional and post-transcriptional alterations of IkappaBalpha in active minimal-change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1648-58.
60. Humphreys MH. Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int* 1994; 45: 266-81.
61. Vande Walle J, Donckerwolcke R, Boer P, van Isselt HW, Koomans HA, Joles JA. Blood volume, colloid osmotic pressure and F-cell ratio in children with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1996; 49: 1471-77.
62. Geers AB, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ. Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984; 38: 170-73.
63. Dorhout Mees EJ, Geers AB, Koomans HA. Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: a controversial pathophysiological concept. *Nephron* 1984; 36: 201-11.
64. Palmer BF, Alpern RJ. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl* 1997; 59: S21-7.
65. Usberti M, Gazzotti RM, Poiesi C, D'Avanzo L, Ghielmi S. Considerations on the sodium retention in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1995; 15: 38-47.
66. Schrier RW, Fassett RG. A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1998; 53: 1111-7.

67. Doucet A, Favre G, Deschenes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007 Jun 7 (online publication).
68. Bernard DB, Salan DJ. Clinical approach to the patient with proteinuria and the nephrotic syndrome. In Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (editors). *The principles and practice of Nephrology*, Philadelphia; B.C.Decker Inc: 1991. p. 250-61.
69. Lahdenkari AT, Lounatmaa K, Patrakka J, Holmberg C, Wartiovaara J, Kestila M, Koskimies O, Jalanko H. Podocytes are firmly attached to glomerular basement membrane in kidneys with heavy proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2611-8.
70. Lahdenkari AT, Kestila M, Holmberg C, Koskimies O, Jalanko H. Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS). *Kidney Int* 2004; 65: 1856-63.
71. Vaziri ND, Liang K. Up-regulation of acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase (ACAT) in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; 61: 1769–75.
72. Shearer GC, Kaysen GA. Proteinuria and plasma compositional changes contribute to defective lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome by separate mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (suppl 2): S119–22.
73. Shearer GC, Stevenson FT, Atkinson DN, Jones H, Staprans I, Kaysen GA. Hypoalbuminemia and proteinuria contribute separately to reduced lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2001; 59: 179–89.
74. Attman PO, Alaupovic P. Pathogenesis of hyperlipidemia in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990; 10 Suppl 1:69-75.
75. Delvin EE, Merouani A, Levy E. Dyslipidemia in pediatric nephrotic syndrome: causes revisited. *Clin Biochem* 2003; 36: 95-101.
76. Nakahara C, Kobayashi K, Hamaguchi H, Kanemoto K, Kashiwagi R, Matsui A. Plasma lipoprotein (a) levels in children with minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 657-61.
77. Garnotel R, Roussel B, Pennaforte F, Randoux A, Gillery P. Changes in serum lipoprotein(a) levels in children with corticosteroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 699-701.

78. Vernier RL. Primary (idiopathic) Nephrotic Syndrome. In: Holliday MA, Barret JM, Vernier RL (editors). *Pediatric Nephrology* (second ed), Baltimore; Copyrigh: 1987. p. 445- 56.
79. Vaziri ND. Erythropoietin and transferrin metabolism in nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1-8.
80. Cohen J, Harrington JT, Kassirer JP, et al. Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome? *Kidney Int* 1983; 24: 561- 75.
81. Emre S, Tanman F, Şirin A. The selectivity of proteinuria in Turkish nephrotic children. *Med Bull* 1979, 12; 72-8.
82. Pir S. Steroide Duyarlı Primer Nefrotik Sendromlu Çocuklarda Alerjinin Yeri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. T. C.Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği. 2006.
83. Chesney RW. The idiopathic nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 158-61.
84. Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 157-71.
85. Indian Pediatric Nephrology Group, Indian Academy of Pediatrics. Consensus statement on management of steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2001; 38: 975-86.
86. Abeyagunawardena AS. Treatment of steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr.* 2005; 72: 763-9.
87. Sanjad SA, Al-Abdad A, Al-Shorafa S. Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome. The effect of statin therapy. *J Pediatr* 1997; 130: 470-4.
88. Thabet MA, Salcedo JR, Chan JC. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 559-66.
89. Merouani A, Levy E, Mongeau JG, Robitaille P, Lambert M, Delvin EE. Hyperlipidemic profiles during remission in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Biochem* 2003; 36: 571-4.
90. Soliday E, Grey S, Lande MB. Behavioral effects of corticosteroids in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1999; 104: e51.

91. McIntyre P, Craig JC. Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 314–17.
92. Citak A, Emre S, Sirin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 138–42.
93. Feinstein S, Becker-Cohen R, Algur N, Raveh D, Shalev H, Shvil Y, Frishberg Y. Erythropoietin deficiency causes anemia in nephrotic children with normal kidney function. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37: 736-42.
94. Sumboonnanonda A, Chongchate N, Suntornpoch V, Pattaragarn A, Supavekin S. Difficult-to-treat nephrotic syndrome: management and outcome. *J Med Assoc Thai* 2005;Suppl 8: S142-8.
95. Chadha V, Alon US. Bilateral nephrectomy reverses hypothyroidism in congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 209–11.
96. Koomans HA. Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 221–24.
97. Webb NJ, Lewis MA, Iqbal J, Smart PJ, Lendon M, Postlethwaite RJ. Childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome: does the histology matter? *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 484–88.
98. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 404–08.
99. Ekka BK, Bagga A, Srivastava RN. Single- versus divided-dose prednisolone therap for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997;11:597.
100. 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: 561–64.
101. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 357–61
102. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2000; 83: 45-51.

- 103.Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105: 1242–49.
- 104.Çocuklarda Nefrotik Sendrom. [online]. Çocuk Nefroloji Derneği <http://www.cocuknefroloji.org.tr/>.
- 105.Kabuki N, Okugawa T, Hayakawa H, Tomizawa S, Kasahara T, Uchiyama M. Influence of age at onset on the outcome of steroidsensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 467–70.
- 106.Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS. Predicting firstyear relapses in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2000; 105: 492–95.
- 107.Cellular and Molecular Immunology (5th Ed.) Abbas AK, and Lichtman, Editor: Saunders, Philadelphia, 2003.
- 108.Horváth, G; Serru V, Clay D, Billard M, Boucheix C, Rubinstein E. CD19 is linked to the integrin-associated tetraspans CD9, CD81, and CD82. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 30537–43.
- 109.Rosenwasser LJ, Meng J. Anti-CD23. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;29:61–72.
- 110.Rezzonico R, Imbert V, Chicheportiche R, Dayer JM. Ligation of CD11b and CD11c beta(2) integrins by antibodies or soluble CD23 induces macrophage inflammatory protein 1alpha (MIP-1alpha) and MIP-1beta production in primary human monocytes through a pathway dependent on nuclear factor-kappaB. *Blood.* 2001;97:2932–2940.
- 111.Montagnac G, Mollà-Herman A, Bouchet J, Yu LC, Conrad DH, Perdue MH, Benmerah A. *J Immunol.* Intracellular trafficking of CD23: differential regulation in humans and mice by both extracellular and intracellular exons. 2005;174:5562-72.
- 112.Yu, P. Kosco-Vilbois, M., Richards, M., Kohler, G., and Lamers, M. C. *Nature* 1994;369: 753-756.

113. Vach EM. CD4+CD25+ Suppressor T cells: more questions than answers. *Nature Reviews Immunology*. 2002;**2**(6):389–400.
114. Fallarino F, Grohmann U, Hwang KW, et al. Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells. *Nature Immunology*. 2003;**4**(12):1206–1212.
115. Taylor A, Verhagen J, Blaser K, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta : the role of T regulatory cells. *Immunology*. 2006;**117**:443–442.
116. Levings MK, Bacchetta R, Schulz U, Roncarolo MG. The role of IL-10 and TGF-beta in the differentiation and effector function of T regulatory cells. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2002;**129**:263–276.
117. Rossman WJ, Verbsky JW, Barchet W, Colonna M, Atkinson JP, Ley TJ. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity*. 2004;**21**:589–601.
118. Higai, K. et al. Amadori-modified glycated albumin predominantly induces E-selectin expression on human umbilical vein endothelial cells through NADPH oxidase activation. *Clin. Chim. Acta* 2006; 367:137–143.
119. Roldan, V. et al. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factors. A review of the literature. *Thromb. Haemost.* 2003; 90:1007–1020.
120. Bischoff J. Cell adhesion and angiogenesis. *J Clin Invest*. 1997;**99**:373-376.
121. Del Vecchio M, Bajetta E, Canova S, Lotze MT, Wesa A, Parmiani G, Anichini A. Interleukin-12: biological properties and clinical application. *Clin Cancer Res*. 2007;**13**:4677-85.
122. Kemper MJ, Altrogge H, Ganschow R, Müller-Wiefel DE. Serum levels of immunoglobulins and IgG subclasses in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2002;**17**:413–417.
123. Warshaw BL, Check IJ, Hymes LC, DiRusso SC. Decreased serum transferrin concentration in children with the nephrotic syndrome: effect on lymphocyte proliferation and correlation with serum immunoglobulin levels. *Clin Immunol Immunopathol*. 1984;**33**:210–219.
124. Bruneau S, Dantal J. New insights into the pathophysiology of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Immunol*. 2009;**133**:13-21.

125. Lane JC, Kaskel FJ. Pediatric nephrotic syndrome: from the simple to the complex. *Semin Nephrol.* 2009;29:389-98.
126. Audard V, Lang P, Sahali D. Minimal change nephrotic syndrome : new insights into disease pathogenesis. *Med Sci (Paris).* 2008;24:853-8.
127. Lai KW, Wei CL, Tan LK, et al: Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 18:1476-1485, 2007.
128. Rosenwasser LJ, Meng J. Anti-CD23. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;29:61-72.
129. Araya C, Diaz L, Wasserfall C, Atkinson M, Mu W, Johnson R, Garin E. T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009 ;24:1691-8.
130. Shao XS, Yang XQ, Zhao XD, Li Q, Xie YY, Wang XG, Wang M, Zhang W. The prevalence of Th17 cells and FOXP3 regulate T cells (Treg) in children with primary nephrotic syndrome *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1683-90.
131. Le Berre L, Bruneau S, Naulet J, Renaudin K, Buzelin F, Usal C, Smit H, Condamine T, Souillou JP, Dantal J. Induction of T regulatory cells attenuates idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:57-67.
132. Sahali D, Pawlak A, Valanciuté A, Grimbert P, Lang P, Remy P, Bensman A, Guellaën G. A novel approach to investigation of the pathogenesis of active minimal-change nephrotic syndrome using subtracted cDNA library screening. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1238-47.
133. Stefanović V, Golubović E, Mitić-Zlatković M, Vlahović P, Jovanović O, Bogdanović R. Interleukin-12 and interferon-gamma production in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:463-6.
134. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Increased IL-12 release by monocytes in nephrotic patients. *Clin Exp Immunol.* 1999;117:361-7.
135. Lin CY, Chien JW. Increased interleukin-12 release from peripheral blood mononuclear cells in nephrotic phase of minimal change nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Taiwan.* 2004;45:77-80.

136. Müller-Berghaus J, Kemper MJ, Hoppe B, Querfeld U, Müller-Wiefel DE, Morahan G, Schadendorf D, Tenbrock K. The clinical course of steroid-sensitive childhood nephrotic syndrome is associated with a functional IL12B promoter polymorphism. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3841-4.
137. Nogaki F, Muso E, Kobayashi I, Kusano H, Shirakawa K, Kamata T, Oyama A, Ono T, Miyawaki S, Yoshida H, Sasayama S. Interleukin 12 induces crescentic glomerular lesions in a high IgA strain of ddY mice, independently of changes in IgA deposition. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:1146-54.
138. IL-12 deficiency in MRL-Fas(lpr) mice delays nephritis and intrarenal IFN-gamma expression, and diminishes systemic pathology. Kikawada E, Lenda DM, Kelley VR. *J Immunol*. 2003;170:3915-25.
139. Fogo A. Nephrotic syndrome: molecular and genetic basis. *Nephron*. 2000;85:8-13.
140. Jeansson M, Björck K, Tenstad O, Haraldsson B. Adriamycin alters glomerular endothelium to induce proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:114-22.
141. Daniel V, Trautmann Y, Konrad M, Nayir A, Schärer K. T-lymphocyte populations, cytokines and other growth factors in serum and urine of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 1997;47:289-97.
142. Woroniecki RP, Shatat IF, Supe K, Du Z, Kaskel FJ. Urinary cytokines and steroid responsiveness in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Am J Nephrol*. 2008;28:83-90.