

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER İDİOPATİK NEFROTİK SENDROMLU HASTALARIN
BÖBREK BİYOPSİLERİNDE İNTERLÖKİN-13 VARLIĞI VE STEROİD
CEVABI ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ
Ars. Gör. Dr. Hülya TÜRKMEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL

MAYIS 2019
DENİZLİ

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PRİMER İDİOPATİK NEFROTİK SENDROMLU HASTALARIN
BÖBREK BİYOPSİLERİNDE İNTERLÖKİN-13 VARLIĞI VE STEROİD
CEVABI ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ
Ars. Gör. Dr. Hülya TÜRKMEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin
11/04/2018 tarih ve 2018TIPF019 nolu kararı ile desteklenmiştir.

MAYIS 2019
DENİZLİ

Prof. Dr. Selçuk Yüksel danışmanlığında Dr. Hülya Türkmen tarafından yapılan "PRİMER İDİOPATİK NEFROTİK SENDROMLU HASTALARIN BÖBREK BİYOPSİLERİNDE İNTERLÖKİN-13 VARLIĞI VE STEROİD CEVABI ARASINDAKİ İLİŞKİ " başlıklı tez çalışması 10/05/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA olarak kabul edilmiştir.


BAŞKAN Prof. Dr. Selçuk Yüksel


ÜYE Prof. Dr. Z. Birsin Özçakar

ÜYE Dr. Öğr. Üyesi İlknur Girişgen

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.
gün.../ay..../yıl.

Prof. Dr.
.....
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, tezimin tüm aşamalarında bana büyük katkıda bulunan, bu süreçte yönlendirmeleri ile akademik çalışma konusunda düşüncelerimi şekillendiren kıymetli hocam Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL'e,

Tez sınavım için değerli vakitlerini ayırıp gelen, değerli hocam Prof. Dr. Zeynep Birsin ÖZÇAKAR'a,

Başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Dolunay GÜRSES olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Tezimin hazırlanmasında emek harcayan ve patolojik değerlendirme aşamasında bilgileriyle, tecrübeleriyle bana destek olan değerli hocam Prof. Dr. Nagihan YALÇIN'a,

Başta Birsen TÜREGÜN olmak üzere, tezimin hazırlanma aşamasında yardımcı olan Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve çalışanlarına,

Yoğun mesai saatlerimiz ve nöbetlerde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, beraber güzel anılar biriktirdiğim asistan arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, her koşulda kendinden önce beni düşünen, fedakar meleğim, canım annem Nuran SAĞIR'a,

Varlığı ile bana güç veren, sonsuz anlayış, sabır ve sevgiyle zor anlarımda hep yanımda olan yol arkadaşım canım eşim Onur TÜRKMEN'e,

Hayatımın anlamı, sahip olduğum en değerli varlığım, göz bebeğim canım kızım MASALIMA,

Çalışma hayatım boyunca üzerimde emeği olan herkese,

Gönülden teşekkürlerimi borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
SUMMARY.....	XIV
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
NEFROTİK SENDROM	3
Tarihçe.....	3
Epidemiyoloji.....	4
Sınıflandırma	5
Etiyolojiye göre Klinik Sınıflandırma	5
Histopatolojik Sınıflandırma	8
Steroid Tedavisine Verilen Yanıtı Göre Sınıflama	9
Patogenez.....	10
Klinik Bulgular	15
Tanı.....	16
Laboratuvar Bulguları.....	17
Hipoalbuminemi	17
Hiperlipidemi	17
Proteinüri	17
Patoloji.....	19
Biyopsi işlemi	19
Histopatolojik Bulgular	21
Ayırıcı Tanı	24
Geçici Proteinüri	26

Ortostatik (Postural) Proteinüri.....	26
Sürekli Proteinüri.....	26
Tedavi.....	28
Komplikasyonlar	32
Prognoz.....	33
İMMÜN SİSTEM VE NEFROTİK SENDROM.....	34
SİTOKİNLER.....	35
İnterlökin-13	36
GEREÇ VE YÖNTEM	43
HASTA SEÇİMİ.....	43
ETİK KURUL.....	43
YÖNTEM.....	43
İMMÜNHİSTOKİMYA	44
DEĞERLENDİRME.....	44
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	45
BULGULAR	46
HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	46
STEROİD YANITINA GÖRE HASTA GRUPLARI.....	47
HASTALARIN BİYOPSİ ENDİKASYONLARI	48
HASTALARIN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	49
HASTALARIN REMİSYON DURUMLARI	50
REMİSYON SAĞLAYAN İMMÜNSUPRESİF İLAÇLAR	50
HASTALARIN LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ	51
KOMPLİKASYONLAR.....	58
MUTASYONLAR	59
DOKULARIN ANTI IL-13 BOYANMA ÖZELLİKLERİ.....	60
TEDAVİ CEVABI VE DOKU ANTI IL-13 YOĞUNLUĞUNUN KARŞILAŞTIRILMASI.....	61
BİYOPSİ ÖNCESİ TEDAVİ ALAN VE ALMAYAN HASTALARIN DOKU ANTI IL- 13 YOĞUNLUĞUNUN KARŞILAŞTIRILMASI.....	62
PATOLOJİK BULGULARA GÖRE DOKU ANTI IL-13 YOĞUNLUĞUNUN KARŞILAŞTIRILMASI.....	63

TARTIŞMA	64
KAYNAKLAR.....	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	:	Anabilim Dalı
BD	:	Bilim Dalı
İNS	:	İdiopatik Nefrotik Sendrom
MDH	:	Minimal Değişiklik Hastalığı
FSGS	:	Fokal Segmental Glomeruloskleroz
SSNS	:	Steroid Sensitif Nefrotik Sendrom
SRNS	:	Steroid Rezistan Nefrotik Sendrom
MN	:	Membranöz Nefropati
MPGN	:	Membranoproliferatif Glomerulonefrit
ISKDC:		International Study of Kidney Disease in Children (Uluslararası Çocuklarda Böbrek Hastalığı Çalışması)
KDİGO	:	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların Geliştirilmesi)
GBM	:	Glomerüler bazal membran
Treg	:	T regülatur Hücresi
Th	:	T helper
Tfh	:	T foliküler helper
TGF-β	:	Transforme büyüme faktörü-β
Ig	:	İmmunglobulin
Ts	:	Sitotoksik T Hücresi
NK	:	Naturel Killer Hücresi
CD	:	Cluster of Differentiation
LPS	:	Lipopolisakkarid
APC	:	Antijen Sunan Hücre
IL	:	İnterlökin
ICS	:	İnhale kortikosteroid
RAAS	:	Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
MHC	:	Ana Histokompatibilite Kompleksi
TGF	:	Transforming Growth Factor
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor
TNF	:	Tumor Necrosis Factor
VCAM-1:		Endotelial adezyon molekülleri
ZO-1	:	Zonula okludens-1
mRNA	:	Messenger ribonükleik asit
TLR	:	Toll Like Receptor
ACEi	:	Angiotensin Coverting Enzyme İnhibitors
ARB	:	Anjiyotensin reseptör blokerleri
KNİ	:	Kalsinörin inhibitörleri
SLE	:	Sistemik Lupus Eritematozus
HSP	:	Henoch-Schonlein Purpurası
MMF	:	Mikofenolat mofetil
CoQ10	:	Koenzim Q10
SPSS	:	Statistical Package for Social Sciences
kcal	:	Kilokalori
mg	:	Miligram
ng	:	Nanogram
ml	:	Mililitre
dl	:	Desilitre
µm	:	Mikrometre
dk	:	Dakika
sa	:	Saat
m2	:	Metrekare
°C	:	Santigrad derece
kDa	:	Kilodalton

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

ŞEKİL 1. Podosit hasarında "Two-hit" immünojik mekanizması.....	14
ŞEKİL 2. Ultrason eşliğinde perkütan renal biyopsi işlemi ve alınan doku örnekleri.	20
ŞEKİL 3. FSGS'de glomerüllerin tutulumu.	22
ŞEKİL 4. Sitokinlerin ailelerine göre gruplandırılması.	36
ŞEKİL 5. IL-13'ün hücreler üzerindeki etkilerine genel bakış.....	38
ŞEKİL 6. IL-13'ün başlıca hücresel hedefleri ve biyolojik etkileri.	39
ŞEKİL 7. Klasik ve alternatif makrofaq aktivasyonu.....	41
ŞEKİL 8. IL-4/IL-13 sitokin sinyal yolağı ve hedef terapilerde kullanılan biyolojik ajanlar	42
ŞEKİL 9. Dokuların anti IL-13 ile immünohistokimyasal boyanma özellikler	60
ŞEKİL 10. Kontrol nazal polip dokusunda anti-IL-13 boyanımı	61
ŞEKİL 11. Steroid yanıtına göre hastaların anti-IL 13 boyanım özelliklerinin şematik gösterimi.....	62
ŞEKİL 12. Biyopsi öncesinde tedavi alan ve almayan hastaların steroid yanıtının ve anti IL-13 boyanımının karşılaştırılması	63
ŞEKİL 13. Hastaların patolojik bulguları ile anti IL-13 boyanımının karşılaştırılması	64

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

TABLO 1. NEFROTİK SENDROMUN ETİYOLOJİYE GÖRE KLİNİK SINIFLAMASI	5
TABLO 2. KONJENİTAL NEFROTİK SENDROM NEDENLERİ	7
TABLO 3. GLOMERÜLER LEZYONLARIN HISTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMASI	8
TABLO 4. NEFROTİK SENDROM İLE İLGİLİ TANIMLAMALAR.....	10
TABLO 5. NORMAL VE NEFROTİK PROTEİNÜRİ	18
TABLO 6. BAŞLANGIÇTA BÖBREK BİYOPSİSİ YAPMA ENDİKASYONLARI	19
TABLO 7. FSGS TANISINDA KULLANILABİLECEK DOLAŞAN FAKTÖRLER	23
TABLO 8. PROTEİNÜRİ SEBEPLERİ	25
TABLO 9. İL-13'ÜN ÖZELLİKLERİ	37
TABLO 10. VERİLERİN NİCELLEŞTİRİLMESİ İÇİN GÖRSEL DERECELENDİRME SİSTEMİ	45
TABLO 11. HASTALARIN YAŞ VE CİNSİYET ÖZELLİKLERİ.....	46
TABLO 12. HASTALARIN STEROİD YANITINA GÖRE GRUPLANDIRILMASI.....	47
TABLO 13. HASTALARIN BİYOPSİ ENDİKASYONLARI	48
TABLO 14. HASTALARIN BİYOPSİ ÖZELLİKLERİ.....	49
TABLO 15. STEROİD YANITINA GÖRE HASTALARIN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	49
TABLO 16. HASTALARIN REMİSYON DURUMLARI	50
TABLO 17. HASTALARDA REMİSYONUN SAĞLANDIĞI İMMÜNSUPRESİF İLAÇLAR	51
TABLO 18. HASTALARIN LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ	51
TABLO 19. SRNS GRUBUNDAKI HASTALARIN AYRINTILI DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	52
TABLO 20. SSNS GRUBUNDAKI HASTALARIN AYRINTILI DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	53
TABLO 21. İZOLE PROTEİNÜRİ GRUBUNDAKI HASTALARIN AYRINTILI DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	54
TABLO 22. GRUPLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	56
TABLO 23. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN İKİLİ GRUPLAR OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI.....	56
TABLO 24. HASTALARIN LABORATUVAR DEĞERLERİNİN GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI.....	57
TABLO 25. LABORATUVAR DEĞERLERİNİN İKİLİ GRUPLAR OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI	58
TABLO 26. HASTALARIN TAKIBİNDE GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR	59
TABLO 27. FSGS HASTALARINDA SAPTANAN MUTASYONLAR.....	59
TABLO 28. HASTALARA AIT MUTASYONLAR	60
TABLO 29. STEROİD YANITINA GÖRE HASTALARIN ANTI-İL 13 BOYANIM ÖZELLİKLERİ	62
TABLO 30. BİYOPSİ ÖNCESİ TEDAVİ ALAN VE ALMAYAN HASTALARIN ANTI İL-13 YOĞUNLUĞU.....	63

ÖZET

Primer İdiopatik Nefrotik Sendromlu Hastaların Böbrek Biyopsilerinde İnterlökin-13 Varlığı ve Steroid Cevabı Arasındaki İlişki

Dr. Hülya Türkmen

Amaç: Çocukluk çağında sık görülen idiyopatik nefrotik sendromların (İNS) büyük bir çoğunluğunu minimal değişiklik hastalığı (MDH) ve fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) oluşturur. MDH büyük oranda (%95) steroidde yanıt verirken, FSGS’de bu oran çok düşüktür (%20). Klinisyenler genellikle steroidde verilen yanıtla göre hastalığın MDH veya FSGS olabileceği konusunda ön değerlendirme yapmakta ve çoğunlukla da steroidde yanıt vermeyen gruba FSGS olabileceği için biyopsi yapmaktadırlar. Bununla birlikte steroid dirençli hastaların bir kısmında biyopsi materyallerinde FSGS bulgusu lezyon fokal olduğu için tespit edilememektedir. Oysa ki, bu hastaların glomerüllerinde daha önceden başlayan moleküler ve protein düzeyinde değişikliklerin var olduğu zaten bilinmektedir. İnterlökin-13 (IL-13) helmint enfeksiyonlarında ve alerjik hastalıklarda anahtar role sahip olmakla birlikte son yıllarda İNS hastalarının serum örneklerinde yapılan çalışmalarda önem kazanmış bir sitokindir (1-7). IL-13 immün sistemdeki rolü gereği; makrofaj aktivasyonunda klasik yoldan inflamatuvar etki gösterirken, alternatif yoldan ise inflamasyonu kontrol etme, doku onarımı ve fibrozis gelişimini tetiklemektedir (8). Yapılan birçok çalışmada podosit yapısında değişikliğe yol açarak gerek sirküle eden faktör olarak gerek immünolojik olarak özellikle steroidde duyarlı nefrotik sendromda (SSNS) proteinürinin başlangıcı ve relaps patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (9-11). Bununla birlikte bugüne kadar IL-13’ün steroidde yanıt veren ve vermeyen İNS’da doku düzeyindeki farklılıkları bilinmemektedir. Bu çalışmada hastalığın başlangıcında steroidde yanıt veren ve vermeyen İNS’lu hastalarda böbrek dokusu düzeyinde IL-13’ün varlığı ve anti IL-13

ile boyanma yoğunluğundaki değişiklikleri araştırmayı hedefledik.

Yöntem: Kliniğimizde İNS tanısı alıp böbrek biyopsisi yapılmış 42 hastanın biyopsi materyalleri yeniden hazırlandı ve anti IL-3 ile uygun tekniklerle boyandı (1:100) (AB106732-Rabbit polyclonal antibody IL-13-Abcam plc 330 Cambridge). İmmünohistokimyasal boyanma özellikleri görsel derecelendirme sistemi kullanılarak ışık mikroskopunda karşılaştırıldı (0=boyanma yok, 1=hafif hissedilebilir boyanma, 2=orta derecede boyanma, 3=güçlü boyanma). Hastaların demografik özellikleri (biyopsi endikasyonu, steroid yanıtı, ilave immünoşüpresif tedavileri, son durumu, laboratuvar değerleri, komplikasyonları) kayıt edildi ve hastalar steroid yanıtına göre iki gruba [yanıt verenler (steroid bağımlılar dahil) ve vermeyenler] ayrıldı (SSNS-SRNS). Hasta grupları için İNS olmayan ancak izole proteinürisi olan ve böbrek biyopsisi yapılmış hastalardan kontrol grubu oluşturuldu. Biyopsi materyallerinin (anti IL-13 boyanımı) negatif kontrolü için de başka nedenlerle nefrektomi yapıp proteinürisi olmayan 21 hastanın sağlam böbrek dokuları kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 (SPSS Inc, USA) paket programı kullanıldı.

Bulgular: Hastaların %52,4'ü (n=22) erkek, %47,6'sı (n=20) kızdı. Yaş ortalaması $9,5 \pm 4,2$ saptandı. Steroid cevabına göre 19 hasta (%45,2) steroid dirençli nefrotik sendrom (SRNS), 16 hasta (%38,1) steroid duyarlı nefrotik sendrom (SSNS) olarak gruplandırıldı. İzole proteinüri grubu olarak 7 (%16,7) hasta alındı. İncelenen glomerül sayısı her hasta için 19 ± 11 idi. Hastalardan 14'ünün (%33,3) patolojisi FSGS ile uyumlu iken geri kalan 28 (%66,7) hastanın böbrek biyopsisi normal bulgular ya da nonspesifik değişiklikler içermekteydi. Anti IL-13 ile immünohistokimyasal boyanma 19 (%45,2) hastada '0', 15 (%35,7) hastada '1+', 8 (%19) hastada '2+' olarak değerlendirildi. Hiçbir hastada '3+' boyanma olmadı.

İki pozitif boyanma olan hastaların tamamı SRNS grubunda idi. Ayrıca '2+' yoğunlukta boyanan dokulara sahip hastaların hiçbiri, steroid dışındaki immünoşüpresif ajanlara da yanıt vermemişti. İki pozitif boyanma olan 8 hastanın 5'i (%63) hiç remisyona girmemiş diğer 3 hasta ise kısmi remisyonda idi.

Sonuç: Bu çalışmada SRNS olan, özellikle diğer immünoşüpresiflere de dirençli olan grupta doku düzeyinde anti IL-13 boyanımının daha yoğun olduğunu saptadık.

Önceki çalışmalarda; SSNS'li hastaların serumunda IL-13 mRNA ekspresyonunun, idrarda IL-13 atılımının, relaps sırasında remisyona kıyasla arttığı, IL-13 aşırı ekspresyonunun MDH oluşturulmuş sıçanlarda podosit hasarına yol açtığı, SSNS'de relaps sırasında serum IgE düzeylerinin yükseldiği ve bunun IL-13 upregülasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir. Biz çalışmamızda SRNS grubunda daha yoğun boyanma olduğunu gözledik. Bunun nedeni önceki çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada doku düzeyinde moleküler olarak çalışılması olabileceğini düşünmekteyiz. FSGS hastalarında yoğun boyanma olması fibrozis başlangıcı ile ilişkili olabilir. IL-13'ün immün sistemdeki iki yönlü görevi nedeniyle farklı sonuçlar elde edilmiş olabilir. Bu çalışmanın FSGS'de morfolojik bulgular başlamadan önce doku düzeyinde IL-13'teki değişiklikler ile immüsupresif tedavilere yanıtın belirlenmesinde ileride yapılacak çalışmalar ve tedavide kullanılacak alternatif biyolojik ajanlar için yol gösterici olacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler; Nefrotik Sendrom, Steroid yanıtı ve İnterlökin-13

SUMMARY

The Relationship Between Interleukin-13 Presence in Kidney Biopsies of Patients with Primary Idiopathic Nephrotic Syndrome and Steroid Response

Dr. Hülya Türkmen

Objectives: The majority of idiopathic nephrotic syndromes (INS) that are common in childhood form minimal change disease (MDH) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). MDH responds to steroids in a large proportion (95%) while this rate is very low in FSGS (20%). Clinicians often make a preliminary assessment that the disease may be MDH or FSGS according to the response to the steroid, and biopsy is often performed because the FSGS may be the group that does not respond to the steroid. However, in some of the steroid resistant patients, FSGS findings in biopsy materials cannot be detected because the lesion is focal. However, it is already known that there are changes in the molecular and protein level of the glomeruli of these patients. Interleukin-13 (IL-13) has a key role in helminth infections and allergic diseases (1-7). The role of IL-13 in the immune system; In the macrophage activation, it has a classical inflammatory effect, while the alternative way is to control inflammation, tissue repair and fibrosis. In many studies, it is thought to be related to the onset of proteinuria and the pathogenesis of relapse, especially in the steroid sensitive nephrotic syndrome (SSNS), as a circulating factor, leading to a change in podocyte structure (9-11). However, until now, the differences in the tissue level of IL-13 in steroid-responsive and non-stabile insulin are unknown. In this study, we aimed to investigate the presence of IL-13 in renal tissue levels and the changes in the intensity of anti-IL-13 staining in patients with non-steroid response and non-steroid response at the onset of the disease.

Methods: The biopsy specimens of 42 patients who underwent renal biopsy in our clinic were re-prepared and stained with anti-IL-3 techniques (1: 100) (AB106732-

Rabbit polyclonal antibody IL-13-Abcam plc 330 Cambridge). Immunohistochemical staining properties were compared in light microscopy using a visual grading system (0=no staining, 1=mild, 2=moderate, 3=strong staining). Demographic characteristics (biopsy indication, steroid response, additional immunosuppressive therapies, final status, laboratory values, complications) of the patients were recorded and patients were divided into two groups (including those responding to steroid addicts and non-responders) according to steroid response (SSNS-SRNS). For the patient groups, control group was formed from patients who had non-NS but isolated proteinuria and underwent kidney biopsy. For the negative control of the biopsy materials (anti IL-13 staining), 21 patients with nephrectomy and proteinuria were used for intact renal tissues. SPSS 20.0 (SPSS Inc, USA) package program was used for statistical analysis of the data.

Results: Fifty-two-point four percent (n=22) of the patients were male and 47.6% (n=20) were female. The mean age was 9.5 ± 4.2 . According to the steroid response, 19 patients (45.2%) were grouped as steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS) and 16 patients (38.1%) as steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS). Seven (16.7%) patients were isolated as isolated proteinuria group. The number of glomeruli was 19 ± 11 for each patient. The pathology of 14 (33.3%) patients was consistent with FSGS and the remaining 28 (66.7%) patients had normal findings or nonspecific changes. Immunohistochemical staining with anti-IL-13 was assessed as '0' in 19 (45.2%) patients, '1+' in 15 (35.7%), and '2+' in 8 (19%) patients. None of the patients had '3+' staining. All patients with two positive staining were in the SRNS group. In addition, none of the patients with tissues stained in two densities responded to immunosuppressive agents other than steroids. Of 8 patients with two positive staining, 5 (63%) were not in remission at all; the other 3 patients were in partial remission.

Conclusion: In this study, we found that anti-IL-13 staining was more intense in patients with SRNS, especially those resistant to other immunosuppressors. In previous studies; IL-13 mRNA expression in the serum of patients with SSNS, IL-13 excretion in urine increased compared to remission during relapse, IL-13

overexpression caused podocyte damage in MDH-induced rats, increased serum IgE levels during relapse in SSNS and IL-13 has been shown to be correlated with upregulation. In our study, we observed more intense staining in the SRNS group.

The reason for this is that, unlike previous studies, this study may be studied molecularly at the tissue level. Intense staining in FSGS patients may be associated with the onset of fibrosis. Different results may have been obtained due to the two-way task of IL-13 in the immune system. We believe that this study will guide the determination of changes in IL-13 at the tissue level before the initiation of morphological findings in FSGS and will be a guide for future studies and alternative biological agents in the treatment of the response to immunosuppressive therapies.

Keywords; Nephrotic Syndrome, Steroid Response and Interleukin-13

GİRİŞ VE AMAÇ

Nefrotik sendrom (NS), birçok nedenle oluşan proteinüri, hypoalbuminemi, ödem ve hiperkolesterolemi ile karakterize çocukluk çağının en sık görülen böbrek hastalıklarından biridir (12).

NS'a çeşitli glomerüler ve sistemik hastalıklar neden olabilese de çocuklarda en yaygın olanı İdiyopatik nefrotik sendromdur (İNS) (12). Günümüzde NS kliniği ile başvuran çocukların %85'i Minimal Değişiklik Hastalığıdır (MDH) (13). Işık mikroskopisinde glomerüller normaldir. Bu hastalar kolaylıkla steroid tedavisine yanıt verirler ve prognozu sıklıkla iyidir (SSNS) (14). Çocukluk çağında nadir olmayan ve başlangıcında MDH ile çok benzer klinik ile gelebilen bir diğer NS tipi ise Fokal segmental glomerülosklerozdur (FSGS). FSGS aynı MDH gibi başlangıç gösterir ancak prognozu kötüdür ve sıklıkla steroide yanıt vermez (SRNS) (12). Bu iki NS tipinin patolojisi günümüzde bilinen herhangi bir immunolojik aracılı mekanizmaya sahip olmadığından böbrek biyopsileri de birbirine çok benzer. FSGS ve MDH'nin histopatolojik bulgularının başlangıçta çok benzer olmasının nedeni FSGS'de patolojik bulgunun fokal olarak sadece bazı glomerüllerde olması, birçok glomerülün normal olması, hiçbir immün boyanma olmaması, tedavi ve prognozları tamamen farklı olan bu iki durumun birbirine karışmasına neden olur. Sonuç olarak pediatrik nefroloji pratiğinde SSNS hastaların çok büyük kısmı (%80) MDH iken, SRNS'nin de çok büyük kısmı FSGS olarak kabul görmektedir.

NS'da başlıca anormallik masif proteinüri gelişimidir. Proteinürinin moleküler temeli hala belirlenememiş olsa da, literatürde primer glomerüler defekt, dolaşan faktörler veya immünolojik anormalliklerin bir sonucu olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu çalışmalar lenfositlerin SSNS'de kilit hücreler olduğuna işaret etmektedir (13-15). Shimada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MDH, T hücrelerin ve hücre aracılı bağışıklığın özel bir sistemik bozukluğu olarak kabul edilmiştir. Son yıllarda MDH patogenezinde IL-13 gibi T helper 2 sitokinlerinin önemi gündeme gelmiştir (16). Geçici masif proteinüri tipik olarak viral enfeksiyonlar veya alerjene maruziyetle T hücre aracılı sitokinlerin salınması ile (örn. IL-13, vs.) tetiklendiği gösterilmiştir (17).

Fakat prognozu ve tedavisi çok farklı olan bu iki hastalığı ayırmada hala net bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. Bilinen yöntemlerle biyopsi işlemi, hastalığın tedavi yanıtı konusunda fikir vermemektedir. Hastalığın başlangıcında steroid cevabını belirlenememekte, bir çok hastada ciddi yan etkileri olan tedaviler uygulanarak tedaviye yanıt ile tanıya gidilmektedir.

Bu çalışmada steroid cevabı iyi olan MDH'nın patogenezinde yer alan, sıklıkla steroide dirençli seyreden FSGS patogenezinde rolü olmayan IL-13'ün steroid cevabının hastalığın başında belirlenmesinde faydalı olabileceği hipoteziyle, böbrek biyopsisi yapılmış NS hastalarında, doku düzeyinde immünohistokimyasal olarak IL-13 varlığı ile hastalığın steroid cevabı arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

NEFROTİK SENDROM

Çocuklarda sık görülen böbrek hastalıklarından biri olan NS, glomerüler filtrasyon bariyerinde geçirgenliğin artması sonucu meydana gelen persiste eden masif proteinüri (>40 mg/m²/saat, idrar protein/kreatinin oranı $>2,0$; ağırlıklı olarak albuminüri, >2 g/m²/gün), hipoalbuminemi ($<3,0$ g/dl) ve ödem ile karakterizedir. Bu kliniğe ek olarak hiperkolesterolemi (>250 mg/dl) de genellikle mevcuttur (13,14).

Tarihçe

Jeneralize ödem çok eski çağlardan beri bilinmektedir ve ilk olarak Hipokrat tarafından belgelenmiştir. Ancak nedenleri arasında bir sınıflama yapılmamıştır. Cornelus Roelans, 1484'te NS'lu bir çocuğu "tüm vücut şişmesi" olarak ilk kez klinik olarak tanımlamıştır. Theodore Zuinger 1722'de idrar çıkışının azaldığını kaydetmiş ve bu durumu "böbreğin tübüllerinin tıkanması ve sıkışması" olarak nitelendirmiştir. Böylece bozulmanın böbrekte olduğu bulunmuş ve kronik böbrek yetmezliğinin bir nedeni olarak hastalığın klinik seyrinin önemi vurgulanmıştır (15). Nefrotik sendrom terimi ise ilk olarak 1929'da Henry Christian tarafından kullanılmıştır (18). NS, antibiyotik ve diğer immünsupresif tedaviler kullanılmadığı dönemlerde % 67 mortal seyreden bir hastalık iken; bu oran ilk olarak 1939'da sulfonamidlerin kullanımıyla %42'ye, 1942'de penisilinin tedaviye girmesiyle %35'e kadar düşmüştür. 1950'lerde adrenokortikotropik hormon ve kortizonun ortaya çıkmasıyla, proteinüride dramatik düzelme ile ilişkili olarak mortalite %9'a kadar düşmüştür (12).

Epidemiyoloji

İNS sıklığı, klinik ve patolojik özellikleri, yaş, cinsiyet, ırk ve bulunduğu coğrafyaya göre değişiklik gösterir. On altı yaş altı çocuklarda görülme sıklığı İngiltere’de 2-4/100.000 iken, Amerika’da bu oran 2-2,7/100.000 düzeyindedir. Asyalı çocuklarda daha yüksek oranda görülmekte olup bu oran 9-16/100.000 olarak bildirilmiştir (19). Afrika’da ise görülme sıklığı en az olmakla birlikte Afrikalı çocuklarda steroide yanıt oranları düşüktür. İNS’un sıklığı ve tedavi cevabında olduğu gibi histopatolojik sınıflandırması da çeşitli toplumlarda farklılık göstermektedir. Afrika ve Asya’da FSGS daha sık görülürken, Amerika’da MDH daha sıktır (20).

Erkek çocuklarda kızlara göre yaklaşık iki kat daha sıktır. Bu oran adolesan ve erişkin dönemde eşitlenir (17). Sıklıkla 2-6 yaşları arasında başlar. Bir yaş altı ve 9 yaş üstünde nadir görülür. Hasta çocukların % 2-8 kadarında aile bireylerinde, en sık da kardeşlerde NS öyküsü vardır (19). NS’un, HLA-DR7, HLA-B8 doku grupları ile ilişkisi gösterilmiştir. Atopisi olan çocuklarda HLA-B12 doku grubu birlikteliği olduğunda NS riskinin 13 kat arttığı bildirilmiştir (21).

NS erişkin yaş grubunda büyük oranda sekonder nedenlerle meydana gelirken; çocuklarda genellikle altta yatan bir sebep olmaksızın primer olarak gelişir. Bu hastaların büyük çoğunluğunda neden belirsizdir (idiopatik). Öyle ki, çocukluk çağı NS’larının %90’ını İNS’un bazı formları oluşturmaktadır. MDH %85, FSGS %10, mezengial proliferasyon %5 oranında görülmektedir. %10’unu ise membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefrit formları oluşturmaktadır (22). İNS primer bir hastalık olmakla beraber, birçok olguda hastalığın ortaya çıkması veya tekrarı bir üst solunum yolu enfeksiyonu veya bir allerjene maruziyetten sonra olmaktadır. NS’da biyopsi bulguları ile NS’un ortaya çıkış yaşı tedavi yanıtı ve prognoz arasında korelasyon vardır. MDH’da hastalığın ortaya çıkış yaşı ortalama 3 yaş, FSGS’de 6 yaştır (14).

Sınıflandırma

NS klinik, histopatolojik, steroid tedavisine verilen yanıtta göre sınıflandırılmaktadır (13).

Etiyolojiye göre Klinik Sınıflandırma

NS klinik bulguların ortaya çıkışına göre primer ve sekonder NS olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Primer NS'da, altta yatan başka kronik bir hastalık olmaksızın, kliniğe izole olarak böbrekteki değişiklik sebep olmaktadır. En sık karşılaşılan tip MDH'dır. Sekonder NS'da ise klinik öncesinde başka bir sistemik hastalık, ilaç ya da toksin nedeniyle gelişmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Nefrotik sendromun etiyolojiye göre klinik sınıflaması (12)

Primer Nefrotik Sendrom

1. Minimal Değişiklik Hastalığı
2. Primer Fokal Glomeruloskleroz
3. Membranoproliferatif Glomerulonefrit
4. İdiyopatik Membranöz Nefropati

Sekonder Nefrotik Sendrom

1. Sistemik Lupus Eritematozus
 2. HSP nefriti, Granümatöz Polianjitis ve diğer vaskülitler
 3. Kronik enfeksiyonlar (Hepatit B, C, malaria, HIV)
 4. Allerjik reaksiyonlar
 5. Diyabet
 6. Amiloidoz
 7. Malignansiler
 8. Konjestif kalp yetmezliği, Konstrüktif perikardit
 9. Renal ven trombozu
-

Konjenital Nefrotik Sendrom

Sekonder Nefrotik Sendrom: Sekonder NS, yaş>8 ise; hipertansiyon, hematüri, böbrek fonksiyon bozukluğu, böbrek dışı bulgular (döküntü, ateş, artralji, artrit), serum kompleman seviyelerinde düşüklük varsa düşünülmelidir (17).

Akut poststreptokoksik glomerülonefrit, lupus nefriti, Alport sendromu, HSP nefriti gibi pek çok glomerüler hastalığa sekonder NS gelişebilir. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE nadir fakat ciddi, birçok sistemi tutan otoimmün bir hastalıktır. Böbrek tutulumu bu hastaların %50-75'inde görülür ve artmış morbidite ve mortalitenin temel sebebidir. Alport sendromu sensörinöral işitme kaybı ve göz bulguları (anterior lentikonus) ile birlikte olan herediter bir glomerülonefrittir. Glomerüler bazal membranın bir komponenti olan tip 4 kollajenin alfa zincirlerini kodlayan genlerdeki mutasyon sonucu gelişir ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. HSP çocuklardaki sistemik vaskülitlerin en yaygın görülenlerinden birisidir ve %30-50'sinde HSP nefriti gelişmektedir. Glomerüllerde IgA1 içeren immün komplekslerin depolandığı HSP nefriti genelde ılımlı seyrederek fakat küçük bir kısmı son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir (18).

Sifiliz, malarya, şistozomiyazis, toksoplazmozis, filariyazis, leptospiroz, hepatit B virüs, hepatit C virüs, HIV enfeksiyonları da sekonder NS'a yol açabilir (18).

NS malignitelerle ilişkili olabilir. Bu durum daha çok erişkinlerde görülmekle birlikte çocuklarda da daha nadir olarak görülebilir. Akciğer ve gastrointestinal sistem karsinomu gibi solid tümörlerle gelişen NS özellikle MN'ye benzer. Tümör antijenlerine karşı gelişen immün kompleksler vardır. Lenfomalarda (özellikle Hodgkin lenfomada) lenfokin üretimi olur. Bu da glomerüler kapiller duvarın geçirgenliğini artırır. MDH'ya benzer bir durum ortaya çıkar. Tümör gerilediğinde NS tablosu da geriler, tümör rekürrensi olduğunda yeniden görülür (17-18).

İlaçlardan penisilamin, kaptopril, altın tuzları, nonsteroid antiinflamatuvarlar, civa membranöz glomerülopatiye yol açarken; etosüksimit, probenesid, metimazol, lityum MDH'a; prokainamid, klorpropamit, fenitoin, trimetadion, parametadion gibi ilaçlar proliferatif glomerülonefrite yol açar (18).

Konjenital Nefrotik Sendrom: Hayatın ilk üç ayında ortaya çıkan NS'a konjenital nefrotik sendrom (KNS), 4-12 ay ortaya çıkana infantil NS adı verilir. KNS genetik nedenlere bağlı olabileceği gibi intrauterin ya da edinilmiş enfeksiyonlara sekonder gelişmiş olabilir (23). Yapılan bir çalışmada bir yaş altındaki NS hastalarının üçte ikisinde glomerüler filtrasyon bariyerinin oluşumunda ve düzenlenmesinde önemli roller üstlenen proteinleri kodlayan NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2 genlerinden birinde mutasyon olduğu gösterilmiştir (24).

Tablo 2. Konjenital Nefrotik Sendrom Nedenleri (23).

<u>Primer Nedenler</u>	<u>Sekonder Nedenler</u>
1. Nefrin gen mutasyonu (NPHS1, Fin tipi NS)	1. Konjenital sifiliz
2. Podosin gen mutasyonu (NPHS2)	2. Toksoplazmozis
3. WT1 gen mutasyonu	3. Malarya
4. LAMB2 gen mutasyonu	4. CMV, Rubella, Hepatit B, HIV
5. PLCE1 gen mutasyonu	5. Maternal SLE
6. LMX1B gen mutasyonu	6. Nötral endopeptidaza karşı yenidoğan otoantikörleri
7. Mitokondriyal miyopatiler	7. Maternal steroid, klorfeniramin tedavisi

KNS'nin ağır formlarında yaygın ödem, ağır proteinüri ve hipoalbuminemi doğumdan hemen sonra saptanabilir. Fin tipi KNS'da plasenta ağırlığının doğum ağırlığının %25'inden fazla olması tipiktir. Ultrasonografide böbrek boyutları normal ya da artmıştır, renal korteks sıklıkla hiperekojendir. Mikroskopik hematüri ve lökositüri genelde vardır. Böbrek fonksiyon testleri değişkenlik göstermekle birlikte Fin tipi KNS'de ilk aylarda genelde normaldir. Diğer formlarda böbrek fonksiyonları

çok daha hızlı bozulabilir (23).

Böbrek dışı malformasyonların araştırılması etiyolojiye yönelik önemli ipuçları verebilir. Örneğin genital anomaliler (ambigus genitale gibi) WT1 mutasyonu, göz anomalileri (mikrokori gibi) LAMB2 mutasyonu (Pierson sendromu) ile ilişkili olabilir. KNS'de böbrek biyopsisi etiyojolojiyi aydınlatmada faydalı değildir. Genetik nedenlere bağlı KNS'de mezengial genişleme, minimal glomerüler değişiklik, FSGS, diffüz mezengial skleroz (DMS) gibi çeşitli glomerüler lezyonlar görülür. Ayrıca tübüler dilatasyon, intersitisyel fibrozis ve inflamasyon da eşlik eder (24).

Konjenital ve infantil NS olan hastalara mutlaka genetik inceleme yapılmalıdır. Önce NPHS1, NPHS2 genlerinin tüm ekzonları ile WT1 geninin 8 ve 9. Ekzonlarında mutasyon aranmalı, eğer bunlarda mutasyon saptanmaz ise ya da LAMB2 mutasyonu düşündürecek klinik bulgu varsa bu gende de mutasyon taraması yapılmalıdır. Etiyolojinin saptanması ile hastalık prognozu ve yönetimi belirlenirken aileye genetik danışma imkanı da sağlanır (23,24).

Histopatolojik Sınıflandırma

Glomerüler hastalığın major kategorileri ışık mikroskopundaki bulgulara göre ayrılmaktadır Bu ayrımı daha sonra immunfloresan ve elektron mikroskopik incelemeler de desteklemiştir (Tablo 3) (25,26).

Tablo 3. Glomerüler lezyonların histopatolojik sınıflandırması (26).

-
1. Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)
 2. Fokal Glomerülosklerozis (FGS)
 - Fokal Segmental Glomerülosklerozis (FSGS)
 - Fokal Global Glomerülosklerozis (FGGS)
 3. Mezengial Proliferasyon (MezPGN)
 - Pür Diffüz Mezengial Proliferasyon
 - Sklerozan Glomerülonefritis
 4. Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)

Tip-I MPGN; Subendotelyal depolanma

Tip-II MPGN; İntramembranöz dens depozitler

Tip-III MPGN; Transmembranöz depolanma

5. Membranöz Glomerülonefrit (MGN)

6. Kronik Glomerülonefrit

Steroid Tedavisine Verilen Yanıt Göre Sınıflama

İNS, ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children) tarafından tanımlanmış olan steroid tedavisi yanıtına göre üç grup olarak incelenir ve bunlar histolojik tanı ile uyumludur (27,28).

1. Steroide duyarlı nefrotik sendrom (SSNS)
2. Steroide dirençli nefrotik sendrom (SRNS)
3. Steroide bağımlı nefrotik sendrom (sık relaps) (SBNS)

Steroide yanıt, 4-6 haftalık 60 mg/m²/gün düzenli prednizolon tedavisi ile proteinürinin normal sınırlara dönmesidir (<4 mg/m²/saat). Steroide direnç ise tedavi tamamlandığında nefrotik düzeyde proteinürinin devam etmesidir (>40 mg/m²/saat) (27).

Literatürde SRNS tanımına ilişkin önemli farklılıklar vardır. Bazı yazarlar bu durumu 4 hafta 60 mg/m²/gün prednizolondan sonra remisyona girmeme olarak tanımlarken, bazı yazarlar 4 hafta 60 mg/m²/gün prednizolon ardından 4 hafta gün aşırı 40 mg/m²/gün prednizolon ya da 4 hafta 60 mg/m²/gün prednizolon ardından 1000 mg/1.73m²/doz 3 doz intravenöz pulse metilprednizolondan sonra remisyonda başarısızlık olarak tanımlamaktadırlar (29).

Hastalığın başında steroidde yanıt verip daha sonra gelişen ataklarda steroidde dirençli seyreden (4 hafta 60 mg/m²/gün prednizolon tedavisine cevapsız) hastalar ise

sekonder steroid dirençli olarak adlandırılır (27,30).

Tablo 4. Nefrotik Sendrom ile İlgili Tanımlamalar (31).

Tam Remisyon	Takip eden 3 gün üst üste spot idrar protein/kreatinin <0,2 mg/mg kreatinin veya idrar dipstick testinde proteinüri negatif/eser olması
Kısmi Remisyon	Proteinürinin başlangıca göre %50'den fazla azalması ve spot idrar protein/kreatinin 0,2-2 mg/mg kreatinin olması
Remisyon yok	Proteinürinin başlangıca göre %50'den daha az azalması ve spot idrar protein/kreatinin >2 mg/mg kreatinin olması
Relaps	Remisyonundan sonra spot idrar protein/kreatinin >2 mg/mg kreatinin olması veya takip eden 3 gün üst üste idrar dipstick testinde proteinüri $\geq 3+$ olması
Sık Relaps	İlk yanıtından sonra 6 ay içinde iki veya üzerinde relaps ya da herhangi bir 12 ay içinde 4 veya daha fazla relaps olması
Steroid Bağımlı	Steroid dozu azaltılırken ya da steroid kesildikten sonraki ilk iki hafta içinde relaps olması
Steroid Dirençli	8 haftalık steroid tedavisine rağmen tam remisyonun sağlanmaması
Erken cevapsız	İlk atakta steroid dirençli olması
Sekonder steroid direnci (geç cevapsız)	Daha önce steroide duyarlı olan hastada steroid direnci gelişmesi

Patogenez

Hastalık, glomerüler bazal membranda (GBM) yapısal ve işlevsel kusurların gelişmesine ve idrarda protein kaybının kısıtlanamamasına neden olur. Fizyolojik olarak karaciğer aşırı protein kaybını lipoprotein sentezi ile telafi etmeye çalışır. NS, idrar içindeki protein kaybı karaciğerdeki albümin sentez oranını aştığında ortaya çıkar, bu durum hipoalbüminemi ve ödem ile sonuçlanır (32).

İNS'da, glomerüler bazal membran (GBM) permeabilitesinde artışa sebep olan ana olay henüz tam olarak bilinmemektedir. MDH'da, klinik gözlemlere dayanılarak immün disfonksiyonun rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bu hipoteze göre,

immün sistemdeki fonksiyon bozukluğu sonucu T hücrelerinden GBM'a toksik etkili sitokinler salınmaktadır.

Bu hipoteze katkı sağlayan klinik gözlemler ise şunlardır (33,34):

- ✓ Kızamık hastalığı seyrinde spontan remisyon meydana gelmesi
- ✓ Steroid ve immunsupresif ilaçlarla remisyon göstermesi
- ✓ T lenfosit bozukluğunun gözlemlendiği Hodgkin hastalığında MDH'dan ayrılamayan NS tablosunun oluşması

Bir başka çalışma grubu; MDH hastalarının serumlarında “glomerüler permeabilite faktörü” adını verdikleri, glomerül bazal membranına karşı etkili bir faktörün olabileceğini göstermişlerdir (35,36). Ayrıca IgG subgruplarında azalma IgM seviyesinde artış olduğu belirtilmektedir (37). Primer patolojik anormallik, masif proteinüriye yol açan artmış glomerüler geçirgenliktir. Glomerül kapiller duvarına yerleşmiş olan negatif yüklü anyonlar, glomerüler polianyonlar olarak isimlendirilir ve glomerül filtrasyon bariyerinin seçici elektriksel geçirgenliğini oluşturur. Bu anyonik yük bariyerinin deneysel olarak nötralizasyonu proteinlere karşı glomerüler permeabilitenin artmasına yol açmaktadır (38).

FSGS patogenezi MDH'dan farklı olabilir. FSGS primer ya da reflü nefropatisi, herediter nefropatiler, orak hücre hastalığı, HIV nefropatisi, obezite ve eroin kullanımıyla ilişkili nefropati gibi nedenlere bağlı ikinci bir hastalık şeklinde oluşabilir.

Primer FSGS patogenezi 4 bölüme ayrılabilir:

1-Podosit hasarı: Podosit hasarı şimdilerde iyi bilinen bir FSGS sebebidir. Böyle bir hasar, immunolojik, toksik veya inflamatuvar yollarla oluşabilmekte ve tipik olarak

GBM boyunca podosit ayakası çıkıntılarının düzleşmesi veya ayrılması ile sonuçlanmaktadır. Daha ağır hasar, podosit apikal membranlarının dökülmesine veya hasarlı ya da ölü podositlerin GBM'den ayrılmasına, sonuçta proteinüriye yol açabilir. Podositlerin son dönem farklılaşmış hücreler olduğuna inanıldığından, bu hücreler replike olamazlar. Bu hücrelerin GBM'den ayrılmaları, GBM'nin direkt olarak idrar boşluğu ile karşılaşması ve Bowman kapsülü parietal hücreleriyle adherensiyle sonuçlanır. Bu hücrelerin GBM ile adherensi, FSGS gelişiminde en erken lezyon olan sineşi oluşumuna yol açmaktadır. Sineşi oluştuktan sonra kendi kendine devam eden iki olay başlar. İlki, fonksiyonel kapillerlerden sineşi alanlarına plazmanın infiltrasyonu ve periglomerüler boşluk oluşumuna yol açmak üzere plazma proteinlerinin parietal epitel hücreleri altında birikmesidir. Bu boşluk, filtre olan proteinlerin interstisyel dokulara kaçmasına yol açar ve interstisyel inflamasyonu başlatır. İkincisi, filtre olan plazma proteinleri ayrıca GBM altında subendotelyal boşlukta birikerek, FSGS'de görülen segmental skleroz ve hyalinozisi başlatırlar. Bu iki olay başladığında, etkilenen glomerüller subendotelyal ve periglomerüler boşluklarda filtratın ilerleyici birikimi, interstisyel inflamasyon ve fibrozis ve global sklerozis için yüksek risk altındadırlar (39).

2-Genetik mutasyonlar: Pek çok podosit ve podosit-ilişkili proteinlerdeki mutasyonun SRNS ve/veya FSGS gelişiminde çok önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir (40). Bu mutasyonlardan etkilenen proteinlerden bazıları şunlardır (41):

- ✓ Süt çocuklarında Fin tipi konjenital nefrotik sendrom gelişimiyle sonuçlanan NPHS1 ile kodlanan slit diyafram proteini nefrin
- ✓ Küçük çocuklarda FSGS ile sonuçlanan NPHS2 ile kodlanan podosin
- ✓ Çocuklarda Denys-Drash sendromu ile sonuçlanan Wilms tumor supresor geni WT1 ile kodlanan protein
- ✓ Yetişkinlerde FSGS ile sonuçlanan α ACTN4 ile kodlanan aktin bundling proteini α -aktinin
- ✓ Nail-patella sendromu ile sonuçlanan LMX1B tarafından kodlanan LIM homeodomain proteini

- ✓ Schimke immuno-osseöz displazi ile ilişkili FSGS ile sonuçlanan SMARCAL1 tarafından kodlanan kromatin regülatörü.

3-Çözünebilir mediatörler: Çözünebilir mediatörlerin de bazı FSGS formlarında önemli roller oynadığı görülmektedir. Destekleyen kanıtlar şöyledir (42):

- ✓ FSGS'li hastaların serumlarından, sıçanlara enjeksiyon sonrasında proteinüriyi uyarabilen 30-50 kDa'luk 'FSGS faktörün' izolasyonu
- ✓ Protein A immunabsorbsiyon sütunlarının kullanımıyla proteinüride anlamlı düşüş
- ✓ Tahminen dolaşan faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla protein A immunoabsorbsiyona da yanıt veren transplant sonrası rekürren NS gelişmesi

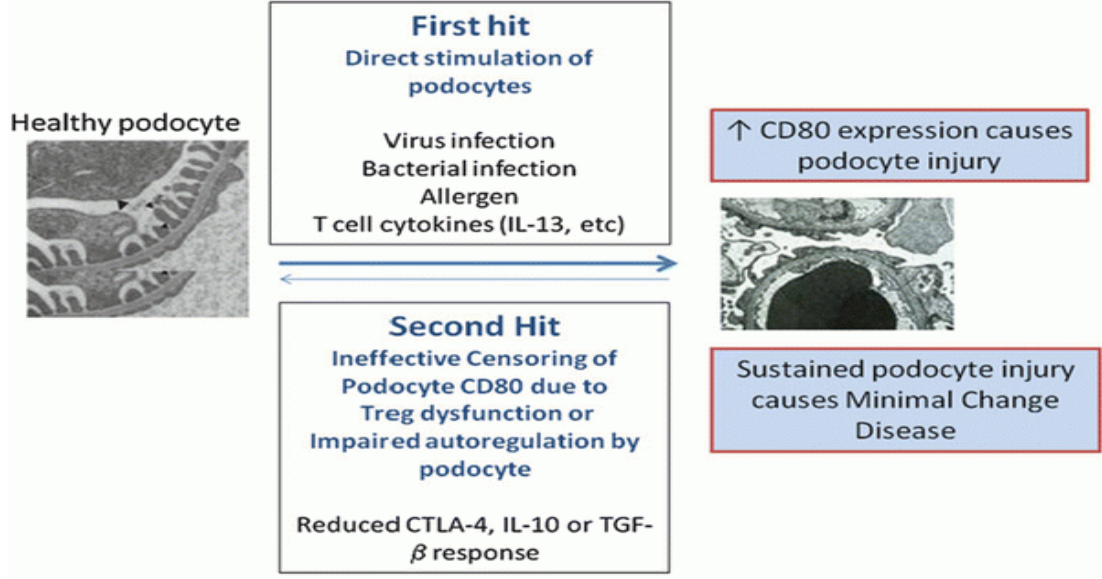
4-Hemodinamik faktörler: Glomerüler hipertansiyon FSGS gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Glomerüler hipertansiyonun FSGS'ye yol açma mekanizmasının, artmış transglomerüler basınçla uyarılan kapiller gerilim ve mekanik basınçla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Mekanik basınç ve podosit hasarı arasındaki ilişkiyi gösteren in-vivo kayıt olmamakla beraber, kültüre podositlerin mekanik geriliminin podosit hipertrofini uyardığı gösterilmiştir. Podositlere tekrarlanan ve ağır gerilim uygulanması GBM'den ayrılmalarına yol açabilmekte ve yukarıda tartışılan FSGS gelişimindeki bir seri olayı başlatmaktadır (39,40).

İNS'un bir T hücre hastalığı olduğu ve bu hücrelerden açığa çıkan sitokinlerin (interlökin (IL)-2, soluble IL-2 reseptörü, IL-1, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, interferon gama, tümör nekrozis faktör-alfa, vasküler endotelial büyüme faktörü) glomerülde plazma proteinlerine olan geçirgenliği arttırdığı düşünülmektedir. İmmün disregülasyonun slit diyaframı etkileyerek proteinüriye sebep olan dolaşan faktörlerin (soluble ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü, soluble CD80) üretimine de sebep olduğu düşünülmektedir. MDH'de monoklonal antikorlar veya anti-CD20 (ritüksimab) ile B hücrelerini baskılayıp remisyon sağlanması, relapslar sırasında B hücrelerince üretilen nitrik oksit miktarında artış saptanması patogeneizde B hücrelerin de rolü olduğunu düşündürmektedir. Ağır kombine immün yetmezliği olan farelerde MDH modeli oluşturularak, patogeneizde T ve B hücrelerinden bağımsız faktörlerin de rol aldığını destekleyen kanıtlar gösterilmiştir. Son yıllarda

MDH patogenezinde podositlerin rolü üzerine odaklanılmıştır. CD80 (B7.1) T hücre kostimulatörüdür. T hücre yanıtını hem aktive eder hem de sonlandırır. Direkt podosit aktivasyonunun CD80 ekspresyonunu artırdığı, CD80 aktivasyonu ile de podosit ayaksı çıkıntılarının silindiği ve proteinüri geliştiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. MDH’da CD80 aktivasyonunu kontrol eden otheregülatör mekanizmaların neden bozuk olduğu henüz bilinmemekte, genetik ve çevresel faktörlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

2011’de Shimada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada podosit hasarı iki aşamalı bir mekanizma ile gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir. “Two hit” olarak adlandırdıkları bu immünolojik mekanizmanın ilk aşamasında enfeksiyonlar, allerjenler ve Il-13 gibi T hücre sitokinlerinin uyarısı ile podositte CD80 ekspresyonun artıyor ve bu durum podosit hasarına yol açıyor. İkinci aşamada ise Treg hücre disfonksiyonu ile CD80 ekspresyonu durdurulamıyor ve otheregülasyonun bozulması ile podosit hasarı daha da belirgin hale gelerek MDH meydana geliyor (43).

Şekil 1. Podosit hasarında “Two-hit” immünolojik mekanizması (43).



MDH humoral faktörler ile disfonksiyonel podositler arası etkileşim sonucunda oluşmaktadır. Patogenezin aydınlatılması ile lenfositleri hedef alan immünsupresif ilaçlara ilaveten podositler tarafından ifade edilen anormal moleküllerin hedef alındığı yeni tedaviler (biyolojik ajanlar) gündeme gelmektedir.

Klinik Bulgular

NS'un başlangıçlı bir üst solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenebilir. Hastalar tipik olarak ödem şikayeti ile başvururlar. Ödem sıklıkla ilk olarak periorbital bölgede ortaya çıkar. Ödem sıklıkla ilk olarak periorbital bölgede, sırt üstü yatar pozisyonda iken sakral bölgede belirginleşir. Yumuşak ve gode bırakır tarzıdır. Sıkı giysiler örneğin çoraplar iz bırakabilir. Asit, plevral ve perikardiyal efüzyonun eşlik ettiği anazarka tarzı ödem de gelişebilir. Bu tabloya göz kapaklarının açılmasını engelleyecek kadar belirgin periorbital ödem ve dış genital organlarda

ödem de eşlik edebilir.

NS'da ödem gelişimini açıklayan iki temel mekanizma ortaya atılmıştır. İlki, proteinüriye sekonder gelişmiş olan hypoalbuminemisinin neden olduğu plazma onkotik basıncındaki azalmadır. Başlangıçta bu etki lenfatik drenaj ve interstisyumdaki hidrostatik basıncın artırılması ile engellenmeye çalışılır. Fakat bir noktadan sonra kompansatuar mekanizmalar yetersiz kalır ve ödem gelişir. İntravasküler hacim iyice azaldığında taşikardi, periferik vazokonstriksiyon, düşük kan basıncı, oligüri ve sodyum retansiyonu gibi durumlar ortaya çıkar. Sonuç olarak glomerüler filtrasyon hızı azalır (genelde prerenal), bu durum uzarsa akut tübüler nekroz gelişebilir. Hem renal parankimal hastalığa hem de plazma hacminin azalmasına sekonder olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktive olur ve plazma norepinefrin ve arjinin vazopressin konsantrasyonu artar. Bunun sonucu olarak tübüllerden sodyum ve su geri emilimi artar. Böylece plazma ve hücre dışı sıvı hacmi artar. Bu da ödeme yol açan ikinci mekanizmadır. Atriyal natriüretik peptit ile sodyum atılımı sağlanarak plazma ve hücre dışı sıvı hacmi dengelenmeye çalışılır. Ama bazı hastalarda atriyal natriüretik peptit direnç olduğu bilinmektedir.

Tanı

Tanı nefrotik düzeyde proteinüri, hypoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi varlığı ile konulur. Tanı konulduğu zaman sebebe yönelik bir dizi araştırma gerekir. Hastanın tanı yaşı, eşlik eden böbrek dışı semptomlar (artrit, döküntü), kronik hastalık öyküsü, önceki tedaviler, anne-baba arasında akrabalık, aile öyküsü, eşlik eden bulgular (anemi, hipertansiyon, pulmoner ödem, böbrek yetmezliği, aktif idrar sedimenti, enfeksiyon varlığı) sorgulanmalıdır. Böbrek biyopsisi İNS'lu hastaların pek çoğunda gerekli değildir ancak başlangıçta MDH dışında bir sebepten şüphe ediliyorsa yapılır. Steroide dirençli olgularda steroid dışında diğer immünespresif ilaçlarla tedavi planlandığında tedavi öncesinde böbrek biyopsisi yapma endikasyonu vardır. SRNS'de steroid ve diğer immünespresif ajanlarla gereksiz tedaviden

kaçınılması, böbrek nakli sonrası rekürrens riskini tahmin ve prenatal tanı şansı için genetik analiz yapılması önerilmektedir.

Laboratuvar Bulguları

Hipoalbuminemi

Böbreklerden kayıp nedeniyle hipoalbuminemi (<3,0 g/dl) görülmektedir.

Hiperlipidemi

Hiperlipidemi proteinüri devam ettikçe devam eder. Biyokimyasal anormallik (total kolesterol >200 mg/dl, LDL kolesterol >130 mg/dl veya trigliseridler >200 mg/dl) 3-6 ay boyunca devam ederse HMG CoA redüktaz inhibitörleri (atorvastatin 10-20 mg/gün, 5 yaşından büyük çocuklarda) başlanabilir.

Proteinüri

En sık kullanılan proteinüri tarama metodu idrar dipstick testidir. Dipstick testi esas olarak albumini saptar. Diğer protein türlerini saptamada yetersizdir (düşük molekül ağırlıklı proteinler, Bence Jones proteini, gama globülin). İdrardaki protein miktarına göre dipstickte renk değişikliği gözlenir.

Proteinüri negatif, eser (10-20 mg/dl), 1+ (30 mg/dl), 2+ (100 mg/dl), 3+ (300 mg/dl), 4+ (1000-2000 mg/dl) olarak sonuçlanır. İdrarın seyreltik olması (idrarda dansitesi <1005) ya da baskın olan proteinin albumin olmaması yanlış negatif sonuca neden olabilir. Makroskopik hematüri, pyüri, bakteriüri, dansitesi yüksek idrar, antiseptik ajanlar (klorheksidin, benzalkonium klorid) ile kontamine idrar, alkali

idrar, fenazopiridin tedavisi yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir.

Küçük çocuklarda 24 saatlik idrar toplamak zor olduğundan proteinürinin niceliksel ölçümünde spot idrar proteininin kreatinine oranı kullanılır (mg/mg/kreatinin). Bu ölçümün sabah ilk idrar örneğinde bakılması önerilmekte ve bu şekilde postural proteinüri ihtimali dışlanmaktadır. Spot idrarda proteinin kreatinine oranı 2 yaş altı çocuklarda 0,5 mg/mg kreatininden, 2 yaş ve üzeri çocuklarda ise 0,2 mg/mg kreatininden küçük olmalıdır. Sağlıklı çocuklarda 24 saatlik idrarda 150 mg (≤ 4 mg/m²/sa) protein olabilir. 4-40 mg/m²/sa anormal protein atılımını gösterirken, >40 mg/m²/sa nefrotik düzeyde protein atılımını gösterir.

Tablo 5. Normal ve nefrotik proteinüri (39).

Kalitatif; İdrar dipstik test ile albümin tespiti

- 1+ 30-100 mg/dl
- 2+ 100-300 mg/dl
- 3+ 300-1000 mg/dl
- 4+ >1000 mg/dl

Semikantitatif; sabah idrarında protein/kreatinin oranı (mg/mg kreatinin)

- 0,2'in altında normal
- 0,2–2,0 hafif
- 2,0'in üzerinde ağır proteinüri

Kantitatif; 24 saatlik idrar proteini

-
- Normal: <4 mg/m²/sa
 - Nefritik düzey: 4–40 mg/m²/sa
 - Nefrotik düzey: > 40 mg/m²/sa
-

Patoloji

Biyopsi işlemi

Çocuklarda renal biyopsi, 1961'den beri açık operasyon kullanılarak yapılmışken, 1970 yılında Metcalf modifiye iğne biyopsisini tanımlamıştır (44,45). Bugün perkutanöz renal biyopsiler ultrason eşliğinde güvenilir bir yöntemle rutin prosedürler ile yapılmaktadır.

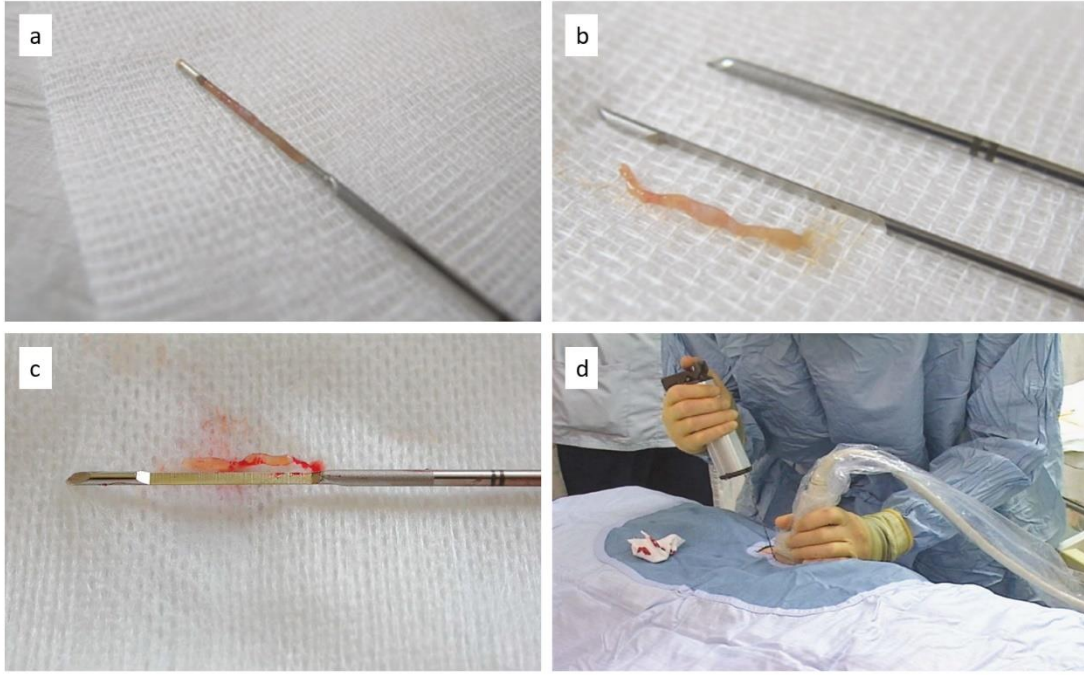
Böbrek biyopsisi İNS da şart değildir. Ancak başlangıçta MDH dışında bir sebepten şüphe doğuran beklenen klinik seyir dışında bulgular varsa biyopsi yapılır (46). Hastalığın başlangıcında böbrek biyopsi endikasyonları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Başlangıçta böbrek biyopsisi yapma endikasyonları (46).

-
1. <1 yaş veya >16 yaş
 2. Pozitif aile öyküsü
 3. Makroskopik hematüri, devam eden mikroskopik hematüri, kompleman 3(C3) düşüklüğü
 4. Ciddi hipertansiyon
 5. Böbrek yetmezliğı (hipovolemiye bağı olmayan)
 6. Böbrek dışı bulgular (artrit, döküntü, anemi)
 7. Kronik hastalık varlığı
-

Ayrıca, steroide dirençli olgularda diğer immüsupresif ilaçlarla tedavi öncesi ve tedaviye devam edildiğı sürece 2 yılda bir böbrek biyopsisi yapılır (46). Biyopsi örneğinin en az 10 glomerül içermesi tanı için gereklidir. Ayrıca ağırlıklı olarak korteks ve bir miktar da medullayı içermelidir. Fakat fokal lezyonlar için (FSGS) en az 25 glomerül içermeli ve FSGS en erken jukstamedüller glomerüllerde ortaya çıktığından bu bölgeyi de içermesine özen gösterilmelidir (47). Şekil 2'de ultrason eşliğinde perkütan renal biyopsi işlemi ve alınan doku örnekleri gösterilmiştir.

Şekil 2. Ultrason eşliğinde perkütan renal biyopsi işlemi ve alınan doku örnekleri (48).



(a) Biyopsi örneği hala stilenin içinde (b) Biyopsi örneği hala trokarın dışına çıkarılmış (c) Biyopsi örneği trokardan çıkarılırken (d)USG eşliğinde perkütan böbrek biyopsi işlemi yapılırken elde edilen görüntülerdir

Işık mikroskopi örnekleri deneyimli bir teknisyen tarafından 2 µm veya daha az kalınlıkta kesilmelidir. Hafif patolojik değişiklikler daha ince kesitlerde daha kolay tespit edilir ve kesit kalınlığı glomerüler patoloji için, özellikle selülerliği değerlendirirken önemli bir konudur (49).

Histopatolojik Bulgular

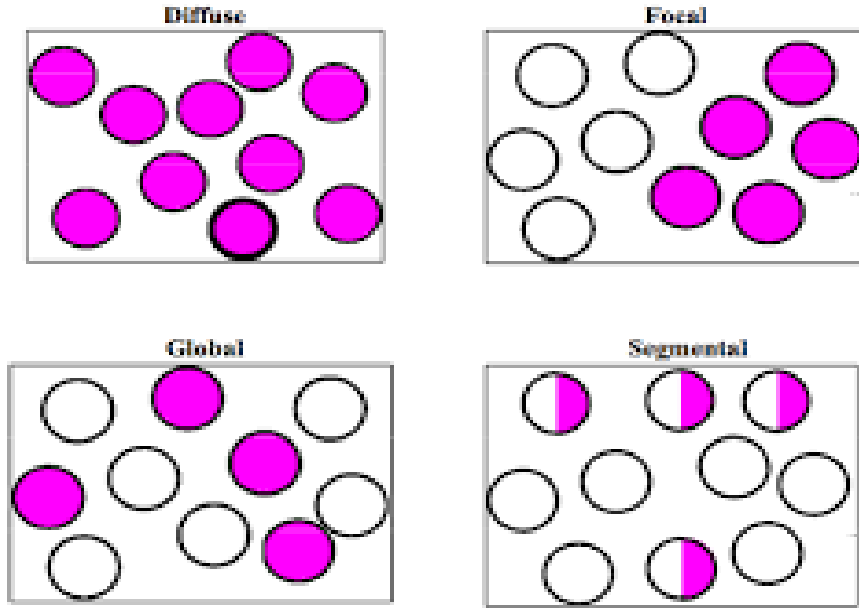
MDH'da ışık mikroskopisinde glomerüller normaldir veya minimal mezengial hücre ve matriks artışı vardır. İmmunfloresan incelemede glomerüllerde immünglobulin veya kompleman depolanması yoktur. Elektron mikroskopide podositlerin ayaklı çıkıntılarında silinme ve aktin flamanlarda bozulma vardır. Bu grupta steroidle yanıt %95'tir (50).

Mezengial proliferasyonda ışık mikroskopisinde mezengial hücre ve matrikste artış vardır (her mezengial lobülde >3 hücre). İmmunfloresan incelemede

IgM ve/veya IgA ile eser ile 1+ arasında boyanma vardır. Elektron mikroskopide mezengial hücre ve matrikste artış ve ek olarak podositlerin ayaklı çıkıntılarında silinme vardır. Bu grupta steroidde yanıt %50'dir (51).

FSGS bir hastalıktan ziyade altta yatan primer veya sekonder nedene bağlı gelişen histolojik bir tanımdır. FSGS'de lezyonlar fokaldır (glomerüllerin bazıları etkilenmiştir) ve segmentaldir (glomerül içinde bazı segmentler etkilenmiştir). (Şekil 3) Işık mikroskopide mezengial hücre proliferasyonu, segmental skar alanları görülür. İmmünfloresan incelemede segmental skleroz alanlarında spesifik olmayan IgM ve C3 ile boyanma, elektron mikroskopide glomerüler yumakta segmental skar ve glomerüler kapiller lümende obliterasyon, podosit ayaklı çıkıntılarında yaygın silinme (>%80) görülebilir. Bu grupta steroidde yanıt %20'dir.

Şekil 3. FSGS'de glomerüllerin tutulumu.



FSGS'ye podosit genlerindeki mutasyonlar yol açabilse de birçok hastada bu durum genetik bir hastalık olmaksızın gelişir. FSGS'li hastalarda böbrek nakli

uygulandıktan sonra proteinürinin tekrarlaması, bunun plazmaferez tedavisine yanıt vermesi, FSGS’li annenin yenidoğan bebeğinde geçici NS gelişmesi muhtemel dolaşan faktörlerin varlığını düşündürmektedir. Bu dolaşan faktörlerin FSGS’nin tanısında belirteç olarak kullanılabilceği düşünölmektedir.

Tablo 7. FSGS Tanısında Kullanılabilecek Dolaşan Faktörler (52).

-
1. SuPAR (Soluble ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü)
 2. CLC-1 (Kardiyotropin-like sitokin faktör 1)
 3. TGF- β (Transformin büyüme faktörü- β)
 4. Malondialdehit
 5. Distroglikan
 6. TRP 6 (Transient reseptör potansiyel katyon kanal 6)
 7. MikroRNA
 8. MMP-2 ve MMP-9 (Metalloproteinaz) ve TIMPs (Metalloproteinazların doku inhibitörleri)
 9. NGAL (İnsn nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin)
-

Membranöz nefropati (MN) böbreğe özgü otoimmün bir hastalıktır. NS’lu çocuklarda biyopsi yapılanların %5’ten azında saptanır. Podositler bu inflamatuvar olmayan antikor ilişkili sürecin hedefindedirler. Podositlerde tanımlanmış iki hedef protein vardır; bir membran glikoproteini olan nötral endopeptidaz (NEP)-metallopeptidaz ve M-tip A2 fosfolipaz reseptörü (PLA2R). Bu antijenik yapılara karşı gelişen otoantikorlar glomerüllerde subepitelyal immün depolanma, kompleman aktivasyonu ve podosit hasarına yol açar. Anti-PLA2R otoantikorları idiyopatik MN’de %70-89 oranında saptanmaktadır. Bu nedenle serumda anti-PLA2R saptanması ile idiyopatik MN tanısı konabilir ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilir. Işık mikroskopide glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve “spike” formasyonu görülür. İmmünfloresan incelemede IgG, C3, C5-9 ile granüler depolanmalar ve elektron mikroskopide subepitelyal ya da intramembranöz elektron-dense depolanmalar görülür. MN’nin %70-80’i idiyopatiktir. Geri kalan %20’lik kısmı enfeksiyonlar (Hepatit B, sisfiliz gibi), sistemik lupus eritematozus, kanser

veya ilaç intoksikasyonlarına sekonder olarak gelişir. Klinik gidişat oldukça değişkendir. Bir kısmı spontan remisyona girerken önemli bir kısmı da steroidde yetersiz yanıt verir ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerler.

Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) biyopsi yapılan glomerulonefritlerin yaklaşık %7-10'unu oluşturur. Işık mikroskopisinde mezengial hücre artışı, endokapiller proliferasyon, kapiller duvarda çift kontür formasyonu, bazal membranda duplikasyon gözlenir. Klasik sınıflaması elektron mikroskopisine göre yapılırken yeni sınıflandırma immünfloresan boyanmaya dayanır ve hastalığın patofizyolojisi hakkında daha çok bilgi verir. MPGN immünkompleks ya da kompleman yolağındaki anormallikler sonucunda gelişebilir. İmmünkompleks ilişkili MPGN'de otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar ve paraproteinemik durumlara sekonder artmış dolaşan immün kompleksler bulunur. Kompleman ilişkili MPGN'de ise alternatif kompleman yolağının düzenlenmesinde bir bozukluk söz konusudur.

Ayırıcı Tanı

Proteinüri böbrek hastalıklarının en sık bulgusudur. Böbrek hasarının bulgusu olduğu kadar böbrek hastalığının ilerlemesinde de bağımsız bir risk faktörüdür. Okul çağı çocuklarının %10'unda herhangi bir zamanda bakılan idrar tetkikinde proteinüri saptanmaktadır. Proteinüri her zaman böbrek hastalığı nedeniyle meydana gelmez. Bu çocuklar böbrek hasarının bir belirteci olan sürekli proteinüri, geçici ya da benign seyreden postural proteinüriden ayırt edilmelidir. Proteinüri izlenen bu hastalıklar NS'un da ayırıcı tanısında yer alır. Tablo 7'de proteinüri sebepleri gösterilmiştir.

Tablo 8. Proteinüri Sebepleri (39).

Geçici Proteinüri

Ateş
Egzersiz
Dehidratasyon
Soğuk algınlığı
Kalp yetmezliği
Nöbet geçirme
Stres

Ortostatik (Postural) Proteinüri

Sürekli Proteinüri

Glomerüler Hastalıklar

MDH
FSGS
MPGN
MN
Mezengial Proliferatif Glomerulonefrit
KNS
İg A Nefropatisi
HSP Nefriti
Diyabetik Nefropati
Amiloidoz
Orak Hücre Nefropatisi

Tübüler Hastalıklar

Akut Tübüler Nekroz
Akut Tübülointersitisyel
Nefrit
Polikistik Böbrek Hastalığı
Piyelonefrit
Dent-1 Hastalığı
Dent-2 Hastalığı
Lowe Sendromu
Transplant Rejeksiyonu
Sistinozis
Galaktozemi
Tirozinemi
Fabry Hastalığı
Hereditör Fruktöz
İntoleransı
Wilson Hastalığı
Fanconi-Bickel Sendromu

Mitokondriyal Hastalıklar
Sitokrom C oksidaz eksikliği
Fosfoenol pirüvat kinaz eksikliği
Açıl CoA dehidrogenaz eksikliği
Sistemik Hastalıklar:
Multiple Myelom
Sjögren Sendromu
İlaçlar:
Digoksin
İfosfamid
Sisplatin
Gentamisin
Valproik asit
6-merkaptopürin
Ağır metaller
(bakır, kurşun, civa)
Maleik asit

Geçici Proteinüri

İdrar dipstick testi ile proteinüri saptanan birçok çocukta test tekrarlandığında normal sonuçlar elde edilmiştir. Geçici proteinüri genellikle 1 veya 2 (+)'i geçmez ve herhangi bir tedavi gerektirmez. Ateş, egzersiz dehidratasyon, soğuk algınlığı, kalp yetmezliği, nöbet geçirme veya stres geçici proteinüriye neden olabilir.

Ortostatik (Postural) Proteinüri

Dik pozisyonda ya da aktivite sonrası bakılan idrar tetkikinde proteinüri saptanırken sabah ilk idrar örneğinde proteinin kreatinine oranının 0,2 mg/mg kreatininin altında olmasıdır. 6-18 yaş arası çocuklarda oldukça sık görülmektedir (\geq %15) Ortostatik proteinürisi olan çocuklar genellikle asemptomatiktir. Protein atılımı 24 saatte nadiren 1 gramın üzerindedir. Hematüri, hipoalbuminemi, ödem, hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu eşlik etmez. Ortostatik proteinüri glomerüler hemodinamik değişiklikler ve renal venin kısmi darlığı ile ilişkili olabilir. Ortostatik proteinüri saptanan olguların %68'inde sol renal venin aorta ile superior mezenterik arter arasında sıkıştığı (Nutcracker fenomeni) saptanmıştır. Sol renal venin retroaortik ya da kitle ile sıkışmasına bağlı olarak ortaya çıkabildiği gibi, transplantasyon sonrası sol renal venin bükülmesi gibi nedenlerin de benzer tabloya yol açtığı gösterilmiştir. Uzun dönem izlemleri bu durumun iyi huylu olduğunu ortaya koymuştur.

Sürekli Proteinüri

Üç gün üst üste, sabah ilk idrarda, protein atılımının dipstick ile >1+ ya da spot idrar protein kreatinin oranının >0,2 mg/mg kreatininin üzerinde saptanması sürekli proteinüri olarak tanımlanır. Glomerüler veya tübüler kaynaklı olabilir ve her iki durum da primer böbrek hastalığına bağlı ya da sistemik hastalıklara ikincil gelişebilir. Proteinüriye hematüri, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon eşlik ediyorsa önemli bir böbrek hastalığı olduğu düşünülmelidir.

Glomerüler Proteinüri

Olguların çoğunda proteinüri, glomerüler kapiller duvarın geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak glomerüler orijinlidir. Glomerüler filtrasyon bariyeri, kapiller endotel hücreleri, glomerüler bazal membran ve podositlerin ayakları çıkıntılarında meydana gelen 3 tabakalı bir yapıdır. Podositlerin ayakları çıkıntıları slit diyafram adı verilen yapılar ile birbirine bağlanmaktadır. Albumin ve diğer büyük moleküllerin geçişi özellikle glomerüler bazal membran ve slit diyafram tarafından büyük ölçüde engellenir ve bu sayede ultrafiltrattaki protein miktarı çok düşük tutulur. Glomerüler hastalıklar nefrotik veya nefritik özelliklere sahip olabilir. Nefrotik sendrom, nefrotik düzeyde proteinüri, ödem, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ile karakterize iken; hematüri, hipertansiyon, oligüri ve aktif idrar sedimenti nefritik özelliklerdir.

Tübüler Proteinüri

Proteinürinin çok daha az görülen bir nedenidir ve ağırlıklı olarak düşük molekül ağırlıklı proteinleri içerir. Tübüler hastalıklarda proteinüri genellikle düşük düzeydedir. Proksimal tübülöpati filtre edilen düşük molekül ağırlıklı moleküllerin bozulmuş geri emilimiyle karakterlidir. Bazı tübüler hastalıkların çocukluk çağında izole proteinüri ile ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

Tedavi

NS vakalarının %90'ında steroid tedavisine yanıt alınırken (SSNS) geriye kalan %10'luk grupta steroid tedavisine yanıt alınamamaktadır (SRNS). SSNS hastalar arasında değişik klinik seyir gösterebilir. Hastaların %40'ında takipte relaps olmaz ya da tek relaps görülür. Geri kalan %60'ında birden çok relaps ve steroide bağımlılık görülebilmektedir (50,51).^{50,51}

KDİGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) tarafından 2012 yılında yayınlanan kılavuzdaki öneriye göre başlangıç tedavisi, günde tek doz halinde 4-6 hafta süresince verilen oral prednizon (2 mg/kg/gün veya 60 mg/m²/gün, maksimum 60 mg/gün), sonrasında gün aşırı tek dozda 6 hafta süresince verilen oral prednizon (1,5 mg/kg veya 40 mg/m², maksimum 40 mg/gün) şeklinde olup daha sonra 2-5 ay boyunca doz azaltılması yapılarak tedaviye devam şeklindedir (52).

SSNS'da sık olmayan relapsların tedavisinde oral prednizon 2 mg/kg/gün veya 60 mg/m²/gün (maksimum 60 mg/gün) günde tek dozda ardışık üç gün idrar proteini negatif olana dek devam edilir. Tam remisyon sağlandıktan sonra 1,5 mg/kg veya 40 mg/m²/gün (maksimum 40 mg/gün) gün aşırı tek doz şeklinde en az 4 hafta verilir (53).

Sık relapsların ya da steroid bağımlı nefrotik sendromun (SBNS) tedavisinde oral prednizon tam remisyon sağlanana kadar devam edilir. Tam remisyon sağlandıktan sonra remisyon halini sürdüreceğ en düşük dozda gün aşırı prednizona en az üç ay devam edilir. Ciddi yan etkilerin olmadığı durumlarda gün aşırı tedavi etkili olmuyorsa remisyon halini sürdüreceğ en düşük dozda günlük prednizon verilebilir (54).

Relapslar morbidite, komplikasyonlarda artışa ve yaşam kalitesinde azalmaya sebep olur. Relapsların viral üst solunum yolu enfeksiyonları ile tetiklendiği bilinmektedir. Bu nedenle sık relaps gösteren ve steroide bağımlı hastalarda gün aşırı steroid tedavisi alınırken üst solunum yolu enfeksiyonu süresince günlük steroid tedavisine geçilmesi önerilmektedir (55). Sık relaps ve steroide bağımlı nefrotik sendromda, steroid ilişkili yan etkiler gelişmesi durumunda diğer tedavi seçenekleri

düşünülmelidir.

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

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

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

Mikofenolat mofetil 1200 mg/m²/gün bölünmüş iki dozda başlanır. En az 12 ay kullanımı önerilir (56).

Ritüksimab anti-CD20 monoklonal antikorudur. 375 mg/m² dozunda haftada bir defa 3-4 hafta boyunca uygulanır. Prednizon ve diğer tedavilerin uygun kombinasyonuna rağmen sık relaps gösteren nefrotik sendrom ve SBNS'da veya ciddi yan etki durumunda kullanılabilir (57).

SRNS, en az 8 haftalık kortikosteroid tedavisine rağmen tam remisyona sağlanamamasıdır. İlk tedavi olarak KNİ'nin en az 6 ay kullanılması, eğer parsiyel ya da tam yanıt elde edilemez ise kesilmesi önerilmektedir. Eğer en azından parsiyel remisyona sağlanmışsa 12 ay tedaviye devam edilir. KNİ'nin düşük doz steroid ile kombine edilmesi önerilir (58).

SRNS hastalarında anjiyotensin converting enzim inhibitörleri (ACEİ) (Enalapril 0,3-0,6 mg/kg/gün veya ramipril 6 mg/m²/gün) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) (Losartan 5 yaş üzerinde 0,75-1,4 mg/kg/gün, maksimum 100 mg/gün veya valsartan 5 yaş üzerinde 1,3-2,7 mg/kg/gün, maksimum 160 mg/gün) antiproteinürik etkilerinden dolayı kullanılması önerilmektedir. ACEİ'nin kuru

öksürük, hiperpotasemi ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi yan etkileri olabilir. ARB, ACEİ ile kuru öksürük olduğunda ya da ACEİ ile birlikte daha etkili bir antiproteinürik etki istendiğinde kullanılır. Birlikte kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır (59).

SBNS'da KNI'leri ile remisyona sağlanmadığında mikofenolat mofetil veya yüksek doz steroid tedavisi veya bu ikisinin kombinasyonu önerilmektedir. Pulse intravenöz metilprednizolon tedavisi, (30 mg/kg) SBNS'da kullanılabilir, bununla birlikte sistemik enfeksiyon, hipertansiyon, elektrolit anormallığı gibi steroidlere bağlı toksik etki riski artmaktadır (60).

Tam remisyona sonrası relaps olduğunda oral steroid veya daha önce başarı sağlanmış immünyosüpresif bir ajan ile tedaviye yeniden başlanması önerilmektedir.

SRNS'un bir kısmından (%10-20) podosit proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sorumludur (ailevi veya sporadik). Bu hasta grubu immünyosüpresif tedavilere dirençlidir. Hızla son dönem böbrek yetmezliğine ilerler ve böbrek nakli sonrasında genetik nedenli olmayan (immün) FSGS'nin tersine tekrar etmezler. Genetik nedenlere bağlı NS'da fayda sağlamayan ve birçok yan etkiye sahip immünyosüpresif tedavilerin devam edilmemesi önerilmektedir (61). Bununla birlikte koenzim Q10 (CoQ10) biyosentezini ilgilendiren çeşitli genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişen ve NS'a neden olan CoQ10 glomerulopatilerde, CoQ10 tedavisinin faydalı olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda da CoQ10 tedavisinin 30 mg/kg/gün bölünmüş iki-üç dozda kullanılması önerilmektedir (62).

Aktif D vitamininin çeşitli mekanizmalarla proteinüriyi azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır ve böbrek hastalığının önlenmesinde yeni bir hedef olabilir. Ayrıca hastalara uzun süreli steroid aldıkları için de D vitamini (125-250 IU/gün) ve kalsiyum karbonat desteği (250-500 mg/gün) başlanmalıdır (63).

Ödem tedavisinde tuz alımının kısıtlanması (35 mg/kg/gün) önerilmektedir. Su kısıtlaması hiponatremik hastalarda önerilir. Ödem devam ediyorsa diüretik tedavi düşünülebilir. Fakat damar içi sıvı hacmi az olduğu için dikkatli uygulanmalıdır. Albümin ile diüretiklerin birlikte uygulanması daha etkili

olmaktadır. Geçici olarak artırılan damar içi sıvı hacmi nedeniyle daha iyi bir diürez sağlanır. Bazı hastalarda albümin infüzyonu hipervolemi, sistemik hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve mevcut pulmoner ödemin alevlenmesi ile sonuçlanabilir (15).

KNS olan hastalarda ağır ve sürekli proteinüri, hayatı tehdit edici ödem, protein malnütrisyonu, büyüme hızında azalma ve sekonder komplikasyonlara yol açtığı için mutlaka parenteral olarak albümin infüzyonları yapmak gerekir. Bu hastalar yüksek enerjili (130 kcal/kg/gün) ve yüksek proteinli (3-4 mg/kg/gün) diyetle beslenmelidir. KNS’de unilateral ya da bilateral nefrektomi uygulaması protein kaybını azaltarak komplikasyonlardan korumakta ve hastanın yönetimini kolaylaştırmaktadır. KNS’de en etkin tedavi böbrek naklidir (51,64).

Tedavide kullanılan kortikosteroidlerin ise hipertansiyon, oftalmolojik hastalıklar, büyüme geriliği, psikolojik yan etkiler, Cushing sendromu, osteoporoz, ciddi enfeksiyonlar gibi önemli yan etkileri mevcuttur (65-70). Siklofosfamid klorambusil gibi alkile edici ajanların ise saç kaybı, enfeksiyon, hemorajik sistit, trombositopeni, lökopeni, nöbet ve malignensi gibi ciddi yan etkileri vardır (71).

Komplikasyonlar

NS'un komplikasyonları oldukça ciddidir. Akut dönemde ya da uzun dönemde hastalığın kendisine ya da uygulanan tedaviye bağılı olarak gelişebilir. Peritonit ve selülit sık görülen enfeksiyöz komplikasyonlardandır. İdrar ile gamaglobülinlerin ve kompleman proteinlerinin kaybı, immünsupresif tedavi kullanımı, asit varlığı ayrıca birçok hastada santral kateter varlığı bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlar. Enfeksiyöz bulguları olan bireylerde sepsis gelişebileceğı unutulmamalı ve uygun antibiyotikle tedavi hızla başlanmalıdır.

NS'lu çocuklarda karşılaşılabilecek bir diğere problem de suçiçeğı enfeksiyonudur. Önceden bağışıklığı olmayan ve immünsupresif tedavi alan hastalara, temas sonrası ilk 96 saatte suçiçeğı immünglobulin tedavisi veya intravenöz immünglobulin önerilmektedir. Suçiçeğı enfeksiyonu olan tüm hastalara oral asiklovir (7 gün), enfeksiyonu daha ciddi olanlara ise intravenöz asiklovir başlanmalıdır (59).

Hiperlipidemi proteinüri devam ettikçe devam eder. Biyokimyasal anormallik (total kolesterol >200 mg/dl, LDL kolesterol >130 mg/dl veya trigliseridler >200 mg/dl) 3-6 ay boyunca devam ederse HMG CoA redüktaz inhibitörleri (atorvastatin 10-20 mg/gün, 5 yaşından büyük çocuklarda) başlanabilir (15).

Tromboembolik komplikasyonlar hastaların %1-5'inde görülebilmektedir. Trombozun patogenezinde koagülasyon faktörlerinin (faktör 2, 5, 7, 8, 9, 10, 13) sentezinde artış, idrar ile antitrombin 3, protein S gibi antikoagülan moleküllerin kaybı, trombosit sayısında ve agregasyon özelliğinde artış, hiperviskozite, hiperlipidemi, diüretik ve steroid kullanımı, hareketsizlik ve santral kateter varlığı rol oynamaktadır. Hematüri, yan ağrısı durumunda renal ven trombozundan; venöz konjesyon, ağrı ve ekstremitelerde azalmış hareket durumunda derin ven trombozundan; nöbet, kusma, nörolojik bulgular varlığında sagittal sinüs trombozundan veya kortikal venöz trombozdan şüphe edilmelidir. Derin ven trombozu pulmoner emboliye sebep olabilir. Doppler ultrasonografi ve gerektiğinde kranial manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır. Altta yatan ilave tromboz risk

faktörleri (Faktör V Leiden, protrombin mutasyonu gibi) araştırılmalıdır. Tedaviye heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin ile başlanır. Oral antikoagülan ile 4-6 ay devam edilir (59).

NS'lu hastalar; steroid maruziyeti, hiperlipidemi, oksidan hasar, hipertansiyon, hiperkoagülabilité nedenleriyle kardiyovasküler hastalık riski altındadır.

Ayrıca steroid tedavisi büyüme geriliği, kemik mineral dansitesinde azalma, posterior kapsüler katarakt, femur başı avasküler nekrozu gibi ciddi yan etkilere sahiptir. Mevcut yan etkilerine rağmen hastalığın başında körlemesine steroid tedavisi başlanması konusunda başka bir seçenek olmaması nedeniyle hala uygulanmaktadır.

Prognoz

NS'a bağı mortalite immüsupresif ajanların ve antibiyotiklerin kullanımı ile azalmış olsa da relapslar, enfeksiyonlar, kullanılan ilaçların yan etkileri halen morbidite ve mortalitenin önemli nedenleridir. NS tanısı almış bir hastanın seyrini önceden tahmin etmek zordur. NS'da en iyi prognostik gösterge steroid tedavisine yanıt alınmasıdır. İlerleyici böbrek hastalığı gelişmesindeki en önemli risk faktörü de başlangıç steroid tedavisine olan yanıtıdır.

SRNS'li hastaların prognozları daha kötüdür. Birden fazla immüsupresif ilaç ile tedaviyi gerektirir. Bu hastalarda diyaliz veya böbrek nakli gerektirecek son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riski yüksektir. FSGS'nin immün formlarında nakil yapılan böbrekte tekrarlama riski yüksek olmasına rağmen bu hastalarda en iyi yaklaşım yine uygun hazırlık ve önlemlerle böbrek naklidir.

Genetik nedenlere bağı NS'da immüsupresif ilaçlar etkili değildir. Bu nedenle verilmesi önerilmez. Bu hastalar hızla son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Böbrek nakli en etkin tedavi yöntemidir. İmmün formlarla karşılaştırıldığında genetik nedenlere bağı FSGS olgularında hastalığın nakil böbrekte tekrarlama riski düşüktür.

İMMÜN SİSTEM VE NEFROTİK SENDROM

Atopi ve proteinüri arasındaki ilişki ilk olarak 1959 yılında Hardwicke ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu çalışmada MDH tanılı bir erişkindeki polen allerjisi ile mevsimsel relapsların birbiriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (72). Sonrasında, inhaler allerjenlere bağlı gelişen allerjik reaksiyonu takip eden NS vakaları rapor edilmiştir (73-76). Bu çalışmaları takip eden çalışmalarda ise böcek ısırığı, arı sokması, aşılama sonrasında gelişen ve çeşitli yiyeceklerle ilişkili olan NS vakaları rapor edilmiştir (77-81).

Atopi gelişiminde Th2 ilişkili inflamasyon anahtar role sahiptir. Th2 lenfositler aktive olduğunda IL-4, IL-5, IL-6 IL-10 ve IL-13 sekrete eder. IL-4 ve IL-13'ün her ikisi de B lenfositlerden IgE sentezini direk uyarabilir. Atopik sendromlar içerisindeki astım, atopik dermatit ve allerjik rinitte IL-4 IL-13 ve IgE'nin aşırı üretimi olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir (82-84).

MDH hastaları ile yapılan çalışmalarda, mitojenlerle stimüle edilen dolaşan faktörler, T lenfositlerden kontrolsüz bir şekilde sitokin salınmasına neden olduğu; bu hastalarda IL-13 ekspresyonu ve üretiminin arttığı gösterilmiştir. Dolaşan IL-13'ün monositleri vasküler permeabilite faktörlerinin üretimine yönlendirdiği, bunun da glomerüler permeabiliteyi artırdığı öne sürülmüştür (26,85). IL-13 ve IL-4 ün glomerüler visseral epitel hücrelerini direk etkilediği hipotezi ile başka bir çalışmada ise interlökinlerin hücrelere spesifik etkisi gösterilmiş ancak çalışma in vitro koşullarda yapıldığından major değişiklik saptanmadığı yorumu yapılmıştır (42,86).

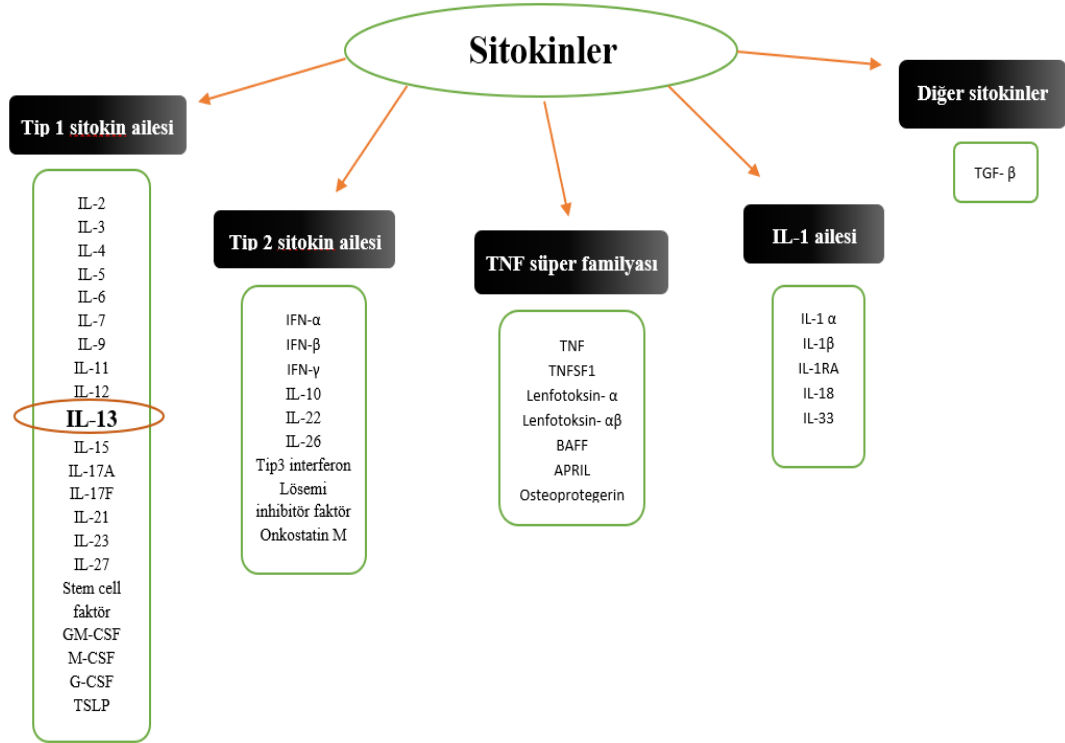
SİTOKİNLER

Sitokinler, hem doğal hem de edinsel immunité hücreleri tarafından salgılanan ve bu hücrelerin fonksiyonlarını düzenleyen proteinlerdir. Mikroorganizmalara ve diğer antijenlere cevap olarak salgılanırlar ve farklı sitokinler, inflamasyon ve immunité ile ilgili hücrelerde farklı cevaplara neden olurlar (87).

Pekçok sitokin, lökositler (makrofajlar ve T hücreleri) tarafından yapılıp diğer lökositlere etki ettiği için aynı zamanda “interlökinler” olarak da bilinirler. Ancak bu terim çok gerçekçi değildir çünkü interlökinler olarak da adlandırılan pek çok sitokin, lökositler dışındaki hücrelerce de hem yapılırlar hem de lökosit dışındaki bu hücelere etki ederler (87). Sitokinler, mikroorganizmalara ve diğer antijenlere cevap olarak üretilen, immun ve inflamatuvar reaksiyonları düzenleyen polipeptidlerdir. Sitokinlerin genel özellikleri şunlardır (87):

- 1- *Sitokinler, hücrede daha önce depo edilen moleküller değildir. Bir kere sentez edildikten sonra hızla salgılanırlar,*
- 2- *Bir sitokin, farklı hücre tiplerine etki edebilir (“pleiotropizm” özelliği) ya da pek çok sitokin aynı fonksiyonel etkiye yol açabilir (“redundancy” özelliği),*
- 3- *Sitokinler, diğer sitokinlerin sentezini ve aktivitelerini sıklıkla etkiler, iki sitokin birbirlerinin etkilerini antagonize edebilir de sinerjik etki edebilir de,*
- 4- *Sitokinlerin etkileri lokal ya da sistemik olabilir,*
- 5- *Sitokinler etkilerini hedef hücredeki spesifik membran reseptörlerine bağlanarak gösterirler.*

Şekil 4. Sitokinlerin ailelerine göre gruplandırılması (88).



APRIL, proliferasyon indükleyici ligand; BAFF, B hücresi aktive edici faktör; CFU, koloni uyarıcı faktör; TSLP, timik stromal lenfopoetin; IFN, interferon; IgE, immüoglobulin E; MHC, major histokompatibilite kompleksi; TNF, tümör nekroz faktörü; TNFSF, TNF süper ailesi.

İnterlökin-13

IL-13, yapısal ve işlevsel olarak IL-4'e benzer ve aynı zamanda helmintlere ve alerjik hastalıklara karşı savunmada kilit rol oynar. IL-13, tip 1 dört- α -sarmal sitokin ailesinin bir üyesidir (Şekil 4). Esas olarak CD4+ T helper hücrelerinin TH2 alt grup hücreleri tarafından üretilmekle beraber diğer hücre tipleri (CD8+ T hücreler

ve NK hücreleri gibi) tarafından da üretilebilir (84). Fonksiyonel IL-13 reseptörü, IL-4R α zincirinin ve IL-13R α 1 zincirinin bir heterodimeridir. Bu kompleks, hem IL-4'ü hem de IL-13'ü yüksek afinite ile bağlayabilir ve ayrıca JAK1, JAK3 ve STAT6 yolağı boyunca sinyaller verebilir. Reseptör, B hücreleri, mononükleer fagositler, dendritik hücreler, eozinofiller, bazofiller, fibroblastlar, endotel hücreleri ve bronşiyal epitel hücreleri dahil olmak üzere çok çeşitli hücrelerde eksprese edilir. T hücreleri, IL-13 reseptörünü eksprese etmez. IL-13, helmintlere karşı savunma ve alerjik enflamasyonda IL-4 ile birlikte çalışır. IL-13'ün bazı rolleri, IL-4'ün rolleriyle örtüşür.

Hem IL-13 hem de IL-4, IgE ve bazı IgG izotiplerine geçmek ve lökositleri almak için B hücrelerini aktive edebilir ve her ikisi de alternatif makrofaj aktivasyonuna katılır. IL-13, astım gibi alerjik reaksiyonların önemli bir bileşeni olan hava yolu epitel hücreleri tarafından mukus üretimini uyarır. IL-4'ten farklı olarak, IL-13 Th2 farklılaşmasında yer almaz.

Tablo 9. IL-13'ün özellikleri (87).

<u>Sitokin</u>	<u>Bulunduğu hücreler</u>	<u>Reseptörleri</u>	<u>Başlıca Hücresel Hedefler ve Biyolojik Etkileri</u>
Interlökin-13 (IL-13)	CD4+ T hücreler (Th2)	CD2 13a1 (IL-13 R α 1)	B hücreler: IgE anahtar izotipi
	NK hücreler	CD2 13a2 (IL-13 R α 2)	Epitelyal hücreler: mukus üretimi
	Grup 2 ILC	CD132 (γ c)	Makrofajlar: alternatif aktivasyon
	Mast hücreleri		

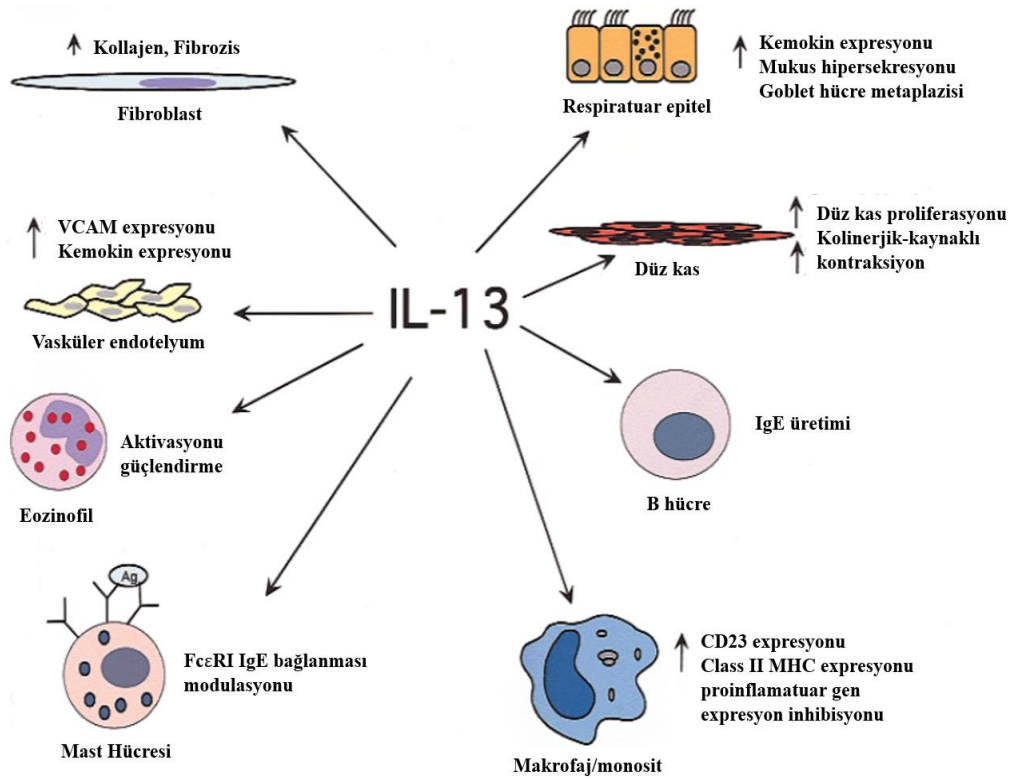
NK hücresi, doğal öldürücü hücre; ILC, innate lenfoid hücre

IgE ve eozinofil aracılı reaksiyonlar

Lenfoid organlardaki Tfh hücreleri ve belki de periferik dokulardaki Th2 hücreleri tarafından salgılanan IL-4 (ve IL-13), helmintlere antijenlere bağlanan Fc

bölgeleri boyunca ve eozinofillerin bağlanması teşvik eden helmint-spesifik IgE antikorlarının üretimini uyarır. IL-5, eozinofilleri aktive eder ve bu hücreler, helmintlerin zorlu bütünleşmelerini bile yok edebilen majör bazik protein ve majör katyonik protein dahil olmak üzere granül içeriklerini serbest bırakırlar. IgE ayrıca mast hücrelerini kaplar ve antijen ile karşılaşınca bozulmalarını indükler. Bu reaksiyon alerjik hastalıklarda önemlidir.

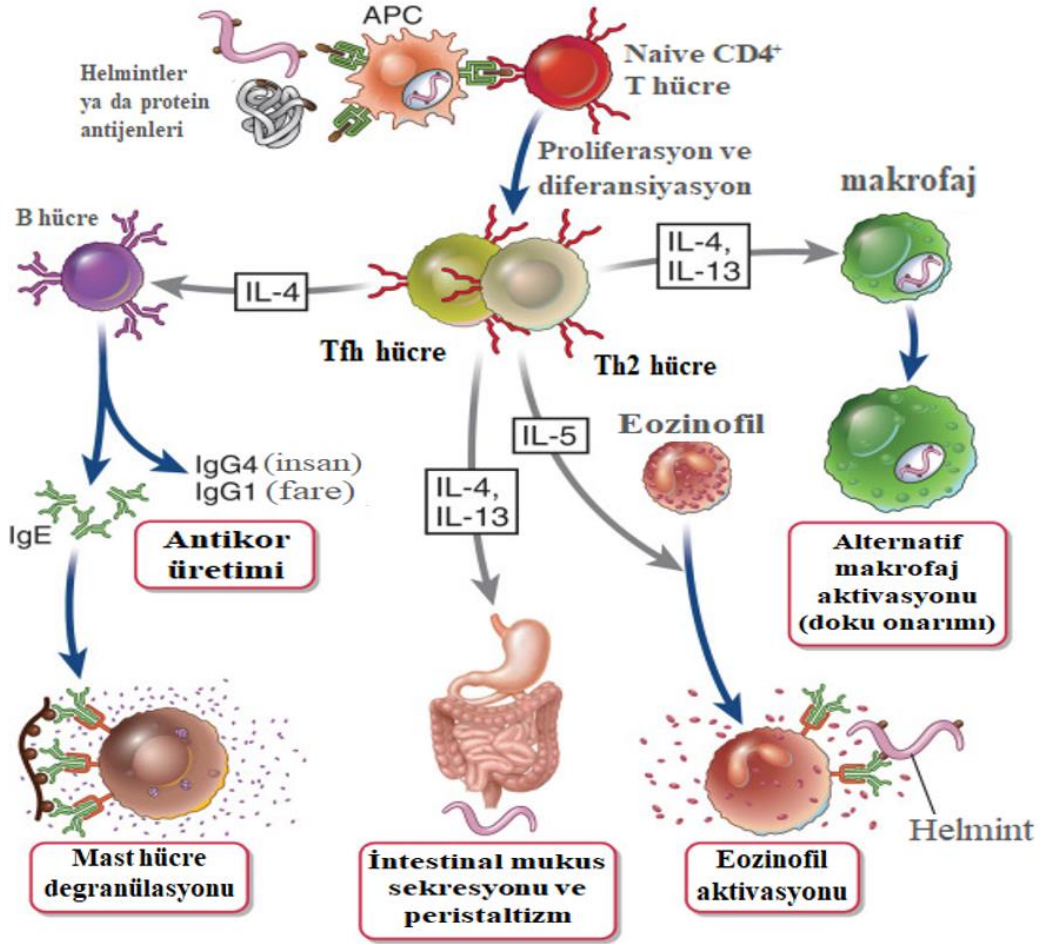
Şekil 5. IL-13'ün hücreler üzerindeki etkilerine genel bakış (89).



IL-13'ün başlıca biyolojik etkileri şunlardır (87):

- 1- Kronik inflamatuvar durumlarda, doku tamiri fazında, fibroze neden olan faktörlerden biridir. Bu yönüyle kronik astım, interstisyel akciğer hastalığı ve parazitik enfestasyon patolojilerinde önemli bir yere sahiptir,
- 2- Akciğer epitel hücrelerinden mukus üretimini uyarır. Bu yönüyle astım patogeneze katkıda bulunur,
- 3- B hücrelerinden Ig E üretimini uyarır,
- 4- Endotelyal adezyon moleküllerinin (VCAM-1 gibi) ekspresyonunu uyararak inflamasyona katkıda bulunur. IL-13'ün bu etkileri parazit enfestasyonlarına karşı koruyucudur fakat astım ve diğer akciğer hastalıkları için zararlıdır.

Şekil 6. IL-13'ün başlıca hücre hedefleri ve biyolojik etkileri (90).



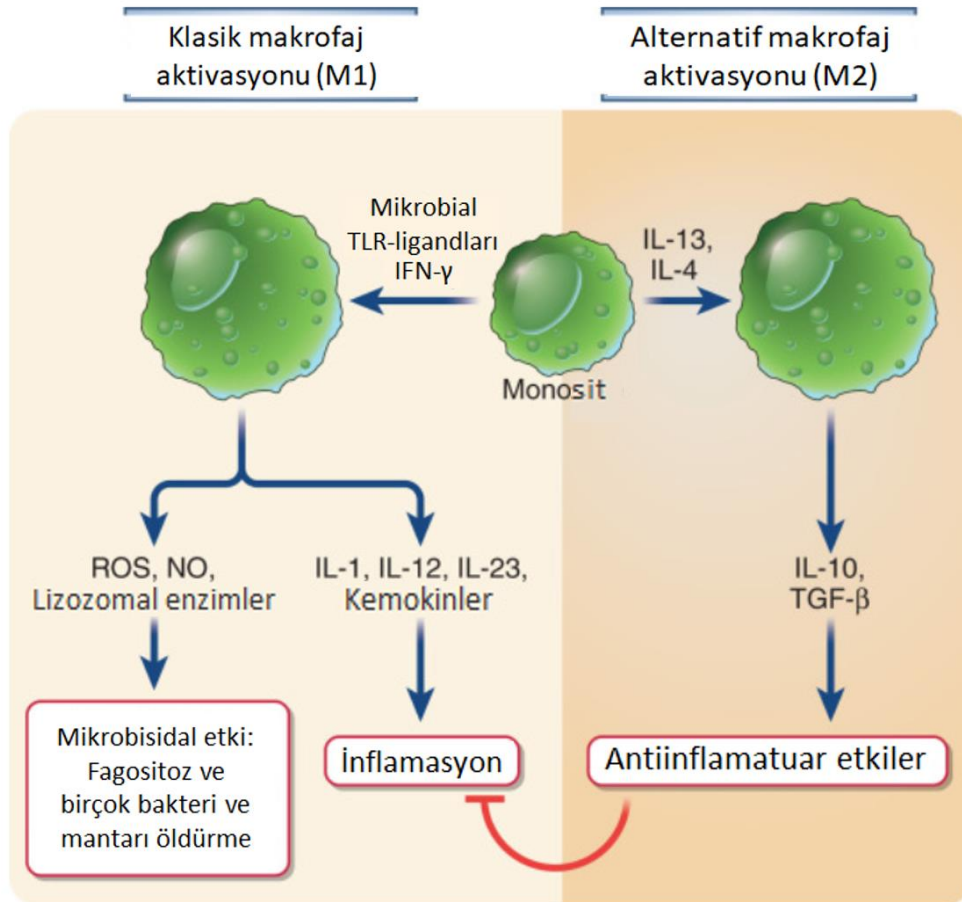
APC, antijen sunucu hücre; Tfh hücre, T foliküler helper hücre; Th2 hücre, T helper 2 hücre; IgG4, immünglobulin G4, IgG1, immünglobulin G1; IgE, immünglobulin E.

IL-13'ün başlattığı IgG4 ve IgE sentezi IL-4'den bağımsızdır; nötralizan anti IL-4 monoklonal antikorlarından etkilenmez (91). Böbrekte interlökinler, mezengial ve endotelyal hücre çoğalmasını, oksijen radikalleri, kollajenaz, kemokin, adezyon molekülleri ve ekstraselüler matriks üretimini uyarırlar. İnterlökinler arasında IL-1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, 12 ve 13, glomerüler hasarda rolü olan interlökinlerdir (90,92).

Alternatif makrofaj aktivasyonu ve doku onarımı.

IL-4 ve IL-13, kolajen sentezini ve fibrozu destekleyen enzimleri eksprese etmek için makrofajları aktive eder. Th2 sitokinlerine karşı makrofaj tepkisi, ilk olarak karakterize edilen (ve böylece klasik olarak adlandırılan) ve güçlü mikrobisidal fonksiyonlar ve inflamasyon ile sonuçlanan IFN- γ 'nin neden olduğu aktivasyondan ayırt etmek için alternatif makrofaj aktivasyonu olarak adlandırılmıştır. Alternatif olarak aktive edilmiş (M2 olarak da adlandırılır) makrofajlar, inflamasyonu sonlandıran ve çeşitli doku hasarlarından sonra onarımı başlatan sitokinler üretir. Bu makrofajların yanı sıra Th2 hücrelerinin kendileri de, fibroblast proliferasyonunu (trombosit kaynaklı büyüme faktörü), kollajen sentezini (IL-13, TGF- β) ve anjiyogenezi (fibroblast büyüme faktörü) uyaran büyüme faktörlerini salgılayarak skar ve fibrozu indükler. Th2 sitokinleri ayrıca klasik makrofaj aktivasyonunu bastırır ve hücre içi enfeksiyonlara karşı koruyucu Th1 aracılı immün yanıtlarla etkileşime girer. Klasik ve alternatif makrofaj aktivasyonunun ayrılması, makrofaj heterojenitesini anlamak için yararlı bir tanımlama sağlasa da, M1 ve M2 makrofajlar gibi çok sayıda başka alt popülasyon tanımlanmıştır ve bu bahsedilen yollar sabit alt kümeler değildir (Şekil 7).

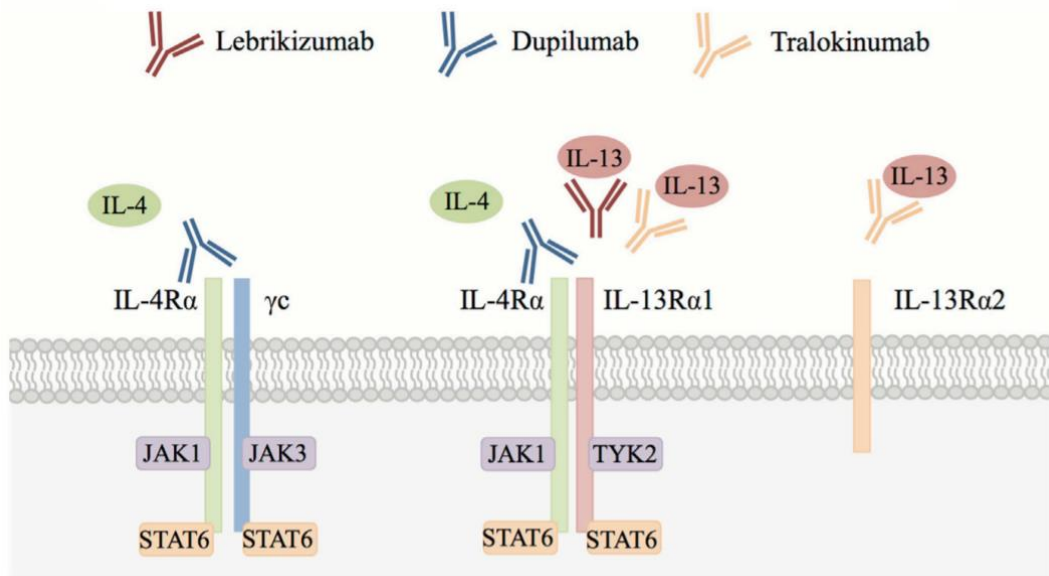
Şekil 7. Klasik ve alternatif makrofaj aktivasyonu (90).



IL-4/IL-13 sitokin sinyali

IL-4, hem IL-4 reseptörü α (IL-4Ra) / γc (tip I) hem de IL-4Ra / IL-13Ra1 (tip II) reseptör kompleksleri üzerinden sinyal verir ancak IL-13 yalnızca IL-4Ra / IL-13Ra1 reseptör kompleksi ile sinyal verir. IL-13 ayrıca, öncelikle bir tuzak reseptörü olarak etki ettiği düşünülen IL-13Ra2 zincirine de bağlanabilir. Hem IL-4 hem de IL-13 sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü 6 (STAT6) ve Janus kinase (JAK) ailesi kinazları yoluyla tip 2 yanıtı açar ve kemokinler, büyüme faktörleri ve eozinofilleri dokuda konumlandıran faktörler tarafından yönetilen eozinofilik inflamasyonu aktive eder. Lebrikizumab, dupilumab ve tralokinumab içeren bloke edici antikörler, eozinofilik hastalıklarda IL-4 ve/veya IL-13 sinyalini inhibe etmek için geliştirilmiştir. IL-4/IL-13 sitokin sinyal yolağı ve bu yolak üzerinden hedef terapilerde kullanılan biyolojik ajanlar Şekil 8’de gösterilmiştir (93).

Şekil 8. IL-4/IL-13 sitokin sinyal yolağı ve hedef terapilerde kullanılan biyolojik ajanlar (93).



Günümüzde astım ve alerjik hastalıklarda IL-13 yolunu inhibe eden üç

monoklonal antikor mevcuttur. Bu biyolojik ajanlar Lebrikizumab, tralokinumab ve dupilumabdır. Lebrikizumab, spesifik olarak IL13'e bağlanan ve fonksiyonunu inhibe eden IgG4 monoklonal antikorudur (114). Yapılan çift kör placebo kontrollü çalışmalarda özellikle steroid tedavisine dirençli ağır astım hastalarında etkili bulunmuştur ve bu hastaların serum periostin değerleri yüksektir (115). Tralokinumab, IL-13'ü nötralize eden IgG4 monoklonal antikorudur (116). Dupilumab, IL-4 reseptörü α -alt birimine bağlanan monoklonal antikordur ve hem IL-4 hem de IL-13 sinyalini inhibe eder (117). Omalizumab, spesifik olarak serbest insan IgE'sine bağlanan IgG1 κ monoklonal antikordur (118,119). Lebrikizumab dışındaki biyolojik ajanlar henüz çalışma aşamasındadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmada 2011-2018 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda (BD) takip edilen Nefrotik Sendrom hastaları retrospektif olarak değerlendirildi. Sekonder Nefrotik Sendrom olan hastalar ve takibinde biyopsi yapılmayan hastalar dışlandı. Primer İdiopatik Nefrotik Sendrom tanısı almış ve takibinde klinik gerekçeleri nedeniyle biyopsi yapılmış 48 hasta incelendi. Altı hasta teknik aşamada biyopsi dokusundaki yetersizlik nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 42 hasta çalışmaya dahil edildi.

ETİK KURUL

“Primer İdiopatik Nefrotik Sendromlu Hastaların Böbrek Biyopsilerinde İnterlökin-13 Varlığı Ve Steroid Cevabı Arasındaki İlişki” adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından 20.03.2018 tarih ve 06 sayılı kurul toplantısında kurul kararı ile etik kurul onayı alındı.

YÖNTEM

Hastalara ait yaş, cinsiyet, steroid yanıtı, laboratuvar değerleri, diğer immüsupresif tedavileri, remisyon durumu, gelişen komplikasyonlar, mutasyonları, biyopsi endikasyonları, histopatolojik bulguları, biyopsi öncesi tedavi alıp almadıkları, son durumları gibi demografik veriler Çocuk Nefroloji BD dosya arşivinden ve hastane bilgi sisteminden tarandı. Seçilmiş olan hastaların formalin ile tespit edilmiş parafine gömülü böbrek biyopsi doku örnekleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD arşivinden çıkarıldı. Tüm hastaların böbrek dokularından ve kontrol hastalarının sağlam böbrek dokularından yeniden hazırlanan kesitler immünhistokimyasal yöntemlerle anti IL-13 uygulandı.

İMMÜNHİSTOKİMYA

İmmünhistokimyasal boyama için seçilen dokulardan elektrostatik yüklü lamalara 2 µm kalınlığında kesitler alındı ve etüvde 60 °C’de en az iki saat kurutuldu. Hasta kesitlerine ek olarak proteinürisi olmayan ve başka nedenlerle nefrektomi yapılmış 21 hastanın sağlıklı böbrek dokuları seçildi ve aynı işlemlerle alınan kesitler negatif kontrol karşılaştırması için her bir lama yerleştirildi. Tüm hastalara anti IL-13 ile immünhistokimyasal boyama yapıldı. 37 °C’de 1:100 dilüsyonda 100 dakika inkübe edildi. Anti Il-13 için Abcam Firmasının poliklonal antikoru kullanıldı (AB106732-Rabbit polyclonal to IL-13-Abcam plc 330 Cambridge Science Park Cambridge). Pozitif kontrol olarak nazal polip dokusu kullanıldı. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere, tüm boyama süreci Ventana, Benchmark LT tam otomatik immünhistokimya boyama cihazında gerçekleştirildi. Zıt boyama, Hematoksilen ve mavileştirici solüsyon ile cihazda tamamlandı. Kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılmaları ve lamel ile kapatılma aşamaları elde yapılarak immünhistokimya boyama protokolü tamamlandı.

DEĞERLENDİRME

Hastalar steroid yanıtına göre Steroid Sensitif Nefrotik Sendrom (SSNS) ve

Steroid Rezistan Nefrotik Sendrom olarak iki gruba ayrıldı (SRNS). SRNS grubu 4 hafta 60 mg/m²/gün prednizolon ardından 4 hafta gün aşırı 40 mg/m²/gün prednizolon ya da 4 hafta 60 mg/m²/gün prednizolon ardından 1000 mg/1.73m²/doz 3 doz intravenöz pulse metilprednizolon olacak şekilde 8 haftalık steroid tedavisine rağmen tam remisyonun sağlanmaması tanımına göre oluşturuldu.

Steroid Bağımlı Nefrotik Sendrom'lu (SBNS) hastalar SSNS grubuna dahil edildi. SBNS hastaları, steroid dozu azaltılırken ya da steroid kesildikten sonraki ilk iki hafta içinde relaps olması tanımına göre gruplandırıldı. Yine bu grup içerisindeki sık relaps NS hastaları, ilk yanıtta sonra 6 ay içinde iki veya üzerinde relaps ya da herhangi bir 12 ay içinde 4 veya daha fazla relaps olması tanımına göre kendi içinde gruplandırıldı. Bu iki hasta grubu için İNS olmayan ancak izole proteinürisi olan ve takibinde klinik gerekçeleri ile böbrek biyopsisi yapılmış hastaların dahil edildiği kontrol grubu oluşturuldu. İmmünohistokimyasal boyanma özellikleri x400 büyütme ile ışık mikroskopunda incelendi. Verilerin nicelleştirilmesi için görsel derecelendirme sistemi kullanıldı (Tablo 1). Klinik özelliklerine göre ayrılan üç grup arasında tanımlanan demografik özellikler ve anti IL-13 boyanımı karşılaştırıldı.

Tablo 10. Verilerin nicelleştirilmesi için görsel derecelendirme sistemi

0	Boyanma yok
1+	Hafif hissedilebilir boyanma
2+	Orta derecede boyanma
3+	Güçlü boyanma

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm analizler, SPSS paket programı (version 21.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca ile en düşük ve en yüksek değerler verilmiştir. İstatistiksel analiz için; yüzdelerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, ortalamaların karşılaştırılmasında verinin dağılımına uygun olarak yan parametrik testler (Student-T testi, ANOVA ve posthoc testler) ya da nonparametrik testler (Kruskall-Wallis; Mann-Whitney U) kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışma, 2011-2018 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda İdiopatik Nefrotik Sendrom (İNS) tanısı alan ve böbrek biyopsisi yapılan 42 hasta ile yapıldı.

HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

42 hastanın yaş ortalaması $9,5 \pm 4,2$ yıl, medyan yaşı 10 saptandı. Tüm hastalar 3 ile 18 yaş arasında olan 20 (%47,6) kız, 22 (%52,4) erkekten oluşmaktaydı ve kız/erkek oranı 1 / 1,1 tespit edildi.

Tablo 11. Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri

YAŞ (yıl)	
Ortalama \pm SD	9,5 \pm 4,2
Medyan yaş (değişen aralık)	10 (3-18)
CİNSİYET	
Kız	%47,6 (n=20)
Erkek	%52,4 (n=22)
Kız/Erkek oranı	1/1,1

STERÖİD YANITINA GÖRE HASTA GRUPLARI

Hastaların 16'sı tedavinin başlangıcında 4-6 haftalık steroid tedavisi ile takip eden 3 gün üst üste spot idrar protein/kreatinin <0,2 mg/mg kreatinin veya idrar dipstick testinde proteinüri negatif ya da eser olması üzerine tam remisyon kabul edilerek SSNS tanısı almıştı. Hastaların 19'u takibinde 8 haftalık steroid tedavisi sonrası proteinüride başlangıç değerinin %50'sinden fazla azalma olmaması ve tam remisyon sağlanamaması nedeniyle SRNS tanısı almıştı (29).

Kontrol grubu olarak 7 izole proteinürili hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 4'ü takibinde Nutcracker Sendromu tanısı aldı. Diğerlerinde etiyojji saptanmadı.

SSNS grubunu relaps özelliklerine göre incelediğimizde; 6 hasta tek atak geçirmiş hiç relaps olmamıştı. Steroid tedavisinde doz azaltılırken ya da steroid kesildikten sonraki ilk iki hafta içinde relaps olması nedeniyle, 4 hasta steroid bağımlı NS tanısı aldı. Üç hasta ilk yanıtta sonra 6 ay içinde iki ve daha fazla ya da herhangi bir 12 ay içinde 4 ve daha fazla relaps olması nedeniyle sık relaps NS tanısıyla takipliydi. Üç hasta ise hastalığın başlangıcında 6 ay içerisinde bir relaps veya herhangi bir 12 aylık süre içerisinde 1-3 relaps olması nedeniyle seyrek relaps tanısı almıştı (29).

Tablo 12.Hastaların steroid yanıtına göre gruplandırılması

STERÖİD YANITI	
SRNS	19 (%45,2)
SSNS	16 (%38,1)
Tek atak	6 (%37,5)
Seyrek relaps	3 (%18,7)
Sık relaps	3 (%18,7)

Steroid bağımlı	4 (%25)
İzole proteinüri	7 (%16,7)

HASTALARIN BİYOPSİ ENDİKASYONLARI

Klinik takibinde 18 hastaya steroid tedavisine yanıtız olması nedenli; tedaviyle remisyona giren 10 hastaya sebat eden mikroskopik hematüri nedenli; 4 hastaya 16 yaşından büyük olması, 4 hastaya steroid bağımlı NS olması, 3 hastay sık relaps gelişmesi nedenli; iki hastaya almakta olduğu immünsupresif tedavinin ikinci yılında kontrol biyopsisi, bir hastaya ise takibi sırasında gelişen böbrek fonksiyon testlerindeki bozukluk nedenli böbrek biyopsi yapılmıştı.

Tablo 13. Hastaların biyopsi endikasyonları

BİYOPSİ ENDİKASYONU	Hasta sayısı
Steroide yanıtızlık	18
Hematüri (mikroskopik)	10
Yaş	4
Steroid bağımlı	4
Sık relaps	3
İmmünsupresif tedavi alan hastada kontrol	2
Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk	1

HASTALARIN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Histopatolojik olarak sınıflandırıldığında 42 hastanın 14'ünün (%33,3) patolojisi FSGS ile uyumlu iken geri kalan 28 (%66,7) hastanın patolojisi normal ya da nonspesifik değişiklikler olarak sonuçlandı. Hastaların böbrek dokuları incelenirken değerlendirilen ortalama glomerül sayısı $20,4 \pm 11,4$ saptandı.

Tablo 14. Hastaların Biyopsi Özellikleri

BİYOPSİ	
Değerlendirilen ortalama glomerül sayısı	20,4 ± 11,4
FSGS	14
Non spesifik bulgular/Normal	28
SRNS	5
SSNS	16
İzole proteinüri	7

Patolojisi FSGS ile uyumlu olan 14 hastanın tamamı klinik olarak SRNS grubunda idi. Biyopsi sonuçlarında özellik olmayan 28 hastanın 5'i SRNS, 16'sı SSNS, 7'si ise izole proteinüri grubunda idi.

Tablo 15. Steroid Yanıtına Göre Hastaların Patolojik Özellikleri

Steroid yanıtı	SSNS	SRNS	İzole proteinüri	Toplam
Patoloji				

Normal	16	5	7	28 (%66,7)
FSGS	-	14	-	14 (%33,3)
Toplam	16 (%38,1)	19 (%45,2)	7 (%16,7)	42

HASTALARIN REMİSYON DURUMLARI

Hastaların 20'si tam remisyona girmişti. 5 hasta proteinürinin başlangıça göre %50'den fazla azalması ve spot idrar protein/kreatinin 0,2-2 mg/mg kreatinin olması nedeniyle kısmi remisyonda idi. 10 hasta ise remisyona girmemişti. Tam remisyonda olan hastaların 16'sı SSNS grubunda 4'ü SRNS grubunda idi.

Tablo 16. Hastaların Remisyon Durumları

REMİSYON DURUMU (Son durum)	
Tam remisyonda	20 (%47,6)
SRNS	4
SSNS	16
Kısmi remisyonda	5 (% 11,9)
Remisyonda değil	10 (%23,8)

REMİSYON SAĞLAYAN İMMÜNSUPRESİF İLAÇLAR

Hastaların tedavileri incelendi ve remisyona girdikleri gruplara göre sınıflandırıldı. Tek başına steroid tedavisi ile 6 hasta, steroidle birlikte siklosporin ile 6 hasta, siklofosfamid ile 3, tacrolimus ile 4, MMF ile 2, rituximab ile 4 hasta remisyona girmişti. Tacrolimus ile remisyona giren hastaların tamamı (n= 4), ve MMF kullanan 1 hasta kısmi remisyonda idi.

Tablo 17. Hastalarda remisyonun sağlandığı immüsupresif ilaçlar

İLAÇLAR	Hasta sayısı
Steroid (tek başına)	6
Siklosporin + steroid	6
Siklofosfamid + steroid	3
Takrolimus + steroid	4
Mikofenolat Mofetil + steroid	2
Ritüksimab + steroid	4

HASTALARIN LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Hastaların tanı aldığı dönemdeki laboratuvar değerlerini incelediğimizde serum albumin ortalama değeri $2,27 \pm 0,96$ gr/dl, trigliserit 254 ± 133 mg/dl, total kolesterol $371,7 \pm 118,2$ mg/dl, 24 saatlik idrarda proteinüri ortanca değeri $179,8$ mg/m²/sa, $5657,6$ mg/gün saptandı.

Tablo 18. Hastaların Laboratuvar Özellikleri

LABORATUVAR DEĞERLERİ	Ortalama ± SD	Ortanca (min-max)
Serum albümini (gr/dl)	2,27 ± 0,96	
24 saatlik idrar proteini (mg/m ² /saat)	-	179,8 (4,3-1096)
24 saatlik idrar proteini (mg/gün)	-	5657,6 (82-50064)
Trigliserit (mg/dl)	254 ± 133	
Total Kolesterol (mg/dl)	371,7 ± 118,2	

Tablo 18. SRNS grubundaki hastaların ayrıntılı demografik ve klinik özellikleri

Hasta	yaş	cinsiyet	remisyon		patoloji	anti IL-13		proteinüri mg/m ² /sa	proteinüri mg/gün	trigliserit (mg/dl)	kolesterol (mg/dl)	kullandığı Tedaviler
			+var -yok ±parsiyel	+		boyanma yoğunluğu	albumin (mg/dl)					
SRNS1	10	K	+	N	FSGS	0	3,3	126	3634	274	253	Prz, CsA
SRNS2	7	K	+	FSGS	FSGS	1+	3	50	969	192	277	Prz, P.MP, CsA
SRNS3	3	E	+	N	FSGS	1+	1,7	4,3	82	141	380	Prz, CsA
SRNS4	15	E	+	FSGS	FSGS	0	3,5	55	2624	222	505	Prz, CsA,
SRNS5	6	K	±	FSGS	FSGS	2+	2,6	103	2194	186	373	Prz, P.MP, CsA, Tac
SRNS6	7	E	±	FSGS	FSGS	0	3,8	58	1398	179	160	Prz, CsA, Tac
SRNS7	12	K	±	FSGS	FSGS	0	1,3	300	7942	126	355	Prz, P.MP, CsA, MMF, Tac, Rtx
SRNS8	11	E	±	FSGS	FSGS	2+	2,8	152	4595	108	202	Prz, CsA
SRNS9	12	E	±	FSGS	FSGS	2+	1,8	60	9442	273	509	Prz, P.MP, CsA, MMF, Rtx
SRNS10	13	K	-	FSGS	FSGS	1+	2,9	148	5333	276	378	Prz, CsA, Tac, Rtx,
SRNS11	18	E	-	N	FSGS	2+	1,3	1096	50064	287	401	Prz, P.MP, CsA, Rtx, Abetacept, MMF
SRNS12	4	K	-	FSGS	FSGS	1+	2	204	3341	144	292	Prz, P.MP, CsA, Tac
SRNS13	3	K	-	FSGS	FSGS	2+	1	255	8718	347	501	Prz, P.MP, CsA, Rtx
SRNS14	3	K	-	N	FSGS	2+	1,7	110	1635	286	549	Prz, CsA, Rtx, MMF
SRNS15	4	K	-	FSGS	FSGS	1+	2,3	156	2997	200	343	Prz, CsA, MMF, Tac
SRNS16	6	K	-	N	FSGS	2+	1,7	238	4355	245	206	Prz, CsA
SRNS17	6	E	-	FSGS	FSGS	0	1,8	219	4734	659	587	Prz, CsA, P.MP, Rtx
SRNS18	14	K	-	FSGS	FSGS	0	2	196	8010	257	294	Prz, CsA, MMF, Rtx
SRNS19	12	E	-	FSGS	FSGS	2+	1,3	408	11285	222	418	Prz, P.MP, CsA, Tac, Rtx

Prz: prednizolon, CsA: siklosporin, P.MP: pulse metilprednizolon, Tac: tacrolimus, Rtx: rituximab, MMF: mifofenolat mofetil

Tablo 19. SSNS grubundaki hastaların ayrıntılı demografik ve klinik özellikleri

Hasta	yaş	cinsiyet	SSNS alt grupları	patoloji	anti IL-13		albumin (mg/dl)	proteinüri mg/m ² /sa	proteinüri mg/gün	trigliserit (mg/dl)	kolesterol (mg/dl)	kullandığı Tedaviler
					boyanma yoğunluğu	proteinüri						
SSNS1	7	E	SBNS	N	0	1,2	198	4513	220	537	Prz, CsA, CyP	
SSNS2	8	E	SBNS	N	0	1,6	135	3524	534	385	Prz, CsA, MMF	
SSNS3	5	E	SBNS	N	0	2	604	9716	235	566	Prz, CsA, MMF, CyP	
SSNS4	10	E	SBNS	N	1+	1,5	193	3710	398	482	Prz, CyP, CsA	
SSNS5	9	E	Sık R	N	1+	1,9	52	7666	319	375	Prz, CyP, CsA, MMF, Rtx, Tac	
SSNS6	3	K	Sık R	N	0	1,2	295	5664	522	444	Prz, CyP	
SSNS7	15	E	Sık R	N	0	1,5	463	16715	148	517	Prz, CsA, MMF, Rtx, Tac	
SSNS8	5	E	Seyrek R	N	1+	1,9	118	2870	90	184	Prz, CsA	
SSNS9	11	K	Seyrek R	N	1+	2	105	1410	134	283	Prz, CyP, CsA	
SSNS10	15	E	Seyrek R	N	0	1,7	504	19362	385	333	Prz, P.MP, CsA, Rtx	
SSNS11	8	E	Tek A	N	0	1,8	93	2247	56	187	Prz	
SSNS12	6	K	Tek A	N	1+	1,3	91	1661	180	436	Prz	
SSNS13	16	E	Tek A	N	1+	1,8	95	4064	109	385	Prz	
SSNS14	5	E	Tek A	N	0	1,4	362	8686	399	269	Prz	
SSNS15	10	E	Tek A	N	0	2,4	68	1885	199	333	Prz	
SSNS16	12	K	Tek A	N	1+	1,8	97	3279	344	306	Prz	

Prz: prednizolon, CsA: siklosporin, P.MP: pulse metilprednizolon, Tac: tacrolimus, Rtx: rituximab, MMF: mikofenolat mofetil, CyP: siklofosfamid, R: relaps, A: atak

Tablo 20. İzole proteinüri grubundaki hastaların ayrıntılı demografik ve klinik özellikleri

Hasta	yaş	cinsiyet	etiyojoloji	patoloji	anti IL-13			
					boyanma yoğunluğu	albümin (mg/dl)	proteinüri mg/m ² /sa	
İzoP1	14	K	Ortostatik	N	0	4,1	14	322
İzoP2	14	E	Ortostatik	N	0	4,4	6	490
İzoP3	11	K	Nutcracker	N	0	3,8	25	629
İzoP4	13	K	Nutcracker	N	0	2,9	41	1200
İzoP5	15	K	Nutcracker	N	1+	3,4	18	2305
İzoP6	13	E	Ortostatik	N	1+	4,3	15	1209
İzoP7	12	K	Nutcracker	N	1+	4	22	1054

İzoP: İzole proteinüri

HASTALARIN YAŞ VE CİNSİYET ÖZELLİKLERİNİN GRUPLAR

ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI

Oluşturduğumuz üç hasta grubunun kız/erkek oranı ve yaş ortalamalarını karşılaştırdığımızda p değerleri istatistiksel olarak sınır değer olarak sonuçlandı (Tablo 21).

Tablo 22. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	İzole proteinüri	SSNS	SRNS	P değeri
Yaş Ortalama ± SD	13,1 ± 1,3	9 ± 3,9	8,7 ± 4,6	0,042
Cinsiyet Kız Erkek	5 (%71,4) 2 (%28,6)	4 (%25) 12 (%75)	11 (%57,9) 8 (%42,1)	0,052

Farkın hangi iki grup arasında olduğunu saptamak için grupları ikili olarak tekrar değerlendirdiğimizde yaş gruplarının arasındaki anlamlı farkın izole proteinüri grubundan kaynaklandığı anlaşıldı (tablo 21). SRNS-SSNS grubu arasında sınır değer olarak anlamlı sayılabilecek tek değişken cinsiyetti (p=0,52). Kız/erkek oranı SRNS grubunda (K/E=1,3/1), SSNS grubunda ise (K /E=1/3), saptandı.

Tablo 23. Demografik özelliklerin ikili gruplar olarak karşılaştırılması

Yaş (Ortalama ± SD)	P değeri
SSNS-SRNS	1,0
SSNS-İzole proteinüri	0,86
SRNS-İzole proteinüri	0,45
Cinsiyet	P değeri
SSNS-SRNS	0,052

HASTALARIN LABORATUVAR DEĞERLERİNİN GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların gruplarının tanı anındaki laboratuvar değerleri ortalamasını karşılaştırıldığımızda beklenildiği gibi izole proteinüri grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Tablo 22) ($p<0,05$). SRNS ve SSNS grupları arasında ise anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 24.Hastaların laboratuvar değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	İzole proteinüri	SSNS	SRNS
Albümin (mg/dl) Ortalama \pm SD	3,8 \pm 0,5	1,6 \pm 0,3	2,2 \pm 0,8
Proteinüri (mg/m ² /sa) Ortanca (min-max)	18 (6-41)	126,5 (52-604)	152 (4,3-1096)
Proteinüri (mg/gün) Ortanca (min-max)	1054 (322-2305)	3887 (1410-19362)	4355 (82-50064)
Trigliserit (mg/dl) Ortanca (min-max)	-	227 (56-534)	222 (108-659)
Kolesterol (mg/dl) Ortanca (min-max)	-	380 (184-566)	378 (160-587)

Hasta gruplarının laboratuvar değerleri arasındaki farklılıkları ikili olarak

karşılaştırıldığımızda izole proteinüri grubunun proteinüri ve albümin değerlerinde diğer iki gruptan anlamlı olarak fark mevcuttu. SSNS ve SRNS grubu arasında hiç bir laboratuvar değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo24).

Tablo 25. Laboratuvar değerlerinin ikili gruplar olarak karşılaştırılması

Albümin (mg/dl)	P değeri
SSNS-SRNS	0,37
SSNS-İzole proteinüri	0,00
SRNS-İzole proteinüri	0,05
Proteinüri (mg/m2/sa)	P değeri
SSNS-SRNS	1,0
SSNS-İzole proteinüri	0,01
SRNS-İzole proteinüri	0,01
Proteinüri (mg/gün)	P değeri
SSNS-SRNS	1,0
SSNS-İzole proteinüri	0,002
SRNS-İzole proteinüri	0,004
Trigliserit (mg/dl)	P değeri
SSNS-SRNS	1,0
Kolesterol (mg/dl)	P değeri
SSNS-SRNS	1,0

KOMPLİKASYONLAR

İNS hastalarının takibi sırasında hastalığın kendisine ve tedaviye sekonder komplikasyon gelişen 14 hasta olmuştu. Bu komplikasyonlar; 5 hastada SDBY, 3 hastada perikardiyal efüzyon, 3 hastada hipertansiyon, 1 hastada PRES (Posterior Reversibl LokoEnsefalopati Sendromu), bir hastada tromboz (sagittal sinüs trombozu), bir hastada kardiyak tamponad idi.

Tablo 26. Hastaların Takibinde Gelişen Komplikasyonlar

KOMPLİKASYON	Hasta sayısı
Tromboz (sagittal sinüs trombozu)	1
Perikardial efüzyon	3
SDBY (Son dönem böbrek yetmezliği)	5
Hipertansiyon	3
PRES (Posterior Reversibl LokoEnsefalopati Sendromu)	1
Kardiyak tamponad	1

MUTASYONLAR

SRNS grubundaki 19 hastanın 13'üne İNS mutasyonu bakıldı. Bu hastaların 5'inde NPHS2 (5 hastanın da biyopsisi FSGS ile uyumlu), ikisi NPHS1 (2 hastanın da biyopsisi FSGS ile uyumlu) mutasyonu saptandı. Diğer 6 hastada mutasyon saptanmadı (6 hastanın 5'inin biyopsisi FSGS ile uyumlu, birinin ise normal) (Tablo 26). Hastaların sahip olduğu mutasyonlar ayrıntılı olarak tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 27. FSGS Hastalarında Saptanan Mutasyonlar

MUTASYON	Hasta sayısı
NPHS1	2
NPHS2	5
Mutasyon yok	6

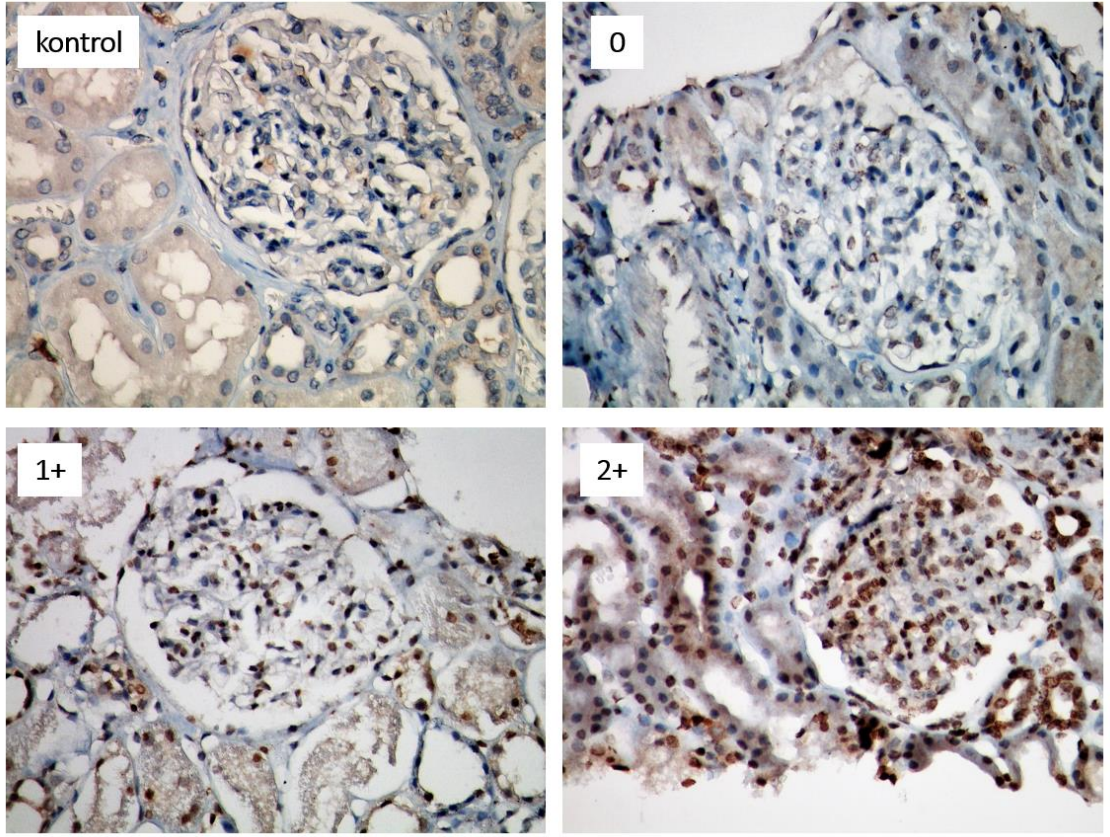
Tablo 28. Hastalara ait mutasyonlar

NPHS1	Exon 24: N1077S homozigot
NPHS1	exon 10: R408Q heterozigot
NPHS2	exon 5: p.Val180Met homozigot
NPHS2	exon 5: p.Arg229Gln heterozigot
NPHS2	exon 5: c.538 G>A (pV180M) homozigot
NPHS2	exon 5: c.538 G>A (p.180M) homozigot
NPHS2	exon 5: R229Q heterozigot

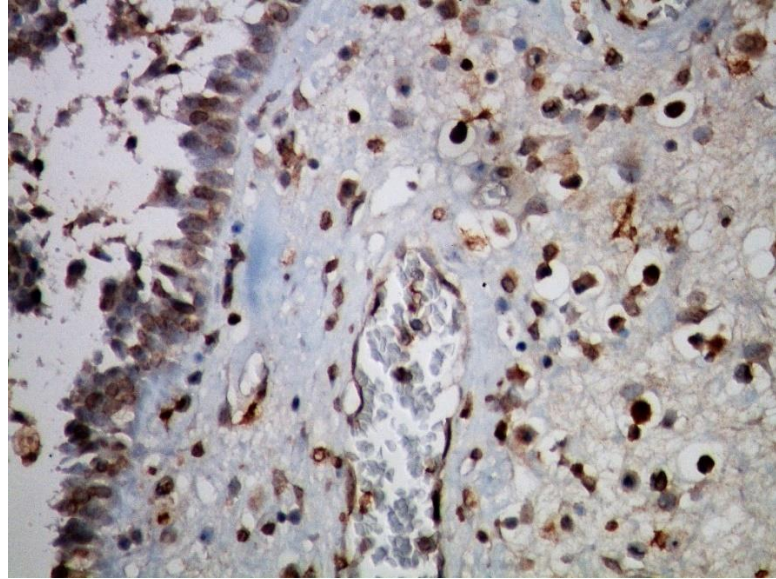
DOKULARIN ANTI IL-13 BOYANMA ÖZELLİKLERİ

Anti IL-13 ile immünohistokimyasal boyanma 19 (%45,2) hastada ‘0’, 15 (%35,7) hastada ‘1+’, 8 (%19) hastada ‘2+’ olarak değerlendirildi. Hiçbir hastada ‘3+’ boyanma olmadı. Dokuların anti IL-13 ile immünohistokimyasal boyanma özellikleri görsel derecelendirme sistemine uygun olarak şekil 9’da verilmiştir. Pozitif kontrol olarak seçtiğimiz nazal polip dokusundaki immünohistokimyasal boyanma ise ‘+3’ boyanmaya örnektir. Şekil.10’da gösterilmiştir.

Şekil 9. Dokuların anti IL-13 ile immünohistokimyasal boyanma özellikler



Şekil 10. Kontrol nazal polip dokusunda anti-IL-13 boyanımı



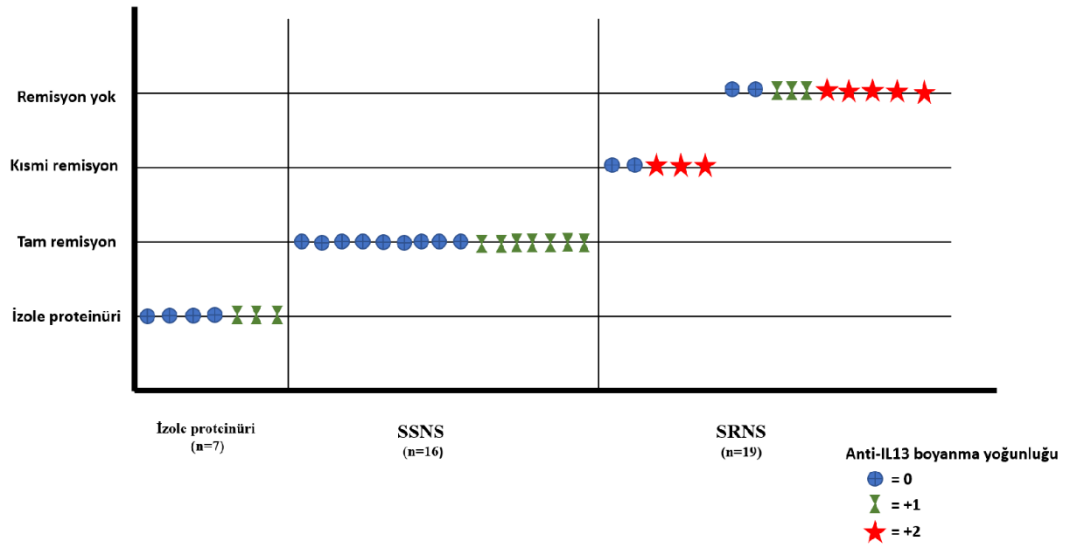
**TEDAVİ CEVABI VE DOKU ANTİ IL-13 YOĞUNLUĞUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

İki pozitif yoğunlukta boyanma olan böbrek dokularının tamamı steroidle yanıt vermemiş hastalardan oluşmaktaydı. Bu hastaların 3'ü diğer immünsupresif tedavilerle parsiyel remisyonda takip edilmekte iken, 5'i (%63) hiç remisyona girmemişti. SRNS grubunda olup diğer immünsupresif ajanlarla tam remisyona sağlanan hastaların dokularında '2+' yoğunlukta boyanma izlenmedi.

Tablo 29. Steroid yanıtına göre hastaların anti-IL 13 boyanım özellikleri

Steroid yanıtı	SSNS	SRNS	İzole proteinüri	Toplam
Anti IL-13 ile boyanma				
0	9	6	4	19 (%45,3)
1	7	5	3	15 (%35,7)
2	-	8	-	8 (%19)
3	-	-	-	-

Şekil 11. Steroid yanıtına göre hastaların anti-IL 13 boyanım özelliklerinin şematik gösterimi



BİYOPSİ ÖNCESİ TEDAVİ ALAN VE ALMAYAN HASTALARIN DOKU ANTI IL-13 YOĞUNLUĞUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

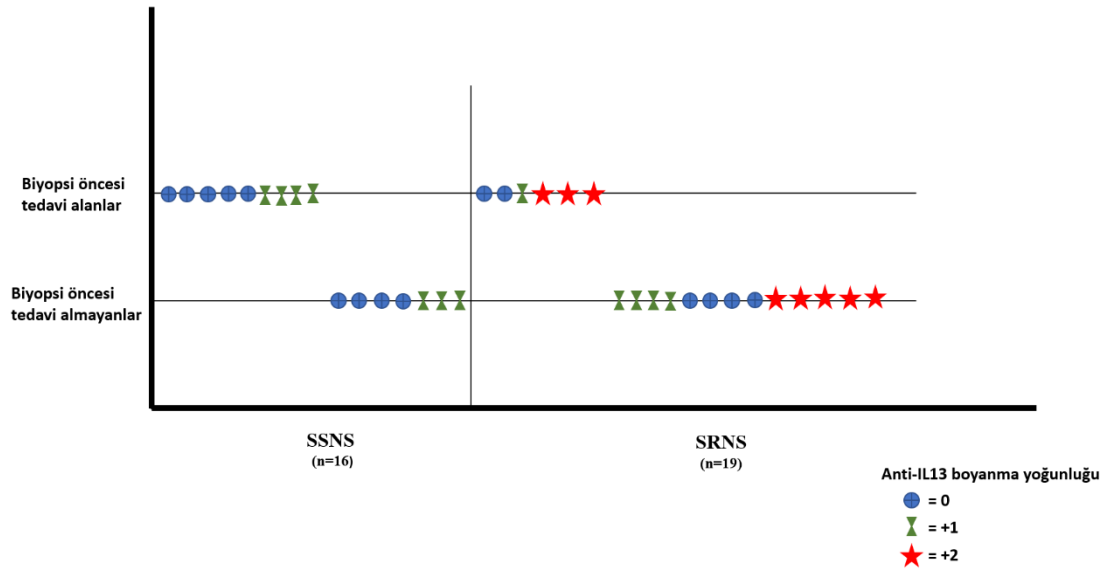
Hastalar biyopsi yapılmadan önce tedavi alanlar ve almayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Bu gruba izole proteinüri grubu dahil edilmedi. AntiIL-13 boyanma yoğunluklarına göre karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 30. Biyopsi öncesi tedavi alan ve almayan hastaların anti IL-13 yoğunluğu

IL-13 boyanma yoğunluğu				
Biyopsi Öncesi Tedavi	0	1+	2+	Toplam
Verilmiş	8	6	3	17
Verilmemiş	7	6	5	18

*Hastalara izole protenüri grubu dahil edilmemiştir.

Şekil 12. Biyopsi öncesinde tedavi alan ve almayan hastaların steroid yanıtının ve anti IL-13 boyanımının karşılaştırılması

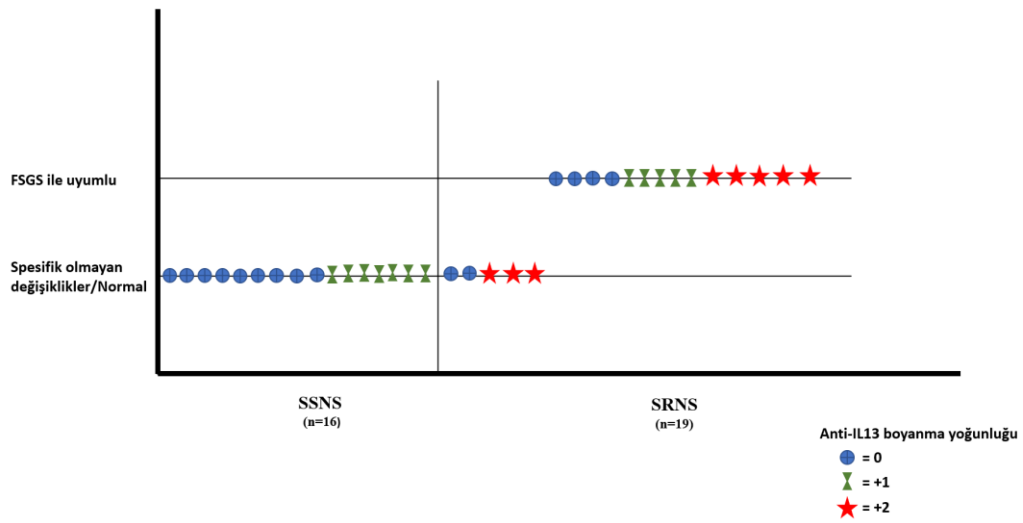


PATOLOJİK BULGULARA GÖRE DOKU ANTİ IL-13 YOĞUNLUĞUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastanın %33,3' ünün (n=14) patolojisi FSGS, %66,7 (n=28) patolojisi

normal ya da nonspesifik değişiklikler olarak sonuçlandı. Doku örneklerinin boyanma özellikleri patolojik özelliklerine göre ayrılarak incelendiğinde gruplar arasında anti IL-13 tutulumu açısından anlamlı fark saptanmadı. '+2' yoğunlukla boyanma olan 7 hastadan 4'ünün böbrek dokusu histopatolojik incelemesi FSGS ile uyumlu iken, 3'ünün normaldi.

Şekil 13. Hastaların patolojik bulguları ile anti IL-13 boyanımının karşılaştırılması



TARTIŞMA

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda İNS tanısı ve proteinüri nedeni ile takip edilen 42 hasta ile yapıldı. Hastalar

tedaviye verilen cevap ve klinik özelliklerine göre üç gruba ayrıldı. Her bir hastanın parafine gömülü böbrek biyopsi dokusu tekrar kesit alınıp hazırlanarak anti-IL13 ile boyandı. Gruplar arasındaki boyanma yoğunluğundaki farklılıklar ile tanı ve patogeneizde SSNS ve SRNS'nin farklılıklarını göstermek amaçlandı.

Çocuklarda İNS'un her zaman başlangıçta patolojik olarak ayırt edilemeyen, ancak klinik olarak çok farklı seyreden en sık görülen iki alt tipi MDH ve FSGS'dir. Klinik pratikte patolojik bulgu elde edilemeyen durumlarda, bu iki hastalığın ayırt edilmesinde hastanın tedaviye verdiği yanıt yöntemi uzun yıllardır kullanılmaktadır. Hatta öyle ki hastalığın sınıflandırma kriteri olarak belirlenmiştir. Bir hastanın başlangıçta steroide cevap verdiğinde çok büyük ihtimalle MDH olduğu, cevap vermediğinde ise FSGS olduğu düşünülmektedir. Ancak başta steroid olmak üzere tedavide kullanılan immunsupresif ajanların yan etkileri özellikle de çocuk yaş grubunda büyük bir sorundur.

Tek başına steroid tedavisi büyüme geriliği, kemik mineral dansitesinde azalma, posterior kapsüler katarakt, femur başı avasküler nekrozu gibi ciddi yan etkilere sahiptir. Steroid tedavisinin organik yan etkileri dışında Mishra ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada 12 haftalık tedavinin tamamlanmasıyla anksiyete, depresyon, duygusal değişkenlik, agresif davranış ve dikkat sorunları geliştiğini gözlemişlerdir (102). Bir de tüm immunsupresif tedavilere dirençli seyreden genetik FSGS grubu var ki, bu hastalar çok sayıda farklı ilacı uzun süre kullandıktan sonra tanı almaktadır. Bu nedenle iki hastalığı ayırt etmede daha güvenli yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Şimdiye sık görülen bu iki hastalığın patogenezinin aydınlatmak amacıyla bir çok çalışma yapılmıştır. İNS gelişimi patogenezinde çalışmalara yol gösterici bir kaç adet hipotez mevcuttur. Bunlardan biri de immün sistem anormalliği üzerine kurulmuştur.

Shaloub ve ark, 1974'de SSNS'nin T hücre fonksiyonundaki bir anormalliğe bağlı olduğunu öne sürmüştür. Bunun nedeni İNS'un T lenfosit baskılayıcı tedavilere cevap vermesidir. Enfeksiyondan sonra NS'un ortaya çıkması veya nüksü, MDH'nın Hodgkin Hastalığının ve diğer lenforetiküler malignitelerin paraneoplastik bir bulgusu olarak tanımlanması bu hipotezi desteklemektedir (94). Kızamık geçiren çocuklarda hastalığın daha hafif seyrettiği görülmüştür (95). Kızamık virüsünün önemli bir etkisi, hücre aracılı bağışıklığı engellemesi ve T hücre fonksiyonunun baskılanmasıdır. Bu özelliklerin tümü, lenfositlerin SSNS'de kilit hücreler olduğuna işaret etmektedir (96).

Literatürdeki İNS gelişiminde T hücre kaynaklı immünolojik anormalliklere odaklanılan çalışmaların çoğu MDH patogenezi ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, Le Berre ve ark. ise 2005 yılında yaptıkları çalışmada spontan olarak FSGS ilişkili İNS geliştiren Buffalo/Mna sıçan böbrek örneklerinde nefropatinin başlamasına ve ilerlemesine paralel olarak ortaya çıkan renal immün anormallikleri; 24 ay boyunca hastalığın seyri sırasında renal immün hücre popülasyonları (T ve B lenfositler, makrofajlar, NK hücreler) ve çeşitli ilgili sitokinler (TGF- β , TNF- α , IFN-c, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 ve IL-13) ve kemokinleri seri olarak incelemişler. Hastalığın başlangıcından önce, proteinüri henüz oluşmamışken, makrofaj ilişkili sitokinlerin, özellikle de TNF- α 'nın (kontrolx350) üretiminde artış olduğu ve bunun monosit infiltrasyonu ile desteklendiği; ayrıca bu süreçte ağırlıklı olarak Th2 sitokinlerinin (IL-4, IL-13) üretildiği; Th1 sitokinlerinin ise down-regülasyonuna uğradığı gösterilmiştir. Bu anormal makrofaj ve T hücre paterni hastalığın başlangıcından sonra çalışma süresince sabit kalmış ve hastalığın başlangıcından itibaren kemokin ve TGF-b üretiminde hiçbir değişiklik gelişmemiştir (97). Bu çalışmada birçok çalışmadan farklı olarak Th2 sitokinleri FSGS gelişiminde sorumlu tutulmuştur.

Yıllar içerisinde İNS patogenezinde çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin de sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Bunlardan ilk tanımlanan şimdilerde vasküler

endotel büyüme faktörü olarak adlandırılan vasküler geçirgenlik faktörünün o yıllarda nefrotik sendroma yol açan temel proteini tanımladığı düşünülüyordu (98).

Sonraki yıllarda proteinüriden sorumlu tutulan bir diğer molekül ise CD80 molekülü olmuştur. İlk olarak Garin ve ark. MDH'nın aktif döneminde idrarda CD80 düzeyinin remisyon dönemi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış olduğunu göstermişlerdir (16).

Shimada ve ark. ise MDH'da 'two hit' mekanizmasını öne sürmüşlerdir. Bu hipotezin ilk aşamasında CD80'in mikroorganizmalar ya da IL-13 gibi bir T hücre sitokini ile aktive edilmesi ile geçici proteinüri olduğu, ikinci aşamada ise yetersiz Treg hücre yanıtı ya da podosit yapısı ile alakalı bir patoloji nedeniyle CD80'in inaktivasyonundaki yetersizlik nedeniyle kalıcı proteinüri meydana geldiğini göstermişlerdir (43).

Mishra ve ark SSNS hastalarında üriner CD80/kreatinin oranı ve CD80 düzeyini SRNS ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve CD80'in SSNS relapsını SRNS'den ayırmada faydalı bir yöntem olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Podositte yer alan ve proteinüriye yol açan CD80 ekspresyonunu sağlayan faktörler sorgulandığında ise karşımıza allerjenler yani atopi ve IL-13 çıkmaktadır. Bu ikisi zaten birbiri ile ilişkili faktörlerdir. Öyle ki astım, atopik dermatit ve allerjik rinitte kontrolsüz IL-4 ve IL-13 yapımı olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (82-84).

NS ve atopi patogenezi de literatürde birçok çalışmada birbiri ile

ilişkilendirilmiştir (72-81). Atopi gelişiminde de NS'da olduğu gibi Th2 ilişkili inflamasyon anahtar role sahiptir.

Yapılan çeşitli hayvan deneylerinde IL-13'ün kontrolsüz ekspresyonunun podosit yapısında CD80 artışı ve dolayısıyla proteinüri geliştiği gösterilmiştir. Bunlardan en önemlisi Lai ve ark. yaptığı çalışmadır. IL-13 geni transfekte ettikleri 41 adet Wistar tipi ratda 17 adet kontrol rat grubuna göre önemli oranda albuminüri, hypoalbuminemi ve hiperkolesterolemi geliştiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca ratların böbreklerinin histolojik incelemesinde MDH'da olduğu gibi ışık mikroskopisinde normal, immunfloresan mikroskopide hafif IgM birikimi, elektron mikroskopide ise podositlerin ayaksı çıkıntılarında %80'e varan füzyon saptamışlardır. Glomerüler gen ekspresyonunda ve immünfloresan boyanma yoğunluğunda, kontrol grubuna göre CD80, IL-4R α ve IL-13R α 2'de artış, nefrin, podosin ve distroglikan azalma gözlemlemişlerdir (7).

Berg ve Jose ise IL-13 ve IL-4 ün glomerüler visseral epitel hücrelerini başka bir yapı olmaksızın direk etkilediğini ileri sürmüş ve hipotezi in vitro koşullarda podositlerde spesifik değişiklikler gerçekleştirerek göstermiştir ancak çalışma in vitro koşullarda yapıldığından dokuda major değişiklik saptanmadığı yorumu yapılmıştır (42,86).

Tain ve ark. ise tüm bu çalışmalara ters düşecek şekilde kan örneklerinde, remisyon döneminde de IL-13 düzeyi yüksekliğinin devam ettiğini bildirmiştir (100). Ancak yapılan çalışmalarda çoğunluk hastalığın aktif döneminde idrar ve kanda IL-13 düzeyinin yüksek olduğundan yanadır.

Emson ve ark. 2018'de yayımladıkları derlemede kan IL-13 konsantrasyonlarının genellikle çoğu testin güvenilir tespit seviyesinin altında olduğu

belirtilmiştir. Astımda moleküler mekanizmaların heterojenliği nedeniyle hedef tedavinin güvenilirliği açısından balgamda IL-13 düzeylerini ölçmenin daha güvenilir olduğu belirtilmiştir (113). Bu gibi çalışmalarda da gösterildiği gibi kandaki solubl protein içerikli biyobelirteçler her zaman doku düzeyini iyi yansıtmayabilir. Biz de bu çalışmada IL-13'ün doku düzeyindeki değişikliğinin steroid cevabı ile ilişkili olduğunu, SRNS grubunda özellikle diğer immünsupresiflerle de tam remisyona sağlanamayan hastalarda daha yoğun boyanma olduğunu saptadık.

Biz bu çalışmada literatürdeki birçok çalışmadan farklı fakat Le Berre ve ark. ile benzer olarak SRNS grubunda doku düzeyinde IL-13 yoğunluğunun fazla olduğunu saptadık. Daha önceki çalışmalar idrar ve serum örneklerinde ya da hücre kültürlerinde IL-13 ya da etkinliği değerlendirilmişti. Bizim çalışmamızda doku düzeyindeki IL-13 değerlendirdiğimizden farklı sonuçlar elde edilmiş olabilir. SRNS grubunda daha yoğun boyanma saptamamızın nedeni doku düzeyinde çalışılması nedeniyle henüz makroskobik olarak başlamasa da moleküler düzeydeki fibrozisin başlangıcının göstergesi olabilir. Biliyoruz ki IL-13 alternatif yoldan makrofaj aktivasyonuna neden olmaktadır ve bunun sonucunda doku iyileşmesi, skar ve fibrozu indükler.

Park ve ark. insan podosit kültürü üzerinde yaptıkları çalışmada IL-13'ün zonula okludens-1 (ZO-1) protein seviyelerini belirgin olarak düşürdüğünü göstermişlerdir. Bu çalışmanın devamı niteliğinde olan başka bir çalışmada ise puromisin aminonükleosid nefrozu oluşturulmuş 2 farklı sıçan podosit kültürü üzerinde ZO-1 proteini üretiminin önemli ölçüde arttığını bildirmiştir. IL-13'ün ZO-1'in ekspresyonunu değiştirdiğini, ZO-1'in içeriği ve dağılımındaki bu değişikliklerin proteinüri patogeneziyle alakalı olduğu, ayrıca glomerüllerde oluşturulan yapısal

değişikliklerin bir lökotrien reseptör antagonisti olan montelukast (yüksek doz 0,5 µg) ile düzeldiği gösterilmiştir. Sonuçlarının IL-13 yolağının MDH'de hedefe yönelik tedavilerde potansiyel terapötik olabileceğini ileri sürmüşlerdir (12,101). Bu çalışma daha önce de değindiğimiz atopi astım ve İNS patogenezindeki ortak noktaları akla getirmiştir.

Bilindiği üzere kontrolsüz ağır astım patogenezinde IL-13 rol almaktadır (111,112). Hatta günümüzde astım ve alerjik hastalıklarda IL-13 yolunu inhibe edebilen üç monoklonal antikor mevcuttur. Bu biyolojik ajanlar Lebrikizumab, tralokinumab ve dupilumabdır. Lebrikizumab dışındaki biyolojik ajanlar henüz çalışma aşamasındadır. Farklı hastalıklarda IL-13'ün rolü gösterildikçe anti IL-13 tedavinin önemi de artacaktır. Bununla birlikte çalışmamızda IL-13'ün SRNS'de dokuda daha yoğun ve sıklıkla varlığının gösterilmiş olması, bu hastalarda tedavi açısından fayda sağlayacağı anlamına gelmez.

Çalışmamızdaki ana hedefimiz İNS hastalarında glomerül düzeyinde ışık mikroskopu ile görülebilen değişiklikler başlamadan önce bir değişiklik olup olmadığını saptamaktır. Bununla ilgili geçmiş çalışmalara bakıldığında IL-13'ün astım patogenezinde yer alan bir sitokin olduğu; bununla birlikte, MDH hastalarının serumlarında ve idrar örneklerinde varlığının dikkat çekici olarak sunulduğu görülmektedir. Diğer taraftan Le Berre ve ark. yaptığı çalışmada FSGS'de IL-13 düzeyinin yüksek olduğunu vurgulaması tüm bunlara zıt bir görüş olarak karşımıza çıkmaktadır. Gerçekte böylesi farklılıkların bir biyobelirtecin kan düzeyinde ortaya çıkmasının sürpriz olmayacağını belirten çalışmaların varlığı (Emson ve ark.) çalışmamızı doku düzeyinde yapmamıza neden olmuştur.

Bu çalışma sonucunda biz SRNS'de anti IL-13 boyanımının sıklık ve yoğunluk açısından daha önemli olduğunu gördük. Bu sonuçlar ile IL-13 ve SRNS arasında moleküler düzeydeki ilişkinin aydınlatılması için daha ileri çalışmalara

ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Bu çalışmada SRNS olan, özellikle diğer immünsupresiflere de dirençli olan grupta doku düzeyinde anti IL-13 boyanımının daha yoğun olduğunu saptadık. Bunun nedeni önceki çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada doku düzeyinde moleküler olarak çalışılması olabileceğini düşünmekteyiz. FSGS hastalarında yoğun boyanma olması fibrozis başlangıcı ile ilişkili olabilir. IL-13'ün immün sistemdeki iki yönlü görevi nedenli farklı sonuçlar elde edilmiş olabilir. Bu çalışmanın FSGS'de morfolojik bulgular başlamadan önce doku düzeyinde IL-13'teki değişikliklerde gruplar arasında farklılık olduğunu saptadık. Özellikle remisyona girmeyen gruptaki boyanmanın diğer gruplarla karşılaştırıldığında tüm hastalarda yoğun olduğunu gördük. Bu çalışma IL-13'ün İNS'un patogenezindeki rolüne farklı bir sonuçla katkıda bulunmuştur. Çalışmanın immünsupresif tedavilere yanıtın belirlenmesinde ileride yapılacak çalışmalar ve belki de tedavide kullanılacak alternatif biyolojik ajanlar için yol gösterici olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Ikeuchi Y, Kobayashi Y, Arakawa H, Suzuki M, Tamra K, Morikawa A. Polymorphisms in interleukin-4-related genes in patients with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(3):489–95.
2. Yap HK, Cheung W, Murugasu B, Sim SK, Seah CC, Jordan SC. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(3):529–37.
3. Van Den Berg JG, Aten J, Chand MA, vd. Interleukin-4 and interleukin-13 act on glomerular visceral epithelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(3):413–22.
4. Zeybek C, Hacıhamdioğlu DÖ, Yavuz ST, vd. The roles of urine interleukin-13, CD80, CD28, matrix metalloproteinase-2 and granzyme B in the pathogenesis of childhood minimal change nephrotic syndrome. *J Clin Exp Investig.* 2015;5(3):354–61.
5. Acharya B, Shirakawa T, Pungky A, vd. Polymorphism of the interleukin-4, interleukin-13, and signal transducer and activator of transcription 6 genes in Indonesian children with minimal change nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 2005;25(1):30–5.
6. Kimata H, Fujimoto M FK. Involvement of interleukin (IL)-13, but not IL-4, in spontaneous IgE and IgG4 production in nephrotic syndrome. *Eur J Immunol.* 1995;(25):1497–501.

7. Lai K-W, Wei C-L, Tan L-K, vd. Overexpression of Interleukin-13 Induces Minimal-Change-Like Nephropathy in Rats. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(5):1476–1485.
8. Abbas, Abul K, MBBS. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System 2019;2:23-50.
9. Cheung W, Wei CL, Seah CC, Jordan SC, Yap HK. Atopy, serum IgE, and interleukin-14 in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(6):627–32.
10. Chen SP, Cheung W, Heng CK, Jordan SC, Yap HK. Childhood nephrotic syndrome in relapse is associated with down-regulation of monocyte CD14 expression and lipopolysaccharide-induced tumour necrosis factor- α production. *Clin Exp Immunol.* 2003;134(1):111–9.
11. Tenbrock K, Schubert A, Stapenhorst L, vd. Type I IgE receptor, interleukin 4 receptor and interleukin 13 polymorphisms in children with nephrotic syndrome. *Clin Sci.* 2003;102(5):507.
12. Gavin C. Arneil, MD., Ph.D. FRCP. The Nephrotic Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 1971;18(2):1788–845.
13. Marcadante KJ, Kliegman RM. Nephrotic Syndrome and Proteinuria. İçinde: *Nelson Essentials of Pediatrics Eighth Edition.* 8. Elsevier; 2019:620–2.

14. America N. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int.* 1978;13(2):159–65.
15. Pal A, Kaskel F. History of Nephrotic Syndrome and Evolution of its Treatment. *Front Pediatr.* 2016;4(May):1–6.
16. Abdel-Hafez M, Shimada M, Lee PY, Johnson RJ, Garin EH. Idiopathic Nephrotic Syndrome and Atopy: Is There a Common Link? *Am J Kidney Dis.* 2009;54(5):945–53.
17. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. *In Ellis D. Avner ed. Pediatric Nephrology ed 6. Heidelberg Germany: Springer-Verlag. 6. 2009;667–702.*
18. Cameron JS, Glassock RJ. Natural history and outcome of the nephrotic syndrome. In: Cameron JS, Glassock RJ (eds). *The nephrotic syndrome.* New York: Marcel Dekker. 1988;999-1033.
19. Rheault MN. Nephrotic Syndrome. İçinde: Kher KK, Greenbaum LA, Schnaper HW, ed. *Clinical Pediatric Nephrology.* 3. baskı Phoenix,AZ, USA Washington, DC, USA. 2017;285–305.
20. Doe JY, Funk M, Mengel M, Doehring E EJ. Nephrotic Syndrome in African Children: lack of evidence for “tropical nephrotic syndrome”? *Nephrol Dial*

Transpl. 2006;21(3):672–6.

21. Ruder H, Schärer K, Opelz G, vd. Human leucocyte antigens in idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 1990;4(5):478–81.
22. Mathieson PW. Minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Immunopathol.* 2007;29(4):415–26.
23. Jalanko H. Congenital Nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:2121-8.
24. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life. two thirds of case are caused by mutations 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1 and LAMB2). *Pediatrics* 2007; 119:907-19.
25. Nash MA, Edelman CM, Bernstein J, Barnett HL: The nephrotic syndrome. In *Pediatric Kidney Disease*. Edelman CM, Voi II (eds). Boston, Little, Brown and Co, pp. 1992;1247-90.
26. Martin AN, Edelmann CM, Berstein J, Barnett H. The nephrotic syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease*, Edelmann CM Eds. 2nd Ed, Boston: Little Brown and Company, 1992;1274–90.
27. Dolan NM, Gill D. Management of nephrotic syndrome. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2008;18(8):369–74.
28. Zeybek C, Gök F, Çocuklarda Nefrotik Sendroma Bakış, *Türkiye Klinikleri J*

Nephrol 2015;10(2):24-42.

29. Gbadegesin R, Gibson K, Smoyer W. Steroid Resistant Nephrotic Syndrome. Geary DF, ed. Pediatric Kidney Disease. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016;455–78.
30. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr. 1981;98(4):561-4.
31. Hodson EM, Alexander SI, Graf N. Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome. Pediatric Kidney Disease. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 2016;419–53.
32. 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(6):1242-9.
33. Cara-Fuentes G, Clapp WL, Johnson RJ, Garin EH. Pathogenesis of proteinuria in idiopathic minimal change disease: molecular mechanisms. Pediatr Nephrol. 2016;31(12):2179–89.
34. Mohammed DY, Elbehidy RM, El-Shal AS, Sherief LM. T helper 1 and T helper 2 cytokines in atopic children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Iran J Kidney Dis. 2015;9(4):298–304.

35. Border WA. Distinguishing minimal change disease from mesengial disorders. *Kidney Int.* 1988; 34(3): 419-34.
36. Yoshizava N, Kusumi Y, Matsumoto K, Oshima S, Takeuchi A, Kawamura O et al. Studies of a glomerular permeability factor in patients with minimal change nephrotic syndrome. *Nephron.* 1989; 51(3):370-6.
37. Sherbotle JR, Hoyer JR. Idiopathic nephrotic syndrome: Minimal-change disease and focal segmental glomerulosclerosis. In: Jacobson HR, Striker GE, Kahr S (eds). *The Principles and Practise of Nephrology*, Philadelphia: B.C. Decker Inc, pp. 1991;250-61.
38. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysioiogy of progressive nephropathies. *New Eng J.* 1998;339(20):1448-56.
39. Valentini RP, Smoyer WE. Nephrotic syndrome. In: *Clinical Pediatric Nephrology*, Kher KK, Schnaper HW, Makker SP Eds. 2nd Ed, London: Informa UK Ltd. 2007;155–94.
40. Eddy AA, Symsons JM: Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 2003;23(362):629-39.

41. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(3):502–17.
42. van den BERG JG, WEENING JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci*. 2004;107(2):125–36.
43. Shimada M, Araya C, Rivard C, Ishimoto T, Johnson RJ, Garin EH. Minimal change disease: A “two-hit” podocyte immune disorder? *Pediatr Nephrol*. 2011;26(4):645–9.
44. Morales P, Hamilton K, Brown J, Hotchkiss RS. Open renal biopsy. *J Urol*. 1961;86:501–3.
45. Metcalf J. Needles for percutaneous renal biopsy in infants and children. *Pediatrics*. 1970;46:788–9.
46. Walker PD, Cavallo T, Bonsib SM. Practice guidelines for the renal biopsy. *Mod Pathol*. 2004;17:1555–63.
47. Corwin HL, Schwartz MM, Lewis EJ. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy. *Am J Nephrol*. 1988;8:85–9.
48. Melk A. Tools for Renal Tissue Analysis. D.F. Geary FS, ed. *Pediatric Kidney Disease*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag. 2016; 2016:151–63.

49. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody- mediated rejection criteria – an addition to the Banff ‘97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant.* 2003;3:708–14.
50. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM, Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:415–26.
51. Lombel RM, Hodson EM, Gipson DS. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: New guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(3):409–14.
52. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012;2(2):139–274.
53. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Cochrane review: Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Evidence-Based Child Heal A Cochrane Rev J.* 2006;1(4):1240–96.
54. Kemper MJ, Valentin L, van Husen M. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(10):1641–9.
55. Indian Pediatric Nephrology Group IAoP, Bagga A, Ali U, Banerjee S, Kanitkar M, Phadke KD, et al. Management of steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. *Indian Pediatr.* 2008;45(3):203–14.

56. Day CJ. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(11):2011–3.
57. Bruneau S, Dantal J. New insights into the pathophysiology of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Immunol*. 2009;133(1):13–21.
58. Ravani P, Bertelli E, Gill S, Ghiggeri GM. Clinical trials in minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(1):7–13.
59. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, vd. Development of Focal Segmental Glomerulosclerosis after Anabolic Steroid Abuse. *J Am Soc Nephrol*. 2009;21(1):163–72.
60. Pravitsitthikul N, Willis NS, Hodson EM, Craig JC. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;22-90.
61. Bensimhon AR, Williams AE, Gbadegesin RA. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in the genomic era. 2018.
62. Wang F, Zhang Y, Mao J, vd. Spectrum of mutations in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(7):1181–92.
63. Sinha A, Bagga A. Nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* 2012;79:1045-55.
64. Falix FA, Bennebroek CAM, van der Zwaag B, Lapid-Gortzak R, Florquin S,

- Oosterveld MJS. A novel mutation of laminin β 2 (LAMB2) in two siblings with renal failure. *Eur J Pediatr*. 2017;176(4):515–9.
65. Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(9): 824–7.
66. Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, Niinomi Y, Nonoda T, Matsumoto J, et al. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr*. 1988;112(1):122–6.
67. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr*. 1993;152(4):357–61.
68. Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatr*. 1995;84(8): 889–93.
69. Jayantha U. Comparison of ISKDC regime with a 7 months regime in the first attack of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19-81.
70. Hiraoka M, Tsukahara H, Haruki S, Hayashi S, Takeda N, Miyagawa K, et al. Older boys benefit from higher initial prednisolone therapy for nephrotic syndrome. The West Japan Cooperative Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int*. 2000;58(3):1247–52.

71. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta- analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(3):271–82.
72. Hardwicke J, Soothill JF, Squire JR HG. Nephrotic Syndrome with pollen hypersensitivity. *Lancet* 1959; 1:500-2.
73. Wittig HJ GA. Nephrotic Syndrome associated with inhald allergens. *Lancet* 1970; 1:542-3.
74. Reeves WG, Cameron JS, Johansson SG, Ogg CS, Peters DK WR. Seasonal Nephrotic Syndrome: Description and immunological findings. *Clinical Allergy* 1975; 5:121-37.
75. Sandberg DH, Bernstein CW, McIntosh RM, Carr R SJ. Severe Steroid-Responsive Nephrosis associated with hypersensitivity. *Lancet* 1977;1:388-91.
76. Florido JF, Diaz Pena JM, Belchi J, Estrada JL, Garcia Ara MC OJ. Nephrotic Syndrome and respiratory allergy in childhood. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1992;(2):136–40.
77. Tareyeva IE, Nikolaev AJ JT. Nephrotic Syndrome induced by insect sting. *Lancet.* 1982;(2):825.
78. Coughi D, Ventyri P CE. Bee sting and relapse of Nephrotic Syndrome. *Child Nephrol Urol.* 1988;(9):82–3.

79. JA. K. Measles vaccination and the Nephrotic Syndrome. 972; Br Med J. 1972;(4):665–6.
80. Macario F, Freitas L, Corria J, Campos M MA. Nephrotic Syndrome after recombinant hepatitis B vaccine. Clin Nephrol. 1995;(43):349.
81. Lagrue G, Laurent J RG. Food allergy and Idiopathic Nephrotic Syndrome. Kidney Int Suppl. 1989;(27):147–51.
82. Grunig G, Warnock M, Wakil AE, Venkayya R, Brombacher F, Rennick DM, Sheppard D MMCD. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. Science (80-). 1998;(282):2261–3.
83. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X SB. Interleukin-13: Central mediator of allergic asthma. Science (80-). 1998;(282):2258–61.
84. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. Immunological Reviews 2004; 202:175-90.
85. Nakayama S, Yokote T, Hiraoka N, vd. Transforming growth factor β - and interleukin 13-producing mast cells are associated with fibrosis in bone marrow. Hum Pathol. 2017;62:180–6.
86. Jose G, Berg VD, Aten J CM. Interleukin-4 and Interleukin-13 Act on Glomerular Visceral Epithelial Cells. J Am Soc Nephrol. 2000;(11):413–22.

87. Abbas AK, Lichtman AH PS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology*. 6. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010:267–301.
88. Abul K. Abbas MBBS, Andrew H. Lichtman MD, PhD and Shiv Pillai MBBS, PhD Cellular and Molecular Immunology, 2019;519-22.
89. Hershey, G. K. K. IL-13 receptors and signaling pathways: An evolving web. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003;111(4), 677–90.
90. Abul K. Abbas MBBS, Andrew H. Lichtman MD P and SPM. Differentiation and Functions of CD4 + Effector T Cells. *Cellular and Molecular Immunology*. 2018;225–42.
91. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN. Interleukin-13 induces interleukin-4 independent Ig G4 and Ig E synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993;90(8):3730-4.
92. M. N. Immune-mediated Glomerular Injury. Ellis D. Avner ed. *Pediatric Nephrology*. 6. ed. Heidelberg Germany: Springer-Verlag. 2009:703–41.
93. Doran E, Cai F, Holweg CTJ, Wong K, Brumm J, Arron JR. Interleukin-13 in Asthma and Other Eosinophilic Disorders. 2017;4:139.
94. Ohshima K, Akaiwa M, Umeshita R, Suzumiya J, Izuhara K, Kikuchi M. Interleukin-13 and interleukin-13 receptor in Hodgkin's disease: Possible autocrine mechanism and involvement in fibrosis. *Histopathology*.

2001;38(4):368–75.

95. Peralta-Aros C, García-Nieto V. Does Zika virus infection induce prolonged remissions in children with idiopathic nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol.* 2017;32(5):897–900.
96. Ijpelaar DHT, Farris AB, Goemaere N, vd. Fidelity and Evolution of Recurrent FSGS in Renal Allografts. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(11):2219-24.
97. Le Berre L, Hervé C, Buzelen F, Usal C, Soulillou JP, Dantal J. Renal macrophage activation and Th2 polarization precedes the development of nephrotic syndrome in Buffalo/Mna rats. *Kidney Int.* 2005;68(5):2079–90.
98. Brenchley PEC. Vascular permeability factors in steroid-sensitive nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(6):21–5.
99. Kang HG, Seo H, Lim JH, vd. Markers of disease and steroid responsiveness in paediatric idiopathic nephrotic syndrome: Whole-transcriptome sequencing of peripheral blood mononuclear cells. *J Int Med Res.* 2017;45(3):948–63.
100. Tain YL, Chen TY, Yang KD. Implications of serum TNF-beta and IL-13 in the treatment response of childhood nephrotic syndrome. *Cytokine* 2003; 21:155-9.

101. Kim SH, Park SJ, Han KH, vd. Pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: An immunological concept. *Korean J Pediatr.* 2016;59(5):205–11.
102. Mishra OP, Thakur N, Mishra RN, Prasad R. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of Nephrology* 2012;25(3):394–400.
103. Takeuchi M, Ohno K, Takata K, vd. Interleukin 13-positive mast cells are increased in immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Sci Rep.* 2015;5:1–4.
104. Lauder AJ, Jolin HE, Smith P, vd. Lymphomagenesis, Hydronephrosis, and Autoantibodies Result from Dysregulation of IL-9 and Are Differentially Dependent on Th2 Cytokines. *J Immunol.* 2014;173(1):113–22.
105. Seyfizadeh N, Seyfizadeh N, Gharibi T, Babaloo Z. Interleukin-13 as an important cytokine: A review on its roles in some human diseases. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2015;62(4):341–78.
106. Kim SH, Saba E, Kim BK, vd. Luteolin attenuates airway inflammation by inducing the transition of CD4⁺CD25⁻ to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Eur J Pharmacol.* 2018;820:53–64.
107. Kappen JH, Durham SR, Veen HIT, Shamji MH. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2017;11(1):73–86.

108. Halwani R, Vazquez-Tello A, Kenana R, vd. Association of IL-13 rs20541 and rs1295686 variants with symptomatic asthma in a Saudi Arabian population. *J Asthma*. 2018;55(11):1157–65.
109. Nakamura Y, Sugano A, Ohta M, Takaoka Y. Docking analysis and the possibility of prediction efficacy for an anti-IL-13 biopharmaceutical treatment with tralokinumab and lebrikizumab for bronchial asthma. *PLoS One*. 2017;12(11):1–9.
110. Hershey GKK. IL-13 receptors and signaling pathways : An evolving web. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):677-90
111. Saha SK, Berry MA, Parker D, et al. Increased sputum and bronchial biopsy IL-13 expression in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):685–91.
112. Cai F, Choy DF, Brumm J, et al. Serum IL-13 is a peripheral biomarker for type 2 asthma. *Eur Respir J* 2015.
113. Emson C, Pham T, Manetz S. Periostin and Dipeptidyl Potential Biomarkers of Interleukin 13 Pathway Activation in Asthma and Allergy. *Immunol Allergy Clin NA*. 2018;38(4):611–28.
114. Ultsch M, Bevers J, Nakamura G, et al. Structural basis of signaling blockade by anti-IL-13 antibody Lebrikizumab. *J Mol Biol*. 2013;425(8):1330–9.
115. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, et al. Efficacy and safety of

lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 2016;4(10):781–96.

116. May RD, Monk PD, Cohen ES, et al. Preclinical development of CAT-354, an IL-13 neutralizing antibody, for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Br J Pharmacol*. 2012;166(1):177–93.
117. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivo. *Lancet*. 2016;388:31-44
118. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol* 1993;151(5):2623–32.
119. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(8):804–11.

