



Çocuklarda sık relaps gösteren ve steroid bağımlı nefrotik sendromun öngördürücüleri

Predictors of frequent relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome in children

B Dakshayani, Manjula Lakshmana, R Premalatha

BMCRI, Pediatrics, Bangalore, Hindistan

Cite this article as: Dakshayani B, Lakshmana M, Premalatha R. Predictors of frequent relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome in children. Turk Pediatri Ars 2018; 53: 24-30.

Öz

Amaç: Steroide duyarlı nefrotik sendromu olan çocuklarda sık relapsların ve steroid bağımlılığının öngördürücülerini belirlemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Üçüncül bir merkezde 2003 ile 2015 yılları arasında steroid duyarlı nefrotik sendrom tanısı ile nefroloji kliniğine kaydedilmiş olan ve hastalık başlangıcından sonra en az bir yıl izlenen altı ay ile 18 yaş arasındaki bütün çocuklar çalışmaya alınmıştır.

Bulgular: Hastalık başlangıcından itibaren en az bir yıl izlenmiş olan steroid duyarlı nefrotik sendrom tanılı 277 hasta çalışmaya alındı. Nadir relaps gösteren 157 hasta ve sık relaps gösteren 120 olgu çalışmaya alındı (sık relaps gösteren ya/ya da steroid bağımlı). Nadir relaps gösterenlerle karşılaştırıldığında, sık relaps gösterenlerde, hastalık başlangıç yaşı anlamlı derecede daha küçüktü (51,53±40,42 vs. 61,97±40,66 ay; p=0,035), ilk relapsa kadar geçen süre daha kısaydı [ilk tedavi başlangıcından ilk relapsa kadar geçen süre (8,65±11,99 vs. 23,46±24,05 ay; p<0,001)] ve enfeksiyonla birlikte daha yüksek sayıda relaps vardı (8,65±11,99 vs. 1,25±1,85; p<0,001). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, ilk relapsa kadar geçen sürenin altı aydan kısa olması (OR: 3,93; 95% CI: [1,97-7,82]) ve relapslar sırasında eş zamanlı enfeksiyon varlığı (OR: 1,82; 95% CI: [1,56-2,14]), sık relaps için anlamlı belirteçlerdi ve erkeklerde sık relaps olma olasılığı daha düşüktü (OR: 0,48; 95% CI: [0,24-0,93]). Kaplan-Meier analizi ve log-rank testi de, ilk relapsın altı ay içinde ortaya çıkmasının, sık relapslarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Hastalık başlangıç yaşı ve başlangıçta yetersiz steroid tedavisi, sık relapslar için belirleyici değildi.

Çıkarımlar: İlk relapsa kadar geçen sürenin daha kısa olması ve relapslar sırasında eş zamanlı enfeksiyon bulunması, gelecekte sık relaps olacağını öngördürebilir. Bu belirteçler, hastalara rehberlik vermek, onları daha yakından izlemek ve daha iyi tedavi protokolleri ve relapsa özgü müdahaleler geliştirmek için yararlı olabilir.

Anahtar sözcükler: Nefrotik sendrom, öngördürücüler, sık relapslar, steroid bağımlı

Abstract

Aim: To determine the predictors of frequent relapses and steroid dependency in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome.

Material and Methods: All children aged six months to 18 years with steroid-sensitive nephrotic syndrome registered in the nephrology clinic between 2003 and 2015 at a tertiary center who were followed up for at least 1 year after onset were included in the study.

Results: Two hundred seventy-seven patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome who were followed up for at least 1 year from onset of disease were included. There were 157 infrequent relapsers and 120 frequent relapsers (frequent relapses and or steroid-dependent). Compared with infrequent relapsers, frequent relapsers had a significantly lower age at onset (51.53±40.42 vs. 61.97±40.66 months; p=0.035), lesser time for first relapse (time from the start of initial treatment to first relapse (8.65±11.99 vs. 23.46±24.05 months; p<0.001) and a higher number of relapses with infection (8.65±11.99 vs. 1.25±1.85; p<0.001). On multivariate logistic regression analysis, time for first relapse less than six months [OR: 3.93; 95% CI: (1.97- 7.82)] and concomitant infection during relapses [OR: 1.82; 95% CI:(1.56-2.14)] were significant predictors of frequent relapses, and males were less likely to become frequent relapsers [OR: 0.48; 95% CI:(0.24-0.93)]. Kaplan-Meier analysis and the log-rank test also showed that a first relapse within six months was associated with frequent relapses. Age at onset and inadequate steroid therapy at onset did not determine frequent relapses.

Conclusion: Shorter time for first relapse and concomitant infection during relapses can predict future frequent relapses. These predictors may be useful to counsel patients, to follow them up more closely, and to develop better treatment protocols and relapse-specific interventions.

Keywords: Frequent relapses, nephrotic syndrome, steroid dependent, predictors

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: B Dakshayani E-posta / E-mail: b_dakshayani@yahoo.co.in

Geliş Tarihi / Received: 01.05.2017 Kabul Tarihi / Accepted: 11.11.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.5749

Giriş

İdiyopatik nefrotik sendrom çocukluk çağının en sık görülen glomerüler hastalığıdır ve sıklığı 2-3/100 000'dür. Çocukların büyük çoğunluğunda steroide duyarlı nefrotik sendrom ["steroid-sensitive nephrotic syndrome" (SSNS)] görülür. Steroide duyarlı nefrotik sendromun uzun dönemde seyri iyidir. Ancak SSNS'si olan olguların yaklaşık olarak yarısında sık relaps (SR) gelişir ya/ya da steroid bağımlı (SB) olurlar ve hastalığa ya da tedavisine ikincil olarak bazı olumsuz etkiler yaşayabilirler (1). Sık relaps oluşmasının önlenmesi mümkün olana kadar, SSNS olan çocukların yönetiminde halen çözülmemiş olan temel sorun, bu hastaları tedavi etmek için en güvenli ve etkili protokolleri bulmaktır. Bu yönde ilk adım, SR'ler için risk etmenlerini belirlemektir.

Bazı çalışmalar, SR ya da SB nefrotik sendrom açısından yüksek riskle ilişkili hasta özelliklerini belirlemeye çalışmıştır, ama sonuçlar çelişkili bulunmuştur (2-17).

Bu çalışmanın amacı, SR'ler ya da SB'lilik ile ilişkili klinik özellikleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler

Bu geriye ve ileriye dönük analitik çalışma, çalışmaya başlamadan önce kurumsal etik komiteden onay (ref no BMCRI/PS/344/2015-16) alındıktan sonra üçüncü basamak bir bakım merkezinde nefroloji kliniğinde yürütülmüştür. Hastaların ebeveynlerinden/vasilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Nefroloji kliniğimize 2003 ile 2015 yılları arasında hastalık başlangıcında SSNS tanısı ile kaydedilmiş olan ve hastalık başlangıcından itibaren en az bir yıl tarafımızdan izlenmiş olan 6 ay ile 18 yaş arasındaki bütün çocuklar çalışmaya alınmıştır. On iki aydan daha kısa süre izlenmiş, hastalık başladıktan bir süre sonra kaydedilmiş ve doğuştan, ikincil ya da steroide dirençli nefrotik sendrom ["steroid resistant nephrotic syndrome" (SRNS)] tanısı olan çocuklar çalışmaya alınmamıştır.

Veriler, nefroloji kliniğinde bulunan kişisel standard hasta dosyalarından toplanmıştır ve önceden test edilmiş yapılandırılmış bir proformaya kaydedilmiştir. Eksik veriler, izlem sırasında ya da telefon görüşmesi ile toplanmıştır.

Tanımlar: Nefrotik sendromun tanı ve tedavisi, Hindistan Çocuk Nefroloji Derneği'nin standart protokolüne göre gerçekleştirilmiştir.

Nefrotik sendrom tanısı, ağır proteinüri (idrar albumin 3+ ya da 4+ ya da proteinüri >40 mg/m²/h), hipalbuminemi (serum albumin <2,5gm (dL), hiperlipidemi (serum kolesterol >200 mg/dL) ve ödem bulunması ile konuldu.

Remisyon; Üç adet ardışık erken sabah örneğinde, idrarda albumin yok ya da eser miktarda belirlenir ise (ya da proteinüri <4 mg/m²/saat).

Relaps: Daha önce remisyondayken, üç adet ardışık erken sabah örneğinde, idrarda albumin 3+ ya da 4+ (ya da proteinüri >40 mg/m²/saat) bulunması.

Sık relapslar: İlk altı ay içinde iki ya da daha fazla sayıda relaps ya da herhangi bir 12 aylık dönem içinde üçten fazla relaps gelişmesi.

Steroid bağımlılığı: Gün aşırı steroid almakta iken ya da steroid kesildikten sonra 14 gün içinde iki ardışık relaps gelişmesi.

Steroid direnci: Dört hafta süre ile 2 mg/kg/gün dozunda günlük prednizolon tedavisine rağmen remisyon olmaması.

Tedavi rejimleri: Nefrotik sendromun ilk atağı yıllar içinde farklı şekillerde tedavi edilmiştir. Hastalık başlangıcı 2003 yılından önce olan çocuklar rejim A [dört hafta günlük (2 mg/kg/gün) ve bunu izleyerek dört haftalık gün aşırı tedavi (1,5mg/kg/gün)] ile tedavi edilmişlerdir. İki bin üç yılından 2008 yılına kadar, ilk atak rejim B [altı hafta (2mg/kg/gün) ve bunu izleyerek altı hafta gün aşırı tedavi (1,5 mg/kg/gün)] ile tedavi edilmiştir. İki bin sekiz yılından itibaren, ilk atak dönüşümlü olarak rejim B ya da rejim C [altı hafta günlük (2mg/kg/gün) ve bunu izleyerek altı hafta gün aşırı tedavi (1,5 mg/kg/gün), daha sonra gün aşırı steroid, 12 haftada azaltılarak kesilir] ile tedavi edilmiştir. Relapslar, iki hafta süre ile (2 mg/kg/gün) günlük rejim ve bunu izleyerek dört hafta gün aşırı (1,5 mg/kg/gün) tedavi ile tedavi edilmiştir.

Aşağıdaki değişkenler, daha önceki çalışmalara dayalı olarak, SR'ler için risk etmenleri/öngördürücüler olarak kabul edilmişlerdir: hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet, başlangıçta yetersiz steroid tedavisi (sekiz haftadan kısa), ilk relapsın zamanı (ilk tedavinin başlangıcından ilk relapsa kadar geçen süre) ve relapslar sırasında eş zamanlı enfeksiyonlar.

İstatistiksel çözümlenme

Nadir ve SR (SR ya da steroid bağımlılığı) gösterenlerde, potansiyel risk etmenleri arasındaki ilişkiler başlangıçta tek değişkenli çözümlenme ile incelenmiştir. Sürekli ölçümlerin sonuçları ortalama±SS (en düşük-en yüksek) olarak sunulmuştur ve kategorik ölçümlerin sonuçları yüzde (%) olarak sunulmuştur. Ortalama değerler Student's t testi (iki uçlu, bağımsız) kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler Ki-kare/Fisher'in kesin testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Söz konusu risk etmenlerinin relapslar üzerindeki bağımsız etkisini incelemek üzere lojistik regresyon çözümlenmesi uygulanmıştır; düzeltilmiş olasılık oranı (DOO)=1: ilişki yok, DOO>1: pozitif ilişki ve DOO<1: negatif ilişki.

İstatistiksel testler %5 anlamlılık düzeyinde uygulanmıştır.

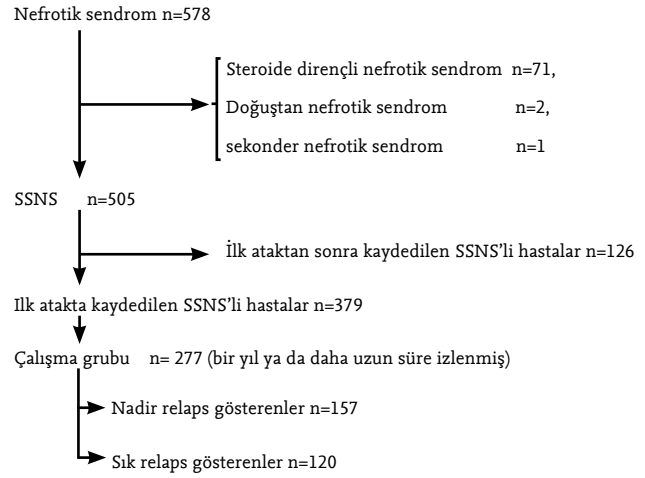
Verilerin analizi için İstatistik programı SAS 9.2, SPSS 15.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA), Stata 10.1, MedCalc 9.0.1, Systat 12.0, ve R environment ver.2.11.1 kullanılmıştır.

Bulgular

Nefroloji kliniğimizde kayıtlı olan nefrotik sendromlu 578 olgu arasında 71 SRNS, iki doğuştan nefrotik sendromu ve bir ikincil nefrotik sendromu olan olgular çalışma dışında bırakılmıştır. Geri kalan SSNS'li 504 olgudan hastalık başlangıcından sonra kaydedilen 126 olgu ve bir yıldan daha kısa süre izlenen 101 olgu çalışma dışında bırakılmıştır. Geri kalan 277 SSNS'li olgu (hastalık başlangıcından itibaren en az bir yıl süre ile izlenmiş olan) çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya alınan 277 çocuk arasında, 157'sinde (%56,6) sık olmayan relaps belirlendi ve 120'sinde (%43,3) SR ya/ya da SB geliştiği görüldü (Şekil 1). Çalışmaya alınan çocukların ortalama izlem süresi 4,61±3,23 yıl idi. Hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Nadir relaps gösterenlerle karşılaştırıldığında, SR gösterenlerde (SR ya/ya da SB), hastalık başlangıç yaşı anlamlı derecede daha küçüktü (61,97±40,66 vs. 51,53±40,42 ay, p=0,035) ve ilk relapsa kadar geçen süre daha kısa idi (8,65±11,99 vs. 23,46±24,05 ay, p<0,001). İki grup arasında, cinsiyet dağılımı, başlangıçta hipertansiyon varlığı, serum albumin ve kreatinin değerleri, başlangıçta yetersiz tedavi alan çocuk oranı ve ilk atakta steroidde yanıtı kadar geçen süre açılarından anlamlı bir fark saptanmadı.

Üç çocukta nefrotik sendrom bir yaşından önce ortaya çıktı ve bunlardan ikisinde SR, birisinde nadir relaps



Şekil 1. Bu çalışmadaki hastaların akış şeması
SSNS: steroide duyarlı nefrotik sendrom

Tablo 1. Nadir relaps gösterenler ve sık relaps gösterenlerin özellikleri

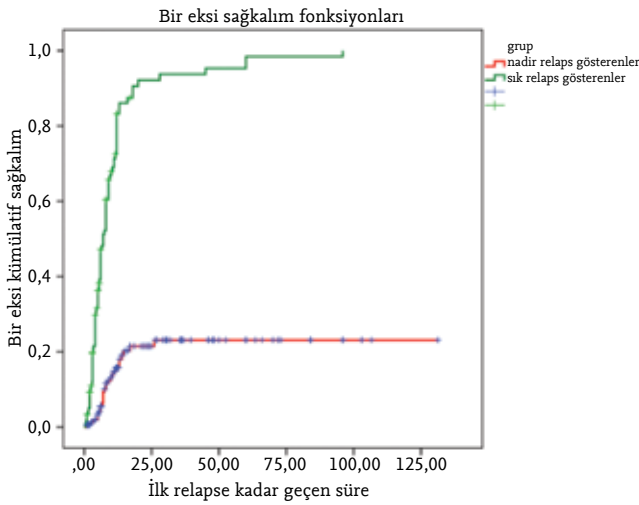
	Nadir relaps gösterenler n=157	Sık relaps gösterenler n=120	p
Erkekler n (%)	100 (63,7%)	66 (55%)	0,143 ^b
Başlangıç sırasında yaş (ay olarak) ortalama±SS	61,97±40,66	51,53±40,42	0,035 ^a
Başlangıç sırasında hematüri n (%)	0	4(3,33%)	0,034 ^c
Başlangıç sırasında hipertansiyon n (%)	2 (1,27%)	0	0,507 ^c
Başlangıç sırasında serum albumin (g/dL) ortalama±SS	1,8±0,53	1,8±0,58	0,538 ^a
Başlangıç sırasında serum kolesterol (mg/dL) ortalama±SS	370±125,81	369±115,25	0,564 ^a
Başlangıç sırasında serum kreatinin (mg/dL) ortalama±SS	0,6±0,37	0,6±0,31	0,655 ^a
Başlangıçta yeterli tedavi (>8 hafta) n (%)	149 (94%)	112 (93%)	
Başlangıçta yetersiz tedavi (<8 hafta) n (%)	8 (5,1%)	8 (6,7%)	0,579 ^b
İlk atakta remisyona kadar geçen süre (günler) ortalama±SSD	7±5,16	9±6,4	0,082 ^a
İlk relaps için geçen süre (aylar) ortalama±SS	23,46±24,05	8,65±11,99	<0,001 ^a
Relaps sayısı	274	1171	
Enfeksiyonla birlikte olan relaps sayısı ortalama±SS	1,25±1,85	6,11±4,63	<0,001 ^a

^aStudent t-test; ^bKi-kare testi; ^cFischer'in kesin testi

görüldü. Bu çocukların hiçbirisinde biyopsi yapılmadı. Dört çocukta başlangıçta mikroskopik hematüri belirlendi ve bunlardan birinde gros hematüri gözlemlendi. Bu çocukların hepsi SR gösterdiler ($p=0,034$).

Kaplan-Meier analizi ve the log-rank testi, nadir relaps gösteren gruba göre, SR gösterenlerde ilk relapsın anlamlı derecede daha erken ortaya çıktığını gösterdi (Şekil 2).

Nadir relaps gösterenlerde 274 relaps gözlenirken, SR gösterenlerde 1 171 relaps gözlemlendi; relapsların %64,35'inde eş zamanlı enfeksiyon vardı (üst solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonları, akut alt solunum yolu enfeksiyonları, peritonit).



	İlk relapsa kadar geçen ortalama zaman		
	SH (standart hata)	%95 Alt sınır	%95 Üst sınır

Nadir relaps gösterenler	103,30	4,91	93,69	112,92
Sık relaps gösterenler	11,27	1,76	7,82	14,72

$\chi^2=151,833$ (Log-rank testi); $p<0,001$

GA: güvenlik aralığı; SH: standart hata

Şekil 2. Sık/nadir relapslarla ilişkili olarak ilk relapsa kadar geçen sürenin Kaplan-Meier işlev çözümlemesi

Tablo 2. Sık relaps gösteren nefrotik sendromun risk etmenlerini çözümlmek için çok değişkenli lojistik regresyon çözümlemesi

Değişkenler	Lojit katsayısı	SH	Wald	p değeri	DOO ^a	%95 GA
Hastalık başlangıç yaşı 4 yaştan küçük	-0,17	0,35	0,24	0,624	0,84	0,42-1,68
Cinsiyet: erkek	-0,74	0,34	4,69	0,030	0,48	0,24-0,93
Yetersiz tedavi	-0,30	0,65	0,22	0,640	0,74	0,21-2,64
İlk relaps için geçen süre <6 ay	1,37	0,35	15,17	<0,001	3,93	1,97-7,82
Relapslar sırasında eş zamanlı enfeksiyon	0,60	0,08	55,62	<0,001	1,82	1,56-2,14

^aDüzeltilmiş olasılık oranı

DOO: düzeltilmiş olasılık oranı; GA: güvenlik aralığı; SH: standart hata

Nadir relaps gösteren grupla karşılaştırıldığında, SR gösterenlerde ortalama relaps sayısı anlamlı derecede daha yüksekti ($9,76 \pm 7,02$ vs $1,75 \pm 2,44$, $p<0,001$).

Tablo 2'de SR'lerle ilişkili etmenlerin lojistik regresyon çözümlemesi gösterilmektedir. İlk relapsa kadar geçen sürenin kısa olması (<6 ay) ve relapslar sırasında eş zamanlı enfeksiyonlar, SR riskindeki artışla anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. İlk relapsa kadar geçen süre altı aydan kısa olan olgularda, SR gözlenme olasılığı 3,93 kat daha yüksekti [%95 güvenlik aralığı (GA):(1,97-7,82)] idi. Relapslar sırasında eş zamanlı enfeksiyonları olan olgularda, SR gözlenme olasılığı 1,82 kat daha yüksekti [%95 GA: (1,56-2,14)]. Erkekler, 0,48 kat daha az SR gösterme eğilimindeydiler [%95 GA: (0,24-0,93)].

Tartışma

Çalışmamızda, SSNS'si olan çocukların %43,3'ünde SR gözlemlendi ya/ya da bu hastalar SB oldular. Daha önceki çalışmalarda, hastalık başlangıcından itibaren izlenen SSNS'li olgularda SR/SB oranı, %22 ile %61 arasında değişmiştir (2-4, 6, 7, 9, 12-14). Bu kadar geniş bir aralık, kullanılan farklı steroid rejimlerine, hastalık ciddiyetindeki biyolojik değişkenliği ya da enfeksiyonu uyardığı relapslardaki artışa bağlı olabilir.

Önceki çalışmalara benzer bir şekilde, çalışmamızın ilk ana bulgusu, ilk relapsa kadar geçen sürenin kısa olması (<6 ay), SR ve SDNS için bir belirteçdir (3, 4, 6, 7, 11). Tek değişkenli çözümleme, lojistik regresyon çözümlemesi ve Kaplan-Meier çözümleme, ilk relapsa kadar geçen sürenin, SR/SB seyri için anlamlı bir risk etmeni olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızın ikinci temel bulgusu, relapslar sırasında eş zamanlı enfeksiyon ile SR arasındaki anlamlı ilişki idi. Bir kaç çalışmaya göre, relaps sırasında eş zamanlı üst solunum yolu enfeksiyonu, SR/SB için bir risk etmenidir (11, 12, 18). Nefrotik sendrom relapsları, sıklıkla üst solunum yolu ya da gastrointestinal sistemin

hafif enfeksiyonlarını izleyerek ortaya çıkar (19, 20). Enfeksiyonların relaspla sonuçlanma mekanizması açık değildir, ancak T hücrelerinin upregülasyonuna ve stokinlere bağlı proteinüri ile ilgili olabilir (21, 22). Enfeksiyöz hastalık sırasında prednizolonun günlük düşük dozlarının SR gösteren nefrotik sendromda enfeksiyonla ilişkili relapsları azaltmak açısından etkili olduğu yakın zamanda bildirilmiştir (23). Bunun tersine, bütün hastalarımızda stres dozunda günlük steroid kullanılmasına rağmen, SR gösterenlerde enfeksiyonla ilişkili relapsların sayısı daha fazla idi. Sık relaps gösterenlerde, hastalığa ya da tedavisine bağlı olarak baskılanma olasılıkla daha fazladır ve bu nedenle bu hastalar, enfeksiyonla ilişkili relapslara daha yatkındırlar. İnfluenza, pnömonokok ve hemofilus influenza tip B (HiB) aşuları ile enfeksiyonların önlenmesi relapsları azaltabilir. Hastalarımızın büyük çoğunluğu bu aşuların maliyetini karşılayamamıştır. Bu aşuların relapsa özgü etkin müdahaleler olup olmadığını belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

Daha önce yapılan bir kaç çalışma erkek cinsiyetin SR için bir risk etmeni olduğunu bildirmiştir (3, 9); ancak, diğer birçok çalışma, erkek cinsiyetin SR'si öngördürmediğini göstermiştir (4, 6, 7, 10-12). Bunun tersine, ilk defa çalışmamızda, erkek cinsiyetin SR'ler için daha az risk taşıdığı belirlenmiştir. Bu durum, nefrotik sendromun erkek çocuklarda fazla görülmesi ile ilgili olabilir. Bizim çalışmamız, hastalık başlangıç yaşının küçük olmasının SR'ler için bir öngördürücü olduğunu belirlememiştir; bu durum bazı çalışmalarla benzerlik gösterirken (4, 5, 7, 8, 10-13, 15), bazı çalışmalarla uyumsuzdur (3, 6, 9, 14). Böyle çelişkili sonuçlar hasta seçimindeki farklılıklara bağlı olabilir. Hastalık başlangıcında serum albumin düzeyinin düşük olması, SR'ler için bir risk etmeni olarak bildirilmiştir (daha önceki bir çalışma ile uyumlu olarak) (16). Bazı çalışmalarla uyumlu olarak, biz bunu bir risk etmeni olarak belirlemedik (4, 6, 9).

Daha önce yapılan birçok çalışma, ilk atak sırasında hematüri ile SR'ler arasında bir ilişki bildirmemiştir (9, 11, 13, 15). Bir çalışmada, ortalama idrar eritrosit sayısının, SR gösterenlerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (16). Yakın zamanda yapılan diğer bir çalışmada, hastalık başlangıcında hematüri, SR için bir risk etmeni olarak bildirilmiştir (17). Bizim çalışmamızda, hastalık başlangıcında sadece dört çocukta mikroskopik hematüri vardı, ama hepsinde SR gelişti. Bu sayı, istatistiksel anlamlılığı çözümlenmek için çok küçüktü.

Daha önce yapılan birçok çalışmada, SR gösterenlerde, başlangıçta remisyon elde etmek için geçen zamanın anlamlı derecede daha uzun olduğu saptanmıştır (4, 5, 7, 8, 10, 12, 17). SR gösterenlerde immünolojik olarak etkilenmenin daha fazla olma olasılığı vardır ve bu nedenle remisyon elde etmek için daha uzun süreli steroid tedavisine gereksinim duyarlar. Ancak, bu çalışmalardan birisinde, Arnold rejimi kullanılmıştır ve bu rejim steroid dozunu 10 gün sonra azaltır ve remisyon elde etmek için gerekli zamanın uzamasına yol açar. Bunu doğrulayamayız. Bunun nedeni açık değildir. Hastanın etnik ya da irksal özelliklerine bağlı olabilir. Bizim gibi başka birkaç çalışma da remisyon kadar geçen süre ile SR'ler arasında bir korelasyon bildirmemiştir (9, 11).

Kortikosteroidlerle yapılan yeterli başlangıç tedavisi (en az sekiz hafta) daha sonraki relapsların riskini azaltmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir Cochrane derlemesi, nefrotik sendromun ilk atağının tedavisi için, steroid tedavisinin 2-3 ayın ötesine uzatılmasının, relaps riskini azaltmadığını vurgulamıştır (24). Az hasta başlangıçta yetersiz (8 haftadan kısa) tedavi aldıkları için; yetersiz tedavinin, SR'lerle/SB'liliği ile ilişkili olup olmadığını değerlendiremedik. Sık relapslar için bildirilen, ancak çalışmamızda değerlendirmedik diğer risk etmenleri; remisyon elde etmek için metil prednizolona gereksinimi, düşük immunoglobulin G ve plazmada yüksek düzeylerde ileri oksidasyon protein ürünleridir ["advanced oxidation protein products" (AOPP)] (5, 10, 25, 26).

Çalışmamızın güçlü yönü, risk etmenlerini belirlemek için yeterli istatistiksel çözümleme olanağı veren çok sayıda olguda yapılmasıdır. İki çalışma dışında diğer tüm çalışmalar, az sayıda olguda yapılmıştır (4, 6).

Çalışmamızın kısıtlılıkları, geriye dönük olması ve referedilen çocukların çalışmaya alınmasıdır. Ancak, bizim amacımız, hastalık başlangıcından itibaren izlenen çocuklarda SR/SB'nin ortaya çıkışını öngörmektir. Bu çalışmaya alınan hastaların hepsi, hastalık başlangıcından itibaren en az bir yıl düzenli olarak izlenmişti.

Sonuç olarak, ilk relapsa kadar geçen sürenin daha kısa olmasını ve relaps sırasında eş zamanlı enfeksiyonu, SR gösterenler için risk etmenleri olarak tanımladık ve erkek cinsiyet SR açısından daha az risk taşıymaktaydı. Bu bulgular, doktorların bu hastaları daha yakından izlemeleri ve hastalığın ileri seyri ve tedavisi ile ilgili olarak ailelere rehberlik edebilmeleri açısından uyarıcı olacaktır. Bu çalışma, daha iyi tedavi protokolleri planlamak ve relapsa özgü müdahaleler geliştirmek için başka çalışmalara yol gösterici olabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Bangalore Tıp Fakültesi ve Araştırma Enstitüsü'nden alınmıştır (Ref. no:BMCRI/PS/344/2015-16).

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - B.D., M.L., R.P.; Tasarım - B.D., M.L., R.P.; Kaynaklar - B.D., M.L., R.P.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - B.D., M.L., R.P.; Analiz ve/veya Yorum - B.D., M.L., R.P.; Literatür Taraması - B.D., M.L., R.P.; Yazıyı Yazan - B.D., M.L., R.P.; Eleştirel İnceleme - B.D., M.L., R.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını bildirmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of The Bangalore Medical College and Research Institute (Ref. no:BM-CRI/PS/344/2015-16).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the parents of the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - B.D., M.L., R.P.; Design - B.D., M.L., R.P.; Funding B.D., M.L., R.P.; Data Collection and/or Processing - B.D., M.L., R.P.; Analysis and/or Interpretation - B.D., M.L., R.P.; Literature Review - B.D., M.L., R.P.; Writing - B.D., M.L., R.P.; Critical Review - B.D., M.L., R.P.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Larkins N, Kim S, Craig J, Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child* 2016; 101: 404-8. [\[CrossRef\]](#)
- Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephritic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 769-76.
- Sureshkumar P, Hodson EM, Willis NS, Barzi F, Craig JC. Predictors of remission and relapse in idiopathic nephrotic syndrome: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1039-46. [\[CrossRef\]](#)
- Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, et al. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequently relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 756-62. [\[CrossRef\]](#)
- Harambat J, Godron A, Ernould S, Rigother C, Llanas B, Leroy S. Prediction of steroid-sparing agent use in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 631-8. [\[CrossRef\]](#)
- Sinha A, Hari P, Sharma PK, et al. Disease course in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2012; 49: 881-7. [\[CrossRef\]](#)
- Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N. Early identification of steroid dependency in Japanese children with steroid-sensitive nephritic syndrome undergoing short-term initial steroid therapy. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 485-6. [\[CrossRef\]](#)
- Vivarelli M, Moscaritolo E, Tsalkidis A, Massella L, Emma F. Time for initial response to steroids is a major prognostic factor in idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 2010; 156: 965-71. [\[CrossRef\]](#)
- Andersen RF, Thrane N, Noergaard K, Rytter L, Jespersen B, Rittig S. Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1299-304. [\[CrossRef\]](#)
- Letavernier B, Letavernier E, Leroy S, Baudet-Bonneville V, Bensman A, Ulinski T. Prediction of high-degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2221-6. [\[CrossRef\]](#)
- Noer MS. Predictors of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36: 1313-20.
- Yap HK, Han EJ, HengCK, GongWK. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1049-52. [\[CrossRef\]](#)
- Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2000; 105: 492-5. [\[CrossRef\]](#)
- Kabuki N, Okugawa T, Hayakawa H, Tomizawa S, Kasahara T, Uchiyama M. Influence of age at onset on the outcome of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 467-70. [\[CrossRef\]](#)
- Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1982; 101: 514-8. [\[CrossRef\]](#)
- MN Sarker, MMSU Islam, T Saad, et al. Risk factor for relapse in childhood nephrotic syndrome - a hospital based retrospective study. *Faridpur Med Coll J* 2012; 7: 18-22. [\[CrossRef\]](#)
- Ali SH, Ali AM, Najim AH. The predictive factors for relapses in children with steroid-sensitive nephrotic

- syndrome. Saudi J Kidney Dis Transpl 2016; 27: 67-72. [\[CrossRef\]](#)
18. Takahashi S, Wada N, Murakami H, et al. Triggers of relapse in steroid-dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 232-6. [\[CrossRef\]](#)
 19. MacDonald NE, Wolfish N, McLaine P, Phipps P, Rossier E. Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1986 ;108: 378-82. [\[CrossRef\]](#)
 20. Arun S, Bhatnagar S, Menon S, Saini S, Hari P, Bagga A. Efficacy of zinc supplements in reducing relapses in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1583-6. [\[CrossRef\]](#)
 21. Kaneko K, Tuchiva K, Fujinaga S, et al. Th1/Th2 balance in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2002; 58: 393-7. [\[CrossRef\]](#)
 22. Bruneau S, Dantal J. New insights into the pathophysiology of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Immunol* 2009; 133: 13-21. [\[CrossRef\]](#)
 23. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, Math A, Hari P, Bagga A. Daily corticosteroids reduce infection associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 63-9. [\[CrossRef\]](#)
 24. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 18: CD001533. [\[CrossRef\]](#)
 25. Andal A, Chellani H, Anand NK, Chandra M. Low serum immunoglobulin G -a predictor of frequent relapses in idiopathic nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 1990; 27: 1045-9.
 26. Fan A, Jiang X, Mo Y, Tan H, Jiang M, Li J. Plasma levels of oxidative stress in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome and their predictive value for relapse frequency. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 83-8. [\[CrossRef\]](#)