

Nefrotik Sendromlu Çocuklarda Tedavi Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Haluk ESIMERAY*, Sevinç EMRE**, Alev YILMAZ**, Bağdagül AKSU**, Zeynep Nagehan YÜRÜK YILDIRIM**, İlmay BİLGE**

Nefrotik Sendromlu Çocuklarda Tedavi Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Ülkemizde nefrotik sendrom (NS) tedavisi sırasında görülen yan etkilerin sıklığını yansıtan veriler yetersizdir. Bu çalışmada, kliniğimizde NS nedeniyle izlenen hastalarda ortaya çıkan tedavi yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı Polikliniğine 1986-2010 yılları arasında başvuran ve NS tanısı ile izleme alınan toplam 206 hastanın (126 erkek, 80 kız) poliklinik dosyaları incelenerek verileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubuna alınan toplam 206 hastanın (126 erkek; 80 kız) başvuru sırasındaki yaş ortalaması 3,8±2,8 yıl (0.2-13.8 yıl) idi. İzlemede herhangi bir ilaca karşı hastaların 171'inde (%83) en az bir yan etki oluştu. Steroid tedavisinde görülen yan etkiler sırasıyla cushingoid görünüm gelişmesi (%52), hipertansiyon (%23.4), büyüme geriliği (%17), katarakt (%6.8) ve osteoporoz (%6.8) idi. Büyüme geriliği, osteoporoz, katarakt ve hipertansiyon saptanan hastalarda saptanmayan hastalara göre steroid tedavi süresi ve toplam steroid dozu anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Ayrıca büyüme geriliği saptanan hastalarda relaps sayısı büyüme geriliği saptanmayan hastalara göre anlamlı daha fazlaydı ($p=0.023$). Siklofosfamid kullanan 13 hastada (%41.9) nötrojeni, siklosporin A kullanan 5 hastada (%29.4) hipertansiyon gözlemlendi.

Sonuç: Nefrotik sendrom tanılı hastaların çoğunda tedaviye bağlı yan etkiler görülmektedir. Steroid kullanımı nedeniyle ortaya çıkan en ciddi yan etkiler büyüme geriliği, osteoporoz, katarakt ve hipertansiyondur. Bu yan etkilerin görülme oranı ile steroid tedavi süresi ve toplam steroid dozu arasında ilişki bulunmuştur. Hastalar bu yan etkiler açısından belirli aralıklarla değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Nefrotik sendrom, steroid tedavisi, steroidle bağlı yan etkiler

Çocuk Dergisi 2017; 17(1):30-35

Alındığı tarih: 02.08.2016

Kabul tarihi: 23.12.2016

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı

Yazışma adresi: Doç. Dr. Alev Yılmaz, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Balı, Çapa / İSTANBUL

e-posta: alevyy@yahoo.com

Evaluation of the Advers Effects of the Treatment of Nephrotic Syndrome in Children

Objective: The data reflecting adverse effects seen during the treatment of nephrotic syndrome (NS) in Turkey are limited. In this study, we aimed to evaluate the side effects of treatment of NS patients observed at our clinic.

Material and Method: We retrospectively reviewed the data of 206 patients with NS (126 male; 80 female) followed up at the Pediatric Nephrology outpatient clinic of the Istanbul University Istanbul Medical Faculty between 1986-2010.

Results: Mean age of 206 (126 male, 80 female) patients at the time of admission was 3.8±2.8 years (range: 0.2-13.8). During follow-up, 171 patients (83%) experienced at least one side effect due to any of the drugs. The most frequent side effects of steroid treatment in order of decreasing frequency were cushingoid appearance (52%), hypertension (23.4%), growth retardation (17%), cataract (6.8%) and osteoporosis (6.8%). Total duration of steroid use and steroid dose were higher in the patients who suffered from growth retardation, osteoporosis, cataract, hypertension than in those who did not suffer these side effects ($p<0.05$). Additionally, the patients with growth retardation had a higher relapse rate than in those without growth retardation ($p=0.023$). Neutropenia was detected in 13 (41.9%) patients who used cyclophosphamide, while in 5 (29.4%) patients who used cyclosporine A hypertension was observed.

Conclusion: Adverse effects due to treatment of NS are seen in most of the patients with the diagnosis of nephrotic syndrome. The most serious adverse effects of steroids are growth retardation, osteoporosis, cataract and hypertension. These side effects were found to be related to duration of steroid treatment and total dose of steroids. Patients should be evaluated for these side effects periodically.

Keywords: Nephrotic syndrome, steroid therapy, steroid-induced side effect

J Child 2017; 17(1):30-35

GİRİŞ

Nefrotik sendrom (NS) masif proteinüri, hypoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir böbrek hastalığı tablosudur⁽¹⁾. Çocukluk çağı NS'lerinin %90'ını idiyopatik NS oluşturur⁽²⁾. İdiyopatik NS tedavisinde en sık kortikosteroidler olmak üzere

siklofosfamid ve siklosporin gibi diğer immüno-supresif ilaçlar kullanılmakta olup, bu ilaçlara bağlı yan etkiler görülebilmektedir. Bu hastaların izleminde hastalığın ilaçlara verdiği yanıt kadar ilaçların neden olabileceği yan etkilerin takibi de önemlidir.

Bu çalışmanın amacı, NS tanılı çocuk hastalarda tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkilerin neler olduğunu, sıklığını ve sonuçlarını belirleyerek hastaların izlemine katkıda bulunmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 1986-Aralık 2010 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı Polikliniğine başvurup NS tanısı alan 252 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Yeterli izlem süresi olan 206 hasta (126 erkek, 80 kız) çalışmaya alındı.

Çalışmaya dâhil olma kriterleri 1-18 yaş arasında idiyopatik NS tanısı almak ve takiplerine düzenli gelmek olarak belirlendi. Nefrotik Sendrom tanısı masif proteinüri, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve ödem varlığı ile konuldu. Araştırma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 21.01.2011'de onaylandı (Etik Kurul protokol no: 2011/02). Poliklinik dosyaları taranarak hastalara ait veriler daha önceden hazırlanmış veri kayıt formuna kaydedildi.

Hastaların kullanmış olduğu ilaçlar oral ve pulse metil prednizolon, siklofasfamid, siklosporin, klorambusil ve diğer ilaçlar olarak gruplandı. Her bir hastanın tedavi süresi boyunca aldığı toplam steroid dozu hesaplandı ve hastanın vücut yüzey alanı ile oranlandı. Siklosporin, siklofosfamid ve klorambusil için de aynı yöntem kullanıldı. Yan etkilerin kaydedilmesinde hasta dosyasındaki fizik muayene ve laboratuvar verilerinden yararlanıldı.

Hastaların büyüme parametreleri Türk çocuklarında tartı ve boy persantil eğrileri kullanılarak değerlendirildi⁽³⁾. Çalışmamızda, hipertansiyon varlığı, uygun koşullarda ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncının üç ayrı ölçümde, çocuklarda kan basıncı eğrilerine göre, yaş, cins ve boya göre 95. persantilin üzerinde olması şeklinde tanımlandı⁽⁴⁾. Hastaların kemik

mineral yoğunluğu DEXA (DEXA –Hologic® QDR – 4500 W) yöntemi kullanılarak L1-L4 düzeyinden ölçüldü. Sonuçlar değerlendirilirken Z skoru -2 altında olanlar osteoporoz olarak değerlendirildi.

Hastalara ait verilerin istatistiksel analizi için SPSS v 15.0 for windows bilgisayar yazılımı kullanıldı. Parametrik testler (T- Test, Anova) ve normal dağılıma uymayan veya vaka sayısının az olduğu durumlarda nonparametrik (Mann Whitney U) testler, kategorik verileri karşılaştırmak için ise ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık değeri p<0.05 kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 206 hastanın tanı sırasındaki yaş ortalaması 3.8±2.8 yıl (0.2-13.8 yıl) idi. Tüm olguların 126'sı (%61.2) erkek, 80'i (%38.8) kız idi. Çalışmada ortalama izlem süresi 35,5±42 ay (0.3-207.4 ay) idi. Çalışma grubundaki hastalarda ortalama relaps sayısı 2.4±3.3 (0-20) idi. Spontan remisyon giren bir hasta dışında tüm hastalarımız steroid tedavisi aldı.

Bu hastalardan 47'sine (%22.9) pulse steroid tedavisi verildi. Hastaların tedavi seyri boyunca aldığı ortalama pulse sayısı 15.6 (3-30) idi. Hastalardan 20'sine (%9.7) Mendoza protokolu verildi. Ortalama steroid alma süresi 34.05±39.9 ay (2-207 ay), steroid dozu ise 13.06±17.02 gr/m² (0.8-139) idi. Çalışma grubundaki olgularımızın 20'si (%9.7) steroide dirençli NS, 155'i (%75.2) steroid yanıtı NS, 30'u (%15) steroid bağımlı NS idi. Hastaların 31'i (%15) siklofosfamid, 17'si (%8.3) siklosporin ve 4'ü (%1.9) klorambusil tedavisi aldı. Siklosporin toplam dozu hastaların %82.3'ünde hesaplanabildi, ortalama 149.3±182.4 gr/m² idi. Hastaların kullandığı klorambusil dozu ortalama 642±367 mg idi.

İzlem süresi boyunca herhangi bir ilaca karşı hastaların 171'inde (%83) en az bir yan etki oluştu. Çalışma grubunda steroid kullanımına bağlı olduğu düşünülen yan etkiler Tablo 1'de sistemlere göre gösterilmiştir. En fazla görülen yan etki cushingoid görünüm, en ciddi yan etkiler ise büyüme geriliği, osteoporoz, katarakt ve hipertansiyondu.

Hastaların tedavi öncesi ortalama boy SDS değeri -0.55±1.7 (-7.3-4.8) idi. Ortalama 35,5±42 aylık

Tablo 1. NS'li çocuklarda steroid tedavisi sırasında görülen yan etkiler (n=205).

Yan etki	n	%	Ortaya çıktığı süre
Deri			
Stria	5	2.4	106,5±62.6 (44.1-207.0)
Steroid akne	4	1.9	33.8±45.4 (1,5-99.0)
Hipertirikozis	22	10.7	23.6±27.1 (1.9-95.4)
Kas İskelet			
Myopati	13	6.3	30.0±27.3 (5.7-80,5)
Osteoporoz	14	6.8	38.6±32.8 (3,5-102.4)
Kemik nekrozu	2	1	61.6±84,5 (1.9-121.4)
Vertebral kompresyon kırığı	1	0,5	8.4
Göz			
Katarakt	14	6.8	7.9±4.3 (4.8-11.0)
Glokom	2	1	37.1±32.3 (1.8-115)
Santral sinir sistemi			
Davranış değişikliği	4	1.9	9.0±18.8 (6.7-36.3)
Steroid psikozi	4	1.9	22.6±29.7 (5,5-67.1)
Serebral atrofi	1	0,5	9.7
İştah artışı	2	1	54.3±75.2 (1.1-107,5)
Elektrolit/Metabolik/Endokrin			
Cushingoid görünüm	107	52.1	19,5±33.0 (19.1-186.8)
İnsülin direnci	1	0,5	149
Büyüme geriliği*	35	17	-
Tartı alımı*	104	50.7	-
Kardiyovasküler sistem			
Hipertansiyon	48	23.4	19.8±31.0 (-19.1- 123.9)
Dislipidemi	10	4.8	27.7±30.4 (0.1-97.9)
İmmün sistem			
Enfeksiyona eğilim*	45	21.9	-
Lökositoz	18	8.7	20.3±32.3 (0,5-123.6)
Gastrointestinal			
Peptik Ülser	9	4.3	28.9±40.2 (8.9-124.0)
Gastrointestinal kanama	1	0,5	5.1
Dispepsi	11	5.3	12,5±11.9 (0,5-28.2)

*Tedavi sonunda değerlendirildi.

izlem süresi sonunda boy persentili 35 hastada (%17) ilk boy ölçümüne göre düşük saptandı. Bu hastalardan 13'ü (%37) kız ve 22'si (%63) erkekti. Büyüme geriliği açısından kız ve erkek hastalar arasında fark saptanmadı (p=0.822). Ortalama başvuru yaşı büyüme geriliği saptanan hastalarda 63.1±41.88 ay, saptanmayanlarda 53.53±38.11 aydı. Büyüme geriliği saptanan ve saptanmayan hastalar arasında başvuru yaşı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.352).

Kemik mineral yoğunluğu değerlendirmesi tanı tarihinden ortalama 35±38,5 ay (2.2-166 ay) sonra yapılmıştı. Ortalama Z skoru -1.14±1,8 (-5.1-3.4) idi. Hastalara izlem süresince ortalama iki kez KMY ölçümü yapılmıştı. Osteoporozun ortalama tespit edilme süresi 38.6±32.8 ay (3,5-102.4) idi. Hastala-

rımızdan 14'ünde (4 kız, 10 erkek) osteoporoz saptandı. Osteoporoz gelişmesi açısından kız ve erkek hastalar arasında fark saptanmadı (p=0.414). Ortalama başvuru yaşı osteoporoz saptanan hastalarda 64.08±49.20 ay, saptanmayanlarda 54.50±38.05 aydı. Osteoporoz saptanan ve saptanmayan hastalar arasında başvuru yaşı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.611).

Hastalarımızdan 14'ünde (3 kız, 11 erkek) katarakt saptandı. Katarakt gelişmesi açısından kız ve erkek hastalar arasında fark saptanmadı (p=0.166). Ortalama başvuru yaşı katarakt saptanan hastalarda 57.18±46.07 ay, saptanmayanlarda 55.01±38.40 aydı. Katarakt saptanan ve saptanmayan hastalar arasında başvuru yaşı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.976).

Tablo 2. Steroid tedavi süresi ve dozunun yan etkilerle ilişkisi.

Yan etki	Steroid tedavi süresi (ay)	Steroid tedavi dozu (mg/m ²)
Büyüme geriliği		
Var	60.2±44.6	25459.9±26891.2
Yok	29.6±37.8	10522.5±12906.8
p	0.0001	0.0001
Osteoporoz		
Var	69.8±50.3	41178.3±34488.7
Yok	32.2±38.8	11010.2±12953.8
p	0.001	0.0001
Katarakt		
Var	68.3±49.2	37119.0±36882.0
Yok	32.3±39.0	11306.2±13146.5
p	0.003	0.0001
Hipertansiyon		
Var	50.9±48.1	22571.2±26256.6
Yok	29.9±36.9	10171.1±11654.7
p	0.001	0.001

Tablo 3. NS'li çocuklarda siklofosfamid yan etkileri (n=31).

Yan etki	n	%	Ortaya çıkış süresi (ay)
Nötropeni	13	41.9	3,5±5.9 (0.6 - 23)
Hemorajik sistit	2	6.4	0.1±0.1 (0 - 0.3)
Hipertansiyon	1	3.2	3.9
Alopesi	1	3.2	3
Yan etki yok	17	54.8	-

* Hastalarda birden fazla yan etki olabilir.

Hastalarımızdan 48'inde (16 kız, 32 erkek) hipertansiyon saptandı. Hipertansiyon gelişmesi açısından kız ve erkek hastalar arasında fark saptanmadı (p=0,372). Ortalama başvuru yaşı hipertansiyon saptanan hastalarda 53.48±40.13 ay, saptanmayanlarda 55.66±38.55 aydı. Hipertansiyon saptanan ve saptanmayan hastalar arasında başvuru yaşı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.652).

Büyüme geriliği, osteoporoz, katarakt ve hipertansiyon saptanan hastalarda saptanmayan hastalara göre steroid tedavi süresi ve toplam steroid dozu anlamlı olarak yüksekti (p<0.05) (Tablo 2). Ayrıca büyüme geriliği saptanan hastalarda relaps sayısı büyüme geriliği saptanmayan hastalara göre anlamlı daha fazlaydı (p=0.023).

Hastalardan 31'ine (%15) siklofosfamid başlandı. Bu vakaların %45.2'sinde siklofosfamide bağlı yan etki

görüldü. Trombositopeni ve malignite izlem süresince görülmedi (Tablo 3). Siklosporin başlanan 17 vakanın 6'sında (%35.3) siklosporine bağlı yan etkiler görüldü. Nefrotoksisite yan etkisi izlem süresince görülmedi (Tablo 4). Klorambusil 4 hastaya başlandı ve yalnızca birinde 23. günde hematüri görüldü. ACE inhibitörü kullanımına bağlı 23 hastanın üçünde (%13) hipotansiyon, hipotansiyon görülen hastalardan birisinde öksürük ve hiperpotasemi de görüldü. Statin tedavisi alan 21 hastanın yalnızca birinde (%4.7) tedavi başlangıcından 2, 3 ay sonra myopati görüldü. Çalışma grubundaki hastaların 35'i D vitamini ve kalsiyum birlikte alırken 11 hastaya ek olarak kalsitonin de verildi. İkili tedavi alan grupta yalnız iki hastada (%5.7) hiperkalsiüri görüldü. Bu iki hastada D vitamini kesildi.

TARTIŞMA

Steroidler günümüzde birçok hastalığın tedavisine yer alan ilaçlardır. Glukokortikoidlerin tüm vücut sistemlerini etkileyen birçok somatik yan etkisi vardır. En önemli morbid yan etkileri büyüme geriliği, obezite, hipertansiyon, katarakt, kemik mineral defektleridir^(1,5-7).

Çalışmamızda, büyüme geriliği saptanan hastalarda relaps sayısı, steroid tedavi süresi ve toplam steroid dozu anlamlı olarak yüksekti. Bu yönüyle çalışmamız Donatti ve ark.⁽⁸⁾ çalışmasıyla paralellik gösteriyordu. Diğer bir çalışma olan Emma ve ark.'nın⁽⁹⁾ çalışmasında ise, dozlar ve tedavi süresi arasında büyük bir fark görülmezken, uzamış steroid tedavi kürlerinin kalıcı büyüme geriliği için bir risk olduğu belirtilmiştir. Kalman⁽¹⁰⁾ makalesinde, steroid tedavisine bağlı gelişme geriliği görülme sıklığını bulgularımıza benzer şekilde %17 olarak belirtmiştir.

Rees ve ark.⁽¹¹⁾ ise boy SDS değerlerinin yalnızca erkekler için tedavi süresiyle negatif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Rees ve ark.⁽¹¹⁾ yalnızca erkekler için böyle bir korelasyonun varlığını pubertenin geç başlaması ile (özellikle de sekonder seks karakterlerinin) ilişkilendirmişlerdir. Rees ve ark.'nın⁽¹¹⁾ tedavi süresiyle ilgili bulguları bulgularımızı desteklemektedir.

Hipertansiyon steroidlerin sistemik vasküler direnci, ekstraselüler volümü ve kalp kontraktilitesini artır-

ması sonucu oluşur. Yüksek doz steroid tedavisi ve uzun süreli tedavinin azaltılması da hipertansiyonu indüklemektedir ⁽¹²⁾. Gheissari ve ark. ⁽¹³⁾ yaptıkları çalışmada sistolik ve diastolik kan basıncını SRNS'li çocuklarda SSNS'li çocuklardan daha yüksek bulmuşlardır. Kalman ⁽¹⁰⁾ makalesinde, steroid tedavisine bağlı hipertansiyon görülme sıklığını %17 olarak belirtmiştir. Çalışmamızda ise, hipertansiyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında hem total doz ve hem de tedavi süresi açısından anlamlı fark vardı, bu yönüyle literatür ile paralellik gösteriyordu.

Osteoporoz NS'de değerlendirilmesi önem taşıyan morbid bir durumdur. Fakhouri ve ark. ⁽¹⁴⁾ çocuklukta ergenliğe kadar izledikleri 117 hastalık çalışma grubunda en sık osteoporoz ve tartı alımı yan etkisi gözlemlenmiştir.

Arslan ve ark. ⁽¹⁵⁾ yaptıkları bir çalışmada, kümülatif kortikosteroid dozu ile lomber KMY ölçümleri arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir ($r=-0.505$, $p=0.017$). Çalışmamızda ise, osteoporoz gözlenen grup ile gözlenmeyen grup arasında doz ve süre bakımından anlamlı fark vardı. Çalışmamız sonucunda şunu gösterdik ki, steroid dozu ve uygulama süresi arttıkça osteoporoz riski ve sıklığı literatürle uyumlu olarak artmaktadır.

Çalışmamızda, katarakt sıklığı %6.8 olarak tespit edildi ve katarakt görülenlerde steroid dozu ve uygulama süresi anlamlı olarak daha uzundu. Kalman ⁽¹⁰⁾ makalesinde, steroid tedavisine bağlı katarakt görülme sıklığını %22 olarak belirtmiştir. Brocklebank ve ark. ⁽¹⁶⁾ steroidle bağlı katarakt sıklığını %14 olarak bildirmiş ve katarakt gelişimi ile steroid dozu arasında bir ilişki tespit etmemiş. Gheissari ve ark. ⁽¹³⁾ 35 steroid yanıtı ve 40 steroid dirençli NS'lu hastada en fazla posterior subkapsüler katarakt ve myopik astigmatizm gördüklerini bildirmiş ve toplam doz veya süre belirtmedikleri bu çalışmada oküler yan etkisinin uzun süre steroid kullanımı ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Joan Ng ve ark. ⁽¹⁷⁾ steroid tedavisi alan 29 hastanın üçünde (%10.8) subkapsüler katarakt saptamışlardır. Katarakt görülenler ile görülmeyenler arasında steroid tedavi süresi açısından fark bulunmamış, ancak steroid dozu açısından anlamlı fark tespit edilmişti. Çalışmamızda, kataraktın düşük sıklıkta olmasının nedeni kliniğimizde steroid tedavisi öncesi ve tedavisi sırasında-sonrasında hastaların

rutin göz muayenelerinin yapılması ve erken tanı ile gerekli önlemlerin alınmasıdır.

Steroide bağımlı NS'da, uzun dönem steroid kullanımının yan etkilerinden korunmak ve steroid kullanımının azaltılmasını sağlamak için siklofosfamid iyi bilinen bir ilaçtır ⁽¹⁸⁾.

Mendosa ve Tune ⁽⁷⁾ siklofosfamid verdikleri 17 çocuktan 3'ünde lökopeni tespit etmişler ve ilacın azaltılması ile bu etkinin düzeleceğini de belirtmişlerdir. Chen ve ark. ⁽¹⁸⁾ steroidle bağımlı NS olan 46 çocuktan 193-269 mg/kg arası kümülatif siklofosfamid dozuyla herhangi önemli bir yan etki gözlemlenirken Azib ve ark. ⁽¹⁹⁾ steroid bağımlı NS'lu 90 hastaya ortalama 160 mg/kg kümülatif dozda siklofosfamid verdiklerinde 5 hastada geçici nötropeni ve 1 hastada geçici alopesi görüldüğünü bildirmişlerdir. Kemik iliği supresyonu, saç kaybı, IV infüzyon sırasında bulantı- kusma gibi yan etkilere de veritabanı taramalarında rastlanmıştır ⁽²⁰⁾.

Çalışmamızda siklofosfamid başlanan 31 vakanın 14'ünde (%45.2) siklofosfamide bağlı yan etki görüldü. Nötropeni, hemorajik sistit, hipertansiyon ve alopesi gibi yan etkilerini görmemize rağmen, hastalarımızda tümör gelişimi nedeniyle geri bildirim olmamıştır.

Siklosporin de NS'nin tedavisinde kullanılan steroid dışı kalsinörin inhibitörü bir ilaçtır. Kalsinörin inhibitörlerinin yan etkileri arasında hipertansiyon, akut böbrek yetersizliği ve malignite vardır ⁽⁵⁾. Mendosa ve Tune ⁽⁷⁾ siklosporin verdikleri hastalarında kreatinin yüksekliği, Kari ve ark. ⁽²¹⁾ gingival hipertrofi ve böbrek tutulumu saptamışlar ve ilacın kesilmesiyle bu etkilerin düzeldiğini bildirmişlerdir. Hirano ve ark. ⁽²²⁾ %45,5 oranında kronik nefrotoksisite saptamışlardır.

Çalışmamızda, siklosporin başlanan 17 vakanın altısında (%35.3) siklosporine bağlı yan etkiler görüldü. En fazla görülen yan etkiler hipertansiyon, hirsutizm, gingival hiperplazi, monoliasis ve anemiydi.

Klorambusil yan etki profili açısından siklofosfamide benzeyen diğer bir alkilleyici ajandır. Çalışmamızda, klorambusil başlanan dört hastanın birinde hematüri görüldü. Bu yönüyle literatürde rastlanmayan bir

bulgu hastamızda görüldü. İlacın kesilmesi ile hastanın kliniği düzeldi.

Son dönemlerde ACE inhibitörleri de NS tedavisinde adından sıkça söz ettirmektedir^(5,23). ACE inhibitörleri iyi tolere edilmesine karşın, hiperkalemi, anjiödem, öksürük ve ABY gibi dökümente edilmiş yan etkileri vardır⁽⁵⁾. ACE inhibitörü başlanan 23 hastanın üçünde (%13) hipotansiyon görüldü. Hipotansiyon yan etkisi görülen hastalardan birisinde öksürük ve hiperpotasemi de görüldü. Hipotansiyon beklenen ve istenen bir etki olduğundan doz ayarlaması yapılarak düzeltilmiştir.

Sonuç olarak, NS'li hastaların çoğunda tedaviye bağlı yan etkiler görülmektedir. Steroid kullanımı nedeniyle ortaya çıkan en ciddi yan etkiler büyüme geriliği, osteoporoz, katarakt ve hipertansiyondur. Bu yan etkilerin görülme oranı ile steroid tedavi süresi ve toplam steroid dozu arasında ilişkili bulunmuştur. Hastalar bu yan etkiler açısından belirli aralıklarla değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Eddy AA, Symons JM.** Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14184-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14184-0)
2. **Niaudet P, Olivia B.** Idiopathic nephrotic syndrome in children: Clinical aspects. In: Pediatric Nephrology. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009;667-702.
3. **Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F.** Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatrica* 2006;95:1635-41. <https://doi.org/10.1080/08035250600652013>
4. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 04-5230 August 2004
5. **Gipson DS, Massengill SF et al.** Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009;124:747. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1559>
6. **Keenan G.** Management of complications of glucocorticoid therapy. *Clin Chest Med* 1997;18:507-20. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70398-1](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70398-1)
7. **Mendoza SA, Tune BM.** Treatment of childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:889-94.
8. **Donatti TL, Koch VH, Fujimura MD, Okay Y.** Growth in steroid responsive nephrotic syndrome: a study of 85 pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 2003;18:789-95. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1142-0>
9. **Emma F, Sesto A, Rizzoni G.** Long-term linear growth of children with severe steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:783-8. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1176-3>
10. **Kalman S.** Çocukluk çağında steroide dirençli nefrotik sendromda önemli bir neden olan fokal segmental glomerülosklerozda tedavi yaklaşımları. *GMJ* 2004;46(2):183-8.
11. **Rees L, Greene SA, Adlard P, Jones J, Haycock GB, Rigden SPA et al.** Growth and endocrine function in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 1988;63:484-90. <https://doi.org/10.1136/adc.63.5.484>
12. **Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K.** Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology and Therapeutics* 2002;96(1):23-43. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00297-8](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00297-8)
13. **Gheissari A, Attarzadeh H, Sharif H, Pourhossein M, Merrikhi A.** Steroid dependent and independent ocular findings in Iranian children with nephrotic syndrome. *Int J Prev Med* 2011;2(4):264-8.
14. **Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, et al.** Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3): 550-7. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50116>
15. **Arslan Ş, Reyhan Çeliker R, Karabudak R.** Cumulative corticosteroid doses and osteoporosis in patients with multiple sclerosis. *Turk J Rheumatol* 2010;25:191-5. <https://doi.org/10.5152/tjr.2010.27>
16. **Brocklebank JT, Harcourt RB, Meadow SR.** Corticosteroid-induced cataracts in idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982;57:30.
17. **Ng JS, Wong W, Law RW, et al.** Ocular complications of pediatric patients with nephrotic syndrome. *Clin Exp Ophthalmol* 2001;29:239. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2001.00426.x>
18. **Chen S, Wu C, Tsai IJ, Tsau YK.** Treatment course of steroid-dependent nephrotic syndrome: Emphasized on treatment effect. *Nephrology* 2010;15:336-9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2009.01190.x>
19. **Azib S, Macher MA, Kwon T, Dechartres A, Alberti C, Chantal Loirat C, et al.** Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26:927-32. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1830-0>
20. **Hodson EM, Willis NS, Craig JC.** Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No: CD002290. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002290.pub3>
21. **Kari JA, Halawani M.** Treatment of steroid resistant nephrotic syndrome in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21:484-7.
22. **Hirano D, Nishizaki N, Kanai H, Hara S, Ohtomo Y, Umino D, et al.** Long-term outcome of children treated with the ISKDC regimen for the first episode of INS. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2010;52(8):1029-36.
23. **Kher KK.** Nephrotic syndrome. In: Clinical Pediatric Nephrology, Kher KK Eds. 2nd Edition, Oxon: Informa Healthcare, 2007:155-194.