

Çocuklarda Steroide Dirençli Nefrotik Sendromun Tanı ve Tedavisinde IPNA Klinik Uygulama Önerileri

IPNA: "International Pediatric Nephrology Association" (Uluslararası Çocuk Nefrolojisi Birliği)

Agnes Trautmann¹, Marina Vivarelli², Susan Samuel³, Debbie Gipson⁴, Aditi Sinha⁵, Franz Schaefer¹, Ng Kar Hui⁶, Olivia Boyer^{7,8}, Moin A Saleem⁹, Luciana Feltran¹⁰, Janina Müller-Deile¹¹, Jan Ulrich Becker¹², Francisco Cano¹³, Hong Xu¹⁴, Yam Ngo Lim¹⁵, William Smoyer¹⁶, Ifeoma Anochie¹⁷, Koichi Nakanishi¹⁸, Elisabeth Hodson¹⁹, Dieter Haffner^{20,21} on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Çevirmenler ("Translators"):

Ali Düzova, Bora Gülhan, Eda Didem Kurt-Şükür, Rezan Topaloğlu

Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

(Division of Pediatric Nephrology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey)

Çeviri tarihi (Date of translation): Aralık (December 2020)

Önemli uyarı:

***"Recommend", "suggest" sözcüklerinin çevirisi: Bilindiği üzere tıbbi yayınlarda bu iki sözcükten "recommend" daha güçlü belgelerle desteklenme, "suggest" ise daha düşük düzeyde desteklenme durumunda kullanılmaktadır. Bu nedenle, "recommend" sözcüğü, Türk Dil Kurumu Sözlüğünde anlam yönünden daha kuvvetli olması nedeni ile "tavsiye etmek" olarak çevrilmiştir, "suggest" sözcüğü ise "önermek" (teklif etmek manasında) olarak çevrilmiştir. Bununla birlikte parantez içinde İngilizce metinde geçen "recommend", "suggest" sözcükleri de yazılmıştır.

***Çevirmenlerin Açıklaması (ÇA), Çevirmenlerin Eklemesi (ÇE): İçeriği daha doğru aktarmak amacı ile bazı durumlarda parantez içinde ÇA veya ÇE ifadeleri ile açıklamalar veya eklemeler yapılmıştır.

¹ Division of Pediatric Nephrology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, Heidelberg, Germany.

² Division of Nephrology and Dialysis, Department of Pediatric Subspecialties, Bambino Gesù Pediatric Hospital and Research Center, Rome, Italy

³ Section of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, Alberta Children's Hospital, University of Calgary, Calgary, Canada

⁴ Division of Nephrology, University of Michigan, Michigan, US

⁵ Division of Nephrology, Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India.

⁶ Department of Paediatrics, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore

⁷ Laboratory of Hereditary Kidney Diseases, Imagine Institute, INSERM U1163, Paris Descartes University, Paris, France

⁸ Department of Pediatric Nephrology, Reference center for idiopathic nephrotic syndrome in children and adults,

Necker Hospital, APHP, 75015 Paris, France

⁹ Department of Pediatric Nephrology, University of Bristol, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, UK

¹⁰ Hospital Samaritano and HRim/UNIFESP, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

- ¹¹ Department of Nephrology, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany
- ¹² Institute of Pathology, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany
- ¹³ Department of Nephrology; Luis Calvo Mackenna Children's Hospital, University of Chile
- ¹⁴ Department of Nephrology; Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, China
- ¹⁵ Department of Pediatrics, Prince Court Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia
- ¹⁶ The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, Columbus, US
- ¹⁷ Department of Paediatrics, University of Port Harcourt Teaching Hospital, Port Harcourt, Rivers State, Nigeria.
- ¹⁸ Department of Child Health and Welfare (Pediatrics), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan
- ¹⁹ Cochrane Kidney and Transplant, Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead and the Sydney School of Public Health, University of Sydney, Sydney, Australia
- ²⁰ Department of Paediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Hannover Medical School Children's Hospital, Hannover
- ²¹ Center for Rare Diseases, Hannover Medical School Children's Hospital, Hannover, Germany.

İletişim: Dieter Haffner; e-posta: Haffner.Dieter@mh-hannover.de

Özet

İdiyopatik nefrotik sendrom 100.000 çocuk arasında yılda 1-3 çocuğu etkiler. Vakaların yaklaşık %85'inde glukokortikoid tedavisini takiben proteinüride tam remisyon sağlanır. Glukokortikoid tedavisi ile 4-6 hafta içinde remisyon sağlanamayan hastalarda "steroid dirençli nefrotik sendrom" (SDNS) vardır. SDNS hastalarının %10-30'unda podosit-ilişkili genlerde mutasyon saptanabilir; geri kalanlarda tanımlanmamış immün kökenli bir faktörün dolaşımında bulunduğu var sayılmaktadır. Etiyolojisinin heterojen olması, sık olarak remisyon durumunun korunamaması ve daha fazla immünsüpresif tedavi gereksinimi, son dönem böbrek yetmezliğini ve böbrek nakli sonrası rekürensi de kapsayan ciddi komplikasyonlar, SDNS tanı ve tedavisini çok zorlu kılmaktadır. IPNA'dan çocuk nefrolojisi uzmanları ve böbrek hastalıkları alanında genetikçiler ile bir böbrek hastalıkları patoloğu ve bir erişkin nefrolojisi uzmanından oluşan bir ekip ile çocuklarda SDNS'nin tanı ve yönetimi için kapsamlı klinik uygulama önerileri geliştirilmiştir. Bu ekip tarafından, klinik olarak ilgili 9 PICO ("Patient or Population covered": söz konusu hasta veya populasyon, Intervention: müdahale, Comparator: karşılaştırılan, Outcome: çıktı/sonuç) sorusu için sistematik bir literatür taraması yapılmış, öneriler geliştirilmiş; hasta temsilcileri ve bir diyetisyenin dış danışmanlar olarak rol aldığı bir uzlaş toplantısı ve çocuk nefrolojisi uzmanlarının oylama paneli ile bu öneriler derecelendirilmiştir. Araştırmalar için de öneriler verilmiştir.

Anahtar kelimeler: steroide dirençli nefrotik sendrom, çocuk, kronik böbrek hastalığı, genetik, sonuç (çıktı), pediyatrik, immünsüpresif tedavi

Giriş

Ciddi proteinüri, hipoalbuminemi ve/veya ödem varlığı ile karakterize olan idiyopatik nefrotik sendrom (NS) [1-2], 16 yaş altındaki çocuklarda insidansı 100.000'de 1-3'tür [3-5]. Standart dozlarda her gün, oral yolla alınan prednisolon/prednison (PDN) tedavisini takiben vakaların yaklaşık %85'inde proteinüride tam remisyona sağlanır [6]. Dört-altı haftalık tedaviden sonra remisyona girmeyenlerin steroide dirençli NS (SDNS) oldukları kabul edilir [7]. Bir hastanın steroide dirençli olarak kabul edilmesi için gereken PDN ile tedavi süresi tartışma konusudur; daha uzun tedavi süreleri (6-8 hafta), yanı sıra ek olarak intravenöz metilprednisolon (MPDN) bolus tedavilerin uygulanması tanımları da kullanılmıştır [6].

Ailevi olmayan SDNS vakalarının %10-30'unda podosin-ilişkili genlerde mutasyonlar saptanabilir; geri kalan vakalarda ise tanımlanmamış bir veya daha fazla dolaşan faktörün olduğu varsayılmaktadır [8-10]. SDNS'de görülen başlıca histopatolojik durumlar fokal ve segmental glomerüloskleroz (FSGS), minimal değişim hastalığı (MDH) ve difüz mesangial sklerozdur. Tedavide genellikle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri (RAASi) ve SDNS'nin genetik olmayan tiplerinde kalsinörin inhibitörleri kullanılır. Bu yaklaşımla tam veya kısmi (parsiyel) remisyona vakaların %50-70'inde sağlanır [6, 7].

Etiyolojisinin heterojen olması, immünsüpresif tedavi ile sıklıkla remisyona sağlanamaması ve ilaç toksisitesi, enfeksiyonlar, tromboz, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmesi ve böbrek nakli sonrası rekürens de kapsayan ciddi komplikasyonlar nedeniyle SDNS'nin yönetimi güçtür [11]. Halen, SDNS tanılı çocukların tanı ve yönetimi için, KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Glomerülonefrit Kılavuzunda buna odaklanan doküman dışında, kanıta-dayalı, sistematik bir şekilde geliştirilmiş öneriler bulunmamaktadır [6]. Bu nedenle, Uluslararası Çocuk Nefrolojisi Birliği (The International Pediatric Nephrology Association, IPNA) tarafından Aralık 2018'de, SDNS tanılı çocukların tanı ve yönetiminde klinik uygulama önerileri (KUÖ) geliştirmek üzere KUÖ çalışma grubu oluşturulmuştur. SDNS hastalarında anahtar çıktılar ile ilgili araştırma önerileri de yapılmıştır.

Metot

Kılavuz Projesine Genel Bakış

Bu projede "Uygulama Kılavuzlarında RIGHT Beyanı"na ["the RIGHT (Reporting Items for practice Guidelines in Healthcare) Statement for Practice Guidelines"] uyulmuştur [12]. *Bu amaçla (ÇE)*, üç grup oluşturulmuştur: ana grup, dış uzmanlar grubu ve oylama paneli. Ana grup, içinde çocuk nefrolojisi uzmanları, böbrek hastalıkları genetiği uzmanı, epimediyologlar, bir erişkin nefrolojisi uzmanı ve bir böbrek hastalıkları patolojisi uzmanı olan 18 IPNA üyesinden oluşturuldu. Ana grup üyelerinin bireysel uzmanlıkları ve sorumlulukları **Ek Tablo S1**'de (**Supplementary Table S1**) verilmiştir. Dış uzmanlar grubunda 3 hasta temsilcisi ve bir diyetisyen yer aldı. Hasta temsilcileri, ana grubun kendilerine ilettiği makaleyi temsil ettikleri yerel hasta ebeveynleri birlikleri içinde tartıştılar; temsilci önerileri makaleye dahil edildi. Oylama panelinde, IPNA'yı oluşturan Bölgesel Cemiyetler'in her birinin 3-5 çocuk nefrolojisi uzmanı ile temsil edildiği, çocuklarda SDNS yönetiminde uzman/deneyimli toplam 23 çocuk nefrolojisi uzmanı yer aldı. Oylama grubu üyelerine (panelist, ÇA) elektronik anket ile sorular soruldu ve 5'li ölçek (kesinlikle katılmıyorum, katılmıyorum, ne

katılmıyorum/ne katılıyorum, katılıyorum, kesinlikle katılmıyorum) (Delphi metodu) ile katılma düzeylerini belirtmeleri istendi. Uzlaşma düzeyi %70'e ulaşmayan konularda, önermeler ana grup tarafından tekrar değerlendirildi ve değiştirildi; ardından %70'den daha fazla uzlaşma sağlanana kadar oylama panelinde tekrar gözden geçirildi.

“PICO” sorularının geliştirilmesi

PICO (“Patient or Population covered”: ilgili hasta veya popülasyon, “Intervention”: müdahale, “Comparator”: karşılaştırılan, “Outcome”: çıktı/sonuç) soruları aşağıdaki gibi oluşturuldu [13]: “*Population*”: SDNS tanılı çocuklar (3 yaşından büyük, 18 yaşından küçük); “*Intervention and Comparators*”: tedavi olmama veya diğer tedavi veya placebo ile karşılaştırılan tedavi; “*Outcomes Addressed*”: *SDNS tanısı olan çocuklarda tanı, tedavi ve izlem için (remisyon sağlamada etkinlik ve ilaç yan etkileri dahil) öneriler ifade edildi.*

Literatür Taraması

PubMed veritabanı 15 Eylül 2019 tarihine kadar yayımlanmış çalışmalar için tarandı; insanlarda yapılmış ve İngilizce olmak şartı ile, çocuklarda SDNS tedavisi ile ilgili tüm randomize kontrollü deneme(RKD)leri kapsayan sistematik derlemeler (“*trial*”, “*deneme*” olarak çevrilmiştir, ÇA), RKDler, prospektif kontrol grubu olmayan denemeler, gözlemsel çalışmalar ve SDNS tanılı çocuklarda tanı ve tedavi kayıt sistemi çalışmaları dahil edildi. Mümkün olan durumlarda, güncel Cochrane sistematik derlemeleri içinde yer alan, çocukluk çağında steroid dirençli nefrotik sendromda müdahalelerle ilgili risk oranını kullanan RKDlerin meta-analizlerine atıfta bulunuldu [14]. Bu KUÖ için kullanılan yayınlar ile ilgili daha fazla ayrıntı ve bir özet **Ek Tablolar S2-S5’de (Supplementary Tables S2-S5)** sunulmuştur.

Derecelendirme Sistemi

Amerikan Pediatri Akademisi’nin derecelendirme sistemini kullandık (**Figür 1; [15]** [16,15]). Kanıt kalitesi: Yüksek (A), Orta (B), Düşük (C), Çok düşük (D), veya Uygulanamaz (X) olarak derecelendirildi. Uygulanamaz (X) derecelendirmesi, yarar veya zararın açıkça çok baskın olduğu ve validasyon çalışmalarının yapılamadığı nadir durumları kapsadı. Bu harf (‘X’) terapötik yaklaşımların kontra-endikasyonunu ve güvenlik ölçütlerini derecelendirmede kullanıldı. Önerinin gücü güçlü, orta, zayıf veya yapılamaz (“discretionary”, öneri yapılamadığı zaman) olarak derecelendirildi.

Kılavuz Hazırlama Sürecinin Kısıtlılıkları

SDNS nadir bir hastalıktır. Bunun sonucu olarak, RKDlerin boyutları (vaka sayısı) ve sayıları küçüktü ve metodolojik olarak zayıftı; bu nedenle önerilerin derecesi zayıf ile orta arasında idi. Bu IPNA girişiminin kısıtlı bütçesi nedeni ile hasta temsilcileri ve diyetisyenler sadece dış uzmanlar olarak dahil edildi.

Klinik Uygulama Önerileri

1.1. Tanımlar

- Bir hastayı SDNS olarak tanımlamadan ve/veya alternatif immünsüpresif tedavi başlamadan önce en az bir kez ya sabah ilk idrar örneğinde ya da 24-saatlik idrar örneğinde idrarda protein/kreatinin oranı (UPCR) ile proteinürinin tayin edilmesini tavsiye ederiz (“recommend”). Bu bazal değer in sonraki tedavi yanıtını değerlendirirken kullanılmasını öneririz (“suggest”) (kanıt derecesi A, öneri gücü güçlü).
- SDNS tanı ve yönetiminde Tablo 1’de listelenen tanımların kullanılmasını öneririz (“suggest”) (kanıt derecesi B, öneri gücü orta).
- Daha fazla glukokortikoid tedavisi ve RAASi başlanması için, standart dozda PDN tedavisinden sonraki 4-6 haftalık dönem olarak tanımlanan “teyit dönemi”nin değerlendirilmesini öneririz (“suggest”) (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf). Ayrıca, bu safhada genetik test ve/veya böbrek biyopsisi yapılmasını tavsiye ederiz (“recommend”) (kanıt derecesi B, öneri gücü orta).
- Hastalığı daha iyi anlamamıza ve tedavisini daha iyi yapmamıza yardımcı olmak amacı ile tüm SDNS hastalarının histolojik, klinik ve genetik verilerinin hasta kayıt sistemi ve genetik veri tabanlarına işlenmesini öneririz (“suggest”) (derecelendirilmemiş).

Kanıt ve Gerekçe:

Proteinürinin Belirlenmesi

Çocuklarda nefrotik sendromun konvansiyonel tanımı proteinüri düzeyinin >40 mg/m²/saat veya ≥ 1.000 mg/m²/gün veya UPCR düzeyinin ≥ 200 mg/m/mol (2 mg/mg) veya idrar daldırma çubuğu (“dipstick”) ile 3+ olması ve ilaveten hipoalbüminemi (<30 g/L, 3 g/dl) veya ödem olmasıdır [17]. İdrar daldırma çubukları tarama için veya evde proteinüri düzeyini izlemek için yararlıdır, ancak tedavi ile ilgili kararlar için en az bir kez proteinüri düzeyinin tayin edilmesi gerekir; yani 4 hafta veya daha uzun süre ile PDN tedavisinden sonra sabah idrarında veya 24-saatlik idrar örneğinde UPCR belirlenmesi. Ortostatik proteinürinin etkisini azaltmak için rastgele anlık (“spot”) idrar örnekleri yerine sabah ilk idrar örnekleri tercih edilir [18,19]. Anlık idrarda UPCR ile 24-saatlik idrarda protein düzeyleri arasındaki lineer ilişki nedeni ile UPCR tayini tavsiye olunur (“recommended”). Herhangi bir UPCR ölçümü ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg) ise SDNS tedavisi başlanmalıdır. İdrar daldırma çubukları ile yapılan ölçümlerin semikantitatif karşılığı **Ek Tablo S6**’da (**Supplementary Table S6**) gösterilmiştir.

SDNS'nin Tanımı

İdiyopatik NS tanısı olan çocuklarda başlangıç tedavisi olarak genellikle 60 mg/m²/gün veya 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) dozunda oral PDN 4-6 hafta verilir; takiben 40 mg/m² veya 1.5 mg/kg dozda 4-6 hafta daha gün aşırı (QOD) devam edilir. Tam dozda 4 haftalık oral PDN tedavisinden sonra çocukta tam remisyona (UPCR ≤ 20 mg/mmol (0.2 mg/mg) veya üç veya daha fazla ardışık idrar örneğinde idrar daldırma çubuğu ile negatif veya eser protein olması) sağlanabilir; bu durum steroide duyarlı NS tanısını teyit eder. Eğer kısmi remisyona olduğu gözlemlenirse, çocukların küçük bir yüzdesinde 2 haftalık ek tedavi verildiğinde tam remisyona sağlanabileceği gerçekliği ile, “teyit dönemi” başlar. Bu dönemde tek başına veya 3 bolus MPDN (500 mg/m² veya 15 mg/kg) tedavisi ile

birlikte günlük oral PDN tedavisine ve RAASi tedavisine yanıt belirlenir (**Fig. 2**). Eğer 6 hafta içinde tam remisyona sağlanırsa hasta “geç yanıt veren” steroide duyarlı NS olarak tanımlanır ve öyle tedavi edilir. Eğer 6. haftada remisyona sağlanamazsa SDNS tanısı teyit edilir (**Fig. 2**). En kısa zamanda, ideal olarak 2 haftalık teyit döneminde, renal biyopsi yapılmasını ve (imkan varsa) genetik test sonuçlarının elde edilmesini tavsiye ederiz (“recommend”). Eğer teyit döneminin sonunda genetik sonuçlar elde edilememişse kalsinörin inhibitörü ile tedaviye başlanmasını ve genetik test sonuçları elde olunca yeniden değerlendirme yapılmasını öneririz (“suggest”). Genetik ve/veya histopatolojik değerlendirmenin bulunmadığı kaynakları kısıtlı ülkelerde kalsinörin inhibitörü ile tedaviye hemen başlanabilir. Eğer kalsinörin inhibitörü bulunmuyorsa intravenöz veya oral siklofosfamid (CPH) başlanabilir (“vide infra”, ÇA: aşağıda açıklanmıştır). Bu tanımların kanıt ve gerekçeleri için ayrıntılar **Supplementary Material** olarak sunulmuştur.

Kalsinörin İnhibitörlerine Dirençli Nefrotik Sendromun Tanımı

Genetik bir nedeni olmadan SDNS olarak tanımlanmış çocukların önemli bir kısmı değişen süreler içinde (haftalar ile aylar arasında) kalsinörin inhibitörlerine yanıt verir. Başlangıçta SDNS olan ve kalsinörin inhibitörlerine yanıt verenler relaps olmadan veya seyrek olarak relaps olup remisyonda kalırlar, ya da sekonder olarak steroide duyarlı NS geliştirebilirler. Bir çocukta, en az 6 ay süreyle, yeterli doz ve kan düzeyinde uygulanan kalsinörin inhibitörü tedavisinden sonra en azından kısmi remisyona sağlanamaması kalsinörin inhibitörlerine direnç olarak tanımlanır.

Çoklu-ilaca Dirençli Nefrotik Sendromun Tanımı

Kalsinörin inhibitörlerine dirençli çocuklar steroidden-koruyucu (“steroid-sparing”) diğer ilaçlarla tedavi edilebilirler (bakınız 2.2, **Fig. 2** ve **Ek Tablo S2**). Etki mekanizması farklı iki steroidden-koruyucu ilaç (kalsinörin inhibitörleri dahil) ile standart dozlarda 12 aylık tedaviden sonra tam remisyona sağlamayan SDNS hastaları “çoklu-ilaca dirençli” olarak tanımlanırlar.

1.2. SDNS tanılı çocuk hastada başlangıçta yapılacak tanısal çalışmalar

- Renal ve ekstrarenal bulguların ve akrabalığın sorgulandığı dikkatli bir aile öyküsü alınmasını tavsiye ederiz (“recommend”). Aile bireylerinde böbrek hastalıkları varsa başlangıç yaşı, ilaçlara yanıt dahil klinik seyir, böbrek fonksiyonları, böbrek biyopsisi ve genetik testlerin sonuçları mümkün olduğunca öğrenilmelidir (kanıt derecesi A, öneri düzeyi güçlü).
- Hastada iskelet, nörolojik sistem, göz, kulak ve ürogenital sistem anormallikleri gibi ekstrarenal bulguların ve nefrotik sendromun ikincil nedenlerinin de (başta enfeksiyöz) titizlikle arandığı dikkatli bir fizik muayene yapılmasını tavsiye ederiz (“recommend”) (**Tablo 2**) (kanıt derecesi A, güçlü öneri).
- SDNS'nin immünolojik veya enfeksiyöz nedenlerinin araştırılması ve proteinüri derecesi, tahmini GFH ve böbrek histolojisinin değerlendirilmesi için Tablo 2'de listelenen kan, serum ve idrar testlerinin yapılmasını öneririz (“suggest”) (kanıt derecesi B, orta düzeyde öneri).
- SDNS hastalarının kardeşlerine, genetik test yapılmadan da önce, idrar analizi yapılmasını öneririz (“suggest”) (kanıt derecesi C, öneri gücü orta).

Kanıt ve Gerekçe:

SDNS'nin genetik formlarının (Tablo 3'de listelenmiştir) erken tanısı, bu hastaların uzun süreli immünsüpresif tedaviden yarar görmelerinin beklenmemesi ve immünsüpresif tedavinin olası zararları nedeni ile önemlidir. Ailevi formları tanımak için ayrıntılı aile öyküsü ve genetik durumlara ait ekstrarenal özellikleri (Ek Tablo S7'de verilmiştir, **Supplementary Table S7**) belirlemek için dikkatli bir fizik muayene çok önemlidir. Bazı durumlarda, SDNS başta sitomegalovirüs (CMV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV, "human immunodeficiency virus"), hepatit B, sıtma, parvovirus B19 ve sifiliz olmak üzere enfeksiyöz nedenlere ikincil olabilir. SDNS'nin diğer nedenleri orak hücreli anemi, lenfoma, membranöz nefropati, membranoproliferatif glomerülonefrit, C3 glomerülopatisi, IgA nefropatisi, sistemik lupus eritematosus, Alport sendromu/kolajen IV glomerülopatisi, amiloidoz ve trombotik mikroanjyopati (TMA) olabilir. Özellikle düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFH) ile başvuran hastalarda bahsedilen durumlara yönelik inceleme yapılmalıdır; bu incelemeler arasında böbrek biyopsisi, genetik test yapılması ve/veya kompleman C3, C4, antinükleer antikolar, antistreptokokkal antikolar ve ANCA düzeylerine bakılması bulunabilir. Hastalığın daha sonraki seyirinde, düşük eGFH hastalığının ilerleyişi, akut böbrek hasarı (ABH) veya ilaç toksisitesi için bir işaret olabilir. Doppler değerlendirmesi ile birlikte böbrek ultrasonu, proteinüri nedeni olabilen böbrek ve idrar yolunun konjenital anormalliklerinin ve vasküler trombozun araştırılmasında kullanılabilir. Otozomal çekinik (resesif) SDNS'de hastalığın kardeşlerde görülme riskinin %25 olması nedeni ile kardeşler için idrar incelemesi önerilebilir.

1.3. Genetik Testlerin Yapılması ve Böbrek Biyopsisi için Endikasyonlar

- Olanak varsa, primer SDNS tanısı konulan tüm çocuklarda genetik test yapılmasını tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt derecesi B, öneri gücü orta).
- Genetik test yapılırken ailevi vakalara (ailede proteinüri/hematüri veya nedeni bilinmeyen KBH), ekstrarenal özellikleri olan vakalara ve böbrek nakli için hazırlanan vakalara öncelik verilmesini öneririz ("suggest") (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).
- Enfeksiyon veya malignite ilişkili sekonder hastalık veya potansiyel olarak ailevi ve/veya sendromik vakalar veya genetik nedenli SDNS dışında; SDNS tanısı konulan tüm çocuklarda böbrek biyopsisi yapılmasını tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt derecesi A, öneri gücü güçlü).
- Eğer sonuçlar kısa zamanda (birkaç hafta içinde) elde olunacaksa, özellikle öncelikli vakalarda (yukarıya bakınız) böbrek biyopsisinden önce genetik test yapılmasını öneririz ("suggest") (kanıt derecesi D, öneri gücü zayıf).
- Başlangıçta steroide duyarlı olup daha sonraki seyirde steroide direnç geliştiren (steroide sekonder direnç) hastalarda genetik test yapılmasını tavsiye etmiyoruz ("do not recommend") (kanıt derecesi C, öneri gücü orta).

Kanıt ve Gerekçe:

Genetik Testlerin Yapılması

SDNS hastalarında genetik test yapılması i) hastalara ve ailelere kesin tanı (şüphe bırakmayan)

konulmasını (bu bilginin verilmesini) sağlayabilir, ii) tedaviye yanıt veren (tedaviye uygun) bir SDNS formunu (örneğin koenzim Q10) ortaya çıkarabilir, iii) böbrek biyopsisi gereksinimini ortadan kaldırabilir ve immünsüpresif tedavinin erken sonlandırılmasını sağlayabilir, iv) nakil sonrası rekürens dahil doğru ve kapsamlı bir genetik danışmanlık verilmesini sağlayabilir [23, 24] ve v) ekstrarenal bulguların uygun tanı ve yönetimini mümkün kılabilir [25,26]. Tüm ekzom dizileme (“whole exome sequencing, WES”) teknolojisi ile çocukların %10-30’unda monogenik hastalık tanısı konulmaktadır [8]. *NPHS2*, *WT1* ve *NPHS1* genlerindeki mutasyonlar, Avrupalı hastalarda SDNS’nin en sık genetik nedenleridir; genetik nedenli vakaların sırası ile %42, %16 ve %13’ünü oluştururlar [26]. *NPHS2* genindeki mutasyonlar beyaz ırkta görülen sporadik vakaların ~%20-30’unun nedenidir [23]. Hastalığa neden olan bir mutasyonun tanımlanma olasılığı hastalığın başlangıç yaşı ile ters ilişkilidir; pozitif aile öyküsü ve ekstrarenal bulguların olması durumunda bu olasılık artar [27]; bir popülasyonda hastalıktan sıklıkla sorumlu olan genler diğer bir popülasyonda sık olmayabilirler [28-30]. Monogenik formdaki SDNS hastalarında immünsüpresif tedavi sonlandırılmalıdır; çünkü bu tedavinin yararsız olduğunu destekleyen kanıt vardır [31].

Böbrek Biyopsisi

Böbrek biyopsisi yukarıda listelenen diğer ayırıcı tanıların (örn. membranöz nefrit) dışlanmasını ve primer podozidopati (MDH, FSGS veya DMS) tanısının teyit edilmesini sağlar. Dahası, prognostik belirteçler olarak tübüler atrofi, interstisyel fibroz ve glomerülosklerozun saptanmasını ve derecelendirilmesini sağlar [32,33]. Bu nedenle, bir çocukta SDNS tanısı konulduğunda, immünsüpresif tedaviye yanıt vermeyen monogenik formda bir SDNS tanısı olmadıkça, **Supplementary Material**’de açıklanan güncel standartlara göre kalsinörin inhibitörü ile tedaviye başlamadan önce altta yatan patolojiyi belirlemek için böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Bu (yaklaşım, ÇE), özellikle genetik testlere ulaşımın sınırlı olduğu durumlarda uygundur.

1.4. Genetik Testlerin Yapılması ve Genetik Danışmanlık

- Klinik fenotip, spesifik bir durumu düşündürmediği sürece – ki bu durumda tek gen analizi yapılması önerilir- kapsamlı gen paneli analizi (yani bilinen tüm SDNS genlerini kapsayan yeni nesil dizileme paneli; günümüzde maliyet-yarar oranı en iyi genetik test yapma yaklaşımıdır) (genler Tablo 3’te listelenmiştir) yapılmasını tavsiye ederiz (“recommend”) (kanıt derecesi B, öneri gücü orta).
- Saptanan genetik varyantların patojenitesinin “The American College of Medical Genetics” Kılavuzuna göre belirlenmesini öneririz (“suggest”) [34]. Seçilmiş vakalarda aile ayrışma/segregasyon (“segregation”) analizi yapılabilir (kanıt derecesi B, öneri gücü orta).
- Öngörülen ve öngörülmeyen genetik bulguları yorumlamalarına yardımcı olmak için hastalara ve ailelerine genetik danışmanlık verilmesini tavsiye ederiz (“recommend”) (kanıt derecesi B, öneri gücü).

Kanıt ve Gerekçe:

Genetik testlerin güncel standartlara göre yapılmasını öneriyoruz [24,35]. Bu (standartlar) Sanger dizilemesi ile varyantın patojenik veya olası-patojenik olarak teyit edilmesini de kapsar. Bilinen gen panelleri içinde neden olan mutasyonlar saptanamadığında, özellikle genetik neden şüphesi yüksek

ise, tüm ekzom dizileme veya tüm genom dizileme düşünülebilir. Klinik önemi bilinmeyen varyantların yorumlanması özen/dikkat ve uzmanlık gerektirir [36]. Hastalar ve aileleri, genetik danışmanlık verilmeden genetik bulguların ne ifade ettiğini anlamayabilir [37].

1.5. Enfeksiyonlar için Tarama

- Eğer klinik şüphe varsa veya endemik bir bölgede yaşıyor ya da endemik bir bölgeden geliniyorsa, ülkelerin kendilerine özgü kılavuzlarına göre (yani: göğüs radyografisi, tuberkülün testi, quantiferon testi), subklinik tüberküloz yönünden değerlendirme yapılmasını tavsiye ederiz (“recommend”) (kanıt derecesi C, öneri gücü orta).
- Bu hastalıkların bazı ülkelerde endemik olması neden ile hepatit B, C, sifiliz ve HIV için test yapılmasını: i) sekonder NS nedeni olarak dışlamak için, ii) immünsüpresif tedavi vermeden önce (özellikle rituksimab) öneririz (“suggest”) (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).

Kanıt ve Gerekçe:

Ülkeye özgü hastalık yaygınlığını ve bireysel risk durumunu dikkate alarak, SDNS'nin sekonder nedeni olan enfeksiyonların araştırılması tamamlanmalıdır.

2. Tedavi

2.1. SDNS tanılı Çocuklarda İmmünsüpresif Olmayan Başlangıç Tedavisi

- SDNS tanısı konulduktan sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEi) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ile RAASi başlanmasını tavsiye ederiz (“recommend”) (**Fig. 2**) (kanıt derecesi B, öneri gücü orta).
- RAASi tedavisi başladıktan sonra sabah ilk idrar örneğinde bakılan proteinüri düzeyindeki değişikliğin tayin edilmesini öneririz (“suggest”) (kanıt derecesi D, öneri gücü zayıf).
- (Bu tedavilerde) **Table S8**'de belirtilen, onaylanmış en üst dozların - tolere edilen- hedeflenmesini öneririz (“suggest”) (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).
- ADEi ve ARBler evre 4 KBH'de dikkatli kullanılmalı; intravasküler volüm daralması (azalması, “depletion”), akut böbrek hasarı (ABH), hiperkalemi veya sık kusma/ishal varlığında başlanmamalı veya kullanımına son verilmelidir (kanıt derecesi X, öneri gücü güçlü).
- Metabolizması böbrek-dışı olan RAASi (yani, ramipril veya ARBler) kullanılmasını öneririz (“suggest”); çünkü bunlar böbrek yetmezliğinde (vücutta, ÇE) birikmezler (kanıt derecesi D, öneri gücü zayıf).
- Adolesan kızlarda, RAASi'nin teratojenik etkilerinden korunmak için hamileliğin önlenmesi gereklidir (kanıt derecesi X, öneri gücü orta).

Kanıt ve Gerekçe:

KBH olan hastalarda ADEi veya ARBler ile RAAS blokajı intraglomerüler basıncı düşürür, KBH ilerleyişini yavaşlatır ve proteinüriyi azaltır [38-42]. Tolere edildiği ölçüde onaylanmış en üst dozda tedavinin uygulanmasını tavsiye ederiz (“recommend”); çünkü ADEi'nin doza-bağımlı antiproteinürik etkisi ile ~%30'luk bir azalma beklenmektedir [39]. SDNS'li çocuklarda, PDN dışında başka bir ilaç

almadan ADEi veya ARBler ile tedavi sonrası tam remisyon rapor edilmiştir [43]. Bu nedenle, SDNS tanısı teyit edilmiş veya şüphe edilen çocuklarda, “teyit dönemi” olarak adlandırılan, PDN tedavisine başladıktan sonraki 4. haftayı takip edecek kadar erken dönemde bu tedavi başlanabilir. Ancak, ADEi/ARBler ABH -özellikle ilerlemiş KBH olan hastalarda- veya intravasküler volüm daralması riskini artırabilir [44,45]. ABH ve ölümü de kapsayan advers olay riskini artırdığı için ADEi ve ARBler'in birlikte kullanılmasından kaçınılması önerilir [46]. Metabolizması böbrek dışında olan ilaçlar tercih edilmelidir; çünkü bunlar KBH'da birikmezler (**Tablo S8**) [44]. RAAS blokajına bağlı fetal bozukluğu (“fetopathy”) önlemek için adolesan kızlarda hamileliğin önlenmesi önemlidir [47].

2.2. SDNS tanılı Çocuklarda İmmünsüpresif Başlangıç Tedavisi

- SDNS tanılı çocuklarda kullanılacak ilk immünsüpresif tedavinin kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus) olmasını ve tanı teyit edildikten sonra başlanmasını tavsiye ederiz (“recommend”) (**Fig. 2**) (kanıt derecesi B, öneri gücü orta).
- SDNS tanısı konulduktan sonra PDN dozunun kademeli olarak azaltılmasını ve 6 ayda sonlandırılmasını öneririz (“suggest”) (kanıt derecesi D, öneri gücü zayıf).
- eGFH <30 ml/min/1.73m², ABH ve/veya kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda kalsinörin inhibitörü tedavisinin verilmemesini veya ertelenmesini tavsiye ederiz (“recommend”) (kanıt derecesi X, öneri gücü güçlü).
- SDNS'nin monogenik formu için kanıtı bulunan hastalarda kalsinörin inhibitörü tedavisinin verilmemesini ve PDN tedavisinin sonlandırılmasını tavsiye ederiz (“recommend”) (kanıt derecesi B, öneri gücü orta).
- Kalsinörin inhibitörü bulunmuyor veya (mali olarak) karşılanamıyorsa, yüksek dozda steroidler ile birlikte veya tek başına siklofosfamid (CPH) [intravenöz veya po] kullanılmasını öneririz (“suggest”) (kanıt derecesi D, öneri gücü zayıf).
- Hastaların ve ailelerin Tablo 4'te sunulan, immünsüpresif ilaçların potansiyel yan etkilerinin farkında olmasının sağlanmasını tavsiye ederiz (“recommend”) (kanıt derecesi X, öneri gücü güçlü).

Kanıt ve Gerekçe:

Kalsinörin İnhibitörleri

SDNS tanılı çocuklarda birinci tedavi olarak kalsinörin inhibitörü kullanımı 8 RKD'de değerlendirilmiştir; siklosporinin etkinliği plasebo [48], tedavi almama [49,50], intravenöz MPDN [51], MMF ve deksametazon [52] veya takrolimus (TAC) [53,54] ile; CsA veya TAC etkinliği intravenöz CPH [55,56] ile tam veya kısmi (parsiyel) remisyon sayısı üzerinden karşılaştırılmıştır (Ek Tablo S2,

Supplementary Table S2). Histopatolojiden bağımsız olarak; CsA'nın placebo, tedavi almama veya intravenöz MPDN tedavilerden üstün olduğu (~%75 vs. %22) gösterilmiştir (risk oranı 3,50 [%95 güven aralığı 1,04-9,57]) [14]. Çıktılar yönünden TAC ve CsA arasında fark yoktu (risk oranı 1.05 [%95 güven aralığı 0,87-1,25]) [53,54,14]. CsA veya TAC, intravenöz CPH'den daha etkindi (%78 vs. %40; risk oranı 1,98 [%95 güven aralığı 1,25-3,13]) [56,55]. CsA, deksametazon ile birlikte verilen MMF ile karşılaştırıldığında benzer düzeyde etkili idi (%46 vs. %33; risk oranı 1,38 [%95 güven aralığı 0,9-2,10] [52]. Remisyonun idamesinde TAC, MMF'den daha etkili idi (%90 vs. %45; risk oranı 2,01 [%95 güven

aralığı 1,32-3,07) [57]. CsA, plasebo, tedavi almama veya MPDN ile karşılaştırıldığında SDBY geliştiren hastaların sayısı yönünden fark yoktu; ancak olay sayıları çok azdı [48,58,51]. Kalsinörin inhibitörleri ile intravenöz CPH karşılaştırıldığında, CPH ile ciddi advers olaylarda artış vardı, ama kalıcı nefrotoksisite ve ölüm yönünden fark yoktu [55]. CsA, MMF + deksametazon, TAC tedavileri SDBY, eGFH düzeyinde %50'lik azalma yönünden karşılaştırıldığında fark bulunmadı [55,57,53,52]. Düşük eGFH, ABH ve/veya kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda nefrotoksik etkileri nedeni ile kalsinörin inhibitörlerinden kaçınılması önerilir. Ancak, KBH olan ve hastalık kontrolü için başka seçeneği olmayan hastalarda kalsinörin inhibitörleri proteinüriyi ve uzun süreli böbrek sağ kalımını olumlu yönde etkiler [59].

Kalsinörin inhibitörleri ile altıncı aya kadar en azından kısmi remisyon gözlenmeyen SDNS hastaları kalsinörin inhibitörlerine dirençli; kalsinörin inhibitörüne ek olarak etki mekanizması farklı olan başka bir ilaca da kümülatif olarak 12 aya kadar yanıt vermeyen SDNS hastaları çoklu-ilaca dirençli olarak kabul edilir (vide supra, yukarıdaki bölüme bakınız). Eğer bir hastada immünsüpresif tedaviye yanıt vermeyen monogenik bir SDNS tanımlanmışsa ve hastada daha önce kullanılan immünsüpresyona yanıt gözlenmemişse immünsüpresyon sonlandırılmalıdır. Bu kategoride olan hastalarda immünsüpresif tedavinin kesilmesini; ancak, KBH'nın ileri evlerine ulaşmıyca ve RAASİ tolere edilemeye kadar RAASi tedavisine devam edilmesini öneririz ("suggest") **(Figv.2)**.

Alkileyici İlaçlar ve Kaynakların Az Olduğu Durumlar

PDN/placebo ile karşılaştırıldığında, CPH tam remisyon yönünden farklılık yaratmamıştır (risk oranı 1,06; %95 güven aralığı 0,61-1,87) [60,61]. Genel olarak, CPH alan çocuklarda %36, PDN alanlarda %35 tam remisyon sağlanmıştır [60]. İntravenöz veya oral CPH alan hastalarda benzer remisyon hızları rapor edilmiştir (her ikisinde ~%50) [62-64] [14]. Bazı gözlemsel çalışmalarda bildirilen CPH tedavisine yanıt, bu çalışmalarda steroide duyarlı nefrotik sendrom ve SDNS'nin bir ölçüde birlikte bulunduğuna işaret edebilir [65,66]. 2000-2010 yıllarından önce genetik test yapmanın yaygın olmaması nedeni ile, eski çalışmalarda monogenik nedenlere bağlı nefrotik sendromlu çocuklar dahil edilmiş ve bu CPH ile düşük yanıtlara neden olmuş olabilir. Kaynakların sınırlı olduğu durumlarda remisyon sağlamak için CPH denenebilir; ancak başarı sağlanamazsa kesilmelidir. Klorambusil hiç bir RKD'de değerlendirilmediği için kullanımı için bir öneri yapmıyoruz.

2.3. Kalsinörin İnhibitörü (KNİ) Uygulaması, Düzey İzlemi ve Eş Zamanlı Müdahaleler

- CsA başlangıç dozunu, günde iki kez ağızdan, 3-5 mg/kg/gün olarak öneririz ("suggest") (maksimum başlangıç dozu 250 mg/gün) (kanıt derecesi B, öneri gücü zayıf).
- CsA dozunun en azından günlük aralarla titre edilmesini ve ardışık kütle spektrometresine karşı validasyonu yapılmış metotlarla tam kan çukur ("trough") düzeylerinin 80-120 ng/ml arasında tutulmasını öneririz ("suggest") (kanıt derecesi B, öneri gücü zayıf).
- TAC başlangıç dozunu, günde iki kez ağızdan, 0.1-0.2 mg/kg/gün olarak öneririz ("suggest") (maksimum başlangıç dozu 5 mg/gün) (kanıt derecesi B, öneri gücü zayıf).
- TAK dozunun titre edilerek çukur düzeylerinin 4-8 ng/ml arasında tutulmasını öneririz ("suggest"). Ayrıca, en az 3 günlük titrasyon aralıkları öneririz ("suggest") (kanıt derecesi B, öneri gücü zayıf)
- Hedef seviyelere ulaşılincaya kadar en az haftada bir CsA/TAK çukur düzeylerinin izlenmesini ve

daha sonra her 1-3 ayda bir çukur düzeyleriyle birlikte bir güvenlik parametresi olarak serum kreatinin takibi yapılmasını öneririz ("suggest") (kanıt derecesi D, öneri gücü zayıf) (Tablo 2).

- Eğer eGFH 30 ml/dk./1,73 m²'nin altına inerse KNİ dozunun azaltılmasını veya ilacın kesilmesini tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt derecesi X, öneri gücü).

Kanıt ve Gerekçe:

CsA aldıktan 2 saat sonra ilaç düzeyini (C2) ölçmek terapötik düzey değerlendirmesi için en doğru zaman olsa da [67], SDNS hastalarında C2 hedef düzeyleri rutin kullanım için pratik değildir ve yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bunun yerine, ardışık ("tandem") kütle spektrometresi ile tam kan çukur düzeylerine bakılması önerilir. Bu tetkikler daha önce kullanılan immünolojik tetkiklere göre daha düşük okuma değerleri verir. RKDlerde bildirilen CsA seviyeleri büyük değişkenlik gösterir [48, 49, 52, 53, 56, 58]. Daha yeni çalışmalarda daha düşük CsA düzeyleri (çukurlar 80-150 ng/ml) kullanılmaktadır ve başlangıç dozu 5-6 mg/kg/gün'dür [53-55, 57]. Düşük CsA çukur düzeyleri bile NS olan çocuklarda uzun dönemde nefrotoksisite ile ilişkili olabileceğinden, daha yüksek düzeylerin daha etkili olabilmesine karşın 80-120 ng/ml'lik CsA çukur düzeyini hedeflemeyi öneriyoruz ("suggest"); ama bir güvenlik parametresi olarak serum kreatinin düzeyi ile birlikte değerlendirilmelidir. Yüksek CsA dozlarının (C2 düzeyleri >600 ng/ml) özellikle ADEi/ARB ile birlikte verildiğinde steroide bağımlı NS'li çocuklarda CsA nefrotoksisite riskini arttırdığı gösterilmiştir. İlaç düzeyleri sabit duruma gelene kadar haftalık ve daha sonra her 1-3 ayda bir izlenmelidir.

2.4. KNİ Tedavisinin Süresi

- KNİ tedavisine yanıtın olup olmadığına karar vermek için en az 6 aylık bir tedavi süresi öneririz ("suggest") (kanıt derecesi B, öneri gücü zayıf).
- Altıncı ayda kısmi remisyon sağlanmazsa KNİ'lerin kesilmesini tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt derecesi B, öneri gücü orta).
- Tam remisyon sağlanırsa, KNİ dozu remisyonu koruyacak en düşük doza azaltılmalıdır. Ayrıca bu hastalarda nefrotoksisite riskini azaltmak için 12-24 ay sonra KNİ tedavisinin kesilmesini de öneririz ("suggest") (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf). Bu hastalarda, nefrotoksisite riskini en aza indirmek ve remisyonu korumak için MMF tedavisine geçiş düşünülebilir (aşağıya bakınız).
- KNİ kesildikten sonra nüksler meydana gelirse, 4 haftalık yüksek doz oral PDN ile birlikte hastalara yeniden KNİ başlanmasını öneririz ("suggest"). Alternatif olarak MMF düşünülebilir (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).
- Eğer kısmi remisyon sağlanırsa, KNİ tedavisine aynı dozda en az 12 ay devam edilmesini öneririz ("suggest") (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).

Kanıt ve Gerekçe:

Uzun süreli immünsüpresyona bağlı nefrotoksisite riski ve yan etkiler nedeniyle (bkz. Tablo 4), en azından kısmi remisyon sağlanmazsa 6 aydan sonra KNİ'ler kesilmelidir. Eğer tam remisyon sağlanırsa, 12-24 aydan sonra KNİ'lerin kesilmesini düşünmenizi tavsiye ederiz ("recommend"). Nüks tedavisi için Bölüm 7.2'ye bakınız.

2.5. Mikofenolat mofetil

- SDNS tanısı ile birlikte GFH düzeyi $<30\text{ml/dk}/1.73\text{m}^2$ olan bir çocukta immünsüpresyon düşünülürse, nefrotoksisite riski nedeniyle KNİ yerine MMF kullanılmasını öneririz ("suggest") (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).
- SDNS'li çocuklarda, KNİ sonrası steroide duyarlı nüks gelişirse remisyonu sürdürmek için MMF kullanımını göz önünde bulundurmanızı öneririz ("suggest") (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).
- En az 12 ay boyunca KNİ tedavisi ile tam remisyonda olan SDNS hastalarında, KNİ'lere devam edilmesi yerine alternatif immünsupresif tedavi olarak MMF'ye geçişi düşünmenizi öneririz ("suggest") (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).

Kanıt ve Gerekçe:

SDNS tanısı olan ve eGFH düzeyi $<30\text{ ml/dk}/1.73\text{m}^2$ olan bir çocukta immünsüpresyon başlanması düşünülürse, KNİ nefrotoksisitesinden kaçınmak için MMF kullanılabilir. CsA, deksametazon-MMF kombinasyonuna göre remisyon elde etmede üstün değildir (%45'e karşılık %33) [52]. SDNS'li bir çocukta KNİ tedavisi ile remisyon sağlandıktan sonra steroide duyarlı nüks olursa, bu durumda nükseden steroide duyarlı NS'de [22, 69, 70] MMF'yi değerlendiren RKDlere dayalı olarak, MMF, remisyonu devam ettirmek için kullanılabilir.

KNİ içermeyen immünsupresif protokole geçmenin amacı uzun süreli KNİ toksisitesinden kaçınmaktır. SDNS'li çocuklarda düzenli ilaç düzeyi izlemi ile ortalama 1,7 yıllık KNİ tedavisinin ardından KNİ'den MMF'ye dönüşüm protokolü başarıyla uygulanmıştır [71]. Ancak, TAK'tan MMF'ye geçişi araştıran bir RKD'de, MMF'nin, TAK ile remisyona giren hastalarda remisyon sağlamak için daha başarısız olduğu gösterilmiştir [57]. Steroide duyarlı NS hastalarından elde edilen sonuçlara dayanarak, SDNS hastalarında da mikofenolik aside maruz kalma düzeyini (AUC) $>50\text{ }\mu\text{g}\times\text{saat/ml}$ 'yi hedefleyecek şekilde $1.200\text{ mg/m}^2/\text{gün}$ dozunda MMF başlanmasını ve terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılmasını öneririz ("suggest") [22].

2.6. Böbrek Biyopsisinin Tekrarı

- Takip sırasında eGFH'de açıklanamayan bir düşüş veya proteinüride artış varsa, KNİ nefrotoksisitesini değerlendirmek için böbrek biyopsisinin tekrar edilmesinin düşünülmesini öneririz ("suggest") (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).
- Uzamış KNİ maruziyeti (>2 yıl) olan veya ikinci kez KNİ tedavisine başlanmış olan hastalarda renal biyopsinin düşünülmesini öneririz ("suggest") (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).

Kanıt ve Gerekçe:

Özellikle uzun süreli KNİ tedavisi alanlarda açıklanamayan bir eGFH azalması veya proteinüride bir artış hastalığın ilerlemesi veya ilaç toksisitesi nedeniyle olabilir. Işık mikroskopunda arteriyoller hiyalinizasyon ve düz kas vakuolizasyonu, iskemik glomerüler çökme ("collapse"), jukstaglomerüler aparat hiperplazisi, (çizgili, "striped") interstisyel fibrozis, tübüler atrofi; transmasyon elektron mikroskopunda ("transmission electron microscopy") incelemesinde mitokondriyal hasar ilaç toksisitesini destekler [72].

2.7 Glukokortikoidlerle Eş Zamanlı Müdahale

- KNİ ve RAASi ile birlikte uzun süreli (>6 ay) rutin PDN tedavisi tavsiye etmiyoruz (“do not recommend”) (kanıt derecesi C, öneri gücü orta).
- KNİ başladıktan sonra PDN doz azaltmasını aşağıdaki şekilde öneriyoruz: 4 hafta boyunca 40 mg/m² QOD, 4 hafta boyunca 30 mg/m² QOD, 4 hafta boyunca 20 mg/m² QOD, 8 hafta boyunca 10 mg/m² QOD ve sonra kesilmesi (kanıt derecesi D, öneri gücü zayıf).

Kanıt ve Gerekçe:

Prednizon çeşitli RKDlerde ortak tedavi aracı olarak kullanılmıştır [52, 53, 55, 56]. (Bu çalışmalarda, ÇE) PDN'nin dozu ve süresi 6 ay boyunca 1 mg/kg/gün'den, 6 ay boyunca 0.3 mg/kg/gün'e kadar değişmekteydi. SDNS hastalarında oral PDN ile uzun süreli tedavinin faydalı olduğuna dair bir kanıt yoktur ancak steroid toksisitesi nedeniyle yukarıda önerilen rejimi kullanarak PDN'nin kademeli olarak azaltılmasını öneririz [73, 74]. Özellikle glukokortikoid toksisitesi bulguları ile başvuran hastalarda PDN daha hızlı kesilebilir. Ancak bu durum KNİ ile tam remisyona giren ve daha sonra steroide duyarlı NS hastası gibi davranan bir kısım hasta için geçerli değildir. Bu hastalar en düşük doz gūnaşırı oral PDN ile tedavi edilebilir.

3.1 İkinci Basamak Yaklaşımlar

- KNİ'ler ile en azından kısmi remisyon sağlanamayan (ve genetik veya sendromik hastalığı olmayan) SDNS'li hastaların, SDNS'de yeni potansiyel tedavileri araştıran bir klinik denemeye (“clinical trial”) katılmaları düşünülebilir (ÇA: hastalara bu konuda bilgi verilebilir) (derecelendirilmemiş).
- (Hastanın katılabileceği, ÇE) bir klinik deneme yoksa rituksimab başlanması düşünülebilir (kanıt derecesi C, zayıf öneri).
- CD19 hücre sayısını mikrolitre başına 5'in altına veya %1'in altına düşürmek için 375 mg/m² dozunda iki rituksimab infüzyonu uygulanmasını öneririz (“suggest”) (genellikle 2 hafta içinde 1-2 infüzyon) (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).
- Rituksimab tüberküloz, hepatit B veya JC virüs enfeksiyonları varlığında verilmemelidir. Rituksimaba başlamadan önce, klinik şüphe ve endemik arka plan durumunda hastalardan tarama akciğer grafisi çekilmeli, tüberküloz için deri veya kan testi yapılmalı; karaciğer enzimleri yükselmişse HBs-Ag serolojisi bakılmalı; JC virüs enfeksiyonu düşündüren nörolojik belirtiler varsa beyin omurilik sıvısı incelemesi yapılmalıdır (kanıt derecesi X, öneri gücü güçlü).
- Rituksimaba dirençli veya rituksimab intoleransı olan hastalarda plazma değişimi, immünadsorpsiyon veya lipit aferezi gibi ekstrakorporeal kan arıtma tedavileri ve ofatumumab tedavisi düşünülebilir (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).

Kanıt ve Gerekçe:

Gözlemsel çalışmalar, çoklu ilaç direnci olan SDNS hastalarına kurtarma (“rescue”) tedavisi olarak rituksimab verildiğinde hastaların yaklaşık %30'unun tam remisyona girdiğini göstermiştir [75-85]. Ancak rituksimab plazma değişimi ve immünadsorpsiyon gibi tedavi protokollerine göre üstün bulunmamıştır

[85]. Çoklu ilaç direnci olan SDNS hastalarındaki çalışmaların çoğunda, 2 hafta boyunca 375 mg/m² dozunda 1-2 rituksimab infüzyonu genellikle CD19 hücre sayısını mikrolitre başına 5'in altına veya lenfosit sayısını %1'inin altına düşürmek için yeterliydi. Kısmi veya tam remisyona giren hastalarda, sabah ilk idrarda proteinüri ve B hücre sayıları izlenmelidir. B hücre sayıları arttıktan sonra proteinüri de önemli oranda artarsa ikinci rituksimab tedavisi uygulanmalıdır (CD19 hücre sayısı > mikrolitre başına 5 veya lenfosit sayısının %1'i). Hepatit B, tüberküloz veya JC virüs enfeksiyonları rituksimab için kontrendikasyondur. Kotrimoksazol profilaksisi ve yaşa uygun aşılama programının tamamlanması önerilir (Bkz. 5.2.2 ve 5.2.3). Hastaların ~%30'unda düşük saptandığı için rituksimab tedavisinden sonra serum IgG düzeyleri izlenmelidir [86, 87].

Birkaç küçük pediatrik çalışmada, rituksimab dirençli veya rituksimab intoleranslı olguların yanı sıra daha önceden rituksimab verilmeyen hastaların, alternatif CD20 hücrelerini tüketen ajan olan ofatumumab ile tam remisyona girdiği bildirilmiştir [88-90]. Ofatumumab iki çalışmada başlangıç dozu 300 mg/1.73 m² (maksimum 300 mg) ve ardından 5 haftalık 2000 mg/1.73 m² (maksimum 2000 mg) dozunda [89, 90] ve tek bir olgu sunumunda 750 mg/1.73 m² [88] uygulanmıştır.

Çoklu ilaç direnci olan SDNS'li hastalara deneysel olarak çeşitli farmakolojik ve ekstrakorporeal tedaviler uygulanmıştır. Plazmaferez, plazma değişimi, immünadsorpsiyon, lipit aferezi [91-93], B7-1 inhibitorü abatacept [94-96] ve oral galaktoz [97-99] uygulanan vakalarda veya az hastalı vaka serilerinde kısmi veya tam remisyon gözlenmiştir. Hastaların bu ve yeni tedavileri test eden diğer klinik çalışmalara dahil edilmesi kuvvetle teşvik edilmektedir (devam eden çalışmalar burada listelenmiştir: <https://kidneyhealthgateway.com/trials-research/>).

3.2 Yanıt Vermeyen Hastalarda İmmünsüpresyonun Sonlandırılması

- Daha fazla immünsüpresyon tedaviye karar vermeden önce bilinen tüm podositopeni genlerinin taranmasını tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt derecesi X, öneri gücü güçlü).
- Kalıtsal formlarda ve/veya çoklu ilaç direnci olan SDNS hastalarında, hastalara ve ebeveynlerine SDBY'ye ilerleme riskinin yüksek olduğu konusunda danışmanlık hizmeti verilmesini tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt derecesi X, öneri gücü güçlü).
- (Bu hastalarda, ÇE) Etkisiz immünsüpresif tedavilerin kesilmesini, RAASi ve diğer destekleyici önlemler gibi immünsüpresif olmayan tedavilerin devam etmesini tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt derecesi X sınıfı, öneri gücü güçlü).
- Genetik olmayan hastalığı olanlarda, klinik çalışmalarda değerlendirilen yeni tedaviler için mevcut seçenekleri araştırmanızı öneririz ("suggest") (kanıt derecesi X, öneri gücü güçlü).
- İmmünsüpresyon ile kısmi veya tam remisyon sağlanan kalıtsal defektleri olan hastalarda aşağıdakilerin yapılmasını öneririz ("suggest"):
 - Genetik varyant(lar), gerçekten patojenik veya olası-patojenik ("likely pathogenic") olduklarını teyit etmek için gözden geçirilmelidir (kanıt derecesi A, öneri gücü güçlü).
 - İmmünsüpresyonun sürdürülmesi veya durdurulması kararı, remisyonun beklenen yararları (semptomatik rahatlama, hastalık ilerleme riskinin potansiyel olarak daha düşük olması), tedavinin potansiyel riskleri (terapiye bağlı toksisite, enfeksiyonlar) ve maliyeti anne-babaya anlatıldıktan sonra verilmelidir (kanıt derecesi A, öneri gücü güçlü).

Kanıt ve Gerekçe:

Hastalığın yanıt vermemesi SDBY'ye hızlı ilerleme ile ilişkilidir [11, 100, 101]. SDNS'nin genetik formlarında, tam (%2,7-3,0) veya kısmi yanıt oranları (%10,8-16) düşüktür [11, 100, 101, 102]. SDNS'nin genetik formlarına sahip hastalar, genetik olmayan hastalara göre daha sık SDBY'ye ilerler (%71-74 vs. %4-29). SDNS'nin genetik formlarının ortanca böbrek sağ kalımı genetik olmayan formlara göre daha düşüktür (45-48 ay vs.58-205 ay) [11, 100-102]. Tedaviye yanıt vermeyen monogenik SDNS hastalarında fayda-zarar oranına göre immünsüpresyonun kesilmesini öneririz. COQ yolağında defektleri olanlarda, COQ10 verilmesi düşünülebilir [103-105]. Çoklu ilaç direnci olan hastaların deneysel tedavilere yanıt verme olasılığı düşüktür; bu tedavilerin fayda olasılığının düşüklüğü ve toksisite olasılığı hakkında hastalara ve ebeveynlere doğrudan danışmanlık verdikten sonra bu tür bir tedavi düşünülebilir [89, 91, 106-108].

4. Belirtileri Azaltmak ve Ödemi Kontrol Etmek İçin Ek Yaklaşımlar

4.1 Tuz

- SDNS'li çocukların aşırı tuz alımından kaçınmasını öneririz ("suggest") (Tablo S11) (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).
- Eğer varsa, bir diyetisyen hastalara ve ailelere uygun düşük tuzlu gıdalar ve kaçınılması gereken yüksek tuzlu gıdalar hakkında önerilerde bulunmalıdır (kanıt derecesi D, öneri gücü zayıf).

4.2 Sıvı

- SDNS hastalarında rutin sıvı kısıtlaması tavsiye etmiyoruz ("do not recommend") (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).
- İdrar çıkışı, hacim durumu ve serum sodyum düzeyi dikkate alınarak dengeli bir sıvı alımı öneririz ("suggest") (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).

4.3 Diüretikler

- Ciddi ödem olan hastalarda kulp ("loop") diüretikleri (örn. furosemid) ile tedavinin düşünülmesini öneririz ("suggest"). Refrakter ödem olan hastalarda, metolazon, tiyazidler veya potasyum tutucu diüretikler de düşünülebilir (kanıt derecesi C, öneri gücü orta).
- Tromboz ve ABH riski nedeni ile intravasküler hacim daralma bulguları (kapiller geri dolum zamanında uzama, taşikardi, hipotansiyon ve oligüri) olan hastalara diüretik verilmemelidir (kanıt derecesi X, öneri gücü güçlü).

4.4 Albümin infüzyonları

- Refrakter ödem (perikardiyal/plevral efüzyon, anasarka, genital ödem) ve/veya semptomatik hipovolemi veya prerenal kriz (intravasküler hacim kaybına bağlı oligüri) olan hastaların insan albümini infüzyonu ile tedavi edilmesini öneririz ("suggest") (kanıt derecesi C, öneri gücü orta).
- Dört-sekiz saatlik bir sürede %20-25'lik albüminin intravenöz olarak 0,5-1 g/kg (vücut ağırlığı) dozunda verilmesini ve infüzyonun ortasına ve/veya sonuna furosemid (1-2 mg/kg, intravenöz i.v.) eklenmesini öneririz ("suggest") (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).
- Albümin infüzyonu alan çocukların başlangıçta her 30 dakikada bir kan basıncına ve kalp hızına bakılmalı ve vasküler yüklenme düşündüren herhangi bir belirti ortaya çıkarsa infüzyon

yavaşlatılmalı veya kesilmelidir (kanıt derecesi X, öneri gücü güçlü).

4.5 Protein

- SDNS hastalarında protein alımının artırılmasını önermek için yeterli kanıt yoktur (derecelendirilmemiş).

Kanıt ve Gerekçe:

NS'de şiddetli ödem, intravasküler hacim daralması (sıvı yükü az olan "underfilled patient") veya hacim genişlemesi (aşırı sıvı yükü olan hasta "overfilled patient") ile ilişkili olabilir [109]. Bu nedenle tüm önlemler ödem derecesine ve intravasküler hacim durumuna göre uyarlanmalıdır. İntravasküler hacim kaybı için klinik göstergeler periferik vazokonstriksiyon (uzamış kapiller geri dolum süresi), taşikardi, hipotansiyon ve oligüri, üriner sodyum retansiyonudur (fraksiyonel sodyum itrahi (FeNa) <0.2). Buna karşın, hipertansiyon ve FeNa düzeyinin >0.2 olması aşırı sıvı yükü olan ("overfilled") bir hastayı düşündürür [110-112].

Tuz

"Azalmış sıvı yükü, underfilled" ve "artmış sıvı yükü, overfilled" hipotezlerine göre idiyopatik NS'de ödem oluşmasının tuz tutma ve/veya azalan tuz itrahi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [109]. Buna bağlı olarak, NS'li çocuklardaki katı bir sodyum kısıtlaması (<2 mEq/kg/gün) (<35 mg/kg/gün) önerilmiştir [110, 113, 114]. Ancak, böyle katı bir sodyum kısıtlaması çocuklarda uygulanabilir olmayabilir ve birçok hastada gerekli olmayabilir. Bu nedenle, bir üst sınır yerine, ödem derecesine bağlı olarak aşırı tuz alımından kaçınılmasını tavsiye ederiz ("recommend") (Ek Tablo S11). Bu konu ile ilgili genellikle bir diyetisyenden öneri almak gerekir.

Sıvı

Sıvı alımının NS'li çocuklarda genel olarak idamenin üçte ikisine kısıtlanması önerilmiştir [7, 114]. Ancak, bu uygulama zaten intravasküler hacim daralması olan ("underfilled") hastaları eşlik eden ödem varlığına rağmen, semptomatik hipovolemi için risk altına sokabilir. Bu nedenle SDNS hastalarında rutin sıvı kısıtlaması önermeyiz. Bunun yerine, idrar çıkışını, hacim durumunu ve serum sodyumunu (düşük serum sodyumu sıvı yükünün arttığını düşündürür) dikkate alarak dengeli bir sıvı alımı öneririz ("suggest"). Hastalar susuzluğu arttırdıkları için tuzlu gıdalardan kaçınılmalıdırlar (Ek Tablo S11).

Diüretikler

Nefrotik sendromlu çocuklarda diüretiklerle yapılan ödem tedavisi hacim genişlemesi olduğunda güvenli ve etkilidir ("aşırı sıvı yükü olan-overfilled- hasta") [113]. Diğer taraftan diüretiklerle yapılan agresif tedavi "sıvı yükü az olan-underfilled- hastalarda" intravasküler hipovolemi, ABH ve tromboz riski taşımaktadır [115]. Bu nedenle, sadece intravasküler hacim kaybı yukarıda belirtilen klinik göstergelere göre dışlanmış ve şiddetli ödemi olan hastalarda diüretiklerle (tercihen kulp diüretikleri) tedavinin düşünülmesini öneririz ("suggest"). Metolazon, tiyazidler veya epitel sodyum kanal blokeri amilorid ve aldosteron antagonisti spironolakton dâhil olmak üzere potasyum tutucu diüretikler ile kombinasyon tedavisi tek başına bir kulp diüretiğine göre diürezi artırabilir ve tedaviye cevap vermeyen ödemi olan

hastalarda düşünülmalıdır [116]. Ancak şiddetli hipokalemi veya hiperkalemi, hacim daralması ve alkalozdan kaçınmak için hastaların dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir [117-120]. Furosemid kısa bir etki süresine ($t_{1/2}$ 6 saat) ve oral biyoyararlanımda büyük bir varyasyona (%10-100) sahip olduğundan, diüretik yanıt kötüyse günde en az iki kez oral veya intravenöz olarak uygulanmalıdır [121, 122].

Albümin infüzyonları

Kulp diüretikleri ile birlikte albümin infüzyonları, özellikle "sıvı yükü az olan-underfilled" ve şiddetli refrakter ödem olan hastalarda onkotik basıncı ve renal hemodinamiyi düzelterek diürezi artırır [123-125]. Ancak, sadece geçici olarak iş görürler [126]; alerjik reaksiyonlar [127], özellikle çok hızlı verildiğinde, "aşırı sıvı yükü olan-overfilled" hastalarda ve oligürik hastalarda solunum yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği ile ilişkilidir [126]. Bu nedenle hastanın intravasküler hacim durumunun ve idrar çıkışının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi zorunludur [110]. En az 4 saatlik bir süre içinde %20-25'lik albüminin 1 g/kg dozunda verilmesinin güvenli olduğu düşünülmektedir [128]. Albümin infüzyonlarının şiddetli ödem (perikardiyal/ plevral efüzyon, anasarka, genital ödem), semptomatik hipovolemi veya prerenal krizli hastalara verilmesini öneririz ("suggest"). Furosemidin infüzyonun ortasına ve/veya sonuna eklenmesi idrar söktürücü yanıtı artırır.

Protein alımı

Hipoalbuminemi tromboz ve ABH riski de dahil olmak üzere SDNS'nin çeşitli komplikasyonları ile ilişkilidir [115]. Ancak ağızdan protein alımının artırılmasının serum albümin düzeylerini yükselttiğine veya prognozu iyileştirdiğine yönelik hiçbir kanıt yoktur [129].

5. Yaşam Tarzı İçin Öneriler

- SDNS'li çocuklarda hastanın yeteneğine ve KBH evresine göre fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenmenin desteklenmesini tavsiye ederiz ("recommend"). Sigara kullanımından uzak durulması konusunda bilgi verilmesini tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt derecesi C, öneri gücü orta).

Kanıt ve Gerekçe:

SDNS'li hastalar kardiyovasküler hastalık [130] ve bozulmuş kemik sağlığı için yüksek risk altındadır [131,132]. Bu nedenle düzenli fiziksel aktivite, sigara, elektronik sigara veya madde kullanımından kaçınma ve genel popülasyonda olduğu gibi sağlıklı beslenme önerilir. Beslenme diyetisyen tarafından yönetilmelidir. Ayrıca beslenme yeterli enerji alımını sağlamalı, yüksek tuz (yukarıya bakınız) veya fosfor içermemelidir. Beslenme çocuğun KBH evresine, yaşına ve kısa çocuklarda da boy yaşına göre düzenlenmelidir [133, 134]. Konserve, dondurulmuş veya paketlenmiş yemekler yerine taze malzemeler kullanılarak evde hazırlanan yemekler yenilebilir (Tablo S11). Konserve, dondurulmuş veya paketlenmiş yemeklerin tuz ve inorganik fosfor oranı daha yüksektir ve bağırsak tarafından %100'e yakını emilir [134].

6. Nefrotik Sendromun Komplikasyonlarının ve İlaçların Yan Etkilerinin İzlenmesi ve Yönetimi

6.1 Komplikasyonların İzlenmesi

- Kalıcı (“persisten”) NS hastalarında komplikasyonların ve ilaç yan etkilerinin izlenmesini tavsiye ederiz (“recommend”) (bkz. Tablo 4) (kanıt derecesi B, öneri gücü orta).

Kanıt ve Gerekçe

Hastalığa bağlı komplikasyonlar arasında; enfeksiyonlar, hipogammaglobulinemi, hiperlipidemi, hipertansiyon, hipotiroidizm, venöz tromboembolizm, D vitamini eksikliği, büyüme yetersizliği, obezite, malnütrisyon, ABH ve KBH sayılabilir. İlaçların potansiyel yan etkileri Tablo 4'te, kayıt/çalışmalarda kullanılmak üzere birincil sonuç parametreleri Ek Tablo S9'da gösterilmiştir.

6.2 Müdahaleler - Önlem ve Tedavi

6.2.1 Hipogammaglobulinemi-İmmünglobulin Verilmesi

- Hastalarda düşük serum IgG düzeyleri VE tekrarlayan ve/veya ağır enfeksiyonlar varsa immünglobulin verilmesinin düşünülmesini öneririz (“suggest”) (kanıt derecesi D, öneri gücü zayıf).

Kanıt ve Gerekçe:

Düşük IgG'li hastalarda rutin IgG verilmesine karşı olan argümanlar arasında (a) infüzyon sonrası idrardan hızlı kayıp olması, (b) ticari immünglobulin preparatlarının, esas olarak septik ataklardan sorumlu bakterilere (stafilokoklar, streptokoklar, gram-negatif bakteriler) karşı düşük IgG titreleri içermesi [135] ve (c) maliyetlerin yüksek olması yer alır. Bu nedenle, tekrarlayan ve/veya ağır enfeksiyon öyküsü olan hastalarda ikincil hipogammaglobulinemili olgularda olduğu gibi profilaktik IgG verilmesinin göz önünde bulundurulmasını öneririz (“suggest”) [136].

6.2.2 Antibiyotik Profilaksisi

- SDNS'li çocuklarda rutin antibiyotik profilaksisi tavsiye etmiyoruz (“do not recommend”) (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).
- Ritüksimab ile tedavi edilen hastalarda B-hücre düzelmesi (“recovery”) ve eş zamanlı kullanılan diğer immünsupresif ilaçlara bağlı olarak 3-6 ay süreyle kotrimoksazol profilaksisi öneririz (“suggest”) (kanıt derecesi C, öneri gücü zayıf).

Kanıt ve Gerekçe:

NS'ye bağlı ölümlerin %60'ı enfeksiyona atfedilebilir olmakla birlikte [137], SDNS'li çocuklarda antibiyotik profilaksisi önerilebilecek kanıt bulunmamaktadır [138-142]. Enfeksiyonların %30-50'si pnömokok enfeksiyonundan, geri kalanı ise başta *E. coli* olmak üzere diğer gram-negatif basillerden kaynaklanmaktadır [2, 114, 137, 143-146]. Bir pnömokokkal peritoniti önlemek için 110 çocuğa bir yıl boyunca ilaç verilmesi gerektiği hesap edilmiştir [147]. Pneumocystis jirovecii pnömonisinin yüksek mortalitesi göz önüne alındığında, ritüksimab tedavisi alan hastalarda B-hücre düzelmesi (“recovery”) ve ek immünsupresif ilaçların kullanımına bağlı olarak 3 ila 6 ay süreyle kotrimoksazol verilmesini öneririz (“suggest”) [75]. Profilaktik kotrimoksazol dozu bebeklerde ve çocuklarda 5-10 mg TMP/kg/gün

veya 150 mg TMP/m²/gün (en küçük 4 haftalık bebeklerde) olarak, haftada 3 kez (her gün veya gūnaşırı), gūnde bir kez veya ikiye bōlünmūş olarak (12 saatte bir), maksimum 320 mg/gūn TMP dozunda tavsiye edilir ("recommend") [148]. Ergenlerde oral doz gūnlük 80-160 mg TMP veya haftada 3 kez 160 mg TMP'dir [149]. Eēer eGFH <30 ml/m²/dk. ise kotrimoksazolūn dozunda %50 azaltma gerekirken, eGFH <15 ml/m²/dk. ise kotrimoksazol kullanımı önerilmez. Bu durumlarda, alternatif bir tedavi seēeneēi profilaktik aerosolize pentamidin olabilir, ancak etkinliēi hakkında yeterli kanıt yoktur.

6.2.3. Aşılama

- Hastalık başlangıcında çocuēun aşılama durumunun gözden geçirilmesini ve tüm aşıların, özellikle kapsüllü bakteriler (pnōmokok, meningokok, *Haemophilus influenzae*) için ve mümkünse varicella-zoster virüsü için gecikmeden tamamlanmasını tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt derecesi A, öneri gücü güçlü).
- İnaktive influenza aşısının yıllık olarak uygulanmasını öneririz ("suggest") (kanıt derecesi A, öneri gücü güçlü).
- İmmün sistemi baskılanmış hastalarda inaktif ve canlı-zayıflatılmış aşıların uygulanması için ulusal aşı rehberlerinin takip edilmesini tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt derecesi A, öneri gücü güçlü).
- Canlı aşılar KNİ, MMF ve prednizolon dahil immünsupresif ilaçları gūnlük olarak kullanan SDNS hastalarına uygulanmamalıdır (kanıt derecesi X, öneri gücü güçlü).

6.2.4. Varisella Enfeksiyonunu Önleme

- Risk altında olan hasta gruplarına (yani aşılanmamış veya eksik aşılanmış ve suçüēeēine maruz kalan) varicella-zoster immunoglobulin (VZIG) verilmesini tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt derecesi A, öneri gücü güçlü).
- Eēer VZIG yok ise, maruz kaldıktan sonraki 7-10 gün içerisinde oral asiklovir tedavisi (7 gün boyunca 10 mg/kg QID) verilmesini öneririz ("suggest") (kanıt derecesi C, öneri gücü orta).
- Remisyondaki aşısız hastalara ve immünsupresif tedavi almayanlara varisella aşısı yapılmasını tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt derecesi A, öneri gücü güçlü).

Kanıt ve Gerekçe:

SDNS olan çocuklarda varisella enfeksiyonu ölümcül olabilir. Amerikan Gıda ve İlaē Dairesi (FDA) risk altındaki (aşısız ve suçüēeēi geçirmemiş) hasta gruplarında suçüēeēi semptomlarını azaltmak amaçlı VZIG uygulanmasını önermiştir [150]. VZIG maruz kalındıktan sonraki 10 gün içerisinde mümkün olan en kısa zamanda verilmelidir [151-154]. Ne yazık ki birçok ūlkede VZIG kolay bulunamamaktadır. İmmün yetmezliēi olmayan 52 çocuk ile yapılmış iki küçük çalışmada ve renal hastalık nedeniyle steroid alan sekiz çocuk hastada yapılmış bir çalışmada, maruz kaldıktan sonra 7-10 gün içerisinde 7 gūnlük asiklovir tedavisinin suçüēeēi riskini azalttıēı gösterilmiştir [155-157]. Remisyona girdiklerinde ve immünsupresif tedavi almaz iken, aşısız hastalara ve aile bireylerine aşı yapılabilir.

6.2.5. Trombozu Önleme

- Hastaların mümkün olduğunca mobilize olmalarını ve spesifik ve geçici bir ihtiyaç dışında santral venöz kateter takılmamasını tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt düzeyi X, öneri gücü güçlü).
- Daha önce tromboz hikayesi veya riski olmayan SDNS hastası çocuklarda rutin profilaktik antikoagülasyon önerisi için yeterli kanıt yoktur (derecelendirilmemiş).
- Daha önce venöz tromboembolik olay hikayesi olan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin veya oral antikoagülanlar ile önleyici antikoagülasyon; ek risk faktörleri (santral venöz kateter, bilinen herediter trombofili eğilimi, yatış gerektiren akut hastalık, enfeksiyon veya dehidratasyon riski) olanlarda tedavi başlanması açısından değerlendirme öneririz ("suggest") (kanıt düzeyi C, öneri gücü zayıf).
- Santral venöz kateter, persistan nefrotik düzeyde proteinüri, trombofili eğilimi için pozitif aile hikayesi gibi ek risk faktörleri olan SDNS hastalarında trombofili taraması yapılmasını öneririz ("suggest") (Tablo 2) (kanıt düzeyi C, öneri gücü zayıf).

Kanıt ve Gerekçe:

Nefrotik sendrom hastası çocuklarda %3 tromboembolik olay insidansı bildirilmiştir ([158-160]'da özetlenmiştir). Risk faktörleri hastalık ilişkili hiperkoagülabilité, altta yatan trombofilik eğilim, enfeksiyonlar [161] ve tedavileri (örn: santral venöz yollar) içerir. SDNS hastası tüm çocuklarda ilk incelemelerde bazal koagülasyon testleri (Tablo 2'de belirtilmiştir) yapılmalıdır. Trombofili taramasının yüksek riskli (daha önce trombotik olay veya bilinen herediter trombotik eğilim) hastalarda antikoagülan proteinlerin (protein C, protein S ve antithrombin gibi) herediter eksikliği ve protrombin (faktör II G20210A), faktör V genlerinde (faktör V G1691A) tekli nukleotid polimorfizmleri taranması şeklinde genişletilmesini öneririz ("suggest"). Ayrıca yüksek trombotik riskli SDNS hastalarında kısa dönem için DMAH ile, uzun dönem için ise vitamin K antagonistleri ile önleyici antikoagülasyon öneririz ("suggest"). [158].

6.2.6. Hiper-/dislipidemi Tedavisi

- Persistan çoklu ilaç direnci gösteren NS'li çocuklarda, persistan yüksek açlık LDL-kolesterol (>130 mg/dl; >3.4 mmol/L) seviyeleri varlığında yaşa bağlı olarak lipit düşürücü tedavi düşünülmesini öneririz ("suggest") (kanıt düzeyi C, öneri gücü zayıf).

Kanıt ve Gerekçe:

Uzun süreli hiper-/dislipidemi, persistan NS'yi komplike hale getirir ve kardiyovasküler morbidite için bir risk faktörüdür, ancak çocuklarda antihiperlipidemik tedaviyi yönlendirecek veri azdır [162-166]. Nefrotik sendromlu çocuklarda yapılmış kontrollü olmayan çalışmalar, statin ve yaşam tarzı değişiklikleri kombinasyonu ile LDL ve toplam kolesterol düzeylerinde %30-40 oranında bir azalma göstermiştir, ancak SDNS'li çocuklarda yapılmış randomize kontrollü bir denemede lipit düzeylerinde anlamlı bir azalma gösterilememiştir [167-169]. Dislipidemi ile ilişkili yüksek kardiyovasküler morbidite göz önüne alındığında, SDNS'li ve LDL-kolesterol seviyeleri persistan olarak >130 mg/dl (3.4 mmol/l) olan çocuklarda diyet değişiklikleri, artmış fiziksel aktivite, kilo kontrolünü içeren yaşam tarzı değişiklikleri ile

başlayarak lipit düşürücü tedavi düşünülmesini öneririz ("suggest") [166]. Nefrotik sendromda lipit düşürücü statinlerin kullanılmasını önerecek bir kanıt yoktur. Bazı uzmanlar açlık LDL-kolesterolü persistan olarak >160 mg/dl (4.1mmol/l) olduğunda [170,140] veya ek kardiyovasküler risk faktörleri varlığında daha erken (>130 mg/dl (3.4 mmol/l)) şekilde statinlerin düşünülmesini önermektedir ("suggest") [166].

6.2.7. Kalsiyum, Magnezyum ve D vitamini Takviyeleri

- İyonize ve /veya albümine göre düzeltilmiş kalsiyum düzeylerine dayanarak gösterilmiş hipokalsemi varsa oral kalsiyum verilmesini öneririz ("suggest") (kanıt düzeyi C, öneri gücü zayıf).
- 25-OH-D vitamini düzeyleri düşükse (<30 ng/ml) kolekalsiferol veya ergokalsiferol ile takviye edilmesini öneririz ("suggest") (kanıt düzeyi C, öneri gücü orta).
- Semptomatik hipomagnezemi durumunda oral magnezyum verilmesini öneririz ("suggest") (kanıt düzeyi D, öneri gücü zayıf).

Kanıt ve Gerekçe:

SDNS olan çocukların idrarda vitamin-D bağlayıcı protein ve 25-dihidroksivitamin D kaybı vardır ve hipokalsemi, hiperparatiroidizm ve kemik mineralizasyonunda bozulmaya yol açan D vitamini eksikliği gelişebilir [171]. Bu hastalarda D vitamini takviyesi etkindir [172-174] ve diğer KBH hastalarında olduğu gibi tavsiye edilmektedir ("recommend") [175]. Kalsinörin inhibitörü tedavisi bacak kramplarına yol açan hipomagnezemiye neden olabilir. Oral magnezyum uygulaması semptomatik hipomagnezemik atakları önleyecektir.

6.2.8. Tiroid Hormonu Replasmanı

- Hipotiroidizm durumunda levotiroksin (T4) yerine koyma tedavisi tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt düzeyi A, öneri gücü güçlü).

Kanıt ve Gerekçe:

SDNS'li çocuklarda hipotiroidizm, tiroksin bağlayıcı proteinlerin üriner kaybının bir sonucudur [176,177]. Bu nedenle persistan yüksek dereceli proteinürisi olan hastalarda TSH ve serbest T4 düzeyleri düzenli aralıklarla izlenmelidir (Tablo 2) [178,179]. TSH düzeyi >10 mU/l ve düşük serbest T4 seviyeleri olan çocuklar için levotiroksin (T4) ile tedavi öneriyoruz [180]. TSH yüksekliği (4,5-10 mU/L) ve normal serbest T4 düzeyleri olan asemptomatik çocuklarda tiroid fonksiyonları periyodik olarak izlenebilir ve tedavi endikasyonu yeniden değerlendirilir [180,177,181].

6.2.9. Hipertansiyon ve KBH ile İlişkili Komplikasyonların Tedavisi

- Hipertansiyon ve anemi, metabolik asidoz, hiperparatiroidizm gibi KBH ilişkili komplikasyonların tedavisinin mevcut kılavuzlara göre yapılmasını tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt düzeyi A, öneri gücü).

Kanıt ve Gerekçe:

SDNS'li çocuklar önemli derecede yüksek kardiyovasküler hastalık riskine sahiptir [130,132]. KBH'li her çocukta olduğu gibi, yüksek kan basıncı (yaş-cinsiyet ve boya göre >95. persentil), proteinüri olmayan çocuklarda 75. persentil, proteinüri olan çocuklarda 50. persentilin altına düşürmek hedeflenerek tedavi edilmelidir [182,183]. KBH ile ilişkili diğer komplikasyonlar mevcut kılavuzlara göre tedavi edilmelidir [184,133,175].

7. Nativ Böbreklerde SDNS'nin Tanısı, Önlenmesi ve Tedavisi:

7.1. Relapsın Önlenmesi

- Tekrarlayan SDNS'yi öngörece, başlangıç klinik prezentasyonuna ait klinik veya histolojik bir parametre mevcut değildir (derecelendirilmemiş).

Kanıt ve Gerekçe:

Remisyon sağlandıktan sonra ilaçların ne derece azaltılması veya kesilmesi gerektiği bilinmemektedir [71,53]. KNİ tedavisine yanıt verenlerin %70 kadarında, ilaç kesildikten sonra 6 veya 12. ayda relaps gelişmiştir. Remisyondan sonra en az bir yıl süreyle KNİ veya MMF ile immünsüpresif tedaviye devam edilmesini tavsiye ederiz ("recommend") [6,57]. Aniden kesilmesi yerine KNİ/MMF'nin kademeli olarak azaltılması erken relapsı önleyebilir [50].

7.2. Relaps Tedavisi

Kalsinörin İnhibitörü Tedavisinde Relaps:

- KNİ düzenli kullanımının Tablo 2'de gösterilen izlem programına göre serum düzeylerine bakılarak takip edilmesini tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt düzeyi C, öneri gücü orta).
- Remisyon sağlanana dek veya maksimum 4 haftalık bir süre boyunca günlük 60 mg/m² oral PDN verilmesini ve remisyon sağlandığında tedricen azaltılmasını öneririz ("suggest") (kanıt düzeyi C, öneri gücü zayıf).
- Yanıt alınamama, sık relaps veya ilaç yan etkisi durumlarında refrakter SDNS protokolünün izlenmesini tavsiye ederiz ("recommend") (bakınız 3.1) (derecelendirilmemiş).

İmmünsüpresif Tedavinin Kesilmesinden Sonra Relaps:

- Remisyon elde edilene kadar veya maksimum 4 hafta boyunca oral PDN (günde 60 mg/m²) verilmesini ve remisyon elde edildiğinde azaltılmasını öneririz ("suggest"). Alternatif olarak, daha önce relapsları önleyebilmiş olan immünsüpresif ajanın yeniden başlanmasını öneririz ("suggest") (kanıt düzeyi D, öneri gücü zayıf).
- 4 hafta içinde tam yanıt alınamaması, sık relaps ve ilaç yan etkisi durumlarında, refrakter SDNS protokolünün izlenmesini tavsiye ederiz ("recommend") (bakınız 3.1) (derecelendirilmemiş).

Kanıt ve Gerekçe:

Tekrarlayan SDNS ve steroidlerin rolü

Birçok çalışma, SDNS'de PDN'nin 2 mg/kg/gün dozunda remisyon sağlama [52,53] ve sonrasında gün

aşırıya (QOD) geçilip 6 ay içerisinde azaltılarak kesilmesinin etkinliğini göstermiştir [185,186]. İntravenöz MPZ de relapstaki hastalarda remisyonun indüklenmesinde etkili olmuştur [74,71,187]. Hastada daha önce etkili olmuş glukokortikoid-dışı ilaçların yeniden başlanması da mantıklıdır.

8. SDBH'li Çocukların Yönetimi

8.1 Diyaliz Hastaları

- Rezidüel nativ renal fonksiyonu olan hastalarda post-transplant rekürens takibini kolaylaştırmak amaçlı transplantasyondan önce idrar protein atılımının ölçülmesini tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt düzeyi A, öneri gücü güçlü).
- Böbrek nakli sonrası beklenen rekürens riskiyle ilgili, renal replasman tedavisi planlanırken aile ile görüşülmesini tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt düzeyi A, öneri gücü güçlü).
- Eğer transplantasyon, SDBH zemininde NS'nin düzelmesini ("resolution") önce gerçekleşecekse, transplantasyondan önce tıbbi veya cerrahi nefrektominin düşünülmesini öneririz ("suggest") (kanıt düzeyi D, öneri gücü zayıf).

Kanıt ve Gerekçe:

Transplantasyon için hazırlık ideal olarak venöz tromboemboli riskini en aza indirmek ve post-transplant rekürens izlemine kolaylaştırmak amaçlı NS'nin düzelmesini ("resolution") gerektirir. Eğer 24 saatlik idrar proteini ile hesaplanan proteinüri diyaliz başladıktan sonra yeterince düzelmezse, tıbbi veya cerrahi nefrektominin düşünülmesini öneriyoruz ("suggest") ancak rezidüel böbrek fonksiyonunun ve idrar çıkışının diyalize yararları da göz önüne alınmalıdır.

8.2. Nakil Alıcılarının Seçimi

- SDNS rekürens riski hakkında bilgi verebilmek için nakilden önce genetik test yapılmasını tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt düzeyi B, öneri gücü orta).
- SDNS'nin genetik olan veya olmayan nedenine bakılmaksızın, SDNS'ye ikincil SDBH'li çocuklara böbrek nakli teklif edilmesini tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt düzeyi B, öneri gücü orta).
- SDNS rekürens öyküsü olan bir hastada tekrar nakil planlanırken, tekrar-nakil ("repeat transplant") risklerinin ve yararlarının, nakil ekibi içinde ve hasta ve ailesi ile tartışılmasını öneririz ("suggest") (kanıt düzeyi A, öneri gücü güçlü).

Kanıt ve Gerekçe:

Transplantasyon sonrası SDNS rekürensi ile ilişkili faktörler, genetik nedenli olmayan SDNS'lere karşı monogenik SDNS tipleridir (Brezilya kohortunda rekürens %24'e karşı %0 [188], Avrupa kohortunda %50'ye karşı %7 [101]; başlangıç steroid direncine karşı steroide duyarlılık (OR 30, %95 güven aralığı 6,6-135,9) [189]; SDBH'ne gidiş süresi <48 ay'a karşı >48 ay (OR 11,7, %95 güven aralığı 1,53-89,1) ve böbrek biyopsisinde %55'in altında glomerüloskleroz yüzdesi (OR 16, %95 güven aralığı 1,45-1,76) [190]. Önceki bir nakilde SDNS rekürens öyküsü olan çocukların sonraki nakillerde %80'den fazla rekürens olasılığı vardır [188]. Rekürens post-transplant NS olan hastalarda 10 yıllık allograft sağkalımı %50; tam ve kısmi remisyon %63 ve %8 oranlarında bildirilmiştir [191,192].

8.3 Nakil Vericilerinin Seçimi

- Aday canlı allograft vericilerinin genetik SDNS değerlendirmesinin bir parçası olarak imkan varsa genetik incelemeye tabi tutulmasını tavsiye ederiz (“recommend”) (kanıt düzeyi X, öneri gücü).
- Dominant bir gende patojenik veya muhtemel patojenik varyantı olan, semptomatik veya asemptomatik bir verici adayının potansiyel verici olmaktan dışlanmasını tavsiye ederiz (“recommend”) (kanıt düzeyi X, öneri gücü güçlü).
- Resesif bir SDNS genetik varyantının heterozigot bir taşıyıcısı genetik danışmadan sonra potansiyel bir verici olarak kabul edilebilir (COL4A5, COL4A3 ve COL4A4'teki patolojik varyasyonların taşıyıcıları hariç) (kanıt düzeyi C, öneri gücü zayıf).
- Önemi bilinmeyen bir varyantın asemptomatik bir taşıyıcısı, başka organ bağıışı seçeneklerinin mevcut olmadığı durumlarda kapsamlı değerlendirme ve danışmanlık sonrası nakil vericisi olarak kabul edilebilir (kanıt düzeyi C, öneri gücü zayıf).
- Beklenen rekürens ve prematür allograft yetmezliği riskinin verici adaylığı değerlendirmesine dahil edilmesini tavsiye ederiz (“recommend”) (kanıt düzeyi A, öneri gücü güçlü).

Kanıt ve Gerekçe:

Genetik böbrek hastalıkları bağlamında canlı vericilik, ayrıntılı verici değerlendirmesi, hastalık kalıtım paterninin dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi ve genetik danışma ve inceleme sonrasında olmalıdır [193,194]. Ailede otozomal resesif (OR) kalıtılan genetik böbrek hastalığı öyküsü canlı böbrek bağıışı için kontrendikasyon olarak görülmesi de, konuyla ilgili uzun dönem izlem verileri mevcut değildir [193]. SDNS'nin otozomal dominant (OD) kalıtım modu izlediği durumlarda, ailenin etkilenen birey olan kanadından canlı bağıış yapılması önerilmez. Eğer verici adayının genetik böbrek hastalığına sahip olup olmadığı ve hastalığın KBH'ya neden olup olmayacağı belli değilse, verici adayına bağıış riskleri ve hastalığın ileride ortaya çıkabileceğine dair bilgi verildikten sonra bağıış süreci ilerlemelidir [193,194]. COL4A5 defektlerinin hemizigot taşıyıcıları (anneler ve kız kardeşler) SDBH geliştirecekleri bilindiği için böbrek bağıışından vazgeçirilmelidir [195]. Benzer bir tavsiye COL4A'nın diğer tiplerinde (COL4A3 ve COL4A4) patojenik heterozigot defektleri olan vericilere de verilmelidir. Ayrıca, heterozigot NPHS2 mutasyonları taşıyan vericilere yönelik risk, R229Q gibi teorik olarak verici için risk oluşturabilecek dominant-negatif bir varyant varlığında değişebilir [196,197]. Verici değerlendirmesinin parçası olarak proteinüri ve hematüri incelemelerini içeren testler ailevi SDNS varlığında ayrı bir dikkatle yorumlanmalıdır. Potansiyel vericinin genetik incelemesi normal ancak aile hikayesi pozitif ise organ bağıışı ancak tam aydınlatılmış onam alındıktan sonra devam etmelidir.

8.4 Rekürens Riski Açısından Böbrek Nakli İçin Canlı Verici Kabul Etme

- İlk allograftını alacak genetik nedenli olmayan SDNS hastaları için canlı veya kadavra vericiler teşvik edilir (kanıt düzeyi B, öneri gücü orta).

Kanıt ve Gerekçe:

Kadavra veya canlı allograflar arasında benzer oranlarda rekürens gözlenmiş (%10-50'ye karşı %3-45), ancak rekürens FSGS'li canlı verici allograflarda kadavra vericilere göre daha yüksek allograft sağ kalımı görülmüştür [198-200].

8.5 Daha Önce Rekürens Yaşayan Hastada Transplantasyondan Kaçınmak

- İlk nakilde hastalık rekürensi olan alıcılar için canlı vericinin önerilmemesini tavsiye ederiz (“recommend”) (kanıt düzeyi B, öneri gücü orta).
- Daha önce NS rekürensi nedeniyle allograft kaybı hikayesi olan potansiyel alıcılara, özellikle diyalizin sürdürülmesi zorsa veya eşlik eden yaşamı tehdit edici olay, ağır enfeksiyon, büyüme geriliği ve/veya düşük yaşam kalitesi var ise kadavra vericiden nakil fırsatı sunulabilir (kanıt düzeyi C, öneri gücü zayıf).

Kanıt ve Gerekçe:

SDNS hastalarında nakil geciktirilmemelidir, çünkü bu rekürens riskini azaltmaz [200-204]. İlk allograftta rekürens, sonraki allograflarda %60-80 rekürens riskine işaret eder [204,203,199]. Tekrarlayan hastalığı yönetmek için kullanılan stratejiler (yüksek doz KNİ, intravenöz MPZ, rituksimab ve ekstrakorporeal tedaviler) olguların ~%60'ında remisyona sağlamıştır [200,205,206]. Birkaç çalışma tekrarlayan hastalığın erken teşhisi ve yoğun tedavisinin rekürens göstermeyen allograflarla benzer sonuçlara yol açabileceğini öne sürse de [207,208] rekürens sonrası sonuçlar genellikle tedavilere cevap vermeyen hastalar için kötüdür [209-214]. Bu nedenle, daha önce SDNS rekürensi varlığında tekrar transplantın canlı vericiden yapılmasından uzak durulur, bu durumda diyaliz yerine kadavra vericiden nakil yapılması ise etik olarak daha uygundur.

8.6 Böbrek Nakli Sonrası Rekürensin Önlenmesi

- İlk kez böbrek nakli yapılan çocuklarda rekürensin önlenmesi amaçlı müdahale stratejileri önermek için yeterli kanıt yoktur (derecelendirilmemiş).
- Daha önceki bir nakilde NS rekürensine bağlı allograft kaybı öyküsü olan çocuklarda profilaktik plazmaferez veya immünadsorpsiyon veya lipit aferezi ve perioperatif rituksimab kullanımı öneririz (“suggest”) (kanıt düzeyi C, öneri gücü zayıf).

Kanıt ve Gerekçe:

İlk kez böbrek nakli yapılan SDNS hastalarında rekürens olasılığını azaltmak için kanıtlanmış önleyici stratejiler yoktur. Transplantasyondan sonraki bir yıl içinde SDNS rekürens öyküsü olan primer, genetik olmayan SDNS'de SDNS rekürensini önleyici stratejilerin etkin olduğu, olgu bildirimlerinde ve 8 hastayı içeren küçük serilerde gösterilmiştir. Bunlar, canlı verici naklinden 1 hafta önce veya kadavra verici naklinde ilk gün başlanmak üzere, iki hafta boyunca haftada üç kez, 1,5 plazma volüm değişimli profilaktik plazmaferez ve perioperatif veya nakilden hemen sonra, nakil sonrası 7. gün ikinci dozu verilecek veya verilmeyecek şekilde rituksimab kullanımını içerir [215-217,93].

8.7. Transplant Rekürens (Tablo 1'de tanımlandığı gibi)

- Böbrek naklinin ilk gününden başlanarak ilk nakil yatışı boyunca günlük, daha sonra periyodik olarak (örn. 4 hafta boyunca haftalık, 1 yıl boyunca aylık, daha sonra üç ayda bir) UPCR takibi ile rekürens açısından izlem yapılmasını tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt düzeyi C, öneri gücü orta).
- Daha önce anürik olan bir hastada, nakil sonrası idrar UPCR ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) oluşunun erken rekürens, enfeksiyon veya diğer tanıların göstergesi olabileceğini ve değerlendirme gerektireceğini düşünüyoruz (kanıt düzeyi C, öneri gücü zayıf).
- Nakil esnasında aşikar proteinürisi olan bir hastada, UPCR ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) düzeyinde bir artışın erken rekürens, enfeksiyon veya diğer tanıların göstergesi olabileceğini ve değerlendirme gerektireceğini düşünüyoruz (kanıt düzeyi C, öneri gücü zayıf).
- Erken başlangıçlı akut tübüler nekroz (ATN) veya graft fonksiyonların olmayışı/disfonksiyonunun rekürens ilk belirtileri olarak kabul edilmesini öneririz ("suggest") (kanıt düzeyi C, öneri gücü zayıf).
- Tablo 1'de tanımlandığı üzere NS'nin hızlı rekürens tanısı için allograft biyopsisi gerekmediğini düşünüyoruz; ancak, ayırıcı tanıları dışlamak amaçlı nefrotik düzeyin altında proteinüri, 48 saatten sonra rekürens veya gecikmiş graft fonksiyonu varlığında allograft biyopsisi yapılmasını tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt düzeyi B, öneri gücü orta).
- Geç NS rekürensinde (nakil sonrası 3 aydan sonra) immünsüpresif tedavinin ayarlanmasından önce enfeksiyon, vericiye özgü antikor ("donor specific antibody, DSA") serolojileri ve elektron mikroskobu dahil olmak üzere histopatoloji incelemelerini içeren bir tanısal değerlendirme yapılmasını öneririz ("suggest") (kanıt düzeyi B, öneri gücü orta).

Kanıt ve Gerekçe:

Nefrotik sendrom, nakilden sonraki 24 saat içinde rekürens gösterebilir; ve daha önce anürik bir hastada UPCR oranının ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) olması bunu düşündürür (Tablo 1). Erken başlangıçlı akut tübüler nekroz (ATN) veya graft fonksiyon bozukluğu/disfonksiyonu, transplant rekürensini ilk belirtisi olarak düşünülmelidir [218,219]. FSGS rekürens tanısı böbrek biyopsisinde FSGS'i tanımlayan glomerüler skar olmasa bile, diğer histopatolojik bulguların yokluğunda ayaksı çıkıntılarda difüz olarak silinmesi ("effacement") ile anlaşılabilir. Geç başlangıçlı veya sinsi proteinüri, de-novo TMA ve antikor aracılı rejeksiyonun olduğu transplant glomerulopati gibi ayırıcı tanıların dışlanması için renal biyopsi yapılmasını gerektirir; çünkü her ikisi de ikincil FSGS ile kendini gösterebilir [191,220-222].

8.8. Rekürens Tedavisi

- Tanı konduktan sonra NS rekürensine spesifik tedavinin mümkün olan en kısa zamanda uygulanmasını tavsiye ederiz ("recommend") (kanıt düzeyi X, öneri gücü güçlü).
- KNİ doz artırımı, intravenöz MPZ pulsları ve/veya plazmaferez (veya immünoadsorpsiyon) - rituksimab ile beraber veya rituksimabsız- tedavislerinin uygulanmasını öneririz ("suggest") (kanıt düzeyi C, zayıf öneri).
- Rekürens yönelik tedaviden sonra tam remisyon sağlanamadığı zaman RAASi başlatılmasını öneririz ("suggest") (kanıt düzeyi C, öneri gücü zayıf).

Kanıt ve Gerekçe:

Yüksek doz KNİ, intravenöz MPZ, rituksimab ve ekstrakorporeal kan purifikasyonu da dahil olmak üzere tekrarlayan hastalığı yönetmek için kullanılan stratejiler, transplant rekürensini ~%60'ında remisyona sağlamıştır [198,223]. Rituksimab ile tedavi edilen hastalarda, yetersiz B-hücre deplesyonu ve/veya proteinüri rekürensisi durumlarında ikinci bir rituksimab dozu (375 mg/m²) uygulanmasını öneriyoruz ("suggest").

Tablo 1: Çocuklarda nefrotik sendrom ile ilişkili tanımlamalar

Terim	Tanım
Nefrotik düzey proteinüri	Sabah ilk idrarda UPCR ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg) veya 24 saatlik idrarda UPCR ≥ 1.000 mg/m ² /gün (daldırma çubuğu ile 3+ veya 4+'e denk)
Nefrotik sendrom	Nefrotik düzey proteinüri ve hipoalbuminemi (serum albümin <30 g/L) veya ödem (serum albümin bilinmiyorsa)
Steroide duyarlı nefrotik sendrom	4 hafta içerisinde standart doz (60 mg/m ² /gün veya 2 mg/kg/gün, maksimum 60 mg/gün) prednizon veya prednizolon (PDN) ile tam remisyon
Steroide dirençli nefrotik sendrom (SDNS)	4 hafta standart doz PDN tedavisi sonrası tam remisyon olmaması
Doğrulama dönemi	Dördüncü haftada parsiyel remisyona giren hastalarda PDN başlangıcından itibaren 4 ila 6 hafta arasındaki, oral PDN v /veya intravenöz puls MPZ ve RAASi'ne yanıtın değerlendirildiği zaman aralığıdır. Altıncı haftada tam remisyona giren bir hasta geç yanıt veren olarak tanımlanır. Dördüncü haftada kısmi remisyona girmiş olmasına rağmen 6 haftada tam remisyona girmeyen hasta SDNS olarak tanımlanır.
Tam remisyon	Sabah ilk idrar veya 24 saatlik idrar örneğinde UPCR ≤ 20 mg/mmol (0.2 mg/mg) veya üç veya daha fazla ardışık durumda daldırma çubuğu ile negatif veya eser protein
Kısmi (parsiyel) remisyon	Sabah ilk idrar veya 24 saatlik idrar örneğinde UPCR >20 ancak <200 mg/mmol ve mevcutsa serum albümin ≥ 30 g/L.
Relaps	Nefrotik düzey proteinüri rekürensisi. Çocuklarda relaps genellikle idrar daldırma çubuğu ile değerlendirilir ve bu nedenle daha önce kısmi veya tam remisyona girmiş bir çocukta, yeniden ödem ile veya ödemsiz, art arda 3 gün daldırma çubuğu ile $\geq 3+$ protein veya sabah ilk idrar örneğinde UPCR ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg) olması olarak tanımlanır.
KNİ-dirençli SDNS	Uygun doz ve/veya serum seviyeleriyle altı aylık KNİ tedavisi sonrası parsiyel remisyonun bile olmayışı
Çoklu ilaca dirençli SDNS	Standart dozlarda mekanizması birbirinden farklı iki steroid-dışı ajanla 12 aylık tedavi sonrasında tam remisyonun olmayışı (metine bakınız).
Sekonder steroid direnci	Başlangıçta stereoide duyarlı olan ve sonraki relapslarda SDNS geliştiren çocuklar
Böbrek nakli sonrası reküren NS	Böbrek nakli sonrası diğer aşikar nedenler ve/veya böbrek biyopsisinde podosit ayakası çıkıntılarında silinme olmadan nefrotik düzey proteinüri relapsı yaşayan SDNS'li bir çocuk. Bu tanı, daha önce anürik olan bir hastada süregelen proteinüri (UPCR ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg)) veya diğer nedenlerin yokluğunda nakil sırasında aşikar proteinürisi olan bir hastada UPCR düzeyinde ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) artışı durumunda da düşünülmelidir.

Tablo 2: Steroide dirençli nefrotik sendrom olan bir çocukta başlangıç incelemeleri ve izlem

İncelemeler	Başlangıç tetkikleri	Takipte gözden geçirme
KLİNİK DEĞERLENDİRME		
Hastanın öyküsü		
- Evde idrar çubuğu ile yapılan değerlendirmeler, fiziksel aktivite, ateş atakları, ağrı, karın ağrısı, şişlik, yorgunluk, okul devamlılığı, ilaç tedavisine uyum, adolesan kızlarda menstrüel siklus dahil.	✓	Üç ayda bir
- Sekonder nedenler için araştırma (orak hücre hastalığı, HIV, SLE, HBV, sıtma, parvovirus B19)	✓	Gerektikçe
- Endemik bölgelerde immunsupresif ilaç başlamadan önce tüberküloz açısından kontrol	✓	Gerektikçe
Fizik muayene		
- Ödem bulguları dahil sıvı durumu değerlendirmesi (örn. asit, perikardiyal/plevral efüzyon), tetani, lenfadenopati	✓	Üç ayda bir
- İlaç toksisitesi (örn. göz, deri)	✓	Üç ayda bir
- İskelet sistemi değerlendirmesi	✓	Üç ayda bir
- Böbrek dışı bulgular örn. dismorfik bulgular veya ambigüs genitaler	✓	Gerektikçe
Tam nörolojik inceleme ve bilişsel durumun standart değerlendirilmesi	✓	12 ayda bir veya gerektiğinde
Pubertal durum: Tanner evresi, erkekte testis hacmi (10 yaştan büyük hastalarda)	✓	12 ayda bir
Vital parametreler: kan basıncı (KB)	✓	Üç ayda bir; mümkünse hipertansiyonu olan hastalarda yıllık 24 saat ambulatuar KB monitorizasyonu
Antropometri ^a :	✓	Üç ayda bir (infantlarda aylık)
- Büyüme eğrisi: boy, vücut ağırlığı		
- Baş çevresi < 2 yaş		
- Vücut kitle indeksi ve yıllık boy uzama hızı hesaplanması		
Aşılama durumu	✓	12 ayda bir veya gerektiğinde
- Özellikle kapsüllü bakteriler açısından kontrol et ve tamamlama- mümkünse pnömokok, meningokok, haemophilus influenza ve varisella-zoster		
Aile hikayesi	✓	12 ayda bir veya gerektiğinde
- Renal ve ekstrarenal bulgular		
- Akrabalık		
BIYOKİMYA		
IDRAR	✓	
Spot idrar (sabah ilk idrar) veya 24 saatlik idrar protein/kreatinin oranı	gerekli	Üç ayda bir (remisyona dek daha sık)
Hematüri dahil idrar analizi	✓	6-12 ayda bir

Spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı, düşük molekül ağırlıklı proteinüri (örn. α_1 -mikroglobulin/kreatinin oranı)	duruma göre	
KAN	✓	Üç ayda bir (remisyona dek ve evre 4-5 KBH'da daha sık)
Tam kan sayımı (TKS)	gerekli	
Kreatinin, üre-N veya üre		
Elektrolitler (iyonize kalsiyum, potasyum* ve mümkünse albümin göre düzeltilmiş kalsiyum)		*Yüksek doz diüretik kullanırken her gün veya gün aşırı
Serum albümin, total protein		
Kan gazı analizi (HCO ₃),		
C-reaktif protein	✓	Gerektikçe (klinik karar)
Tahmini GFH ^b (eGFH)	✓	Üç ayda bir (KBH evre 4'te daha sık)
ALP, PTH, 25(OH) vitamin D	✓	12 ayda bir (KBH evre 3-5 olan hastalarda daha sık)
Lipit profili (LDL- ve HDL-kolesterol, trigliseridler)	✓	12 ayda bir veya gerektilikçe
Başlangıç/bazal koagülasyon testleri (protrombin zamanı (INR), aPTT, fibrinojen, ATIII), daha önce gösterilmiş trombotik hadise, santral venöz yol, persistan nefrotik düzey proteinüri ve/veya trombotik olaylar açısından yüklü aile hikayesi olan hastalarda ayrıntılı trombofilik taraması	✓	Tanıda ve sonra gerektilikçe; örn, relaps durumunda
Tiroid fonksiyonları (T3, FT4, TSH)	✓	12 ayda bir veya gerektilikçe, özellikle uzamış proteinürisi olan hastalarda
İmmünglobulin G	✓	Tekrarlayan enfeksiyon durumlarında
Glikoz/ açlık glikozu	✓	6 ayda bir veya gerektilikçe
HbA1c	✓	12 ayda bir veya gerektilikçe
C3, antinükleer antikorlar	✓	Gerektikçe
ds-DNA, ENA, ANCA	Duruma göre	Gerektikçe
HBs-Ag, anti-HCV-IgG, sifilis ve HIV testleri	✓	Prednizolon öncesi ve gerektilikçe
Kan titresi testlerini de içeren aşılama durumu	✓	Yıllık veya gerektilikçe
GENETİK		
Yeni nesil dizileme (YND)/ Tüm ekzom dizileme (TED)	✓	Yeni bulgulara bağlı olarak (Tablo 3) SDNS olan hastalarda genişletilmiş genetik tarama; gerekli ise tüm ekzom dizileme Nakil öncesi, eğer daha önce yapılmadıysa
İLACA ÖZGÜ İZLEM		
CsA ve takrolimus: İlaç çukur düzeyi	-	Titrasyon döneminde haftalık (4 hafta boyunca), sonrasında 3 ayda bir veya gerektilikçe
MMF: mikofenolik asit kinetiği (2.saat) ^c	-	4 haftalık tedavi sonrası eğri altında kalan alan (EAKA), sonrasında 6-12 ayda bir veya gerektilikçe

Ritüksimab	-	CD19 B-hücre sayımı: Başlangıç/bazal, ilk dozdan 1 ay sonra (en düşük seviye), B-hücre düzelmesine dek 1-3 ayda bir
Statinler: Kreatinin kinaz (CK)	-	Statin kullanıyorsa, 6 ayda bir
Uzamış glukokortikoid tedavisi	- Duruma göre	Katarakt ve intraoküler basınç için oftalmolojik inceleme Lumbar DEXA ile kemik mineral dansitesi
GÖRÜNTÜLEME		
Böbrek ultrasonu: böbrek ekojenitesi ve boyutları	✓	Hastalık başlangıcında (Böbrek biyopsisi öncesi zorunlu)
Abdominal ve plevral boşluk ultrasonu (asit, efüzyon, tromboz)	✓	Lüzumu halinde
Kardiyak ultrason (sol ventrikül kitlesi, efüzyonlar)	✓	Hipertansif hastalarda 12 ayda bir veya ağır ödem tablosunda
Akciğer grafisi	✓ Opsiyonel	Endike ise
Sol el bilek grafisi (>5 yaş çocuklarda kemik yaşı değerlendirmesi, mineralizasyon)	✓	12 ayda bir veya gerektiğinde
HİSTOPATOLOJİ		
Böbrek biyopsisi	✓	Metine bakınız: tanı ve sonrasında endikasyon oldukça; eGFH'de açıklanamayan düşüş, proteinüride açıklanamayan artış, uzamış kullanımda (< 2 yıl) KNİ nefrotoksitesini izlemek ve dışlamak amaçlı
BESLENME DEĞERLENDİRMESİ		
Diyetisyen değerlendirmesi ve tuz, potasyum, kalori ve protein alımı ile ilgili tavsiyeleri	✓	3 ayda bir (infantlarda, malnütrisyonu olan hastalarda ve KBH evre 4-5'de daha sık)
EKSTRARENAL TUTULUM AÇISINDAN DEĞERLENDİRME		
Alta yatan hastalığa ve klinik olarak belirgin ekstrarenal bulgulara göre: - <u>Beyin MRG</u> (örn. mikrosefali, psikomotor gerilik, mental retardasyon, miyoklonik epilepsi, tremor, ataksi, hipotoni...) - <u>Disiplinlerarası değerlendirme</u> : <u>Oftalmoloji</u> (örn. mikrokori, katarakt, glokom, optik atrofi, keratokonus, makuler lekeler, lentikonus, nistagmus), <u>Kardiyoloji</u> (örn. konjenital klap hastalıkları), <u>Endokrinoloji</u> (ambigüs genitalya, gecikmiş puberte, primer amenore, psödohermafroditizm, diabetes mellitus), <u>Dermatoloji</u> (örn. epidermolizis büllöza), <u>Ortopedi</u> (patella hipoplazisi veya yokluğu, spondilöepifizyal displazi)	✓ Endikasyonu varsa	Endikasyonu varsa

İmmunoloji (T hücre immün yetmezliği),
Hematoloji (büyük trombositli trombositopeni, Döhle cisimcikleri),
Odyoloji (sensorinöral işitme kaybı)

^a, antropometrik veriler güncel ulusal veya uluslararası standartlar ile karşılaştırılmalıdır (DSÖ çizelgeleri [20]).

^b, eGFH (ml/dak/1.73 m²) = k boy (cm)/plazma kreatinin (mg/dl); k sabiti = 0.413. Malnütrisyonunda veya obez çocuklarda sistatine dayalı formüller kullanılmalıdır [21].

^c, Gellerman ve ark.'a göre [22]

ALP, alkalen fosfataz; PTH, paratiroid hormonu; KNİ, kalsinörin inhibitörü; CsA, siklosporin A; KB, kan basıncı; MMF, mikofenolat mofetil

Tablo 3: SDNS olan bir çocukta yeni nesil dizilemeye dahil edilmesi gereken genler ([8]'den)

Gen	Kalıtım	NM kodu	Hastalık
<i>ACTN4</i> [±]	OD	NM_004924	Familiyal ve sporadik SDNS (genellikle erişkin)
<i>ADCK4</i> [±]	OR	NM_024876	SDNS
<i>ALG1</i>	OR	NM_019109	Konjenital glikolizasyon defekti
<i>ANKFY1</i>	OR	NM_001330063.2	Pediyatrik SDNS
<i>ANLN</i>	OD	NM_018685	FSGS (genellikle erişkin)
<i>ARHGAP24</i>	OD	NM_001025616	FSGS
<i>ARHGDI1A</i>	OR	NM_001185078	KNS
<i>AVIL</i>	OR	NM_006576.3	SDNS
<i>CD151</i>	OR	NM_004357	NS, pretibial bullöz deri lezyonları, sensörinöral sağırılık, bilateral lakrimal kanal stenozu, tırnak distrofisi, ve talasemi minör
<i>CD2AP</i>	OD/OR	NM_012120	FSGS/SDNS
<i>CFH</i>	OR	NM_000186	MPGN tip II + NS
<i>CLCN5</i>	XR	NM_001127898.4	Dent hastalığı +/- FSGS +/- hiperkalsüri ve nefrolitiazis
<i>COL4A3</i> [±]	OR	NM_000091	Alport hastalığı/FSGS
<i>COL4A4</i>	OR	NM_000092	Alport hastalığı/FSGS
<i>COL4A5</i> [±]	XR	NM_000495	Alport hastalığı/FSGS
<i>COQ2</i>	OR	NM_015697	Mitokondriyal hastalık/izole nefropati
<i>COQ6</i>	OR	NM_182476	NS ± sensörinöral sağırılık; DMS
<i>CRB2</i> [±]	OR	NM_173689	SDNS
<i>CUBN</i>	OR	NM_001081	Aralıklı nefrotik düzey proteinüri ± epilepsi
<i>DGKE</i> [±]	OR	NM_003647	Hemolitik-üremik sendrom, SDNS
<i>DLC1</i>	OR	NM_182643.3	Çocukluk ve erişkin steroide duyarlı NS ve SDNS
<i>E2F3</i>	OD	NM_001949	FSGS + mental retardasyon (tüm gen delesyonu)
<i>EMP2</i>	OR	NM_001424	Çocukluk başlangıçlı SDNS ve SSNS
<i>FAT1</i>	OR	NM_005245.4	SDNS, tubuler ektazi, hematuria kombinasyonu ve "facultative"
<i>FN1</i>	OD?	NM_212482.3	Fibronektin glomerulopati
<i>GAPVD1</i>	OR	NM_001282680.3	Erken başlangıçlı NS
<i>INF2</i>	OD	NM_022489	Familiyal ve sporadik SDNS, FSGS-ilişkili Charcot-Marie-Tooth nöropatisi
<i>ITGA3</i>	OR	NM_002204	Konjenital interstisyel akciğer hastalığı, nefrotik sendrom ve hafif epidermolizis bülloza
<i>ITGB4</i>	OR	NM_000213	Epidermolizis bülloz ve pilor atrezisi+ FSGS
<i>ITSN1</i>	OR	NM_003024.3	KNS/SDNS/ steroide duyarlı (biyopside MDH/FSGS ile)
<i>ITSN2</i>	OR	NM_019595.4	steroid duyarlı NS/ steroide bağımlı NS (biyopside MDH/MPGN ile)
<i>KANK1</i>	OR	NM_015158	steroid duyarlı NS
<i>KANK2</i>	OR	NM_015493	steroid duyarlı NS/ steroide bağımlı NS ± hematüri
<i>KANK4</i>	OR	NM_181712	SDNS + hematüri
<i>KIRREL1</i>	OR	NM_018240.7	SDNS
<i>LAGE3</i>	OR	NM_006014.4	Primer mikrosefaliyle birlikte NS
<i>LAMA5</i>	OR	NM_005560.6	Çocukluk çağı NS'u
<i>LAMB2</i> [±]	OR	NM_002292	Pierson sendromu
<i>LCAT</i>	OR	NM_000229.2	Norum hastalığı
<i>LMNA</i>	OD	NM_170707	Familiyal parsiyel lipodistrofi + FSGS
<i>LMX1B</i> [±]	OD	NM_002316	Nail patella sendromu; ayrıca ekstrarenal bulgular olmadan FSGS
<i>MAFB</i>	OD	NM_005461.5	Duane retraksiyon sendromu ile FSGS
<i>MAGI2</i>	OR	NM_012301.4	NS +/- nörolojik bozukluk
<i>MMACHC</i>	OR	NM_015506.3	Cobalamin C eksikliği, TMA ve nefrotik sendrom
<i>MYO1E</i> [±]	OR	NM_004998	Familiyal SDNS
<i>NEU1</i>	OR	NM_000434.4	Nefrosialidozis (Sialidozis Tip II+ çocukluk çağı NS'u)
<i>NPHP4</i>	OR	NM_015102.5	FSGS ve nefrotik düzey proteinüri ile nefronofitizis
<i>NPHS1</i> [±]	OR	NM_004646	KNS/SDNS
<i>NPHS2</i> [±]	OR	NM_014625	KNS, SDNS

NUP85	OR	NM_024844.5	SDNS
NUP93[±]	OR	NM_014669	Çocukluk çağı SDNS
NUP107[±]	OR	NM_020401	Çocukluk çağı SDNS
NUP160	OR	NM_015231.2	SDNS
NUP205	OR	NM_015135	Çocukluk çağı SDNS
NXF5	XR	NM_032946	Kalp bloğu hastalığı ile eş kalıtılmış FSGS
OCRL[±]	XR	NM_000276	Dent hastalığı-2, Lowe sendromu, ± FSGS, ± nefrotik düzey proteinuri
OSGEP	OR	NM_017807.4	Primer mikrosefali ile NS
PAX2	OD	NM_003987	Ekstrarenal bulgular yokluğunda erişkin başlangıçlı FSGS.
PDSS2	OR	NM_020381	Leigh sendromu
PLCe1	OR	NM_016341	KNS/SDNS
PMM2	OR	NM_000303	Konjenital glikolizasyon defekti
PODXL[±]	OD	NM_005397	FSGS
PTPRO	OR	NM_030667	NS
SCARB2	OR	NM_005506	Hareket myoklonusu böbrek yetmezliği sendromu ± işitme kaybı
SGPL1	OR	NM_003901.4	Primer adrenal yetmezlik ve SDNS
SMARCAL1	OR	NM_014140	Schimke immuno-osseöz displazi
SYNPO	OD	NM_007286	Sporadik FSGS (promoter mutasyonları)
TBC1D8B	XR	NM_017752.3	FSGS ile erken başlangıçlı SDNS
TNS2	OR	NM_170754.3	steroide duyarlı NS / steroide bağımlı NS (biyopside MDH/FSGS/DMS ile)
TP53RK	OR	NM_033550.4	Primer mikrosefali ile NS
TPRKB	OR	NM_001330389.1	Primer mikrosefali ile NS
TRPC6[±]	OD	NM_004621	Familiyal ve sporadik SDNS (çoğunlukla erişkin)
TTC21B	OR	NM_024753	Tübülointerstisyel tutulumlu FSGS
WDR73	OR	NM_032856	Galloway-Mowat sendromu (mikrosefali ve SDNS)
WT1[±]	OD	NM_024426	Sporadik SDNS (çocuklar:anormal genitaler ile ilişkili olabilir); Denys-Drash ve Frasier sendromu
XPO5	OR	NM_020750	Çocukluk çağı SDNS
ZMPSTE24	OR	NM_005857	FSGS ile mandibuloakral displazi
MYH9	OD/assoc.	NM_002473	MYH9-ilişkili hastalık; Epstein ve Fechtner sendromları
APOL1[±]	G1, G2 risk allelleri	NM_003661	Afrikalı Amerikalılar, Hispanik Amerikalılar ve Afrika kökenli bireylerde FSGS ve SDBH'na artmış duyarlılık

Tablo 4: Hasta izleminde değerlendirilmesi gereken sık görülen ilaç ilişkili komplikasyonlar ve yan etkiler

İlaç çeşidi	Sık görülen ilaç ilişkili yan etki	Önleme
Tüm ilaçlar	Tekrarlayan enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal)	İmmünsupresif ilacın yeterli olan en az dozda verilmesi Aşılama (mümkünse)
Glukokortikoidler	Cushing sendromu Hipertansiyon Glukoz intoleransı Büyüme geriliği Azalmış kemik mineral dansitesi Katarakt, glokom Davranış problemleri	Glukokortikoidlerin dikkatli kullanımı Uzun süreli kullanılmaması Steroid dışı ("steroid sparing") ajanların verilmesi
KNI Takrolimus-spesifik: Siklosporin A-spesifik:	Hipertansiyon Nefrotoksisite Nörotoksisite (tremor) Bacak krampları Hipomagnezemi Diğer ilaçlarla etkileşim Glukoz intoleransı ve diabetes mellitus Hipertrikozis Gingival hiperplazi	İmmünsupresif ilacın, ilaç düzeyi takibine göre ayarlanmış, yeterli ama en az dozda verilmesi. Önemli yan etki görüldüğünde doz azaltılması
MMF	Hematoloji: - Lökopeni/ nötropeni - Pansitopeni Gastrointestinal intolerans (bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare) Kilo kaybı Dermatolojik sorunlar: - verrüler - deri neoplazmları Nörolojik: - baş ağrısı - paresteziler - bacak krampları	İmmünsupresif ilacın, ilaç düzeyi takibine göre ayarlanmış, yeterli ama en az dozda verilmesi. Ek güneş/UV koruması
RITUKSIMAB	Spesifik enfeksiyonlar: - Pneumocystis jirovecii pnömonisi - HBV ve fulminant hepatit Hipogamaglobulinemi Lökopeni/nötropeni, Pancytopenia Akut infüzyon reaksiyonları - anjiödem - bronkospazm, - ürtiker JC- virus ile indüklenen progresif multifokal lökoensefalopati (PML)	Ko-trimoksazol profilaksisi Hepatit B aşılması Pre-medikasyon

Teşekkür:

Yazarlar Bölgesel IPNA Cemiyetlerini temsil eden *oylama paneli* üyelerinin değerli katkılarına teşekkür eder: i.e. ESPN: Elena Levtchenko (Department of Pediatrics, University of Leuven, Belgium), Jun Oh (Pediatric Nephrology Department, University Children's Hospital, Hamburg, Germany), Rezan Topaloglu (Division of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, School of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey), Georges Deschenes (APHP Robert-Debré, Paris, France), Pierre Cochat (Lyon, France); ANZPNA: Siah Kim (Sydney Children's Hospital Network, Sydney, Australia), Anna Francis (Queensland Children's Hospital, Brisbane, Australia), Nick Larkins (Perth Children's Hospital, Perth, Australia); JSPN: Yutaka Harita (Department of Pediatrics, University of Tokyo, Japan), Riku Hamada (Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan), Hiroshi Kaito (Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, Kobe, Japan); ASPN: Chia-Shi Wang (Emory University and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, USA), Rasheed Gbadegesin (Duke University Medical, Durham, USA), Michelle Rheault (Department of Pediatrics, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, USA); ALANEPE: Vera Koch (Instituto da Criança HCFMUSP, Sao Paulo, Brazil), Jaime Restrepo (Fundacion Valle del Lili, Cali, Columbia), Melvin Bonilla-Felix (University of Puerto Rico - Medical School, San Juan, Puerto Rico); AFPNA: Bashir Admani (University of Nairobi, Nairobi, Kenya), Pepe Ekulu (University Hospital of Kinshasa, Kinshasa, DR Congo), Mignon McCulloch (Red Cross Children's Hospital, Cape Town, South Africa); AsPNA: Arvind Bagga (Division of Nephrology, Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India), Shen Qian (Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, China), Khalid Alhasan (King Saud University, Pediatric Department, Riyadh, Saudi Arabia).

Yazarlar ayrıca dış uzman olarak görev alan hasta temsilcilerine de teşekkür eder:

Chandana Guha (Research Assistant and Patient Partner, Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead, Sydney School of Public Health, The University of Sydney, Australia). Clemens Brauner (Patient Organization for Children with CKD in Lower Saxony, Hannover, Germany). Wendy Cook (Director and fundraising coordinator of patient organization 'Nephrotic syndrome Trust'(NeST), UK).

Yazarlar dış uzman olarak görev alan ve bu yazıyı Alman Böbrek Hastalıklı Çocuklarda Beslenme Çalışma Grubunda ("the German Nutrition in Children with Renal Disease Working Group") tartışan Stefanie Steinmann'a da teşekkür eder.

Finansal destek: Uluslararası Çocuk Nefrolojisi Birliği ("The International Pediatric Nephrology Association, IPNA"), çekirdek grup üyeleri için seyahat ve konaklama masraflarını içeren bu girişimi başlatmış, organize ve finanse etmiştir ve kılavuzun içeriği üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Çıkar çatışması: D.H., Kyowa Kirin ve Amgen'den araştırma desteği ve Amgen, Sandoz, Kyowa Kirin, Pfizer, Merck Serono, Horizon ve Chiesi'den konuşmacı ve/veya danışmanlık ödemeleri almıştır. O.B. Amgen, Chiesi, Novartis ve Octapharma'dan konuşmacı ve/veya danışmanlık ödemeleri almıştır. Bunlar bu kılavuzun konusuyla ilgili değildir. Diğer yazarlar çıkar çatışması beyanında bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R (2018) Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* (London, England) 392 (10141):61-74. doi:10.1016/s0140-6736(18)30536-1
2. Eddy AA, Symons JM (2003) Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* (London, England) 362 (9384):629-639. doi:10.1016/s0140-6736(03)14184-0
3. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM (2001) Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 16 (12):1040-1044. doi:10.1007/s004670100021
4. El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, Ket JC, van Wijk JA (2011) Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 26 (8):1241-1246. doi:10.1007/s00467-011-1851-8
5. Dossier C, Lapidus N, Bayer F, Sellier-Leclerc AL, Boyer O, de Pontual L, May A, Nathanson S, Orzechowski C, Simon T, Carrat F, Deschenes G (2016) Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 31 (12):2299-2308. doi:10.1007/s00467-016-3509-z
6. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM (2013) Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 28 (3):415-426. doi:10.1007/s00467-012-2310-x
7. Tullus K, Webb H, Bagga A (2018) Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *The Lancet Child & adolescent health* 2 (12):880-890. doi:10.1016/s2352-4642(18)30283-9
8. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, Nabhan MM, Kerecuk L, Hegde S, Hughes D, Marks S, Feather S, Jones C, Webb NJ, Ognjanovic M, Christian M, Gilbert RD, Sinha MD, Lord GM, Simpson M, Koziell AB, Welsh GI, Saleem MA (2017) Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney international* 91 (4):937-947. doi:10.1016/j.kint.2016.10.013
9. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Madda J (2005) Combination of immunosuppressive agents in treatment of steroid-resistant minimal change disease and primary focal segmental glomerulosclerosis. *Renal failure* 27 (5):523-530. doi:10.1080/08860220500198623
10. Sampson MG (2017) The Democratization of Genomic Inquiry Empowers Our Understanding of Nephrotic Syndrome. *Transplantation* 101 (12):2814-2815. doi:10.1097/tp.0000000000001897
11. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higuera LMS, Jankauskiene A, Drozd D,

- Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 28 (10):3055-3065. doi:10.1681/asn.2016101121
12. Chen Y, Yang K, Marusic A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, Akl EA, Schunemann HJ, Chan ES, Falck-Ytter Y, Ahmed F, Barber S, Chen C, Zhang M, Xu B, Tian J, Song F, Shang H, Tang K, Wang Q, Norris SL (2017) A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement. *Annals of internal medicine* 166 (2):128-132. doi:10.7326/m16-1565
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of clinical epidemiology* 64 (4):395-400. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
14. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2019) Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019 (11). doi:10.1002/14651858.CD003594.pub6
15. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wuhl E, Bacchetta J, Santos F, Grenda R, Edefonti A, Harambat J, Shroff R, Tonshoff B, Haffner D (2019) Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *15 (9):577-589*. doi:10.1038/s41581-019-0161-4
16. Classifying recommendations for clinical practice guidelines (2004). *Pediatrics* 114 (3):874-877. doi:10.1542/peds.2004-1260
17. 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 (1981). *The Journal of pediatrics* 98 (4):561-564. doi:10.1016/s0022-3476(81)80760-3
18. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL (2010) Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 25 (9):1707-1710. doi:10.1007/s00467-010-1544-8
19. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J (2000) 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* 105 (6):1242-1249. doi:10.1542/peds.105.6.1242
20. de Onis M, Habicht JP (1996) Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *The American journal of clinical nutrition* 64 (4):650-658. doi:10.1093/ajcn/64.4.650
21. Bjork J, Nyman U (2019) Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *34 (6):1087-1098*. doi:10.1007/s00467-018-4185-y
22. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P, Querfeld U (2013) Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 24 (10):1689-1697. doi:10.1681/asn.2012121200

23. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F (2016) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 31 (11):1802-1813. doi:10.1172/jci89626
10.1093/ndt/gfv355
24. Preston R, Stuart HM, Lennon R (2019) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (2):195-210. doi:10.1007/s00467-017-3838-6
25. Emma F, Salviati L (2017) Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Nephrologie & therapeutique* 13 Suppl 1:S23-s28. doi:10.1016/j.nephro.2017.01.014
26. Trautmann A, Lipska-Zietkiewicz BS, Schaefer F (2018) Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Frontiers in pediatrics* 6:200. doi:10.3389/fped.2018.00200
27. Sen ES, Dean P, Yarram-Smith L, Bierzynska A, Woodward G, Buxton C, Dennis G, Welsh GI, Williams M, Saleem MA (2017) Clinical genetic testing using a custom-designed steroid-resistant nephrotic syndrome gene panel: analysis and recommendations. *Journal of medical genetics* 54 (12):795-804. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104811
28. Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, Araki J, Hattori M, Ikeda M, Honda M, Nozu K, Nakazato H, Yoshikawa N, Kagami S, Muramatsu M, Choi Y, Cheong HI, Doi T (2006) Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 21 (11):3133-3138. doi:10.1093/ndt/gfl347
29. Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, Kitamura A, Tsukaguchi H, Yoshiya K, Hoshii S, Wada N, Uemura O, Satomura K, Honda M, Yoshikawa N (2003) NPHS2 mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 18 (5):412-416. doi:10.1007/s00467-003-1120-6
30. Yu Z, Ding J, Huang J, Yao Y, Xiao H, Zhang J, Liu J, Yang J (2005) Mutations in NPHS2 in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Chinese children. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 20 (5):902-908. doi:10.1093/ndt/gfh769
31. Anochie IC, Eke FU, Okpere AN (2012) Familial focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in a Nigerian family and exclusion of mutations in NPHS2, WT1 and APOL1. *West African journal of medicine* 31 (4):273-276
32. Hommos MS, Zeng C, Liu Z, Troost JP, Rosenberg AZ, Palmer M, Kremers WK, Cornell LD, Fervenza FC, Barisoni L, Rule AD (2018) Global glomerulosclerosis with nephrotic syndrome; the clinical importance of age adjustment. *Kidney international* 93 (5):1175-1182. doi:10.1016/j.kint.2017.09.028
33. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, Anarat A, Caliskan S, Emma F, Gellermann J, Oh J, Baskin E, Ksiazek J, Remuzzi G, Erdogan O, Akman S, Dusek J, Davitaia T, Ozkaya O, Papachristou F, Firszt-Adamczyk A, Urasinski T, Testa S, Krmar RT, Hyla-Klekot L, Pasini A, Ozcakar

- ZB, Sallay P, Cakar N, Galanti M, Terzic J, Aoun B, Caldas Afonso A, Szymanik-Grzelak H, Lipska BS, Schnaidt S, Schaefer F (2015) Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 10 (4):592-600. doi:10.2215/cjn.06260614
34. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine* 17 (5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
35. Watanabe A, Feltran LS, Sampson MG (2019) Genetics of Nephrotic Syndrome Presenting in Childhood: Core Curriculum 2019. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. doi:10.1038/gim.2015.30
10.1053/j.ajkd.2019.01.033
36. Weber S, Buscher AK, Hagmann H, Liebau MC, Heberle C, Ludwig M, Rath S, Alberer M, Beissert A, Zenker M, Hoyer PF, Konrad M, Klein HG, Hoefele J (2016) Dealing with the incidental finding of secondary variants by the example of SRNS patients undergoing targeted next-generation sequencing. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (1):73-81. doi:10.1007/s00467-015-3167-6
37. Gbadegesin RA, Winn MP, Smoyer WE (2013) Genetic testing in nephrotic syndrome--challenges and opportunities. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 9 (3):179-184. doi:10.1007/s00467-018-3994-3
10.1038/nrneph.2012.286
38. Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Moller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F (2009) Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *The New England journal of medicine* 361 (17):1639-1650. doi:10.1056/NEJMoa0902066
39. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V (2004) Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 19 (1):45-50. doi:10.1007/s00467-003-1314-y
40. van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, de Zeeuw D, Wuhl E, Schaefer F (2018) Early Proteinuria Lowering by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Predicts Renal Survival in Children with CKD. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (8):2225-2233. doi:10.1007/s00467-016-3495-1
10.1681/asn.2018010036
41. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, Zhao N, Liu L, Lv J, Zhang H, Wang H (2016) Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 67 (5):728-741. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.011
42. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, Caruso M, Remuzzi G (2017) Achieving remission of proteinuria in childhood CKD. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 32 (2):321-330. doi:10.1007/s00467-016-3495-1
43. Yi Z, Li Z, Wu XC, He QN, Dang XQ, He XJ (2006) Effect of fosinopril in children with steroid-resistant

- idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 21 (7):967-972. doi:10.1007/s00467-006-0096-4
44. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, Ku E (2018) Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 72 (6):873-884. doi:10.1681/asn.2018010036
10.1053/j.ajkd.2018.06.010
45. Tullus K (2011) Safety concerns of angiotensin II receptor blockers in preschool children. *Archives of disease in childhood* 96 (9):881-882. doi:10.1136/archdischild-2011-300172
46. Stotter BR, Ferguson MA (2019) Should ACE inhibitors and ARBs be used in combination in children? *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 34 (9):1521-1532. doi:10.1007/s00467-018-4046-8
47. Polifka JE (2012) Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology* 94 (8):576-598. doi:10.1002/bdra.23027
48. Lieberman KV, Tejani A (1996) A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 7 (1):56-63
49. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE (1988) Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *American journal of diseases of children* (1960) 142 (9):985-988. doi:10.1001/archpedi.1988.02150090083029
50. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli F, et al. (1993) A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney international* 43 (6):1377-1384. doi:10.1038/ki.1993.194
51. Bhaumik SK MA, Barman SK (2002) Comparison of pulse methylprednisolone vs. cyclosporine based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis (abstract)
. *Indian journal of nephrology* 12 ((4)):190
52. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, Moxey-Mims MM, Hogg RJ, Watkins SL, Fine RN, Hogan SL, Middleton JP, Vehaskari VM, Flynn PA, Powell LM, Vento SM, McMahan JL, Siegel N, D'Agati VD, Friedman AL (2011) Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney international* 80 (8):868-878. doi:10.1038/ki.2011.195
53. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A (2009) Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 53 (5):760-769. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.033
54. Valverde S (2010) Efficacy of prednisone-tacrolimus vs. prednisone-cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome [abstract]
. *Pediatric Nephrology* 25 ((9)):1804

55. Gulati A, Sinha A, Gupta A, Kanitkar M, Sreenivas V, Sharma J, Mantan M, Agarwal I, Dinda AK, Hari P, Bagga A (2012) Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney international* 82 (10):1130-1135. doi:10.1038/ki.2012.238
56. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W (2008) Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 23 (9):1483-1493. doi:10.1007/s00467-008-0794-1
57. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, Hari P, Dinda AK, Bagga A (2017) Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 92 (1):248-257. doi:10.1007/s00467-017-3634-3
10.1016/j.kint.2017.01.019
58. Ponticelli C (1993) Cyclosporine in idiopathic nephrotic syndrome. *Immunopharmacology and immunotoxicology* 15 (4):479-489. doi:10.3109/08923979309035241
59. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa N (2007) Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney international* 72 (12):1429-1447. doi:10.1038/sj.ki.5002553
60. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. (1996) Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 10 (5):590-593
61. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children (1974). *Lancet (London, England)* 2 (7878):423-427
62. Mantan M, Sriram CS, Hari P, Dinda A, Bagga A (2008) Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 23 (9):1495-1502. doi:10.1007/s00467-008-0860-8
63. Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK (1994) Intravenous pulse cyclophosphamide—a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 8 (1):1-3. doi:10.1007/bf00868243
64. Shah KM, Ohri AJ, Ali US (2017) A Randomized Controlled Trial of Intravenous versus Oral Cyclophosphamide in Steroid-resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Indian journal of nephrology* 27 (6):430-434. doi:10.4103/ijn.IJN_201_16
65. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN (2003) Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 18 (4):351-356. doi:10.1007/s00467-003-1095-3
66. Gulati S, Kher V (2000) Intravenous pulse cyclophosphamide—a new regime for steroid resistant focal

segmental glomerulosclerosis. *Indian pediatrics* 37 (2):141-148

67. Knight SR, Morris PJ (2007) The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. *Transplantation* 83 (12):1525-1535. doi:10.1097/01.tp.0000268306.41196.2c
68. Kengne-Wafo S, Massella L, Diomedi-Camassei F, Gianviti A, Vivarelli M, Greco M, Stringini GR, Emma F (2009) Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 4 (9):1409-1416. doi:10.2215/cjn.01520209
69. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtschenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ (2008) Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 23 (11):2013-2020. doi:10.1007/s00467-008-0899-6
70. Uddin GM RM, Rahman MH, Roy RR, Begum A, Huque SS. (2016) Comparative efficacy of mycophenolate mofetil and cyclosporine in children with frequent relapse nephrotic syndrome [abstract]. *Pediatric Nephrology* 31 ((10)):1852-1853
71. Gellermann J, Ehrich JH, Querfeld U (2012) Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27 (5):1970-1978. doi:10.1093/ndt/gfr572
72. Singh L, Singh G, Sharma A, Sinha A, Bagga A, Dinda AK (2015) A comparative study on renal biopsy before and after long-term calcineurin inhibitors therapy: an insight for pathogenesis of its toxicity. *Human pathology* 46 (1):34-39. doi:10.1016/j.humpath.2014.09.003
73. Niaudet P (1994) Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. The Journal of pediatrics* 125 (6 Pt 1):981-986. doi:10.1016/s0022-3476(05)82020-7
74. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J (2007) Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 22 (8):2183-2193. doi:10.1093/ndt/gfm092
75. Bagga A, Sinha A, Moudgil A (2007) Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine* 356 (26):2751-2752. doi:10.1056/NEJMc063706
76. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K (2008) Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 23 (3):481-485. doi:10.1007/s00467-007-0640-x
77. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A (2010) Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 5 (12):2207-2212. doi:10.2215/cjn.03470410
78. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K (2013) Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 28

(2):257-264. doi:10.1007/s00467-012-2319-1

79. Kamei K, Ishikura K (2016) Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (2):337-338. doi:10.1007/s00467-015-3205-4
80. Fujinaga S, Sakuraya K (2017) Repeated Administrations of Rituximab along with Steroids and Immunosuppressive Agents in Refractory Steroid-resistant Nephrotic Syndrome. *Indian pediatrics* 54 (1):49-50. doi:10.1007/s13312-017-0996-3
81. Zachwieja J, Silska-Dittmar M (2018) Multicenter analysis of the efficacy and safety of a non-standard immunosuppressive therapy with rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. doi:10.1111/1440-1681.13046
82. Sun L, Xu H, Shen Q, Cao Q, Rao J, Liu HM, Fang XY, Zhou LJ (2014) Efficacy of rituximab therapy in children with refractory nephrotic syndrome: a prospective observational study in Shanghai. *World journal of pediatrics : WJP* 10 (1):59-63. doi:10.1007/s12519-014-0453-5
83. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM (2011) Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 26 (5):733-737. doi:10.1007/s00467-011-1778-0
84. Basu B, Mahapatra TK, Mondal N (2015) Mycophenolate Mofetil Following Rituximab in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 136 (1):e132-139. doi:10.1542/peds.2015-0486
85. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, Benetti E, Murtas C, Messina G, Massella L, Porcellini MG, Montagna M, Regazzi M, Scolari F, Ghiggeri GM (2012) Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 23 (6):1117-1124. doi:10.1681/asn.2011080775
86. Fujinaga S, Nishino T, Umeda C, Tomii Y, Watanabe Y, Sakuraya K (2019) Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (2):353-357. doi:10.1007/s00467-018-4145-6
87. Kronbichler A, Gauckler P, Lee KH, Shin JI, Malvezzi P, Mayer G (2019) Immunoabsorption in nephrotic syndrome: Where are we now and where are we going from here? *Atherosclerosis Supplements*. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2019.08.027
88. Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, Ghiggeri G (2017) Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 32 (1):181-184. doi:10.1007/s00467-016-3498-y
89. Wang CS (2017) Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *F1000Research* 32 (5):835-841. doi:10.12688/f1000research.10165.1
10.1007/s00467-017-3621-8
90. Basu B (2014) Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine* 370 (13):1268-1270. doi:10.1056/NEJMc1308488
91. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T (2015) A Prospective Observational Survey on the Long-

- Term Effect of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome. *Nephron extra* 5 (2):58-66. doi:10.1159/000437338
92. Shah L (2019) LDL-apheresis-induced remission of focal segmental glomerulosclerosis recurrence in pediatric renal transplant recipients. *International journal of genomics*. doi:10.1155/2019/2197837
10.1007/s00467-019-04296-6
93. Raina R, Krishnappa V (2019) An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (10):1655-1669. doi:10.1007/s00467-018-4061-9
94. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakrrouch S, Maiguel D, Sageshima J, Chen L, Ciancio G, Faridi MH, Behr D, Campbell KN, Chang JM, Chen HC, Oh J, Faul C, Arnaout MA, Fiorina P, Gupta V, Greka A, Burke GW, 3rd, Mundel P (2013) Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *The New England journal of medicine* 369 (25):2416-2423. doi:10.1056/NEJMoa1304572
95. Jayaraman VK, Thomas M (2016) Abatacept experience in steroid and rituximab-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *BMJ case reports* 2016. doi:10.1136/bcr-2016-214396
96. Dado D, Parikh S, Ayoub I, Rovin B, Nadasdy T, Hebert L (2018) Abatacept efficacy in steroid-resistant minimal-change disease revealed by the speed of proteinuria reduction after the start of abatacept. *Clinical nephrology* 89 (5):376-380. doi:10.5414/cn109290
97. Mishra OP, Singh AK (2014) Galactose treatment in focal and segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (5):935. doi:10.1007/s00467-013-2731-1
98. Sgambat K, Banks M, Moudgil A (2013) Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 28 (11):2131-2135. doi:10.1007/s00467-013-2539-z
99. Trachtman H, Savin VJ (2014) Galactose treatment in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (5):931. doi:10.1007/s00467-013-2700-8
100. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higueta LMS, Jankauskiene A, Drozd D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *BioMed research international* 28 (10):3055-3065. doi:10.1155/2017/1757940
10.1681/asn.2016101121
101. Buscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, Baig S, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Weber LT, Kemper MJ, Tonshoff B, Hoyer PF, Konrad M, Weber S (2016) Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 11 (2):245-253. doi:10.2215/cjn.07370715
102. Buscher AK, Kranz B, Buscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, Kuwertz-Broking E, Wingen AM, John U, Kemper M, Monnens L, Hoyer PF, Weber S, Konrad M (2010) Immunosuppression

- and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 5 (11):2075-2084. doi:10.2215/cjn.01190210
103. Starr MC, Chang IJ, Finn LS, Sun A, Larson AA, Goebel J, Hanevold C, Thies J, Van Hove JLK, Hingorani SR, Lam C (2018) COQ2 nephropathy: a treatable cause of nephrotic syndrome in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 33 (7):1257-1261. doi:10.1007/s00467-018-3937-z
104. Eroglu FK, Ozaltin F, Gonc N, Nalcacioglu H, Ozcakar ZB, Yalnizoglu D, Gucer S, Orhan D, Eminoglu FT, Gocmen R, Alikasifoglu A, Topaloglu R, Duzova A (2018) Response to Early Coenzyme Q10 Supplementation Is not Sustained in CoQ10 Deficiency Caused by CoQ2 Mutation. *Pediatric neurology* 88:71-74. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.008
105. Atmaca M, Gulhan B, Korkmaz E, Inozu M, Soylemezoglu O, Candan C, Bayazit AK, Elmaci AM, Parmaksiz G, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, Ozaltin F (2017) Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. *32 (8):1369-1375*. doi:10.1007/s00467-017-3634-3
106. Lieberman KV, Pavlova-Wolf A (2017) Adrenocorticotrophic hormone therapy for the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children and young adults: a systematic review of early clinical studies with contemporary relevance. *Journal of nephrology* 30 (1):35-44. doi:10.1007/s40620-016-0308-3
107. Awanami Y, Fukuda M, Nonaka Y, Takashima T, Matsumoto K, Yamasaki M, Miyazono M, Ikeda Y (2017) Successful treatment of a patient with refractory nephrotic syndrome with PCSK9 inhibitors: a case report. *BMC nephrology* 18 (1):221. doi:10.1186/s12882-017-0644-0
108. Suzuki H, Tsukamoto T, Muso E (2017) Rituximab-Resistant Nephrotic Syndrome With Successful Induction of Remission by Low-Density Lipoprotein Apheresis. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 21 (3):295-296. doi:10.1111/1744-9987.12561
109. Bockenhauer D (2013) Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 28 (8):1153-1156. doi:10.1007/s00467-013-2435-6
110. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW (2014) The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (7):1159-1167. doi:10.1007/s00467-013-2567-8
111. Schrier RW, Fassett RG (1998) A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney international* 53 (5):1111-1117. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00864.x
112. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Koomans HA (1999) Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 10 (2):323-331
113. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK (2009) Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone--a prospective study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 4 (5):907-913. doi:10.2215/cjn.04390808
114. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJ (2016) The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (9):1383-1402. doi:10.1007/s00467-015-3241-0

115. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Markovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Carpenter SL, Kerlin BA, Smoyer WE (2015) AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 10 (12):2110-2118. doi:10.2215/cjn.06620615
116. Gupta S, Pepper RJ, Ashman N, Walsh SB (2018) Nephrotic Syndrome: Oedema Formation and Its Treatment With Diuretics. *Frontiers in physiology* 9:1868. doi:10.3389/fphys.2018.01868
117. Fallahzadeh MA, Dormanesh B, Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Fallahzadeh MH, Sagheb MM (2017) Acetazolamide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide Versus Furosemide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide for the Treatment of Adults With Nephrotic Edema: A Randomized Trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 69 (3):420-427. doi:10.1053/j.ajkd.2016.10.022
118. Lemieux G, Beauchemin M, Gougoux A, Vinay P (1981) Treatment of nephrotic edema with bumetanide. *Canadian Medical Association journal* 125 (10):1111-1112, 1117
119. Garin EH (1987) A comparison of combinations of diuretics in nephrotic edema. *American journal of diseases of children (1960)* 141 (7):769-771. doi:10.1001/archpedi.1987.04460070071028
120. Mahdavinia S OH, Hoseini R, Shheikhvatan M (2016) Amiloride vs hydrochlorothiazide therapy in children with nephrotic syndrome: A clinical trial. *International Journal of Children and Adolescents Vol. 2 (No. 3):29-31*
121. Prandota J (1983) Pharmacokinetics of furosemide urinary elimination by nephrotic children. *Pediatric research* 17 (2):141-147. doi:10.1203/00006450-198302000-00012
122. Engle MA, Lewy JE, Lewy PR, Metcalf J (1978) The use of furosemide in the treatment of edema in infants and children. *Pediatrics* 62 (5):811-818
123. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, Ritz E (1999) Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney international* 55 (2):629-634. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00298.x
124. Dharmaraj R, Hari P, Bagga A (2009) Randomized cross-over trial comparing albumin and frusemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 24 (4):775-782. doi:10.1007/s00467-008-1062-0
125. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW (2014) Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *Journal of critical care* 29 (2):253-259. doi:10.1016/j.jcrc.2013.10.004
126. Haws RM, Baum M (1993) Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 91 (6):1142-1146
127. Liunbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G (2009) Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* 7 (3):216-234. doi:10.2450/2009.0094-09
128. Reid CJ, Marsh MJ, Murdoch IM, Clark G (1996) Nephrotic syndrome in childhood complicated by life

- threatening pulmonary oedema. *BMJ (Clinical research ed)* 312 (7022):36-38. doi:10.1136/bmj.312.7022.36
129. Rodrigo R, Bravo I, Pino M (1996) Proteinuria and albumin homeostasis in the nephrotic syndrome: effect of dietary protein intake. *Nutrition reviews* 54 (11 Pt 1):337-347. doi:10.1111/j.1753-4887.1996.tb03800.x
130. Sethna CB, Ng DK, Jiang S, Saland J, Warady BA, Furth S, Meyers KE (2019) Cardiovascular disease risk among children with focal segmental glomerulosclerosis: a report from the chronic kidney disease in children study. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (8):1403-1412. doi:10.1007/s00467-019-04229-3
131. Ribeiro D, Zawadzinski S, Pittet LF, Chevalley T, Girardin E, Parvex P (2015) Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *European journal of pediatrics* 174 (7):911-917. doi:10.1007/s00431-014-2479-z
132. Lee JM, Kronbichler A (2019) Review on long-term non-renal complications of childhood nephrotic syndrome. doi:10.1111/apa.15035
133. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary (2009). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 53 (3 Suppl 2):S11-104. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.017
134. McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, Haffner D, Rees L, Anderson C, Desloovere A, Nelms C, Oosterveld M, Paglialonga F, Polderman N, Qizalbash L, Renken-Terhaerd J, Tuokkola J, Warady B, Walle JV, Shaw V, Shroff R (2019) The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. doi:10.1007/s00467-019-04370-z
135. Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H (1997) Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 11 (2):148-152. doi:10.1007/s004670050246
136. Karim MYBBP (2018) Hypogammaglobulinemia. *BMJ Best Practices (bestpracticesbmjcom)* Mar 21, 2018
137. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. Report of the International Study of Kidney Disease in Children (1984). *Pediatrics* 73 (4):497-501
138. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, Molino D, Peruzzi L, Emma F, Fede C, Trivelli A, Maringhini S, Materassi M, Messina G, Montini G, Murer L, Pecoraro C, Pennesi M (2017) The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Italian journal of pediatrics* 43 (1):41. doi:10.1186/s13052-017-0356-x
139. Nuorti JP, Whitney CG (2010) Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 59 (Rr-11):1-18

140. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA (2009) Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 124 (2):747-757. doi:10.1542/peds.2008-1559
141. Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y (2012) Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* (4):Cd003964. doi:10.1002/14651858.CD003964.pub3
142. Bagga A (2008) Revised guidelines for management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Indian journal of nephrology* 18 (1):31-39. doi:10.4103/0971-4065.41289
143. Uncu N, Bulbul M, Yildiz N, Noyan A, Kosan C, Kavukcu S, Caliskan S, Gunduz Z, Besbas N, Gur Guven A (2010) Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. *European journal of pediatrics* 169 (1):73-76. doi:10.1007/s00431-009-0989-x
144. Gorenssek MJ, Lebel MH, Nelson JD (1988) Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 81 (6):849-856
145. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE (1982) Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970-1980. *American journal of diseases of children* (1960) 136 (8):732-736. doi:10.1001/archpedi.1982.03970440076023
146. Gulati S, Kher V, Arora P, Gupta S, Kale S (1996) Urinary tract infection in nephrotic syndrome. *The Pediatric infectious disease journal* 15 (3):237-240. doi:10.1097/00006454-199603000-00012
147. McIntyre P, Craig JC (1998) Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *Journal of paediatrics and child health* 34 (4):314-317. doi:10.1046/j.1440-1754.1998.00232.x
148. HHS (2016) HHS Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services Available at http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatricpdf Accessed 2016
149. HHS (2017) HHS Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/adult_oipdf Accessed 2017
150. FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella (2012). *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 61 (12):212
151. Updated recommendations for use of VariZIG--United States, 2013 (2013). *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 62 (28):574-576
152. Administration FaD (2012) FDA approves VariZIG for reducing chickenpox symptoms. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration 2012
153. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF (2007) Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 56 (Rr-4):1-40

154. Levin MJ, Duchon JM, Swamy GK, Gershon AA (2019) Varicella zoster immune globulin (VARIZIG) administration up to 10 days after varicella exposure in pregnant women, immunocompromised participants, and infants: Varicella outcomes and safety results from a large, open-label, expanded-access program. *PloS one* 14 (7):e0217749. doi:10.1371/journal.pone.0217749
155. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C (1997) Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *The Pediatric infectious disease journal* 16 (12):1162-1165. doi:10.1097/00006454-199712000-00012
156. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, Ozaki T, Yamada A, Imanishi J (1993) Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 92 (2):219-222
157. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL (2000) Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 14 (4):305-308. doi:10.1007/s004670050764
158. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE (2014) Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (6):989-997. doi:10.1007/s00467-013-2525-5
159. Andrew M, Brooker LA (1996) Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 10 (1):88-99. doi:10.1007/bf00863459
160. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB (2000) Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 15 (1-2):74-78. doi:10.1007/s004679900253
161. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Markovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Smoyer WE, Kerlin BA, Rheault MN (2019) Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (2):261-267. doi:10.1007/s00467-018-4072-6
162. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE (2018) Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nature reviews Nephrology* 14 (1):57-70. doi:10.1038/nrneph.2017.155
163. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L (2013) Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* (12):Cd005425. doi:10.1002/14651858.CD005425.pub2
164. Suryawanshi SP, Das B, Patnaik AN (2011) Myocardial infarction in children: Two interesting cases. *Annals of pediatric cardiology* 4 (1):81-83. doi:10.4103/0974-2069.79633
165. Silva JM, Oliveira EA, Marino VS, Oliveira JS, Torres RM, Ribeiro AL, Simal CJ, Ribeiro MC (2002) Premature acute myocardial infarction in a child with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 17 (3):169-172. doi:10.1007/s00467-001-0793-y
166. Hari P, Khandelwal P, Smoyer WE (2019) Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. doi:10.1007/s00467-019-04301-y
167. Coleman JE, Watson AR (1996) Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 10 (2):171-174. doi:10.1007/bf00862065

168. Sanjad SA, al-Abbad A, al-Shorafa S (1997) Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. *The Journal of pediatrics* 130 (3):470-474. doi:10.1016/s0022-3476(97)70213-0
169. Hari P, Khandelwal P, Satpathy A, Hari S, Thergaonkar R, Lakshmy R, Sinha A, Bagga A (2018) Effect of atorvastatin on dyslipidemia and carotid intima-media thickness in children with refractory nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 33 (12):2299-2309. doi:10.1007/s00467-018-4036-x
170. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, Kiyomoto H, Goto S, Konta T, Sasatomi Y, Sato Y, Nishino T, Tsuruya K, Furuichi K, Hoshino J, Watanabe Y, Kimura K, Matsuo S (2016) Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clinical and experimental nephrology* 20 (3):342-370. doi:10.1007/s10157-015-1216-x
171. Alon U, Chan JC (1984) Calcium and vitamin D homeostasis in the nephrotic syndrome: current status. *Nephron* 36 (1):1-4. doi:10.1159/000183106
172. Selewski DT, Chen A, Shatat IF, Pais P, Greenbaum LA, Geier P, Nelson RD, Kiessling SG, Brophy PD, Quiroga A, Seifert ME, Straatmann CE, Mahan JD, Ferris ME, Troost JP, Gipson DS (2016) Vitamin D in incident nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (3):465-472. doi:10.1007/s00467-015-3236-x
173. Denburg MR (2016) Skeletal manifestations of renal disease in childhood. *Current opinion in nephrology and hypertension* 25 (4):292-300. doi:10.1097/mnh.0000000000000233
174. Singh DN, Krishnamurthy S, Kamalanathan SK, Harichandrakumar KT, Sivamurukan P (2018) Three-monthly bolus vitamin D supplements (1000 vs 400 IU/day) for prevention of bone loss in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome: a randomised clinical trial. *Paediatrics and international child health* 38 (4):251-260. doi:10.1080/20469047.2018.1505589
175. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Cozzolino M, Bacchetta J, Edefonti A, Stefanidis CJ, Vande Walle J, Ariceta G, Klaus G, Haffner D, Schmitt CP (2017) Clinical practice recommendations for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 32 (7):1114-1127. doi:10.1093/ndt/gfx080
176. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T (1994) Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 8 (4):412-415. doi:10.1007/bf00856516
177. Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M (2012) Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27 (6):2171-2175. doi:10.1093/ndt/gfr665
178. Kapoor K, Saha A, Dubey NK, Goyal P, Suresh CP, Batra V, Upadhayay AD (2014) Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Clinical and experimental nephrology* 18 (1):113-117. doi:10.1007/s10157-013-0800-1
179. Sharma S, Dabla PK, Kumar M (2015) Evaluation of Thyroid Hormone Status in Children with Steroid

Resistant Nephrotic Syndrome: A North India Study. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets* 15 (4):321-324

180. Vigone MC, Capalbo D, Weber G, Salerno M (2018) Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated? *Journal of the Endocrine Society* 2 (9):1024-1039. doi:10.1210/js.2017-00471

181. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F (2016) Subclinical hypothyroidism in childhood - current knowledge and open issues. *Nature reviews Endocrinology* 12 (12):734-746. doi:10.1038/nrendo.2016.100

182. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A (2009) Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension* 27 (9):1719-1742. doi:10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b

183. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wuhl E, Zanchetti A (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension* 34 (10):1887-1920. doi:10.1097/hjh.0000000000001039

184. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB (2017) Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney international* 92 (1):26-36. doi:10.1016/j.kint.2017.04.006

185. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M (2009) Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 24 (11):2177-2185. doi:10.1007/s00467-009-1264-0

186. Prasad N, Manjunath R, Rangaswamy D, Jaiswal A, Agarwal V, Bhadauria D, Kaul A, Sharma R, Gupta A (2018) Efficacy and Safety of Cyclosporine versus Tacrolimus in Steroid and Cyclophosphamide Resistant Nephrotic Syndrome: A Prospective Study. *Indian journal of nephrology* 28 (1):46-52. doi:10.4103/ijn.IJN_240_16

187. Montane B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G (2003) Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 18 (8):772-777. doi:10.1007/s00467-003-1174-5

188. Feltran LS, Varela P, Silva ED, Veronez CL, Franco MC, Filho AP, Camargo MF, Koch Nogueira PC, Pesquero JB (2017) Targeted Next-Generation Sequencing in Brazilian Children With Nephrotic Syndrome Submitted to Renal Transplant. *Transplantation* 101 (12):2905-2912. doi:10.1097/tp.0000000000001846

189. Ding WY, Koziell A, McCarthy HJ, Bierzynska A, Bhagavatula MK, Dudley JA, Inward CD, Coward RJ, Tizard J, Reid C, Antignac C, Boyer O, Saleem MA (2014) Initial steroid sensitivity in children with steroid-resistant nephrotic syndrome predicts post-transplant recurrence. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 25 (6):1342-1348. doi:10.1681/asn.2013080852

190. Kim SJ, Ha J, Jung IM, Ahn MS, Kim M, Lee HS, Cheong HI, Choi Y (2001) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in Korean pediatric patients. *Pediatric transplantation* 5 (2):105-111

191. Francis A, Didsbury M, McCarthy H, Kara T (2018) Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-kidney transplantation in Australian and New Zealand children: A retrospective cohort study. *Pediatric transplantation* 22 (5):e13185. doi:10.1111/ptr.13185
192. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ (2002) Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *The New England journal of medicine* 347 (2):103-109. doi:10.1056/NEJMoa013036
193. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberu J, Bakr MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg AX (2017) KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 101 (8S Suppl 1):S1-s109. doi:10.1097/tp.0000000000001769
194. Andrews PA, Burnapp L, Manas D, Bradley JA, Dudley C (2012) Summary of the British Transplantation Society/Renal Association U.K. guidelines for living donor kidney transplantation. *Transplantation* 93 (7):666-673. doi:10.1097/TP.0b013e318247a7b7
195. Gross O, Weber M, Fries JW, Muller GA (2009) Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 24 (5):1626-1630. doi:10.1093/ndt/gfn635
196. Hildebrandt F, Heeringa SF (2009) Specific podocin mutations determine age of onset of nephrotic syndrome all the way into adult life. *Kidney international* 75 (7):669-671. doi:10.1038/ki.2008.693
197. Straner P, Balogh E, Schay G, Arrondel C, Miko A, L'Aune G, Benmerah A, Perczel A, D KM, Antignac C, Mollet G, Tory K (2018) C-terminal oligomerization of podocin mediates interallelic interactions. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease* 1864 (7):2448-2457. doi:10.1016/j.bbadis.2018.04.008
198. Trachtman R, Sran SS, Trachtman H (2015) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 30 (10):1793-1802. doi:10.1007/s00467-015-3062-1
199. Striegel JE, Sibley RK, Fryd DS, Mauer SM (1986) Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney international Supplement* 19:S44-50
200. Lee SE, Min SI, Kim YS, Ha J, Ha IS, Cheong HI, Kim SJ, Choi Y, Kang HG (2014) Recurrence of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: experience of a Korean tertiary center. *Pediatric transplantation* 18 (4):369-376. doi:10.1111/ptr.12257
201. Donckerwolcke RA, Broyer M, Brunner FP, Brynager H, Jacobs C, Kramer P, Selwood NH, Wing AJ (1983) Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, XI, 1981. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association European Dialysis and Transplant Association* 19:61-91
202. Cameron JS, Senguttuvan P, Hartley B, Rigden SP, Chantler C, Koffman G, Williams DG, Ogg CS (1989) Focal segmental glomerulosclerosis in fifty-nine renal allografts from a single centre; analysis of risk factors for recurrence. *Transplantation proceedings* 21 (1 Pt 2):2117-2118

203. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Montagnino G, Messa P (2010) Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 23 (2):208-216. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00977.x
204. Newstead CG (2003) Recurrent disease in renal transplants. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 18 Suppl 6:vi68-74. doi:10.1093/ndt/gfg1068
205. Garrouste C, Canaud G, Buchler M, Rivalan J, Colosio C, Martinez F, Aniort J, Dudreuilh C, Pereira B, Caillard S, Philipponnet C, Anglicheau D, Heng AE (2017) Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes. *Transplantation* 101 (3):649-656. doi:10.1097/tp.0000000000001160
206. Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R, Clark WF (2016) The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC nephrology* 17 (1):104. doi:10.1186/s12882-016-0322-7
207. Sener A, Bella AJ, Nguan C, Luke PP, House AA (2009) Focal segmental glomerular sclerosis in renal transplant recipients: predicting early disease recurrence may prolong allograft function. *Clinical transplantation* 23 (1):96-100. doi:10.1111/j.1399-0012.2008.00908.x
208. Fencel F, Vondrak K, Rosik T, Zieg J, Chadimova M, Hacek J, Dusek J, Seeman T (2016) Recurrence of nephrotic proteinuria in children with focal segmental glomerulosclerosis: early treatment with plasmapheresis and immunoadsorption should be associated with better prognosis. *Minerva pediatrica* 68 (5):348-354
209. Ingulli E, Tejani A (1991) Incidence, treatment, and outcome of recurrent focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation in 42 allografts in children--a single-center experience. *Transplantation* 51 (2):401-405. doi:10.1097/00007890-199102000-00025
210. Staeck O, Halleck F, Budde K, Khadzhyrov D (2017) Long-Term Outcomes of Kidney Transplant Recipients With Primary Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Transplantation proceedings* 49 (10):2256-2259. doi:10.1016/j.transproceed.2017.10.001
211. Francis A, Trnka P, McTaggart SJ (2016) Long-Term Outcome of Kidney Transplantation in Recipients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 11 (11):2041-2046. doi:10.2215/cjn.03060316
212. Tejani A, Stablein DH (1992) Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2 (12 Suppl):S258-263
213. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA, Teixeira-Pinto A, Wong G (2017) Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney international* 92 (2):461-469. doi:10.1016/j.kint.2017.03.015
214. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD, 3rd, Ko CW, Kirk AD, Welch PG, Peters TG, Agodoa LY (2001) Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United

- States. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 37 (2):366-373. doi:10.1053/ajkd.2001.21311
215. Meyer TN, Thaiss F, Stahl RA (2007) Immunoabsorption and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 20 (12):1066-1071. doi:10.1111/j.1432-2277.2007.00562.x
216. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ (2005) Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 5 (12):2907-2912. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01112.x
217. Audard V, Kamar N, Sahali D, Cardeau-Desangles I, Homs S, Remy P, Auizerate J, Matignon M, Rostaing L, Lang P, Grimbert P (2012) Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation 25 (5):e62-66. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01462.x
218. Cleper R, Krause I, Bar Nathan N, Mor M, Dagan A, Weissman I, Frishberg Y, Rachamimov R, Mor E, Davidovits M (2016) Focal segmental glomerulosclerosis in pediatric kidney transplantation: 30 years' experience. Clinical transplantation 30 (10):1324-1331. doi:10.1111/ctr.12825
219. Kim EM, Striegel J, Kim Y, Matas AJ, Najarian JS, Mauer SM (1994) Recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection. Kidney international 45 (5):1440-1445. doi:10.1038/ki.1994.188
220. Pelletier JH, Kumar KR, Engen R, Bensimhon A, Varner JD, Rheault MN, Srivastava T, Straatmann C, Silva C, Davis TK, Wenderfer SE, Gibson K, Selewski D, Barcia J, Weng P, Licht C, Jawa N, Kallash M, Foreman JW, Wigfall DR, Chua AN, Chambers E, Hornik CP, Brewer ED, Nagaraj SK, Greenbaum LA, Gbadegesin RA (2018) Recurrence of nephrotic syndrome following kidney transplantation is associated with initial native kidney biopsy findings. 33 (10):1773-1780. doi:10.1007/s00467-018-3994-3
221. Pardon A, Audard V, Caillard S, Moulin B, Desvaux D, Bentaarit B, Remy P, Sahali D, Roudot-Thoraval F, Lang P, Grimbert P (2006) Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 21 (4):1053-1059. doi:10.1093/ndt/gfk005
222. Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG (2006) Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 6 (7):1660-1665. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01361.x
223. Araya CE, Dharnidharka VR (2011) The factors that may predict response to rituximab therapy in recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. Journal of transplantation 2011:374213. doi:10.1155/2011/374213