

MINIMAL LEZYON HASTALIĞINDA ENFEKSİYONLARIN VE STEROID TEDAVİSİNİN IG G ALT GRUPLARI İLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP OF IgG SUBCLASSES AND OF STEROID THERAPY AND INFECTIONS IN MINIMAL CHANGE DISEASE

Dr. Türkan Patroğlu, Dr. Ayşe Melikoğlu*, Dr. Ruhan Düşünsel*

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*,
Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı* -KAYSERİ

ÖZET

Çocukluk çağı nefrotik sendromlarının büyük bir kısmını oluşturan minimal lezyon hastalığında relapslar önemli bir sorun oluştururken, mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli komplikasyonu enfeksiyonlar teşkil etmektedir. Nefrotik sendromda enfeksiyon gelişme nedenlerinden biri olarak humoral immun sistemdeki defektler gösterilmektedir. Nefrotik sendromla enfeksiyon arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bilim Dalında minimal lezyon hastalığı tanısı alan yaşları 24 ile 96 ay arasında değişen 17 çocukta (dokuz erkek, sekiz kız) ve yaşları 27 ile 84 ay arasında değişen 10 sağlıklı çocukta (altı erkek, dört kız) Ig G ve Ig G alt grupları ölçüldü. Çalışma sonunda aktif hastalık grubunda ortalama serum Ig G ve Ig G alt gruplarının normale göre düşük olduğu, bu düşüklüğün enfeksiyonlu grupta daha belirgin olduğu saptandı. Steroid tedavisi ile bu değerlerin yükseldiği fakat normale ulaşmadığı gözlemlendi. Remisyondaki olgularda ise bu verilerin kontrol grubu ile farklı olmadığı belirlendi.

Anahtar Kelimeler : Minimal lezyon hastalığı, Ig G ve alt grupları

GİRİŞ

Çocukluk yaş grubundaki böbrek hastalıklarının önemli bir bölümünü oluşturan nefrotik sendrom (NS) masif proteinüri (>40 mg/m²/saat) ve hipoalbuminemi (serum albumin düzeyi 2.5g/dl) ile karakterize; değişik derecelerde ödem ve hiperlipideminin de bu bulgulara eşlik ettiği klinik bir durumdur. Genellikle primer veya sekonder NS' un oluşumundan dolaşan antikorlarla ilgili immünolojik olaylar sorumludur (1-4). NS' da ekstrarenal komplikasyonlardan biri enfeksiyondur. Enfeksiyon riskinin artmasının nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, immunglobulin (Ig) üretiminde yetersizlik, ödem sıvısının kültür ortamı oluşturmaması, immunosupresif tedavi, hipovolemiye bağlı dalakta perfüzyon azalması, kompleman (C) faktörlerin idrarla

SUMMARY

Relapses are important problems in minimal change disease which accounts most of the cases in childhood nephrotic syndrome. Infection is the most important complication that determines mortality and morbidity. Because of defects in humoral immune system, patients are predisposed to infections in nephrotic syndrome. In this study, serum levels of IgG and its subclasses were studied to evaluate the relationships between the nephrotic syndrome and infection on 17 children with nephrotic syndrome (24-96 months of age) and 10 healthy children (27-84 months of age). At the end of this study, serum levels of IgG and its subclasses were found to be lower in active disease group than the control group. However, these values were lowest for the infection group. Although it was observed that these values increased with steroid treatment, they did not reach to normal levels. The parameters in the remission were not different from the parameters in control subjects.

Key words: minimal change disease, Ig G and IgG subclasses

kayıp, malnutrisyon, D vit eksikliği, yetersiz opsonizasyon ve hücrel immünitede bozukluk gibi birçok faktör sorumlu tutulmaktadır (5 - 8) .

NS' un aktif döneminde IgG ve IgG alt gruplarında düşme, IgM düzeylerinde yükselme gözlenmektedir (6,9-11). IgG düşüklüğü idrarla kayıp, katabolik hızda artma ve sentez hızında azalma sonucu meydana gelmektedir. Ayrıca relaps döneminde de mitojen stimülasyonu ile Ig sentez hızında azalma olduğu bilinmektedir (6). Hastalığın aktif döneminde IgM düzeyindeki artış, IgM' den IgG sentezine dönüşümü sağlayan T lenfosit fonksiyonlarındaki bozukluktan ileri gelmektedir (9).

Bu nedenle bu çalışmada MLH' ı olan çocuklarda hastalığın aktif döneminde, remisyon döneminde ve en-

feksiyon varlığında serum Ig G ve Ig G alt grupları ölçülerek enfeksiyonun hümorale immünite ile ilişkisi belirlenmeye çalışıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma kapsamına, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı'nda MLH tanısı ile izlenen yaşları 24 ile 96 ay arasında değişen dokuz erkek, sekiz kız 17 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastalar dört ayrı grupta incelendi.

Grup A (Aktif hastalık grubu): İdrarda dipstick yöntemi ile +++/++++ proteinürisi veya 40 mg/m²/st'ın üzerinde proteinürisi ve hipoalbuminemi (< 2.5 gr/dl) olan, yaş ortalaması 39.33 ±6.72 ay olan beş kız, beş erkek toplam 10 çocuk bu grupta yer aldı. Olguların sekizi ilk tanı, ikisi ise üçüncü relaps döneminde idi.

Grup B (Enfeksiyonlu aktif MLH'lı grup): Bu grupta aktif hastalıklı grubun özelliğini gösteren ayrıca enfeksiyon bulguları olan yaş ortalaması 42.8±8.45 ay olan, üçü erkek ikisi kız toplam beş olgu yer aldı. Hastanın dördü yeni tanı almıştı, biri üçüncü relapsta idi. İki hastada peritonit, bir hastada sepsis, iki hastada idrar yolu enfeksiyonu vardı.

Grup C (Steroid tedavisi alırken remisyona giren hasta grubu): Bu grupta remisyona grubunun özelliklerini gösteren ve 10-30 mg/m²/gün aşırı prednisolon alan yaş ortalaması 34.6±1.36 ay olan üçü erkek, ikisi kız toplam beş hasta yer aldı.

Grup D (Remisyon Grubu): Remisyon, yedi günlük sürede, iki ayrı günde dipstick yöntemi ile proteinürinin (-) veya eser bulunması şeklinde tanımlandı. Bu grupta yaş ortalaması 50.6±7.72 ay olan altısı kız, dördü erkek toplam 10 hasta mevcuttu. Hastalardan sekizini tanıdan takiben ikisi de üçüncü relapsı izleyen remisyon dönemindeydi.

Grup E-(Kontrol Grubu): Polikliniğimize başvuran yaş ortalaması 44.00±5.83 ay olan altısı erkek, dördü kız toplam 10 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu.

Bu hastalardan beşine hem aktif hastalık döneminde, hem de remisyon döneminde, üçüne aktif dönemde steroid tedavisi alırken ve kesildikten sonra, ikisine aktif dönemde ve steroid tedavisi alırken, ikisi sadece remisyon döneminde beş aktif dönemde olmak üzere toplam 30 kez test yapıldı. Enfeksiyon bulgusu olan olgulardan idrar ve kan kültürü alındı. Peritonit bulgusu olanlardan parasetez yapılarak periton sıvısı incelen-

mesi ve kültürü alındı. Kültür sonuçlarına göre uygun antibiyotik tedavisi verildi. Kan örnekleri aktif hastalık gösteren MLH grubunda steroid tedavisine başlanmadan önce, remisyon grubunda ise steroid tedavisi alınırken ve steroid tedavisi kesildikten dört hafta sonra alındı. Serum Ig G düzeyleri Behring turbidimetre kullanılarak Turbidimetre ile otomatize çalışıldı (Turbidimetre IgG:0116). Serum Ig G alt grupları radyal immüno-diffüzyon tekniği ile çalışıldı (RG 201 Human Ig G subclass SD Gombi RID The Binding Site). İstatistiksel değerlendirme için Mann-Whitney-U testi uygulandı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan A ve B grubu dışındaki hastalarda patolojik fizik muayene bulgusu yoktu. Grup A' da fizik muayene bulgusu olarak değişik derecelerde ödem saptandı. B grubundakiler ise farklı enfeksiyon tabloları ile başvurdu. Birinci olgunun gelişinde peritonit bulguları vardı. Yapılan parasetez kültüründe S.pneumonia, kan kültüründe ise N.fermentatif bakteri üredi. İkinci olgumuzda idrar yolu enfeksiyonu tespit edildi ve idrar kültüründe Proteus üredi. Üçüncü relaps tablosu ile başvuran üçüncü olgumuzda fizik muayenede peritonit bulguları vardı. Yapılan parasetezde pürülan peritonit bulguları saptandı, ancak parasetez kültüründe üreme olmadı. Kan kültüründe ise S. epidermidis üredi. Dördüncü olgumuzda ise idrar yolu enfeksiyonu tespit edildi ve idrar kültüründe Enterococcus üredi. Beşinci olgumuzda ağız içinde yara, öksürük ve ateş şikayeti ile başvurdu. Fizik muayene sonucu akciğer enfeksiyonu ve sepsis tanısı konuldu, ancak alınan kültürlerde mikroorganizma izole edilemedi.

Grupların ortalama serum Ig G değerleri Tablo I'de görülmektedir. Gruplar arasında en düşük Ig G düzeyi B grubunda, en yüksek Ig G düzeyi ise D grubunda saptandı. A, B, C grubundaki Ig G değerleri D ve E grubuna göre önemli ölçüde düşüktü (p<0.05). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05) (Tablo I).

Tablo I. Ortalama serum IgG değerleri

Çalışma grupları	n	IgG(mg/dl) X±Sx	SD
A	10	558.5±100.66	318.32
B	5	412.4±133.5	298.7
C	5	618±55.08	123.16
D	10	1561±225.54	713.36
E	10	1168±69.79	220.69

ab>0.05
ac>0.05
ad<0.05
ae<0.05

bc>0.05
bd<0.05
be<0.05

cd<0.05
ce<0.05

de<0.05

Grupların ortalama serum Ig G1 değerleri tablo H'de görülmektedir. A ve B grubundaki Ig G1 değeri C, D, E grubuna göre, C grubundaki ise E grubuna göre önemli ölçüde düşük bulundu ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo II).

Tablo II. Ortalama serum IgG1 değerleri

Çalışma grupları	n	IgG1(mg/dl) X±Sx	SD
A	10	238.2±46.03	145.52
B	5	224.2±63.49	141.96
C	5	587.6±40.6	90.78
D	10	752.5±82.2	259.96
E	10	911±89.09	281.72

ab>0.05 bc<0.05 cd>0.05 de>0.05
ac<0.05 bd<0.05 ce<0.05
ad<0.05 be<0.05
ae<0.05

Tablo III'de ortalama serum Ig G2 değerleri görülmektedir. B grubundaki Ig G2 düzeyi en düşük olup A ve B grubundaki değerler C, D, E grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük idi ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo III).

Tablo III. Ortalama serum IgG2 değerleri

Çalışma grupları	n	IgG2(mg/dl) X±Sx	SD
A	10	49.9±4.47	14.14
B	5	46.8±3.61	8.07
C	5	126.6±19.61	43.86
D	10	133±13.62	43.09
E	10	126.46±16.57	52.39

ab>0.05 bc<0.05 cd>0.05 de>0.05
ac<0.05 bd<0.05 ce>0.05
ad<0.05 be<0.05
ae<0.05

Grupların ortalama serum Ig G3 değerleri tablo IV'de görülmektedir. B grubunda serum Ig G3 düzeyi en düşük olup, gruplar karşılaştırıldığında B grubundaki Ig G3 değeri A, C, D, E gruplarına göre, C grubundaki değer ise D ve E gruplarına göre önemli ölçüde düşük bulundu ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo IV).

Tablo V'de ortalama serum Ig G4 düzeyleri görülmektedir. B grubu en düşük Ig G4 düzeyine sahip idi ve gruplar karşılaştırıldığında, A grubundaki Ig G4 düzeyi D ve E grubuna göre, B grubundaki değer D grubuna göre anlamlı ölçüde düşüktü ($p<0.05$). D grubundaki ortalama Ig G4 değeri ise E grubuna göre yüksek

bulundu($p<0.05$). Diğer gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo V).

Tablo IV. Ortalama serum IgG3 değerleri

Çalışma grupları	n	IgG3(mg/dl) X±Sx	SD
A	10	91.25±17.71	56.19
B	5	26.24±7.87	17.59
C	5	67.06±11.22	25.1
D	10	110.4±14.38	45.48
E	10	120.74±8.26	26.12

ab<0.05 bc<0.05 cd<0.05 de>0.05
ac>0.05 bd<0.05 ce<0.05
ad>0.05 be<0.05
ae>0.05

Tablo V. Ortalama serum IgG4 değerleri

Çalışma grupları	n	IgG4(mg/dl) X±Sx	SD
A	10	12.1±2.63	8.31
B	5	6.8±1.85	4.15
C	5	17.46±5.80	12.97
D	10	38.28±6.29	19.9
E	10	21.5±6.51	20.6

ab>0.05 bc>0.05 cd<0.05 de<0.05
ac>0.05 bd<0.05 ce>0.05
ad<0.05 be>0.05
ae<0.05

TARTIŞMA

NS çocukluk yaş grubunda böbrek hastalıkları içinde önemli yeri olan bir hastalık grubudur. Antibiyotik ve steroid tedavisinden önceki yıllarda NS' da ölümlerin büyük çoğunluğunu enfeksiyonlar ve enfeksiyonla ilgili komplikasyonlar oluşturmaktaydı. Steroid ve antibiyotiklerin tedaviye eklenmesine rağmen enfeksiyonlar NS' da önemli bir komplikasyon olarak yer almaktadır (6-8, 12, 13). NS'da görülen enfeksiyonlardan en önemlisi primer bakteriyel peritonittir ve en sık etkeni S. pneumonia' dır. Daha sonra görülen enfeksiyonlar sepsis, sellülit, idrar yolu enfeksiyonları ve akciğer enfeksiyonlarıdır (4, 15). Biz de çalışmamızda az olmakla birlikte hastalarımızda literatürle uyumlu olarak peritonit, sepsis ve idrar yolu enfeksiyonlarını tespit ettik.

NS' da immun fonksiyon bozukluklarını hücresel ve humoral immun sistem bozukluğu olarak ayırabiliriz. Hücresel immun sistem bozukluğu içinde T hücreleri disfonksiyonu yer almaktadır. NS' da hücresel immun sistemi inceleyen oldukça fazla çalışma vardır. Bu çalışmalarda total T hücrelerini ve T lenfositlerin alt gruplarını normal bulanlar olduğu gibi relaps sırasında total T hücrelerini düşük ve supresör T

hücrelerinin arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır(16-19). Çalışmamızda MLH' da görülen enfeksiyonların etiyojisinde rol alan immün mekanizmaları ortaya koymak amacıyla özellikle humoral immün sistemde yer alan IgG ve IgG' nin alt gruplarının serum düzeyleri değerlendirilmiştir.

MLH' nda, serum IgG düzeyinin düşük olduğu, remisyona giren olgularda ise bu düzeyin yükseldiği bildirilmiştir (9-11, 20, 21). Bazı çalışmalarda remisyon gruplarında IgG nin yükselmekle birlikte sağlıklı kişilerden düşük düzeyde kaldığı gösterilmiştir (9, 11). Nefrotik sendromda serum IgG düzeyinin düşüklüğü, idrarla kaybedilmesi veya IgM den IgG dönüşümüne yardım eden T hücrelerindeki fonksiyonel bozuluktan olabilir (9). Farklı bir çalışmada ise NS' lu çocuklarda serum transferrin konsantrasyonları düşük tespit edilmiştir. Transferrin, lenfosit proliferasyonu için gerekli bir protein olduğundan araştırmacılar sonuçta lenfosit proliferasyonunun bozulduğunu ve buna bağlı olarak serum IgG yapımının azaldığını göstermişlerdir (23).

Araştırmamızda hastalığın aktif ve enfeksiyonlu dönemlerindeki olgularda total IgG düzeyleri, diğer hasta gruplarından ve kontrol grubundan literatürle uyumlu olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($P<0.05$). Bu düşüklüğün enfeksiyonlu olgularda belirgin olduğu görüldü. Steroid tedavisi ile IgG serum düzeylerinin yükseldiği, fakat kontrol grubu değerlerine kadar ulaşmadığı gözlemlendi ($P<0.05$). Remisyona giren olgularda ise IgG düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı saptandı ($P>0.05$).

Humoral immün sistemin önemli bir kısmını oluşturan IgG vücudumuzun mikroorganizmalara karşı savunmasında rol oynar. Özellikle opsonizasyonda önemli rolü olan IgG' nin eksikliğinde tekrarlayan enfeksiyonlar sıklıkla bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda enfeksiyonlu olgularımızda enfeksiyonun nedenlerinden birinin IgG eksikliği olduğunu düşündük.

NS' lu olgularda IgG alt grupları incelendiğinde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Shakip ve ark. (24) NS lu çocukların IgG alt gruplarının oranlarında normal çocuklara ve erişkinlere göre anlamlı istatistiksel fark bulamamışlardır. Ancak hastaların bazılarında özellikle IgG1 ve IgG3' ün baskılandığını gözlemişlerdir. Warshall ve arkları (25) İNS' lu çocuklarda serum IgG1 ve IgG2 düzeylerinin relaps sırasında remisyon dönemine göre düşük olduğunu saptarken IgG3 ve IgG4 düzeylerinde fark bulamamıştır. İmmunglobulin G alt gruplarının molekül büyüklüklerinin ve elektrik-

sel yüklerinin birbirinden farklı olduğu bilinmektedir. O halde, hastalarda IgG alt gruplarının herbirininin serum düzeyleri değişik biçimde etkilenmiş olabilir. Bu da steroidlere cevaplı nefrotik sendromda alt grupları selektif olarak baskılayan faktörlerin varlığı ile açıklanabilir. Nitekim, T hücrelerinden IgG alt gruplarına spesifik etkili supresör salgılandığı da gösterilmiştir (25). Çalışmamızda literatürdeki iki araştırmadan farklı olarak tüm alt gruplarda hastalığın aktif ve enfeksiyonlu dönemlerinde düşme, steroid tedavisi ile birlikte bir yükselme olduğu, remisyonda ise kontrol grubu ile aynı düzeye ulaşıldığı gözlemlendi.

Bazı antijenlere karşı IgG, selektif olarak belirli bir alt grupta olabilir. Protein antijenlerine karşı oluşan antikorlar IgG1 ve IgG3 alt grubundadır. IgG2 alt grubu H. influenza' nin kapsül polisakkaridine karşı oluşan antikorların çoğunu, streptokokkal enfeksiyonlardan sonra oluşan polisakkaride özel antikorların büyük bir bölümünü ve pnömokokkal aşılama sonrası oluşan antikorları içerir (26, 27). NS' lu olgularda retrospektif çalışmalarda peritonitin sık gözlemlendiği ve S.pneumonia' in en sık etken olarak saptandığı belirlenmiştir (28). Çalışmamızda iki olguda peritonit bulunmuştur ve bu olgulardan birinde periton sıvı kültüründe S. pneumonia üremiştir. Bu olgunun IgG2 değeri (38 mg/dl) nin diğer olguların değerleri ile karşılaştırıldığında oldukça düşük düzeyde olduğu bulunmuştur.

IgG3 eksikliği ile birlikte idrar yolu enfeksiyonunun sık olabileceği bildirilmektedir (26). Ayrıca NS' lu olgularda idrar yolu enfeksiyonu sık olarak gözlenmektedir (29). Çalışmamızda iki olguda idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır ve olgulardan birinin IgG3 (6.2 mg/dl) değeri diğer olgulara göre oldukça düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda IgG4 düzeyi aktif hastalıklı olgularda ve enfeksiyonlu olgularda düşük bulunmuştur. Ancak çalışmalarda IgG4' un alt düzeyinin radial immunodifüzyon yöntemi ile normalde de saptanamayacak kadar düşük bulunabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle IgG4 düzeylerinin düşüklüğü anlamlı kabul edilmiştir (30).

Sonuç olarak, nefrotik sendromlu olgularda enfeksiyonlara eğilimin artmasının nedenlerinden biri de serum Ig G ve Ig G'nin alt grup değerlerinin düşük düzeyde seyretmesi olarak gösterilebilir.

KAYNAKLAR

1. Nash MA, Edelmann CM, Bernstein J, Banett HL. The nephrotic syndrome. In: Edelmann CM, Bernstein J, Meadow SR(eds), Pediatric Kidney Disease. Little Brown Co, Boston 1992, pp 1247-1290.
2. McEnery PT, Strife CF. Nephrotic syndrome in childhood. *Ped Clin North Am* 1982; 89: 875-894.
3. Barratt TM, Clark G. Minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. In: Holiday MA, Barratt TM, Avner ED(eds), Pediatric Nephrology. Williams and Wilkins, Baltimore 1994, pp 767-788.
4. Bergstein JM. Nephrotic Syndrome. In: Behrman RE, Kligman RM, Nelson WE (eds), Nelson Textbook of Pediatrics. WB Saunders Co, Philadelphia 1992, pp 1341-1344.
5. Estevez ME, Voyer LE, Craviotto RJ, et al. Dysfunction of monocyte-macrophage system in the idiopathic minimal change nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1989;78: 87-93.
6. Bernard DB. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1988; 33:1184-1202.
7. Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 427-436.
8. Harris CR, Ismail N. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:477-497.
9. Giangiacomo J, Cleary TG, Cole BR, et al. Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1975; 293:8-12.
10. Chan MK, Chan KW, Jones B. Immunoglobulin (IgG, IgA, IgM, IgE) and complement components (C 3-C4) in nephrotic syndrome due to minimal change and other forms of glomerulonephritis, a clue for steroid therapy. *Nephron* 1987; 47: 125-130.
11. Sobel AT, Introto L, Lagrue G. Serum immunoglobulins in idiopathic minimal change nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1976; 294: 50-51.
12. Matsell DG, Wyatt RS. The role of B and T in peritonitis associated with the nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Res* 1993; 34: 84-88.
13. Arneil GC. 164 Children with nephrosis. *Lancet* 1961; 18: 1103-1110.
14. Gorensen MJ, Lebel MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1988; 81:849-856.
15. Warsaw BL. Nephrotic syndrome in children. *Pediatr Ann* 1994; 23:495-504.
16. Herrod HG, Stapleton FP, Trouy RL, Roy S. Evaluation of T lymphocyte subpopulations in children with nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol* 1983; 52:581-585.
17. Hultson SA, Shah V, Byrne MR, et al. Lymphocyte subpopulation interleukin-2 and interleukin-2 receptor expression in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:135-139.
18. Topaloğlu R, Saatçi Ü, Arkan M, et al. T-cell subsets, interleukin-2 receptor expression and production of interleukin-2 in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:645-652.
19. Fiser RT, Arnold WC, Charlton RK, et al. T-lymphocytes subsets in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1991; 40: 913-916.
20. Mansfield L, Trygstad CW, Ajugwo R, Heiner DC. Serum concentrations of immunoglobulins E and G and α_2 macroglobulin in childhood renal disease. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66:227-232.
21. Gupta S, Yüceoğlu AM. Immunological profile in children with minimal change nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74:732-732.
22. Warsaw BL, Check IJ, Hymes LC, Dirusso SC. Decreased serum transferrin concentration in children with the nephrotic syndrome. Effect on lymphocyte proliferation and correlation with serum immunoglobulin levels. *Clin Immunopathol* 1984; 33: 210-219.
23. Schnaper HW. Immunization practices in childhood nephrotic syndrome: a survey of North American pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:4-6.
24. Warsaw BL, Check IJ. IgG subclasses in children with nephrotic syndrome. *Am J Clin Pathol* 1989; 92:68-72.
25. Herrod HG. Management of the patient with IgG subclass deficiency and selective antibody deficiency. *Ann Allergy* 1993; 70: 3-7.
26. Berger M. Immunoglobulin G subclass determination in diagnosis and management of antibody deficiency syndrome. *J pediatr* 1987; 110:325-328.
27. Kato A, Ohtake T, Furuya R, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in with nephrotic syndrome. *Intern Med* 1993; 32:719-721.
28. Elzouki AY, Jaiswall OP. Long term small dose prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Clin Pediatr* 1988; 27:387-392.
29. Berkel At, Tezcan İ, Ersoy F, Sanal Ö. İmmunoglobulin-G sınıflarının Türk çocukları ve erişkinlerdeki değerlerin araştırılması. 1992 TUBİTAK Projesi TAG 0752.