



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI NEFROTİK SENDROMUNDA
UTEROGLOBİN GEN POLİMORFİZMİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK

OCAK-2012

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI NEFROTİK SENDROMUNDA
UTEROGLOBİN GEN POLİMORFİZMİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
TF.11.10 proje numarası ile desteklenmiştir

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI NEFROTİK SENDROMUNDA UTEROGLOBİN GEN POLİMORFİZMİ

Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ

18/01/2012

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Abdurrahman Kadayıfçı

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Ayşe Balat

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Doç. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

- 1.Prof. Dr. Ayşe BALAT
- 2.Doç. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK
- 3.Prof. Dr. Ali ANARAT
- 4.Prof. Dr. Metin KILINÇ
- 5.Doç. Dr. Elif GÜLER

I. ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı aynı zamanda Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşe BALAT'a,

Bu tezi hazırlarken, verdiği bilimsel katkılarından ve tüm kişisel desteklerinden ötürü tez hocam Doç. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK'e,

Tez çalışmamda bilgi ve kişisel desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Sibel OĞUZKAN BALCI'ya, Doç. Dr. Sacide PEHLİVAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Seval KUL'a,

Birlikte büyük bir uyum ve zevkle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına,

Yetişmemde ve bu günlere gelmemde büyük emeği geçen sevgili anne ve babama, tanıdığım günden beri sevgi, hoşgörü ve desteğini esirgemeyen, varlığıyla bana güç veren sevgili eşim Hasan KILIÇ'a ve dünya tatlısı biricik kızım İklim KILIÇ'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ

Gaziantep 2011

II. İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ.....	I
II.İÇİNDEKİLER.....	II
III.ÖZET.....	V
IV.ABSTRACT.....	VI
V.KISALTMALAR.....	VII
VI.TABLO LİSTESİ.....	IX
VII.ŞEKİL LİSTESİ.....	XI
VIII.RESİM LİSTESİ.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Nefrotik sendrom.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Sınıflandırma.....	4
2.1.3.1. Klinik Sınıflandırma.....	4
2.1.3.2. Histopatolojik Sınıflandırma.....	5
2.1.3.2.1.Minimal Lezyon Hastalığı.....	6
2.1.3.2.2. Fokal Segmental Glomeruloskleroz.....	7
2.1.3.2.3.Mesengial Proliferatif Glomerulonefrit.....	7
2.1.3.2.4. Membranoproliferatif Glomerulonefrit.....	8
2.1.3.2.5. Membranöz Glomerulonefrit.....	8
2.1.3.2.6. Kronik Glomerulonefrit.....	9
2.1.3.3. Tedaviye Cevaba Göre Sınıflandırma.....	9
2.1.4 Nefrotik Sendromun Patogenezi.....	10
2.1.4.1. Minimal Lezyon Hastalığı Patogenezi.....	11
2.1.4.2. Fokal Segmental Glomerulosklerozis Patogenezi	12
2.1.4.3. Nefrotik Sendromda GörülenPatofizyolojik değişiklikler.....	13

2.1.5. Klinik Bulgular.....	15
2.1.6. Laboratuvar Bulgular.....	16
2.1.6.1. İdrar Analizi.....	16
2.1.6.2. Kan Tetkikleri.....	17
2.1.7. Nefrotik Sendromda Biyopsi.....	18
2.1.8. Nefrotik Sendromun Tedavisi.....	18
2.1.8.1. Semptomatik Tedavi.....	18
2.1.8.2. Spesifik Tedavi.....	20
2.1.8.2.1. Relaps Tedavisi.....	22
2.1.8.2.2. Alternatif Tedaviler.....	23
2.1.9. Nefrotik Sendromun Komplikasyonları.....	28
2.1.10. Nefrotik Sendromun Prognozu.....	31
2.2. Uterogloblin.....	32
2.2.1. Uterogloblinin Yapısal Özellikleri.....	32
2.2.2. Uterogloblin Geninin Yapısı.....	34
2.2.3. Uterogloblinin Biyolojik Özellikleri.....	35
2.2.3.1. Hidrofobik Ligandlar İle Etkileşim.....	35
2.2.3.2. Antikemotaktik Etkileri.....	36
2.2.3.3. Trombosit Agregasyonunu İnhibe etme özellikleri.....	36
2.2.3.4. Preimplantasyon Embriyoda BüyümeUyarıcı Etkileri.....	36
2.2.3.5. Tümör Üzerine İnhibitör Etkileri.....	37
2.2.4. UterogloblinGeni ÇıkarılmışFareler.....	37
2.2.5. Uterogloblin Gen Polimorfizminin Hastalıklardaki Rolü.....	38
2.2.5.1. Alerjik/inflamatuvar Hastalıklardaki Rolü.....	38
2.2.5.2. IGA Nefropatisindeki Rolü.....	39
2.2.6. Rekombinant İnsan Uterogloblininin Potansiyel Tedavi Uygulamalar.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	41
3.1. Gönüllülerin özellikleri.....	41
3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler ve Solüsyonlar.....	42

3.2.1. DNA izolasyonunda kullanılan malzemeler.....	42
3.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile DNA Amplifikasyonu.....	43
3.2.3. PCR Ürünlerinin Restriksiyon Endonükleaz Enzimi İle Kesimi.....	43
3.2.4. Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Malzemeler.....	43
3.3 Yöntemler.....	44
3.3.1. DNA İzolasyonu.....	44
3.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	44
3.3.3. Agaroz Jel Elektroforezi.....	46
3.3.3.1. % 1.5'luk / %3'lük Agaroz Jelin Hazırlanması.....	46
3.3.4. Restriksiyon Endonükleaz Enzim Analizi.....	47
3.4. İstatistiksel Analiz.....	49
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	72
7. KAYNAKLAR.....	73
8. EKLER.....	91
8.1. Etik kurul kararı.....	91

III. ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI NEFROTİK SENDROMUNDA UTEROGLOBİN GEN POLİMORFİZMİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI AD
PEDİATRİK NEFROLOJİ BD

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK
GAZİANTEP-Aralık/2011, 91 Sayfa

Uteroglobin (UG), steroidle uyarılabilen multifonksiyonel bir protein olup, fosfolipaz A2'nin inhibisyonu ile araşidonik asit metabolizasyonunu, prostoglandin ve lökotrein sentezini engeller. UG geni G38A polimorfizmi varlığında UG seviyesinde azalmaya bağlı inflamataur mediatörlerin artmasının glomerular hastalık patogenezinde rol oynayabileceği hipoteziyle, NS'lu çocuklarda UG gen polimorfizminin rolünün olup olmadığını araştırmayı amaçlayarak bu çalışmanın yapılması planlanmıştır.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji polikliniğine başvuran, nefrotik sendrom tanısı almış çocuklar (n=136) ile sağlıklı gönüllü çocuklar (n=70) çalışmaya alındı. Gen polimorfizminin steroid yanıtı ile ilişkisini araştırmak için de NS'lu çocuklar, steroid duyarlı (n=84) ve steroid dirençli (n=52) olarak iki alt gruba ayrıldı. Nefrotik sendromlu ve kontrol grubunda yer alan çocuklardan alınan kan örneklerinde UG G38A polimorfizmini belirlemek için DNA örneği PCR-RFLP yöntemi ile analiz edildi.

Uteroglobin geni G38A (G/A) genotip dağılımları, steroid duyarlı grupta AA 12 (%14,3), GG 41 (%48,8) ve AG 31 (%36,9), steroid dirençli grupta AA 11 (%21,1), GG 20 (%38,5) ve AG 21 (%40,4) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise AA 4 (%5,7), GG 29 (%41,4) ve AG 37 (%52,9) idi. AA genotipi NS'lu çocuklarda daha fazla görülürken, AG genotipi kontrol grubunda daha fazla görüldü. AA genotipini taşıyan çocuklarda NS gelişme olasılığı yaklaşık 4 kat ($p=0,016$, $OR=4,09$) artarken, steroid duyarlı NS gelişme olasılığının 3,5 kat ($p=0,042$, $OR=3,58$), steroid dirençli NS gelişme olasılığının ise 4,8 kat arttığı ($p=0,014$, $OR=4,84$) saptandı. Allel dağılımının gerek NS gelişme olasılığı gerekse steroide cevap anlamında etkisinin olmadığı görüldü.

Sonuç olarak UG geni G38A polimorfizminin NS gelişimi ve steroid cevabı üzerine etkilerinin tam anlaşılabilmesi için daha geniş gruplarda ve tüm polimorfizimleri değerlendirecek çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Nefrotik sendrom, Polimorfizm, Uteroglobin geni

IV. ABSTRACT

UTEROGLOBIN GENE POLYMORPHISM IN CHILDHOOD NEPHROTIC SYNDROME

Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ

Resident Thesis, Department of Pediatric Nephrology

Supervisor: Assoc. Prof. Mithat BÜYÜKÇELİK

Gaziantep-December 2011, 91pages

Uteroglobin (UG) is a multifunctional protein which can be induced by inhibition of phospholipase A2 and interferes the metabolization of arachidonic acid and also synthesis of prostaglandins and leukotriens. We aimed to investigate the possible role of UG gene polymorphism in children with nephrotic syndrome based on the hypothesis that the increase of inflammatory mediators due to decrease of UG levels with the presence of UG gene G38A polymorphism may play a role in the pathogenesis of glomerular disease.

Children (n=136) who were diagnosed as nephrotic syndrome in Gaziantep University Hospital Department of Pediatric Nephrology, and healthy voluntary children(n=70) were included into the study. Children with nephrotic syndrome were divided into two groups as steroid sensitive (n=84) and steroid resistant (n=52) in order to research the relationship between gene polymorphism and steroid response. DNA sample was analysed with PCR-RFLP method to detect the UG G38A gene polymorphism in blood samples of children with nephrotic syndrome and control group.

Genotype distrubition of Uteroglobin gene G38A (G/A) was found as AA 12(%14,3), GG 41(%48,8), and AG 31(%36,9) in steroid sensitive group, AA 11(%21,1), GG 20(%38,5), and AG 21(%40,4) in steroid resistant group, AA 4(%5,7), GG 29(%41,4), and AG 37(%52,9) in control group. AA genotype was found to be more common in children with nephrotic syndrome whereas AG genotype was more common in control group. The risk of having nephrotic syndrome was almost 4 fold increased in children with AA genotype ($p=0,016$, OR=4,09). The risk of having steroid sensitive NS was 3,5 fold increased ($p=0,042$, OR=3,58) while the risk of having steroid resistant NS was 4,8 fold increased in the same genotype ($p=0,014$, OR=4,84). We observed that allelic distrubition was not effective either on risk of having nephrotic syndrome, or on steroid response.

Further studies evaluating all polymorphisms in larger groups are needed to exactly determine the effect of UG gene G38A polymorphism on development of nephrotic syndrome and steroid response.

Key words: Nephrotic syndrome, Polymorphism, Uteroglobin gene

V. KISALTMALAR

AA	:Araşidonik Asit
ABY	:Akut Böbrek Yetmezliği
ACEİ	:Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri
ADH	:Antidiüretik hormon
ANA	:Antinükleer antikor
ANP	:Atrial natriüretik peptid
APSGN	:Akut poststreptokoksik glomerulonefrit
ARB	:Anjiotensin II reseptör blokerleri
BUN	:Kan üre azotu
BH	:Büyüme Hormonu
CC10	:Clara Cell 10
CCSP	:Clara hücre salgı protein
COLA	:Colicin A
FGS	:Fokal glomerulosklerozis
FGGS	:Fokal global glomeruloskleroz
Fn	:Fibronektin
FPR	:Formil peptid reseptörleri
FSGS	:Fokal segmental glomeruloskleroz
GA	:Güvenlik aralığı
GBM	:Glomeruler Bazal Membran
GFR	:Glomeruler filtrasyon hızı
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HSP	:Henoch-Schönlein purpurası
IgAN	:IgA nefropati
IMPDH	:İnozin Monofosfat Dehidrogenaz
ISKDC	:Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu
KBY	:Kronik Böbrek Yetmezliği
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
LPL	:Lipoprotein lipaz
LT	:Lökotrien

MGN	:Membranöz glomerulonefrit
MMF	:Mikofenolat mofetil
MPGN	:Membranoproliferatif glomerulonefrit
MezPGN	:Mezangial proliferatif glomerulonefrit
MLH	:Minimal lezyon hastalığı
MMF	:Mikofenolat Mofetil
NS	:Nefrotik sendrom
NSAİ	:Nonsteroid anti inflamatuvar İlaçlar
OR	:Odds oranı
PCR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
PG	:Prostoglandin
PLA2	:Fosfolipaz A2
rh	:Rekombinant insan
RFLP	:Restriksiyon enzimi parça uzunluk polimorfizmi
RTA	:Renal tübüler asidoz
SCCA	:Skvamöz hücre karsinom antijeni
Scgb	:Sekretoglobin
SDBY	:Son dönem böbrek yetmezliği
SLE	:Sistemik lupus eritematozis
SNP	:Tek Nukleotidli Gen Polimorfizmi
SSNS	:Steroid cevaplı Nefrotik Sendrom
SRNS	:Steroid dirençli Nefrotik Sendrom
TH2	:T-helper-2
UG	:Uterogloblin
UG-KO	:Uterogloblini çıkarılmış
VLDL	:Çok düşük dansiteli lipoprotein
VKİ	:Vücut kitle indeksi

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Nefrotik Sendromun Klinik Sınıflandırması.....	5
Tablo 2. Glomeruler Lezyonların Histopatolojik Sınıflandırması.....	6
Tablo 3. Normal ve Nefrotik Proteinüri Tanımı.....	14
Tablo 4. Steroide yanıt ile ilgili tanımlamalar.....	21
Tablo 5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu içeriği.....	45
Tablo 6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu koşulları.....	46
Tablo 7. Sau 961 restriksiyon endonükleaz enzimi ile kesim protokolü.....	47
Tablo 8. Nefrotik Sendromlu (NS) çocukların klinik ve demografik özellikleri.....	52
Tablo 9. Nefrotik Sendromlu (NS) çocukların relaps sayısı.....	53
Tablo 10. Böbrek biyopsi sonuçlarına göre nefrotik sendromlu hastaların dağılımı.....	54
Tablo 11. Nefrotik sendromlu çocuklarda uteroglobin G38A (G/A) genotip dağılımı.....	54
Tablo 12. Steroide duyarlı nefrotik sendromlu (NS) çocuklarda uteroglobin G38A (G/A) genotip dağılımı.....	55
Tablo 13. Steroide dirençli nefrotik sendromlu (NS) çocuklarda uteroglobin G38A (G/A) genotip dağılımı.....	56
Tablo 14. Steroide duyarlı ve dirençli nefrotik sendromlu (NS) çocuklarda uteroglobin G38A (G/A) genotip dağılımı.....	56
Tablo 15. Nefrotik sendromlu (NS) çocuklarda uteroglobin G38A (G/A) allel dağılımı.....	57
Tablo 16. Steroide duyarlı nefrotik sendromlu (NS) çocuklarda uteroglobin G38A (G/A) allel dağılımı.....	57
Tablo 17. Steroide dirençli nefrotik sendromlu (NS) çocuklarda uteroglobin G38A (G/A) allel dağılımı.....	57

Tablo 18. Steroide duyarlı ve dirençli nefrotik sendromlu (NS) çocuklarda uteroglobin G38A (G/A) allel dağılımı.....	58
Tablo 19. Nefrotik sendromlu çocuklarda hematüri ile uteroglobin G38A (G/A) genotip ilişkisi.....	58
Tablo 20. Nefrotik sendromlu çocuklarda kan basıncı ile uteroglobin G38A (G/A) genotip ilişkisi.....	59
Tablo 21. Nefrotik sendromlu çocuklarda glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile uteroglobin G38A (G/A) genotip ilişkisi.....	60
Tablo 22. Nefrotik sendromlu çocuklarda biyopsi tanıları ile uteroglobin G38A (G/A) genotip ilişkisi.....	60

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Glomeröl kapillerin Şematik elektron mikroskopik görünümü.....	11
Şekil 2. Uteroglobinin kristal yapısı ve UG-PG kompleksi	33
Şekil 3. İnsan UG geni lokalizasyonu.....	34
Şekil 5. Thermal cycler PCR cihazı	45
Şekil 6. Uteroglobin geni G38A varyantının DNA bantlarının Şematik görünümü	47

VIII. RESİM LİSTESİ

Resim 1. SRNS hasta grubunda G38A varyantına ait PCR-RFLP agaroz jel elektroforezi.....	48
Resim 2. SSNS hasta grubunda G38A varyantına ait PCR-RFLP agaroz jel elektroforezi.....	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nefrotik sendrom (NS) birçok nedenle oluşan proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperkolesterolemi ile karakterize çocukluk çağıının en sık görülen kronik böbrek hastalıklarından biridir (1). Bu sendrom, çocuklarda daha çok primer bir bozukluk olarak görüldüğü halde, çeşitli sistemik hastalıklarla da ilişkili olabilir. Glomerüler filtrasyon bariyerindeki fonksiyonel ve yapısal bozukluklar, ağır proteinüriye yol açar ve nefrotik sendromun klinik bulgularının çoğundan sorumludur (1).

Çocuklarda NS'un en sık nedeni minimal lezyon hastalığıdır (MLH) (2,3). Enfeksiyon, koagülasyon bozuklukları, tromboemboli ve büyüme geriliği gibi birçok komplikasyonları olabilmektedir (2,3). Tedavisinde tuz kısıtlaması, gerekli durumlarda diüretikler ve steroidler kullanılır. Steroid tedavisi dört hafta süre ile verilir. Dört hafta sonunda hastalarda proteinürinin kaybolması ve kan proteinlerinin normal düzeye gelmesi steroid tedavisine yanıt (remisyon) olarak kabul edilir. Daha sonra steroid dozu giderek azaltılarak 4-6 haftada kesilir (2,3). Bazen araya giren enfeksiyonlar nedeni ile tedavi 8 haftaya kadar uzayabilir. Nefrotik sendrom yinelenmeler şeklinde seyredebilir. Yılda dörtten fazla yinelenme "sık tekrar " olarak kabul edilir. Bazen steroidin kesilmesini izleyen birkaç günde yinelenme olabilir. Bu hastalar "steroid bağımlı NS" olarak kabul edilir. Steroide bağımlı NS'da çok düşük dozda uzun süreli (1-2 yıl) steroid kullanılarak remisyonunda tutulmaya çalışılır (1-3). Fakat MLH dışında diğer glomerüler patolojilere bağlı gelişen NS'lu hastaların 2/3'ünün steroid tedavisi ile remisyonla girmedikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının devam ettiği görülmektedir (1-4). Steroide dirençli olgularda azotipirin, levamizol, oral günlük veya damardan aylık pulse şeklinde verilen siklofosfamid, siklosporin A, takrolimus, mikofenolat mofetil (MMF) ve rituksimab gibi diğer tedavi seçenekleri sunulmaktadır (5-12). Bu tedavi seçeneklerine rağmen proteinürisi devam eden hastaların yönetimi sorun olmaya devam etmektedir.

Uterogloblin (UG), steroidle uyarılabilen multifonksiyonel bir protein olup, temelde epitel hücrelerinin mukozal yüzeylerinde üretilirler. Böbrekte sentez edilmemesine karşın, kan ve idrar gibi diğer vücut sıvılarında bulunur. Akciğer, trakea, prostat, tiroid, meme, ve hipofizde, daha az sıklıkla da mide, ovaryum, testis, dalak, adrenal bez, aorta, pankreas, karaciğer ve timustan salınır. İmmunomodulator ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Sitokin salınımını inhibe eder ve fagositozu baskılar. Fosfolipaz A2'yi inhibe ederek, proinflamatuvar lipid mediatörlerin oluşumunu engeller. Fosfolipaz A2'nin inhibisyonu araşidonik asit ve metabolizasyonu ile prostoglandin ve lökotrien sentezini engeller (13). Glomerüler hastalık patogenezinde inflamatuvar mediatörlerin rolü olduğu dikkate alındığında, UG'nin çeşitli glomeruler hastalıkların patogenezinde etkili olabileceği varsayılabilir (13).

Uterogloblin fibronektin için yüksek afiniteye sahiptir ve uterogloblin-fibronektin heterodimeri oluştururlar. Bu da fibronektin-kollojenin anormal depolanmasının engellemesine neden olur (14). Özel olarak üretilen UG geni taşımayan farelerde bu genin bozukluğundan dolayı gelişen fibronektin-kollojen birikiminin ağır böbrek hastalığına neden olduğu gösterilmiştir (15).

Bu çalışmada uterogloblin G38A polimorfizminin varlığında UG seviyesinde azalmaya bağlı olarak (16) inflamatuvar mediatörlerin artmasının glomerular hastalık patogenezinde rol oynayabileceği, aynı zamanda mezengiumda kollojen-fibronektinin anormal depolanmasına neden olabileceği, bunun da tedaviye cevabı etkileyebileceği hipoteziyle NS'lu hastalarımızda elde edilen verilerin steroid dirençli ve steroid duyarlı olgularla karşılaştırılması ve uterogloblin gen polimorfizmi ile steroid cevabı arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NEFROTİK SENDROM

Nefrotik Sendrom (NS), çocuklarda görülen en yaygın böbrek hastalıklarından birisi olup glomerüler geçirgenliğin artması sonucu ortaya çıkan masif proteinüri, hipoproteinemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize klinik bir tablodur. NS'lu çocuklar, sıklıkla ani gelişen periorbital ödem ve/veya generalize ödem ile başvururlar. NS, çocuklarda daha çok primer bir bozukluk olarak görüldüğü halde, çeşitli sistemik hastalıklarla de ilişkili olabilir (1,2,3).

2.1.1. Tarihçe

Ödem ve proteinüri 2000 yılı aşkın süredir tanımlanan klinik bulgulardandır. Roelans, 1484'te NS'lu çocuğun klinik tanımını yapmıştır. Zuinger ise NS'un kronik böbrek yetmezliğine giden klinik bozulma sürecini tanımlamıştır (2). Bununla birlikte, "nefrotik sendrom" terimi, 1929'da Henry Christian tarafından kullanılmıştır (17). Antibiyotikler ve immunsupresif ilaçların kullanıma girmesinden önce pek çok hastanın NS'dan dolayı öldüğü, bazılarında ise ödemin kendiliğinden gerilediği bilinmektedir (2). Kortikosteroid öncesi dönemde NS'lu çocuklarda ölüm oranı yüksek idi (%67). 1939'da mortalite oranı sulfanamidlerin kullanımı ile ilk kez anlamlı şekilde düşerek % 42 olmuştur (3). 1944'te penisilinin tedaviye girmesi ile NS'dan ölüm oranı %35'e dek düşmüştür. Kortizonun 1950'lerde kullanımı sonucunda, bu hastalarda ölüm oranı % 9'a kadar gerilemiştir (18).

2.1.2. Epidemiyoloji

Nefrotik sendromun yıllık insidansı yaş, ırk ve coğrafyaya göre farklılık gösterir. 16 yaşın altındaki çocuklarda insidans 100.000'de 1-3 olup, kümülatif prevalans 100.000'de 16'dır (19-21). NS Asya ülkelerinde Avrupa ülkelerine göre 6 kat daha fazla görülür (22). Afrika'da ise en az oranda görülmektedir. Ancak Afrika'lı çocuklarda steroide yanıt vermeyen yapısal glomeruler lezyonlar daha sıktır (23).

Erkek/kız oranı çocukluk döneminde 2/1, adölesan dönemde ise eşittir (19,24). Uluslararası Çocuklarda Böbrek Hastalığı Çalışma Grubu (ISKDC) tarafından yürütülen büyük ve çok merkezli bir çalışmada, minimal lezyon hastalıklı (MLH) çocukların %39,9'nun, fokal segmental glomerulosklerozlu (FSGS) olguların ise %30,6'sının kız olduğu bildirilmiştir. Buna karşın, membranoproliferatif glomerulonefritlilerin (MPGN) %64,1'nin kız olduğu belirtilmiştir (19). Çocukluk çağı NS'ları sıklıkla 1-6 yaşları arasında (ortalama 3 yaş) başlar. %25 oranında ise adölesan çağda başlar (25). Başlangıç yaşı NS'a neden olan altta yatan hastalık açısından da belirleyici olabilir. Altı yaşından önce tanı alan çocukların %76,6'sında neden MLH'dır. MLH ile karşılaştırıldığında, FSGS'lilerin sadece %50'si, MPGN'lilerin ise sadece %2,6'sı 6 yaşından önce görülür (19). Aynı çalışmada, MLH'nin başlangıç yaşının ortalaması 3 yaş, FSGS'nin 6 yaş, MPGN'nin ise 10 yaş olduğu bildirilmiştir (19).

Hasta çocukların %3,3 kadarında aile bireylerinde, en sık da kardeşlerde NS öyküsü vardır (26,27). Hastalık kardeşlerde aynı yaşlarda, benzer biyopsi bulguları ile ve klinik gidişle kendini gösterme eğilimindedir.

Son 20 yıldır, kabaca NS prevelansı relatif olarak durağan kalmakla birlikte, FSGS insidansında dramatik bir artış ve MLH insidansında da azalma bildirilmiştir (28). Ancak böbrek biyopsileri, genellikle atipik gidişli veya steroid direnci gösteren çocuklarda yapıldığından, FSGS insidansındaki artış dikkatlice yorumlanmalıdır. Artmış FSGS insidansının günümüzde renal biyopsiye giden daha fazla yüzdede çocuğu ifade etmesi mümkündür. Bu durum, tüm çocuklarda hastalık başlangıcında tedaviye başlamadan önce böbrek biyopsisi yapıldığı eski ISKDC çalışması ile mutlak karşıtlık göstermektedir (19).

2.1.3. Sınıflandırma

Nefrotik sendrom klinik görünüm, morfolojik lezyon ve tedaviye verdiği cevaba göre sınıflandırılabilir (3,29).

2.1.3.1. Klinik Sınıflandırma

Nefrotik sendrom oluşumuna göre primer ve sekonder NS olarak iki ana grupta incelenir (29,30). (Tablo1)

Primer NS'da olay izole olarak böbrekte olup, en sık karşılaşılan tip MLH'dır ve steroide iyi cevap verir. MLH dışı glomerulonefritler de steroide yanıt verebilmektedirler, ancak yanıt oranı MLH'dan düşüktür (3,4,29,31). Primer NS içerisinde idiyopatik NS [MLH, FSGS, mezengioproliferatif glomerulonefrit (MezPGN)], Membranöz glomerulonefrit (MGN), immünkompleks glomerulonefritler [akut post streptokoksik glomerulonefrit (APSGN), membrano proliferatif glomerulonefrit (MPGN)] ve konjenital NS yer alır (3,29).

Sekonder NS ise sistemik bir hastalık ya da bir olaya ikincil olarak gelişir (32-36).

Tablo 1. Nefrotik Sendromun Klinik Sınıflandırması (29,30)

I- Primer NS

1. İdiyopatik NS
 - Minimal lezyon hastalığı (MLH)
 - Mezengial proliferatif glomerulonefrit (MezPGN)
 - Fokal glomerulosklerozis (FGS)
2. İmmünkompleks glomerulonefrit
 - Membranöz glomerulonefrit (MGN)
 - Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) (tip I, Tip II, Tip III)
 - Akut post streptokoksik glomerulonefrit (APSGN)
3. Konjenital NS

II-Sekonder NS

1. Sistemik hastalıklar: Henoch-Schönlein purpurası(HSP), sistemik lupus eritematozis (SLE), vaskülitler, Goodpasture sendromu, dermatomiyozit, amiloidoz, sarkoidoz, romatoid artrit.
2. Sistemik infeksiyonlar: Hepatit B, konjenital ve sekonder sifiliz, şant infeksiyonu, bakteriyel endokardit, sıtma, varisella, AIDS, post steroptokoksik glomerulonefrit, lepra, şistozomiazis, infeksiyöz mononükleoz
3. Heredofamilyal hastalıklar: Orak hücreli anemi, diabetes mellitus, Alport sendromu, nail-patella sendromu.
4. İlaçlar: Altın tuzları, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAID), tridion, kaptopril, eroin, d-penisilamin, civa bileşikleri.
5. Neoplaziler: Hodgkin hastalığı, lenfomalar, lösemiler, karsinomalar, melanomlar, Wilms tümörü
6. Diğerleri: Arı sokması, aşılama, tiroidit, miksödem, malign obesite, Kimura hastalığı

2.1.3.2. Histopatolojik Sınıflandırma

Glomeruler hastalığın major kategorileri ışık mikroskopundaki bulgulara göre ayrılmaktadır (1,2,29,37,38). Bu ayrımı daha sonra immunofloresan ve elektron mikroskopik incelemeler desteklemiştir. NS'un histopatolojik sınıflandırması Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Glomeruler Lezyonların Histopatolojik Sınıflandırması (29,37,38)

-
1. Minimal Lezyon Hastalığı (MLH)
 2. Fokal Glomerulosklerozis (FGS)
 - Fokal Segmental Glomerulosklerozis (FSGS)
 - Fokal Global Glomerulosklerozis (FGGS)
 3. Mezengial Proliferasyon (MezPGN)
 - Pür Diffuz Mezengial Proliferasyon
 - Sklerozan Glomerulonefrit
 4. Membranoproliferatif Glomerulonefrit (MPGN)
 - Tip-I MPGN; Subendotelial depolanma
 - Tip-II MPGN; İntramembranöz dens depozitler
 - Tip-III MPGN; Transmembranöz depolanma
 5. Membranöz Glomerulonefrit (MGN)
 6. Kronik Glomerulonefrit
-

2.1.3.2.1. Minimal Lezyon Hastalığı

MLH'da glomeruller histolojik olarak hemen hemen normaldir. Bazı vakalarda minimal mezengial kalınlaşma, fokal mezengial hücre artışı ve bazal membranın kalınlaşması görülebilir. İmmunofloresan mikroskopta genellikle depolanma görülmez. Ancak nadir de olsa IgM ve komplemandan oluşan mezengial depolanma bulunabilir. Elektron mikroskopta podositlerde hipertrofi ile foot süreçlerinde silinme gözlenir (1,2,3,37). MLH histolojik lezyonunun bazı olgularda daha sonra gelişecek olan fokal segmental glomerulosklerozun sklerotik lezyonuna öncülük edebileceği unutulmamalıdır. Bu olguların MLH'nın FSGS'ye gerçek bir dönüşümü mü gösterdiği, yoksa FSGS'nin erken biyopsilerinde sadece böbrek dokusunun etkilenmemiş alanına mı karşılık geldiği tartışmalıdır (1).

MLH, tanı öncesinde böbrek biyopsisine giden NS'lu çocuklarda en sık görülen histolojik lezyondur (%77-88) (19).

Pek çok çalışmada, biyopsi tanımlı MLH'lı çocukların %80'i 6 yaşından küçük, %60'ı erkek, %13-23'ünde mikroskobik hematüri ve %14'ünde sistolik, %21'inde diastolik hipertansiyon tespit edilmiştir (19,39). Yeni başlayan NS'u olan bir çocukta NS'a hematüri ve/veya hipertansiyon eşlik etse dahi diğer histolojik lezyonlara kıyasla MLH olma olasılığı daha yüksektir. Hastaların %97'si steroidlere yanıtlı olup, bunların da %94'ünde hastalık tekrarları gelişebilmektedir (2,19,39).

2.1.3.2.2. Fokal Segmental Glomeruloskleroz

Fokal glomerulosklerozda (FGS) bazı glomerullerde kapiller kollaps ve obliterasyon olan segmental alanlar (FSGS) ile birlikte matrikste artma ve hyalen depolanma bulunur. Fakat şiddetli yaygın tutulum da olabilir [fokal global glomeruloskleroz (FGGS)]. Lezyonda hemen her zaman podositik hiperplazi sklerotik alanlarla birlikte. Etkilenen glomerüller daha çok jukstamedüller bölgededir, ancak buraya sınırlı değildir. FGGS, FSGS'in ilerlemiş halidir, fakat aynı zamanda NS'la ilgisiz bağımsız bir antitedir. Kural olarak FSGS tubuler atrofi ile beraber gider ve steroide yanıtı MLH ve FGGS arasında bir yerde olup progresif seyirlidir. FGGS tutulan glomerüllerin total sklerozu ile karakterizedir (1,3,4,38,40). FSGS'nin kollapsing varyantı NS'lu çocuklarda görülebilen başka bir glomerulopatidir. Epitel kresent oluşumunu sıklıkla taklit eden, glomerular yumağın sıkıştırılmasıyla birlikte belirgin podosit hiperplazisi ile karakterizedir. Kollapsing FSGS tanımı için en az bir glomerulün segmental veya global yıkım göstermesi ile birlikte podosit hipertrofisi ve hiperplazisi gereklidir (40). Kollapsing glomerulopati HIV, parvovirus B19, CMV enfeksiyonu ile birlikte veya idiyopatik olabilir. Prognozu çok kötüdür (41- 43).

FSGS birincil ve ikincil bir bozukluk olabilir. İkincil tipi, reflü nefropatisi, glikojen depo hastalığı, orak hücreli anemi ve siyanotik konjenital kalp hastalığında görülebilir (44-46).

Böbrek biyopsisi yapılan NS'lu çocuklar arasında FSGS insidansı %5-9'dur (19,39,47). Bu hastaların yaklaşık %50'si 6 yaşında küçük, %70'i erkek, yaklaşık yarısında mikroskobik hematüri ve sistolik hipertansiyon, üçte birinde de diastolik hipertansiyon gözlenmektedir. Kortikosteroid tedavisine %83 oranında direnç vardır (39).

2.1.3.2.3. Mesengial Proliferatif Glomerulonefrit

Mezengial proliferatif glomerulonefritte (MesPGN) mezengial hücrelerin dansitesinde orta ve belirgin derecede artış (mezengial proliferasyon), lökosit infiltrasyonu (eksudasyon), kapiller lupların obliterasyonu ile birlikte artmış mezengial matriks (skleroz) ve Bowman kapsülünün iç yüzeyinde fibroepiteliyal proliferasyon (kresent ve adezyon) bir arada bulunur. İmmunofloresan mikroskopi genellikle negatiftir. Fakat postenfeksiyöz glomerulonefrit, Berger hastalığı (IgA nefropatisi) ve sistemik hastalığa sekonder NS bulguları bulunabilir (1,2,3,37).

Çocuklarda biyopsi kanıtlı MesPGN insidansı yaklaşık %2-5'tir (19,39). %100 mikroskobik hematüri, %25 hipertansiyon eşlik etmektedir. Bu olguların %70'i steroide dirençlidir (48).

2.1.3.2.4. Membranoproliferatif Glomerulonefrit

Membranoproliferatif glomerulonefrit ismi klinik ve morfolojik olarak farklı antitelere verilen isimlerdir. MPGN başlığı altında üç tane histolojik alt grup tanımlanmıştır. Tip-I MPGN'de temel lezyon subendotelial toplanmadır. Tip-II MPGN'de intramembranöz dens depolanma ile bazal membran kalınlaşması vardır. Tip-III MPGN morfolojik olarak transmembranöz depolanma ile karakterizedir. Tip I ve III'te IgG ve C₃, Tip II'de C₃ boyanması görülür. Bütün tiplerde mezengial proliferasyon, kresent oluşumu, hiperlobülasyon ve epimembranöz depolanma görülür. Mesengial interpozisyona bağlı glomerul bazal membran duplikasyonu (demiryolu veya ray izi görünümü) de görülür (1,2,3,37,49).

Yeni tanı NS'lu çocukların %2-8'inden MPGN sorumludur (19,39,47). Bu çocuklar, başlangıçta daha büyük yaş ve hafif bir kız dominansı gösterirler. Olguların %50'sinde sistolik hipertansiyon, %25'inde diastolik hipertansiyon, %60'ında mikroskoik hematüri, %75'inde hipokomplementemi ve %50'sinde azotemi görülmektedir (19). Klinikte dikkat çekici özelliği NS'a ek olarak sıklıkla bir nefritik sendrom tablosunun eşlik ediyor olmasıdır. Ayrıca bu hastalar kortikosteroidlere iyi yanıt vermeme eğilimindedirler (39,47).

Membranoproliferatif glomerulonefrit birincil gelişebildiği gibi daha sıklıkla diğer bozukluklara ikincil de gelişebilmektedir (Hepatit B ve C enfeksiyonu, şant nefriti, kronik abseler, kryoglobulinemi) (50). MPGN ile ilişkili parsiyel lipodistrofi olguların yaklaşık %70'inde hipokomplementemi ve %83'ünde C₃ nefritik faktör varlığı ile karakterizedir ve genellikle tip III' te görülmektedir (51).

2.1.3.2.5. Membranöz Glomerulonefrit

Membranöz glomerulonefritte subendotelial depozitler genellikle düzenli, bazen de düzensiz şekilde bazal membranda dağılım gösterir. Işık mikroskopisinde lamina densaya girinti yapan bazal membran çıkıntıları şeklinde görülür. Bu görüntü dantel tarzı görünüm olarak tarif edilir. Depolanmalar genellikle sadece hafif mezengial proliferasyonla birliktedir (52,53). Çocukluk çağı NS'ları arasında en az görülen (%3)

linik tablodur (39,47). Daha çok yetişkinlerde NS nedeni olarak görülmektedir. Hepatit B, SLE veya penisilamin ve altın gibi ilaçlara sekonder gelişebilir (54).

2.1.3.2.6. Kronik Glomerulonefrit

Kronik glomerulonefritte aşırı miktarda glomerüllerde yağlanma ve hiyalinizasyon, tubuler atrofi ve interstisyel fibrozis bulunmaktadır (55).

2.1.3.3. Tedaviye Cevaba Göre Sınıflandırma

Nefrotik sendrom steroid tedavisine verdiği cevaba göre 2 grupta incelenmektedir: (2)

- 1- Steroid cevaplı (SSNS)
- 2- Steroid dirençli (SRNS)

Steroide cevap, düzenli olarak 4-6 hafta boyunca $60\text{mg/m}^2/\text{gün}$ prednisolon tedavisinden sonra idrarda protein kaybının $4\text{ mg/m}^2/\text{saatin}$ altında olması olarak tanımlanır. Steroide direnç ise aynı doz ve kullanım süresi sonunda halen masif proteinürinin ($40\text{ mg/m}^2/\text{saatin}$ üzerinde olması) devam etmesi olarak tanımlanmaktadır (2,31,56,57). Bazen başlangıçta steroide cevaplı olan ancak hastalık tekrarlarından sonra steroid tedavisine cevapsız olan vakalar ise sekonder dirençli olgular olarak tanımlanmaktadır (31,55,56). En sık görülen idiopatik NS nedeni olan MLH steroide %85–90 oranında cevap verirken, bu oran FSGS’de %30, MGN de ise %5 civarına kadar gerilemektedir (31,39,56,57).

Nefrotik sendromun tedaviye cevabını anlayabilmek için bazı tanımlamaları bilmek gereklidir (29,33);

Steroide tedavisine cevap (remisyon): Uygun doz ve süre steroid tedavisinin bitiminde üç gün arka-arkaya, idrarda çubuk yöntemi ile proteinin (-)/eser bulunması veya idrarda protein kaybının $4\text{ mg/m}^2/\text{saatin}$ altında olması veya idrar protein/kreatinin oranının 0,2’nin altında olmasıdır.

Hastalık tekrarı (relaps): Daha önce remisyonunda olan hastanın idrarında üç gün arka arkaya idrarda çubuk yöntemiyle (+3) ve üzeri protein çıkması veya idrarda protein kaybının $40\text{mg/m}^2/\text{saati}$ geçmesi veya idrar protein/kreatinin oranının 2,0’dan fazla olmasıdır.

Sık relaps: Başlangıçta remisyona girmiş olan hastada, ilk 6 aylık izlemde en az 2 relaps gözlenmesi veya herhangi bir 12 aylık izlemde en az 4 relaps gözlenmesidir.

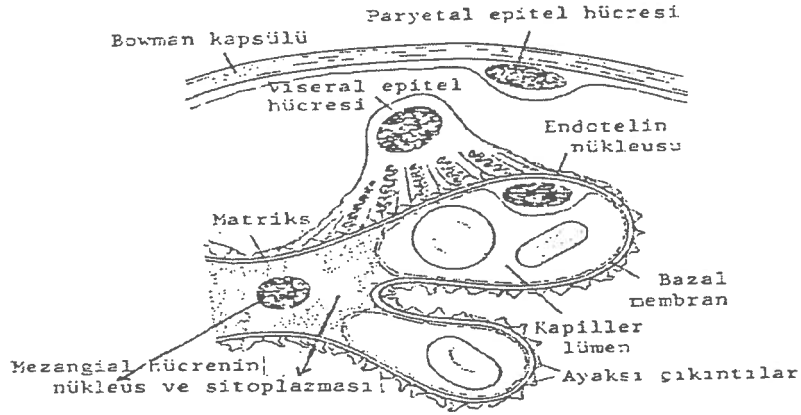
Steroid bağımlılık: Steroide önceden yanıt alınan ve proteinürisi kaybolan bir hastada, steroid dozu azaltılırken proteinürinin yeniden ortaya çıkması veya remisyona girdikten sonra steroid kesilmesini takip eden iki hafta içinde relaps gözlenmesi ve bu durumun iki kez tekrarlaması durumudur.

Steroid dirençlilik: 4-6 hafta düzenli ve tam doz (2mg/kg/gün veya 60mg/m²/gün) steroid kullanımına karşın remisyona girmemesi durumudur.

2.1.4. Nefrotik Sendromun Patogenezi

Böbreğin en önemli fonksiyonlarından biri kanın glomerul tarafından filtre edilmesidir. Bunu kan hücrelerinin tümünü ve kan proteinlerinin büyük kısmını kan dolaşımında tutarken, sıvı ve artık ürünlerin atılımına izin vererek yapar. Her bir glomerul, sonuçta idrar oluşturmak üzere sıvının ultrafiltrasyonuna izin verecek şekilde gelişmiş çok sayıda kapillerlerden oluşur. Kapiller duvarlar, “fenestrasyonlar” olarak bilinen porları içeren iç endotel stoplazması, glomeruler bazal membran (GBM) ve distal ayaksı çıkıntıları ile GBM’a bağlanan dış epitelyum hücrelerinden (podosit) oluşur. Endotelyal hücre, glomeruler bazal membran ve epitelyal hücreden oluşan 3 tabaka, glomeruler filtrasyon bariyerini oluşturur (Şekil 1) (29). Normal şartlar altında, 42 Å’den veya 200 kDa’dan daha büyük moleküller filtrasyon bariyerinden geçemezler (58). Filtrasyon bariyeri; özellikle glomerüler bazal membran ve epitel hücrelerde yer alan sialoglikoprotein ve proteoglikanların varlığına bağlı olarak anyonik (negatif) elektrostatik yüke sahiptir. Elektrik yükü de glomerüler filtrasyon bariyerinden protein moleküllerinin geçişi için önemli bir belirleyici faktördür (2,39). Bu bariyerdeki negatif elektrostatik yük elektrostatik itme ile plazma proteinleri gibi anyonik yüklü moleküllerin geçişini engeller, fakat katyonik ve nötral yüklü moleküllerin filtrasyonunu kolaylaştırır. Pek çok çalışma, NS’da GBM’da negatif yükün azaldığını bildirmiştir (59,60). Bu bilgiler ışığında, glomerüler filtrasyon bariyerinin anyonik yükteki azalmasının, nefrotik sendromdaki artmış glomerüler permeabilite ve proteinürinin oluşumunda primer faktör olduğu kabul edilir (2,3,19,61).

Nefrotik sendromda podositlerde, hücre şişmesi, retraksiyonu ve podosit ayakları çıkıntılarının düzleşmesi gibi morfolojik değişiklikler sıklıkla altta yatan GBM'den ayrılma ile birlikte olup, proteinüriyle sonuçlanmaktadır (19,28,62,63,64).



Şekil 1. Glomerül kapillerin şematik elektron mikroskopik görünümü (29)

2.1.4.1. Minimal Lezyon Hastalığı Patogenezi

Son birkaç dekatta yapılan pek çok araştırmaya rağmen MLH patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bir çok yayında MLH'da hücrel ve humoral immün sistemde kalitatif ve kantitatif bozuklukların olduğu bildirilmiştir (1). IgG düzeylerinde azalma ve IgM düzeylerinde artma iyi bilinmektedir (65). Ek olarak, relapslar sırasında azalmış faktör B ve faktör D düzeyleri de bildirilmiştir (66).

T lenfosit fonksiyon bozukluğunun olduğu ilk defa 1974'te Shalhoub (67) tarafından öne sürülmüştür. Bunu destekleyen bulgular arasında NS'un kortikosteroid ve alkilleyici ajanlara yanıt vermesi, hücrel immunitiyi baskıladığı bilinen kızamık gibi enfeksiyonların sıklıkla remisyonula sonuçlanması ve MLH'nın Hodgkin Hastalığı ile birlikteliği sayılabilir. Relapslar sırasında hücrel immunitenin baskılanmış olması, T hücre alt kümelerindeki değişiklikler ve IL-2 düzeyinin artması T hücre aktivasyonunu yansıtan durumlardır (68,69).

2.1.4.2. Fokal Segmental Glomerulosklerozis Patogenezi

Fokal segmental glomeruloskleroz primer ya da sekonder olabilir. Sekonder FSGS nedenleri: Reflü nefropatisi, hereditör nefropatiler, orak hücre hastalığı, HIV nefropatisi, obesite ve eroin kullanımıdır (44-46).

Primer FSGS patogenezi dört bölümde incelenebilir:

1. Podosit hasarı
2. Genetik mutasyonlar
3. Çözülebilir mediatörler
4. Hemodinamik faktörler

Podosit Hasarı: Podosit hasarı immunolojik, toksik veya inflamatuvar yollarla oluşabilmekte ve tipik olarak GBM boyunca podosit ayakları çıkıntılarının düzleşmesi veya ayrılması ile sonuçlanmaktadır. Daha ağır hasar, podosit apikal membranların dökülmesine ve podositüriye yol açabilir (70,71). Podositler hasarlanınca yerine yenisi yapılmaz. GBM'dan ayrılmaları, GBM'nın direkt olarak idrar boşluğu ile karşılaşması ve Bowman kapsülü parietal hücreleri ile temas oluşmasıyla sonuçlanır. Bu temas FSGS gelişiminde en erken lezyon olan sineşi (yapışıklık) oluşumuna yol açmaktadır. Sineşi oluşuktan sonra kendi kendine devam eden iki olay başlar. İlki, fonksiyonel kapillerlerden sineşi alanlarına plazmanın filtrasyonu ve periglomeruler boşluk oluşumuna yol açmak üzere plazma proteinlerinin parietal hücreler altında birikmesidir. Bu durum interstisyel inflamasyonu başlatır. İkincisi, filtre olan plazma proteinlerinin ayrıca GBM altında subendotelyal boşlukta birikerek FSGS'de görülen segmental sklerozis ve hiyalinozisi başlatmasıdır. Bu iki olay başladığında, etkilenen glomerüller subendotelyal ve periglomeruler boşluklarda filtratın ilerleyici birikimi, interstisyel inflamasyon ve fibrozis ve global sklerozis için yüksek risk altındadır (72,73).

Genetik Mutasyonlar: Pek çok podosit ve podosit ilişkili proteinlerdeki mutasyonların SRNS ve/veya FSGS gelişiminde rollerinin olduğu gösterilmiştir. Bu mutasyonlar:

NPHS2 ile kodlanan podosit proteinin podosin mutasyonu: Çocukluk çağında FSGS'ye (74),

Wilms tümör supresör geni WT1'deki mutasyon: Deny Drash Sendromu'na(75),

Alfa ACTN4 ile kodlanan actin bundling proteindeki mutasyon: Yetişkin çağda FSGS'ye (76),

LMX1B ile kodlanan LIM-homeodomain proteininde mutasyon: Nail-Patella Sendromu'na (77),

SMARCA1 tarafından kodlanan kromotin regülâtöründeki mutasyon: Schimke immuno-osseoz displaziye (78) yol açar.

Çözünebilir Mediatörler: Çözünebilir mediatörlerin de bazı FSGS formlarında önemli roller oynadığı görülmektedir.

FSGS'li hastaların serumlarından, ratlara enjeksiyon sonrasında proteinüriyi uyaran 'FSGS faktörün' izalasyonu, protein A immunoabsorbsiyonu ile proteinürinin azalması, tahminen dolaşan faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla protein A immunoabsorbsiyonuna yanıt veren transplant sonrası rekürren NS gelişmesi, destekleyen kanıtlardır (79,80).

Hemodinamik Faktörler: Glomeruler hipertansiyon FSGS gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumun artmış transglomeruler basınçla uyarılan kapiller gerilim ve mekanik basınçla ilişkili olduğu düşünülmektedir (81).

2.1.4.3. Nefrotik Sendromda Görülen Patofizyolojik Değişiklikler

Proteinüri: NS'da görülen proteinüri şiddetli olup, glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulması sonucu ortaya çıkar. Çocuklarda $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{st'ın}$ üstünde, yetişkinlerde ise $3,5\text{ gr}/\text{gün'}$ den fazla protein atımı nefrotik proteinüri kabul edilir (1,2,3,31). Normal ve nefrotik proteinüri tanımı Tablo 3'de verilmiştir (37).

İdrarla kaybedilen protein albumin olmakla birlikte immunglobinler gibi diğer plazma proteinleri, çeşitli koagülasyon faktörleri, vitamin-D bağlayan protein ve metalloproteinler de idrarla kaybedilmektedir (2,3,82). NS'un klinik ve laboratuvar bulgularından olan ödem, hipoalbuminemi ve albuminürinin bir sonucudur (83).

Hipoalbuminemi: Masif poteinüriye ikincil olarak ortaya çıkan hipoalbuminemi NS'un sık karşılaşılan laboratuvar bulgusudur (3,31,83). İdrarla protein kaybı ile hipoalbuminemi arasında ters ilişki vardır, ancak bu her zaman geçerli değildir. Tedaviye cevapsız uzun süre proteinürisi devam eden çocuklarda protein ekskresyon

hızında değişiklik olmaksızın serum albumin seviyesi normal veya normale yakın bulunabilmektedir. NS'da hepatik albumin sentez hızı normal veya artmış olabilir (84). Hipoalbuminemisinin şiddeti hastadan hastaya değişiklik göstermektedir.

Plazmadaki diğer protein anormallikleri γ -globulinde azalma, normal veya düşük α_1 -globulin, α_2 ve β -globulin ile fibrinojen seviyesinde artıştır. α_2 -seviyesindeki artışın retansiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. MLH başta olmak üzere NS'lu hastalarda IgG seviyesi azalırken, IgM seviyesi artmaktadır (38,55,83).

Tablo 3. Normal ve Nefrotik Proteinüri Tanımı (37)

1. Kalitatif

- Birer hafta aralıklarla alınan dansitesi 1015'in altında olan üç idrar örneğinin ikisinde dipstik yöntemiyle 1+ (30 mg/dl) protein varlığı.
- Aynı şekilde toplanan dansitesi 1015'in üzerinde olan idrar örneklerinde 2+ (100mg/dl) protein varlığı

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

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

3. Kantitatif

- Normal: 12–24 saatlik idrar örneklerinde 4 mg/m²/st'in altında olması
- Anormal: 12–24 saatlik idrar örneklerinde 4–40 mg/m²/st arasında olması
- Nefrotik sınır: 12–24 saatlik idrar örneklerinde 40 mg/m²/st 'in üstünde olması

Ödem: Hem yetişkin hem de çocuk hastalarda ödem NS'un temel klinik bulgusudur (3,31,38,55). Klasik olarak NS'da görülen ödem, hipoalbuminemi sonucu plazma onkotik basıncında azalma ve buna sekonder su ve solütlerin interstisyel mesafeye geçmesi sonucu oluşmaktadır. Bu olaya ikincil intravasküler volümde azalma meydana gelmekte, sonraki aşamada ise renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olmaktadır. Sonuç olarak su ve tuz tutulumu artmaktadır (underfilling teorisi) (38,55,82). Bazı NS olgularında intravasküler volümün normal veya artmış ve plazma renin aktivitesinin artmamış olduğunun görülmesi NS ödeminin oluşumunda başka faktörlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu olgularda sodyum tutulumunun intrarenal mekanizmalarla meydana geldiği düşünülmektedir (overfilling teorisi) (38,55,82).

Hiperlipidemi ve hiperlipoproteinemi: Hiperlipidemi NS'un iyi bilinen bir bulgusudur (83-85). NS'da kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve yağ asitlerinin plazma

konsantrasyonu artmıştır (55,83-85). Genellikle serum albumin seviyesi ile kolesterol seviyesi arasında ters orantı vardır (83). Trigliseridlerin seviyesi daha değişken olup, hafif hipoalbuminemide normal sınırlarda bile olabilmektedir (84,86). Konjenital hipoalbuminemide de hiperlipideminin olması renal hastalığın tek başına hiperlipidemiden sorumlu olmadığını düşündürmektedir. Hipoalbuminemi gibi hiperlipidemi de artmış sentez veya azalmış yıkım sonucu meydana gelmektedir. Artmış sentez genellikle albumin sentez artışıyla birlikte. Çünkü lipoproteinler ve albumin birbirine çok yakın metabolik yollarla karaciğerde sentezlenmektedir (83). Lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesindeki azalmayla giden azalmış lipoprotein katabolizması da hiperlipidemiye katkıda bulunabilir (87,88). Bu azalmış aktivitenin LPL stimülatörü olarak görev yapan apo C II'nin idrarla kaybına sekonder geliştiği bilinmektedir. Serum albumin seviyesi ister albumin infüzyonuyla isterse spontan olsun düzeldiği zaman lipid anormallikleri de genellikle geri dönmektedir (83).

2.1.5. Klinik Bulgular

Nefrotik sendromlu hastaların tipik bulguları ödem, iştah azalması, irritabilite, gastrointestinal rahatsızlık, sık ve şiddetli enfeksiyon geçirmedir (3,31,38,55,56). NS'da ödemin başlangıcı genelde sinsidir (38,55). Beden ağırlığı %3-5 arttığında ödem görünebilir olmaktadır (2,3). Genellikle başlangıç bulgusu periorbital ödemdir ve sıklıkla anjioödem ile karıştırılmaktadır (2). Ödem başlangıcının glomeruler hastalığa özgünlüğü yoktur. Ancak MLH'li çocuklarda hızlı ve progresif ödem gelişirken, MPGN gibi diğer glomeruler lezyonlarda ödemin gelişimi oldukça yavaştır. Ödem pozisyonla yer değiştirir, sabah göz kapaklarında sınırlandırılmış iken, ayakta durmakla gün boyu lokalizasyonu alt ekstremitelere kayar. Asit, labial ve skrotal şişlik ve plevra efüzyonu çok ileri ödem tablosunda görülür. Jeneralize ödemin uzun süre devam etmesi durumlarında ödem batına sınırlandırılmış olur. Bu hastaların yüzü ve ekstremiteleri ödemsizdir (2,3,38,55).

Gastrointestinal bozukluklar arasında masif ödeme eşlik eden asit, bağırsak duvarı ödemeine ikincil ishal, artmış albumin sentezine bağlı hepatomegali ve spontan peritonite bağlı akut batın tablosu bulunabilir. Hızlı asit gelişimi karın ağrısına neden olabilir. Karın ağrısı ayrıca, spontan peritonit, trombozis ya da pankreatitis komplikasyonu olarak ta ortaya çıkabilir (2). İştah azalması ödeme bağlı olup steroide

cevap vermeyen NS'lu hastalarda malnutrisyona neden olabilir. Persistan ve özellikle masif ödemle birlikte umblikal herni, abdominal ön duvar venlerinin genişlemesi ve rektal prolapsus gelişebilir. Aşırı asit ve beraberinde olabilen plevral efüzyon solunum sıkıntısı oluşturabilir (38,55).

Hipertansiyon MLH dışındaki diğer glomerüler lezyonlardan birine sahip hastalarda daha sık karşılaşılan bulgulardandır. Yine hipertansiyon çok basit şikayetten ensefalopatiye kadar uzanan klinik tabloda karşımıza çıkabilir (3,19,31,38,55,89).

Hematüri MLH'da görülebilmemesine rağmen, beklenen bulgu değildir. Aksine MLH dışındaki glomerulonefritli hastaların önemli sayılabilecek bir kısmında hematüriye rastlanmaktadır (31,38,55,85,89).

2.1.6. Laboratuvar Bulgular

Nefrotik sendromlu hastalarda laboratuvar değerlendirme şu amaçlara yönelik yapılmaktadır. Birincisi NS'un teşhisi ve şiddetinin belirlenmesi, ikincisi muhtemel etiyolojik etkenlerin tespiti ve üçüncüsü ise renal biyopsi ile kesin histolojik teşhisin konmasıdır (55) .

2.1.6.1. İdrar Analizi

İdrar stikleriyle proteinüri, bazılarında hematüri, mikroskopide hyalen silendirler ve yağ cisimcikleri görülmektedir. Eritrosit, granüler, mumsu ve geniş silendirlerin varlığı MLH dışındaki glomerulonefritler lehine bir bulgudur (55,85). Makroskobik hematüri MLH'lu hastaların %3'ünde görülür. Mikroskobik hematüri ise %20 oranında görülür (2).

Kantitatif proteinüri için zamanlı (tercihen 24 saatlik) idrar toplanması gereklidir. Çocuklarda normal değerler $4\text{mg}/\text{m}^2/\text{st}$ 'in altı, nefrotik sınır ise $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{st}$ (veya $50\text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$) olarak tanımlanmıştır. Spot idrar protein/kreatinin oranını (mg/mg) ise normalde 0,2 iken NS'da bu oran 2,0 seviyesine çıkmaktadır (2).

Pek çok vakada proteinüri selektiftir. Albumin ve düşük molekül ağırlıklı proteinler idrarda saptanır. Selektivite indeksi IgG/Transferrin oranı ile hesaplanır. İndeksin normal değeri 0,1'in altında olup, 0,15-0,20 üzerindeki artmış indeks genellikle FSGS ile ilişkilidir (2). Ciddi steroid rezistans nefrotik sendrom ve tübulointerstisyel lezyonlu hastalarda proteinin proksimal tübüllerde reabsorbsiyonun

bozulması nedeniyle hem tübüler (β_2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı globulin, lizozim) hem de glomeruler proteinüri gelişebilir (2). İdrar sodyum atılımı sodyum reabsorbsiyonu ve ödem nedeniyle düşük olup, 5 mmol/24 saatin altındadır. Potasyum ise sodyuma göre daha fazla atılır (2).

2.1.6.2. Kan Tetkikleri

Nefrotik sendromlu hastaların serum albumin değeri 2,5mg/dl'nin altındadır. Hepatik sentez artışına bağlı α_2 ve β -globulin seviyesi artmıştır, γ - globulin azalmıştır (55,85). Serum IgG seviyesi azalırken. IgM ve IgE seviyesi artar. Fibrinojen ve beta lipoproteinler artmış, antitrombin 3 ise azalmıştır (2,55,85).

Serum kolesterol ve trigliserid seviyesi artmıştır. Bu artışın nedenleri: Kolesterol, trigliserit ve lipoproteinlerin sentezinin artması, lipoprotein lipaz aktivasyonun azalması nedeniyle lipoproteinlerin katabolizmasının azalması, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör aktivitesinin azalması ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'nin idrar atılımının artmasıdır (86,90). Total kolesterol ve LDL artarken, HDL kolesterol aynı kalır ya da azalır. Apoproteinlerden apo B, Apo C II ve apo C III artar. Lipoprotein A artar. Bu durumlar kardiovasküler ve trombotik komplikasyonların artışına katkıda bulunan faktörlerdir (91,92).

Serum elektrolitleri genellikle normal sınırlar içindedir. Hipovolomi nedeniyle Antidiüretik hormon (ADH) artışına bağlı olarak suyun retansiyonuna bağlı dilüsyonel hiponatremi gelişebilir. Aynı zamanda hiperlipidemi psödohiponatremiye neden olabilir (2). Hipoproteinemiye sekonder psödohipokalsemi gelişebilir. İyonize kalsiyum genellikle normaldir. Fakat 25-OH-Vitamin D₃'ün idrarla atılımının artması nedeniyle düşük olabilir (93,94). Üre ve serum kreatinin değerleri genellikle normaldir. Fakat glomeruler filtrasyon hızının orta dereceli azalmasına bağlı olarak hafif derecede artmış olabilir (2). Nadiren bazı FSGS'lerde Fanconi sendromu gelişebilir (gukozüri, aminoasitüri, üriner HCO₃ atılımının artması ve hipokalemi) (95).

Minimal lezyon hastalığında kompleman seviyesi normalken, APSGN, MPGN ve SLE'de düşüktür. SLE' ye ikincil gelişen NS'da antinükleer antikor (ANA) ve anti-DNA antikorunun araştırılması gereklidir (55).

Hemoglobin ve hemotokrit düzeyleri, plazma volüm konsantrasyonun azalmasına bağlı olarak artmış olabilir. Üriner siderofilin kaybına bağlı olarak

mikrositer anemi de gelişebilir. Üriner eritropoetin kaybı anemiye katkıda bulunabilir (96).

2.1.7. Nefrotik Sendromda Biyopsi

Çocukluk çağı NS'nın büyük bir kısmı MLH olup, özgün bulguların olduğu aşağıdaki durumlarda biyopsi yapılır (55,85,97).

1. **Steroide cevapsızlık:** 4-8 hafta sonunda halen idrarda protein atımı devam ediyorsa cevapsız kabul edilir.
2. **C₃ düşüklüğü:** C₃ düşüklüğü genellikle SLE, MPGN ve APSGN'de görüldüğünden bu hastaların renal patolojileri biyopsi ile gösterilmelidir.
3. **Yaş:** 1 yaş altı ve 11 yaş üstü çocukta NS bulgusu ortaya çıkmışsa biyopsi yapılmalıdır. Çünkü bu yaş sınırları dışında MLH olasılığı oldukça azalmaktadır.
4. **Makroskopik hematüri, hipertansiyon ve GFR düşüklüğü;** Bazı MLH vakalarında hematüri, hipertansiyon ve GFR düşüklüğü gözlenmesine rağmen bu oran diğer NS yapan patolojilerle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Bu nedenle kliniğinde makroskopik hematüri, hipertansiyon ve GFR azlığı olan tüm hastalarda biyopsi yapılması bazı yazarlarca önerilmektedir.
5. **Erişkin hastaların tümünde:** Klinik olarak NS tanısı konan tüm erişkin hastalarda biyopsi yapılması önerilir.
6. **Sistemik tutulum:** Böbrek dışı organ tutulum bulguları (döküntü, eklem ağrısı gibi) sekonder NS nedenlerini ön planda düşündürdüğü için böbrek biyopsisi ile tanı doğrulanmalıdır.

2.1.8. Nefrotik Sendromun Tedavisi

2.1.8.1. Semptomatik Tedavi

Diyet: Şiddetli ödem varsa tuz kısıtlamasına gidilir. Bu kısıtlama hastanın iştahını kaçırarak düzeyde olmamalıdır. Sıvı alımı hastanın isteğine bırakılmalıdır. Fakat hiponatremi olduğunda sıvı kısıtlaması yapılmalıdır. Protein alımı olarak, yaşına göre önerilen protein miktarının %130-140'ını alması, doymuş yağların alımının kısıtlanması, karbonhidrat olarak fazla sukroz yerine dekstrin-maltoz komplekslerinin alınması önerilmektedir (2,22).

Aktivite: Aktivite kısıtlamasının hastalık ilerlemesine veya prognoza etkisi olmayıp, çocukları yatağa bağlamak imkansız olduğundan aktivite kısıtlaması

gereksizdir. Hatta, aktivitesi kısıtlanmayan çocukların psikolojik durumlarının diğerlerinden daha iyi olduğu gösterilmiştir (31,38,55).

Ödem tedavisi: Diüretik tedavisi respiratuvar ve gastrointestinal bulgular veren masif ödem durumunda, gözlerin açılmadığı, aktivitenin kısıtlandığı, striaların olduğu ve akut böbrek yetmezliği olan vakalarda endikedir. Ayrıca diüretikler biyopsi öncesi ödemi azaltmak ve ödeme bağlı olduğu düşünülen deri ve periton infeksiyonu varlığında verilir (38,55). Devamlı diüretik tedavisi dirençli ödemli vakalarda verilmektedir. Diüretik olarak furosemid (1-2 mg/kg/gün oral veya IV) tercih edilir. Bununla birlikte nefrotik sendromda çeşitli faktörler furosemidin etkinliğini bozabilir. Furosemide direnci aşmak için diüretik dozun artırılması, albuminle birlikte uygulanması ve distal tübüler diüretiklerle birlikte uygulanması sağlanabilir. Fakat yüksek doz furosemid ile birlikte ototoksisite riski de artmaktadır. Ayrıca furosemid nefrotik sendromlu çocuklarda iyatrojenik tromboz gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Ek olarak hipokalemi, metabolik alkaloz, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis de yapabilmektedir. Diğer bir alternatif hidroklorotiyazid diüretiğidir (2-5 mg/kg/gün iki dozda oral verilir). Bazen Spironolakton (5-10 mg/kg) ya da Amilorid (0,2-0,5 mg/kg) de verilebilir. Eğer ödem çözülüyor ve plazma albumin seviyesi 1,5 gr/dl'nin altında ise önce 0,5-1 gr/kg albumin 30-60 dakikada infüzyon yapılır, ardından 30-60 dakika sonra 1-2 mg/kg furosemid I.V verilir. Bu sırada cilt altı dokusu sıvısının aniden intravasküler kompartmana geçmesi nedeniyle volüm yüklenmesi, konjestif kalp yetmezliği ile birlikte, solunum sıkıntısı ve hipertansiyon açısından hastanın yakın takibi gereklidir. Gerekirse bu rejim 4-6 saatte bir tekrar edilir. Ciddi asit ya da plevral efüzyon ile birlikte dirençli ödem, drenajı gerektirebilir (2,38,55,98,99) .

Tromboemboli tedavisi: Nefrotik sendromda ciddi hipoalbuminemi ile birlikte görülebilen tromboembolik olayların önlenmesi için mobilizasyon sağlamak, hipovolomi nedeniyle olan hemokonsantrasyondan kaçınmak ve volüm azlığı ve sepsisin erken tedavisini yapmak gerekir. Profilaktik warfarin tedavisi serum albumin düzeyi 2 gr/dl altında, fibrinojen düzeyi 6 g/l üzerinde ve antitrombin III düzeyi %70'in altında olan hastalarda önerilebilir. Riskli hastalara düşük doz asetilsalisilik asit ve dipiridamol de verilebilir. Trombüs gibi komplikasyonlar geliştiğinde heparin verilir (2).

Hipertansiyon tedavisi: Akut ataklarda kalsiyum kanal blokörleri ve beta blokörler tercih edilebilir. Daimi hipertansiyonlarda ise anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ) tercih edilir (2).

Hiperlipidemi tedavisi: Kronik hiperlipidemi ateroskleroz ve kardiovasküler komplikasyonlarla ilişkili olup, önceden var olan böbrek hastalığında progresif glomeruler hasara da katkıda bulunabilir. Bu yüzden hiperlipidemi tedavisi önerilmektedir (2). Hidroksimetil glutaryl CoA (HMG CoA) redüktaz inhibitörleri (statinler) SRNS'li çocuklarda yararlı olduğu gösterilmiştir (100). SSNS hastalarında remisyon ile birlikte hiperlipidemi düzeldiği için tedavi gerektirmez. Bu ilaçların önemli bir yan etkisi gösterilmemiş olup, uzun dönem etkiler henüz tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca SRNS'li hastalarda diğer bir yöntem LDL-Aferezdır. LDL aferezin nefrotik sendromda görülen hiperlipidemiye iyileştirme yeteneğine ek olarak, SRNS'li hastalarda en azından kısmi iyileşmeye neden olabileceği gösterilmiştir (101).

Enfeksiyon tedavisi ve aşılama: Oral Penisilin ile S. pnömoni profilaksisi sıklıkla başlangıç steroid tedavisi sırasında verilebilir (2). Profilaktik olarak pnömokok aşısı uygulanabilir (2). Peritonit sırasında hem S. pnömoni hem de gram (-) mikroorganizmalara karşı antibiyotik seçilir. İmmüsupresif kullanırken suçiçeği çok tehlikeli olabileceği için aşısı önerilmektedir. Tedavi sırasında maruz kalındığında erken dönemde Asiklovir tedavisi uygulanmalıdır (102). NS'lu çocuklarda steroidin günlük başlangıç dozu 7 günden uzun süre almışsa hiçbir aşı yapılmaz (33). Tüm ölü aşılar remisyonunda iken verilebilir. Yüksek doz steroid alırken kardeşlerine ve yakın teması olanlara canlı polio aşısı verilmez. Canlı aşılar alkileyici ajan alırken verilmez. Düşük doz (20 mg/gün altında) ve gün aşırı steroid alırken verilebilir (33).

Diğer destek tedaviler: İdrarla 25-OH kolekalsiferol atılımı ve taşıyıcı proteinin kaybı nedeniyle kalsiyum metabolizması değişebilir. Kemik kaybını önlemek için Vitamin D tedavisi önerilir (103). İdine proteinin idrarla kaybına bağlı olarak gelişen hipotiroidizm için tiroksin tedavisi önerilir (2).

2.1.8.2. Spesifik Tedavi

Kortikosteroid tedavisi NS'lu çocuklarda histopatoloji ne olursa olsun remisyon sağlamak için ilk kullanılacak ilaçtır. Hastaların büyük çoğunluğu steroide yanıt verir (2,3,31,38,55). Steroide yanıt ile ilgili tanımlamalar Tablo 4'te gösterilmiştir (2).

Tablo 4. Steroide yanıt ile ilgili tanımlamalar (2)

Remisyon: 24 saatlik idrarda 4 mg/m ² /saat altında proteinüri veya 3 gün üst üste spot idrarda negatif ya da eser proteinüri
Steroid yanıtı: Steroid tedavisi ile remisyona girme
Steroid dirençli: 4 hafta 60 mg/m ² steroid tedavisini takiben 3 gün 30 mg/kg/gün pulse steroide yanıt vermemesi
Relaps: Remisyonundan sonra 24 saatlik idrarda 40 mg/m ² /saat üzeri veya 50 mg/kg/gün üzeri proteinüri ya da 3 gün üst üste spot idrarda +++ proteinüri varlığı
Sık relaps: 6 ay içinde 2 ve üzeri, 1 yıl içinde 4 ve üzeri relaps olması
Steroid bağımlı: Steroid tedavisi doz azaltırken veya steroid tedavisi kesildikten sonra 15 gün içinde 2 kez relaps görülmesi
Erken cevapsız: İlk atakta steroide yanıt verilmemesi
Geç cevapsız: Daha önce steroide yanıt verdiği halde sonradan yanıt vermemesi

NS tedavisi için ilk geniş öneriler Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu (ISKDC) tarafından yapılmış olup, bölünmüş dozlarda 4 hafta boyunca 60 mg/m²/gün (maksimum 80 mg) prednisone ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Cevap alındıktan sonra ilacın azaltılarak kesilmesi tavsiye edilmektedir (104,105). Alman Birleşik Grubu “Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie” tarafından yapılan çalışmalarda ilk tedavinin ikinci 4 haftasında gün aşırı steroidin, haftada ardışık 3 gün tedavisine göre relaps oranlarını düşürdüğü aynı zamanda gün aşırı tedavilerinin tek dozda verilmesi gerektiği gösterilmiştir (106). NS’un kortikosteroidlerle yapılan ilk tedavisinin daha uzun süreli (12-16 hafta) tutulmasının etkinliği daha sonra yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (107).

Çocuk Nefroloji Derneğinin konsensus raporuna göre; steroid dozu hesaplanırken hastanın ödemli ağırlığı değil; hastanın boyunun 50. persentile denk gelen yaşı bulunur; sonra bu yaşa uyan 50. persentile rastlayan ağırlık esas alınır (33). Steroide başlamadan önce akut enfeksiyonu var ise tedavi edilir, tüberküloz olasılığı yönünden irdelenir, PPD yapılması önerilir. Ailede diyabet araştırılır (33). Steroid, sabah saat 8.00’den önce verilirse daha etkilidir ve mideye etkisinden dolayı mide koruyucu ilaçlar da birlikte kullanılmak üzere reçete edilir (33).

Proteinüri genellikle 10-15 gün içinde (ortalama 11 gün) negatifleşir. 4. haftanın sonunda henüz yanıt vermeyen hastalarda bazen tedavi 6-8 haftaya uzatılır ve bu haftanın sonunda yanıt alınır. Ancak uzun süreli steroid tedavisinin yan etkileri nedeniyle 4 haftalık oral steroid tedavisinden sonra yanıt alınmazsa 3 gün üstüste 30 mg/kg/gün (1 gr/1.73 m²) pulse steroid tercih edilen yöntemdir (108). Eğer yanıt alınamazsa uzun süre kortikosteroid tedavisine devam etmeye gerek yoktur. Steroide yanıtı hastalarda klinik ve biyokimyasal bulgular tamamen düzelir ve hasta remisyona girer. Steroide dirençli olgularda ise hiçbir düzelme saptanmaz. Bazı hastalarda ise proteinüride azalma, biyokimyasal değerlerde tam olmayan düzelme şeklinde kısmi düzelme gözlenir.

Alterne tedavi, yani gūnaşırı tek doz 4 hafta süren bu tedavinin amacı steroidlerin etkisi sürerken yan etkilerini minimize etmektir. Bu tedaviden sonra da steroid dozu yavaş yavaş azaltılarak kesilir. MLH'li olguların %30'unda hastalık tekrarlamaz, geri kalan grupta ise tekrarlar görülebilir. Steroidin ani veya hızlı kesilmesi erken relaps riskini büyük ölçüde arttırmakta olduğundan sakınılmalıdır (109).

2.1.8.2.1. Relaps Tedavisi

Nefrotik sendromlu çocukların %70'inde relaps görülür. Tedavi bitiminden 18-24 ay sonraya kadar relaps gelişmediğinde daha sonra gelişecek relaps oranları çok düşüktür (2). %10-20 hastada relaps, tedavi kesildikten sonra birkaç ay içinde gelişir. %50-60 hastada relaps steroid tedavisi kesildikten hemen sonra veya dozaj azaltılırken gelişir. Bazı vakalarda proteinüri gelişmesi geçici olabilir ve spontan remisyona görülebilir (110). Relaps riski 5 yaşından küçük erkek çocuklarda daha sıktır (111).

Genel olarak relapsların tedavisi 2 mg/kg/gün dozunda günde 2 kez olarak birbirini izleyen 3-4 gün boyunca idrar proteinin negatif ya da eser oluncaya kadar oral günlük steroide tekrar başlanması, takiben gūnaşırı sabahları tek doz olarak 1,5 mg/kg doz azaltılması ve yaklaşık 6 haftada azaltılarak kesilmesi şeklindedir (1).

Sık tekrar görülen (yılda 4 ve üzeri tekrar) hasta grupları MLH'li hastaların büyük grubunu oluşturur. 6 yaştan önce ilk aktivasyonu gösteren ve hastalığın ilk 6 ayında 3 kez relaps yapan olguların sık relaps yapan hastalar olarak seyretme ihtimali yüksektir (112). Sık relaps gösteren NS'lu çocuklar arasında gūnaşırı 1,5 mg/kg dozuna geçilmesi sıklıkla 2 hafta sürdürülür ve daha sonra relaps sıklığını azaltmak için

kademeli olarak daha da azaltılarak 5-6 ayda kesilmelidir (1). Kontrollü çalışmalar Deflazacort'un prednisona göre relaps riskinin ve yan etkilerinin daha az olduğunu göstermiştir (113).

Steroid yemekten sonra süt veya antiasit ajanla birlikte alınması gastrointestinal yan etkilerini azaltmaktadır. Aralıklı ya da sürekli steroid kullanımının stria oluşumu, hipertrikoz, obezite, psödotümör serebri, hipertansiyon, katarakt, diyabet, tromboembolizm ve infeksiyonlar gibi yan etkileri olsa da çocuklar için büyüme geriliğinden sonraki en önemli yan etki osteoporozdur (114). Vitamin D ve kalsiyum takviyesinin atak sırasında gereksiz olduğunu söyleyen çalışmalar olduğu gibi (115), bifosfonatların osteoporozu önlemede faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (116). İlaç kesildikten sonra bu yan etkilerin çoğu kaybolur (3,31,55,117).

2.1.8.2.2. Alternatif Tedaviler

Steroidin ciddi yan etkileri, komplikasyonlar geliştiğinde veya çocuklarda risk faktörleri olduğunda (diyabet ve puberte esnasında) sık relaps ve bağımlılık durumlarında alternatif tedaviler tercih edilir. Bu tedaviler: Lavamisole, siklofosfamid ya da klorombusil gibi alkilleyici ajanlar, siklosporin, mikofenolat mofetil (MMF) ve son zamanlarda rituksimab'tır. Tacrolimus ve azotipurinin sık relaps ve SBNS'lu hastalarda faydası gösterilememiştir (118,119).

Genel olarak steroidde yanıt vermeyen hastalarda kullanılan ajanlar ise pulse metilprednisolone, alkilleyici ajanlar, siklosporin, tacrolimus, MMF, sirolimus ve rituksimab'tır (1,2). Azotipurinin ise SRNS'de etkisiz olduğu gösterilmiştir (120).

Levamisole: T-hücre stimülasyon özelliğine sahip antihelmintik bir ajan olup sık relapslı ve SBNS'lu hastalarda tercih edilen bir ajandır (121). Sık relapslı ve SBNS'lu hastalarda 6 aylık levamisole tedavisi ile 8-12 haftalık siklofosfamid tedavisi karşılaştırıldığında her iki tedavinin de relaps sıklığı ve steroidde maruz kalmayı azalttığı fakat aralarında etkinlik bakımından fark olmadığı bulunmuştur (122). Önerilen doz 2,5 mg/kg/günaşırı şeklinde olup, en az 6 ay kullanımı önerilmektedir. Genellikle iyi tolere edilen ilacın ara sıra nötropeni, agranulositozis, kusma, döküntü, vaskulit, uykusuzluk ve nöbet gibi nadir yan etkileri bildirilmiştir (123). SRNS hastalarında ise genel olarak tercih edilmez (124).

Alkilleyici Ajanlar:

Siklofosfamid: Hem immunosupresif hem de sitotoksik etkilerini DNA üzerinden hücrenin mitotik aktivitesini engelleyerek göstermektedir. Hem hücresel hem de hümmoral immunitiyi etkilemekle birlikte daha çok B hücreleri üzerine etkilidir. 2–2,5 mg/kg/gün dozuyla başlanıp 8–12 hafta süre ile birikmiş doz 168 mg/kg'ı geçmeyecek şekilde verilir. Remisyon süresi tedavinin süre ve dozuna bağlıdır. 12 haftalık tedavinin 8 haftalık tedaviden daha üstün olduğu bilinmektedir. Son yıllarda özellikle yan etkilerinin daha az görülmesi ve oral tedavi ile aynı derecede etkinliğe sahip olması nedeni ile ayda bir 500 mg/m²/doz iv pulse tedavisi oral tedavinin yerini almaya başlamıştır. İlk altı ayda cevap yoksa tedavinin kesilmesi, cevap varsa 2 ayda veya 3 ayda bir aynı doz ile 12–24 ay kadar tedavinin devam ettirilmesi önerilmektedir (125,126). ISKDC ve diğer izleyen raporlar, bu ajanların SRNS hastalarında remisyonu uyarmada genellikle etkisiz olduğunu, sadece prednison alanlara göre remisyonlarda hiçbir ilerlemenin olmadığı veya düşük tam remisyon oranlarının olduğunu göstermiştir (127,128). Başlangıçta biyopsi tanısı MLH olan veya geç steroid rezistansı olan hastalarda siklofosfamid ilaç yanıtının, başlangıçta FSGS tanısı alan veya erken steroid rezistans geliştirenler göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (128).

Klorombusil: Etkisi siklofosfamide benzer. Ağızdan emilim hızlı olup karaciğerde hızla metabolize edilir. İdrarla atılımı gözüde edilecek kadar azdır. 0,1–0,2 mg/kg/gün birikmiş doz 7-10 mg/kg'ı geçmeyecek şekilde 8–10 hafta süre ile verilir (129). Hem bağımlı ve sık relaps, hem de dirençli hastalarda klorombusile göre daha çok siklofosfamid tercih edilmektedir (1,2).

Alkilleyici ajanların yan etkileri hızlı mitoz gösteren hücreler üzerinde çok belirgindir. Sıklıkla lökopeniye neden olurlar. Beyaz küre sayımı haftalık yapılmalı ve 4000/mm³'ün altında tedavi kesilmelidir. Bu supresyon geri dönüşümlüdür. Bulantı, kusma, alopesi diğer yan etkilerindendir. Siklofosfamidin gonadal toksisitesi son derece önemlidir. Puberteden sonra çok daha toksik olup overler üzerine daha az etkilidir. Hemorajik sistit, siklofosfamid kullanımında daha sık görülen bir komplikasyondur. Bu ilaçlarla lösemi geliştiği bildirilmiştir (130,131).

Siklosporin: Kalsinörin ile uyarılan IL-2 gen ekspresyonunun inhibisyonu yolu ile T lenfosit aktivasyonunun baskılanması şeklinde etkisi vardır. Steroide bağımlı hastalarda relaps sıklığında belirgin azalma gözlenmiştir. Ne yazık ki ilaç azaltıldığında veya kesildiğinde pek çok çocuk relaps olmaktadır. Siklosporin bağımlılığının sık gelişmesine rağmen bu ilacın steroid toksisitesinden yakınan çocukların kümülatif (birikmiş) steroide maruziyetlerini azaltmada oldukça yararlı olduğu kanıtlanmıştır (132-134). Retrospektif çalışmalarda, Siklosporin SRNS'li çocukların yaklaşık 2/3'ünde klinik olarak yararlı bulunmuştur (135-137). Bu yüzden günümüzde SRNS hastalarında ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (2).

Hipertansiyon, serum kreatinindeki hafif artışlar, hiperkalemi, gingival hipertrofi, ve hipertrikozis gibi yan etkileri vardır. Kemik mineral içeriği üzerine etkisi yoktur. Fakat siklosporin kullanımında en önemli çekince interstisyel fibrozis olarak kendini gösteren siklosporin nefrotoksitesinin gelişmesi riskidir. İnterstisyel fibrozis böbrek fonksiyonlarında görünür bir düşme olmadan da gelişir ve genellikle geri dönüşümsüzdür. Bu yüzden genellikle tedavi başlamadan önce ve tedavi boyunca 2 yılda bir biyopsi yapılır. Bu geri dönüşümsüz yan etkisinden dolayı sık relaps ve SBNS'lu hastalarda siklosporinden önce siklofosamid veya klorombusil tercih edilir (138-140).

Takrolimus: CD₄ helper hücreler üzerinde nispeten seçici inhibitör etkiye sahip makrolid grubu bir antibiyotiktir. Siklosporinden farkı sitokinler üzerinde daha fazla supresör etkiye sahip olmasıdır. Bunun için FSGS patogenezinin sorumlu geçirgenlik faktörlerini daha fazla suprese eder. İlk kullanım alanı organ nakli hastalarında immunsupresyonu sağlamak iken yukarıdaki özelliklerinden dolayı son zamanlarda diğer tedavilere cevapsız NS'da alternatif tedavi olarak kullanılmaya başlamıştır. Plazma takrolimus seviyesini 50–100 µgr/L de tutacak şekilde 0,1 mg/kg/gün 2 eşit dozda verilmesi önerilmektedir. Yan etkileri siklosporinle aynı olmakla birlikte nefrotoksitesinin daha az şiddette olduğu kabul edilmektedir (141,142). Fakat SBNS ve sık relapslarda faydası gösterilememiştir (118).

Mikofenolat Mofetil (MMF): Mikofenolat mofetilin NS'daki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Buna rağmen, purin sentezindeki anahtar enzim olan

inozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) inhibisyonu yoluyla lenfosit DNA sentezi ve proliferasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Ek olarak, MMF adezyon moleküllerinin glikolizasyonunun inhibisyonu yoluyla aktive lenfositlerin endotelial hücrelere adezyonunu önlemektedir (143,144). Bu bağlamda MMF seçici immunsupresif etki gösterir. Pek çok raporda sık relapslı ve SBNS'lu hastalarda relaps sıklığını azalttığı gösterilmiştir (145,146). Ayrıca siklosporin bağımlı hastalar da tercih edilebilir (147). Yetişkinler ve çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda MMF'nin SRNS tedavisinde orta derecede yararlı olduğu, tam remisyon sağlanmasında fazla etkin olmadığı ve bundan dolayı diğer alternatif tedavilere ek olarak verilmesinin daha yararlı olacağı ileri sürülmektedir (148,149). 450-600 mg/m²/gün bölünmüş iki doz şeklinde verilmesi önerilmektedir. Yan etkileri daha çok gastrointestinal rahatsızlık (karın ağrısı, ishal, kusma) şeklinde olup, baş ağrısı, ödem, kemik iliği baskılanması, anemi ve gastrointestinal kanama nadir görülen yan etkileridir (2).

Rituksimab: Son bir kaç senedir ciddi steroid bağımlı hastalarda denenmiştir. 375 mg/m² dozunda 1-4 doz yapılır. Relaps meydana geldiğinde kanda CD19 sayısı artar. Genellikle etkin ve güvenilir bir ajan olarak kabul edilir (150,151). SRNS hastalarında da başarılı olduğu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (152,153).

Pulse metilprednizolon: Steroide cevapsız bazı vakalarda yararlı olduğu gösterilmiştir. Doz IV 20-30 mg/kg olup bu doz 3-6 kez ya da bazı protokollerde daha uzun süreli önerilmektedir. Remisyon oranları %38-82'dir. Ancak kortikosteroidlerin uzun dönem yan etkilerinden dolayı hala tartışmalıdır (154,155).

Azotiopirin: Dokularda 6-merkaptopürine transforme olur. İntra venöz ve oral kullanılabilir. Oral alındığında emilimi oldukça iyi olup karaciğerde metabolize edilir ve böbrekler yoluyla atılır. En sık görülen yan etkisi kemik iliği supresyonu sonucu gelişen lökopenidir. Makrositoz, hepatit ve enfeksiyona duyarlılık diğer yan etkilerdir. Yan etkilerinin alkileyici ilaçlardan daha az olması nedeniyle tercih edilecek bir ilaç olarak görülmesine rağmen plaseboya üstün olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bazı vakalarda 2-2,5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Günümüzde sık relaps, SBNS ve SRNS tedavisinde öncelikli tercih edilmesi önerilen bir ilaç değildir (119,120).

Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ): Bu sınıf ilaçların antiproteinürik etkisi, transkapiller hidrostatik basıncı düşürmesi, glomeruler kapiller akım hızını düşürmesi, glomeruler filtrasyon bariyer seçici geçirgenliğinde değişiklikler yapması gibi çeşitli faktörlere bağlanabilir (156). Çok sayıda çalışma ACEİ ve Anjiotensin II reseptör blokerlerinin (ARB) proteinürik kronik renal hastalıkların ilerlemesini yavaşlattığını göstermiştir (157,158). ACEİ'leri aynı zamanda NS'da görülen hiperlipidemi de önemli klinik yararlar gösterebilmektedir. Birkaç çalışmada serum lipid düzeylerinde, proteinüri ve serum albumin düzeylerindeki iyileşmenin beklenenin de üzerinde bir düzelmenin olduğu bildirilmiştir (158,159). Kronik proteinüri ve hiperlipidemi kronik renal hastalık ve kardiovasküler komplikasyonlar için bilinen risk faktörleri olduğundan proteinüri ve hiperlipidemiyi azaltmada ACEİ'lerinin yararları ve SRNS' de kullanımları desteklenmektedir (1,2).

Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİ): Bu grup ilaçların proteinüriyi azalttığı ilk defa 1955 yılında gözlenmiştir. Özellikle indometazinin proteinüriyi azalttığına dair yayınlar bulunmaktadır. Ancak sonuçlar pek ümit verici değildir. Aynı zamanda NSAİ ilaçların böbrek üzerine zararlı etkileri de bilinmektedir. Pozitif sodyum balansı ile artmış ödem ve arteriyel hipertansiyon ile glomeruler filtrasyon hızını azalttığı gösterilmiştir (160,161).

Lipid düşürücü ajanlar: Hiperlipideminin glomeruler sklerozu ilerlettiği hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Yetişkinlerdeki çalışmalar da lipid düşürücü ajanların renal fonksiyondaki azalmayı önlediği gösterilmiştir. Ancak çocuklar üzerinde yapılmış çalışma bulunmamaktadır (2).

Antioksidanlar: Vitamin E doğal olarak oluşan, SRNS'li çocuklarda klinik yarar gösterebilen yağda çözünür bir antioksidandır. NS'lu hastalarda membrana zarar veren oksidatif ürünlerin renal kortekste, glomerullerde ve idrarda biriktikleri gösterilmiştir (162). FSGS'li çocuklarda proteinüriyi azalttığı ile ilgili veriler bulunmaktadır (162). Elde edilen sınırlı veriler vitamin E'nin, SRNS'li çocuklarda uzamış antiproteinürik etkiyi uyacaklarını ispat etmese de proteinüriyi azaltmadaki kanıtlar, bildirilmiş yan etkilerin yokluğu ve Vitamin E'nin kabul edilebilir yan etki

olasılığı ile birleştirildiğinde, bu çocuklarda Vitamin E kullanımının düşünülmesi önerilmektedir (1).

2.1.9. Nefrotik Sendromun Komplikasyonları

NS komplikasyonları hastalığın bir parçası veya tedavisi sonucu gelişebilir.

İnfeksiyonlar: İnfeksiyona duyarlılık NS'da iyi bilinen bir konu olup, hastaların çoğu etkin antibiyotiklerin kullanıma girmediği dönemde infeksiyon nedeni ile kaybedilirdi (2). NS'da infeksiyon riskinin artması immunoglobulin G seviyesindeki azalmaya, genel protein eksikliğine, ödeme bağlı bozulmuş doku perfüzyonuna, defektif bakteri opsonizasyonuna, bozulmuş T lenfosit fonksiyonuna, splenik hipofonksiyona ve immunosupresif ilaç kullanımına bağlıdır (1). Defektif opsonizasyon C₃ proaktivatörü olan faktör B ve alternatif kompleman yolunda önemli role sahip faktör-D'nin idrarla kaybına bağlıdır. Buna bağlı olarak pnömokok gibi kapsüllü bakterilerin opsonizasyon yeteneğini azaltmaktadır.

Sellülit, sepsis ve peritonit gelişebilir. Spontan peritonit en sık rastlanılan infeksiyon türüdür. Bu durumun iyi bir kültür ortamı olan asit varlığında geliştiğine inanılmaktadır. Peritonit genellikle relapsta ve asidi olan hastalarda oluşmakta, ateş, karın ağrısı ve hassasiyet ve lökositoz ile kendini göstermektedir. Etken mikroorganizma %50 vakada pnömokok iken 1/4 olguda E.coli' dir. Antibiyotik seçiminde bu iki mikroorganizmayı etkileyecek ajanın seçilmesi tedavi başarısını artırır (163,164). NS' lu hastalarda pnömokok infeksiyonu sık görüldüğünden, infeksiyon insidansını azaltmak için gūnaşırı prednizolon alındığı ya da ilaç kesildiğinde aşı yapılması gündeme gelmiştir (165). Ayrıca Varicella enfeksiyonlarından korunmak için Varicella aşısı önerilir (102).

Akut Böbrek Yetmezliği: Renal ven trombozu, azalmış renal perfüzyon, akut tübüler nekroz, renal parankimal yatak içinde interstisyel ödem ve glomeruler permeabiledaki değişiklikler akut böbrek yetmezliğine (ABY) yol açmaktadır. NS seyri esnasında ortaya çıkan ABY şiddetli oligüri ile karakterize olup, diüretik tedavisine dirençlidir. Nadir olgularda hemodiyaliz gerekebilir (166).

Tromboemboli: Hem koagulasyon hem de fibrinolitik sistemde çeşitli anormallikler NS'lu hastaların çoğunda bulunur (38,55). NS'da tromboz riski %1,8-5,0 oranında bildirilmektedir (167). SSNS'lilere kıyasla SRNS'li hastalarda daha sıktır. Çocuklarda tromboembolik komplikasyonların erişkinlerden çok daha az olduğu bilinmektedir (167,168). Bu fark altta yatan glomeruler patoloji sıklığı ile ilişkilidir. Yetişkinlerde daha sık görülen MGN'de tromboembolik olay çok sık iken MLH'da risk çok azdır (1). Çocuklarda tromboz episodlarının çoğunluğu venöz orjinli olup, %19-45 arteriyel trombozis görülür. En sık, derin bacak venleri, inferior vena kava, ileofemoral venler etkilenir (168). Artmış tromboz riskinin nedenleri arasında pıhtılaşma faktörlerinin (Faktör 1,2,5,7,8,10,13) düzeyinde artış, antikoagülanların (antitrombin 3, plazminojen) idrarla kaybı, faktör 9 ve 11 azalması, trombositoz ve trombosit agregasyonunda artış, intravasküler volüm deplesyonu nedeniyle hiperviskozite ve hiperlipidemi bulunmaktadır. Diğer faktörler arasında da immobilizasyon, kortikosteroid kullanımı, diüretik uygulanması ve vasküler kateter bulunması sayılabilir (1). Profilaktik warfarin tedavisi serum albumin düzeyi 2 gr/dl altında, fibrinojen düzeyi 6 g/l üzerinde ve antitrombin III düzeyi %70'in altında olan hastalarda önerilebilir. Riskli hastalara düşük doz asetilsalisilik asit ve dipiridamol de verilebilir. Trombüs gibi komplikasyonlar geliştiğinde heparin verilir (2).

Kardiyovasküler hastalık komplikasyonu: Hiperlipidemi, hipertansiyon, serum lipid düzeylerini değiştirebilen kortikosteroid ve diğer immunsupresif ilaçlara maruz kalma, hiperkoagulabilite ve oksidatif stres kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörüdür (3,87,88). MLH'lı çocuklar tedaviye hızlı cevap verdiklerinden ve bundan dolayı hiperlipidemileri kısa süreli olduğundan hastalık riski oldukça azdır (88). Proteinürisi ve lipid anormallikleri sebat eden NS'lu hastalar daha büyük risk altındadırlar. Bu hastalardaki LDL ve VLDL yüksekliği ve HDL düşüklüğü ateroskleroz gelişme riskini artırmaktadır (169). Yetişkinlerde lipid anormalliklerini tedavi etmek için çeşitli hipolipidemik ajanlar denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. HMGCoA Redüktaz inhibitörleriyle tedavi edilen kronik nefrotik yetişkinlerin sadece lipid profillerinde değil, aynı zamanda endotel disfonksiyonu, kreatinin klirensi, proteinüri ve serum albumin düzeylerinde iyileşmeler gösterdiği bildirilmiştir (170). Çocuklarda buna benzer detaylı çalışmalar bulunmadığından ilaç kullanımı hakkındaki bazı noktalar

halen karanlıktır. Hipolipidemik ilaçlar büyük oranda albumine bağlandıklarından hipoalbuminemi durumlarında serbest ilaç düzeyinde belirgin artış olacağından yan etkiler bu grup hastalarda daha belirgin olacaktır. Ancak kanıt eksikliğine rağmen SRNS'li çocuklarda statinlerin kullanılması düşünülmektedir (1,2).

Hormonal ve mineral anormallikler: NS'da proteinürinin şiddetine bağlı olarak tiroid bağlayan globulin, T₃ ve T₄ idrarla kaybedilmektedir. Buna rağmen hastaların TSH seviyesi normal olup, genellikle hastalar ötiroidiktirler (55). Ancak konjenital NS'da ağır hipotiroidi görülmektedir.

Hipokalsemi, albumin kaybı ve buna bağlı olarak proteine bağlı fraksiyonun azalması sonucu ortaya çıkar. Bu hastalarda iyonize kalsiyum seviyesinin normal olduğu kabul edilir. Ancak vakaların % 40-50'sinde iyonize kalsiyum seviyelerinin de düştüğü görülmüştür. Ayrıca D vitamini metabolitlerinin kan seviyeleri düşmüş ve idrarla atılımı artmıştır. Bunun nedeninin molekül ağırlığı albumine yakın olan D vitaminini bağlayan globulinin idrarla kaybı olduğu sanılmaktadır. Ancak NS'lu çocuklarda kalsiyum ve D vitamini metabolizma bozukluğuna bağlı klinik bulgu veren kemik hastalığı çok nadirdir (93,94). İdrarla seruloplazmin kaybı nedeniyle bakır eksikliği, albumine bağlı çinko kaybı nedeniyle çinko eksikliği de görülmektedir (1).

Büyüme ve beslenme anormallikleri: NS'lu çocuklarda büyümenin yavaşladığı bilinmektedir. NS'daki büyüme geriliği daha çok liner büyüme geriliği şeklinde olup, steroid tedavisine ve protein kaybına bağlı gelişen protein malnütrisyona, iştah kaybına, malabsorbsiyona, emosyonel bozukluğa ve sık tekrar eden kronik infeksiyonlara bağlıdır. Steroidin büyüme hormonunun (BH) sentez ve sekresyonu üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak steroidin periferik dokuda somatomedin yoluyla BH etkisini engellediği bilinmektedir. Büyüme geriliği kalıcı bir bozukluk olmayıp remisyon sonrası normale dönmektedir (38). 3,5 yaşından önce NS gelişmesi prepubertal lineer büyüme üzerine daha fazla etki etmektedir. Genelde güneşli steroid dozuna geçme, tercihan sabah, steroide bağlı büyüme bozukluğu riskini en aza indirmek için tercih edilmelidir (1).

Kemik deminerilazasyonu: Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı artmış kemik reabsorbsiyonuna yol açar. Bunu osteoklast aktiviteyi uyarak, aynı zamanda osteoblast aktiviteyi azaltarak yaparlar (1).

Katarakt: NS'da görülen posteriyor subkapsüler katarakt, NS'un bir komplikasyonu olmayıp steroid tedavisinin bir komplikasyonudur. Genellikle görmeyi engellemez, ancak kalıcıdır (1,38).

Femur başı avasküler nekrozu: Kortikosteroidlerin yan etkisi olarak gelişebilir. Bu yan etki insidansı fazla görülmemekle beraber, kalça ağrısı, diz ağrısı veya başka şekilde açıklanamayan yürümede bozukluk ile gelen, daha önceden veya halen kortikosteroid kullanan NS'lu bir çocukta akılda tutulmalıdır (1).

Anemi: NS'lu hastalarda hafif anemi olabilir. Bu anemi bazı zaman dilüsyonel olabildiği gibi, bazen de hipokrom mikrositer ve demir tedavisine dirençli anemi ortaya çıkabilir. Yine NS'lu hastaların serum transferrin düzeyi idrarla kayba bağlı olarak düşük bulunabilir (38).

Renal tübüler anormallikler: Renal tübüler asidoz (RTA), glukozüri, potasyum kaybı, fosfatüri, hipofosfatemi ve aminoasitüri ile giden proksimal tübüler disfonksiyon NS'da nadirdir. Bu tür hastaların çoğunun renal patolojileri FSGS'dir (95).

2.1.10. Nefrotik Sendromun Prognozu

Hastalığın seyrini büyük ölçüde steroide yanıt ve altta yatan glomerüler hastalığın tipi belirler. MLH'lı çocuklarda ve steroide iyi yanıt veren çocuklarda mortalite, steroide cevap vermeyenlere göre daha düşüktür. Başlangıçta steroide yanıt veren hastaların bir kısmı (%3-5) daha sonra dirençli hale gelebilirler. Başlangıçtan itibaren steroide yanıt vermeyen hastalarda kronik böbrek yetmezliği (KBY) oluşma riski %50 civarındadır (33). İdiopatik NS'lu hastaların %20-30 kadarında tek atak görülür. Hastalığın ilk altı ayında steroide verdiği cevap ve ilk 18 aydaki relaps sıklığına göre prognozu hakkında fikir sahibi olunabilir (33).

2.2. UTEROGLOBİN

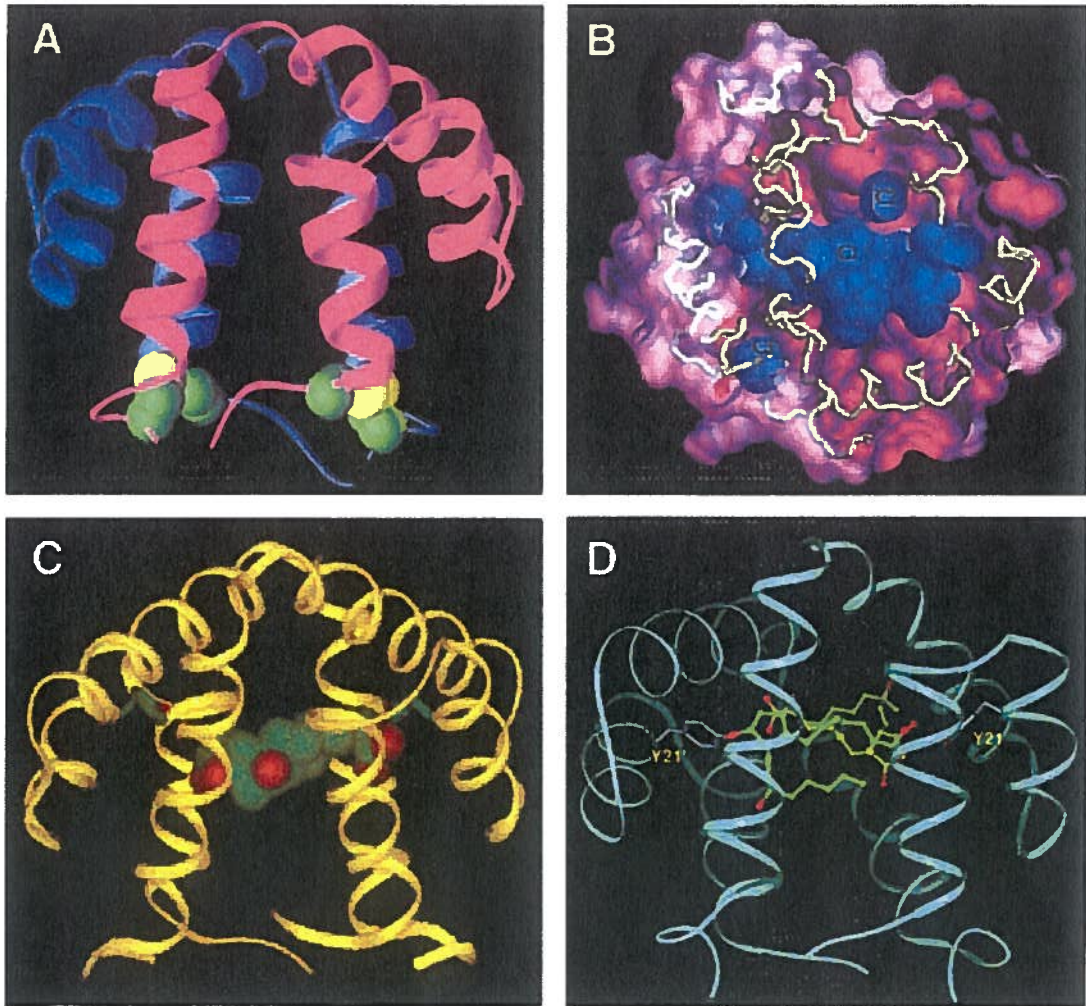
40 yıl önce Joseph Daniel Jr, Amerika’da ve Henning Beier, Almanya’da steroidle indüklenebilen, düşük molekül ağırlıklı, tavşanların erken hamileliğinde uterustan salgılanan bir protein izole etmişlerdir (171,172). Bu protein preimplantasyon embriyonun büyümesini uyardığından blastokinin olarak adlandırılmıştır (171). Daha sonra ise uteroglobin (UG) adını almıştır (172). UG’nin keşfinden sonra çeşitli araştırmacılar biyolojik özellikleri ve karakteri ile ilişkili olarak bu proteine çeşitli isimler koymuşlardır. Bu protein akciğerlerde silyalı olmayan Clara hücreleri tarafından yapıldığı ve molekül ağırlığı 10 kDa olarak saptandığı için ismi ‘Clara cell 10 (CC10)’ olarak adlandırılmıştır. Daha sonra gerçek olarak ağırlığı 16 kDa olarak saptandığı için de ‘CC 16’ olarak isimlendirilmeye başlanmıştır. Sonraları insan idrarında izole edilmeye başlanınca ismi ‘idrar protein 1’ olmuştur (173). 2000 yılında uluslararası ‘UG/CC Protein Ailesi Konferansında’ terminoloji komitesince Sekretoglobin(Scgb) olarak adlandırılan proteinin yeni bir kurucu üyesi olarak ifade edildi (173). Daha sonra da secretoglobinin 1A1 subgrubu olarak kabul edildi (174).

Uteroglobin salınımı endokrin ve ekzokrin fonksiyonu olan timus, hipofiz bezi, solunum ve gastrointestinal sistemde, pankreasta, memelerde, prostat ve seminal vezikallerde olabilmektedir. Kanda ve idrarda bulunabilmektedir (175). Yani UG sekretuar epitellerden üretilir ve dış çevreye salınır. UG böbrekte sentezlenmez ancak mezengial hücre reseptörü olarak tanımlanır (176).

2.2.1. Uteroglobinin Yapısal Özellikleri

Uteroglobin molekül yapısı çalışmaları yakın zamanda tavşan rahim içinde bu proteinin keşfinden sonra başlamıştır. Tavşan UG/CC10 yapısı, x-ışını kristalografisi ve çok boyutlu nükleer manyetik rezonans ile çözülmüştür. Bu çalışmalarda UG’nin dört boyutlu yapısı ortaya çıkarılmıştır (177,178). Bu yapısal çalışmalarla UG’nin 70 amino asitlik 2 alt ünitelerden oluşan homodimerik bir protein olduğu gösterilmiştir. Her bir alt ünite 3 alfa heliks ve 1 beta tabaka yapısından oluşmaktadır (Şekil 2A). 2 alt ünite birbirlerine antiparalel olarak 3. ve 69. pozisyonlarda bulunan sistein aminoasitleri arasında disülfid köprüleri sayesinde bağlanırlar. Bu şekilde disülfid köprüleri ile oluşan protein modeli Corey- Pouling- Kaltun adını alan protein modeline uygundur. Disülfid

köprüleri UG dimer stabilizasyonunu kolaylaştırır ve santral bir hidrofobik kavite oluşturur. Bu kaviteye C1 denir. C1 olarak etiketlenmiş büyük boşluk 2 alt birimden oluşur (tirozin (Tyr)-21 ve Tyr-21'). C1 kavitesi progesteron, poliklorlu bifeniller ya da retinol gibi küçük hidrofobik moleküllere uyum sağlamak için bir hacim sağlar. C2 ve C3 olarak adlandırılan diğer 2 simetrik küçük kavite ise heliks 1, heliks 2 ve heliks 3 tarafından oluşturulan küçük hidrofobik boşluklardır (Şekil 2B). Bu boşlukların fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, moleküler modelleme çalışmalarına göre prostoglandin (PG) D2 ve F2 α gibi ligandların bu hidrofobik bölgelerin içine saklanmış olabileceği gösterilmiştir (179,180). Şekil 2C'de molekülün Tyr formlarının birinin PG D2'nin karboksil grubu ile bir hidrojen bağı kurarak, UG- PGD2 kompleksi yaptığı, Şekil 2D 'de ise PG F2 α 'nın 2 molekülünün insan UG'nin hidrofobik boşluğuna cam böceği şerit şeklinde yerleşerek UG- PG F2 α kompleksi yaptığı görülmektedir.

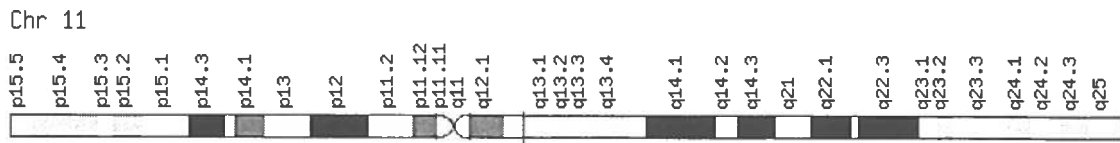


Şekil 2. UG'nin kristal yapısı ve UG-PG kompleksi

UG'nin hidrofobik ligand bağlama özelliğinin fizyolojik fonksiyonları henüz açıklık kazanmamış olmasına rağmen, UG temizleyici etkisiyle bu maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasını kolaylaştırarak toksisitelerini azalttığı düşünülmektedir (173).

2.2.2. Uterogloblin Geninin Yapısı

Uterogloblin geni ilk olarak 1977 yılında tavşanda yapılan çalışmalarla tanımlanmıştır (181). Daha sonra UG gen izolasyonu ve karakterizasyonu çeşitli laboratuvarlar tarafından rapor edilmiştir (182,183). Bu çalışmaların sonuçları, tavşan UG proteininin 3 ekzon ve 2 introndan oluşan yaklaşık 3 kilo bazlık (kb) bir gen tarafından kodlandığını ve DNA aralığında 5'-promoter bölgesinde olduğunu göstermiştir (182,183). UG'nin 5'-promotor bölgesi (gen kontrol bölgesi) steroid hormonlara duyarlı alanlar da dahil olmak üzere bir çok yanıt elemanları içerir (173). Tavşan UG gen karakterizasyonu nispeten kısa süre içinde başarılı olarak ortaya çıkmasına rağmen insanlarda ve diğer hayvanlarda güçlüklerle karşılaşılmıştır. Bu güçlüğü, tavşan ve diğer hayvan türleri arasında farklı kodon kullanımına bağlı olabileceği düşünülmektedir. İnsan UG-cDNA klonlama ve karakterizasyonu UG araştırması ile ilgili yeni bir çağ başlatmıştır (173). Bunu insan UG gen izolasyonu ve karakterizasyonu izlemiştir. İnsan UG geni 11 numaralı kromozomun uzun kolunda q12.3-q13.1 bölgesine yerleşiktir (Şekil 3). Bu bölge atopi ve artmış hava yolu hastalıklarıyla ilişkilidir (174).



Şekil 3. İnsan UG geni lokalizasyonu

Zhang ve arkadaşları (184) ilk defa, tek nükleotid polimorfizminin varlığını bildirmişlerdir. Astımlı çocuklarda daha yüksek bir frekansta insan UG tek nükleotidli gen polimorfizmi (SNP) (A38G) bulunduğunu göstermişlerdir. Bu rapor, başka çalışmalar tarafından da doğrulanmıştır (173, 185). Son zamanlarda, atopik dermatit ile UG gen ve erişkin astım ile SNP arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (186). Başka çalışmalarda ise, UG gen A38G SNP'nin bronşiyal hiperaktivite üzerine etkileri

bulunmuş ve yazarlar bu polimorfizmin astım şiddetinin genetik bir belirleyicisi olduğu sonucuna varmışlardır (187,188).

UG geninin 38. pozisyonundaki Adenin nukleotidinin Guanin ile yer değişimi transkripsiyon başlama bölgesi yakınında, ekzon 1'in kodlanmayan bölgesinde bulunmaktadır. Bu nukleotid değişimi, gen ekspresyonunun (ifadesinin) kontrol edildiği bölge içinde olduğundan önemlidir (185). Adenin varlığında genin transkripsiyonel aktivitesi düşmektedir, diğer bir ifadeyle gen ekspresyonu (ifadesi) azalmaktadır (185). Astımlı hastalarda yapılan bir çalışmada AA genotipine sahip bireylerdeki UG düzeyinin GG ve AG genotipine sahip bireylere kıyasla önemli düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (16).

2.2.3. Uteroglobinin Biyolojik Özellikleri

2.2.3.1. Hidrofobik Ligandlar İle Etkileşim

Tavşan UG'deki önceki çalışmalar, bu proteinin hidrofobik progesteron gibi ligandlar, poliklorlu bifeniller ve retinoidler ile etkileşimi olduğunu göstermiştir (173). Bu gözlemlerin fizyolojik önemi açıkça tanımlanamamıştır. Ancak bağlayıcı özelliğe sahip ve muhtemelen iyon sekestre eden bu bileşiklerin, UG' nin kendi toksik etkilerini bastırdığını düşünmek akla daha yatkın görünmektedir. Son zamanlarda, rekombinant insan (rh) UG'nin güçlü inflamasyon nedeni olan lipid mediatörlerin her ikisini de (PGD2 ve PGF2'yi) bağladığı bildirilmiştir (179). Moleküler modelleme çalışmaları UG'nin dimer merkezi olan hidrofobik kavitesinin PG'lere uyum yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. UG'nin biyolojik özelliklerinden biri olan fosfolipaz A2 (PLA2) aktivitesini inhibe etme yeteneği, ilk Levin ve ark. (189) tarafından gösterilmiştir. Bu sonuçlar, Singh ve ark. (190) tarafından da 1990'da yapılan çalışmayla doğrulanmıştır. PLA2, araşidonik asit gibi serbest yağ asitlerinin üretiminde kilit enzim rolü oynamaktadır. Bu yolla sentezlenen serbest yağ asitleri [genellikle de araşidonik asit (AA)] sırasıyla, siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzimleriyle prostoglandin (PG) ve lökotrien (LT) oluşturmak üzere metabolize olur. PG ve LT inflamasyonun bilinen mediatörleridir. Böylece, UG, PLA2 aktivitesi inhibe ederek, inflamasyonun lipid mediatörlerinden olan PG ve LT üretimi için kritik substrat olan araşidonik asit (AA) üretimini önler. Tüm bu bulgular birlikte ele alındığında, UG'nin, PG ve LT üretimi için

hız sınırlayıcı substrat olan AA bastırmak kapasitesine sahip olduğu ve bu inflamatuvar mediatörleri bağlamak ve potansiyel olarak ayırmak kapasitesine sahip olduğu söylenebilir (173). Bu bilgiler ışığında UG'nin inflamatuvar mediatörler üzerinden glomeruler hastalık patogenezinde yer alabileceği düşünülmüştür (176).

2.2.3.2. Antikemotaktik Etkileri

Uteroglobinin antikemotaktik özellikleri ilk olarak Schiffmann ve ark. (191) tarafından rapor edilmiştir. Daha sonra Lesur ve ark. (192) UG'nin PLA2'nin aracılık ettiği fibroblast göçünü engellediğini göstermişlerdir. UG'nin doğal bir insan akut respiratuar distres sendromu nötrofil fonksiyonu inhibitörü olduğu bulunmuştur (193). Sonraları da UG'nin kemotaksisin güçlü bir inhibitörü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. UG'nin moleküler mekanizmasını belirlemek için yapılan çalışmalarda, havayolu inflamasyonu nedeni olan alerjene bağlı TH2 sitokin üretimini bastırdığı gösterilmiştir. Daha sonra da UG'nin formil peptid reseptörlerini (FPR2) bağlayarak kemotaksis inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir (173).

2.2.3.3. Trombosit Agregasyonunu İnhibe Etme Özellikleri

Uteroglobinin transglutaminaz (TG)'nin mükemmel bir substratı olduğu bildirilmiştir. Pıhtılaşma faktörü XIII (XIIIa)'yı aktive eder. Trombin, XIII aktivatörüdür ve trombin trombosit agregasyonunu da neden olur. UG dolaşımında mevcut olduğundan, UG'nin trombosit agregasyonu indükleyen trombin üzerine etkisinin olması ilginçtir. Buna dayanarak, Manjunath ve ark. (194) UG varlığı ve yokluğunda trombin tarafından uyarılan trombosit agregasyonunu ile ilgili deneyler yapmışlardır. Sonuç olarak, UG'nin ADP tarafından değil, trombin ile indüklenen trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermişlerdir. Bu alanda UG ile ilgili araştırmalar olmasına rağmen, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi açısından trombosit agregasyonu inhibisyonu konusunda yapılan çalışmalar fazla değildir (173).

2.2.3.4. Preimplantasyon Embriyoda Büyüme Uyarıcı Etkileri

Erken embriyonik gelişim sırasında, preimplantasyon embriyoların rahim içinde hızlı büyümesi gerçekleşir. Bazı proteinlerin invitro preimplantasyon embriyo

büyümesini teşvik ettiği için bu proteinlerin adına "blastokinin" adı verilmiştir (171). Riffo ve ark. (195) bir çalışmada UG'nin fare preimplantasyon embriyo gelişimi ve hücre çoğalmasını uyardığını göstermiştir Bu hipoteze dayanarak rekombinant UG'nin invitro fertilizasyon tarafından oluşturulan embriyoların gelişme hızlandırılmasına yönelik uygulamalarda denenebileceği ileri sürülmektedir (173).

2.2.3.5. Tümör Üzerine İnhibitör Etkileri

Normalde tümörler UG ekspresyonu az olan doku hücrelerinden köken alır. UG, solunum ve ürogenital alanlarda inflamasyon ve malign transformasyonda intra ve inter cellüler düzenleyici rol oynar (174). Akciğer tümörlerinde UG-mRNA ekspresyonun azaldığı bildirilmiştir (196). Ayrıca, UG aşırı ekspresyonu ile endometrial kanser hücrelerinin fenotipik özelliklerinin tersine dönmesine neden olabilmektedir. Akciğer kanserinin başlıca nedeni olan sigaranın akciğerlerde, UG üretimini azalttığı bildirilmiştir (196). Son raporlar, kronik inflamasyonun, bazı kanser türleri için predispozan bir faktör olduğunu göstermektedir. Bu yüzden UG'nin kansere karşı belirgin koruyucu rolü, antiinflamatuvar etkilerinden kaynaklanıyor olabileceği ileri sürülmüştür (173).

2.2.4. Uterogloblin Geni Çıkarılmış Fareler

Uteroglobinin fizyolojik fonksiyonları belirlemek için, fare UG genin ekspresyonunun bozulması ile ilgili iki önemli laboratuvar çalışma gerçekleştirilmiştir. Stripp ve ark. (197) tarafından üretilen UG geni çıkarılmış farelerde, UG'nin akciğerlerde poliklorlu bifeniller gibi kirleticilerin birikimini engellediği gösterilmiştir. Zhang ve ark. (198) UG çıkarılmış farelerde (UG-KO) fibronektin (Fn) ve kollajenin anormal birikimine bağlı böbrek yetmezliğinin geliştiğini göstermişlerdir. Daha sonra, böbrek örnekleri ile ilgili ayrıntılı histopatolojik analizlerde UG-KO farelerde glomerülde IgA ve C₃ birikiminin anormal derecede yüksek düzeylere ulaştığı görülmüştür. Bu fenotip bütün dünyada yaygın olarak görülen IgA nefropatisini (IgAN) hatırlatmaktadır. IgAN etkili bir tedavisi olmayan en sık görülen primer glomerüler hastalıktır. UG-KO farelerde Fn-UG heteromerlerinin oluştuğu gösterilmiştir (199). UG ve Fn arasındaki bu heteromerizasyon Fn-IgA oluşumunu ve komplekslerin oluşumunu engeller. IgAN olan hastalarda, Fn-IgA dolaşımında bulunur ve patogeneze sorumlu olduğu düşünülmektedir (200). Fn-IgA heteromerleri UG-KO farelerin kanında bulunur.

Rekombinant UG ile bu farelerin tedavisi heteromerlerin oluşumunu önler ve renal glomerül Fn birikimi baskılanır (198).

Bu fenotip aynı zamanda UG-KO farelerde alerjene yanıt olarak pulmoner inflamasyona bağlı fokal pulmoner fibrozis gelişimi ve sigara dumanında bulunan bir kanserojen tarafından indüklenen akciğer duyarlı tümörögenezden de sorumlu tutulmaktadır (201,202). Tahmin edileceği üzere, UG-KO farelerde alerjenlere karşı abartılı inflamatuvar yanıt oluşur. Bu inflamatuvar yanıt yükselmiş eotaksin ekspresyonu ve T-helper-2 (TH2) sitokin genleri ile karakterizedir (203).

Ayrıca, UG-KO farelerde skuamöz hücre karsinom antijeni (SCCA) gen ekspresyonu yüksek düzeyde saptandığı ve allerjik astım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (204). Bu allerjen kaynaklı farklılaşma TH2 hücrelerinin, UG'ni baskılayıcı etkileri ile ilgili olabilir (203). Watson ve ark. (205) UG [Clara hücre salgı protein (CCSP)] geni taşımayan farelerde IgA düzeylerinin arttığını göstermiştir. Ayrıca, Yoshikawa ve ark. (206) UG'nin sitozolik PLA2'yi inhibe ettiği ve akut yüksek pozitif inspiratuvar basıncın neden olduğu akciğer hasarını azaltabileceğini öne sürmüştür.

2.2.5. Uterogloblin Gen Polimorfizminin Hastalıklardaki Rolü

2.2.5.1. Alerjik/inflamatuvar Hastalıklardaki Rolü

Uterogloblin ilk kez tavşan rahminde izole ve karakterize edilmesine rağmen, klinik olarak ilgili çalışmaların çoğu solunum sistemi üzerinde yapılmıştır. Mutasyon saptama metodları ile UG geninde 38. pozisyonunda adenin ve guanin yer değiştirmesi şeklinde polimorfizmlerin olduğu tespit edilmiştir. Transkripsiyon bölgesinden aşağı doğru (non kodon bölge olan ekson 1 içinde) olan bu bölge artmış astım riski ile ilişkilendirilmiştir (185). Bu şekilde insan UG geni (G38A) polimorfizminin astımı olan hastalarda daha yaygın olduğu bildirilmiştir (184). Son zamanlarda, bazı çalışmalarda, burun yıkantı suyundaki UG düzeyleri ile rinit belirtileri arasında ters bir ilişki bulunmuştur (186,207). G38A UG gen polimorfizmi, lupus eritematozus, sarkoidoz ve romatoid artrit gibi çeşitli inflamatuvar/otoimmün hastalıklar da rapor edilmiştir (176,208-210).

2.2.5.2. IgA Nefropatisindeki Rolü

Uterogloblin geni taşımayan farelerde IgAN'i (15,198) anımsatan bir hastalık geliştiği gösterildiğinden bu yana, birkaç çalışmada yayınlanan UG gen Single nukleotit pomorfizm (SNP) (G38A) ve IgAN'nin ilerlemesi arasında bir korelasyon bulunmuştur (14,15,211-215). Szelestei ve ark. (211) 87 IgAN'li hastanın hastalığının ilerlemesi değerlendirmek için 3 yıl boyunca takibe aldıkları hastalarda AG, AA genotipler ile karşılaştırıldığında UG gen G38A SNP GG genotipinin IgAN ilerlemesi olan hastalarda daha sık olduğunu göstermişlerdir ($P=0,006$, $OR=3,5$). IgAN'li hastalarda hızlı ilerlemeyenlerde, G allelinin çok daha yaygın olduğu tespit edilmiştir ($P=0,009$, $OR=2,6$). Yazarlar bu araştırmalar sonunda IgAN olan hastalarda, hastalığın ilerlemesini etkileyen bir veya daha fazla UG gen türevlerini içerebileceğini vurgulamışlardır. Matsunaga ve ark. (213) UG'nin düşük seviyelerde IgAN için bir hazırlayıcı faktör olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Narita ve ark. (214) 160 glomerülonefritli, 239 IgAN'li ve 196 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 595 Japon bireylerde G38A SNP için genomik DNA taraması gerçekleştirmiştir. Bu araştırmacılar GG genotipi için genetik bir belirteç olabileceğini önermişlerdir. GG genotipi ile yüksek kan basıncı ile son dönem böbrek yetmezliğine girme ve IgAN'nin hızlı ilerlemesi arasında ilişki olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu raporlar sonunda UG polimorfizmi ve insan IgAN arasında bir korelasyon olduğu ortaya konmuştur (216).

2.2.6. Rekombinant İnsan Uteroglobininin Potansiyel Tedavi Uygulamaları

Uterogloblin PLA2-inhibitör ve antiinflamatuvar etkileri ile çok fonksiyonlu bir proteindir. Hayvanlar üzerinde yapılan ilk çalışmalar akciğerlerde tip II hücrelerde sürfaktan sentezi gibi UG ekspresyonunun da olduğunu göstermiştir (217). Dokuya özgü çalışmalarda UG-mRNA'nın akciğerler de dahil olmak üzere çeşitli insan organlarında saptanabildiğini göstermiştir (173). Ayrıca, insan yenidoğanlarda trakeobronşiyal yıkamalar ve UG düzeyleri ile eikozanoidler gibi proinflamatuvar lipid mediatörleri düzeyleri ile ters bir ilişki olduğu bilinmektedir (217). Ayrıca, PLA2'nin inhibitör etkileri nedeniyle UG'nin yüzey koruyucu bir rol oynaması muhtemeldir. Sürfaktan eksikliği nedeniyle yenidoğanda solunum distres sendromu, sıklıkla prematüre yenidoğanlarda görülür ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Mevcut tedavi sürfaktan replasmanını içerir. Ancak, hayatta kalan yenidoğanlarda büyük bir

yüzdesinde bronkopulmoner displazi olarak adlandırılan kronik inflamatuvar bir hastalığı gelişebilir. RhUG ilk klinik denemelerin biri onun akciğer surfaktanı koruma etkisinin test edilmesidir. Bu çalışmalarla, neonatal respiratuar distres sendromunda rhUG bir klinik deneme için temel oluşturmuştur. Son zamanlarda, bu araştırmanın sonuçları endotrakeal verildiğinde rhUG güvenli olduğunu göstermiştir (218).

2004 yılında yapılan bir çalışmada intra venöz anti glomeruler bazal membran antikoru (anti GBM Ab) verilerek kresentrik glomerulonefrit geliştirilen farelere, rhUG verilerek proteinüride ve böbrek patolojisinde kresentlerde belirgin azalma sağlanmış ve insan kronik glomerulonefritlerinde rhUG kullanılabileceği ile ilgili öneride bulunulmuştur (219).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gönüllülerin Özellikleri

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Polikliniğinden takipli idiyopatik NS tanısı almış hastaların katılımıyla yapıldı. NS nedeni olarak genetik mutasyonu bulunan, diğer etkenlere (hepatit A ve B, sistemik lupus eritematozus, ve Henoch-Shönlein Purpurası gibi) bağlı sekonder NS tanısı alan ve çalışma koşullarını kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 84 steroid duyarlı ve 52 steroid dirençli NS'lu toplam 136 gönüllü hasta çocuk dahil edildi. Kontrol grubunda ise bilinen ciddi veya kronik bir hastalığı bulunmayan, Sağlam Çocuk Polikliniğimize aşı yapılmak üzere başvuran çocuklardan 70 gönüllü sağlam çocuk yer aldı. Sağlıklı ve hasta gönüllülerden 3 ml periferik kan örneği alınarak EDTA'lı tüplerde -20 °C'de korundu. Çalışmanın moleküler analizleri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Bu araştırmanın yapılabilmesi için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Tarih:16.12.2010 Karar No:12/2010-10). Hasta grubunda ve kontrol grubunda yer alan çocuklardan kan örnekleri alınmadan önce hasta bilgilendirme formu ailelere okutularak onay alındı.

Nefrotik sendrom ödem, masif proteinüri ($40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ üzeri idrarda protein kaybı) hipoalbuminemi ve hiperlipideminin birlikte bulunduğu klinik tablo olarak tanımlandı. Steroide cevap (remisyon) 4-6 haftalık 2 mg/kg/gün veya $60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ prednizolon tedavisini takiben idrarda protein kaybının düzelmesi ($4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ altında idrar protein kaybı), hipoalbuminemi ve hiperlipidemi ile birlikte klinik olarak ödemin düzelmesi olarak tanımlandı. Bu tedavi sonunda klinik ve laboratuvar bulgulara düzelme olmaması ise steroid direnç olarak kabul edildi. Bu tanımlamalara göre hasta grubu steroid cevaplı ve steroid dirençli olmak üzere iki gruba ayrıldı. Relaps (hastalığın tekrarlaması) ise 4-6 haftalık tedavi sonunda remisyon sağlanan

hastanın diğer klinik (ödem) ve laboratuvar bulgularla (hipoalbuminemi ve hiperlipidemi) birlikte idrarda protein atımının tekrar $40 \text{ mg/m}^2/\text{saatin}$ üzerine çıkması olarak tanımlandı. Remisyonu takip eden 6 ayda 2 den, 12 ayda ise 4'den fazla hastalık tekrarı sık relaps olarak tanımlandı. Başlangıçtaki 4-6 haftalık tedavi ile remisyon sağlanan hastanın steroid dozu azaltılırken veya steroid kesildikten 15 gün sonra iki defa tekrarlaması stereoide bağımlılık olarak tanımlandı.

Çalışmaya dahil edilen çocukların yaş, cins, ağırlık, boy, arteriyel kan basıncı, relaps sıklıkları, takip süreleri ile glomerüler filtrasyon hızları (Schwartz formülüne göre) kaydedildi. $90 \text{ ml/1,73m}^2/\text{dakikanın}$ altındaki değerler GFR düşüklüğü, 90 ve üzerindeki değerler ise normal GFR olarak kabul edildi. Kan basıncı değerleri üç farklı ölçümün ortalaması alınarak değerlendirildi. Yaş, cins ve boy persentiline göre 90. persentil altındaki değerler normal kan basıncı, 90-95 persentil arasındaki değerler prehipertansiyon, 95. persentil üzerindeki değerler ise hipertansiyon olarak kabul edildi. Biz 90 persentil üzerindeki değerleri kan basıncı yüksekliği olarak kabul ettik.

3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler ve Solüsyonlar

3.2.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Malzemeler

- Lizis Tampon (pH 8.2) :Tris-HCL (Sigma) (10mM)
NaCl (Merck) (400mM)
Na₂EDTA (Merck) (2 mM)
- %10 SDS (Merck) :Sodyum dodesil sülfat 10gr
Distile su ile 100 ml'ye tamamlanır
- Proteinaz K (Sigma) :10 mg/ml 1mM Tris-HCl
- Satüre amonyum asetat (Carlo-Erba) :Amonyum asetat
74gr/100ml distile su
- Tris-EDTA tampon (pH7.5) :Tris-HCl (Sigma) (10mM)
Na₂EDTA (Merck) (1mM)

3.2.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile DNA Amplifikasyon

- Taq DNA polimeraz tampon : 750mM Tris-HCl (ph 8.3 ,25C)
(10X) (Fermantas) 200 mM (NH₄)₂ SO₄
% 0.1 Twenn 20
- Taq DNA polimeraz (Fermantas) : 5U/μl
- MgCl₂ (Fermantas) : 25 mM
- dNTP karışımı (Fermantas) : 2.5 mM dATP, 2.5 mM dCTP
2.5 mM dGTP, 2.5 mM dTTP
- Uteroglobin geni G38A polimorfizmine özgül oligonükleotidler :
F: 5' CAG TAT CTT ATG TAG AGC CC 3'
R: 5' CCTGAG AGT TCC TAA GTC CAG G 3'

3.2.3. PCR Ürünlerinin Restriksiyon Endonükleaz Enzimi İle Kesimi

- Sau96I tampon (pH 7.9) : 50mM potasyum asetat
(BioLabs) 20mM Tris-asetat
10mM magnezyum asetat
1mM DTT

3.2.4. Agaroz Jel Eloktoforezinde Kullanılan Malzemeler

- Tris-asetat tamponu (TAE) : Tris baz (Merck) 2M
Glasiyal asetik asit (Merck) (1.14 ml)
Na₂EDTA (Merck) (0.5 M)
- Yükleme tamponu : Gliserol (Merck) (5.5 ml)
1XTAE tamponu (Merck) (4.5 ml)
Orange G boya (Merck) 0.01 gr

- Etidyum bromür : 10mg/ml distile su
- Moleküler ağırlık belirleyicisi : 100 bp DNA Ladder (Fermantas)
(1500, 1000, 900, 800, 700,600,
500, 400, 300, 200, 100 baz çifti)

3.3. Yöntemler

3.3.1. DNA İzolasyonu

Çalışma grubunu oluşturan hasta ve kontrol bireylerinin, EDTA'lı tüplere alınan 3 ml periferik kanlarından yüksek tuz konsantrasyonunda çöktürme yöntemi ile DNA'ları elde edildi (220). Kanlar 15 ml'lik tüplere alındı ve eritrositlerin parçalanması amacıyla 10 ml soğuk distile su ilave edilerek 2-3 dakika hızlı olarak çalkalandı. Tüpler 15 dakika 2500 rpm'de oda sıcaklığında santrifüj edilerek lökositlerin dipte toplanması sağlandı. Üst faz atılarak pelet üzerine 10 ml soğuk su eklendi ve çalkalanarak pelet yıkandı. 2500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi ve üst faz yavaş ve dikkatli bir şekilde döküldü. Pelet üzerine 3 ml liziz tampon eklendi ve hücreler çalkalayıcı ile karıştırıldıktan sonra üzerine 100µl %10'luk SDS, 150 µl proteinaz K eklendi. Tüpler dikkatli bir şekilde alt üst edilerek 37°C'lik inkübatörde 16 saat bekletildi. Bu sürenin sonunda karışım üzerine 1 ml doymuş amonyum asetat eklenerek 30 sn. hızlıca çalkalandı. Oda sıcaklığında 15 dakika bekletildikten sonra 4500 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Üst faz başka bir tüpe alınarak üzerine 15 ml etanol eklendi ve DNA'nın toplanması sağlandı. Toplanan DNA %70 etanol ile yıkandı ve alkol uçuruldu. DNA, TE tamponu içeren tüpe alındı ve erimesi için bir gece oda sıcaklığında veya 37°C'lik inkübatörde bırakıldıktan sonra 4°C'de saklandı.

3.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR); DNA'nın incelenmek istenen bölgesinin yapay olarak hazırlanmış oligonükleotid primerler kullanılarak çoğaltılmasıdır. Bu yöntem, çift zincirin birbirinden ayrılması (denatürasyon), primerlerin denatüre edilerek ayrılmış olan DNA zincirlerine bağlanması (annealing-birleşme) ve hedef bölgeye karşılık gelen zincirin DNA polimeraz enzimi tarafından sentezlenmesi (extension-

uzama) şeklinde 3 temel aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamalar bir döngü olarak kabul edilir ve ortalama 25-35 döngü olarak uygulanır (221). PCR analizinin yapıldığı cihaz (thermal cycler) Şekil 5’de görüldüğü gibidir. Uteroglobin geni G38A nükleotid değişimi analizi için bölgeye özgül primerler kullanılarak PCR ile çoğaltıldı (214). Reaksiyon içeriği Tablo 5’de, reaksiyon koşulları ise Tablo 6’da verilmiştir.



Şekil 5. “Thermal cycler” (Perkin Elmer Gene Amp PCR System 9700)

Tablo 5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu içeriği

Stok	25µl İçin Kullanılan	Son Konsantrasyon
10X tampon	2.5 µl	1X
2.5mM dNTP	1.5µl	0.1mM
Primer forward(100ng/µl)	1 µl	
Primer reverse (100ng/µl)	1 µl	
Taq DNA polimeraz (5U/µl)	0.2 µl	0.02U
Genomik DNA	1 µl	100 ng
dH2O	16.8 µl	
MgCl2	1µl	

Tablo 6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu koşulları

Derece	Zaman
95°C	3 dakika (başlangıç denatürasyonu)
94°C	45 saniye (denatürasyon)
60°C	45 saniye (birleşme) 35 döngü
72°C	45 saniye (uzama)
72°C	5 dakika (son uzama)

3.3.3. Agaroz Jel Elektroforezi

PCR sonrası elde edilen örneklerin kontrolü % 1,5'luk agaroz jel elektroforezi ile yapıldı. Örnekler 120 V'da yaklaşık 35 dakika yürütüldükten sonra jel görüntüleme sistemi kullanılarak UV ışığında bantların görüntüleri alındı (Vilber Lourmat Seri No: V039930).

3.3.3.1. % 1,5'luk / %3'lük Agaroz Jelin Hazırlanması

- 1,5 gr / 3 gr agaroz hassas terazide tartıldı.
- Üzerine 100 ml 1XTBE tamponu ilave edildi ve mikrodalga fırın kullanılarak agaroz solüsyonu kaynatıldı.
- 50-55 °C'ye soğutulduktan sonra, içerisine 10µl etidyum bromür (5mg/ml) eklendi.
- Karışım hava olmayacak şekilde jel tabağına döküldü ve oda sıcaklığında yaklaşık 40 dk jelin polimerize olması için bekletildi.
- Jel tabağı, jel tamamen tankın içerisinde olacak şekilde tankın içerisine yerleştirildi.
- Birinci kuyucuğa DNA belirleyici, ikinci kuyucuğa negatif kontrol (DNA içermeyen PCR ürünü) daha sonraki kuyucuklara ise sırasıyla çalışılan bireylere ait PCR ürünleri yükleme tamponu ile karıştırılarak yüklendi.

3.3.4. Restriksiyon Endonükleaz Enzim Analizi

Restriksiyon endonükleaz enzimleri, bakterilerin kendi genomunu korumak için sentezlediği enzimlerdir. Bakterilerden elde edilen bu restriksiyon endonükleaz enzimlerini kullanarak DNA baz dizisinde meydana gelen baz değişimlerini saptamak mümkündür. Bu tür değişimler bir restriksiyon endonükleaz enzimi için tanıma bölgesi oluşmasına veya ortadan kalkmasına neden olabilir (222). Çalışmamızda kullanılan uteroglobin geni G38A nükleotid değişimine özgül Sau96I restriksiyon endonükleaz enzimi (New England Biolabs Inc., Beverly, MA, USA) kesim protokolü Tablo 7’de verilmiştir.

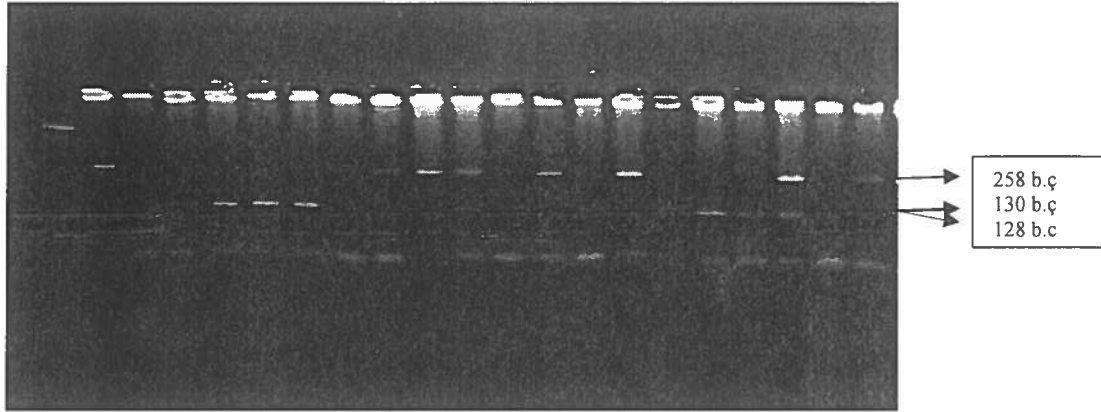
Tablo 7: Sau96I restriksiyon endonükleaz enzimi ile kesim protokolü

İçerik	Miktar
Hedef DNA	10 µl
10X kesim tamponu	2 µl
Restriksiyon enzimi	1 µl
Steril distile su	7 µl
Toplam	20µl

PCR sonucunda elde edilen 250 baz çifti (b.ç.) uzunluğundaki ürünler Sau96I restriksiyon enzimi (New England Biolabs Inc., Beverly, MA, USA) ile 37 °C’de 16 saat inkübasyona bırakıldı ve kesim ürünleri 3.3.3.1.’de anlatıldığı şekilde %3 konsantrasyonda jel kullanılarak agaroz jel elektroforez işlemi ile analiz edildi (214). Uteroglobin geni G38A nükleotid değişiminin PCR-RFLP (polimeraz zincir reaksiyonu restriksiyon enzimi parça uzunluk polimorfizmi) ile analiz edilmesi sonucunda; G alleli varlığında 128 ve 130 baz çifti (b.ç.) A alleli varlığında ise 258 b.ç. DNA bantları elde edildi. Genotiplerin şematik olarak elektroforezde görülmesi Şekil 6’da, çekilen resimler de Resim 1 ve 2’de gösterilmiştir.

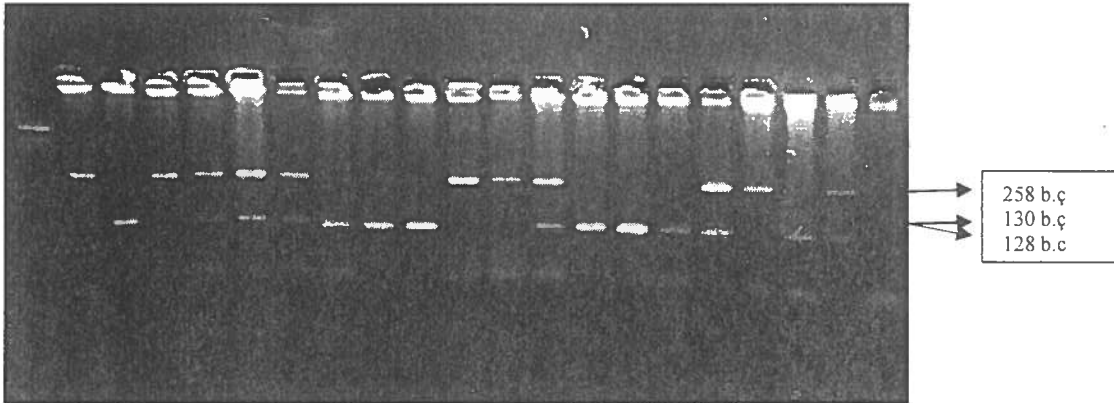
AA AG GG
 — — —
 — —

Şekil 6 .Uteroglobin geni G38A varyantının DNA bantlarının şematik görünümü



Resim 1. SRNS hasta grubunda G38A varyantına ait PCR-RFLP agaroz jel elektroforezi.

M; DNA cetveli; Kesim uygulanmamış PCR ürünü; 1 nolu kuyucukta
 AA genotipi; 9, 12, 14 nolu kuyucuklardaki hasta örneklerinde
 AG genotipi; 7, 8, 10, 11, 18, 20 nolu kuyucuklardaki hasta örneklerinde
 GG genotipi; 2-6, 15-17, 19 nolu kuyucuklardaki hasta örneklerinde



Resim 2. SSNS hasta grubunda G38A varyantına ait PCR-RFLP agaroz jel elektroforezi.

M; DNA cetveli; Kesim uygulanmamış PCR ürünü; 1 nolu kuyucukta
 AA genotipi; 2, 7-9, 13-15, 18 nolu kuyucuklardaki hasta örneklerinde
 AG genotipi; 4-6, 12, 16, 19 nolu kuyucuklardaki hasta örneklerinde
 GG genotipi; 2-6, 15-17, 19 nolu kuyucuklardaki hasta örneklerinde

3.5. İstatistiksel Analiz:

Bu üç grubun verileri SPSS 11,5 versiyonu istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Sayısal değerler ortalama $\pm$ SS veya olgu sayısı (%) olarak alındı. Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen genotip dağılımı ve allel sıklıklarının ilişkilendirilmesinde ve hardy weinberg dengesinin test edilmesinde istatistiksel analiz yöntemlerinden ki kare testi ve Odds oranlarının hesaplanmasında lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Karşılaştırmalarda $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Yaş (ay): Çalışmaya dahil edilen çocukların NS başlama yaş ortalaması $72,07 \pm 49,40$ ay (6-186 ay) idi. Steroid duyarlı grupta NS başlama yaş ortalaması $55,61 \pm 33,45$ ay (12-177 ay), steroid dirençli grupta ise $98,65 \pm 58,94$ ay (6-186 ay) idi. İki grup NS başlama yaş ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,001$). Steroid dirençli grubun NS başlama yaş ortalaması, steroid duyarlı gruba göre daha büyüktü (Tablo 8).

Cinsiyet: Çalışmaya dahil edilen 136 hastanın 68'i (%50) erkek, 68'i (%50) kız idi. Steroid duyarlı gruptaki hastaların 46'sı erkek (%54,8), 38'i kız (%45,2) iken, steroid dirençli gruptaki hastaların 22'si erkek (%42,3), 30'u kız (%57,7) idi. Steroid duyarlı grupta erkek kız oranı 1,21/1 iken, bu oran steroide dirençli grupta 1/1,36 olarak bulundu. Steroid duyarlı NS erkeklerde daha çok görülürken, bu oran steroid dirençli grupta tersine dönmekte ve steroid dirençli NS kızlarda daha çok görülmekteydi. Ancak istatistiksel olarak steroid duyarlı ve dirençli grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,158$) (Tablo 8). Kontrol grubunun ise 35'i (%50) erkek, 35'i (%50) kız idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=1,0$).

Akrabalık varlığı: 136 NS'lu çocuğun 60'ında (%44,1) anne ile baba arasında akrabalık vardı. Anne-baba akrabalığı steroid duyarlı grupta 28 hastada (%33,3), steroid dirençli grupta ise 32 hastada (%61,5) vardı. Akrabalık varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup, steroid dirençli grupta yer alan hastalarda akrabalık, duyarlı gruptakilere göre daha fazla idi ($p=0,001$) (Tablo 8).

Ailede NS varlığı: Çalışmaya katılan 136 hastadan sadece 7 hastanın (%5,1) ailesinde NS öyküsü vardı. Ailede NS varlığı steroid duyarlı grupta 2 hastada (%2,4), steroid dirençli grupta 5 hastada (%9,6) vardı. 129 hastanın (%94,9) ailesinde ise NS öyküsü

yoktu. Ailede NS varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,106$) (Tablo 8).

Alerji varlığı: Çalışmaya katılan 136 hasta içerisinde sadece 10 hastada (%7,4) NS ile alerji birlikteliği mevcut olup, steroid duyarlı grupta 5 (%60), steroid dirençli grupta 5 (%9,6) hastada alerji öyküsü vardı. 126 hastada ise (%92,6) alerji NS'a eşlik etmiyordu. Alerji varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,506$) (Tablo 8).

Takip süresi (ay): Hastalarımızın ortalama takip süresi $44,9 \pm 35,11$ ay (6-167 ay) olup, steroid duyarlı grupta $51,30 \pm 37,59$ ay (7-167 ay) olup steroid dirençli grupta $34,63 \pm 28,09$ ay (6-156 ay) idi (Tablo 8).

Albumin (gr/dl): Hastaların başlangıç albumin değeri $1,97 \pm 0,82$ gr/dl (0,2-4,5 gr/dl) olup, steroid duyarlı grupta $1,70 \pm 0,62$ gr/dl (0,2-4,2 gr/dl) iken steroid dirençli grupta $2,40 \pm 0,92$ gr/dl (1,0-4,5 gr/dl) bulundu. Albumin değeri ortalamaları açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,001$) ve steroid duyarlı grupta başlangıç albumin değerleri ortalamaları steroid dirençli gruptan belirgin derecede düşük bulundu (Tablo 8).

İdrar protein/kreatinin (mg/mg): Başlangıçta spot idrarda protein/kreatinin oranı çalışmaya katılan tüm hastalarda nefrotik düzeyde ($13,35 \pm 24,72$ mg/mg) (2-271 mg/mg) yüksek bulundu. Bu oran steroid duyarlı grupta $11,89 \pm 10,45$ mg/mg (2-77,80 mg/mg) iken, steroid dirençli grupta $15,65 \pm 37,68$ mg/mg (2,0-217,0 mg/mg) olup, gruplar arasında idrar protein/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,389$) (Tablo 8).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) (ml/dk/1,73 m²): Çalışmaya katılan 136 hastanın 118'inde (%86,8) GFR normal sınırlar içerisindeyken ($90 \text{ ml / } 1,73 \text{ m}^2 \text{ / dakika üzeri}$), 18 hastada (%13,2) GFR düşüklüğü saptandı. Steroid duyarlı grupta 6 (%7,1), steroid dirençli grupta 12 (%23,1) hastada GFR düşük idi. Steroid dirençli olan hastalarda GFR

düşüklüğü oranı daha fazla olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$) (Tablo 8).

Mikroskobik hematüri varlığı: Tanı anında 136 hastanın 70'inde (%51,5) mikroskobik hematüri vardı. Steroid duyarlı grupta hastaların 25'inde (%29,8), steroid dirençli grupta ise hastaların 45'inde (%86,5) mikroskobik hematüri vardı. Mikroskobik hematüri varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup, steroid dirençli hastalarda mikroskobik hematüri görülme oranı daha yüksek bulundu ($p=0,000$) (Tablo 8).

Tablo 8. Nefrotik Sendromlu (NS) çocukların klinik ve demografik özellikleri

	Steroid duyarlı (n=84)	Steroid dirençli (n=52)	p
NS başlama yaşı (ay)	55,61±33,45	98,65±58,94	0,001
Cinsiyet E	46 (%54,8)	22 (%42,3)	0,158
K	38 (%45,2)	30 (%57,7)	
Akrabalık	28 (%33,3)	32 (%61,5)	0,001
Ailede NS varlığı	2 (%2,4)	5 (%9,6)	0,106
Alerji varlığı	5 (%6,0)	5 (%9,6)	0,506
Takip süresi (ay)	51,30±37,59	34,63±28,09	0,007
Albümin (gr/dl)	1,70±0,62	2,40±0,92	0,001
İdrar protein/kreatinin (mg/mg)	11,89±10,45	15,65±37,68	0,389
Mikroskobik hematüri varlığı	25(%29,8)	45 (%86,5)	0,000
Makroskobik hematüri varlığı	1 (%1,2)	6 (%11,5)	0,013
Kan basıncı yüksekliği varlığı	3 (%3,6)	12 (%23,1)	0,000
GFR; Normal >90	78 (%92,9)	40 (%76,9)	0,008
Düşük <90	6 (%7,1)	12 (%23,1)	

Makroskobik hematüri varlığı: Çalışmaya alınan hastalardan 7 hastada (%5,1) makroskobik hematüri vardı. Steroid duyarlı grupta 84 hastadan sadece 1'inde (%1,2), steroid dirençli grupta ise 52 hastanın 6'sında (%11,5) makroskobik hematüri olduğu

görüldü. Makroskobik hematüri varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ve makroskobik hematürinin steroid dirençli grupta daha sık görüldüğü saptandı ($p=0,013$) (Tablo 8).

Kan basıncı yüksekliği: Çalışmaya dahil edilen 136 hasta içerisinde toplam 15 (%11) hastada tanı anında kan basıncı yüksekliği saptandı. Steroid duyarlı gruptaki hastaların 3'ünde (%3,6), steroid dirençli gruptaki hastaların ise 12'sinde (% 23,1) kan basıncı yüksekliği vardı. kan basıncı yüksekliği varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olup steroid dirençli grupta başlangıçta kan basıncı yüksekliği görülme olasılığı daha yüksek bulundu ($p=0,000$) (Tablo 8).

Relaps oranları: Steroid duyarlı grupta relaps oranları değerlendirildiğinde, 84 hastanın 13'ünde (%15,5) hiç relaps görülmezken, geri kalan 71 hastada (%84,5) değişik sıklıklarda relaps görüldü. 27 hastada (%32,1) 1-3 relaps, 25 hastada (%29,8) 4-6 relaps, 10 hastada (%11,9) 7-9 relaps, 9 hastada (%10,7) ise 10 ve üzerinde relaps gelişti. Steroid dirençli grupta 45 (%86,6) hastada hiç remisyon gelişmedi. Remisyona giren 7 hastada (%13,4) 1-3 relaps gelişti (Tablo 9).

Tablo 9. Nefrotik Sendromlu (NS) çocukların relaps sayısı

Relaps sayısı	Steroid duyarlı (n=84)	Steroid dirençli (n=52)
Yok	13 (%15,5)	45(%86,6)*
1-3	27 (%32,1)	7(%13,4)
4-6	25 (%29,8)	
7-9	10 (%11,9)	
≥10	9 (%10,7)	

*Hiç remisyona girmeyen hastalar

Biyopsi sonuçları: Çalışmaya katılan 136 hastadan toplam 65 hastaya tanı amaçlı böbrek biyopsisi yapıldı. Bunların 26'sı (%40) FSGS, 18'i (%27,7) MPGN, 13'ü (%20) MGN, 3'ü (%4,6) kronik glomerulonefrit, 2'si (%3,1) MLH, 2'si (%3,1) IgA nefriti ve 1'i (%1,5) kresantik glomerulonefrit tanısı aldı (Tablo 10).

Tablo 10. Böbrek biyopsi sonuçlarına göre nefrotik sendromlu hastaların dağılımı

Biyopsi sonucu	Hasta sayısı (n=65)	%
FSGS	26	40
MPGN	18	27,7
MGN	13	20
Kronik GN	3	4,6
MLH	2	3,1
IgA Nefriti	2	3,1
Kresentik glomerulonefrit	1	1,5

Hastalık-genotip ilişkisi: Uterogloblin G38A (G/A) genotipinin hasta çocuklardaki (steroid duyarlı ve dirençli grup beraber alındı) ve kontrol grubundaki dağılımı incelendi. Nefrotik sendromlu çocuklarda 23 (%16,9) hastada AA, 61 (%44,9) hastada GG, 52 (%38,2) hastada AG genotipi bulunurken, kontrol grubunda ise 4 (%5,7) hastada AA, 29 (%41,4) hastada GG, 37 (%52,9) hastada AG genotipi bulundu. Hastalık grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında AA genotipi NS'lu çocuklarda daha fazla görülürken AG genotipi kontrol grubunda daha fazla görüldü. GG genotipi ise hem kontrol hem de hasta çocuklarda benzer oranlarda bulundu. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında steroide duyarlılık ve dirençlilik dikkate alınmaksızın AA genotipine sahip olan çocukların AG olanlara göre 4 kat daha fazla NS geliştirme riskine sahip olduğu görüldü ($p=0,016$, $OR= 4,09$). Diğer bir ifadeyle AA genotipi NS'a yatkınlığı gösterirken, AG genotipi NS gelişmesini engelleyici faktör olarak ortaya çıkmaktadır. GG genotipi hasta çocuklar ve kontrol grubunda benzer olup ($p=0,196$, $OR=1,49$), GG genotipinin NS gelişimi üzerine yatkınlığı artırıcı veya koruyucu bir faktör olarak herhangi bir etkiye sahip olmadığı bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Nefrotik sendromlu çocuklarda uterogloblin G38A (G/A) genotip dağılımı

Genotip	NS (n=136)	Kontrol (n=70)	p	OR/GA
AA	23 (%16,9)	4 (%5,7)	0,016	4,09 (1,30-12,82)
GG	61 (%44,9)	29 (%41,4)	0,196	1,49 (0,81-2,75)
AG	52 (%38,2)	37 (%52,9)	-	1

(Risk katsayılarının anlamlılığına ve yönüne bakarak AG referans olarak kabul edildi.)
(OR:Odds oranı, GA: %95Güven aralığı)

Genotipin steroid duyarlı ve dirençli gruplardaki dağılımları incelendi. Steroid duyarlı grupta AA 12 (%14,3), GG 41 (%48,8), AG 31 (%36,9) hastada varken, steroid dirençli grupta AA 11 (%21,1), GG 20 (%38,5), AG 21 (%40,4) hastada vardı. Kontrol grubunda ise AA 4 (%5,7), GG 29 (%41,4), AG 37 (%52,9) oranlarında bulundu. Steroid duyarlı gruptaki genotip oranları ile kontrol grubundaki genotip oranları karşılaştırıldığında AA genotipi steroid duyarlı grupta kontrol grubuna göre daha fazla bulundu, buna karşın AG genotipi kontrol grubunda daha fazla bulundu. GG genotipi ise hem kontrol hem de steroid duyarlı grupta benzer oranlarda bulundu. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında AA genotipi steroid duyarlı NS gelişme riskini 3,5 kat artırırken, AG genotipi NS gelişimini engelleyici bir faktör olarak ortaya çıktı ($p=0,042$, $OR=3,58$). GG genotipi steroid duyarlı ve kontrol grubunda benzer oranlarda bulundu ($p=0,128$, $OR=1,68$) (Tablo 12).

Tablo 12. Steroide duyarlı nefrotik sendromlu (NS) çocuklarda uteroglobulin G38A (G/A) genotip dağılımı

Genotip	Steroide duyarlı NS (n=84)	Kontrol (n=70)	p	OR/GA
AA	12 (%14,3)	4 (%5,7)	0,042	3,58 (1,04-12,22)
GG	41 (%48,8)	29 (%41,4)	0,128	1,68 (0,86-3,31)
AG	31 (%36,9)	37 (%52,9)	-	1

(Risk katsayılarının anlamlılığına ve yönüne bakarak AG referans olarak kabul edildi.)

(OR:Odds oranı, GA:%95 Güven aralığı)

Steroid dirençli grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak AA genotipinin steroid dirençli NS gelişim riskini 4,8 kat artırdığı bulundu ($p=0,014$, $OR=4,84$). AA genotipinin NS geliştirme riski steroid dirençli grupta steroide duyarlı gruptan daha fazla ve tüm NS'lu hastalardaki riskten daha büyük bulundu. Steroid dirençli grupta, AG genotipi steroid duyarlı ve tüm NS'lu hastaların dahil olduğu grupta olduğu gibi NS gelişimini engelleyici bir faktör olarak bulundu. GG genotipi ise herhangi bir etkiye sahip değildi ($p=0,625$, $OR=1,21$) (Tablo 13).

Tablo 13. Steroide dirençli nefrotik sendromlu (NS) çocuklarda uteroglobin G38A (G/A) genotip dağılımı

Genotip	Steroide Dirençli NS (n=52)	Kontrol (n=70)	p	OR/GA
AA	11 (%21,1)	4 (%5,7)	0,014	4,84 (1,37-17,14)
GG	20 (%38,5)	29 (%41,4)	0,625	1,21 (0,55-2,65)
AG	21 (%40,4)	37 (%52,9)	-	1

(Risk katsayılarının anlamlılığına ve yönüne bakarak AG referans olarak kabul edildi.)

(OR:Odds oranı, GA: %95Güven aralığı)

Genotip dağılımı açısından steroid duyarlı ve dirençli grup kendi aralarında karşılaştırıldığında, steroid duyarlı grupta AA 12 (%14,3), GG 41 (%48,8), AG 31 (%36,9) hastada varken, steroid dirençli grupta AA 11 (%21,2), GG 20 (%38,5), AG 21 (%40,4) hastada saptandı. Genotip ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0,417$, OR=1,35 ve $p=0,519$, OR=0,72) (Tablo 14).

Tablo 14. Steroide duyarlı ve dirençli nefrotik sendromlu (NS) çocuklarda uteroglobin G38A (G/A) genotip dağılımı

Genotip	Steroide duyarlı NS (n=84)	Steroide dirençli NS (n=52)	p	OR/GA
AA	12 (%14,3)	11 (%21,1)	0,417	1,35 (0,50-3,63)
GG	41 (%48,8)	20 (%38,5)	0,519	0,72 (0,33-1,55)
AG	31 (%36,9)	21 (%40,4)	-	1

(Risk katsayılarının anlamlılığına ve yönüne bakarak AG referans olarak kabul edildi.)

(OR:Odds oranı, GA: Güven aralığı)

Hastalık-allel ilişkisi: Nefrotik sendromlu hastalardaki (duyarlı ve dirençli grup birlikte alındığında) G38A allel dağılımında A alleli 98 (%36,0) ve G alleli 174 (% 64,0) bulunurken, kontrol grubunda ise A alleli 45 (%32,1) ve G alleli 95 (%67,9) bulundu. Allel dağılımı hasta ve kontrol grubunda benzer oranlarda bulundu. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında hasta gruplar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,433$, OR=1,189) (Tablo 15).

Tablo 15. Nefrotik sendromlu (NS) çocuklarda uteroglobin G38A (G/A) allel dağılımı

Allel	NS	Kontrol	p	OR/GA
A	98 (%36,0)	45 (%32,1)	0,433	1,189 (0,77-1,83)
G	174 (%64,0)	95 (%67,9)	-	1
Total	272 (%100,0)	140 (%100)		

(Risk katsayılarının anlamlılığına ve yönüne bakarak G referans olarak kabul edildi.)
(OR:Odds oranı, GA: %95 Güven aralığı)

Allel dağılımı NS'lu hasta grupları ile kontrol grubunda ayrı ayrı karşılaştırıldı. Steroid duyarlı grupta A alleli 55 (%32,7), G alleli 113 (%67,3) hastada varken, steroid dirençli grupta A alleli 43 (% 41,3), G alleli 61 (%58,7) hastada, kontrol grubunda ise A alleli 45 (%32,1), G alleli 95 (%67,9) çocukta bulundu. Steroid duyarlı ve steroid dirençli grup allel dağılımı açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla p=0,912 OR=1,028 ve p=0,140, OR=1,488) (Tablo 16, 17).

Tablo 16. Steroide duyarlı nefrotik sendromlu (NS) çocuklarda uteroglobin G38A (G/A) allel dağılımı

Allel	Steroid duyarlı NS	Kontrol	p	OR/GA
A	55 (%32,7)	45 (%32,1)	0,912	1,028 (0,63-1,65)
G	113 (%67,3)	95 (%67,9)	-	1
Total	168 (%100,0)	140 (%100)		

(Risk katsayılarının anlamlılığına ve yönüne bakarak G referans olarak kabul edildi.)
(OR:Odds oranı, GA:%95 Güven aralığı)

Tablo 17. Steroide dirençli nefrotik sendromlu (NS) çocuklarda uteroglobin G38A (G/A) allel dağılımı

Allel	Steroid dirençli NS	Kontrol	p	OR/GA
A	43 (%41,3)	45 (%32,1)	0,140	1,488 (0,87-2,52)
G	61 (% 58,7)	95 (%67,9)	-	1
Total	104 (%100,0)	140 (%100)		

(Risk katsayılarının anlamlılığına ve yönüne bakarak G referans olarak kabul edildi.)
(OR:Odds oranı, GA:%95 Güven aralığı)

Allel dağılımı açısından steroid duyarlı ve dirençli grup kendi aralarında karşılaştırıldığında, steroid duyarlı grupta A alleli 55 (%32,7), G alleli 113 (%67,3) bulunurken, steroid dirençli grupta A alleli 43 (%41,3), G alleli 61 (%58,7) hastada saptandı. Allel dağılımı yönünden gruplar arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0,151$, $OR=1,448$) (Tablo 18).

Tablo 18. Steroide duyarlı ve dirençli nefrotik sendromlu (NS) çocuklarda uteroglobin G38A (G/A) allel dağılımı

Allel	Steroid duyarlı NS	Steroid dirençli NS	p	OR/GA
A	55 (%32,7)	43 (%41,3)	0,151	1,448 (0,87-2,40)
G	113 (%67,3)	61 (%58,7)	-	1
Total	168 (%100,0)	104 (%100)		

(Risk katsayılarının anlamlılığına ve yönüne bakarak G referans olarak kabul edildi.)
(OR:Odds oranı, GA:%95 Güven aralığı)

Mikroskobik hematüri-genotip ilişkisi: Çalışmaya katılan 136 NS'lu çocuktan 70'inde (%51,5) mikroskobik hematüri bulunurken, 66 (%48,5) çocukta mikroskobik hematüri yoktu. Mikroskobik hematüri olanlarda UG G38A genotip dağılımı incelendiğinde 70 hastadan 12'sinde (%17,1) AA, 30'unda (%42,9) GG ve 28'inde (%40,0) AG genotipi vardı. Mikroskobik hematürisi olmayan 66 hastanın 11'inde (%16,6) AA, 31'inde (%47,0) GG ve 24'ünde (%36,4) ise AG genotipi vardı. Mikroskobik hematüri varlığı ile genotip dağılımı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ve genotip farklılığı hematüri gelişimi açısından risk taşııymıyordu ($p=0,883$, $OR=0,935$) (Tablo 19).

Tablo 19. Nefrotik sendromlu çocuklarda hematüri ile uteroglobin G38A (G/A) genotip ilişkisi

Genotip	Hematüri Var	Hematüri Yok	p	OR/GA
AA	11 (%16,6)	12 (%17,1)	0,883	0,935 (0,35-2,49)
GG	31 (%47,0)	30 (%42,9)		
AG	24 (%36,4)	28 (%40,0)		
Total	66 (%100)	70 (%100)		

(OR:Odds oranı, GA:%95 Güven aralığı)

Kan basıncı-genotip ilişkisi: Çalışmaya katılan 136 hastadan 15'inde (%11) kan basıncı yaş, cins ve boy persentillerine göre yüksek (90. persentil üzeri) bulunurken, 121 hastanın kan basınçları normal sınırlar içerisindeydi (90. persentil altı). Kan basıncı yüksek olan hastalardan 4'ünde (%26,7) AA genotipi, 4'ünde (%26,7) GG genotipi ve 7'sinde ise (%46,6) AG genotipi bulunurken, kan basıncı yüksek olmayan hastalardan 19'unda (% 15,7) AA, 57'sinde (% 47,1) GG ve 45'inde (%37,2) ise AG genotipi bulundu. Kan basıncı yüksekliği ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ve genotip farklılığı kan basıncı üzerinde herhangi bir risk faktörü oluşturmuyordu ($p=0,305$, $OR=1,353$) (Tablo 20).

Tablo 20. Nefrotik sendromlu çocuklarda kan basıncı ile uteroglobin G38A (G/A) genotip ilişkisi

Genotip	Kan Basıncı Yüksekliği Yok	Kan Basıncı Yüksekliği Var	p	OR/GA
AA	19 (%15,7)	4 (%26,7)	0,305	1,353 (0,35-5,17)
GG	57 (%47,1)	4 (%26,7)		
AG	45 (%37,2)	7 (%46,6)		
Total	121 (%100)	15 (%100)		

(OR:Odds oranı, GA:%95 Güven aralığı)

Glomerüler filtrasyon hızı-genotip ilişkisi: Çalışmaya dahil edilen 136 hastanın 18'inde (%13,2) GFR düşük (90 ml/1.73m²/dakikanın altında) iken, 118'inde (%86,8) normal sınırlar (90 ml/1.73m²/dakikanın üstünde) içerisinde bulundu. Glomerüler filtrasyon hızı düşük olan 18 hastadan 1'inde (%5,6) AA, 6'sında (%33,3) GG ve 11'inde (%61,1) AG genotipi bulundu. Glomerüler filtrasyon hızı normal olan 118 hastadan 22'sinde (%18,6) AA, 55'inde (% 46,6) GG ve 41'inde (%34,8) ise AG genotipi bulundu. Glomerüler filtrasyon hızı ile genotip dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ve genotip farklılığının GFR düşüklüğü açısından risk oluşturmadağı görüldü ($p=0,104$, $OR=0,169$) (Tablo 21).

Tablo 21. Nefrotik sendromlu çocuklarda glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile uteroglobin G38A (G/A) genotip ilişkisi

Genotip	GFR Normal	GFR Düşük	p	OR/GA
AA	22 (%18,6)	1 (%5,6)	0,104	0,169 (0,02-1,40)
GG	55 (%46,6)	6 (%33,3)		
AG	41 (%34,8)	11 (%61,1)		
Total	118 (%100)	18 (%100)		

(OR:Odds oranı, GA:%95 Güven aralığı)

Biyopsi tanıları -genotip ilişkisi: Çalışmaya katılan 136 hastadan toplam 65 hastaya tanı amaçlı böbrek biyopsisi yapıldı. Bunların genotip dağılımına baktığımızda 26 FSGS'nin 2'sinde (%7,7) AA, 13'ünde (%50) AG, 11'inde (%42,3) GG, 18 MPGN'li olgunun 5'inde (%27,8) AA, 7'sinde (%38,8) AG, 6'sında (%33,4) GG, 13 MGN'nin 3'ünde (%23) AA, 6'sında (%46,1) AG, 4'ünde (%30,9) GG, 3 Kronik GN'in 1'inde (%33,3) AG, 2'sinde (%66,7) GG, 2 MLH'nin 2'si (%100) de GG, 2 IgAN'in 1'i (%50) AA, 1'i (%50) AG ve 1(%100) kreşentrik glomerulonefrit de AG genotipindeydi. Sayılar yetersiz olduğu için istatistiksel çalışma yapılamadı (Tablo 22).

Tablo 22. Nefrotik sendromlu çocuklarda biyopsi tanıları ile uteroglobin G38A (G/A) genotip ilişkisi

Genotip/Tanı	AA	AG	GG
FSGS	2 (%7,7)	13 (%50)	11 (%42,3)
MPGN	5 (%27,8)	7 (%38,8)	6 (%33,4)
MGN	3 (%23)	6 (%46,1)	4 (%30,9)
Kronik GN	0 (%0)	1 (%33,3)	2 (%66,7)
MLH	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)
IgA Nefriti	1 (%50)	1 (%50)	0 (%100)
Kreşentrik GN	0 (%0)	0 (%0)	1(%100)

5.TARTIŞMA

Nefrotik sendrom (NS) birçok nedenle oluşan proteinüri, hipoalbüminemi, ödem ve hiperkolesterolemi ile karakterize çocukluk çağının en sık görülen kronik glomerüler hastalıklarından biridir (1). Glomeruler filtrasyon bariyerindeki fonksiyonel ve yapısal bozukluklar, ağır proteinüriye yol açar ve NS'un klinik bulgularından sorumludur (1). Nefrotik sendrom oluşumuna göre primer ve sekonder NS olmak üzere iki ana grupta incelenir (29,30). Primer NS içerisinde idiyopatik NS (MLH, FSGS, MezPGN), MGN, immunkompleks glomerülofritler (APSGN ve MPGN) ve konjenital NS yer alır (3,30). Sekonder NS ise sistemik bir hastalık ya da bir olaya ikincil olarak gelişir (34-36). Steroid tedavisine verdiği cevaba göre steroid duyarlı (SSNS) ve steroid dirençli (SRNS) NS olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (2).

Steroid duyarlı NS 2 ila 6 yaşları arasında sık görülür ve çoğunluğunu (%85-90) MLH oluşturur (13, 21, 33). SRNS ise daha çok ileri yaşlarda görülür (8 yaştan sonra) ve bunların da çoğunluğundan FSGS sorumludur (13, 21, 33). Çocukluk çağında SRNS nedenleri arasında FSGS dışında sırasıyla MPGN ve MGN yer almaktadır (223). Bizim çalışmamızda steroid duyarlı grupta yer alan çocukların yaş ortalamaları ($55,61 \pm 33,45$ ay) steroid dirençli grubun yaş ortalamalarından ($98,65 \pm 58,94$ ay) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu ($p=0,001$). Diğer bir deyişle steroid duyarlı NS daha küçük yaşlarda ortaya çıkarken, steroid dirençli NS daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Bu bulgular NS başlangıç yaşı ile ilgili literatür bulgularıyla paralellik göstermekteydi (224,225). Bizim çalışmamızda steroid dirençli grupta tanısal böbrek biyopsisi yapılan hastaların patolojik tanıları incelendiğinde ilk sırada 26 tane (% 40) ile FSGS, ikinci sırada 18 tane ile MPGN (%27,7), üçüncü sırada ise 13 tane (%20) ile MGN'nin yer aldığı görülmektedir. Diğerleri ise daha az oranda görülmektedir (%13,3). Bu bulgular SRNS tanılı çocuklarda daha önce bildirilen patolojik tanı dağılım oranlarıyla uyumluydu (223).

Nefrotik sendrom tanısı alan ve steroide cevap veren hastaların özellikle küçük yaşlarda görüldüğü ve bu yaş grubunda erkek/kız oranının 2/1 olduğu bilinmektedir.

Yaşın ilerlemesiyle birlikte bu oran dengelenmektedir (226,227). Bizim çalışmamızda steroid duyarlı grupta 46 (%54,8) erkek, 38 (%45,2) kız yer alırken, steroid dirençli grupta 22 erkek (%42,3), 30 kız (%57,7) yer almaktaydı. Steroide duyarlı grupta erkek kız oranı 1,21/1 iken, bu oran steroide dirençli grupta 1/1,36 olarak bulundu. Steroid duyarlı NS erkeklerde daha çok görülürken, bu oran steroide dirençli grupta tersine dönmekte ve SRNS kızlarda daha çok görülmekteydi. Ancak istatistiksel olarak steroid duyarlı ve dirençli grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı olarak fark bulunamadı ($p=0,158$).

Steroid dirençli NS'da glomerüler filtrasyon bariyerini etkileyen genetik bozukluklar ön plandadır. Bütün bu genler ile SRNS'nin ancak %20'lik bir bölümü açıklanabilmekte geri kalan kısmında altta yatan genetik neden bilinmemektedir. Ancak bu genetik mutasyonların çoğunlukla otozomal resesif kalıtıldığı bildirilmektedir (74,78). Dolayısıyla akraba evliliği olanlarda SRNS daha sıktır. Bizim çalışmamızda 60 çocukta (% 44,1) anne ile baba arasında akrabalık olup oran çok yüksekti. Bunlardan 28 tanesi steroid duyarlı grubun % 33,3'ünü, 32 tanesi ise steroid dirençli grubun %61,5'unu oluşturuyordu. Akrabalık varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup, steroid dirençli grupta yer alan hastalarda akrabalık, duyarlı gruptakilere göre daha fazla idi ($p=0,001$). Bu şekliyle sonuçlarımız literatür verileriyle benzerlik göstermekteydi.

Nefrotik sendromlu çocukların %2-8 kadarında aile bireylerinde, en sık da kardeşlerde nefrotik sendrom öyküsü vardır. Hastalığın HLA-DR7, HLA-B8 doku grupları ile ilişkisi gösterilmiştir (33). Çalışmaya katılan 136 hastadan sadece 7 hastanın (%5,1) ailesinde NS öyküsü vardı. Bunlardan 2 tanesi steroid duyarlı grubun %2,4'ünü, 5 tanesi de steroid dirençli grubun %9,6'sını oluşturuyordu. Ailede NS varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,106$). Ailede NS oranı literatür verileriyle benzerlik göstermekteydi (26,27). Ancak steroid dirençli grupta yer alan NS'lu çocukların ailesinde NS görülme olasılığının duyarlı gruba göre anlamlı olmasa da yüksek olması dikkat çekiciydi. Bu bulgu ve daha önce akrabalık ile ilgili bulgu beraber değerlendirildiğinde genetik yatkınlığın SRNS'de belirleyici bir faktör olabileceği düşünüldü. Bu konuda çok daha fazla hastanın ve detaylı genetik parametrelerin yer aldığı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nefrotik sendromlu çocuklarda T hücre disfonksiyonunun, IgE yapımında rol alan sitokin düzeylerindeki artışa neden olarak alerji yatkınlığı yarattığı ve hastalığın başlamasında ve tekrarlamalarında önemli olduğu bulunmuştur. Literatürde NS'lu hastalarının yarısında spesifik IgE pozitifliği saptandığı gösterilmiştir (228,229). Bizim çalışmada sadece 10 hastada (% 7,4) NS ile alerji birlikteliği mevcut olup, bu oran literatüre göre çok az olarak değerlendirildi. Bu farklılık enfeksiyonların yaygın olduğu toplumlarda, T hücrelerinin alerji yolağına gidişinin azalması, buna bağlı olarak da alerji gelişiminin azalacağı teorisi ile açıklanabilir (230). Steroid duyarlı gruptaki çocuklardan 5'inde (%6,0), steroid dirençli grupta yer alan çocuklardan yine 5'inde (%9,6) alerji birlikteliği vardı. Alerji varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,506$).

Steroid dirençli grupta başlangıç albümin ortalama değeri $2,40 \pm 0,92$ gr/dl, steroid duyarlı grupta ise $1,70 \pm 0,62$ gr/dl olup daha düşük bulundu. Albümin değeri ortalamaları açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,001$). Steroid duyarlı NS vakaların %85-90'nını MLH'nin oluşturduğu ve MLH'da selektif proteinüri ile albüminin atıldığı dikkate alındığında (3, 31,83), steroid duyarlı grupta serum albümin ortalamasının dirençli gruptan anlamlı oranda düşük bulunması beklenen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Serum albümin seviyesi düştükçe glomerullardan filtre olan albüminin azalmasına bağlı olarak idrardaki protein atılımı da azalmaktadır (2,3,83). Bu açıdan bakıldığında steroide duyarlı hastalarda idrardaki protein/kreatinin oranı ortalamalarının dirençli gruptan daha düşük çıkması beklenen bir bulgu gibi görünmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran steroid dirençli grupta $15,65 \pm 37,68$ mg/mg, steroid duyarlı grupta $11,89 \pm 10,45$ mg/mg olup, steroid duyarlı grupta daha düşük idi. Ancak gruplar arasında idrar protein/kreatinin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,389$).

Böbrek yetmezliği genellikle SSNS'de beklenen bir bulgu olmayıp, özellikle hızlı ilerleyen glomerulonefritlerde ve başlangıçta steroide yanıt vermeyen hastalarda daha çok görülmektedir (3,19,38,166). Bizim çalışmamızda 18 hastada (%13,2) GFR düşüklüğü saptandı. Steroid duyarlı grupta 6 (%7,1), steroid dirençli grupta 12 (%23,1) hastada GFR düşük idi. Steroid dirençli olan hastalarda GFR düşüklüğü oranı daha fazla olup, oran istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$). Bu sonuçlar literatür bilgileri ile örtüşmekteydi.

Hematüri SSNS'de görülebilmesine rağmen, görülme oranı oldukça düşüktür. Steroid duyarlı hastaların % 85-90'nı MLH oluşturmakta ve bu grup hastalarda hematüri nadiren ortaya çıkmakta ve makroskopik hematüri genellikle görülmemektedir. Hematürinin hemen tamamı mikroskopik hematüri şeklinde ortaya çıkmaktadır. Aksine MLH dışındaki glomerulonefritli hastaların önemli sayılabilecek bir kısmında hematüriye rastlanmaktadır (85,89). Tanı anında 70 hastamızda (%51,5) mikroskopik hematüri vardı. Steroid duyarlı grupta hastaların 25'inde (%29,8), steroid dirençli grupta ise hastaların 45'inde (%86,5) mikroskopik hematüri vardı. Mikroskopik hematüri varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup, steroid dirençli hastalarda mikroskopik hematüri görülme oranı daha yüksek bulundu ($p=0,000$). Çalışmaya alınan hastalardan sadece 7'sinde (%5,1) makroskopik hematüri olup, steroid duyarlı grupta 1 (%1,2), steroid dirençli grupta ise 6 hasta (%11,5) bulunuyordu. Steroide duyarlı grupta makroskopik hematürinin ortaya çıkması literatürle çelişiyor gibi görünse de, bu durum FSGS olgularının %20-25'inin başlangıçta steroide yanıt vermesi ve bunlarının bazılarının da makroskopik hematüriyle başlaması ile açıklanabilir (231). Makroskopik hematüri varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ve makroskopik hematürinin steroid dirençli grupta daha sık görüldüğü bulundu ($p=0,013$). Nefrotik sendromdaki hematüri sıklığı literatürde MLH'de %10, FSGS'de %60-80, MGN'de %60, MPGN'de %80 olarak bildirilmektedir (232). Bu şekliyle oranlarımız literatür ile uyumlu görülmektedir.

Kan basıncı NS'lu olgularda sıklıkla normal sınırlardadır, ancak %5-15 olguda yüksek bulunmaktadır. Kalıcı ve belirgin hipertansiyon minimal lezyon hastalığında beklenmeyen bir bulgudur (33). Kan basıncı yüksekliği MLH dışındaki diğer glomerüler lezyonlardan birine sahip hastalarda daha sık karşılaşılan bulgulardandır (3,38). Çalışmamızda toplam 15 (%11) hastada tanı anında kan basıncı yüksekliği saptandı. Steroid duyarlı gruptaki hastaların 3'ünde (%3,6), steroid dirençli gruptaki hastaların ise 12'sinde (%23,1) kan basıncı yüksekliği vardı. Kan basıncı yüksekliği açısından gruplar arasında anlamlı fark olup steroid dirençli grupta başlangıçta kan basıncı yüksekliği varlığı daha fazlaydı ($p=0,000$). Oranlar literatür bilgileri ile uyumluydu.

Nefrotik sendromlu çocuklarda relaps oranı %60-70 arasında görülmektedir (231,232). Çeşitli randomize klinik çalışmalarda tedavi süresinin uzatılması ve doz artışı ile relaps oranının azaldığı bildirilmektedir. İlk atakta 6 ay prednizon kullanımı ile yan etki artmaksızın 12-24 ayda tekrarlama riskinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir (232). Tekrarların azaltılmasında başlangıçta kullanılan steroid dozu ve süresi önemlidir (232). Toplam 136 hastamızın 78'inde (%57,3) relaps görüldü. Hiçbir ilaca yanıt vermeyip remisyona girmemiş 45 hasta dışında 91 hastada relaps durumları değerlendirildiğinde 13 hastada (%14,3) hiç relaps gelişmedi. 78 hastada ise %85,7 oranında 1 ila 13 arasında değişen relaps gelişti. Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz çocuk hastalarda ilk tedaviden sonra bir daha hiç relaps olamayan hastaların oranı daha önceki bilgilerle kıyaslandığında oldukça düşük oranlarda olduğu görülmektedir. Bu durum steroid kullanım süresiyle, özellikle de başlangıçtaki yüksek doz kullanım süresi ile ilişkili olabileceği gibi, diğer genetik, çevresel ve hasta uyumu gibi faktörler de rol alabilir. Bunu ortaya koymak için çok daha fazla sayıda hastanın yer aldığı ve takip sürelerinin uzun olduğu ve yukarıdaki faktörleri içeren çalışmaların yapılması gereği doğmaktadır.

Uterogloblin (UG), steroidle uyarılabilen multifonksiyonel bir protein olup immunomodulator ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Fosfolipaz A2'yi (PLA2) inhibe ederek, proinflamatuvar lipid mediatörlerin oluşumunu engeller. PLA2 araşidonik asit gibi serbest yağ asitlerinin üretiminde kilit enzim rolü oynamaktadır. Bu yolla sentezlenen serbest yağ asitleri (genellikle de araşidonik asit) sırasıyla, siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzimleriyle prostoglandin (PG) ve lökotrien (LT) oluşturmak üzere metabolize olur. PG ve LT inflamasyonun bilinen mediatörleridir. Böylece, UG, PLA2 aktivitesini inhibe ederek, inflamasyonun lipid mediatörlerinden olan PG ve LT üretimi için kritik substrat olan araşidonik asit (AA) üretimini önler. Tüm bu bulgular birlikte ele alındığında, UG'nin, PG ve LT üretimi için hız sınırlayıcı substrat olan araşidonik asiti bastırmak kapasitesine sahip olduğu ve bu inflamatuvar mediatörleri bağlamak ve potansiyel olarak ayırmak kapasitesine sahip olduğu söylenebilir (173). Glomerüler hastalık patogenezinde inflamatuvar mediatörlerin rolü olduğu fikrinden yola çıkarak, UG'nin inflamatuvar mediatörler üzerinden glomeruler hastalık patogenezinde yer alabileceği düşünülmüştür (13,176). Uterogloblin fibronektin için yüksek afiniteye sahiptir ve uterogloblin-fibronektin heterodimeri oluştururlar. Bu da fibronektin-

kollojenin anormal depolanmasının engellemesine neden olur (14). Özel olarak üretilen UG geni taşımayan farelerde bu genin bozukluğundan dolayı gelişen fibronektin-kollojen birikiminin ağır böbrek hastalığına neden olduğu gösterilmiştir (15).

Uteroglobinin fizyolojik fonksiyonları belirlemek için, fare UG genin ekspresyonunun bozulması ile ilgili iki önemli laboratuvar çalışması gerçekleştirilmiştir. Stripp ve ark. tarafından (197) üretilen UG-eksik farelerde UG'nin akciğerlerde poliklorlu bifeniller gibi kirleticilerin birikimini engellediği gösterilmiştir. Zhang ve arkadaşları (198) UG taşımayan farelerde (UG-KO) fibronektin ve kollajenini anormal birikimine bağlı böbrek yetmezliğinin geliştiğini göstermişlerdir. Daha sonra, böbrek örnekleri ile ilgili ayrıntılı histopatolojik analizlerde UG-KO farelerde glomerülde IgA ve C₃ birikiminin anormal derecede yüksek düzeylere ulaştığı görülmüştür (15). Bu fenotip bütün dünyada yaygın olarak görülen IgA nefropatisini (IgAN) hatırlatmaktadır. UG ve fibrinonektin arasındaki bu heteromerizasyon, fibrinonektin-IgA komplekslerinin oluşumunu engeller. IgAN olan hastalarda, fibrinonektin-IgA dolaşımında bulunur ve patogeneze sorumlu olduğu düşünülmektedir (200). Fibrinonektin-IgA heteromerleri UG-KO farelerin kanında bulunduğu ve rekombinant UG ile bu farelerin tedavi edilmesiyle heteromerlerin oluşumunun önlendiği ve glomerüllerde fibrinonektin birikiminin baskılandığı gösterilmiştir (198).

Bu fenotip aynı zamanda UG-KO farelerde alerjene yanıt olarak pulmoner inflamasyona bağlı fokal pulmoner fibrozis gelişimi ve sigara dumanında bulunan bir kanserojen tarafından indüklenen akciğer duyarlı tümörögenezden de sorumlu tutulmaktadır (201,202). Tahmin edileceği üzere, UG-KO farelerde alerjenlere karşı abartılı inflamatuvar yanıt oluşur. Bu inflamatuvar yanıt yükselmiş eotaksin ekspresyonu ve T-helper-2 (TH2) sitokin genleri ile karakterizedir (203).

Ayrıca, UG-KO farelerde skuamöz hücre karsinom antijeni (SCCA) gen ekspresyonunun yüksek düzeyde saptandığı ve alerjik astım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (204). Bu alerjen kaynaklı farklılaşma TH2 hücrelerinin, UG'ni baskılayıcı etkileri ile ilgili olabilir (203). Watson ve ark. (205) UG geni taşımayan farelerde IgA düzeylerinin arttığını göstermiştir. Ayrıca, Yoshikawa ve ark. (206) UG'nin sitozolik PLA2' yi inhibe ettiği ve akut yüksek pozitif inspiratuvar basınçın neden olduğu akciğer hasarını azaltabileceğini öne sürmüştür.

Mutasyon saptama metodları ile UG geninde 38. pozisyonunda adenin ve guanin yer değiştirmesi şeklinde polimorfizmlerin olduğu tespit edilmiştir ve artmış astım riski ile ilişkilendirilmiştir (185). Bu şekilde insan UG geni G38A polimorfizminin astımı olan hastalarda daha yaygın olduğu bildirilmiştir (16,185). Son zamanlarda, bazı çalışmalarda, burun yıkantı suyundaki UG düzeyleri ile rinit belirtileri arasında ters bir ilişki bulunmuştur (186, 207).

UG geni G38A polimorfizmi, lupus eritematozus, sarkoidoz ve romatoid artrit gibi çeşitli inflamatuvar/otoimmün hastalıklarda da rapor edilmiştir (176, 208-210).

Uterogloblin G38A polimorfizmi ve IgAN ilişkisini araştıran çalışmalar dikkati çekmektedir. Bu çalışmalarda genotip sıklığı açısından genel olarak fark görülmeyp (176,211-215,233,234), daha çok nefropatinin ilerlemesi ile genotip arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. GG genotipinin hastalığın ilerlemesi ile ilgili olduğu sonucuna varan çalışmalar olduğu gibi (211,214,234), AA genotipinin hastalığın ilerlemesi ile ilgili olduğu sonucuna varan çalışmalar da bulunmaktadır (212,215,233). Bildiğimiz kadarıyla henüz UG G38A gen polimorfizminin nefrotik sendrom ile ilişkisini ve steroid tedavisi üzerine etkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Narita ve ark. (214) Japonya'da 595 bireyde G38A genomik DNA taraması gerçekleştirmiştir. Bunların 239'u IgAN, 196'sı sağlıklı kontrol ve 160'ı glomerülonefritli kontrol hastalardan oluşmaktaydı. Glomerulonefritli hastalar içerisinde 45 MesPGN, 32 MGN, 19 MLH, 9 MPGN, 8 ince bazal membran hastalığı, 6 nefrosklerozis, 4 FSGS, 37 diğer glomerulopatiler (diabetik nefropati, post transplantasyon glomerulonefriti, primer amiloidozis, Alport sendromu) yer almaktaydı. Araştırmacılar bu çalışmalarında IgAN dışı glomerulonefritlerde AA genotipinin %17,5, AG genotipinin % 52,5 ve GG genotipinin %30 oranında dağılım gösterdiğini, AG genotipinin diğer gruplarla kıyaslandığında daha fazla olduğu, ancak genotip sıklığı açısından gruplar arasında fark olmadığını saptamışlardır ($p=0,88$, $OR=0,237$).

Bizim çalışmamızda UG G38A genotipi dağılımları açısından tüm NS'lu çocuklarla kontrol grubu karşılaştırıldığında AA genotipi NS'lu çocuklarda (%16,9) kontrol grubuna göre (%5,7) daha fazla görülürken, AG genotipi kontrol grubunda (%52,9), hasta grubuna göre (%38,2) daha fazla görüldü. GG genotipi ise hem kontrol (%41,4) hem de hasta çocuklarda (%44,9) benzer oranlarda bulundu. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında AA genotipine sahip olan çocukların AG olanlara göre 4 kat daha

fazla NS geliştirme riskine sahip olduğu ($p=0,016$, $OR= 4,09$), diğer bir ifadeyle AA genotipinin NS'a yatkınlığı gösterirken, AG genotipinin NS gelişmesini engelleyici faktör olarak ortaya çıktığı görüldü. GG genotipinin ise NS gelişimi üzerine yatkınlığı artırıcı veya koruyucu bir faktör olarak herhangi bir etkiye sahip olmadığı bulundu ($p=0,196$, $OR=1,49$).

Uterogloblin G38A AA genotipinin NS gelişimi üzerine olan etkisi ortaya konduktan sonra hangi alt grupta (SSNS ve SRNS) etkisinin belirgin olduğunu belirlemek için alt gruplardaki genotip dağılımı ile kontrol grubu genotip dağılımı ayrı ayrı karşılaştırıldı. AA genotipi streoid duyarlı grupta (%14,3) kontrol grubuna (%5,7) göre daha fazla bulundu. Buna karşın AG genotipi kontrol grubunda (%52,9) steroid duyarlı gruba göre (%36,9) daha fazla bulundu. GG genotipi ise hem kontrol (%41,4) hem de steroid duyarlı grupta (%48,8) benzer oranlarda bulundu. ($p=0,128$, $OR=1,68$). İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında AA genotipini taşıyan çocuklarda steroid duyarlı NS gelişme olasılığının 3,5 kat arttığı, AG genotipini taşıyan çocuklarda ise SSNS gelişim olasılığının aynı oranda daha az olduğu saptandı ($p=0,042$, $OR=3,58$). Aynı şekilde kontrol grubu ile steroid dirençli gruptaki genotip oranları da karşılaştırıldığında AA genotipi steroid dirençli grupta da (%21,1) kontrol grubuna (%5,7) göre daha fazla bulundu. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında AA genotipini taşıyan çocuklarda SRNS gelişme olasılığının 4,8 kat arttığı bulundu ($p=0,014$, $OR=4,84$). AG genotipi steroid dirençli gruba (%40,4) göre kontrol grubunda (%52,9) daha fazla bulundu. AG genotipini taşımanın NS ve SSNS gibi SRNS gelişme olasılığını azalttığı görüldü. GG genotipi steroid dirençli (%38,5) ve kontrol grubunda (%41,4) benzer oranlarda olup herhangi bir etkiye sahip değildi ($p=0,65$, $OR=1,21$).

Genotip dağılımı açısından steroid duyarlı ve dirençli grup kendi aralarında karşılaştırıldığında her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmasa ($p=0,417$) da AA genotipinin steroid dirençli grupta (% 21,1) steroid duyarlı gruptan (% 14,3) daha yüksek çıkması SRNS gelişmesi açısından AA genotipinin önemini göstermesi açısından anlamlıydı. Bu bulgular AA genotipini taşımanın NS, özellikle de SRNS gelişim olasılığını taşımayanlara göre önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. Bu NS gelişme olasılığındaki artış uterogloblin gen polimorfizminin varlığı ile fosfolipaz A2'nin sentezi üzerindeki inhibisyon etkisinin kalkması, araşidonik asit metabolizasyonun yavaşlaması, dolayısı ile prostoglandin ve lökotrien sentezinin

üzerindeki yavaşlatıcı etkinin kalkması, buna bağlı olarak da inflamataur mediatörlerin artmasına bağlı olabilir. Artmış mediatörlerin glomerular hastalık patogenezinde rol oynayabileceği, aynı zamanda mezengiumda kollogen-fibronektinin anormal depolanmasına neden olabileceği, bunun da tedaviye cevabı etkileyebileceği hipoteziyle açıklamak mümkün olabilecektir. Nitekim Adenin varlığında genin transkripsiyonel aktivitesinin düştüğü, diğer bir ifadeyle gen ekspresyonunun (ifadesi) azaldığı (185), AA genotipine sahip bireylerdeki UG düzeyinin GG ve AG genotipine sahip bireylere kıyasla önemli düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (16). Ancak bu hipotezi doğrulamak için UG polimorfizminde uteroglobin seviyelerinin ölçüldüğü, histopatolojik değerlendirmelerin yer aldığı çok daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çeşitli ırk ve etnik kökenlerde UG G38A polimorfizminin A ve G allel dağılımına bakıldığında genel olarak, A allel dağılımı G allel dağılımına göre daha az olup, %16-%47 arasında değişmektedir. Afrika, İspanya ve Kenya'da bu oran %16-%19 düzeylerinde iken, Çin, Japonya, Hindistan ve Kafkasya'da bu oran %40-%47 arasında seyretmektedir. Meksika, Güney Amerika ve Nijerya'da ise %21-%25 arasında seyretmektedir. Genel olarak Avrupa'da %37 civarında olduğu belirtilmektedir (235).

Uteroglobin G38A polimorfizminin allel dağılımının nefrotik sendromda steroid cevabı üzerine etkisini araştıran çalışma bulunmazken, allel dağılımlarını daha çok IgAN'de hastalık ilerlemesi ile ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır (176,211,212). A allelinin hastalık ilerlemesi ile ilişkilendirildiği çalışmalar İtalya ve Güney Kore'de yapılmış olup (176,212), G alelinin hastalık ilerlemesi ile ilişkilendirildiği diğer bir çalışma da Macaristan'da yapılmıştır (211). Menegatti ve arkadaşlarının (176) İtalya'da yaptığı çalışmada 109 IgAN'li ve 32 SLE'lu hasta, 120 sağlıklı kontrol ve 20 MGN ve FSGS şeklinde hasta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IgAN dışı glomerulonefritli 20 hastada G allelinin (% 82,5) daha sık olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda UG G38A polimorfizmi A alleli NS'lu çocuklarda %36, kontrol grubunda %32,1, G alleli NS'lu çocuklarda %64 ve kontrol grubunda ise %67,9 oranlarında bulundu. Tek başına allel dağılımın NS gelişim olasılığı üzerine etkisini olmadığı sonucuna ulaşıldı ($p=0,433$, $OR=1,189$). Benzer sonuçlara steroid duyarlı ve dirençli grup ayrı ayrı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ve steroid duyarlı ve dirençli grup kendi aralarında karşılaştırıldığında da ulaşıldı. Steroid duyarlı grupta A alleli % 32,7, G alleli %67,3 oranında varken, steroid dirençli grupta A alleli %41,3, G alleli %

58,7 oranında bulundu. Steriod duyarlı ve steroid dirençli grup allel dağılımı açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ve steroid duyarlı ve dirençli grup kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0,912$ $OR=1,028$, $p=0,140$, $OR=1,488$ ve $p=0,151$, $OR=1,448$). Özellikle IgAN üzerinde yapılan çalışmalarda çeşitli toplumlarda A ve G allel dağılım oranları ve bu oranların hastalık ilerlemesi üzerine etkilerinin farklı olduğu gösterilmiştir (176,211,212). Hali hazırdaki bulgular bu farklılığın toplumun genetik yapısı kadar diğer faktörlerin de (çevresel, coğrafi ve etnik köken vb.) etkisiyle ortaya çıkabileceği düşüncesini doğurmaktadır. A allelini heterozigot taşımak NS gelişimi üzerine herhangi bir etkiye sahip değilken, A allelini homozigot taşımak NS'un ortaya çıkışını belirgin derecede artırmaktadır. Bu anlamda her ne kadar bizim çalışmamız NS ilerlemesini değerlendiren bir çalışma olmasa da, bulgular allel dağılım oranlarının NS gelişim olasılığı üzerine etkisinin olmadığı gibi, steroidde cevapta da fark yaratmadığını göstermektedir. Ancak allel dağılımlarının NS üzerine etkilerini tam değerlendirmek için genetik yapı yanında diğer faktörlerin de dahil edildiği geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda hematüri varlığı, hipertansiyon ve GFR düşüklüğü açısından UG G38A polimorfizmi genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,883$, $OR=0,935$, $p=0,305$, $OR=1,353$ ve $p=0,104$, $OR=1,69$). Hematüri, hipertansiyon ve GFR düşüklüğü SRNS olgularında sıklıkla karşılaşılan bulgular olmasına karşın ortaya çıkışları genotip dağılımlarından çok patolojinin süreci ile ilişkili gibi gözükmektedir.

Çalışmamıza katılan ve tanısal amaçlı böbrek biyopsisi yapılan SRNS'lu çocuklardaki genotip dağılımına baktığımızda AA genotip oranları FSGS'de %7,7, MPGN'de %27,7 ve MGN'de % 23 oranının olduğu görülmektedir. AG ve GG genotip oranları ise nispeten benzer oranlar göstermekteydi. Biyopsi tanılarına göre hasta sayıları az olduğundan istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. Ancak steroidde cevap konusunda ciddi sıkıntılar yaşadığımız MPGN ve MGN gibi olgularda AA genotip oranlarında ciddi artışların olması dikkat çekiciydi.

Sonuç olarak; NS'un temel tedavisi steroidler olup, bazı hastalarda tedaviye direnç bulunmaktadır. Tedavi sürecinde çocuklar uzun süreli steroidde maruz kaldıklarında steroidde bağlı komplikasyonlar görülmekte, bu da tedavi sürecini daha da zorlaştırmaktadır. Gen bilimindeki gelişmeler birçok hastalığın tanı ve tedavisine umut

olmuştur. Eğer UG gen polimorfizmi ile steroid direnci arasında bir ilişki kurulabilirse nefrotik sendromlu hastalarda yapılan genetik bir çalışma ile önceden fark edilen steroid direnci ile tedavi planı değişebilecek, bu durum hem tedavi maliyeti hem de tedavi sürecinde ortaya çıkan komplikasyonları önleme açısından faydalı olabilecektir. Bütün genetik çalışmalarda olduğu gibi UG genine ait tüm polimorfizmleri kapsayan daha fazla hasta ve kontrol grubu içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak bu sayede UG gen polimorfizmleri ile nefrotik sendromdaki steroid duyarlılığı ve direnci ile ilgili ilişkiler ortaya çıkarılabilir. Bizim çalışmamız literatürde bu konuda ilk çalışma olmasından ve Gaziantep yöresindeki çocuklarda UG geni G38A polimorfizmini göstermesinden dolayı sonraki çalışmalar için de yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu araştırmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. Uteroglobin geni G38A polimorfizminin genotip özelliklerini nefrotik sendrom hasta grubu ile kontrol grubunda karşılaştırdığımızda AA genotipini taşıyan çocuklarda NS gelişme olasılığının 4 kat arttığı sonucuna varılmıştır.
2. AA genotipi taşıyan çocuklarda SSNS gelişme olasılığı 3,5 kat, SRNS gelişme olasılığı ise 4,8 kat arttığı saptanmıştır.
3. Hematüri, hipertansiyon ve GFR düşüklüğü açısından UG G38A polimorfizmi genotiplerinin belirleyici özellikte olmadığı saptanmıştır.
4. Özellikle MPGN ve MGN gibi steroid tedavisine dirençli patolojilerde AA genotipinin daha yüksek oranda taşındığı gösterilmiştir.
5. Allel dağılımının gerek NS gelişme olasılığı gerekse steroide cevap anlamında etkisinin olmadığı saptanmıştır.
6. Anlamlı sonuca ulaşabilmek için çalışmanın daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubu ile yapılması önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Kher K, Schnaper W H, Makker S.P: Klinik Pediatrik Nefroloji 2.Baskı (Çeviri editörü: Anarat A, Noyan A, K.Bayazıt A). Adana,2010:155-185.
- 2- Niaudet P, Boyer O. Glomeruler disease. İn: Pediatric Nephrology, Avner E, Endj. 6th Edition, Newyork, Lippincott Williams and Wilkins,2009:667-692.
- 3- Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet. 2003;362(9384): 629–639.
- 4- Chesney R. The changing face of childhod nephrotic syndrome. Kidney Int. 2004;66:1294–1302.
- 5- Habashy D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. Pediatr Nephrol.2003;18:906–912.
- 6- Alshaya HO, Al-Maghrabi JA, Kari JA. Intravenous pulse cyclophosphamide-is it effective in children with steroid-resistant nephrotic syndrome? Pediatr Nephrol. 2003;18:1143–1279.
- 7- Van Husen M, Kemper MJ .New therapies in steroid–sensitif and resistant idiopatic nephrotic syndrome? Pedatr Nephrol. 2011;26(6)881-892.
- 8- Mitarai T. Immunosuppressive therapies for refractory nephrotic syndrome. Nippon Jinzo Gakkai Shi.2010;52(7):924-927.
- 9- Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. 2010;10(11): CD003594.
- 10- Deschênes G. Idiopathic nephrotic syndrome in children: From corticosteroids to rituximab. Arch Pediatr. 2011;18(8):843-845.
- 11- Jong HR, Jong HW, Lee YJ, Lee JE ,Huh W, Kim DJ, Oh HY. Combination treatment with corticosteroid, cyclosporine A and mycophenolate in refractory nephrotic syndrome. Clin Nephrol. 2011;75(6):511-517.
- 12- Aizawa-Yashiro T, Tsuruga K, Watanabe S, Oki E, Ito E, Tanaka H. Novel multi drug therapy for children with cyclosporine-resistant or -intolerant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2011;26(8):1255-1261.

- 13- Mukherjee AB, Kundu GC, Mantile-Selvaggi G, Yuan CJ, Mantal AK, Chattopadhyay S, et al. Uteroglobin: a novel cytokine? *Cell Mol Life Sci.* 1999; 55:771–787.
- 14- Zheng F, Kundu GC, Zhang Z. Uteroglobin is essential in preventing immunoglobulin A nephropathy in mice. *Nat Med.* 1999;5:1018–1025.
- 15- Mukherjee AB, Kundu GC, Mandal AK. Uteroglobin: Physiological role in normal glomerular function uncovered by targeted disruption of the uteroglobin gene in mice. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:1106–1120.
- 16- Laing IA, Hermans C, Bernard A, Burton PR, Goldblatt J, Le Souef PN. Association between plasma CC16 levels, the A38G polymorphism, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:124–127.
- 17- Cameron JS. The nephrotic syndrome: a historical review, in Cameron JS, Glasscock RJ, Whelton A, eds. *The Nephrotic syndrome.* New York: Marcel Dekker;1988:3.
- 18- Arneil GC, Lam CN. Long term assesment of steroid therapy in childhood nephrosis. *Lancet.*1966;2:819-821.
- 19- Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.*1978;13(2):159–165.
- 20- McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(12):1040–1044.
- 21- Wong W. Idiopathic nephrotic syndrome in New Zelland children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelve-month follow-up: results of a three-year national surveillance study. *J Paediatr Child Health.* 2007; 43(5):337–341.
- 22- Srivastava RN, Mayekar G, Anand R, Choudhry VP, Ghai OP, Tandon HD. Nephrotic syndrome in Indian children. *Arch Dis Child.*1975;50(8):626–630.
- 23- Doe JY, Funk M, Mengel M, Doehring E, Ehrich JH. Nephrotic syndrome in African children: lack of evidence for ‘tropical nephrotic syndrome’? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(3):672–676.
- 24- Hayslett JP, Kashgarian M, Bensch KG, Spargo BH, Freedman LR, Epstein FH. Clinicopathological correlations in the nephrotic syndrome due to primary renal disease. *Medicine (Baltimore).* 1973;52(2):93–120.
- 25- Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Sharpstone P, Brown CB. The nephrotic syndrome in adults with ‘minimal change’ glomerular lesions. *Q J Med .* 1974; 43(171):461–488.

- 26- Roy S 3rd, Pitcock JA. Idiopathic nephrosis in identical twins. *Am J Dis Child*. 1971; 121:428-430.
- 27- White RH. The familial nephrotic syndrome. I. A European survey. *Clin Nephrol*. 1973;1:215-219.
- 28- Srivastava T, Simon SD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol*. 1999; 13:13-18.
- 29- Gundogdu M : Steroid duyarlı ve steroid dirençli nefrotik sendromlu hastalarda NR 3C1 Glukokortikoid reseptör gen polimorfizmlerinin rolü. Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniv. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Gaziantep 2009,s.4-9.
- 30- Salcedo JR, Thabet MA, Latta K, Chan JC. Nephrosis in childhood. *Nephron*. 1995;71(4):373–385.
- 31- Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology*. Lippincott Williams and Wilkins, USA 2004:501–664.
- 32- Salsano ME, Graziano L, Luongo I, Pilla P, Giordano M, Lama G. Atopy in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Acta Paediatr*. 2007;96(4):561–566.
- 33- Çocuk Nefrolojisi Derneği : Çocuklarda Nefrotik Sendrom Tanı ve Tedavisi 2006;1-4.
- 34- Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, Sotto JJ, Delmer A. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int*. 2006;69(12):2251–2260.
- 35- Eagen JW. Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int*. 1977;11(5):297–303.
- 36- Dede F, Ayli D, Atilgan KG, Yuksel C, Duranay M, Sener D et al. Focal segmental glomerulosclerosis associating Kimura disease. *Ren Fail*. 2005;27(3):353–355.
- 37- Soran M: Adriamisin ile oluşturulan deneysel nefrotik sendrom modelinde Talidomidin nefrotik sendromun laboratuvar bulguları üzerine etkisi. Yan dal uzmanlık tezi, Çukurova Üniv. Nefroloji Bilim Dalı. Adana 2010,s.4-6.
- 38- Martin AN, Edelmann CM, Berstein J, Barnett H. The nephrotic syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease*, Edelmann CM Eds. 2nd Ed, Boston: Little Brown and Company.1992:1274–1290.
- 39- White RH, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*.1970;1:1353-1359.
- 40- D'agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol*. 2003;23(2):117-134.

- 41- Tanawattanacharoen S, Falk RJ, Jennette JC et al. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35:1166-1174.
- 42- Moudgil A, Nast CC, Bagga A et al. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int.* 2001; 59:2126-2133.
- 43- Grcevska L, Polenakovik M. Collapsing glomerulopathy: clinical characteristics and follow-up. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:652-657.
- 44- Bhathena DB, Weiss JH, Holland NH et al. Focal and segmental glomerular sclerosis in reflux nephropathy. *Am J Med.* 1980;68:886-892.
- 45- Baker L, Dahlem S, Goldfarb S et al. Hyperfiltration and renal disease in glycogen storage disease, type I. *Kidney Int.* 1989;35:1345-1350.
- 46- Tejani A, Phadke K, Adamson O, et al. Renal lesions in sickle cell nephropathy in children. *Nephron.* 1985;39:352-355.
- 47- Churg J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet.* 1970; 760:1299-1302.
- 48- Garin EH, Donnelly WH, Geary D, Richard GA. Nephrotic syndrome and diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis in children. *Am J Dis Child.* 1983; 137:109-113.
- 49- Ferrario F, Rastaldi MP. Histopathological atlas of renal diseases. Membranoproliferative glomerulonephritis. *J Nephrol.* 2004;17(4):483–486.
- 50- Nowicki MJ, Welch TR, Ahmad N et al. Absence of hepatitis B and C viruses in pediatric idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 1995; 9:16-18.
- 51- Chartier S, Buzzanga JB, Paquin F. Partial lipodystrophy associated with a type 3 form of membranoproliferative glomerulonephritis. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:201-205.
- 52- Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int.* 2004;66(3): 1199–1205.
- 53- Austin HA, Antonovych TT, MacKay K, Boumpas DT, Balow JE. Membranous nephropathy. *Ann Intern Med.* 1992;116(8):672–682.
- 54- Cameron JS. Membranous nephropathy in childhood and its treatment. *Pediatr Nephrol.* 1990;4:193-198.
- 55- Kher KK. Nephrotic Syndrome. In: Kher KK, Makker SP(eds): *Clinical Pediatric Nephrology.* Singapore: Nc Graw-Hill Inc. 1992;7:137-168.

- 56- Chesney R. The changing face of childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2004;66:1294–1302.
- 57- Schwarz A. New aspects of the treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:44–47.
- 58- Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD. Glomerular permselectivity: barrier function based on discrimination of molecular size and charge. *Am J Physiol.* 1978;234:455-460.
- 59- Kitano Y, Yoshikawa N, Nakamura H. Glomerular anionic sites in minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol.* 1993;40: 199-204.
- 60- Carrie BJ, Salyer WR, Myers BD. Minimal change nephropathy: an electrochemical disorder of the glomerular membrane. *Am J Med.* 1981;70:262-268.
- 61- Kurt Yavrucu, Ç.R: İdiopatik Nefrotik Sendromlu olgularda relaps oranları ve relapsa etki eden faktörler. *Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul, 2006,s.10-11.*
- 62- Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics.* 2000;105:1242-1249.
- 63- Bonila-Felix M, Parra C, Dajani T et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int.* 1999;55:1885-1890.
- 64- Ünver A: Steroid duyarlı primer nefrotik sendromlu çocuklarda remisyon dönemindeki hiperlipidemi ile sık relaps ilişkisi. *Uzmanlık Tezi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği. İstanbul, 2004,s.4-5.*
- 65- Yokoyama H, Kida H, Abe T et al. Impaired immunoglobulin G production in minimal change nephrotic syndrome in adults. *Clin Exp Immunol.*1987;70:110-115.
- 66- Niaudet P. Steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric Nephrology.* Philadelphia: Williams and Wilkins; 2004: 543.
- 67- Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet.* 1974;2:555-560.
- 68- Topaloglu R, Saatci U, Arikan M et al. T-cell subsets, interleukin- 2 receptor expression and production of interleukin-2 in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*1994;8:649-652.

- 69- Yan K, Nakahara K, Awa S et al. The increase of memory T cell subsets in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nephron*.1998;79:274-278.
- 70- Hara M, Yanagihara T, Kihara I. Urinary podocytes in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron*. 2001;89:342-347.
- 71- Hara M, Yanagihara T, Takada T, et al. Urinary excretion of podocytes reflects disease activity in children with glomerulonephritis. *Am J Nephrol*.1998;18:35-41.
- 72- Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int*. 1998;54:687-697.
- 73- Elger M, Kriz W. Podocytes and the development of segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*.1998;13:1368-1373.
- 74- Boute N, Gribouval O, Roselli S et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet*.2000;24:349-354.
- 75- Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE et al. Germline mutations in the Wilms tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys–Drash syndrome. *Cell*.1991;67:437-447.
- 76- Kaplan JM, Kim SH, North KN et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet*. 2000;24:251-256.
- 77- Morello R, Lee B. Insight into podocyte differentiation from the study of human genetic disease: nail-patella syndrome and transcriptional regulation in podocytes. *Pediatr Res*.2002;51:551-558.
- 78- Boerkoel CF, Takashima H, John J et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCA1 causes Schimke immunosseous dysplasia. *Nat Genet*. 2002;30:215-220.
- 79- Esnault VL, Besnier D, Testa A et al. Effect of protein A immunoadsorption in nephrotic syndrome of various etiologies. *J Am Soc Nephrol*.1999;10:2014-2017.
- 80- Candiano G, Musante L, Zennaro C et al. Inhibition of renal permeability towards albumin: a new function of apolipoproteins with possible pathogenetic relevance in focal glomerulosclerosis. *Electrophoresis*.2001;22:1819-1825.
- 81- Petermann AT, Pippin J, Durvasula R et al. Mechanical stretch induces podocyte hypertrophy in vitro. *Kidney Int*. 2005;67:157-166.
- 82- Van de Walle JGS, Donckerwolcke RA. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr nephrol*. 2001;16:283-293.
- 83- Kaysen GA, Gambertoglio J, Felts J, Hutchinson FN. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients. *Kidney Int*.1987;31:1368–1376

- 84- Muls E, Rosseneu M, Daneels R et al. Lipoprotein distribution and composition in the human nephrotic syndrome. *Atherosclerosis*.1985;54:225–237.
- 85- Salcedo JR, Thabet MA, Latta K, Chan JCM. Nephrosis in childhood. *Pediatr Nephrol*.1995;71:373–385.
- 86- Thabet MAEH, Salcedo JS, Chan JCM. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*.1993;7:559–566.
- 87- Olbricht CJ, Koch KM. Treatment of hyperlipidemia in nephrotic syndrome. Time for a change? *Nephron*.1992;62:125–129.
- 88- Cohen JJ, Harrington JT, Kassirer JP, Madias NE. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int*.1991;39:169–183.
- 89- Habib R, Kleinknecht C. The primary nephrotic syndrome of childhood. Classification and clinicopathologic study of 406 cases. *Pathol Annul*. 1971;6:417–474.
- 90- Joven J, Villabona C, Vilella E, Masana L, Alberti R, Valles M. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med*.1990; 323(9):579–584.
- 91- Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int*.1994;46:910-920.
- 92- Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2003;63(5):1964–1976.
- 93- Sato KA, Gray RW, Lemann J. Urinary excretion of 25-hydroxyvitamin D in health and the nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med*.1982;99(3):325–330.
- 94- Freundlich M, Bourgoignie JJ, Zilleruelo G, Abitbol C, Canterbury JM, Strauss J. Calcium and vitamin D metabolism in children with nephrotic syndrome. *J Pediatr*. 1986;108(3):383–387.
- 95- McVicar M, Exeni R, Susin M. Nephrotic syndrome and multiple tubular defects in children: an early sign of focal segmental glomerulosclerosis. *J Pediatr*. 1980; 97(6): 918–922.
- 96- Vaziri ND, Kaupke CJ, Barton CH, Gonzales E. Plasma concentration and urinary excretion of erythropoietin in adult nephrotic syndrome. *Am J Med*.1992;92(1):35–40.
- 97- Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatr Nephrol*. 2002; 17:404–08.
- 98- Doucet A, Favre G, Deschenes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(12):1983–1990.

- 99- Haws RM, Baum M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 1993;91(6):1142–1146.
- 100- Prescott WA, Jr. Streetman DA, Streetman DS. The potential role of HMG-CoA reductase inhibitors in pediatric nephrotic syndrome. *Ann Pharmacother*. 2004; 38(12):2105–2114.
- 101- Nakamura T, Kawagoe Y, Ogawa H et al. Effect of low-density lipoprotein apheresis on urinary protein and podocyte excretion in patients with nephrotic syndrome due to diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:48-53.
- 102- Furth SL, Arbus GS, Hogg R, Tarver J, Chan C, Fivush BA. Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Pediatr*. 2003;142(2):145–148.
- 103- Bak M, Serdaroglu E, Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid- treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(3):350–354.
- 104- Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(5):824–832.
- 105- The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr*. 1981;98(4):561–564.
- 106- Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of “Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie”. *Lancet*. 1979;1(8113):401–403.
- 107- Hodson EM, Knight JF, Willis NS et al. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta- analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2000;83:45.
- 108- Murnaghan K, Vasmant D, Bensman A. Pulse methyl prednisolone therapy in severe idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1984;73(6):733–739.
- 109- Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(9):824–827.
- 110- Wingen AM, Müller-Wietel DM, Scharer K. Spontan remissions in frequently relapsing and steroid dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 1985; 23(1):35-40.
- 111- McBryde KD, Kershaw DB, Smoyer WE. Pediatric steroid resistant nephrotic syndrome. *Curr Probl Pediatr*. 2001;31:280-307.
- 112- Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr*. 1982;10:514-518.

- 113- Broyer M, Terzi F, Lehnert A, Gagnadoux MF, Guest G, Niaudet P. A controlled study of deflazacort in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(4):418–422.
- 114- Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(3): 550–557.
- 115- Biyikli NK, Emre S, Sirin A, Bilge I. Biochemical bone markers in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(8):869–873.
- 116- Kim SD, Cho BS. Pamidronate therapy for preventing steroid induced osteoporosis in children with nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2006;102(3–4):81–87.
- 117- Filler G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(6):75–78.
- 118- Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AG. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):1848–1854.
- 119- Barratt TM, Cameron JS, Chantler C, Counahan R, Ogg CS, Soothill JF. Controlled trial of Azathioprine in treatment of steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood. *Arch Dis Child.* 1977;52(6):462–463.
- 120- Cade R, Mars D, Privette M, Thompson R, Croker B, Peterson J et al. Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med.* 1986;146(4): 737–741.
- 121- Boyer O, Moulder JK, Grandin L, Somers MJ. Short- and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(4):575–580.
- 122- Alsaran K, Grisaru S, Stephens D, Arbus G. Levamisole vs. cyclophosphamide for frequently-relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 2001; 56(4):289–294.
- 123- Barbano G, Ginevri F, Ghiggeri GM, Gusmano R. Disseminated autoimmune disease during levamisole treatment of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(7):602–603.
- 124- Sumegi V, Haszon I, Ivanyi B et al. Long-term effects of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1354–1360.
- 125- Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child.* 1987;62(11):1102–1106.

- 126- Kyrieleis HA, Levchenko EN, Wetzels JF. Long-term outcome after cyclophosphamide treatment in children with steroid-dependent and frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(5):592–597.
- 127- Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet.* 1974;II:423–427.
- 128- Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J et al. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 1996;10:590–593.
- 129- Alatas H, Wirya IG, Tambunan T, Himawan S. Controlled trial of chlorambucil in frequently relapsing nephrotic syndrome in children (a preliminary report). *J Med Assoc Thai.* 1978;61(1):222–228.
- 130- Hsu AC, Folami AO, Bain J, Rance CP. Gonadal function in males treated with cyclophosphamide for nephrotic syndrome. *Fertil Steril.* 1979;31(2):173–177.
- 131- Watson AR, Taylor J, Rance CP, Bain J. Gonadal function in women treated with cyclophosphamide for childhood nephrotic syndrome: a long-term follow-up study. *Fertil Steril.* 1986;46(2):331–333.
- 132- Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barratt TM. Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1994;8(4):401–403.
- 133- Hirano T, Kawamura T, Fukuda S, Kohsaka S, Yoshikawa N, Yoshida M et al. Implication of cholesterol in cyclosporine pharmacodynamics in minimal change nephrotic syndrome. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74(6):581–590.
- 134- Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int.* 2008;73(10):1167–1173.
- 135- Safety and tolerability of cyclosporin A (Sandimmun) in idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Study Group of Sandimmun in Nephrotic Syndrome. *Clin Nephrol.* 1991;35(Suppl 1):48–60.
- 136- Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 1999;56(6):2220–2226.
- 137- Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K et al. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(4):543–549.

- 138- Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2002;61(5):1801–1805.
- 139- Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol.*1994;5:1049-1056.
- 140- Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomize controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.*1993;8: 1326-1332.
- 141- Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*2004;19(3):281–287.
- 142- Bhimma R, Adhikari M, Asharam K, Connolly C. Management of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus. *Am J Nephrol.* 2006;26(6):544–551.
- 143- Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, et al. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol.* 1991;33:161-173.
- 144- Allison AC, Kowalski WJ, Muller CJ, et al. Mycophenolic acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules. *Transplant Proc.*1993;25:67-70.
- 145- Bagga A, Hari P, Moudgil A et al. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.*2003;42:1114-1120.
- 146- Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:101-104.
- 147- Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(1):71–76.
- 148- Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(7):914–919.
- 149- Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol.* 2004;62(6):405–411.
- 150- Benz K, Dotsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(7):794–797.

- 151- Francois H, Daugas E, Bensman A, Ronco P. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(1):158–161.
- 152- Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(3):481–485.
- 153- Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356(26):2751–2752.
- 154- Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol.* 1990;4(4):303–307.
- 155- Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up. *Clin Nephrol.* 1995;4(2):84–88.
- 156- Delucchi A, Cano F, Rodriguez E et al. Enalapril and prednisone in children with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:1088-1091.
- 157- Ferder LF, Inserra F, Daccordi H, Smith RD. Enalapril improved renal function and proteinuria in chronic glomerulopathies. *Nephron.* 1990;55 (Suppl 1):90–95.
- 158- Milliner DS, Morgenstern BZ. Angiotensin converting enzyme inhibitors for reduction of proteinuria in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(5):587–590.
- 159- Adedoyin OT, Ologe MO, Anigilaje EA et al. Effect of lisinopril on proteinuria in children with nephrotic syndrome in Ilorin, Nigeria. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:727-728.
- 160- Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1984;310(9):563–572.
- 161- Kleinknecht C, Broyer M, Gubler MC, Palcoux JB. Irreversible renal failure after indomethacin in steroid-resistant nephrosis. *N Engl J Med.* 1980;302(12):691.
- 162- Trachtman H, Schwob N, Maesaka J et al. Dietary vitamin E supplementation ameliorates renal injury in chronic puromycin aminonucleoside nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5:1811-1819.
- 163- Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE. Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970–1980. *Am J Dis Child.* 1982;136:732-736.
- 164- Gorenssek MJ, Lebel MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 1988;81:849-856.

- 165- Overturf GD. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2000;106:367-376.
- 166- Varade WS, McEnery PT, McAdams AJ. Prolonged reversible renal failure with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*.1991;5:685-689.
- 167- Citak A, Emre S, Sirin A et al. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol*.2000;14:138-142.
- 168- Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974–1996). *Pediatr Nephrol*.2000;15:74-78.
- 169- Joven J, Villabona C, Vilella E et al. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 1990;323:579-584.
- 170- Dogra GK, Watts GF, Herrmann S et al. Statin therapy improves brachial artery endothelial function in nephrotic syndrome. *Kidney Int*.2002;62:550-557.
- 171- Krishnan RS, Daniel JC. “Blastokinin”: inducer and regulator of blastocyst development in the rabbit uterus. *Science*.1967;158:490–492.
- 172- Beier HM. Uteroglobin: a hormone-sensitive endometrial protein involved in blastocyst development. *Biochim Biophys Acta*.1968;160:289–291.
- 173- Mukherjee AB, Zhang Z and Chilton BS. Uteroglobin: A Steroid-Inducible Immunomodulatory Protein That Founded the Secretoglobin Superfamily Endocrine Reviews. *The Endocrine Society*.2007;28(7):707–725.
- 174- Shijubo N, Kawabata I, Sato N, Itoh Y. Clinical aspects of Clara cell 10-kDa protein/ uteroglobin (secretoglobin 1A1). *Curr Pharm Des*. 2003;9(14):1139-1149.
- 175- Peri A, Cordella-Miele E, Miele L, and Mukherjee AB. Tissue-specific expression of the gene coding for human Clara cell 10kD protein, a phospholipase A2-inhibitory protein. *J Clin Invest*.1993;92:2099–2109.
- 176- Menegatti E, Nardacchione A, Alpa M, Agnes C, Rossi D, Chiara M, et al. Polymorphism of the Uteroglobin Gene in Systemic Lupus Erythematosus and IgA Nephropathy. *Lab Invest*. 2002;82(5):543-546.
- 177- Pattabiraman N, Matthews JH, Ward KB, Mantile-Selvaggi G, Miele L, Mukherjee AB. Crystal structure analysis of recombinant human uteroglobin and molecular modeling of ligand binding. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;923:113-27.

- 178- Matthews JH, Pattabiraman N, Ward KB, Mantile G, Miele L, Mukherjee AB. Crystallization and characterization of the recombinant human Clara cell 10-kDa protein. *Proteins*.1994;20:191–196.
- 179- Mandal AK, Ray R, Zhang Z, Chowdhury B, Pattabiraman N, Mukherjee AB. Uteroglobin inhibits prostaglandin F2_a receptor-mediated expression of genes critical for the production of pro-inflammatory lipid mediators. *J Biol Chem*. 2005; 280:32897–32904.
- 180- Mandal AK, Zhang Z, Ray R, Choi MS, Chowdhury B, Pattabiraman, N, Mukherjee AB. Uteroglobin represses allergen induced inflammatory response by blocking PGD2 receptor-mediated functions. *J Exp Med*. 2004;199:1317–1330.
- 181- Arnemann J, Heins B, Beato M. Purification and properties of rabbit uterus pre uteroglobin mRNA. *Nucleic Acids Res*.1977;4:4023–4036.
- 182- Atger M, Perricaudet M, Tiollais P, Milgrom E. Bacterial cloning of the rabbit uteroglobin structural gene. *Biochem Biophys Res Commun*.1980;93:1082–1088.
- 183- Suske G, Wenz M, Cato AC, Beato M. The uteroglobin gene region: hormonal regulation, repetitive elements and complete nucleotide sequence of the gene. *Nucleic Acids Res*.1983;11:2257–2271.
- 184- Zhang Z, Zimonjic DB, Popescu NC, Wang N, Gerhard DS, Stone EM et al. Human uteroglobin gene: structure, subchromosomal localization, and polymorphism. *DNA Cell Biol*.1997;16:73–83.
- 185- Laing IA, Goldblatt J, Eber E, Hayden CM, Rye PJ, Gibson NA, Palmer LJ, Burton PR, Le Souef PN. A polymorphism of the CC16 gene is associated with an increased risk of asthma. *J Med Genet*. 1998;35:463–467.
- 186- Candelaria PV, Backer V, Laing IA, Porsbjerg C, Nepper-Christensen S, de Klerk N, et al. Association between asthma-related phenotypes and the CC16 A38G polymorphism in an unselected population of young adult Danes. *Immunogenetics*.2005;57:25–32.
- 187- Sengler C, Heinzmann A, Jerkic SP, Haider A, Sommerfeld C, Niggemann B, et al. Clara cell protein 16 (CC16) gene polymorphism influences the degree of airway responsiveness in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*.2003;111:515–519.
- 188- Choi M, Zhang Z, Ten Kate LP, Colle'e JM, Gerritsen J, Mukherjee AB. Human uteroglobin gene polymorphisms and genetic susceptibility to asthma. *Ann NY Acad Sci*. 2000;923:303–306.
- 189- Levin SW, Butler JD, Schumacher UK, Wightman PD, Mukherjee AB. Uteroglobin inhibits phospholipase A2 activity. *Life Sci*.1986;38:1813–1819.
- 190- Singh G, Katyal SL, Brown WE, Brown WE, Kennedy AL, Singh U, Wong-Chong ML. Clara cell 10kDa protein (CC10) comparison of structure and function of uteroglobin. *Biochim Biophys Acta*.1990;1039:348–355.

- 191- Schiffmann E, Geetha V, Pencev D, Warabi H, Mato J, Hirata F, et al. Adherence and regulation of leukotaxis. *Agents Actions Suppl.* 1983;12:106–120.
- 192- Lesur O, Bernard A, Arsalane K, Lauwerys R, Begin R, Cantin A, Lane D. Clara cell protein (CC-16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast migration in vitro. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:290–297.
- 193- Booke M, Van Aken H. Neutrophils in acute respiratory distress syndrome: upregulated, uninhibited or even both. *Crit Care Med.* 2001;29:2031
- 194- Manjunath R, Levin SW, Kumaroo KK, Butler JD, Donlon JA, Horne M, et al. Inhibition of thrombin-induced platelet aggregation by uteroglobin. *Biochem Pharmacol.* 1987;36:741–746.
- 195- Riffo M, Gonzalez KD, Nieto A. Uteroglobin induces the development and cellular proliferation of the mouse early embryo. *J Exp Zool Part A Ecol Genet Physiol.* 2007; 307:28–34.
- 196- Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, Shibuya Y, Morita Y, Hirasawa M, et al. Serum and BAL Clara cell 10 kDa protein (CC10) levels and CC10-positive bronchiolar cells are decreased in smokers. *Eur Respir J.* 1997;10:1108–1114.
- 197- Stripp BR, Lund J, Mango GW, Doyen KC, Johnston C, Hultenby K, et al. Clara cell secretory protein: a determinant of PCB bioaccumulation in mammals. *Am J Physiol.* 1996; 271:656–664.
- 198- Zhang Z, Kundu GC, Yuan CJ, Ward JM, Lee EJ, DeMayo F, et al. Severe fibronectin-deposit renal glomerular disease in mice lacking uteroglobin. *Science.* 1997; 276:1408–1412
- 199- Zhang Z, Kundu GC, Zheng F, Yuan CJ, Lee E, Westphal H, et al. Insight into the physiological function(s) of uteroglobin by gene-knockout and antisense-transgenic approaches. *Ann NY Acad Sci.* 2000;923:210–233.
- 200- Cederholm B, Wieslander J, Bygren P, Heinegard D. Circulating complexes containing IgA and fibronectin in patients with primary IgA nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85:4865–4868.
- 201- Lee YC, Zhang Z, Mukherjee AB. Mice lacking uteroglobin are highly susceptible to developing pulmonary fibrosis. *FEBS Lett.* 2006;580:4515–4520.
- 202- Yang Y, Zhang Z, Mukherjee AB, Linnoila RI. Increased susceptibility of mice lacking Clara cell 10-kDa protein to lung tumorigenesis by 4 (methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1- butanone, a potent carcinogen in cigarette smoke. *J Biol Chem.* 2004;279:29336–29340.
- 203- Ray R, Zhang Z, Lee YC, Gao JL, Mukherjee AB. Uteroglobin suppresses allergen-induced TH2 differentiation by down-regulating the expression of serum amyloid A and SOCS-3 genes. *FEBS Lett.* 2006; 580:6022–6026.

- 204- Ray R, Choi M, Zhang Z, Silverman GA, Askew D, Mukherjee AB. Uteroglobin suppresses SCCA gene expression associated with allergic asthma. *J Biol Chem.* 2005;280:9761–9764.
- 205- Watson TM, Reynolds SD, Mango GW, Boe IM, Lund J, Stripp BR. Altered lung gene expression in CCSP-null mice suggests immunoregulatory roles for Clara cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001;28:1523-1530.
- 206- Yoshikawa S, Miyahara T, Reynolds SD, Stripp BR, Anghelescu M, Eyal FG, Parker JC. Clara cell secretory protein and phospholipase A2 activity modulate acute ventilator-induced lung injury in mice. *J Appl Physiol.* 2005;98:1264–1271.
- 207- Benson M, Fransson M, Martinsson T, Naliali AT, Uddman R, Cardell LO. Inverse relation between nasal fluid Clara cell protein 16 levels and symptoms and signs of rhinitis in allergen challenged patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy.* 2007;62:178–183.
- 208- Iannuzzi MC. Clara cell protein in sarcoidosis: another job for the respiratory tract protector? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:143–144.
- 209- Janssen R, Sato H, Grutters JC, Ruven HJ, du Bois RM, Matsuura R, et al. The Clara cell 10 adenine 38 guanine polymorphism and sarcoidosis susceptibility in Dutch and Japanese subjects. *AmJ Respir Crit Care Med.* 2004;170:1185–1187.
- 210- Goronzy JJ, Matteson EL, Fulbright JW, Warrington KJ, Chang- Miller A, Hunder GG, et al. Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:43–54.
- 211- Szelestei T, Bahring S, Kovacs T, Vas T, Salamon C, Busjahn A, et al. Association of a uteroglobin polymorphism with rate of progression in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:468–473.
- 212- Kim YS, Kang D, Kwon DY, Park WY, Kim H, Lee DS, et al. Uteroglobin gene polymorphisms affect the progression of immunoglobulin A nephropathy by modulating the level of uteroglobin expression. *Pharmacogenetics.* 2001;11:299–305.
- 213- Matsunaga A, Numakura C, Kawakami T, Itoh Y, Kawabata I, Masakane I, et al. Association of the uteroglobin gene polymorphism with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(1):36-41.
- 214- Narita I, Saito N, Goto S, Jin S, Omori K, Sakatsume M, Gejyo F. Role of uteroglobin G38A polymorphism in the progression of IgA nephropathy in Japanese patients. *Kidney Int.* 2002;61:1853–1858.
- 215- Lim CS, Kim SM, Oh YK, Kim YS, Chae DW, Han JS, et al. Association between the Clara cell secretory protein (CC16) G38A polymorphism and the progression of IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 2007;67:73–80.

- 216- Yong D, QingQing W, Hua L, Yang LX, QingLing Z, Ying H, et al. Association of uteroglobin G38A polymorphism with IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*.2006;48:1–7.
- 217- Guy J, Dhanireddy R, Mukherjee AB. Surfactant-producing rabbit pulmonary alveolar type II cells synthesize and secrete an antiinflammatory protein, uteroglobin. *Biochem Biophys Res Commun*.1992;189:662–669.
- 218- Levine CR, Gewolb IH, Allen K, Welch RW, Melby JM, Pollack Set al. The safety, pharmacokinetics, and anti-inflammatory effects of intratracheal recombinant human Clara cell protein in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*.2005;58:15–21.
- 219- Lee DS, Yang SH, Kim HL, Joo KW, Lim CS, Chae DW et al. Recombinant uteroglobin prevents the experimental crescentic glomerulonephritis. *Kidney International*.2004;66:1061-1067.
- 220- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nuc Acid Res*.1988;16:1215.
- 221- Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol*.1987;155:335-350.
- 222- Strachan T, Tead AP, Human Molecular Genetics, Bios Scientific Publishers, second edition, 1999; s.273.
- 223- Ejaz I, Khan HI, Javaid BK, Rasool G, Bhatti MT. Histopathological diagnosis and outcome of pediatric nephrotic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2004;14:229-233.
- 224- Özkaya N, Çakar N, Ekim M, Kara N, Akkök N, Yalçınkaya F. Primary nephrotic syndrome during childhood in Turkey. *Pediatr Int*. 2004;46:436-438.
- 225- Öner A, Demircan G, Bülbül M. Pediatrik nefrotik sendrom vakalarının retrospektif olarak incelenmesi. XI. Ulusal Böbrek Hastalıkları, Diyaliz ve Transplantasyon Kongre Kitabı, 1994; Samsun, Türkiye:s.98.
- 226- Goszczyk A, Jung A, Bochniewska V, Straz-Zebrowska E. The effect of treatment methods on frequency of relapse in nephrotic syndrome in children. *Pol Merkur Lekarski*. 2000;1:25-26.
- 227- Ömer Saltan, Nilgün Selçuk, Murat ELEVLI, Emel Ataoğlu, Macit Koldaş. Nefrotik Sendromlu 100 Olguda Klinik, Laboratuar ve Prognostik Faktorlerin Değerlendirilmesi. *Haseki Tıp Bülteni*. 2006;44:2-4
- 228- Tain YL, Chen TY, Yang KD. Implication of serum IgE in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:1211-1215.

- 229- Cheung W, Wei CL, Seah CC, Jordan SC, Yap HK. Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(6): 627-632.
- 230- Hertzen LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma still a matter of controversy. *QJM*. 1998;91(11):767-771.
- 231- Trompeter RS, Lyold BW, Hicks J, et al: Longterm outcome for children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; 16: 368-370.
- 232- Ekim, M. Çocukluk Çağında Nefrotik Sendrom Tedavi Seçenekleri ve Yenilikler. *Güncel Pediatri*. 2006;3(4):41-42.
- 233- Lü JC, Zhang H, Chen YQ, Liu G, Wang HY. Uteroglobin G38A polymorphism is associated with the progression of IgA nephropathy in Chinese patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2004;43(1):37-40.
- 234- DU Yong, LI You-ji, LI Cai-xia, GUO Hui, Joseph CK Leung, Man F Lam, et al. Study of Uteroglobin G38A Polymorphism with IgA Nephropathy. *SUN Yat-sen Univ(Med Sci)*, 2004, 25(3):200-203.
- 235- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=3741240