



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUK HASTALARDA
GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra KÖSE

Antalya, 2025



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUK HASTALARDA
GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra KÖSE

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülşah KAYA AKSOY

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve desteğiyle mesleki gelişimime büyük katkı sağlayan, tez çalışmamın her aşamasında değerli yol göstericiliğiyle bana rehberlik eden, bilimsel yaklaşımı ve mesleki duruşuyla örnek aldığım değerli hocam, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gülşah Kaya Aksoy'a,

Tez çalışmama öncülük eden, akademik birikimi ve insani değerleriyle bizlere ışık tutan saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Sema Akman'a,

Eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği olan, bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, hekimlik yolculuğumda iz bırakan tüm hocalarıma,

Bu zorlu ve kıymetli mesleği icra ederken moral ve motivasyon kaynağım olan, varlıklarıyla beni her daim destekleyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli eşkıdemlerime, süreç boyunca birçok anı paylaştığım tüm hekim arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca koşulsuz sevgi, sabır ve desteğini hissettiğim canım aileme; annem Hakime Köse, babam Osman Köse, meslektaş olmaktan mutluluk duyduğum canım kardeşim Büşra Köse'ye teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Simgeler ve Kısaltmalar	v
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etiyoloji ve Sınıflandırma	4
2.3.1. Klinik Sınıflandırma.....	5
2.3.2. Histopatolojik Sınıflandırma	6
2.3.3. Tedavi Yanıtına Göre Sınıflandırma	7
2.4. Patogenez.....	8
2.4.1. Glomerüler Filtrasyon Bariyerinde Yapısal Bozulma.....	9
2.4.2. Podosit Yapısındaki Anormallikler ve Genetik Etkenler	9
2.4.3. İmmünolojik Mekanizmalar	9
2.4.4. Hacim Düzenlenmesi ve RAAS Aktivasyonu.....	9
2.4.5. Hiperkoagulabilite	10
2.4.6. Dislipidemi	10
2.5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları	10
2.6. Nefrotik Sendromda Biyopsi Endikasyonları.....	11
2.7. Tedavi	12
2.7.1. Akut Yönetim	13
2.7.2. Steroide Duyarlı ve Steroide Dirençli Nefrotik Sendrom Tedavisi....	14
2.8. Komplikasyonlar	19
2.8.1. Tromboembolizm	19
2.8.2. Akut Böbrek Hasarı.....	20

2.8.3. Enfeksiyonlar.....	20
2.8.4. Diğer Komplikasyonlar	21
2.9. Nefrotik Sendrom ve Genetik.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Tedavi Protokolleri.....	28
3.2. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Genel Özellikler.....	30
4.2. Tanı Anında Saptanan Özellikler	31
4.3. Laboratuvar Bulguları	32
4.4. Biyopsi Bulguları.....	33
4.5. Tedavi Özellikleri.....	34
4.5.1. Steroid Yanıtlı Hastaların Özellikleri.....	35
4.5.2. Steroide Primer Yanıtsız Hastaların Özellikleri.....	37
4.5.3. Steroide Sekonder Yanıtsız Hastaların Özellikleri.....	42
4.6. Kalsinörin İnhibitörü Başlanan Hastaların Özellikleri	45
4.6.1. Siklosporin Başlanan Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	45
4.6.2. Siklosporin Tedavisi Verilen Hastaların Özellikleri	46
4.6.3. Takrolimus Tedavisi Verilen Hastaların Özellikleri	46
4.6.4. Mikofenolat Mofetil Tedavisi Verilen Hastaların Özellikleri.....	46
4.6.5. Rituksimab Tedavisi Verilen Hastaların Özellikleri	47
4.7. Kalsinörin İnhibitörü Tedavisine Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Özellikleri.....	47
4.8. Patojenik/Muhtemel Patojenik Mutasyonu Olan ve Olmayan Hasta Grubunun Özellikleri.....	49
4.9. Renal Replasman Tedavisi Gerektiren Hastalık İçin Risk Faktörleri	52
4.10. Sağkalım Analizi	52
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR.....	59
7. ÖZET	61
8. ABSTRACT.....	63
9. KAYNAKLAR	65

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABH	Akut böbrek hastalığı
ACEİ	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ANA	Antinükleer antikor
ARB	Anjiotensin reseptör blokörü
C3	Kompleman 3
C4	Kompleman 4
CMT	Charcot Marie Tooth
CNI	Kalsinörin inhibitörü
CsA	Siklosporin A
CYC	Siklofosfamid
DDS	Deny-Drash Sendromu
DMS	Diffüz mezengiyal skleroz
DNA	Deoksiribonükleik asit
FDA	Food and Drug Administration
FRNS	Sık relaps nefrotik sendrom
FS	Frasier Sendromu
FSGS	Fokal segmental glomerüloskleroz
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IPNA	International Pediatric Nephrology Association
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LP	Likely patojen
MDH	Minimal değişiklik hastalığı
MesPGN	Mezengiyoproliferatif glomerülonefrit

MMF	Mikofenolat mofetil
NS	Nefrotik sendrom
OD	Otozomal dominant
OR	Otozomal resesif
P	Patojen
RAAS	Renin angiotensin aldosteron sistemi
RALI	Rituksimab ilişkili akciğer hasarı
RRT	Renal replasman tedavisi
SRNS	Steroid dirençli nefrotik sendrom
SSNS	Steroid duyarlı nefrotik sendrom
VUS	Klinik önemi belirsiz varyant
WES	Tüm ekzom dizileme
WGS	Tüm genom dizileme
NGS	Yeni nesil dizileme
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Primer SRNS’li Hastalara Uygulanan Tedaviler.....	41
Şekil 4.2. Sekonder SRNS’li Hastalara Uygulanan Tedaviler.....	45
Şekil 4.3. Kalsinörin Yanıtının RRT’siz Renal Sağkalım Üzerine Etkisi	53



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Nefrotik Sendrom Etiyolojik Sınıflandırması	5
Tablo 2.2. Nefrotik Sendrom Tedavi Yanıtına Göre Tanımlamalar (1).....	8
Tablo 2.3. KDIGO Kılavuzuna Göre Kortikosteroid Dozları (1, 62).....	15
Tablo 2.4. Tedavi Ajanları, Doz, Tedavi Süresi ve Yan Etkileri	19
Tablo 2.5. NS Patogenezinde Yer Alan Genler, Kodladıkları Proteinler, Geçiş Özellikleri ve Fenotipik Yansıması.....	25
Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Özellikleri.....	30
Tablo 4.2. Hastaların Soygeçmiş Özellikleri.....	31
Tablo 4.3. Hastaların Eşlik Eden Hastalıkları	31
Tablo 4.4. Hastaların Tanı Anındaki Böbrek Fonksiyon Testleri, Albümin, Protein Atılımı ve Lipid Ölçümlerine İlişkin Değerleri	33
Tablo 4.5. Biyopsi Yapılan Hastalarda Saptanan Endikasyonlar	34
Tablo 4.6. Steroid Yanıt Durumlarının Dağılımı	35
Tablo 4.7. Steroid Yanıtlı Hastaların Genetik Mutasyonları.....	36
Tablo 4.8. Steroid Yanıtlı Hastaların Güncel Kontrol Laboratuvar Değerleri ..	37
Tablo 4.9. Steroid Tedavisine Primer Yanıtsız Hastaların Tanı Anında Laboratuvar Değerleri	38
Tablo 4.10. Steroide Primer Yanıtsız Hastalarda Genetik Değişimler Patojenik, Muhtemel Patojenik, VUS Olarak Sonuçlananların Ayrıntılı Genetik Analizleri	40
Tablo 4.11. Steroide Sekonder Yanıtsız Hastaların Tanı Anı Laboratuvar Bulguları	43
Tablo 4.12. Steroide Sekonder Yanıtsız Hastaların Genetik Analiz Özellikleri ..	44
Tablo 4.13. Kalsinörin İnhibitörü Tedavisine Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Demografik ve Soygeçmiş Özellikleri	47
Tablo 4.14. Kalsinörin İnhibitörü Tedavisine Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Genetik Analizleri	48

Tablo 4.15. Kalsinörin İnhibitörü Tedavisine Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Laboratuvar Bulguları	48
Tablo 4.16. Genetik Mutasyonu Mevcut Olan ve Olmayan Hastaların Demografik ve Soygeçmiş Özellikleri	49
Tablo 4.17. Genetik Mutasyonu Mevcut Olan ve Olmayan Hastaların Laboratuvar Bulguları	50
Tablo 4.18. Genetik Mutasyonu Mevcut Olan ve Olmayan Hastaların Güncel Laboratuvar Bulguları	51
Tablo 4.19. Renal Replasman Tedavisi İçin Risk Faktörleri.....	52



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nefrotik sendrom (NS), glomerüler filtrasyon bariyerinin yapısal veya fonksiyonel bütünlüğünün bozulması sonucu gelişen, masif proteinüri, hipoalbüminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir klinik tablodur. Çocukluk çağının en sık görülen glomerüler hastalıklarından biri olup, hem akut komplikasyonlar hem de kronik böbrek hastalığına ilerleme riski nedeniyle önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastalığın yıllık insidansı 100.000 çocukta 2–7 vaka arasında değişmekte, prevalansı ise yaklaşık 16/100.000 olarak bildirilmektedir (1-6).

Nefrotik sendrom etiyolojik olarak oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Primer (idiyopatik), sekonder ve genetik (monogenik) nedenlerle ortaya çıkabilir. Minimal değişiklik hastalığı (MDH), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve membranöz nefropati (MN) gibi histopatolojik alt tipler, klinik seyir ve tedavi yanıtı açısından farklılık gösterir. Çocukluk çağındaki olguların yaklaşık %80'i primer NS niteliğinde olup, çoğu başlangıçta steroid tedavisine duyarlıdır; buna karşın %10–20 oranındaki olguda steroid direnci gelişir. Steroid dirençli nefrotik sendrom (SRNS) çocukluk çağında evre 5 kronik böbrek hastalığının (KBH) önde gelen nedenlerinden biridir (1, 5, 7).

Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar, özellikle SRNS olgularının önemli bir bölümünün kalıtsal kökenli olduğunu göstermiştir. Podosit yapısında görev alan NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1, INF2, COQ6, ADCK4, TRPC6 gibi genlerdeki mutasyonlar, glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulmasına ve kalıcı proteinüriye yol açmaktadır. Genetik etiyolojinin belirlenmesi yalnızca tanısal doğruluk açısından değil, aynı zamanda tedavi planlaması ve prognozun öngörülmesi bakımından da kritik öneme sahiptir. Genetik olarak belirlenmiş formlarda immünsüpresif tedavilere yanıt alınamamakta, bu durum erken genetik analizin klinik yönetimdeki değerini ortaya koymaktadır (8-12).

Nefrotik sendromlu çocuklarda klinik, histopatolojik ve genetik verilerin birlikte değerlendirilmesi; hastalığın seyri, tedaviye yanıt durumu ve evre V KBH'a

ilerleme riskinin öngörülmesinde yol göstericidir. Bu bağlamda, genotip-fenotip ilişkisinin ortaya koyulması, hem bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi hem de gereksiz immünsüpresif ajan kullanımının önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen nefrotik sendromlu çocuk hastalarda genotip-fenotip ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Hastaların klinik bulguları, laboratuvar değerleri, histopatolojik tanıları ve genetik analiz sonuçları birlikte incelenerek; steroid yanıtı, kalsinörin yanıtı ile genetik bulgular arasındaki ilişkiyi belirlemek, belirli gen mutasyonlarının klinik seyir, tedavi yanıtı ve prognoz üzerindeki etkilerini ortaya koymak ve klinik önemi belirsiz varyantların (VUS) olası fenotipik yansımalarını tanımlamak hedeflenmiştir. Bu yaklaşımın, nefrotik sendromlu çocuklarda erken tanı, uygun tedavi seçimi ve prognozun öngörülmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Nefrotik sendrom, glomerüler filtrasyon bariyerinin yapısal ve/veya fonksiyonel bozukluğuna bağlı olarak gelişen, proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize klinik bir tablodur. NS çocukluk çağıının en sık görülen glomerüler hastalıklarından biridir. Nefrotik düzeyde (masif) proteinüri; >40 mg/m²/saat veya >1000 mg/m²/gün veya >50 mg/kg/gün ya da spot idrar örneğinde protein/kreatinin >2 mg/mg (200 mg/mmol) ya da idrar dipstik testinde $\geq 3+$ proteinüri olarak tanımlanır. Hipoalbuminemi ise serum albumin düzeyinin <3.0 g/dL (veya <30 g/L) olmasıdır (1-3).

2.2. Epidemiyoloji

Çocukluk çağı nefrotik sendromu sık görülen bir glomerüler hastalık olmakla birlikte önemli bir morbidite nedenidir. Hastalığın yıllık insidansı coğrafi konum ve etnik kökene göre farklılıklar göstermekle birlikte, genel olarak 100.000 çocukta 2 ila 7 vaka arasında değiştiği bildirilmektedir. Prevalans ise yaklaşık 16/100.000 olarak tahmin edilmektedir (4-6).

Coğrafi ve etnik dağılım açısından önemli farklılıklar mevcuttur. Örneğin, Kanada’da yapılan bir çalışmada, Güney Asya kökenli çocuklarda NS insidansı, Avrupa kökenlilere göre yaklaşık 6 kat daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, Güney Asya ve Doğu/Güneydoğu Asya kökenli çocuklarda daha az relaps, daha geç ilk relaps süresi ve daha düşük toplam relaps sayısı bildirilmiştir. Ayrıca bu çocukların, sık relaps gösteren NS geliştirme olasılığı daha düşüktür (13).

Afrika kıtası özelinde yapılan kapsamlı bir derlemede ise, NS’nin çocuk hastanelerine başvuran hastaların %0,35–1,34’ünde görüldüğü ve hastalığın ortalama tanı yaşının 7,3 yıl olduğu raporlanmıştır. Bu yaş, Avrupa ve Asya’daki verilere göre daha yüksektir ve genellikle tanıya geç ulaşılmasıyla

ilişkilendirilmektedir. Afrika'da steroid duyarlılığı %64, direnç ise %34 oranındadır. Ayrıca FSGS oranı %24 gibi yüksek bir düzeyde saptanmıştır (14).

Daha küçük yaşlarda erkeklerde kızlardan daha yaygındır, ancak adolesan döneme ulaşıldığında cinsiyetler arasında önemli bir fark yoktur (2, 6).

Çocukluk çağı nefrotik sendromu olgularının yaklaşık %5 ila %25'inde ailede benzer hastalık öyküsü saptanmıştır. Bu oran, özellikle monogenik geçişli formlar ve steroid dirençli olgular gibi genetik yatkınlığın belirgin olduğu alt tiplerde daha yüksek düzeyde raporlanmaktadır (8, 15, 16).

PodoNet Kayıt Sistemi verilerine dayanan çok merkezli bir çalışmada en sık saptanan histopatolojik tanı FSGS (%56,0) olmuştur. Bunu MDH (%21,1), mezengiyoproliferatif glomerülonefrit (MesPGN) (%12,4) ve diffüz mezengiyal skleroz (DMS) (%2,9) izlemiştir. Bu bulgular, SRNS olgularında MDH dışı patolojilerin baskınlığını ve biyopsinin tanısal değerini ortaya koymaktadır (16).

2.3. Etiyoloji ve Sınıflandırma

Nefrotik sendrom, klinik tabloya, patogeneze, histopatolojik bulgulara, genetik inceleme sonuçlarına ve tedavi yanıtına göre farklı biçimlerde sınıflandırılabilir. NS'nin etiyolojisi primer (idiyopatik), sekonder ve genetik (monogenik) nedenler olmak üzere üç ana başlık altında incelenebilir (Tablo 2.1). Etiyolojinin belirlenmesi, hem tedavi yaklaşımının belirlenmesi hem de prognozun öngörülmesi açısından büyük önem taşır (5, 7).

Tablo 2.1. Nefrotik Sendrom Etiyolojik Sınıflandırması

Grup	Alt Tür	Açıklama
Primer (İdiyopatik)	MDH	En sık görülen formdur. Steroide duyarlıdır. Mikroskopide podosit ayakları çıkıntılarında füzyon saptanır.
	FSGS	Çoğunlukla steroid tedavisine dirençlidir. Glomerüllerin bir kısmında segmental skleroz görülür. Prognoz daha kötüdür.
	MN	Daha büyük çocuklarda görülür. Bazal membranda immün kompleks birikimi izlenir.
Sekonder	Enfeksiyöz nedenler	Hepatit B/C, HIV, malaria gibi enfeksiyonlar glomerüler hasar oluşturabilir.
	Otoimmün hastalıklar	SLE, Henoch-Schönlein purpurası (IgA vaskülit) gibi vaskülitler.
	Maligniteler	Hodgkin lenfoması ile MDH arasında ilişki tanımlanmıştır.
	İlaçlar ve toksinler	NSAİ, interferon, lityum gibi ilaçlara bağlı olarak gelişebilir.
Genetik (Monogenik)	NPHS1 (nefrin)	Fin tipi konjenital nefrotik sendrom. Doğumda ya da ilk ayda başlar.
	NPHS2 (podosin)	Steroid dirençli formlarda sık görülür. Otozomal resesif geçişli.
	WT1	Denys-Drash sendromu, Frasier sendromu ile ilişkilidir. Genital anomaliler eşlik edebilir.
	LAMB2	Pierson sendromu. Göz anomalileri ve konjenital NS ile birlikte.
	Diğer genler	PLCE1, TRPC6, INF2, ACTN4 vb. Daha nadir mutasyonlar; bazıları erişkin başlangıçlı FSGS ile ilişkilidir.

MDH: Minimal değişiklik hastalığı, FSGS: Fokal segmental glomerülosekleroz, MN:Membranöz nefropati, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus, HIV: Human Immunodeficiency Virus, NSAİ: Non-steroid antiinflatuar ilaç

2.3.1. Klinik Sınıflandırma

Primer (idiyopatik) nefrotik sendrom, çocukluk çağındaki nefrotik sendrom olgularının yaklaşık %80'ini oluşturur. Bu formda sistemik bir hastalık bulunmaksızın yalnızca böbrek tutulumu ön plandadır. Primer NS'nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, T hücre kaynaklı sirküle geçirgenlik faktörlerinin podosit fonksiyonunu bozarak proteinüriye yol açtığı düşünülmektedir (7).

Histopatolojik olarak, en sık MDH, FSGS ve MPGN ile karakterizedir. MDH sıklıkla steroid tedavisine iyi yanıt verirken, FSGS daha dirençli bir seyir göstermektedir (1, 5)

Sekonder nefrotik sendrom; altta yatan sistemik hastalıklar, enfeksiyonlar, maligniteler veya toksik ajanlara bağlı olarak gelişir. Bu gruptaki hastalarda glomerüller hasar, sistemik hastalığın bir parçası olarak ortaya çıkar. Başlıca nedenler arasında sistemik lupus eritematozus (SLE), Henoch-Schönlein purpurası, hepatit B ve C, HIV enfeksiyonları, bazı maligniteler (ör. Hodgkin lenfoması) ve non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) yer alır (5, 6).

Genetik mutasyonlara bağlı gelişen nefrotik sendrom genellikle yaşamın erken döneminde başlar, tedaviye dirençlidir ve aile öyküsü ile birliktelik gösterir. Podosit yapısında görev alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar bu formun temelini oluşturur. Özellikle NPHS1 (nefrin), NPHS2 (podisin), WT1 ve LAMB2 genlerindeki mutasyonlar kalıcı proteinüri ve progresif böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir (5, 17, 18).

2.3.2. Histopatolojik Sınıflandırma

Nefrotik sendromun histopatolojik sınıflaması, böbrek biyopsisiyle elde edilen örneklerin ışık mikroskobu, immünfloresan ve elektron mikroskobu ile değerlendirilmesine dayanır. Histopatolojik tanı, klinik seyri, tedaviye yanıtı ve uzun dönem prognozu öngörmede büyük önem taşır (1, 18).

Minimal Değişiklik Hastalığı

Çocuklarda idiyopatik nefrotik sendromun en yaygın nedenlerinden biri olan MDH, bir yaşından büyük nefrotik sendromlu çocukların %70 ila %90'ını oluşturur (19, 20). Işık mikroskobisinde glomerüller normal görünümdeyken, elektron mikroskobisinde podosit ayaksı çıkıntılarında yaygın düzleşme saptanır (6, 21, 22) . Prognoz genellikle iyidir ve hastalık çoğu çocukta steroid tedavisi ile remisyona girer (19).

Fokal Segmental Skleroz

Fokal segmental glomerüloskleroz vakaların %10 ila %15'ini oluşturur. Renal biyopsi örneğinin ışık mikroskobu bulgularında, glomerüllerin bir kısmında (fokal) veya glomerül lobüllerinin bir segmentinde skleroz görülür. İleri hastalık evresinde global skleroz ile karşılaşılabilir. Tübüler atrofi FSGS'ye spesifik değildir, ancak parankim yapısı bozulduğunda tübüler yapıda da atrofi gözlenebilir (6). Elektron mikroskobunda baskın bulgu, bazal membranda önemli anormallikler olmaksızın ayaksı çıkıntıların silinmesidir. İmmünfloresan, sklerotik alanlarda IgM ve C3 birikimini ortaya çıkarır (23, 24). En sık izole proteinüri veya steroide dirençli nefrotik sendromla ilişkilidir (21). Persistan proteinürisi olan hastaların yaklaşık %50'si FSGS tanısından sonraki 3 ila 8 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerler (23, 25).

Membranöz Nefropati

Erişkinlerde en sık görülen, çocuklarda daha az yaygın olan membranöz nefropati vakaların %2-4'ünü oluşturmaktadır (6, 26). Çocuklarda daha az yaygındır ve çoğunlukla sekonder nedenlere bağlıdır (27, 28). Hastaların %70-80'inde PLA2R1 reseptörlerine karşı otoantikorlar saptanır (28). Işık mikroskobide bazal membranın diffüz kalınlaşması; bazen “spike” yapıları gözlemlenir.(29) İmmünfloresan analizde granüler IgG ve C3 birikimleri görülür. Elektron mikroskobu ile subepitelyal elektron dens bölgeleri izlenir. MN olan hastaların yaklaşık %30'u kendiliğinden remisyona girer. Ancak, kalıcı nefrotik sendromu olan hastaların %40 ila %50'sinde on yıllık bir süre içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir (6, 28).

2.3.3. Tedavi Yanıtına Göre Sınıflandırma

Nefrotik sendromda tedaviye verilen yanıt, hastalığın prognozunu belirlemede kritik öneme sahiptir. Özellikle steroid tedavisine yanıt durumu,

hastalığın seyri, nüks sıklığı ve ileri tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde temel bir sınıflama kriteri olarak kullanılmaktadır (1) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Nefrotik Sendrom Tedavi Yanıtına Göre Tanımlamalar (1)

Tanım	Açıklama
Tam remisyon	En az 3 ardışık günde sabah ilk idrarda idrar çubuğunda negatif/eser proteinüri veya 24 saatlik UPCr <200 mg/g (0,2 g/g).
Kısmi remisyon	24 saatlik UPCr >200 mg/g fakat <2 g/g ve serum albümini ≥ 30 g/L (3 g/dL).
Relaps (nüks)	Nefrotik düzeyde proteinürinin tekrarlaması. Çocuklarda, idrar dipstik analizinde 3 gün üst üste $\geq 3+$ proteinüri varlığı.
Steroid duyarlı NS (SSNS)	Standart dozda prednizon/prednizolon ile 4 hafta içinde tam remisyon gelişmesi.
Seyrek relaps gösteren NS	Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 6 ayda <2 relaps veya takip eden 12 ayda <4 relaps.
Sık relaps gösteren NS (FRNS)	İlk 6 ayda ≥ 2 relaps veya takip eden 12 ayda ≥ 4 relaps.
Steroid bağımlı NS	Prednizon/prednizolon tedavisi sırasında (tam doz veya azaltım döneminde) ya da bırakıldıktan sonraki 15 gün içinde 2 ardışık relaps.
Steroid dirençli NS (SRNS)	Günlük prednizon/prednizolon tedavisiyle 4 hafta sonunda tam remisyon gelişmemesi.
Geç yanıtli	6 hafta içinde tam remisyon gelişen hasta.
Kalsinörin inhibitörü (CNI) yanıtli SRNS	Kalsinörin inhibitörü ile 6 ayda kısmi veya 12 ayda tam remisyon gelişmesi.
CNI dirençli SRNS	Kalsinörin inhibitörü ile en az 6 ay tedaviye rağmen kısmi remisyon gelişmemesi.
Çoklu ilaca dirençli SRNS	İki farklı mekanizmaya sahip glukokortikoid tasarruflu ajanla (ör. CNI + MMF/rituksimab) 12 ay tedaviye rağmen tam remisyon sağlanamaması.
Sekonder SRNS	Başlangıçta SSNS olan bir hastanın relaps sonrası 4 haftalık standart steroid tedavisine yanıt vermemesi.

UPCr: İdrar Protein / Kreatinin Oranı, SSNS: Steroid Duyarlı Nefrotik Sendrom, SRNS: Steroid Dirençli Nefrotik Sendrom, FRNS: Sık Relaps Gösteren Nefrotik Sendrom, CNI: Kalsinörin İnhibitörü

2.4. Patogenez

Nefrotik sendrom, glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulması sonucunda gelişen, başta albümin olmak üzere proteinlerin idrarla kaybı ile karakterize edilen bir klinik tablodur. Patogenez, altta yatan etiyolojiye göre değişiklik gösterse de, hastalığın temelinde podosit hasarı, filtrasyon bariyerinin yapısal bozulması,

immün sistem aktivasyonu ve bazı hastalarda podosit iskeletinde yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar yer almaktadır (18, 29-31).

2.4.1. Glomerüler Filtrasyon Bariyerinde Yapısal Bozulma

Glomerüler filtrasyon bariyeri; endotel hücreleri, glomerüler bazal membran (GBM) ve podositlerin oluşturduğu üç katmanlı bir yapıdır. Bu yapı hem moleküler büyüklük hem de elektriksel yük açısından proteinlerin geçişini sınırlayan özellikler taşır. Bu bariyerin herhangi bir bileşenindeki hasar ya da işlev bozukluğu, özellikle albümin gibi orta büyüklükteki proteinlerin idrarda kaybına yol açar (6, 32).

2.4.2. Podosit Yapısındaki Anormallikler ve Genetik Etkenler

Podositler, slit diyafram adı verilen özel bağlantılarla filtrasyon bariyerinin geçirgenliğini kontrol eder. Bu yapılar nefrin (NPHS1), podosin (NPHS2), WT1, INF2 gibi proteinler aracılığıyla bütünlüğünü korur. Bu proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, özellikle konjenital NS ve SRNS ile ilişkilidir (17, 33-36).

2.4.3. İmmünolojik Mekanizmalar

Steroide duyarlı nefrotik sendrom (SSNS) olgularında bağışıklık sistemi özellikle önem taşır. T ve B lenfositlerinin anormal aktivasyonu sonucu salınan sitokinler (ör. IL-13), podositlerde CD80 ekspresyonunu artırarak slit diyafram proteinlerinin ekspresyonunu azaltır ve proteinüriyi tetikler. Aynı zamanda, bazı formlarda PLA2R gibi podosit yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikorlar, membranöz nefropatiye yol açar (18, 29, 37).

2.4.4. Hacim Düzenlenmesi ve RAAS Aktivasyonu

İdrarla albümin kaybı, plazma onkotik basıncını düşürerek intravasküler hacmi azaltır. Bu durum jukstaglomerüler aparat tarafından algılanarak renin-

anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktive eder. Sonuç olarak sodyum ve su retansiyonu gelişir. Ayrıca distal nefronda sodyum atılımında azalma olduğu için hipertansiyon ve ödem oluşur (6, 29, 30).

2.4.5. Hiperkoagulabilite

Nefrotik sendromda sık gözlenen artmış pıhtılaşma eğilimi, hem albüminle benzer molekül ağırlığına sahip antikoagülan proteinlerin kaybına (protein S, antitrombin) hem de prokoagülan faktörlerin (fibrinojen, faktör V ve VIII) artışına bağlıdır. Ayrıca fibrin pıhtılaşma özelliklerinin de değiştiği gösterilmiştir. Hiperlipidemi de trombosit aktivitesini artırarak tromboz riskini artırır (29, 38, 39).

2.4.6. Dislipidemi

Dislipidemi, NS'nin belirgin bir metabolik komplikasyondur. Bu hastalarda lipoprotein lipaz aktivatörlerinin kaybı, hepatik lipaz aktivitesinin azalması ve PCSK9 ekspresyonunun artması, LDL kolesterol üretimini artırır ve yıkımını azaltır. Bu süreç yalnızca kardiyovasküler riski artırmakla kalmaz, aynı zamanda böbrek fonksiyonlarını da olumsuz etkiler (29, 40, 41).

2.5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Nefrotik sendromda en sık karşılaşılan klinik bulgu ödemdir. Ödem genellikle periorbital bölgede başlar ve gün içinde alt ekstremitelere, genital bölgeye ve karın duvarına yayılır. Ödemin varlığı tanısız öneme sahip klinik göstergelerden biridir (1, 3, 29). Ödemin ilerlemesiyle anazarka tarzı ödem gelişebilir ve hastalarda abdominal distansiyon, labial/skrotal ödem, plevral efüzyon ve nadiren pulmoner ödem görülebilir. Gastrointestinal ödeme bağlı iştahsızlık, karın ağrısı ve huzursuzluk gibi semptomlar eşlik edebilir (3, 42). Persistan karın ağrısı, mezenterik iskemi ya da spontan bakteriyel peritonit gibi komplikasyonların habercisi olabilir (42, 43).

Hipertansiyon, özellikle SRNS ve FSGS gibi alt tiplerde daha sık görülür. MDH nadir olmakla birlikte, FSGS ve membranöz nefropatilerde %50'ye varan oranlarda bildirilmektedir (1, 6, 18).

Enfeksiyonlara yatkınlık da önemli bir klinik bulgudur. Bu durum, immünglobulinlerin idrarla kaybı, ödemli dokuların bariyer bütünlüğünün bozulması ve lenfatik drenajın bozulmasıyla açıklanabilir. En sık görülen enfeksiyonlar arasında selülit, üst solunum yolu enfeksiyonları ve spontan bakteriyel peritonit yer alır (18, 29, 44, 45).

Laboratuvar bulguları hastalığın patofizyolojisiyle yakından ilişkilidir. Hastalarda albümin düzeyleri sıklıkla 2.5 g/dL'nin altındadır. Laboratuvar testlerinde ayrıca total kolesterol ve trigliserid artışı da saptanabilir, buna karşın HDL kolesterol düzeyleri genellikle değişmez. NS'li olguların büyük bölümünde böbrek fonksiyonu başlangıçta normaldir; üre ve kreatinin genellikle normal sınırlardadır. Ancak hastalık ilerledikçe bu değerler yükselir ve KBH gelişebilir (5, 18, 29, 46). Çocukluk çağında NS olan olgularda kreatininin kullanılmasında dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta vardır. Ağır proteinüri varlığında tübüler kreatinin sekresyonu belirgin şekilde artar. Bu durum, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) gerçekte olduğundan daha yüksek hesaplanmasına yol açarak böbrek fonksiyonunun yanlış değerlendirilmesine neden olabilir (47, 48).

Spot idrarda protein/kreatinin oranının >2 mg/mg veya 24 saatlik idrarda protein kaybının >50 mg/kg/gün olması tanı için yeterlidir. İdrar dipstik testinde $\geq 3+$ proteinüri saptanır. İdrar mikroskopisinde mikroskopik hematüri bazı olgularda görülebilir. MDH'de %20–30 oranında, FSGS ve membranöz nefropatide ise daha yüksek oranlarda rastlanır (5, 18, 49).

Sekonder nedenler açısından; özellikle geç yaş başlangıcı, sistemik bulgular, aile öyküsü olan hastalarda ileri tetkikler gerekir. Bu testler arasında C3, C4, ANA, anti-dsDNA, hepatit ve HIV serolojileri yer alır (6).

2.6. Nefrotik Sendromda Biyopsi Endikasyonları

Nefrotik sendromlu çocukların yaklaşık %80'inden fazlası yüksek doz steroid tedavisine tam remisyon ile yanıt verir. Bu nedenle, özellikle 10 yaş

altındaki çocuklarda hastalığın başlangıcında, atipik bulgular yoksa, genellikle böbrek biyopsisi yapılmadan 4 ila 8 haftalık steroid tedavisine başlanması uygundur (1, 31).

Ancak bazı klinik ve laboratuvar bulguları, altta yatan patolojinin MDH dışı bir tablo olabileceğini düşündürür ve bu durumlarda biyopsi gerekliliği gündeme gelir. Böbrek biyopsi endikasyonları şu şekilde özetlenebilir (1, 18, 31, 43).

Steroid dirençli nefrotik sendrom (SRNS): Başlangıçta dört-altı haftalık standart steroid tedavisine rağmen tam remisyon sağlanamayan olgularda böbrek biyopsisi endikedir.

Atipik klinik bulguların varlığı: Makroskopik veya persistan mikroskopik hematüri, eritrosit silendirlerinin varlığı, şiddetli veya kalıcı hipertansiyon, hipovolemiyle açıklanamayan renal fonksiyon bozukluğu ve hipokomplementemi gibi serolojik anormallikler biyopsiyi gerektirir.

Atipik yaş grupları: Nefrotik sendromun 1 yaşından önce veya 12 yaşından sonra başlaması, daha nadir görülen histopatolojik tiplerin varlığına işaret edebilir ve biyopsi ile doğrulama yapılması gerekebilir.

Sistemik hastalık şüphesi: Sistemik lupus eritematozus (SLE), enfeksiyöz hastalıklar ya da malignite gibi ikincil nedenlerin varlığında biyopsi tanıya katkı sağlar.

Genetik olarak açıklanamayan konjenital nefrotik sendromlar: İlk 3 ayda başlayan vakalarda, genetik testlerin tamamlayıcı nitelikte kullanıldığı durumlarda biyopsi yapılabilir.

Kalsinörin inhibitörü (CNI) tedavisi öncesi ve uzun dönem kullanımı: Bu ilaçlar nefrotoksositeye (özellikle interstisyel fibrozis) yol açabileceğinden, tedavi öncesi ve uzun süreli kullanımda (örneğin ≥ 2 yıl) biyopsi ile yapısal değişikliklerin değerlendirilmesi önerilir.

2.7. Tedavi

Çocuklarda nefrotik sendrom tedavisinin temel amacı, remisyon sağlamak, nüksleri önlemek ve komplikasyonları en aza indirmektir. Tedavi yaklaşımı, hastanın steroid yanıtına ve nüks paternine göre belirlenir. KDIGO 2024 (Kidney

Disease Improving Global Outcomes) ve IPNA (International Pediatric Nephrology Association) kılavuzları, tedavi stratejilerini güncelleyerek daha bireyselleştirilmiş bir yaklaşımı önermektedir (1, 50, 51).

2.7.1. Akut Yönetim

İlk tanı sırasında detaylı anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Ödemin dağılımı ve şiddeti, hipovolemi bulguları, enfeksiyon varlığı, kan basıncı ölçümü, diürez ve kilo takibi açısından hastalar değerlendirilmelidir (1, 18, 50).

İdiyopatik nefrotik sendromda görülen komplikasyonlar, özellikle albümin düzeyinin 2–2,5 g/dL'nin altına düştüğü atak dönemlerinde (%1–4 oranında), yaşamı tehdit edici boyutlara ulaşabilir (50). Klinik olarak belirgin ödem ve kilo artışı olmasına rağmen, bu hastalarda sıklıkla idrarla protein atılımının ardından gelişen hipovolemi mevcuttur. Bu durum, diüretik kullanımı veya sepsisle kötüleşerek akut böbrek hasarı (ABH), tromboz ya da şok ile sonuçlanabilir (18, 52, 53).

Ödem kontrolü ve glukokortikoid kullanımına bağlı gelişebilecek hipertansiyonu önlemeye yönelik tuz alımı sınırlandırılmalıdır. Masif anazarka tarzı ödem veya semptomatik hiponatremi gibi durumlar dışında hipovolemiyi kötüleştirebileceği için sıvı kısıtlaması önerilmez (52). Diüretikler yalnızca ciddi ödemli durumlarda ve volüm durumu stabil hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır (18, 50).

Şok tablosu geliştiğinde, acil sıvı resüsitasyonu ve albümin infüzyonu önerilir. Albümin ayrıca şiddetli ödem veya ABH varlığında da uygulanabilir; ancak bu kullanım alanları için güçlü kanıtlar sınırlıdır (50, 53). 2022 yılında yayımlanan sistematik bir derlemede, furosemid ile albümin kombinasyonunun, tek başına furosemide göre idrar çıkışını artırdığı gösterilmiştir (53). Öte yandan albümin infüzyonu, pulmoner ödem gibi ciddi komplikasyonlara yol açabileceğinden dikkatli olunmalıdır (53, 54).

Nefrotik sendromlu çocuklarda (%2,8) tromboembolizm gelişme olasılığı yetişkinlere (%26,7) göre daha düşüktür. Ancak, infantlar ve 12 yaş üstü çocuklar çok daha fazla risk altındadır. Steroid dirençli vakalarda daha fazla görülmekle

birlikte çocuklarda insidans yaklaşık %3'tür. Tromboemboli geçiren vakaların %61'inde tromboembolizm olayları tanıdan sonra 3 ay içinde gelişmektedir (38). Kalıtsal trombofili, santral venöz kateter varlığı veya tromboz öyküsü dışında profilaktik antikoagulan tedavi rutin olarak önerilmez. Trombozun önlenmesi için mobilizasyonun sağlanması, hipovoleminin düzeltilmesi, santral venöz kateter kullanımından kaçınılması, sepsise erken müdahale önem taşımaktadır (18, 55).

2.7.2. Steroide Duyarlı ve Steroide Dirençli Nefrotik Sendrom Tedavisi

Steroid duyarlı nefrotik sendrom, çocukluk çağı nefrotik sendromlarının yaklaşık %80-90'ını oluşturur ve ilk basamak tedavi kortikosteroidlerdir. Güncel KDIGO 2024 kılavuzuna göre, prednizolon günlük 60 mg/m² veya 2 mg/kg dozunda (maksimum 60 mg/gün) sabah tek doz olarak 4 hafta uygulanmakta, ardından günde 40 mg/m² veya 1,5 mg/kg (maksimum 40 mg) dozunda 4 hafta daha devam edilmektedir (1, 56, 57). Ancak bu sürenin 6+6 haftaya kadar uzatılabileceği bazı merkezlerde önerilmektedir (58). Steroid tedavisi 8 hafta yerine 12 hafta veya daha uzun süre verildiğinde relaps riskinin belirgin olarak azaldığı görülmüştür. SDNS hastalarının yaklaşık %80'i yaşamları boyunca en az bir kez relaps geçirir. Relapsların yönetiminde prednizolon aynı başlangıç dozunda (60 mg/m²/gün veya 2 mg/kg) tam remisyona kadar sürdürülür, sonrasında 4 hafta boyunca günde 40 mg/m² dozda devam edilir (1, 58). Özellikle steroid bağımlı hastalarda uzun süreli steroid kullanımına bağlı hipertansiyon, katarakt, glaukoma, akne, obezite ve davranışsal değişiklikler gibi çeşitli komplikasyonlar gelişebilir (57). Günlük steroid uygulamaları, özellikle uzun süreli kullanımlarda büyüme geriliğine yol açabilirken, günde 40 mg/m² doz rejimleri ile çocukların büyüme eğrileri daha iyi korunabilmektedir. Ancak, sık relaps geçiren ve steroid bağımlı hastalarda remisyonun devamı için gerekli olan yüksek doz kortikosteroid kullanımı, büyüme üzerine olumsuz etkiler oluşturarak büyüme geriliğini daha belirgin hale getirebilir (57, 59)

Tablo 2.3. KDIGO Kılavuzuna Göre Kortikosteroid Dozları (1, 60)

Klinik Durum	Başlangıç Doz	İdame Dozu	Doz azaltma	Toplam Süre
İlk Atak	Oral prednizon/prednizolon: 60 mg/m ² /gün veya 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün), tek doz, 4–6 hafta	Günaşırı oral prednizon/prednizolon: 40 mg/m ² /gün veya 1,5 mg/kg/gün (maksimum 40 mg/gün), tek doz, 4–6 hafta	2–5 ay içinde kademeli azaltım	En az 12 hafta
Relaps	Oral prednizon/prednizolon: 60 mg/m ² /gün veya 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün), tam remisyon +3 gün	Günaşırı oral prednizon/prednizolon: 40 mg/m ² /gün veya 1,5 mg/kg/gün (maksimum 40 mg/gün), en az 4 hafta	Kademeli kesilir	Değişken
Sık Relaps / Steroid Bağımlı	Günlük prednizon, tam remisyon +3 gün	Günaşırı prednizon, en az 3 ay, remisyonu sürdürecektir en düşük dozda	3–6 ay sonra azaltım	Değişken

Sık relaps ya da steroid bağımlılığı durumunda, steroidin yan etkilerini azaltmak amacıyla ikinci basamak tedavi ajanları kullanılır. Bu ajanlar arasında levamizol, alkilleyici ajanlar (siklofosfamid), mikofenolat mofetil (MMF), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus) ve rituksimab yer alır (57, 61).

Alkilleyici Ajanlar

Sık relaps gösteren ve steroide bağımlı SSNS olgularında, alkilleyici ajanlar olan siklofosfamid veya klorambusil, kortikosteroid ihtiyacını azaltmak amacıyla tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (57, 60). Alkilleyici ajanlar DNA sentezini inhibe ederek glomerüler membran geçirgenliğinde rol oynayan immün hücrelerin apoptozuna yol açar (60, 62).

Siklofosfamid, hemorajik sistit, kemik iliği baskılanması, hiponatremi, gonadal toksisite ve uzun dönemde karsinojenite riski taşır (57, 63, 64). 2–3 mg/kg/gün siklofosfamidin 8–12 hafta boyunca uygulanması, standart tedavi şeması olarak önerilmektedir. Özellikle erkeklerde azospermi gibi kalıcı infertilite riski, bu ilacın kullanımını bir veya iki kürle sınırlamayı gerekli kılar (64, 65).

Klorambusil tedavisi, bazı hastalarda nöbet, enfeksiyon ve malignite gelişimi gibi ciddi advers etkilerle ilişkilendirilebilir (66). Tedavi sürecinde sık görülen hematolojik yan etkiler arasında lökopeni ve trombositopeni yer almakta

olup, bu durumlar genellikle doz azaltımı sonrası 1–3 hafta içinde gerilemektedir (57).

Uzun süreli klorambusil kullanımı, özellikle yüksek dozlara maruz kalan hastalarda kanser veya lösemi gelişme riskini artırabilir. Tıpkı siklofosfamidde olduğu gibi, gonadal toksisite riski özellikle erkek çocuklar açısından önemlidir. Azospermi, yüksek kümülatif dozlara maruziyet sonrası gelişebilir ve genellikle geri dönüşsüzdür. Bu riskin özellikle 10–20 mg/kg'ın üzerindeki toplam dozlarda belirginleştiği, buna karşın 8 mg/kg'dan düşük dozlarda azospermi bildirilmediği literatürde vurgulanmaktadır (57, 63).

Levamisol

Levamisol immunmodülatör etkileri olan 1980'den bu yana steroid duyarlı nefrotik sendrom tedavisinde kullanılmaya başlayan bir antihelmintik ajandır (67). Sık relaps gösteren hastalar, özellikle steroid bağımlı hastalara göre levamisol daha iyi yanıt vermektedir. Bu nedenle bazı rehberlerde levamisol, steroid azaltıcı bir ajan olarak önerilmektedir (67, 68). Önerilen doz, 12–24 ay boyunca günde 2–2,5 mg/kg olup, tedavi süresince periyodik lökosit sayımı takibi yapılması gereklidir (67, 69). Levamisol tedavisinde en sık karşılaşılan advers etki lökopeni olmakla birlikte influenza benzeri semptomlar, hepatotoksisite, konvülsiyonlar ve kutane erüpsiyonlar gibi yan etkiler nadir olarak rapor edilmiştir (69, 70).

Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporin, böbrek arterlerinde vazokonstriksiyon oluşturarak glomerüler geçirgenliği azaltır ve podosit iskeletini stabilize ederek protein kaybını sınırlar (60, 62, 71). Siklosporin, genellikle günde 4–5 mg/kg dozunda uygulanır ve tedavi süresi 12–24 ay arasında değişir (1, 69). Uyumsuzluk, yanıt yetersizliği veya nefrotoksisite şüphesi durumlarında 12 saatlik siklosporin düzeylerinin izlenmesi önerilir; hedef seviye 80–120 ng/mL'dir (69). Siklosporine bağlı başlıca advers etkiler arasında hiperkalemi, hipomagnezemi, hipertansiyon, nefrotoksisite, hiperkolesterolemi, karaciğer enzim yüksekliği ile birlikte diş eti hipertrofisi ve

hirsutizm gibi kozmetik yan etkiler yer almaktadır. Bu nedenle tedavi süresince serum kreatinin düzeyinin 2–3 ayda bir, lipid profilinin ise yılda bir değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedavi süresinin iki yılı aşması durumunda, nefrotoksisiteye yönelik histopatolojik inceleme amacıyla tekrar böbrek biyopsisi önerilmektedir (60, 69, 71). Siklosporin tedavisi gören çocuk hastalarda, ilacın süresine bağlı olarak tübülointerstisyel hasar gelişme riski artmaktadır. Yapılan çalışmalarda, bir yıl ve üzeri süreyle siklosporin kullanan olguların yaklaşık %30–40’ında böbrek biyopsilerinde tübülointerstisyel lezyonlara rastlanmıştır. Bu oran, tedavi süresinin dört yıl ve üzerine çıkması durumunda %80’e kadar yükselmektedir (57, 72).

Takrolimus, kalsinörin inhibitörleri sınıfında yer alan bir immünsüpresif ajandır. Belirgin proteinüride rol oynayan vasküler geçirgenlik faktörünü inhibe ederek etki ettiği düşünülmektedir (60, 73). Genellikle 0,05–0,1 mg/kg/gün ikiye bölünmüş dozda kullanılır. Doz ayarlamaları, hedef düzey 5–10 ng/mL olacak şekilde yapılır (1, 60). Başlıca advers etkileri arasında hiperglisemi, ishal ve nadiren nörotoksisite (ör. baş ağrısı, nöbet) yer alır (69). Siklosporin gibi hiperkalemi, hipomagnezemi, ciddi enfeksiyon ve neoplazm gibi yan etkileri de bulunmaktadır(60). Kozmetik yan etkilerinin minimal düzeyde olması nedeniyle, özellikle adölesan hastalarda tercih edilmektedir. Takrolimus tedavisi süresince serum kreatinin ve glukoz düzeylerinin 2–3 ayda bir izlenmesi önerilir (69, 74).

Her iki ajan da hipertansiyon gelişimine katkı sağlayabilir, bu da nefrotik sendromlu çocukların zaten sıkça karşılaştığı hipertansiyonu kötüleştirebilir. Bu durumda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) gibi ajanlar tercih edilebilir. Bu ilaçlar aynı zamanda antiproteinürik etki de gösterebilir; ancak bu etki çocuklar için henüz yeterli kanıtla desteklenmemiştir (60, 73). Nefrotoksisite riski nedeniyle, kalsinörin inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı tartışmalıdır ve tedavi genellikle 2 yıl ile sınırlandırılmaktadır (1, 60).

Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil (MMF), NS tedavisinde steroidle yanıtı olmayan olgularda steroid ihtiyacını azaltmak amacıyla kullanılan alternatif immünsüpresif ajanlardan biridir. Pürin sentezinde yer alan inozin monofosfat dehidrojenaz enzimini inhibe eden bu ilaç, özellikle mezangial hücre proliferasyonunu baskılayarak glomerüler düzeyde etkili olur (57, 60, 73). Ciddi enfeksiyon, malignite ve embriyo-fetal toksisite risklerini içermektedir (60). Ek olarak, lökopeni, gastrointestinal gibi yan etkiler de bildirilmiştir (75). Özellikle diğer tedavilere bağlı renal toksisite gelişen hastalarda veya böbrek fonksiyonları progresif olarak bozulan olgularda tercih edilen bir seçenektir (60, 73).

Rituksimab

Rituksimab, B lenfositlerinin yüzeyinde yer alan CD20 antijenine karşı geliştirilen kimerik bir monoklonal antikordur (60, 73). Steroid ve steroid azaltıcı ajanların en uygun kombinasyonlarına rağmen sık relapsların devam etmesi ya da uygulanan tedavilere bağlı ciddi advers etkilerin gelişmesi durumunda kullanılır (57). Rituksimab genellikle 375 mg/m² dozunda tek doz intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. İlacın en önemli yan etkileri arasında infüzyona bağlı reaksiyonlar yer alır. Bu reaksiyonlar ateş, döküntü gibi hafif semptomlardan, hipotansiyon ve bronkospazm gibi ciddi tablolara kadar değişiklik gösterebilir. Rituksimab tedavisine özgü bir diğer ciddi komplikasyon ise rituksimab ilişkili akciğer hasarı (RALI) olarak tanımlanan pulmoner toksisitedir. RALI genellikle geçici ve geri dönüşümlü olmakla birlikte, nadiren interstisyel pnömoni ve pulmoner fibrozis gibi hayati tehlike yaratabilecek durumlara yol açabilir. Bu toksisite, ilacın başlangıcından itibaren genellikle 1 ila 3 ay içinde ortaya çıkar. Bu nedenle rituksimab tedavisine başlamadan önce ve tedavi sürecinde belirli aralıklarla akciğer grafisi çekilmesi, karşılaştırmalı değerlendirme ve RALI'nın erken tanısı açısından önerilmektedir (60, 73).

Tablo 2.4. Tedavi Ajanları, Doz, Tedavi Süresi ve Yan Etkileri

Tedavi Ajanı	Doz ve Süre	Başlıca Yan Etkiler
Prednizolon	İlk atakta: 60 mg/m ² /gün x 4–6 hafta → ardından günde 40 mg/m ² x 4–6 hafta → kademeli azaltım	Obezite, hipertansiyon, büyüme geriliği, davranış değişiklikleri
Siklofosamid	2–3 mg/kg/gün, 8–12 hafta	Hemorajik sistit, infertilite, lökopeni, malignite
Klorambusil	0.1–0.2 mg/kg/gün, 8–12 hafta	Konvulziyon, lökopeni, gonadal toksisite, malignite
Levamisol	2–2.5 mg/kg günde, 12–24 ay	Lökopeni, grip benzeri semptomlar, hepatotoksisite (nadiren)
Mikofenolat mofetil	1200 mg/m ² /gün (yaklaşık 30 mg/kg), 2 doz halinde	Lökopeni, ishal, karın ağrısı, enfeksiyon, embriyo-fetal toksisite
Siklosporin	4–5 mg/kg/gün, 12–24 ay	Nefrotoksikite, hipertansiyon, hirsutizm, dış eti hipertrofisi
Takrolimus	0.1–0.2 mg/kg/gün, 12–24 ay	Hiperglisemi, ishal, nörotoksikite
Rituksimab	375 mg/m ² , tek doz IV	İnfüzyon reaksiyonu, RALI, enfeksiyon, akciğer fibrozisi

2.8. Komplikasyonlar

2.8.1. Tromboembolizm

Nefrotik sendrom (NS), hem arteriyel hem de venöz tromboemboli (TE) açısından iyi bilinen bir risk faktörüdür. Şiddetli proteinüri varlığında venöz TE riski 3,4 kat artmaktadır (76, 77). SRNS olgularında, SSNS hastalarına göre tromboemboli riski daha yüksektir (76, 78).

Bu durumun patofizyolojisi, glomerüler düzeyde antitrombin III gibi doğal antikoagülanların kaybı, karaciğerde prokoagülan sentezinin artışı, platelet aktivasyonunun artması, fibrinolitik aktivitenin azalması ve böbrek vasküler yatağında lokal koagülasyon aktivasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca, yüksek proteinüri düzeyleri ve düşük serum albümin düzeylerinin birlikte olması riski daha da artırır. Özellikle MDH, FSGS ve MN gibi glomerülonefrit türleri, daha yüksek tromboz riski ile ilişkilendirilmiştir (29, 79).

Tedavide aspirin, düşük molekül ağırlıklı heparin, warfarin ve doğrudan etkili oral antikoagülanlar kullanılabilir. Ancak bu ilaçların bazıları, FDA tarafından profilaktik amaçlı kullanım için onaylanmamıştır (29, 80).

2.8.2. Akut Böbrek Hasarı

Nefrotik sendromlu hastalarda şiddetli proteinüri ve hipoalbuminemiye bağlı olarak akut böbrek hasarı gelişebilir (29). Özellikle hipovolemik tablolar eşlik ediyorsa akut böbrek hasarı gelişme riski artar. Bu durum genellikle öncesinde geçirilen enfeksiyonlar, aşırı diürez ya da hipotansiyonla seyreden sepsis gibi olayların ardından ortaya çıkar. Glomerüler perfüzyonun azalmasına bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızı düşer. Ancak çoğu olguda, remisyon sağlanması ve yeterli sıvı desteği verilmesi ile böbrek fonksiyonları tamamen normale dönebilir (62).

2.8.3. Enfeksiyonlar

Nefrotik sendromlu çocuklarda enfeksiyon riski artmıştır. Özellikle solunum yolu enfeksiyonları, spontan bakteriyel peritonit, üriner sistem enfeksiyonları ve kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyonlar (örneğin *Streptococcus pneumoniae*) daha sık görülür. Bu durum; hipogamaglobulinemi, vitamin D kaybı, immünsüpresif tedavi ve lenfosit disfonksiyonu gibi etmenlere bağlanmaktadır. Ayrıca D vitamini eksikliği hücrel immüniteyi baskılayarak enfeksiyon riskini artırır (29, 81). Sitotoksik ajan kullanımında yalnızca prednizolon ile tedaviye göre daha sık enfeksiyon görülür (63, 77).

Güncel önerilere göre, 2 yaş üzerindeki nefrotik sendromlu çocuklara 23-valanlı polisakkarit pnömokok aşısı yapılması gerekmektedir. Bu aşılama, 13-valanlı konjuge pnömokok aşısının son dozundan en az 8 hafta sonra uygulanmalı ve hastalığı devam eden bireylerde 5 yıl sonra bir rapel doz önerilmelidir. İmmünsüpresif tedavi altında olan çocuklar, enfeksiyonlara karşı daha uzun süreli risk altında olduklarından, bu bireylerin ateşli hastalıklarında yakın takip şarttır (62, 82).

2.8.4. Diğer Komplikasyonlar

Nefrotik sendromlu bazı hastalarda eritropoetin üretiminin azalması sonucu anemi gelişebilir.

Proteinüriye bağlı olarak proksimal tübüllerde protein birikimi sonucu glukozüri, fosfatüri, bikarbonatüri gibi bulgular ortaya çıkabilir. Bu durum, Fanconi sendromuna benzer bir klinik tabloya neden olabilir (29).

Albümin ve immünglobulinlere ek olarak, nefrotik sendromda D vitamini bağlayıcı protein ve tiroid bağlayıcı globulin gibi önemli taşıyıcı proteinler de idrarla kaybedilir. Bunun sonucunda D vitamini eksikliği ve metabolik kemik hastalıkları gelişebilir. Hipotiroidi, daha çok ağır ve kronik proteinüriyle seyreden konjenital nefrotik sendrom hastalarında izlenmekle birlikte, sık relaps gösteren veya steroide dirençli çocuklarda da dikkatle değerlendirilmelidir (62).

2.9. Nefrotik Sendrom ve Genetik

SRNS hastalarının böbrek biyopsisinde çoğunlukla karşılaşılan patolojik tanı FSGS'dir (54, 83, 84). FSGS, uzun yıllar boyunca esasen immünolojik bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Bu görüş, birçok hastada immünsüpresif tedaviye verilen olumlu yanıtlar ve böbrek nakli sonrası tekrarlayan FSGS olgularında immün sistem tarafından üretildiği düşünülen humoral faktörlerin rol oynayabileceğini gösteren bulgularla desteklenmiştir (9, 10).

Ancak günümüzde, SRNS olgularının önemli bir bölümünün kalıtsal bir kökene sahip olduğu bilinmektedir. Bu kalıtsal nedenler genellikle nefrin veya podosin gibi podosit yapı proteinlerini etkileyen genetik mutasyonlarla ilişkilidir (8, 10).

Son yıllarda dünya genelinde giderek artan sayıda monogenik SRNS olgusu bildirilmektedir. Günümüzde SRNS/FSGS'ye yol açan 60'tan fazla monogenik neden tanımlanmış olup, yeni nedensel genler keşfedilmeye devam etmektedir. Bu nedensel genlerin tanımlanması, SRNS'nin patogenezinine ilişkin temel mekanizmaların aydınlatılmasına katkı sağlamıştır (83). Literatürde yer alan farklı

çalışmalarda SRNS'li çocukların yaklaşık %30'unda genetik bir neden saptandığı görölmüştür (10, 83).

Primer SRNS ile başvuran tüm çocukların, özellikle erken başlangıçlı hastalık vakaları, pozitif aile öyküsü veya akrabalık öyküsü olanların, biyopsi sonucu FSGS olarak sonuçlananların, sendromik bulgusu olan hastaların monogenik nedensel mutasyonlar açısından taranması önerilmektedir (8, 84, 85).

Nefrotik sendromun genetik nedenlerini aydınlatmada yüksek verimli dizileme teknolojilerinin gelişimi, tanısal süreci önemli ölçüde kolaylaştırmıştır. Günümüzde klasik Sanger dizileme yerine, genellikle 30'dan fazla geni eř zamanlı olarak tarayabilen hedeflenmiş gen panelleri tercih edilmektedir. Bu yaklaşım hem zaman hem de maliyet açısından daha verimlidir. Giderek artan sayıda genin tanımlanmasıyla birlikte, tüm ekzom dizilemesi (WES) yöntemi yaygınlaşmış ve özellikle yeni gen keşiflerinde etkili olmuştur. WES, protein kodlayan yaklaşık 330.000 ekzonu kapsayarak, bilinen hastalık genlerinin yanı sıra henüz tanımlanmamış genetik nedenlerin de ortaya çıkarılmasını mümkün kılmaktadır. Buna karşın, tüm genom dizilemesi (WGS) kodlamayan bölgeleri de içermesiyle en kapsamlı yöntem olsa da, henüz klinik kullanımda WES'e belirgin bir üstünlük sağlayamamıştır. WGS'nin etkisinin, gelecekte algoritmaların gelişmesiyle birlikte artabileceği düşünölmektedir. Öte yandan, modern dizileme teknikleriyle saptanan varyantların doğrulanmasında Sanger dizileme hâlâ altın standart olarak kullanılmaktadır. Bu teknolojik gelişmeler, nefrotik sendromun tanısal yaklaşımında moleküler düzeyde hassasiyetin artmasına olanak tanımıştır (84, 85).

Monogenik nefrotik sendromlar çoğunlukla glomerüler filtrasyon bariyerinin yapısal bileşenlerini etkileyen genetik mutasyonlardan kaynaklanır. Bu mutasyonların çoğu, podositlerin işlevsel bütönlüğünü bozan proteinleri kodlayan genlerde yer alır. Bazı genetik formlar yalnızca böbrek tutulumu ile sınırlı kalabilirken, bazıları sendromik bulgularla birlikte izlenebilir (86).

En sık etkilenen genler arasında NPHS1 (nefrin), NPHS2 (podosin), WT1, LAMB2, PLCE1, INF2, ADCK4, COQ2, COQ6 ve SCARB2 yer alır. Bu genler slit diyafram yapısı, glomerüler bazal membran, aktin iskeleti ve mitokondriyal enerji metabolizmasında işlev gören proteinleri kodlar. Mutasyonlar konjenital

nefrotik sendromdan FSGS gibi histolojik formlara kadar geniş bir klinik spektrumda hastalığa neden olur (11, 12).

NPHS1 geni tarafından kodlanan nefrin proteini, podositlerin ayak çıkıntıları arasında yer alan slit diyaframın en önemli yapıtaşlarından biridir. Bu proteinin immünglobulin süper ailesine ait transmembran bir molekül olarak podosit-podosit sinyalleşmesinde ve filtrasyon bariyerinin bütünlüğünde kritik rol oynadığı bilinmektedir. NPHS1 mutasyonları genellikle konjenital nefrotik sendromun klasik formu olan Fin tipiyle ilişkilidir. Bu hastalarda doğumdan itibaren şiddetli proteinüri, hipoalbüminemi, hipogamaglobulinemi ve büyüme geriliği gözlenir. Nadir bazı NPHS1 mutasyonlarında klinik fenotipin daha hafif seyredebildiği ve bazı ilaçlara (örneğin ACE inhibitörleri) kısmi yanıt verilebildiği gösterilmiştir (87, 88).

NPHS2 geni ise podosin adlı proteini kodlar ve bu protein, slit diyaframın lipid raftlarında lokalize olup nefrin ve CD2AP ile etkileşerek filtrasyon bariyerinin stabilitesini sağlar. Podosin mutasyonları, özellikle çocukluk çağında başlayan SRNS ve FSGS ile yakından ilişkilidir. En sık bildirilen mutasyonlardan biri olan R138Q, podosinin endoplazmik retikulumda tutulmasına ve nefrinle etkileşememesine neden olur. Bunun sonucunda proteinüri erken yaşta başlar ve çoğu olguda immünsüpresif tedavilere yanıt alınamaz. Ayrıca, R229Q gibi bazı varyantların geç başlangıçlı hastalıklarla ve mikroalbüminüri ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (89-91).

WT1 geni, böbrek ve gonad gelişimi için kritik olan bir transkripsiyon faktörünü kodlar. Bu genin mutasyonları, Denys-Drash sendromu (DDS) ve Frasier sendromu (FS) gibi sendromik nefrotik sendromlarla ilişkilidir. DDS genellikle erken çocukluk döneminde başlayan nefrotik sendrom, gonadal disgenezi ve Wilms tümörü triadı ile karakterizedir. FS ise tipik olarak ilerleyici FSGS, 46,XY gonadal disgenezi ve primer amenore ile seyreder. Her iki sendromda da mutasyonlar sıklıkla zinc-finger bölgelerinde (özellikle ekzon 9) meydana gelir ve DNA'ya bağlanma kapasitesini bozarak WT1'in hedef genler üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırır (92, 93).

LAMB2 geni tarafından kodlanan laminin β 2 proteini, glomerüler bazal membranda yer alan laminin-521 kompleksinin yapısal bir bileşenidir. Mutasyon

sonucu laminin $\beta 2$ üretilemez ve glomerüler membran bütünlüğü bozulur. LAMB2 mutasyonları Pierson sendromu ile ilişkilidir ve bu sendrom ağır konjenital nefrotik sendrom, mikrokornea ve hipotoni gibi sistemik bulgularla karakterizedir (94, 95).

PLCE1 geni, hücre içi sinyal iletiminde görevli fosfolipaz C epsilon 1 enzimini kodlar. Bu genin mutasyonları, nadir olarak görülen konjenital ya da infantil başlangıçlı nefrotik sendromlarda sorumlu olabilir. Bazı olgularda hastalık MDH paterninde başlayıp zamanla FSGS'ye dönüşebilir. İlginç olarak, PLCE1 mutasyonuna bağlı bazı hastaların steroid tedavisine yanıt verdiği bildirilmiştir, bu da ayırt edici bir özellik olarak değerlidir (96).

Mitokondriyal fonksiyonla ilişkili olan COQ2, COQ6 ve ADCK4 genleri, koenzim Q10 (CoQ10) biyosentez yolundaki enzimleri kodlar. Bu genlerdeki mutasyonlar mitokondriyal nefropatilerle birlikte steroid dirençli nefrotik sendroma yol açabilir. Bu hastalarda genellikle nöromusküler bulgular, serebellar ataksi veya epilepsi gibi ekstrarenal semptomlar da görülür. Bu grupta CoQ10 takviyesi ile hastalığın ilerlemesinin yavaşlayabileceği gösterilmiştir (97-99).

INF2 geni, aktin sitoskeletonunun düzenlenmesinde görevli bir formun proteinini kodlar. Sitoplazmik aktin filamentlerinin düzenlenememesi nedeniyle podosit morfolojisi ve stabilitesi bozulur. Dominant geçişli INF2 mutasyonları, erişkin başlangıçlı FSGS ve Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığı ile birlikte görülebilir (100, 101).

Son olarak, SCARB2 geni tarafından kodlanan LIMP-2 proteini lizozomal enzim taşınımında görev alır. Bu genin mutasyonları, hem FSGS hem de miyoklonik epilepsi ile karakterize Action Myoclonus-Renal Failure Sendromu'na neden olabilir (102-104).

Genetik bilgi, nefrotik sendromun tanı, prognoz ve tedavi planlamasında giderek daha kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle steroid dirençli vakalarda yapılan erken genetik analizler, gereksiz immünsüpresif tedavilerin önüne geçerek hasta yönetimini rasyonelleştirebilir. Genetik nedenlerin saptanması, hem prognozun belirlenmesinde hem de böbrek biyopsisi ve transplantasyon kararlarında yol göstericidir. Bu nedenle, genetik danışmanlık ve multidisipliner ekiplerle birlikte çalışmak, klinik pratiğe entegre edilmesi gereken önemli bir yaklaşımdır (11, 12).

Tablo 2.5. NS Patogenezinde Yer Alan Genler, Kodladıkları Proteinler, Geçiş Özellikleri ve Fenotipik Yansıması (17)

Gen	Protein	Kalıtım Şekli	Fenotip
NPHS1	Nefrin	OR	Konjenital NS, SRNS
NPHS2	Podosin	OR	Konjenital NS, SRNS
PLCE1	Fosfatidilinozitol 5-fosfataz	OR	DMS, SRNS
TRPC6	Kısa transient reseptör potansiyel kanalı 6	OD	SRNS
CD2AP	CD2 ilişkili protein	OD/OR	SRNS
ACTN4	Alfa-aktinin-4	OD	Geç başlangıçlı SRNS
INF2	Formin-2	OD	SRNS, Charcot-Marie-Tooth + glomerülopati
MYH9	Myosin-9	OD	Makrotrombositopeni + sensörinöral sağırılık
MYO1E	Konvansiyonel olmayan myosin-1e	OR	SRNS
ARHGDI1	Rho GDP-dissosiasyon inhibitörü 1	OR	SRNS, epilepsi, kortikal körlük
WT1	Wilms tümör proteini	OD/OR	SRNS, Denys-Drash, Frasier sendromu
LMX1B	LIM homeobox transkripsiyon faktörü 1β	OD	Nail-Patella sendromu, GBM düzensizliği
SMARCA1	Kromatin düzenleyici protein (SWI/SNF)	OR	Schimke immüno-osseöz displazi
LAMB2	Laminin alt birimi β2	OR	Pierson sendromu
COQ2	4-hidroksibenzoat poliprenil transferaz	OR	Erken başlangıçlı SRNS, CoQ10 eksikliği
COQ6	Koenzim Q10 monooksijenaz	OR	NS + sensörinöral sağırılık
PDSS2	Dekaprenil difosfat sentaz alt birimi 2	OR	Leigh sendromu / CoQ10 eksikliği
MT-TL1	Mitokondriyal tRNA-Leu	Mitokondrial	FSGS / MELAS
SCARB2	Lizozomal membran proteini 2 (LIMP II)	OR	Action Myoclonus-Renal Failure Sendromu
APOL1	Apoprotein L1	Risk aleli	Afrika kökenli popülasyonda sporadik FSGS
PITPNB	Fosfatidilinositol transfer proteini β	OR	SRNS

OR: Otozomal Resesif, OD:Otozomal Dominant, NS: Nefrotik Sendrom, SRNS: Steroid Dirençli Nefrotik Sendrom, DMS: Diffüz Mezengial Skleroz, FSGS: Fokal Segmental Skleroz, MELAS: Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji kliniğinde nefrotik sendrom tanısı ile izlenen ve nefrotik sendrom patogeneziye yönelik genetik analiz yapılan hastaların kayıtları geriye dönük tarandı. Nefrotik sendrom tanılı <18 yaş, düzenli izlemi olan ve kayıtlarına ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Medikal kayıtlarına ulaşılamayan, takiplerine düzenli devam etmeyen, konjenital (<3 ay) ve infantil (3 ay - 1 yaş) nefrotik sendrom tanılı hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Bu tez çalışmasına, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.10.2023 tarihli ve KAEK-818 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra başlandı.

Hasta dosyaları taranarak; cinsiyet, yaş, tanı yaşı, komorbid hastalık varlığı, akrabalık ve kardeşte hastalık öyküsü, başvuru yakınması, klinik ve laboratuvar bulguları, hastalara uygulanan tedaviler, böbrek biyopsi, genetik analiz sonuçları, renal replasman tedavi ihtiyacı, son kontroldeki laboratuvar bulguları kaydedildi. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar tetkiklerinden kreatinin, BUN, sistatin C, albümin, tam idrar tetkiki, spot idrar protein/kreatinin, 24 saatlik idrarda protein atılımı, trigliserit, total kolesterol değerleri kaydedildi.

Nefrotik sendrom tanısı nefrotik düzeyde proteinüri (>40 mg/m²/saat veya >1000 mg/m²/gün veya >50 mg/kg/gün ya da spot idrar örneğinde protein/kreatinin >2 mg/mg (200 mg/mmol) ya da idrar dipstik testinde $\geq 3+$ proteinüri), hipoalbuminemi (<3 g/dl), ödem ve hiperlipidemi (total kolesterol >200 mg/dl veya trigliserit >150 mg/dl) bulgularının varlığı olarak tanımlandı. İdrar analizinde proteinüri taraması, serum albümin ve kreatinin düzeyleri çalışıldı. Serum örnekleri, Nüve NF 1200R soğutmalı santrifüj cihazında 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek elde edildi. Analizler Roche Cobas 8000 modüler otoanalizör sistemi kullanılarak yapıldı. Serum ve idrar kreatinin tayini Roche kitleri ile Jaffé kinetik kolorimetrik yöntem (kompanse Jaffé), serum albümin tayini Roche kitleri ile immünotürbidimetrik yöntem (Immunoturbidimetric assay), idrar

total protein tayini Roche Cobas sistemi için geliştirilmiş kitler kullanılarak türbidimetrik yöntem (precipitation-turbidimetric) ile çalışılmıştır. İdrar protein/kreatinin oranı, cihazın verdiği sonuçlardan hesaplama yoluyla elde edilmiştir.

Tüm hastaların GFR'leri Schwartz yöntemi kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{GFR} = [\text{boy (cm)} \times 0.55 / \text{serum kreatinin (mg/dl)}]$$

Hematüri varlığı idrar mikroskobisinde 40'luk büyütmede >5 eritrosit görülmesi veya otomatik analizörde >10/hpf eritrosit görülmesi olarak tanımlandı.

Hipertansiyon (HT) sistolik veya diyastolik kan basıncının, yaş, cins ve boya göre ≥ 95 . persentil olması olarak tanımlandı.

Böbrek biyopsi endikasyonları: Nefrotik sendrom tanısı yaşının >10 yaş olması, indüksiyon steroid tedavisine 4 haftada yanıt alınmaması, başvuru sırasında proteinüriye eşlik eden hematüri, hipertansiyon ve kreatinin yüksekliği bulgularının olması ve tanı anında yapılan değerlendirmede sistemik hastalıktan şüphelendiren bulguların olması veya hipokomplementemi varlığının gösterilmesi olarak belirlendi. Alınan materyaller histopatolojik ve immüno Floresan incelemelerle değerlendirildi, az sayıda hastada elektron mikroskopik inceleme yapıldı. Biyopside FSGS; fokal ve segmental glomerüler skleroz alanları, hiyalinoz, yapışma odakları ve podosit değişikliklerinin gösterilmesi; immüno Floresan incelemede segmental IgM ve/veya C3 tutulumu izlenmesi; elektron mikroskobisinde ise podosit ayak çıkıntılarında yaygın effasman saptanması ile tanımlandı (105, 106).

Genetik inceleme kapsamında yeni nesil dizileme (NGS) analizi uygulandı. Analizler, nefrotik sendrom ile ilişkili genleri içeren hedef gen paneli kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen dizileme verileri biyoinformatik analiz süreçlerinden geçirilerek değerlendirildi. Saptanan genetik varyantlar ClinVar ve Franklin veri tabanları kullanılarak incelendi ve klinik anlamlılıkları American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) kriterlerine göre sınıflandırıldı.

3.1. Tedavi Protokolleri

Nefrotik sendrom tanısı alan hastalara, 60 mg/m²/gün veya 2 mg/kg/gün prednizolon tedavisi 4 hafta süre ile uygulandı. Tanı anında klinik aşikar ödemi olan hastalarda albümin infüzyonu, furosemid tedavisi gibi semptomatik tedaviler başlandı. Steroid tedavisini 4 haftaya tamamlayan hastalarda yanıt değerlendirilmesi yapıldı. İdrar analizinde protein düzeyinin negatif/eser olması veya kantitatif proteinüri ölçüm yöntemleri ile < 0,2 mg/mg veya <4 mg/m²/saat olması tam remisyon olarak kabul edildi ve bu hastalar SSNS olarak tanımlandı. Tam remisyon gösteren hastalarda prednizolon tedavisi, 2 mg/kg/günaşırı ile azaltılmaya başlanılarak toplam 16 haftada azaltılarak sonlandırıldı.

İdrar protein/kreatinin oranının <200 mg/g veya dipstik $\geq 1+$ ancak plazma albümin düzeyinin >2,5 g/dL olması kısmi remisyon olarak tanımlandı. 4 haftalık günlük steroid tedavisi ile proteinüri miktarında düzelme gözlenmeyen hastalar ise steroid tedavisine yanıtızsız olarak kabul edildi. Sekonder SRNS, başlangıçta SSNS olarak tanı alan, ancak sonraki bir relaps sırasında günlük standart doz prednizolon ile 4 haftalık tedaviye rağmen remisyon sağlanamayan olgular olarak tanımlandı.

Relaps, daha önce remisyona girmiş hastalarda ardışık üç gün boyunca idrar dipstik testinde proteinürinin $\geq +3$ saptanması iken 6 ayda ≥ 2 relaps veya takip eden 12 ayda ≥ 3 relaps gösteren hastalar sık relaps gösteren nefrotik sendrom (FRNS) olarak sınıflandırıldı (1).

Steroid dirençli hastalarda ikinci basamak tedavi seçeneği olarak siklosporin, takrolimus, MMF, rituksimab ve plazmaferez uygulanır iken sık relaps veya steroid bağımlı hastalara siklofosfamid, levamizol, MMF, siklosporin, takrolimus ve rituksimab gibi tedaviler uygulandı. Tüm tedavi değişimlerinde tedavi başlamadan önceki klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Kalsinörin inhibitörü ile 6 ayda kısmi veya 12 ayda tam remisyon gelişen hastalar kalsinörin yanıtı, kalsinörin inhibitörü ile en az 6 ay tedaviye rağmen kısmi remisyon gelişmeyen hastalar CNI'ya dirençli olarak tanımlandı. İki farklı mekanizmaya sahip glukokortikoid tasarruflu ajanla (ör. CNI + MMF/rituksimab) 12 ay tedaviye rağmen tam remisyon sağlanamaması durumunda bu hastalar çoklu ilaca dirençli NS olarak değerlendirildi.

Steroid tedavisine dirençli hastalarda proteinüriyi azaltmak ve varsa kan basıncı yüksekliğini kontrol altına almak için tedaviye anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü / anjiyotensin II reseptör blokeri eklendi.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistik için 'SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 21.0' kullanıldı. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma, ortanca gibi tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamasının farkı 'Student t testi', parametrik test varsayımlarının sağlanamadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri, iki grup için 'Mann-Whitney U' ve ikiden fazla grup için 'Kruskall Wallis'testleri kullanıldı. Kategorik veriler ise 'ki-kare anlamlılık testi' ya da Fisher's Exact test' ile incelendi. Sonuçlar %95 anlamlılık düzeyi ya da 0,05 hata payı kullanılarak değerlendirildi. Sağkalım analizi, sonlanım noktası olarak renal replasman tedavisi (RRT) gereksinimi kabul edilerek Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı, gruplar arasındaki farklılık log-rank testi ile değerlendirildi. RRT gereksinimine yol açan risk faktörleri tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Kliniğinde nefrotik sendrom tanısı ile izlenen ve genetik çalışma yapılan pediatrik yaş grubundaki 67 hasta dahil edildi.

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 67 hastanın 39'u (%58,2) erkek, 28'i (%41,8) kızdı. Hastaların çalışma sırasında kaydedilen ortalama yaşı $14,26 \pm 5,54$ yıl, ortanca tanı yaşı 6,73 (25-75p: 3,44-12,42) yılı. Tanı sırasındaki boy ortalaması $122,46 \pm 29,83$ cm iken, tanı sırasındaki ortanca kilo 24 (25-75p: 16,00-43,25) kg'dı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Özellikleri (n=67)

Özellik	Değer
Toplam hasta sayısı	67
Cinsiyet (n, %)	
Erkek	39 (58,2)
Kız	28 (41,8)
Ortalama yaş (yıl)	$14,26 \pm 5,54$
Ortanca tanı yaşı (25-75p) (yıl)	6,73 (3,44-12,42)

Hastaların 15'inin (%22,4) anne ile babası arasında akrabalık bulunmaktaydı. Ailesinde nefrotik sendrom tanılı birey olan hasta sayısı 7 (%10,4) iken, bunların 5'inin (%7,5) kardeşi nefrotik sendrom tanısı ile izlenmekteydi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların Soygeçmiş Özellikleri

Özellik	n (%)
Anne-baba akrabalığı olan hasta sayısı (n, %)	15 (22,4)
Ailede nefrotik sendrom öyküsü olan hasta sayısı (n, %)	7 (10,4)
Kardeşinde nefrotik sendrom olan hasta sayısı (n, %)	5 (7,5)

Eşlik eden komorbid hastalığı olan hasta oranı sırasıyla FMF %7,5 (n=5), hipotiroidi %6 (n=4), talasemi minör %3 (n=2) idi. Hastalarda daha nadir görülen diğer hastalıklar ise epilepsi, neonatal hepatit, işitme kaybı, puberte prekoks, mental retardasyon, Nail-Patella sendromu, kronik pankreatit, opsoklonus myoklonus ensefalit, pseudotümör serebri, tip 1 diyabetes mellitus, yarı damak dudak ve kriptorşidizmdi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların Eşlik Eden Hastalıkları

Eşlik Eden Hastalık	n	%
Epilepsi, neonatal hepatit	1	1,5
FMF	5	7,5
Hipotiroidi	4	6
İşitme kaybı	1	1,5
MR, puberte prekoks	1	1,5
Nail Patella sendromu	1	1,5
Opsoklonus myoklonus ensefalit, kronik pankreatit	1	1,5
Pseudotümör serebri	1	1,5
Tip 1 diyabetes mellitus	1	1,5
Talasemi minör	2	3
Yarı damak dudak dismorfizm, kriptorşidizm	1	1,5
Hiçbir eşlik eden hastalığı olmayan	48	72
Toplam	67	100

4.2. Tanı Anında Saptanan Özellikler

Nefrotik sendrom tanısı ile başvuran hastaların sadece %67,2'sinde (n=45) aşikar ödem mevcuttu. Eşlik eden hipertansiyon ise 11'inde (%16,4) saptandı.

4.3. Laboratuvar Bulguları

Hastaların ilk başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde ortalanca serum kreatinin değeri 0,34 (25-75p: 0,22-0,49) mg/dL, ortalanca BUN değeri 11 (25-75p: 9-15) mg/dL, ortalanca sistatin C değeri 0,95 (25-75p: 0,76-1,26) (mg/L) idi. Ortalama glomerüler filtrasyon hızı (GFR) $155,86 \pm 78,23$ ml/dak/1.73m² olarak hesaplanmış olup %16,7'sinde (n=8) GFR <90 ml/dak/1.73m² olduğu görüldü. Ortalama albümin $2,37 \pm 0,81$ g/dL olup tanı anında hastaların %79,2'sinde (n=38) hipoalbüminemi saptandı. Ortanca trigliserit değeri 214 (25-75p: 162,63-323) mg/dL, ortalama total kolesterol değeri $376,68 \pm 186,79$ mg/dL idi. Hastaların %82,2'sinde (n=37) hipertrigliseridemi, %86,6'sında (n=39) hiperkolesterolemi saptandı.

Tanı anında hastaların ortalanca spot idrar protein/kreatinin oranı 5,22 (25p-75p: 2,05-8,09) mg/mg idi. Başvuru anında verisine ulaşılan hastaların tamamının spot idrar protein/kreatinin oranı >0,2 mg/mg iken bunların %76,1'inde (n=35) ise >2 mg/mg olarak görüldü. Hastaların tanıdan sonra alınan 24 saatlik idrarda ortalanca günlük protein atılımı 2871 (IQR: 1111-5259,5) mg/gün, $101,7$ (25p-75p: 47,4-263,63) mg/m²/saatti. Hastaların %81,6'sında (n=31) günlük protein atılımı 1000 mg/gün'ün üzerindeydi. Hastaların %25'inde (n=12) tanı anında mikroskobik hematüri mevcuttu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların Tanı Anındaki Böbrek Fonksiyon Testleri, Albümin, Protein Atılımı ve Lipid Ölçümlerine İlişkin Değerleri (n=48)

Değişken	Değer
BUN (mg/dL), ortalanca (25-75p)	11 (9–15)
Kreatinin (mg/dL), ortalanca (25-75p)	0,34 (0,22–0,49)
Sistatin C (mg/L), ortalanca (25-75p)	0,95 (0,76–1,26)
eGFR (ml/dak/1,73m ²), ortalama ± SDS	155,86 ± 78,23
GFR temelli evreleme (n, %)	
>120	34 (70,8)
90–120	6 (12,5)
60–89	3 (6,3)
30–59	4 (8,3)
<30	1 (2,1)
Albümin (g/dL), ortalama ± SDS	2,37 ± 0,81
Albümin (g/dL) (n, %)	
<3	38 (79,2)
≥3	10 (20,8)
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg), ortalanca (25-75p)	5,22 (2,05–8,09)
İdrar dipstik protein (n, %)	
1+	0
2+	8 (16,7)
3+	20 (41,7)
4+	20 (41,7)
Günlük protein atılımı (mg/gün), ortalanca (25-75p)	2871 (1111,00–5259,50)
Günlük protein atılımı (mg/m ² /saat), ortalanca (25-75p)	101,7 (47,40–263,63)

4.4. Biyopsi Bulguları

Hastaların %85,1'ine (n: 57) böbrek biyopsisi yapılmış olup tanı tarihi ile biyopsi tarihi arasındaki ortalanca süre 1,31 (25p-75p: 0,55-8,44) aydı. Biyopsi yapılma tarihine ulaşılan 49 hastanın ortalanca tanı yaşı 7,43 (25p-75p: 3,42-13,33) yılıdır. Biyopsi yapılma nedenleri tablo 4.5'te sunuldu.

Tablo 4.5. Biyopsi Yapılan Hastalarda Saptanan Endikasyonlar

Endikasyon	N	%
Tanı yaşı >10 yaş	17	34,6
Eşlik eden hematüri (n=41)	11	26,8
Eşlik eden hipertansiyon (n=45)	10	22,2
4 haftalık steroida yanıtızsızlık	47	82,4
Relapslarda direnç gelişmesi nedeniyle biyopsi	2	3,5

Biyopsi bulguları değerlendirildiğinde 1 hastada biyopsi materyalinin değerlendirme için yeterli olmadığı saptandı. Bir hastada 34 glomerül elde edilmesine rağmen glomerüller herhangi bir patoloji ile karşılaşılmadı. Üç hastada tübüler atrofi ve interstisyel değişikliklerin ön planda olduğu glomerül değişiklikleri gözlemlendi. Kalan 52 (%91,2) hastanın böbrek biyopsisi FSGS ile uyumlu bulundu.

FSGS tanısı alan 52 hastanın 30'unun histolojik incelemesinde global skleroza rastlanmaz iken sadece 2 (%3,8) hastada global sklerotik glomerül oranı >%50 saptandı.

4.5. Tedavi Özellikleri

Proteinüri ile başvuran, genetik analiz yapılan ve çalışma kapsamında ele alınan 1 hasta (tanı yaşı: 4,78 yıl) nefrotik sendrom kliniği ile başvurup steroid tedavisi başlanmaksızın remisyona girmiş, izleminde NS atağı gözlenmeyen hastaya elektif yapılan böbrek biyopsisi FSGS ile uyumlu bulunmuş, genetik analizde mutasyon gözlenmemiştir. Bu hasta izleminde ACE inhibitörü ve ARB tedavisiyle stabil proteinüri ve GFR ile seyretmekteydi.

Steroid tedavisi başlanan 66 hastadan %16,7'sinin (n=11) steroid yanıtlı, %65,1'inin (n:43) primer yanıtızsız, %18,2'sinin (n=12) sekonder yanıtızsız olduğu saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Steroid Yanıt Durumlarının Dağılımı

Steroid Yanıt Durumu	n	%
Steroid yanıtlı	11	%16,7
Primer yanıtızsız	43	%65,1
Sekonder yanıtızsız	12	%18,2

4.5.1. Steroid Yanıtlı Hastaların Özellikleri

Steroid yanıtlı hastaların çalışma sırasındaki ortalama yaşı $14,74 \pm 4,44$ yıl, median tanı yaşı 7,39 (25p-75p: 3,69-10,57) yıldır. Tanı yaşı >10 yaş olan 3 (%27,2) hasta mevcuttu. Ortalama izlem süresi $6,48 \pm 2,31$ yıldır. Steroid yanıtlı hastaların izleminde %90,9'u (n=10) sık relaps, %9,1'i (n=1) doz bağımlı olarak kabul edildi.

Steroid Yanıtlı Hastaların Biyopsi Bulguları

Steroid yanıtlı 11 hastanın 6'sına böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsi yapılma nedenleri 3 hastada steroid bağımlı/sık relaps olması, 2 hastada tanı yaşı >12 olması ve 1 hastada persistan proteinüri olması idi. Biyopsi bulguları değerlendirildiğinde 1 hastada patolojik bulguya rastlanmaz iken kalan 5 hastanın biyopsi bulguları FSGS ile uyumlu bulundu. FSGS tanısı alan 5 hastanın hiçbirinde global sklerotik glomerül gözlenmedi.

Steroid Yanıtlı Hastaların Genetik Özellikleri

Steroid yanıtlı 11 hastanın 10'unda farklı genlerde değişim olduğu gözlemlendi. Tablo 8'de steroid yanıtlı hastaların genetik mutasyonları sunuldu. Steroid yanıtlı hastalardan sadece birinde podosin geninde (c.686G>A, p.Arg229Gln) heterozigot değişim saptandı, bu değişim veri tabanında incelendiğinde muhtemel patojenik olarak tanımlanmaktaydı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Steroid Yanıtlı Hastaların Genetik Mutasyonları

Hasta no	Gen	Kodon	Protein Değişimi	Zigosite	Klinik anlamlılık
1	NPFS2	c.686G>A	p.Arg229Gln	Heterozigot	Muhtemel patojenik
	NPFS1	c.3230A>G	p.Asn1077Ser	Heterozigot	Benign
2	FN1	c.6014C>A	p.Thr2005Asn	Heterozigot	VUS
3	NPFS1	c.658T>G	p.Ser220Ala	Heterozigot	VUS
	COQ6	c.1216G>A	p.Val406Met	Homozigot	Benign
	INF2	c.2188G>A	p.Val730Met	Heterozigot	Muhtemelen benign
4	LAMB2	c.2271C>A	p.Ser757Arg	Heterozigot	VUS
	NPFS1	c.2309C>T	p.Pro770Leu	Heterozigot	Muhtemel Benign
	COQ6	c.1216G>A	p.Val406Met	Heterozigot	Benign
5	CD2AP	c.5-8T>G		Heterozigot	VUS
	INF2	c.2489+21C>T		Heterozigot	Benign
6	NPFS1	c.1223G>A	p.Arg408Gln	Heterozigot	Benign
	ACTN4	c.1279G>A	p.Ala427Thr	Heterozigot	Muhtemelen benign
7	COQ6	c.1216G>A	p.Val406Met	Heterozigot	Benign
	PTPRO	c.2165-5 C>A		Heterozigot	Benign
8	NPFS1	c.349G>A	p.Glu117Lys	Heterozigot	Benign
	NPFS1	c.3595-9 G>T		Heterozigot	Benign
	TRPC6	c.43C>T	p.Pro15Ser	Heterozigot	Benign
	COQ6	c.1216G>A	p.Val406M	Heterozigot	Benign
9	ADCK4 (COQ8B)	c.1055C>G	p.Thr352Arg	Heterozigot	Benign
	NPFS1	c.686G>A	p.Glu117Lys	Heterozigot	Benign
	COQ6	c.1216G>A	p.Val406Met	Heterozigot	Benign
10	NPFS1	c.686G>A	p.Glu117Lys	Heterozigot	Benign
	COQ6	c.1016A>T	p.Asp339Val	Heterozigot	Benign

Steroid Yanıtlı Hastalara Uygulanan Tedaviler

Bu hastaların %54,5'inin (n=6) tedavisine ACE inhibitörü eklendi, %4,6'sına (n=2) siklofosamid, 1 hastaya takrolimus tedavisi uygulandı.

Steroid Yanıtlı Hastaların Güncel Laboratuvar Sonuçları

Steroid yanıtlı hastaların güncel kontrol laboratuvar değerlendirmelerinde ortalama serum kreatinin değeri $0,68 \pm 0,15$ mg/dL, ortalama GFR değeri $164,04 \pm 55,54$ ml/dak/1.73m², ortalama albümin $4,75 \pm 0,2$ g/dL, ortalama spot idrar protein/kreatinin $0,09 \pm 0,02$ mg/mg, ortanca günlük protein atılımı 71 (25p-75p: 64-120) mg/gündü. GFR < 90 ml/dak/1.73m² olan hasta yoktu (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Steroid Yanıtlı Hastaların Güncel Kontrol Laboratuvar Değerleri (ortalama izlem süresi: $6.29 \pm 2,34$ yıl)

Değişken	Değer
Serum kreatinin (mg/dL), ortalama $\pm$ SD	$0,68 \pm 0,15$
GFR (ml/dak/1,73m ²), ortalama $\pm$ SD	$164,04 \pm 55,54$
Albümin (g/dL), ortalama $\pm$ SD	$4,75 \pm 0,2$
Spot idrar protein/kreatinin, ortalama $\pm$ SD	$0,09 \pm 0,02$
Günlük protein atılımı (mg/gün), ortanca (25-75p)	71 (64-120)

4.5.2. Steroide Primer Yanıtsız Hastaların Özellikleri

Steroide primer yanıtsız hastalar tüm çalışma popülasyonunun %64,1'ini (n=43) oluşturmaktaydı. Tanı anına ait tarih bilgilerine ulaşılabilen 34 hastanın ortanca tanı yaşı 8,06 (25p-75p: 3,27-15,47) yıldır ve yanıtlı hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,399). Yüzde 53,4'ünün (n=23) erkek hastalardan oluştuğu grupta median izlem süresi 2,86 (25p-75p: 1,94-7,13) yıldır. Soygeçmiş öyküsü sorgulandığında, %27,9'unun (n=12) ebeveynleri arasında akrabalık olduğu, %9,3'ünün (n=4) kardeşinin de nefrotik sendrom tanısı ile izlendiği gözlemlendi.

İlk tanı anı verilerine ulaşılan 35 hastanın %77,1'inde (n=27) ödem, 32 hastanın %28,1'inde (n=9) hipertansiyon, 30 hastanın %33,3'ünde (n=10) hematüri mevcuttu. Yanıtlı hasta grubu ile karşılaştırıldığında mikroskobik hematüri varlığının bu grupta anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi (%33,3 ve %0,0; p= 0,035). Hipertansiyon varlığı da primer yanıtsız hastalarda yanıtlı gruba göre daha sık

olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (%28,1 vs %0,0; p=0,063).

Steroid Primer Yanıtsız Hastaların Laboratuvar Bulguları

Tanı anındaki laboratuvar parametrelerine ulaşılan 23 hastanın verileri değerlendirildiğinde median kreatinin değeri 0,38 (25p-75p: 0,24-0,81) mg/dL, ortanca GFR 141,40 (25p-75p: 71,63-174,94) ml/dak/1.73m², GFR<90 ml/dak/1.73m² olan hasta sayısı 8 idi. Ortalama albümin düzeyi 2,42 ± 0,86 g/dL iken 8 hastada serum albümin düzeyi ≥3 gr/dL idi. Steroid yanıtı grup ile karşılaştırıldığında tanı anında hipoalbüminemi saptanma oranı daha düşük gözlemlendi (%53,5 vs %90,9; p=0,022).

Median spot idrar protein/kreatinin 4,45 (25p-75p: 2,50-7,48), median günlük protein atılımı 2990 (25p-75p: 1304,5-4867) mg/gün, 106,79 (25p-75p: 58,83-268,44) mg/m²/saat olarak sonuçlandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Steroid Tedavisine Primer Yanıtsız Hastaların Tanı Anında Laboratuvar Değerleri (Median izlem süresi: 2,86 (25p-75p:1,94-7,13) yıl)

Değişken	Değer
Kreatinin (mg/dL), ortanca (25p-75p)	0,38 (0,24-0,81)
GFR (ml/dak/1.73m ²), ortanca (25p-75p)	141,40 (71,63-174,94)
Albümin (g/dL), ortalama ± SD	2,42±0,86
Spot idrar protein/kreatinin, ortanca (25p-75p)	4,45 (2,50-7,48)
Günlük protein atılımı (mg/gün), ortanca (25p-75p)	2990 (1304,5-4867)
Günlük protein atılımı (mg/m ² /saat), ortanca (25p-75p)	106,79 (58,83-268,44)

Steroid Primer Yanıtsız Hastaların Biyopsi Bulguları

Steroid primer yanıtsız 43 hastanın 41'ine böbrek biyopsisi yapıldı. Bir hastada şüpheli sklerotik alanlar görülmekle birlikte bulguların FSGS tanısı için

yeterli olmadığı düşünöldü. Kalan 40 hastanın tamamı FSGS lehine bulgular gösterir iken 4 hastada glomerüler patolojiye eşlik eden tübülointerstisyel bulgular mevcuttu. FSGS tanısı alan hastaların 24'ünde (%48,8) global sklerotik glomerüller mevcuttu, 2 hastada ise global sklerotik glomeröl oranı > %50 idi.

Steroide Primer Yanıtsız Hastaların Genetik Özellikleri

Hastaların %67,4'ünün (n=29) genetik analizinde değışim mevcuttu. Genetik veri tabanı tarandığında 6 hastada 7 değışim patojenik, 5 hastada 6 değışim muhtemel patojenik, 10 hastada 11 değışim VUS olarak saptandı. Patojen veya muhtemel patojen değışim saptanan hasta sayısı 10 (%23,2) idi. Genetik değışimi patojenik, muhtemel patojenik ve VUS olarak saptanan hastaların ayrıntılı genetik analizleri Tablo 4.10'da sunuldu. En sık değışim gözlenen genler sırasıyla NPHS2, COQ6, NPHS1, TRPC6, COQ2, MYOE1, PLCE1'di. NPHS2 geninde değışim saptanan 9 hastada 10 varyasyon gözlendi. Genetik veri tabanları tarandığında bu değışimlerin 5'i patojenik, 2'si muhtemel patojenik, 2'si VUS, 1 tanesi benign olarak saptandı. NPHS1 geninde 7 hastada değışim saptanmış olup 6'sında p.Glu117Lys değışimi, 1'inde p.Arg408Gln değışimi mevcuttu. Tüm değışimlerin benign olduğu göröldü. NPHS gen ailesi dışındaki patojenik varyantlara bakıldığında; bir hastada COQ6 geninde p.Val406Met, bir hastada COL4A3 geninde p.Gly392Glu patojenik değışim olarak saptandı. Bir hastada WT1 geninde p.His420Gln, bir hastada INF2 geninde p.Gln296X (nonsense mutasyon) ve COQ2 geninde p.Asn180Asp (missens mutasyon), bir diğeri hastada ise SCARB2 geninde p.Glu93Lys (missens mutasyon) tespit edildi. Bu varyantlar, in silico analizler ve literatür bulgularına göre muhtemel patojenik olarak değeriendirildi.

COQ6 geninde 10 hastada değışim saptanmış olup değışimlerin 1'i VUS, 1'i patojenik, geri kalan 8'i benigni. Benign değışimlerden 7'si p.Val406Met, 1'i p.Asp339Val idi. COQ2 geninde 3 hastada değışim gözlenmiş olup 1'i muhtemel patojenik, 2'si benigni. Benign değışimler p.Val66Leu idi. TRPC6 geninde 4 hastada 6 varyasyon saptandı. Tamamı benign olan değışimlerin 3'ü p.Ala404Val, 2'si p.Pro15Ser, 1'i p.Arg215Trp idi. MYOE1 geninde 2 hastada 3 benign değışim saptandı. Bu değışimler p.Pro1049His, p.Asp185Gly, p.Ile531Met idi. PLCE1

geninde 2 benign varyasyon saptanmış olup bu değişimler p.Ile523Val ve p.Ser469Thr idi.

Tablo 4.10. Steroide Primer Yanıtsız Hastalarda Genetik Değişimler Patojenik, Muhtemel Patojenik, VUS Olarak Sonuçlananların Ayrıntılı Genetik Analizleri

Hasta no	Gen	Kodon	Protein değişimi	Zigosite	Klinik anlamlılık
1	NPHS2	c.928 G>A	p.Glu310Lys	Homozigot	Patojenik
2	NPHS2	c.503G>A	p.Arg168His	Homozigot	Patojenik
3	NPHS2	c.353C>T	p.Pro118Leu	Homozigot	Patojenik
4	NPHS2	c.928 G>A	p.Glu310Lys	Homozigot	Patojenik
	COQ6	c.1216G>A	p.Val406Met	Heterozigot	Patojenik
5	NPHS2	c.452-1G>C		Heterozigot	Muhtemel patojenik
	NPHS2	c.467dup	p.Leu156Phefs*11	Heterozigot	Patojenik
6	COL4A3	c.1175G>A	p.Gly392Glu	Heterozigot	Patojenik
	INF2	c.2978G>A	p.Arg993His	Heterozigot	VUS
7	NPHS2	c.686G>A	p.Arg229Gln	Heterozigot	Muhtemel patojenik
8	SCARB2	c.277G>A	p.Glu93Lys	Homozigot	Muhtemel patojenik
9	WT1	c.1260C>G	p.His420Gln	Heterozigot	Muhtemel patojenik
	ACTN4	c.742A>G	p.Asn248Asp	Heterozigot	VUS
10	COQ2	c.538A>G	p.Asn180Asp	Heterozigot	Muhtemel patojenik
	INF2	c.886 C>T	p.Gln296X	Heterozigot	Muhtemel patojenik
	TRPC6	c.643 C>T	p.Arg215Trp	Heterozigot	VUS
11	NPHS2	c.934C>G	p.Leu312Val	Heterozigot	VUS
12	NPHS2	c.934C>G	p.Leu312Val	Heterozigot	VUS
13	COQ6	c.1058C>A	p.Ala353Asp	Homozigot	VUS
14	MYH7	c.3476T>G	p.Val1159Gly	Heterozigot	VUS
15	TREX1	c.463A>G	p.Ser155Gly	Heterozigot	VUS
16	KIF1B	c.3798-16C>T	p.Ser2326Pro	Heterozigot	VUS
	NOTCH2	c.6976T>C	p.Ser2326Pro	Heterozigot	VUS
17	FN1	c.3364A>C	p.Ser1122Arg	Heterozigot	VUS

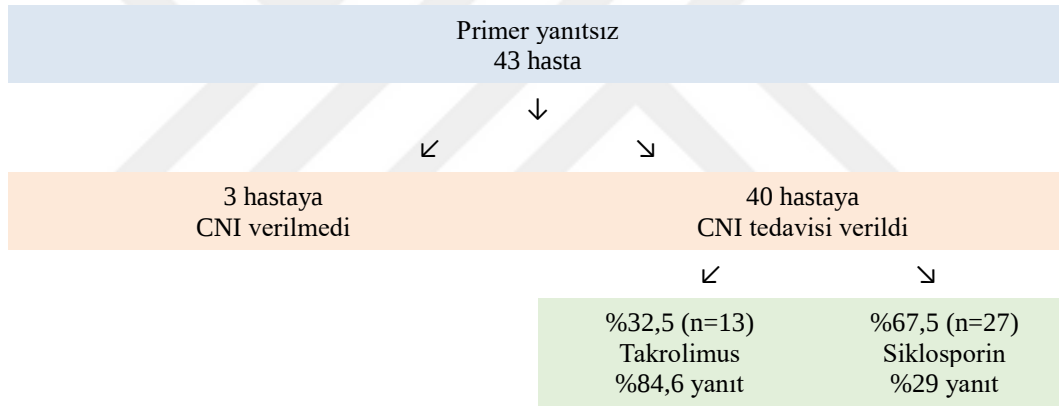
Steroide Primer Yanıtsız Hastalara Uygulanan Tedaviler

Primer yanıtsız hastaların %82,1'inin (n=32) izleminde tedavi şemasına renoprotektif ve antiproteinürik ACE inhibitörü ya da ARB tedavisi başlandı

görüldü. Primer yanıtı olmayan hastaların 40'ına (%93) böbrek biyopsisi yapıldıktan sonra kalsinörin inhibitörü verildi. CNI kullanımı için %67,5 (n=27) hastada siklosporin, %32,5 (n=13) hastada takrolimus tercih edildi.

Siklosporin başlanan hastaların 8'inde (%29,6) tam yanıt elde edildi. Buna karşılık, 19 (%70,4) hastada ortanca kullanım süresi 17,28 (25p-75p: 11,14-39,00) haftalık kullanımda siklosporin ile yanıt elde edilemedi. Siklosporin yanıtı olmayan 11 hastada siklosporin tedavisi takrolimus ile değiştirildi ve 2 hastada takrolimus kullanımı ile yanıt elde edildi.

İlk CNI seçeneği olarak takrolimus başlanan 13 hastanın 11'inde (%84,6) yanıt elde edilirken 2 (%15,4) hastada takrolimus yanıtı gözlenmedi (Şekil 4.1). Primer steroid yanıtı olmayan CNI tedavisi başlanan hastaların %52,5'i (n=21) CNI yanıtı alan iken %44,2'si (n=19) CNI tedavisine yanıt göstermedi.



Şekil 4.1. Primer SRNS'li Hastalara Uygulanan Tedaviler

Primer steroid yanıtı olmayan 43 hastanın 3'üne CNI tedavisi başlanmadı. Bu hastalardan 2'sinin tanı anında kreatinin değerleri yüksek (1,99 ve 2,35 mg/dL) ve GFR değerleri düşük (32 ve 25 ml/dak/1.73m²) saptandı. Bir hastada MMF tedavisi uygulandı, diğeri renal transplantasyona yönlendirildi. CNI tedavisi başlanmayan 1 hastanın dosyasında nedene yönelik veriye ulaşılamadı.

Primer steroid yanıtı olmayan 6 hastaya MMF tedavisi başlandı. Bu hastaların 3'ünün MMF öncesinde CNI kullanımının olduğu ve CNI'a yanıt alınmadığı görüldü. MMF tedavisi verilen 6 hastanın hiçbirinde yanıt izlenmedi.

Primer yanıtızsız hastaların 7'sine rituksimab verilmiş olup tamamının sikloporine yanıtızsız olduğu görüldü. Ayrıca bu hastaların 5'ine öncesinde takrolimus, 3'üne de MMF tedavileri verildi. 2 hastaya öncesinde plazmaferez yapıldı fakat yanıt alınamadı. Hastaların 4'ü rituksimab yanıtılı iken 2'sine yanıt gelişmedi. 1'inde ise yanıt durumu değeriendirilemeden allerjik reaksiyon sebebiyle rituksimab tedavisi kesildi. Öncesinde plazmaferez yapıp yanıt alınamayan 2 hastada rituksimab ile yanıt alındı.

4.5.3. Steroide Sekonder Yanıtızsız Hastaların Özellikleri

Sekonder yanıtızsız hastalar popölasyonun %18,2'sini (n=12) oluşturmaktaydı. Ortalama yaş $13,0 \pm 3,15$ yıl, median tanı yaşı 5,78 (25p-75p: 2,98-7,9) yıl, median izlem süresi 5,98 (25p-75p: 3,9-6,7) yıldır. Sekonder yanıtızsız hasta grubunun median tanı yaşı primer yanıtızsız gruba göre daha küçüktü (5,78 vs 8,96 p= 0,220).

Hastaların %66,7'si (n=8) erkekti. 3'ünün (%25) anne ile babası arasında akrabalık, 1'inin (%8,3) nefrotik sendrom tanıılı kardeşı mevcuttu.

Tanı anındaki bulgularına ulaşılan 9 hastanın 8'inde (%88,9) ödem, 2'sinde (%22,2) hipertansiyon mevcuttu. Primer yanıtızsız grupla benzer şekilde tanı anında idrar tetkiki sonuçları bulunan 7 hastanın 2'sinde (%28,6) hematüri mevcuttu.

Steroide Sekonder Yanıtızsız Hastaların Laboratuvar Bulguları

Tanı anında laboratuvar verilerine ulaşılan hastaların (n=5) ortalama kreatinin değeri $0,28 \pm 0,06$ mg/dL, ortalama GFR $219,69 \pm 101,90$ ml/dak/1.73m², ortalama albümin $2,32 \pm 0,65$ g/dL, median spot idrar protein/kreatinin 1,19 (25p-75p: 1,11-8,10), median günlük protein atılımı 821 (25p-75p: 819-1984) mg/gün, 56,33 (25p-75p: 28,54-100,83) mg/m²/saat olarak sonuçlandı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Steroide Sekonder Yanıtsız Hastaların Tanı Anı Laboratuvar Bulguları (n:5)

Değişken	Değer
Kreatinin (mg/dL), ortalama $\pm$ SD	0,28 $\pm$ 0,06
GFR (mL/dak/1.73m ²), ortalama $\pm$ SD	219,69 $\pm$ 101,90
Albümin (g/dL), ortalama $\pm$ SD	2,32 $\pm$ 0,65
Spot idrar protein/kreatinin oranı, ortanca (25p-75p)	1,19 (1,11–8,10)
Günlük protein atılımı (mg/gün), ortanca (25p-75p)	821 (819–1984)
Protein atılımı (mg/m ² /saat), ortanca (25p-75p)	56,33 (28,54–100,83)

Steroide Sekonder Yanıtsız Hastaların Biyopsi Bulguları

Sekonder SRNS'li 9 hastaya biyopsi yapılmış olup tamamı histopatolojik incelemede FSGS tanısı aldı. Bir hastanın ayrıntılı raporuna ulaşılammış olup 6 hastada global sklerotik glomerül gözlenmedi. Global sklerotik glomerül oranı >%50 olan hasta yoktu.

Steroide Sekonder Yanıtsız Hastaların Genetik Özellikleri

Hastaların %75'inin (n:9) genetik analizinde değişim mevcuttu. Genetik analiz sonuçları veri tabanlarında tarandığında 1 hastanın sonucunun muhtemel patojenik, 3 hastada 4 değişimin VUS olduğu görüldü. Hastaların genetik sonuçları Tablo 4.12'de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Steroide Sekonder Yanıtsız Hastaların Genetik Analiz Özellikleri

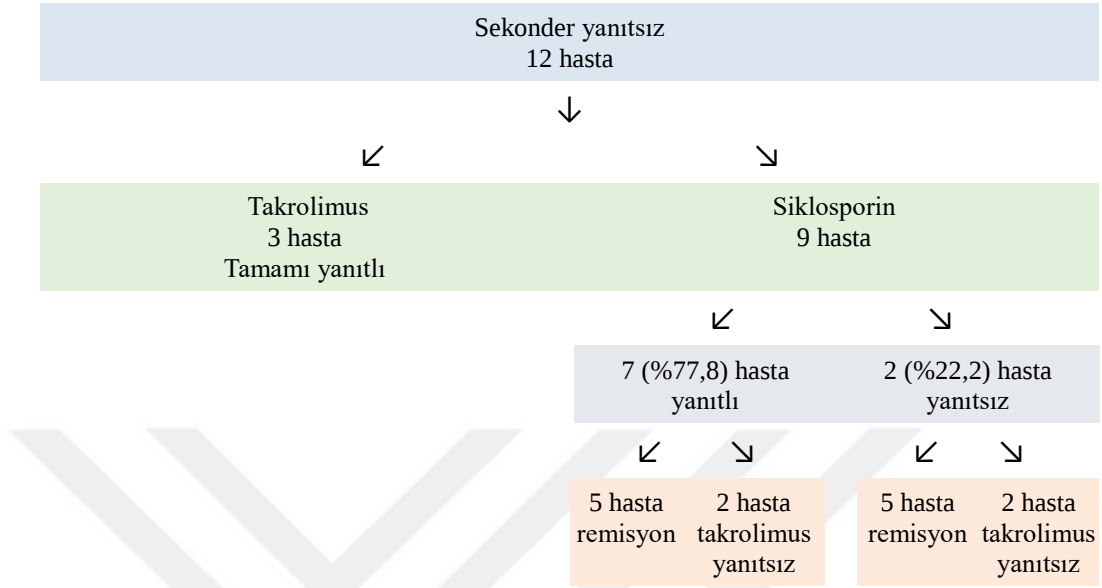
Hasta no	Gen	Kodon	Protein değişimi	Zigosite	Klinik anlamlılık
1	NPHS2	c.686G>A	p.Arg229Gln	Heterozigot	Muhtemel patojenik
	NPHS1	c.3230A>G	p.Asn1077Ser	Heterozigot	Benign
	NPHS1	c.686G>A	p.Glu117Lys	Heterozigot	Benign
2	LAMB2	c.4043A>G	p.Asn1348Ser	Heterozigot	VUS
3	NPHS1	c.554C>G	p.Ala185Gly	Heterozigot	VUS
	LAMB2	c.1886C>T	p.Pro629Leu	Heterozigot	VUS
4	PLCE1	c.3082G>A	p.Val1028Ile	Heterozigot	VUS
	NPHS1	c.1223G>A	p.Arg408Gln	Heterozigot	Benign
5	APOL1	c.1063G>A	p.Glu355Lys	Heterozigot	Muhtemel benign
	COQ6	c.1216G>A	p.Val406Met	Heterozigot	Benign
6	APOL1	c.764G>A	p.Arg255Lys	Homozigot	Benign
7	COQ6	c.1016A>T	p.Asp339Val	Heterozigot	Benign
	COQ6	c.1216G>A	p.Val406Met	Heterozigot	Benign
8	NPHS1	c.686G>A	p.Glu117Lys	Heterozigot	Benign
	NPHS1	c.3230A>G	p.Asn1077Ser	Heterozigot	Benign
	COQ6	c.1216G>A	p.Val406Met	Heterozigot	Benign
	APOL1	c.286G>A	p.Gly96Arg	Heterozigot	Benign
	PTPRO	c.1327G>A	Val443Ile	Heterozigot	Benign
9	NPHS1	c.686G>A	p.Glu117Lys	Homozigot	Benign
	NPHS1	c.3230A>G	p.Asn1077Ser	Heterozigot	Benign

Steroide Sekonder Yanıtsız Hastalara Uygulanan Tedaviler

Hastaların 7'sine (%58,3) ACEİ/ARB tedavisi başlandı. Sekonder yanıtsız grupta yer alan 12 hastadan 9'una ikinci basamak ilaç olarak siklosporin uygulanmış olup bu hastalardan 7'sinde (%77,8) tedavi yanıtı elde edildi. Siklosporine yanıt vermeyen hastalardan bir hastada tedavi takrolimus ile değiştirildi ancak yanıt alınamadı. Diğer siklosporin yanıtsız hasta ise renal transplantasyona yönlendirildi.

Sekonder yanıtsız grupta yer alan 6 hastada takrolimus kullanıldı. Bu hastalardan 3'ünde takrolimus birinci seçenek kalsinörin inhibitörü olarak seçildi ve tamamında hastalık remisyonu sağlandı. İki hastada siklosporin ile yanıt elde edildikten sonra izlemde direnç gelişti ve takrolimusa değişim yapıldı; kalan bir hastada ise siklosporine yanıt elde edilemediği için takrolimus kullanıldı.

Siklosporine yanıtız ve direnç gelişen bu 3 hastada takrolimus tedavisi ile de yanıt gözlenmedi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Sekonder SRNS’li Hastalara Uygulanan Tedaviler

4.6. Kalsinörin İnhibitörü Başlanan Hastaların Özellikleri

Kalsinörin inhibitörü tüm hastaların 53’üne başlandı. 21’i sadece siklosporin (%39,6), 16’sı (%30,2) sadece takrolimus, 16’sı (%30,2) izlemlerinde farklı zamanlarda siklosporin ve takrolimus aldı. 43 hastanın tedavi başlama anı verilerine ulaşıldı. CNI başlama zamanı median 3,71 (25p-75p: 1,42-17,28) aydı. CNI başlanan hastaların ortalama yaşı 13,52±5,53 yıl, median tanı yaşı 7,16 (25p-75p: 3,42-12,92) yıl, median izlem süresi 3,46 (25p-75p: 2,08-6,71) yıldır. CNI tedavisi başlanan hastaların %58,3’ü (n: 31) erkekti. 15’inin (%28,3) anne ile babası arasında akrabalık, 5’inin (%9,4) kardeşinde nefrotik sendrom tanısı mevcuttu. Bunlardan 1’i steroid doz bağımlı, 52’si steroid yanıtızdı.

4.6.1. Siklosporin Başlanan Hastaların Laboratuvar Bulguları

Siklosporin başlanma anında 28 hastanın verisine ulaşılmış olup tanı tarihi ile siklosporin başlanma zamanı arasında geçen median süre 3,82 (25p-75p: 1,42-

18,59) aydı. Siklosporin başlanmadan önceki son laboratuvar verilerine ulaşılan 16 hastanın ortalama albümin değeri $3,17 \pm 1,11$ g/dL, median spot idrar protein/kreatinin 2,96 (25p-75p: 1,40-7,85) mg/mg, median günlük protein atılımı 1239,5 (25p-75p: 561,5-3973,5) mg/gündü. Siklosporin başlanan 37 hasta tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde 16'sının siklosporin yanıtının olduğu görüldü. Hastaların (n=15) siklosporine yanıt verme süresi median 4,57 (25p-75p: 3,0-6,92) haftaydı. Yanıtlı hastaların 6'sının tedavisi izlemde kesilmiş olup kesilme tarihine ulaşılan 5 hastada median kesilme süresi 1,24 (min-max: 0,4-5,03) yıldır.

4.6.2. Siklosporin Tedavisi Verilen Hastaların Özellikleri

Steroid yanıtı olmayan siklosporin başlanan 36 hastadan 15 (%41,7) hastada siklosporine yanıt gözlenmiş iken 21 (%58,3) hastada yanıt elde edilemedi. Siklosporin yanıtı olmayan hastalara uygulanan diğer tedaviler sırasıyla; 13 hastada (%61,9) takrolimus, 1 hastada (%4,7) rituksimab kullanıldı. İzlemde 6 hastada evre V KBH gelişti ve renal replasman tedavisi planlandı.

4.6.3. Takrolimus Tedavisi Verilen Hastaların Özellikleri

İlk seçenek kalsinörin inhibitörü olarak takrolimus seçilen 16 hastanın 14'ünde yanıt gözlemlendi. Yanıt elde edilemeyen 2 hastada izlemde evre V KBH gelişti.

Siklosporine yanıtı olmayan takrolimus başlanan 13 hastadan yalnızca birinde hastalık remisyonu sağlandı. Bu grupta takrolimusa yanıt elde edilemeyen 12 hasta çoklu ilaç dirençli hasta olarak kabul edildi ve MMF, plazmaferez ve rituksimab tedavileri denendi. Çoklu ilaç dirençli hasta grubunda sadece 2 hastada rituksimab sonrası hastalık remisyonu sağlandı.

4.6.4. Mikofenolat Mofetil Tedavisi Verilen Hastaların Özellikleri

Steroid yanıtı olmayan hasta grubunda kalsinörin inhibitörü sonrası 7 hastaya MMF tedavisi kullanıldı ve hiçbirinde yanıt alınamadı.

4.6.5. Rituksimab Tedavisi Verilen Hastaların Özellikleri

Steroidde primer yanıtı 7 hastaya rituksimab tedavisi kullanıldı. Bu hastalardan 4'ünde rituksimab sonrası hastalık remisyonu gözlendi; ayrıca yanıt gözlendi 4 hastanın 2'sinde öncesinde plazmaferez uygulanmış ve yanıt elde edilememiştir.

4.7. Kalsinörin İnhibitörü Tedavisine Yanıtlı ve Yanıtızsız Hastaların Özellikleri

Steroid yanıtı 53 hastanın 31'inde (%58,5) CNI yanıtı alındı. Demografik özelliklere bakıldığında CNI yanıtlı ve yanıtızsız hastalar arasında yaş, tanı yaşı, cinsiyet, akrabalık, kardeş ya da ailede nefrotik sendrom varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Kalsinörin İnhibitörü Tedavisine Yanıtlı ve Yanıtızsız Hastaların Demografik ve Soygeçmiş Özellikleri

Değişken	Yanıtsız (%)	Yanıtlı (%)	P
Yaş, ortalama $\pm$ SD	13,98 $\pm$ 5,22	14,51 $\pm$ 6,75	0,758
Tanı yaşı, ortanca (IQR)	7,18 (9,63)	4,16 (9,55)	0,279
Cinsiyet (E/K)	12/24 - 50,0	19/29 - 65,5	0,278
Akrabalık	9/24 - 37,5	6/29 - 20,7	0,227
Kardeşte NS varlığı	4/24 - 16,7	1/29 - 3,4	0,164
Ailede NS varlığı	4/24 - 16,7	3/29 - 10,3	0,688

Biyopsi bulgularında, CNI yanıtlı ve yanıtızsız gruplar arasında global skleroz oranı ve segmental skleroz oranı karşılaştırıldı. Global skleroz oranı, yanıtızsız grupta ortalama %4,6 iken, tam yanıtlı grupta ortalama 0 olarak bulundu ($p = 0,183$). Segmental skleroz oranı, yanıtızsız grupta ortalama %10,5 iken, tam yanıtlı grupta ortalama %4,9 idi ($p = 0,114$).

Kalsinörin inhibitörlerine yanıtlı hastalarda patojenik varyant saptanan hasta oranı %13,8 iken CNI yanıtızsız grupta bu oran %29,2 olarak saptandı ($p = 0,168$). CNI yanıtlı ve yanıtızsız hasta grubunda saptanan genetik değişimlerin sınıflandırılmış hali Tablo 4.14'te sunulmuştur.

Tablo 4.14. Kalsinörin İnhibitörü Tedavisine Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Genetik Analizleri

Genetik Tanı	Yanıtsız, n(%)	Yanıtlı, n(%)	Toplam, n(%)
Negatif	7 (%29,2)	10 (%34,5)	17 (%32,1)
Benign	7 (%29,2)	10 (%34,5)	17 (%32,1)
VUS	3 (%12,5)	5 (%17,2)	8 (%15,1)
Patojenik	7 (%29,2)	4 (%13,8)	11 (%20,8)
Toplam	24 (%100)	29 (%100)	53 (%100)

Kalsinörin yanıtlı ve yanıtsız hastaların başvuru sırasındaki serum kreatinin, albümin, spot idrar protein/kreatinin, 24 saatlik idrarda protein atılımı (saatlik ve günlük) değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu. İzlem süresi, son kreatinin, GFR, albümin değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kalsinörin İnhibitörü Tedavisine Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Laboratuvar Bulguları

Değişken	Kalsinörin yanıtlı	Kalsinörin yanıtsız	P
Serum kreatinin (mg/dL), ortanca (IQR)	0,35 (0,60)	0,31 (0,16)	0,529
GFR (ml/dk/1,73m ²), ortanca (IQR)	145,00 (109,23)	156,24 (61,85)	0,627
Albümin (g/dL), ortalama $\pm$ sds	2,35 $\pm$ 0,86	2,20 $\pm$ 0,79	0,593
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg), ortanca (IQR)	5,47 (7,63)	10,50 (5,18)	0,512
Günlük protein atılımı (mg/gün), ortanca (IQR)	2990,00 (4230,50)	1218,50 (1635,00)	0,125
Günlük protein atılımı (mg/m ² /h), ortanca (IQR)	106,79 (292,39)	58,83 (57,69)	0,140
İzlem süresi (yıl) ortanca (IQR)	2,98 (4,27)	4,73 (9,27)	0,279
Güncel kreatinin (mg/dL), ortanca (IQR)	0,60 (0,34)	0,81 (0,66)	0,162
Güncel GFR (ml/dk/1,73m ²), ortalama $\pm$ SD	86,68 $\pm$ 27,23	71,76 $\pm$ 30,01	0,065
Güncel albümin (g/dL), ortalama $\pm$ SD	4,34 $\pm$ 0,49	4,02 $\pm$ 1,10	0,215

Kalsinörin inhibitörlerine tam yanıt veren ve yanıt vermeyen hastalar, renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında, yanıtsız grubun

%60,9'unda RRT gereksinimi olduğu, buna karşın yanıtı grubun yalnızca %3,4'ünde RRT uygulandığı saptandı ($p < 0,001$).

4.8. Patojenik/Muhtemel Patojenik Mutasyonu Olan ve Olmayan Hasta Grubunun Özellikleri

Genetik sonucu ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde, patojenik/muhtemel patojenik (P/LP) varyant saptanan hastaların 5'i erkek, 7'si kız; patojenik olmayan grubun ise 34'ü erkek, 21'i kızdı. Ki-kare analizi sonucunda iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,200$).

Patojenik varyant saptanan hastalarda anne ile baba arasındaki akrabalık oranı patojenik olmayan gruba göre daha yüksek saptandı (%58,3 vs %13,1; $p=0,003$).

Kardeşinde nefrotik sendrom varlığı açısından bakıldığında, patojenik varyant saptanan hastaların 3'ünde (%25), patojenik olmayan grubun 2'sinde (%3,3) kardeşte nefrotik sendrom öyküsü mevcuttu ($p=0,037$).

Ailede nefrotik sendrom öyküsü incelendiğinde ise, patojenik varyant saptanan hastaların 5'inde (%41,7), patojenik olmayan grubun 7'sinde (%11,5) aile öyküsü pozitif ($p=0,103$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Genetik Mutasyonu Mevcut Olan ve Olmayan Hastaların Demografik ve Soygeçmiş Özellikleri

Değişken	LP/P mutasyon varlığı (n=12)	Genetik analiz normal /VUS (n=55)	p
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	5 (%41,7) / 7 (%58,3)	34 (%61,8) / 21 (%38,2)	0,200
Akrabalık varlığı	7 (%58,3)	8 (%13,1)	0,003
Kardeşte NS varlığı	3 (%25,0)	2 (%3,3)	0,037
Ailede NS öyküsü	5 (%41,7)	7 (%11,5)	0,103

LP: Likely Patojen, P: Patojen, VUS: Klinik Önemi Belirsiz Varyant

İki grup arasında yaş ve tanı yaşı açısından anlamlı fark saptanmadı (Ortalama yaş $13,66 \pm 5,89$ vs $15,01 \pm 5,34$; $p=0,555$, ortanca tanı yaşı $8,58$ vs $8,34$; $p=0,384$).

Genetik sonucu patojenik olan ve olmayan grupların laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; serum kreatinin düzeyi, spot idrar protein/kreatinin oranı, günlük idrar protein atılımı, serum albümin düzeyi ve GFR değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm $p > 0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Genetik Mutasyonu Mevcut Olan ve Olmayan Hastaların Laboratuvar Bulguları

Değişken	LP/P mutasyon varlığı (n=12)	Genetik analiz normal /VUS (n=55)	p
Serum kreatinin (mg/dL), ortanca (IQR)	0,52 (1,07)	0,34 (0,26)	0,190
Spot idrar protein/kreatinin oranı (mg/mg), ortanca (IQR)	2,22 (5,76)	4,72 (7,39)	0,064
Protein atılımı (mg/m ² /saat), ortanca (IQR)	82,90 (213,11)	101,70 (265,40)	0,297
Günlük idrar protein atılımı(mg/gün), ortanca (IQR)	2009,50 (4226,00)	2871,00 (4065,00)	0,316
Serum albümin (g/dL), ortalama±SDS	2,96 ± 1,24	2,33 ± 0,69	0,248
GFR (ml/dak/1.73m ²), ortanca (IQR)	121,64 (121,21)	1153,82 (64,76)	0,133

LP: Likely Patojen, P: Patojen, VUS: Klinik Önemi Belirsiz Varyant

Biyopsi bulguları incelendiğinde, global skleroz oranı patojenik varyant saptanan grupta ortalama $\%3,77 \pm 7,61$ (medyan $\%0$; minimum $\%0$, maksimum $\%26$) iken, patojenik olmayan grupta ortalama $\%5,38 \pm 10,37$ (medyan $\%0$; minimum $\%0$, maksimum $\%45$) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,411$).

Segmental skleroz oranı, patojenik grupta ortalama $\%11,61 \pm 20,31$ (medyan $\%0$; minimum $\%0$, maksimum $\%71$), patojenik olmayan grupta ise ortalama $\%8,14 \pm 16,43$ (medyan $\%0$; minimum $\%0$, maksimum $\%71$) idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,532$).

Genetik sonucu patojenik olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında; son kontrolde serum kreatinin düzeyi patojenik grupta ortalama $1,20 \pm 3,67$ mg/dL (medyan 0,82; min 0,37 – maks 10,27), patojenik olmayan grupta ise ortalama 0,88

$\pm 0,77$ mg/dL (medyan 0,67; min 0,29 – maks 3,23) olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,683$). GFR değeri patojenik grupta ortalama $81,41 \pm 41,47$ ml/dk/1,73m², patojenik olmayan grupta $83,40 \pm 30,40$ ml/dk/1,73m² idi ($p = 0,843$).

Spot idrar protein/kreatinin oranı patojenik grupta ortalama $8,03 \pm 7,65$ mg/mg, patojenik olmayan grupta ise $8,84 \pm 16,30$ mg/mg idi; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,075$). Günlük protein atılımı patojenik grupta ortalama $931,48 \pm 831,81$ mg/gün, patojenik olmayan grupta ise $884,07 \pm 1630,46$ mg/gün olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,618$). Albümin düzeyi ise patojenik grupta ortalama $4,12 \pm 0,80$ g/dL, patojenik olmayan grupta $4,33 \pm 0,74$ g/dL olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,387$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Genetik Mutasyonu Mevcut Olan ve Olmayan Hastaların Güncel Laboratuvar Bulguları

Değişken	LP/P mutasyon varlığı (n=12)	Genetik analiz normal /VUS (n=55)	p
Güncel serum kreatinin (mg/dL), ortanca (IQR)	0,69 (0,94)	0,61 (0,36)	0,683
Güncel spot idrar protein/kreatinin oranı (mg/mg), ortanca (IQR)	0,30 (3,18)	0,12 (0,14)	0,075
Güncel günlük protein atılımı (mg/gün), ortanca (IQR)	739,00 (1419,00)	109,50 (409,00)	0,618
Güncel GFR (ml/dk/1,73m ²), ortalama $\pm$ SD	$73,74 \pm 36,82$	$87,02 \pm 29,27$	0,849
Güncel albümin (g/dL), ortalama $\pm$ SD	$4,20 \pm 0,44$	$4,33 \pm 0,82$	0,419

LP: Likely Patojen, P: Patojen, VUS: Klinik Önemi Belirsiz Varyant

Steroid yanıt durumu ile genetik sonuçlar karşılaştırıldığında, patojenik grupta primer yanıtsız hasta oranı %16,7 (n=2), sekonder yanıtsız hasta oranı %25,0 (n=3) iken; patojenik olmayan grupta primer yanıtsız oranı %23,6 (n=13), sekonder yanıtsız oranı %9,1 (n=5) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,343$).

Kalsinörin inhibitörü yanıt durumu değerlendirildiğinde, patojenik grupta yanıt oranı %40,0 (n=6), patojenik olmayan grupta yanıt oranı %62,7 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,287$).

Renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı açısından, patojenik grupta RRT uygulanan hasta oranı %25,0 (n=3) iken patojenik olmayan grupta bu oran %9,1 (n=5) olarak bulundu (p = 0,144).

4.9. Renal Replasman Tedavisi Gerektiren Hastalık İçin Risk Faktörleri

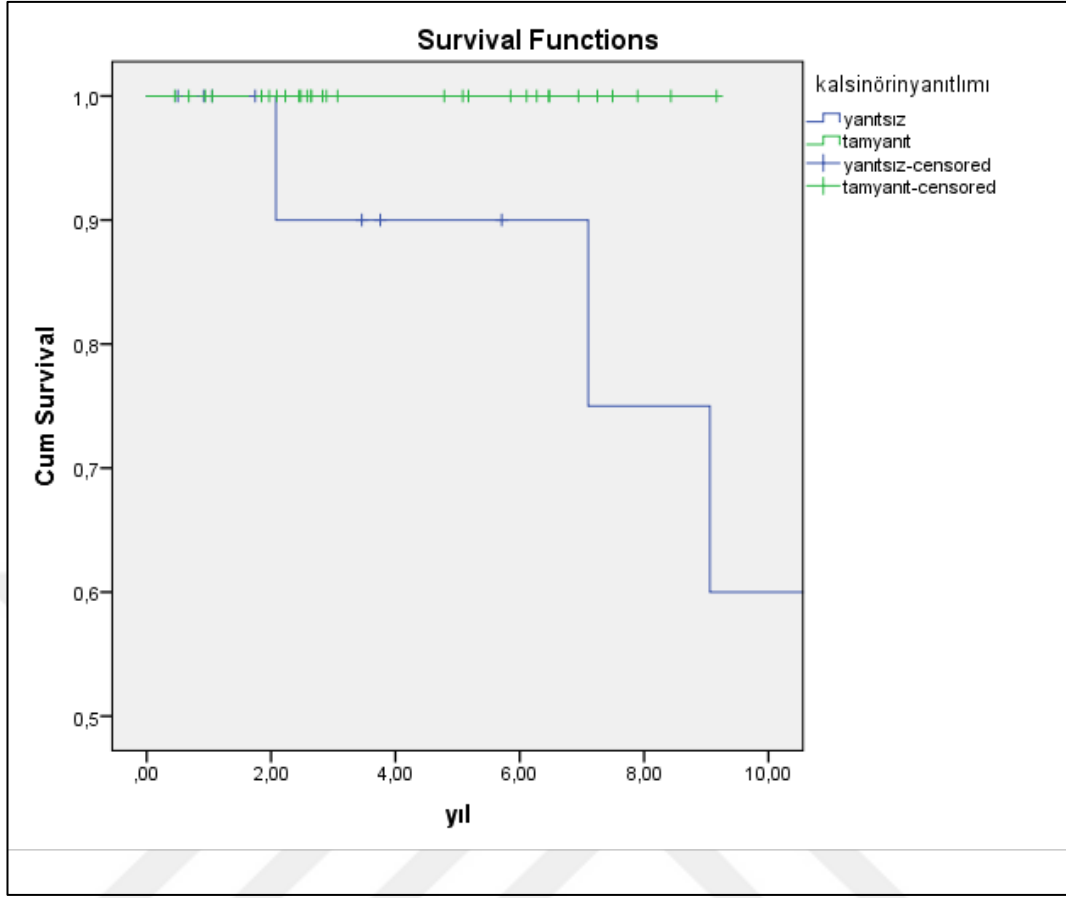
Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde, ailede nefrotik sendrom tanılı birey varlığı, kalsinörin inhibitörü tedavisine yanıt durumu hastanın renal replasman tedavisine gerekliliği için risk faktörü olarak bulundu (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Renal Replasman Tedavisi İçin Risk Faktörleri

Değişken	OR	%95 CI	P
Ailede nefrotik sendrom tanılı birey	9,792	1,688-56,805	0,011
Genetik mutasyon varlığı	2,56	0,688-9,524	0,161
Kalsinörin inhibitörüne yanıtızlık	43,556	5,006-378,925	0,001

4.10. Sağkalım Analizi

Kaplan-Meier sağkalım analizinde 10 yıllık RRT'siz sağkalım oranı CNI yanıtız hasta grubunda %66 iken CNI yanıtılı hasta grubunda 10 yılda RRT ihtiyacı olan hasta gözlenmedi (log-rank testi, p=0.057) (Şekil 4.1).



Şekil 4.3. Kalsinörin Yanıtının RRT'siz Renal Sağkalım Üzerine Etkisi

5. TARTIŞMA

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında takip edilmekte olan nefrotik sendrom tanısı ile izlenen ve genetik çalışma yapılan 67 hastanın 66'sına steroid tedavi başlanmış ve çalışma popülasyonundaki hastaların 43'ünde (%65,1) steroid tedavisine direnç geliştiği gözlenmiştir. Ülkemizden Çiçek ve arkadaşlarının yaptığı steroid yanıtının klinik prediktörlerinin araştırıldığı ve 162 hastanın analiz edildiği çalışmada hastaların %17,3'ünün SRNS olduğu gösterilmiştir (107). İran'da yapılan idiyopatik nefrotik sendromlu hastaların steroid yanıt paternini değerlendiren tek merkezli bir çalışmada steroide direnç %24,8 olarak saptanmıştır (108). Mısır'dan Elbeltagi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada steroid yanıtı %80-90 olarak görülmüştür (109). Çalışma grubumuzda steroid direnç oranının yüksek olması, çalışma popülasyonunun genetik incelemeye yönlendirilmiş hastalardan oluşmasının yanı sıra, hastanemizin bir transplantasyon merkezi olarak hizmet vermesi nedeniyle başvuruların çoğunluğunu dirençli olguların oluşturmasına bağlandı.

Genetik mutasyon varlığı açısından çalışmaya dahil edilen hastaların sadece %17,9'unda (n=12) P/LP mutasyon gözlemlendi. Steroid yanıtı hasta grubunda P/LP değişim oranı %9,1, steroid tedavisine primer yanıtı hasta grubunda %23,2 iken sekonder yanıtı hasta grubunda bu oran %8,3 idi. Landini ve arkadaşlarının yaptığı SRNS'li 64, SSNS'li 47 hastanın olduğu bir kohortta SRNS'li hastaların %30'unda patojenik mutasyon, %16'sında VUS saptanırken SSNS'li hastalarda patojenik varyant saptanmamıştır (110). Jiao ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli 637 olguluk kohortta nefrotik sendromun monogenik kökenlerini araştırmak için tüm ekzom dizilemesi uygulanmıştır. Bir çalışmada SDNS/FRNS grubunda yalnızca bir olguda patojenik varyant saptanmış olup, buna karşılık 233 idiyopatik SRNS hastasının 70'inde (%30,0) monogenik etiyoloji gösterilmiştir. Konjenital olgular hariç tutulduğunda, başlangıç yaşına göre monogenik hastalık sıklığında belirgin bir fark izlenmemiştir. Steroid direnci fenotipine göre dağılım incelenmiş,

primer dirençli olgularda %34,8, sekonder dirençli olgularda %2,9 ve çoklu ilaç direnci olan çocuklarda %71,4 oranında monogenik neden saptanmıştır (111). Bierzynska ve arkadaşlarının yaptığı primer steroid direnci ile sekonder steroid direncinin karşılaştırıldığı analizde, primer SRNS olgularında %30,8 oranında monogenik etiyoloji saptanırken sekonder SRNS grubunda monogenik neden gösterilememiştir (112).

Çalışmamızda en sık P/LP değişim NPHS2 geninde gözlenmiş olup ve P/LP NPHS2 mutasyonu saptanan hasta sayısı 8 (%66,7) idi. Diğer P/LP mutasyon saptanan genler sırasıyla COL4A3, COQ6, COQ2, INF2, WT1, SCARB2 idi. Al Riyami ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SRNS tanılı ve genetik değişim saptanan 61 çocuk hastanın %48'inde NPHS2 geninde mutasyon gözlenirken diğer değişim saptanan genler LAMB2, PLCE1, MYO1E ve NUP93 idi (113). Çin'de 23 pediatrik nefroloji merkezinin katıldığı çok merkezli çalışmada, SRNS veya yaşamın ilk yılında ortaya çıkan erken başlangıçlı nefrotik sendrom tanılı toplam 283 çocuk hasta değerlendirilmiş; hastaların %37,5'inde patojenik mutasyon varlığı saptanmıştır. En sık mutasyon tespit edilen gen WT1 olup, bunu sırasıyla NPHS1, NPHS2 ve ADCK4 genleri izlemiştir. Bu dört temel genetik neden (WT1, NPHS1, NPHS2, ADCK4) monojenik SRNS olgularının yaklaşık %73,6'sını oluşturmaktaydı (83). Benzer şekilde Kore'de SRNS/FSGSli 291 hasta üzerinde yapılan çalışmada mutasyon saptanma oranı %43,6 olup en sık mutasyon saptanan gen WT1 (%23,6)'dir (118). Diğerleri sırasıyla COQ6 (%8,7), NPHS1 (%8,7), NUP107 (%7,1) ve COQ8B (%6,3) idi (114). Bu bulgular, SRNS'nin genetik temelinde ülkeler arasında belirgin farklılıklar olabileceğini, bu farklılıkların coğrafi varyasyonlar ve etnik kökenden kaynaklandığını göstermektedir. Dolayısıyla, her ülkenin kendi hasta popülasyonuna özgü mutasyon profilini belirlemesi, tanı, tedavi ve genetik danışmanlık süreçlerinin daha doğru ve etkili yürütülmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda SRNS'li hastaların genetik sonuçları tarandığında 13 hastada 15 (%23,6) değişimin, SSNS'li hastalarda ise 4 (%33,3) hastada 4 değişimin genetik veri tabanlarında VUS olduğu saptandı. Landini ve arkadaşlarının, 64'ü SRNS olmak üzere toplam 111 nefrotik sendrom tanılı çocuk hastayı tüm ekzom dizileme yöntemiyle inceledikleri çalışmada, SRNS grubundaki hastaların

%16'sında VUS varyantlar saptanırken, steroid duyarlı hasta grubunda herhangi bir VUS değişimine rastlanmamıştır (110). Benzer şekilde, İran'dan Najafi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 SRNS tanılı çocuk hasta incelenmiş ve bu hastaların 8'inde saptanan genetik değişimlerin literatürde hastalık ile ilişkisini gösteren herhangi bir veri bulunmamıştır (115). Genetik çalışmaların son 10 yılda giderek yaygınlaşmasıyla birlikte, in silico protein analizlerinin henüz yeterince yaygın olarak yapılamaması, genetik analizlerde saptanan değişimlerin klinik öneminin anlaşılabilmesi için zamana ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu değişimlerin anlamı henüz bilinmiyor olsa dahi, raporlanmaları ve literatürde yer almaları, söz konusu genetik varyantların gelecekte daha kapsamlı şekilde araştırılmasına olanak sağlayacaktır.

Steroid direnci gelişen 53 hastada (%96,3) ikincil tedavi olarak CNI başlandı. 21'i sadece siklosporin (%39,62), 16'sı (%30,18) sadece takrolimus, 16'sı (%30,18) izlemlerinde farklı zamanlarda siklosporin ve takrolimus aldı. Kalsinörin inhibitörü tedavisine yanıt hastaların %58,5'inde gözlendi ve yanıt alınan hastaların %13,8'inde P/LP mutasyon varlığı gözlendi. Buna karşılık yanıt vermeyen hasta grubunda P/LP mutasyon sıklığı %29,2 idi. Literatürde Trautmann ve arkadaşlarının 1354 hastanın klinik bilgilerinden oluşan SRNS kohortunda immünsüpresif yanıtı %45,2 olarak bildirilmiştir (116). Mason ve arkadaşları ise genetik mutasyonu bulunan SRNS olgularında immünsüpresyona yanıt oranını %4, genetik testi negatif olgularda ise %25 olarak rapor etmiştir (117). Trautmann ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında, genetik mutasyonu olmayan 219 SRNS olgusunun 91'inde (%42) CNI ile tam remisyona sağlanırken, 59 genetik SRNS olgusunun yalnızca 6'sında (%10) tam remisyona elde edilmiştir (118). Kamei ve arkadaşlarının 17 merkezden 53 hastayı dahil ettikleri çalışmada genetik analiz için yeni nesil dizileme yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmada, immünsüpresif tedaviye yanıt oranı genetik mutasyon saptanan hasta grubunda %30 iken saptanmayan grupta %73 olarak gözlenmiştir (119).

Çalışma grubunda nefrotik sendrom tanısı ile izlenen hastaların ortanca 4,93 (25p-75p: 2,19-7,30) yıllık izleminde %25,4'ünde (n=17) RRT ihtiyacı ortaya çıktı. Ülkemizden Sözeri ve arkadaşları FSGS'li çocuklarda son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riskini %20,5 olarak bildirmiştir (120). Popa ve arkadaşları

ise SRNS'li hastaların uzun dönem izleminde SRNS'li çocuklarda son dönem böbrek yetmezliği prevalansını %34 olarak rapor etmiştir (121). Zerkowitz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SRNS tanılı 65 hastanın 10 yıllık böbrek sağkalım oranı %56 olarak saptanmıştır (122).

Regresyon analizinin sonuçları, ailede nefrotik sendrom öyküsü ve CNI tedavisine yanıtızsızlık durumunun, RRT gereksinimi için anlamlı risk faktörleri olduğunu gösterdi. Benzer şekilde sağkalım analizinde 10 yıllık RRT'siz sağkalım oranı CNI yanıtızsız grupta %66 iken CNI yanıtlı hasta grubunda RRT ihtiyacı olan hasta gözlenmedi (log-rank testi, $p=0.057$). Bu bulgu, örneklem büyüklüğü ve olay sayısı ile ilişkili sınırlılıklara karşın, CNI'ye yanıtın uzun dönem renal prognoz üzerindeki koruyucu etkisine işaret etmektedir. Gipson ve arkadaşlarının yaptığı remisyon ve son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili faktörler değerlendirilmiş olup tam remisyon durumunun %90 oranında son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskini azalttığı (HR 0.10, %95 CI 0.01–0.79, $p =0.03$) gösterilmiştir (123). Malakasioti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da benzer şekilde kalsinörin yanıtızsızlığının RRT'ye ilerleme açısından risk faktörü olduğu görülmüştür (124). Trautmann ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tedavinin ilk yılında tam remisyonla ulaşanlarda 10 yıllık sağkalım %94 iken, çoklu tedaviye dirençli olanlarda %43 olduğu görülmüştür (116). Abeyagunawardena ve arkadaşlarının FSGS'de uzun dönem sonuçların prediktörleri ile ilgili bir çalışmada tam remisyonla giren 35 hastanın böbrek sağkalımı %90'ın üzerindeyken, 10 yılda tedaviye yanıt vermeyen 31 hastada böbrek sağkalımı %48 olarak bulunmuştur (125). Zerkowitz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 65 SRNS hastasında son dönem böbrek yetmezliği için prognostik faktörler araştırılmış; erken tanı yaşı, eşlik eden sendromik bulguların varlığı ve başlangıç GFR düzeyinin düşük olması, KBH evre V'e ilerleme riskini artıran faktörler arasında saptanmıştır (122). Beins ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CNI yanıtı vermeyenlerin %100'ü, yanıt verenlerin ise %23'ünün son dönem böbrek yetmezliğine ilerlediği görülmüştür (126).

Çalışmamızda genetik analizde P/LP mutasyon varlığı olan hastalarda RRT ilerleyişi %25,0 iken P/LP mutasyonu olmayan grupta %9,1'di, ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı. Ayrıca risk analizinde genetik mutasyon varlığı RRT için risk

faktörü olarak saptanmadı. Trautmann ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada genetik mutasyon saptanmayan CNI yanıtı SRNS hastalarında 10 yıllık sağkalım %97 iken CNI'ye dirençli grupta bu oran %42 olarak saptanmıştır (118). Jiao ve arkadaşlarının %30'u genetik mutasyon taşıyan 637 SRNS tanılı hastanın tek gen mutasyonu taşıyanların %21,4'ünde ortalama 4,1 yıllık izlemde SDBY/ESRD gelişmiştir (111). 2025 yılında yayınlanan 53 hastanın irdelendiği çok merkezli çalışmada 5 yıllık böbrek sağkalımı, genetik varyantı olan hastalarda %31, olmayanlarda ise %78 olarak bulunmuştur (119).

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları arasında tek merkez verilerini içermesi ve retrospektif veri taraması yer almaktadır. Ayrıca ünitemizin 3. basamak bölge hastanesi ve organ nakli merkezi olması nedeni ile ağır progresyon gösteren hastalar çalışma grubunu oluşturmaktadır. İlk dönemlerde siklosporin ilk seçenek kalsinörin inhibitörü olarak tercih edilmekte iken günümüzde hem takrolimus hem de siklosporin birinci seçenek kalsinörin inhibitörü olarak kullanılmaktadır. Bu durum siklosporin ve takrolimus yanıtını değerlendirme aşamasında biasa neden olmuştur. Kısıtlılıklara rağmen genetik analiz yapılan ve uzun dönem izlemi olan 67 nefrotik sendrom tanılı hastanın verisinin analiz edilmiş olması nedeni ile literatüre katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak; steroid tedavisine primer yanıtı hastalarda P/LP mutasyon varlığı steroid duyarlı ve sekonder yanıtı hasta grubuna göre daha yüksek oranda saptandı. En sık gözlenen genetik değişim NPHS2 genindeydi. Çalışma grubumuzun yaklaşık ¼'ünde izlemde RRT gereksinimi ortaya çıktı. Kalsinörin tedavisine yanıtı ve ailede NS tanılı birey varlığı RRT için risk faktörü olarak saptandı. Özellikle steroid tedavisine yanıtı hastalarda erken dönemde genetik analiz yapılmasının önemli olduğu ve kalsinörin tedavisine yanıt durumunun izlemde RRT gereksinimi açısından belirleyici olacağı unutulmamalıdır. Bu alanda ülkemiz verilerini yansıtacak çok merkezli ve büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza kliniğimizde nefrotik sendrom tanısı ile izlenen ve genetik analizi gerçekleştirilen 67 hastayı dahil ettik. Hasta kayıtlarını geriye dönük inceledik. Sonuçlarımız şöyledi;

- Çalışmaya dahil edilen 67 hastanın %58,2'si erkek, %41,8'i kız olup hastaların ortanca tanı yaşı 6,73 yıl olarak saptandı.
- Hastaların %22,4'ünde ebeveynler arasında akrabalık bulunurken, %10,4'ünde ailede nefrotik sendrom öyküsü mevcuttu.
- Hastaların yaklaşık üçte ikisinde (%67,2) başvuru anında belirgin ödem izlenmiş olup eşlik eden hematüri %25, hipertansiyon ise %16,4 oranında saptandı.
- Olguların %85,1'ine böbrek biyopsisi uygulanmış olup, biyopsilerin büyük çoğunluğunda (%91,2) FSGS ile uyumlu bulgular gözlendi.
- Steroid tedavisine başlanan 66 hastanın %16,7'si steroid duyarlı, %65,1'i primer dirençli, %18,2'si ise sekonder dirençli olarak sınıflandırıldı.
- Steroid duyarlı hastaların ortalama tanı yaşı 7,4 yıl olup, bu grupta histopatolojik olarak FSGS oranı düşüktü ve hiçbirinde ileri glomerüler skleroz izlenmedi.
- Primer steroid yanıtız grup tüm kohortun %64,1'ini oluşturmuş olup bu grupta mikroskobik hematüri görülme oranı steroid duyarlı gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,035$).
- Primer steroid yanıtız hastaların %27,9'unda ebeveyn akrabalığı, %9,3'ünde kardeşle nefrotik sendrom öyküsü saptandı.
- Primer steroid yanıtız hastaların %67,4'ünde genetik analizlerde varyasyon saptandı; bunların %23,2'si patojenik veya muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmıştır. En sık etkilenen genler NPHS2, COQ6, NPHS1, TRPC6 ve PLCE1 idi.

- Sekonder steroid dirençli hastalar tüm popülasyonun %18,2'sini oluşturdu; bu grupta da FSGS baskın histopatolojik bulgu olarak izlendi.
- Sekonder steroid yanıtsız hastaların %75'inin (n:9) genetik analizinde değişim mevcuttu. Genetik analiz sonuçları veri tabanlarında tarandığında 1 hastanın sonucunun muhtemel patojenik, 3 hastada 4 değişimin VUS olduğu görüldü.
- CNI tedavisi toplam 53 hastaya uygulanmış olup, olguların %52,5'inde siklosporin, %32,5'inde takrolimus kullanıldı.
- Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda yanıt oranı (%84,6), siklosporin grubuna kıyasla (%41,7) belirgin şekilde daha yüksektir.
- CNI tedavisine genel yanıt oranı %58,5 olup, demografik veya klinik değişkenlerle (yaş, cinsiyet, akrabalık vb.) anlamlı ilişki saptanmadı.
- CNI yanıtı grupta böbrek biyopsilerinde global ve segmental skleroz oranları, yanıtsız gruba kıyasla daha düşük bulundu; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Patojenik genetik varyant saptanan hastalarda anne ile baba arasında akrabalık oranı daha yüksek, kardeşle nefrotik sendrom öyküsü ise anlamlı olarak daha sık bulundu ($p=0,037$).
- Patojenik varyant taşıyan hastalarda CNI'ye yanıt oranı %50 olup, patojenik olmayan grupta bu oran %76,4'tü; fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte klinik açıdan dikkat çekicidir.
- CNI'ye yanıt vermeyen hastalarda RRT gereksinimi anlamlı olarak daha yüksekti (%60,9'a karşı %3,4).
- Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde, ailede nefrotik sendrom öyküsü ve CNI tedavisine yanıtsızlık, RRT gereksinimi için anlamlı risk faktörleri olarak belirlendi.
- Kaplan-Meier sağkalım analizine göre, 10 yıllık RRT'siz sağkalım oranı CNI yanıtı hastalarda %100 iken, yanıtsız grupta bu oran %66 olarak saptandı.

7. ÖZET

Nefrotik Sendromlu Çocuk Hastalarda Genotip-Fenotip İlişkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada nefrotik sendrom tanısı alan çocuk hastalarda nefrotik sendrom ile ilişkili genetik mutasyonların belirlenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca genetik analiz sonuçları ile hastaların klinik, laboratuvar, histopatolojik ve tedavi özelliklerinin karşılaştırılması, genetik mutasyon tipinin hastalık progresyonu ve renal sağkalım üzerindeki etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji kliniğinde nefrotik sendrom tanısı ile izlenen ve nefrotik sendrom patogenezinin yönelik genetik analiz yapılan 67 çocuk hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, laboratuvar parametreleri, biyopsi sonuçları, tedavi yanıtları ve genetik analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Steroid yanıtı, kalsinörin inhibitörlerine (CNI) yanıt durumu ve renal replasman tedavisi (RRT) gereksinimi klinik sonuç değişkenleri olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların %16,7'si steroid duyarlı, %64,1'i primer steroid dirençli, %18,2'si sekonder dirençliydi. Biyopsi yapılan olguların %91'inde fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) saptandı. Genetik mutasyon varlığı açısından çalışmaya dahil edilen hastaların %17,9'unda P/LP mutasyon gözlendi. En sık mutasyon saptanan gen NPHS2 idi. P/LP varyant saptanan hastaların kardeşinde nefrotik sendrom öyküsü ve anne ile babası arasında akrabalık oranı saptanmayanlara göre yüksekti ($p<0,05$). CNI tedavisine toplam yanıt %58,5 hastada gözlendi. RRT gereksinimi, CNI yanıtı hastalarda %3,4 iken yanıtızlarda %60,9 olarak saptandı ($p<0,001$). Tek değişkenli analizde RRT ihtiyacını belirlemede ailede nefrotik sendrom varlığı ve CNI yanıtızlık durumu risk faktörü olarak saptandı (OR: 9,792, $p= 0,011$ ve OR: 43,556, $p= 0,001$ sırasıyla); buna

karşılık P/LP mutasyon varlığı risk faktörü olarak tanımlanmadı (OR: 2,56, p= 0,161) .

Sonuç: Steroid dirençli nefrotik sendrom tanılı çocuklarda P/LP mutasyon sıklığı %16,6, tüm çalışma popülasyonunda ise %17,9 olarak saptandı. Uzun dönem böbrek sağkalımının en önemli belirleyicileri CNI tedavisine yanıt durumu ve aile öyküsü varlığı olarak belirlendi. Aile öyküsünün prognostik önemine karşın, genetik mutasyon varlığı ile anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Bu konuda yol gösterici sonuçlara ulaşabilmek için geniş ölçekli, çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Nefrotik sendrom, genetik mutasyon, fokal segmental glomerüloskleroz, steroid direnç, kalsinörin inhibitörleri.

8. ABSTRACT

Evaluation of Genotype–Phenotype Correlation in Pediatric Patients Diagnosed with Nephrotic Syndrome

Objective: This study aimed to identify genetic mutations associated with nephrotic syndrome in pediatric patients. In addition, it sought to compare genetic findings with the patients' clinical, laboratory, histopathological, and therapeutic characteristics and to investigate the impact of mutation type on disease progression and renal survival.

Materials and Methods: A total of 67 children diagnosed with nephrotic syndrome and followed at the Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, who underwent genetic testing related to the pathogenesis of nephrotic syndrome, were included in this retrospective study. Demographic characteristics, clinical findings, laboratory parameters, biopsy results, treatment responses, and genetic analyses were evaluated. Steroid response, response to calcineurin inhibitors (CNI), and the need for renal replacement therapy (RRT) were analyzed as clinical outcome variables.

Results: Among the patients, 16.7% were steroid-sensitive, 64.1% were primary steroid resistance, and 18.2% were secondary resistance. Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) was detected in 91% of the biopsy specimen. Pathogenic or likely pathogenic (P/LP) variants were identified in 17.9% of all patients, with NPHS2 being the most frequently affected gene. The incidence of nephrotic syndrome in siblings and consanguinity between parents was higher in patients with detected P/LP mutations than in those without detected mutations ($p < 0.05$). The overall response rate to CNI therapy was 58.5%. The requirement for RRT was 3.4% in CNI responders and 60.9% in non-responders ($p < 0.001$). In univariate analysis, a positive family history of nephrotic syndrome and nonresponse to CNI treatment were identified as risk factors for RRT requirement

(OR: 9.792, $p=0.011$; and OR: 43.556, $p=0.001$, respectively), whereas the presence of a P/LP variant was not (OR: 2.56, $p=0.161$).

Conclusion: In children with steroid-resistant nephrotic syndrome, the frequency of P/LP variants was 16.6%, while it was 17.9% in the total study population. The most significant determinants of long-term renal survival were response to CNI therapy and the presence of a family history of nephrotic syndrome. Despite the prognostic significance of family history, no significant association was observed between genetic mutations and renal survival. Large-scale, multicenter studies are needed to provide further insight into this relationship.

Keywords: Nephrotic syndrome, genetic mutation, focal segmental glomerulosclerosis, steroid resistance, calcineurin inhibitors.

9. KAYNAKLAR

1. Kdigo. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Nephrotic Syndrome in Children. Kidney International Supplements. 2024;14(2):S1-S100.
2. Mattoo A. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of nephrotic syndrome in children. UpToDate. 2024.
3. Karabağ Yılmaz E, Sever FL. Glomerüler hastalıklara genel bakış ve nefrotik sendrom. In: Sever FL, editor. Çocuklarda Nefrotik Sendrom. 1 ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 1-5.
4. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. Paediatr Int Child Health. 2017;37(4):248-58.
5. Gülmez R, Sever FL. Nefrotik sendromun etiyolojisi, klinik belirtileri, tanısı. In: Sever FL, editor. Çocuklarda Nefrotik Sendrom. 1 ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 6-11.
6. Tapia C, Bashir K. Nephrotic Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
7. Erkan E. Nephrotic Syndrome. In: Kliegman RM, Geme JWS, Blum NJ, Tasker RC, Wilson KM, Schuh AM, Mack CL, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier; 2025. p. 3222-32.
8. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. Journal of the American society of nephrology. 2015;26(6):1279-89.
9. Kemper MJ, Valentin L, van Husen M. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. Pediatric nephrology. 2018;33(10):1641-9.
10. Kemper MJ, Lemke A. Treatment of Genetic Forms of Nephrotic Syndrome. Frontiers in Pediatrics. 2018;Volume 6 - 2018.

11. Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2004;19(8):813-21.
 12. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for Glomerular Diseases. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*; 2024.
 13. Banh THM, Hussain-Shamsy N, Patel V, Vasilevska-Ristovska J, Borges K, Sibbald C, et al. Ethnic Differences in Incidence and Outcomes of Childhood Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1760-8.
 14. Ademola AD, Asinobi AO, Alao MA, Olowu WA. Childhood Nephrotic Syndrome in Africa: Epidemiology, Treatment Trends, and Outcomes. *Semin Nephrol*. 2022;42(5):151311.
 15. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics*. 2007;119(4):e907-19.
 16. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):592-600.
 17. Akchurin O, Reidy KJ. Genetic causes of proteinuria and nephrotic syndrome: impact on podocyte pathobiology. *Pediatric Nephrology*. 2015;30:221-33.
 18. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *The Lancet*. 2023;402(10399):1071-86.
 19. Zamora G, Pearson-Shaver AL. Minimal Change Disease. *BTI - StatPearls*.
 20. Gipson DS, Trachtman H. Minimal Change Disease: Clinical Features and Pathogenesis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(3):442-9.
 21. Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, Podestà MA, Remuzzi G, Hildebrandt F, Romagnani P. Podocytopathies. (2056-676X (Electronic)).
 22. Merck, Co I. Minimal Change Disease. *Merck Manual Professional Version*. 2024.
 23. Rout P, Hashmi MF, Baradhi KM. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

24. Shabaka A, Tato Ribera A, Fernández-Juárez G. Focal Segmental Glomerulosclerosis: State-of-the-Art and Clinical Perspective. *Nephron*. 2020;144(9):413-27.
25. Salfi G, Casiraghi F, Remuzzi G. Current understanding of the molecular mechanisms of circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis. *Front Immunol*. 2023;14:1247606.
26. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):983-97.
27. Menon S, Valentini RP. Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(8):1419-28.
28. Alok A, Yadav A. Membranous Nephropathy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
29. Politano SA, Colbert GB, Hamiduzzaman N. Nephrotic Syndrome. *Clinics in Integrated Care*. 2023.
30. Medscape Editorial S. Nephrotic Syndrome: Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology. 2023.
31. Cengiz ZEYBEK, GÖK F. Çocuklarda Nefrotik Sendroma Bakış. *Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology*. 2015;10(2):24-42.
32. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev*. 2008;88(2):451-87.
33. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet*. 2000;24(4):349-54.
34. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell*. 1998;1(4):575-82.
35. Garg P, Verma R, Cook L, Soofi A, Venkatarreddy M, George B, et al. Actin-depolymerizing factor cofilin-1 is necessary in maintaining mature podocyte architecture. *J Biol Chem*. 2010;285(29):22676-88.
36. Zhu J, Sun N, Aoudjit L, Li H, Kawachi H, Lemay S, Takano T. Nephrin mediates actin reorganization via phosphoinositide 3-kinase in podocytes. *Kidney Int*. 2008;73(5):556-66.

37. Van de Logt A-E, Fresquet M, Wetzels JFM, Brenchley P. The anti-PLA2R antibody in membranous nephropathy: what we know and what remains a decade after its discovery. *Kidney International*. 2019;96(6):1292-302.
38. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(3):513-20.
39. Sofian M, Taghavi M, Ghodsian M, Farazmand A, Taghipour M. Venous Thromboembolism and Its Risk Factors in Children with Nephrotic Syndrome: A Case-Control Study. *International Journal of Nephrology*. 2014:916760.
40. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(1):57-70.
41. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney International*. 2016;90(1):41-52.
42. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. (1474-547X (Electronic)).
43. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018;392(10141):61-74.
44. Ajayan P, Krishnamurthy S Fau - Biswal N, Biswal N Fau - Mandal J, Mandal J. Clinical spectrum and predictive risk factors of major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. (0974-7559 (Electronic)).
45. Saygılı S, Canpolat N. Nefrotik sendrom komplikasyonları-I: Anazarka, hipovolemi, akut böbrek hasarı, enfeksiyon. In: Sever FL, editor. *Çocuklarda Nefrotik Sendrom*. 1 ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 49-59.
46. Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney Int*. 2018;94(5):861-9.
47. Menon S. Acute Kidney Injury in Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr*. 2018;6:428.
48. Branten AJW, Vervoort G, Wetzels JFM. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(4):707-11.
49. Sultana MN, Majumder B, Rahman MJ, Moniruzzaman AM, Suja AM, Ali ME, et al. Dipstick Method versus Spot Urinary Protein Creatinine Ratio for

- Evaluation of Massive Proteinuria in Childhood Nephrotic Syndrome. *Mymensingh Med J.* 2018;27(2):369-74.
50. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(3):877-919.
51. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(8):1529-61.
52. Kallash M, Mahan JD. Mechanisms and management of edema in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(7):1719-30.
53. Hedin E, Bijelić V, Barrowman N, Geier P. Furosemide and albumin for the treatment of nephrotic edema: a systematic review. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(8):1747-57.
54. Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(12):880-90.
55. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(6):989-97.
56. Boyer O, Trautmann A, Haffner D, Vivarelli M. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(5):1123-6.
57. Öztürk EH, Ekim M. İdiyopatik nefrotik sendrom tedavisi. In: Sever FL, editor. *Çocuklarda Nefrotik Sendrom.* 1. Baskı ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 12-9.
58. Larkins N, Kim S, Craig J, Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child.* 2016;101(4):404-8.
59. Donatti TL, Koch VH, Fujimura MD, Okay Y. Growth in steroid-responsive nephrotic syndrome: a study of 85 pediatric patients. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(8):789-95.

60. Hampson KJ, Gay ML, Band ME. Pediatric Nephrotic Syndrome: Pharmacologic and Nutrition Management. *Nutr Clin Pract.* 2021;36(2):331-43.
61. Yel S. Glomerüler Hastalıklar. In: Düşünsel R, Baştuğ F, editors. *Çocuk Nefroloji El Kitabı*. Kayseri2018. p. 84-7.
62. Andolino TP, Reid-Adam J. Nephrotic syndrome. *Pediatrics in Review.* 2015;36(3):117-26.
63. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(3):271-82.
64. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int.* 2001;59(5):1919-27.
65. Gajjar R, Miller SD, Meyers KE, Ginsberg JP. Fertility preservation in patients receiving cyclophosphamide therapy for renal disease. *Pediatric Nephrology.* 2015;30(7):1099-106.
66. Salloum E, Khan KK, Cooper DL. Chlorambucil-induced seizures. *Cancer.* 1997;79(5):1009-13.
67. Mühlig AK, Lee JY, Kemper MJ, Kronbichler A, Yang JW, Lee JM, et al. Levamisole in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Clinical Efficacy and Pathophysiological Aspects. *J Clin Med.* 2019;8(6).
68. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. British Association for Paediatric Nephrology. *Lancet.* 1991;337(8757):1555-7.
69. Bagga A, Ali U, Banerjee S, Kanitkar M, Phadke KD, Senguttuvan P, et al. Management of steroid sensitive nephrotic syndrome: revised guidelines. *Indian Pediatr.* 2008;45(3):203-14.
70. Palcoux JB, Niaudet P, Goumy P. Side effects of levamisole in children with nephrosis. *Pediatr Nephrol.* 1994;8(2):263-4.
71. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic

- syndrome: Workshop recommendations. *Kidney International*. 2007;72:1429-47.
72. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2002;61(5):1801-5.
73. Chicella M. Nephrotic syndrome. In: Benavides S, Nahata MC, editors. *Pediatric Pharmacotherapy*. Lenexa, Kansas: American College of Clinical Pharmacy; 2013. p. 335-9.
74. Westhoff TH, Schmidt S, Zidek W, Beige J, van der Giet M. Tacrolimus in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clinical Nephrology*. 2006;65:393-400.
75. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(12):2059-65.
76. Kato S, Chernyavsky S, Tokita JE, Shimada YJ, Homel P, Rosen H, Winchester JF. Relationship between proteinuria and venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(3):281-5.
77. Park SJ, Shin JI. Complications of nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr*. 2011;54(8):322-8.
78. Ulinski T, Guignon V, Baudet-Bonneville V, Auber F, Garcette K, Bensman A. Mesenteric thrombosis causing short bowel syndrome in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(12):1295-7.
79. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, Levin A, Hladunewich MA, Nachman PH, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney International*. 2012;81(2):190-5.
80. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines—application to the individual patient. *Kidney International*. 2012;82(8):840-56.
81. Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clinical Nephrology*. 2004;62:245-59.

82. Tejani A, Fikrig S, Schiffman G, Gurumurthy K. Persistence of protective pneumococcal antibody following vaccination in patients with the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 1984;4(1):32-7.
83. Zhu X, Zhang Y, Yu Z, Yu L, Huang W, Sun S, et al. The Clinical and Genetic Features in Chinese Children With Steroid-Resistant or Early-Onset Nephrotic Syndrome: A Multicenter Cohort Study. *Frontiers in Medicine*. 2022;Volume 9 - 2022.
84. Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatric Nephrology*. 2019;34(2):195-210.
85. Brown EJ, Pollak MR, Barua M. Genetic testing for nephrotic syndrome and FSGS in the era of next-generation sequencing. *Kidney Int*. 2014;85(5):1030-8.
86. Sen ES, Dean P, Yarram-Smith L, Bierzynska A, Woodward G, Buxton C, et al. Clinical genetic testing using a custom-designed steroid-resistant nephrotic syndrome gene panel: analysis and recommendations. *J Med Genet*. 2017;54(12):795-804.
87. Patrakka J, Kestilä M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P, Lenkkeri U, et al. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int*. 2000;58(3):972-80.
88. Koziell A, Grech V, Hussain S, Lee G, Lenkkeri U, Tryggvason K, Scambler P. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Hum Mol Genet*. 2002;11(4):379-88.
89. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):722-32.
90. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL, Morinière V, Tête MJ, Legendre C, et al. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int*. 2004;66(2):571-9.

91. Pereira AC, Pereira AB, Mota GF, Cunha RS, Herkenhoff FL, Pollak MR, et al. NPHS2 R229Q functional variant is associated with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int.* 2004;65(3):1026-30.
92. Mucha B, Ozaltin F, Hinkes BG, Hasselbacher K, Ruf RG, Schultheiss M, et al. Mutations in the Wilms' tumor 1 gene cause isolated steroid resistant nephrotic syndrome and occur in exons 8 and 9. *Pediatr Res.* 2006;59(2):325-31.
93. Lipska BS, Ranchin B, Iatropoulos P, Gellermann J, Melk A, Ozaltin F, et al. Genotype-phenotype associations in WT1 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2014;85(5):1169-78.
94. Matejas V, Hinkes B, Alkandari F, Al-Gazali L, Annexstad E, Aytac MB, et al. Mutations in the human laminin beta2 (LAMB2) gene and the associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat.* 2010;31(9):992-1002.
95. Zurowska A, Załuska-Leśniewska I, Zenker M. [LAMB2 gene mutation as a cause of congenital nephrotic syndrome with distinct eye abnormalities and hypotonia]. *Przegl Lek.* 2006;63 Suppl 3:37-9.
96. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nürnberg G, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet.* 2006;38(12):1397-405.
97. Ashraf S, Gee HY, Woerner S, Xie LX, Vega-Warner V, Lovric S, et al. ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption. *J Clin Invest.* 2013;123(12):5179-89.
98. Justine Perrin R, Rousset-Rouvière C, Garaix F, Cano A, Conrath J, Boyer O, Tsimaratos M. COQ6 mutation in patients with nephrotic syndrome, sensorineural deafness, and optic atrophy. *JIMD Rep.* 2020;54(1):37-44.
99. Malaga-Dieguez L, Susztak K. ADCK4 “reenergizes” nephrotic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation.* 2013;123(12):4996-9.
100. Boyer O, Nevo F, Plaisier E, Funalot B, Gribouval O, Benoit G, et al. INF2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease with glomerulopathy. *N Engl J Med.* 2011;365(25):2377-88.

101. Boyer O, Benoit G, Gribouval O, Nevo F, Tête MJ, Dantal J, et al. Mutations in INF2 are a major cause of autosomal dominant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):239-45.
102. Berkovic SF, Andermann F, Shoubbridge EA, Carpenter S. Action Myoclonus–Renal Failure Syndrome: Clinical and Genetic Aspects. *Epilepsia*. 1993;34(4):500-6.
103. Omim. Action Myoclonus-Renal Failure Syndrome; AMRF. 2024.
104. Reczek D, Schwake M, Schröder J, Hughes H, Blanz J, Jin X, et al. LIMP-2 is a receptor for lysosomal mannose-6-phosphate-independent targeting of β -glucocerebrosidase. *Cell*. 2007;131(4):770-83.
105. Zhang YM, Gu QH, Huang J, Qu Z, Wang X, Meng LQ, et al. Clinical Significance of IgM and C3 Glomerular Deposition in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(9):1582-9.
106. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;43(2):368-82.
107. Cicek N, Yıldız N, Guven S, Kaya M, Gokce I, Alpay H. Clinical Predictors of Steroid Resistance in Childhood Nephrotic Syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. 2024;63(9):1300-7.
108. Mortazavi F, Khiavi YS. Steroid response pattern and outcome of pediatric idiopathic nephrotic syndrome: a single-center experience in northwest Iran. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:167-71.
109. Elbeltagi YAH, Kersh MMEDE, Fathy HM, Kamel NA-S. Study of steroid-resistant nephrotic syndrome: a single center experience. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 2024;72(1):35.
110. Landini S, Mazzinghi B, Becherucci F, Allinovi M, Provenzano A, Palazzo V, et al. Reverse Phenotyping after Whole-Exome Sequencing in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;15(1):89-100.
111. Jiao J, Wang L, Ni F, Wang M, Feng S, Gao X, et al. Whole-exome sequencing of a multicenter cohort identifies genetic changes associated with clinical

- phenotypes in pediatric nephrotic syndrome. *Genes & Diseases*. 2022;9(6):1662-73.
112. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int*. 2017;91(4):937-47.
 113. Al Riyami MS, Al Alawi I, Al Gaithi B, Al Maskari A, Al Kalbani N, Al Hashmi N, et al. Genetic analysis and outcomes of Omani children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2023;11(9):e2201.
 114. Park E, Lee C, Kim NKD, Ahn YH, Park YS, Lee JH, et al. Genetic Study in Korean Pediatric Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome or Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):2013.
 115. Najafi M, Riedhammer KM, Rad A, Torbati PN, Berutti R, Schüle I, et al. High detection rate for disease-causing variants in a cohort of 30 Iranian pediatric steroid resistant nephrotic syndrome cases. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;Volume 10 - 2022.
 116. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziğtkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, et al. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(10):3055-65.
 117. Mason AE, Sen ES, Bierzynska A, Colby E, Afzal M, Dorval G, et al. Response to First Course of Intensified Immunosuppression in Genetically Stratified Steroid Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(7):983-94.
 118. Trautmann A, Hofstetter J, Lipska-Ziğtkiewicz B, Tsygin A, Ogarek I, Saeed B, et al. Efficacy of Calcineurin Inhibition in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Kidney International Reports*. 2025.
 119. Kamei K, Nozu K, Horinouchi T, Sakakibara N, Nishi K, Fujita N, et al. Relationship between clinical and pathologic findings and the presence of genetic variants in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2025;40(10):3111-20.

120. Sozeri B, Mir S, Mutlubas F, Sen S. The long-term results of pediatric patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2010;21(1):87-92.
121. Popa L, Balgradean M, Croitoru A. Long-Term Study in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Progressing to End-Stage Renal Disease. *Maedica (Bucur)*. 2022;17(2):271-6.
122. Zerkowitz E, Gellermann J, Beckus J, Holle J, Kempf C, Bufler P, et al. Outcomes and prognostic factors in childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome: a retrospective single-center study. *Pediatr Nephrol*. 2025;40(7):2239-52.
123. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatric Nephrology*. 2006;21(3):344-9.
124. Malakasioti G, Iancu D, Milovanova A, Tsygin A, Horinouchi T, Nagano C, et al. A multicenter retrospective study of calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene variants. *Kidney Int*. 2023;103(5):962-72.
125. Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA, Dillon MJ, Rees L, van't Hoff W, et al. Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(2):215-21.
126. Beins NT, Dell KM. Long-Term Outcomes in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Treated with Calcineurin Inhibitors. *Frontiers in Pediatrics*. 2015;Volume 3 - 2015.