



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

**NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA
NR3C1 GEN VARYANTLARININ BÖBREK
SAĞ KALIMI İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nur ÜMİT

Antalya, 2021



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

**NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA
NR3C1 GEN VARYANTLARININ BÖBREK
SAĞ KALIMI İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nur ÜMİT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elif ÇOMAK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen ve emeği geçen tüm değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, çalışmalarımda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Elif Çomak'a,

Tezimi hazırlama aşamasında keyifle çalıştığım, her aşamada desteklerini aldığım başta Sayın Dr. Öğr. Üyesi Aslı Toylu olmak üzere tüm Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı üyelerine,

Hayatım boyunca maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her daim yanımda olan sevgili ailem ve arkadaşlarıma,

Tezimi yazarken yanımdan hiç ayrılmadan destek olan sevgili kedim Suzi'ye,

Varlığıyla her zaman güç veren, enerjisiyle her daim motive eden sevgili eşim Dr. Abdullah Ümit'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nefrotik Sendrom	3
2.1.1. Nefrotik Sendrom Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Nefrotik Sendrom Etiyoloji ve Sınıflandırma	3
2.1.3. Nefrotik Sendrom Patofizyolojisi	6
2.1.4. Nefrotik Sendrom Klinik ve Laboratuvar Bulguları	8
2.1.5. Nefrotik Sendrom Biyopsi Endikasyonları	10
2.1.6. Nefrotik Sendrom Tedavisi	11
2.1.7. Nefrotik Sendrom Komplikasyonları	16
2.2. Nefrotik Sendrom Prognozu	18
2.2.1. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	18
2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Sınıflandırılması	19
2.2.3. Nefrotik Sendromda Prognozla İlişkili Faktörler	19
2.3. NR3C1 Geni	30
2.3.1. Glukokortikoid Etki Mekanizması	32
2.3.2. NR3C1 Gen Varyantları	35
3. MATERYAL METOD	41
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçilmesi	41
3.2. Verilerin Toplanması ve Saklanması	42

3.3. DNA Elde Edilmesi ve Genotiplendirilmesi	42
3.4. GFR Hesaplanması	42
3.5. KBH Evreleri	43
3.6. Nefrotik Sendrom Alt Tipleri	43
3.7. Klinik Tanımlamalar	44
3.8. İstatistiksel Analiz	45
4. BULGULAR	46
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Klinik ve Demografik Özellikleri	46
4.2. Böbrek Sağ Kalımı ile İlgili Klinik Özellikler	53
4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun NR3C1 Gen Varyantları Açısından Değerlendirilmesi	66
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ	86
7. ÖZET	88
8. ABSTRACT	90
9. KAYNAKLAR	92
10. EKLER	110
Ek 1. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	110
Ek 2. Nefrotik Sendrom Değerlendirme Formu	115

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AP-1	Aktivatör Protein-1
BUN	Kan Üre Nitrojeni
CBG	Kortikosteroid Bağlayıcı Globulin
CoQ10	Koenzim Q 10
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
EDTA	Etilendiamin Tetra Asetik Asit
FRNS	Sık Relapsla Giden Nefrotik Sendrom
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GC	Glukokortikoid
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GN	Glomerülonefrit
GR	Glukokortikoid Reseptörü
GRE	Glukokortikoid Yanıt Elemanları
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Ig	İmmünglobulin
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MDH	Minimal Değişiklik Hastalığı
MİF	Makrofaj İnhibe Edici Faktör
MMF	Mikofenolat Mofetil
MS	Multiple Skleroz
NFκB	Nükleer Faktör κB

NFAT	Aktive Edilmiş T Hücrelerinin Nükleer Faktörü
NS	Nefrotik Sendrom
SBNS	Steroid Bağımlı Nefrotik Sendrom
SDNS	Steroid Duyarlı Nefrotik Sendrom
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SRNS	Steroid Dirençli Nefrotik Sendrom
TSSB	Travma Sonrası Stres Bozukluğu
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VZIG	Varisella Zoster İmmünglobulin

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Çocuklarda nefrotik sendrom nedenleri	5
2.2. Çocuklarda nefrotik sendrom biyopsi endikasyonları	10
2.3. Kronik böbrek hastalığı evreleri	19
2.4. Literatürdeki nefrotik sendrom prognozu ile ilgili çalışmalar	25
2.5. Literatürdeki glukokortikoid metabolizması ile ilgili genetik çalışmalar	36
3.1. Kronik böbrek hastalığı evreleri	43
4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı	46
4.2. Hasta grubunun sosyodemografik ve tanı ile ilgili özellikleri	47
4.3. Hasta grubunun tanı anı klinik özellikleri	48
4.4. Hasta grubunun aile öyküsü	48
4.5. Hastaların nefrotik sendrom klinik alt tiplerine göre sınıflandırılması	49
4.6. Hastaların klinik sınıflandırılması	49
4.7. Biyopsi ile ilgili özellikler	50
4.8. Hastaların aldıkları nefrotik sendrom tedavileri	51
4.9. Komplikasyonlar	52
4.10. Hastalarda tespit edilen tek gen mutasyonları	52

4.11.	Hastaların son poliklinik kontrollerindeki klinik durumları	53
4.12.	Steroid dirençli ve duyarlı olan grupların demografik özellikleri	55
4.13.	Steroid dirençli ve duyarlı olan grupların tanı anı klinik özellikleri	56
4.14.	Steroid dirençli ve duyarlı olan grupların klinik olarak sınıflandırılmalarının değerlendirilmesi	57
4.15.	Steroid dirençli ve duyarlı olan grupların biyopsi sonuçları	57
4.16.	Steroid dirençli ve duyarlı olan grupların nefrotik sendrom tanı başvurusundaki laboratuvar sonuçları	58
4.17.	Steroid dirençli ve duyarlı olan grupların aldıkları tedaviler	60
4.18.	Steroid dirençli ve duyarlı olan gruplarda gelişen komplikasyonlar	61
4.19.	Steroid dirençli ve duyarlı olan gruplarda tespit edilen tek gen mutasyonları	61
4.20.	Steroid dirençli ve duyarlı olan grupların son poliklinik kontrollerindeki klinik durumları	62
4.21.	Tam remisyon ve ilaçlı remisyondaki hastaların son poliklinik kontrollerinde kullanmakta oldukları ilaçlar	63
4.22.	Tam remisyon ve ilaçlı remisyondaki hastaların son poliklinik kontrollerindeki laboratuvar bulguları	64
4.23.	Hasta ve kontrol gruplarının varyant ve patolojik allel dağılımları	67
4.24.	Nefrotik sendrom klinik tiplerine göre varyant dağılımları	67
4.25.	Tam remisyon, ilaçlı remisyon ve SDBY gruplarındaki varyant dağılımları	68
4.26.	Steroid direnci varlığına göre variant ve patolojik allel dağılımları	69

4.27.	Tam remisyon varlığına göre varyant ve patolojik allel dağılımları	70
4.28.	SDBY varlığına göre varyant ve patolojik allel dağılımları	71
4.29.	Steroid dirençli hastalarda SDBY varlığına göre varyant ve patolojik allel dağılımları	72
4.30.	Tanı anında hematüri varlığına göre varyant ve patolojik allel dağılımları	72
4.31.	Tanı anında hipertansiyon varlığına göre varyant ve patolojik allel dağılımları	73



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Normal glomeruler kapiller duvar	7
2.2. Nefrotik sendromda tedavi yaklaşımları	15
2.3. NR3C1 lokasyonu	30
2.4. Glukokortikoid reseptör izoformları	32
2.5. GR- α 'nın yapısı ve posttranslasyonel modifikasyonları	32
2.6. Glukokortikoid etki mekanizması	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nefrotik sendrom; glomerül kapiller duvarının seçici geçirgen özelliğindeki değişiklikler sonucu oluşan, nefrotik düzeyde proteinüri, ödem ve hiperlipidemi ile seyreden glomerüler hastalıkların klinik yansımasıdır (1). Nefrotik sendrom çoğu çocukta primer ya da idiyopatik nefrotik sendrom tipindedir ve steroid tedavisine verilen yanıtı göre çeşitli formları görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık %90'ında steroid tedavisine yanıt alınır ve uzun dönemde prognozları iyidir (2). Geriye kalan %10'luk grupta ise steroid tedavisine yanıt alınamamaktadır ve bu hastalar nefrotik sendrom komplikasyonları açısından risk altındadır. Olguların 10 yıllık takipte yaklaşık 1/3'ünde son dönem böbrek hastalığı geliştiği görülmektedir ve bu olgularda böbrek nakli sonrası tekrarlamaya oranı %30-40'tır (3). Nefrotik sendrom tanılı olgularda son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidişte etkili olan faktörler arasında immünsupresif tedavilere yanıt, genetik etiyolojinin belirlenmesi, biyopside tespit edilen histopatolojik tip, yaş, serum albümin ve başlangıçtaki kronik böbrek hastalığı (KBH) evresi yer almaktadır (4).

Nefrotik sendrom tanılı çocuklarda prognozu belirleyen önemli etkenlerden birisi de genetik faktörlerdir. Özellikle glukokortikoid ile glukokortikoid reseptör (GR) proteini kompleksinin böbrek fonksiyonlarının korunmasındaki belirleyici rolü dikkat çekmektedir. Hücrelerdeki GR, *NR3C1* adlı gen tarafından kodlanmaktadır. *NR3C1* geni varyantlarının, ligand-reseptör kompleksi oluşumunu etkileyerek GR fonksiyonunda çeşitliliğe yol açtığı; dokudaki hücre çoğalması ve inflamatuvar yanıtı değiştirdiği bildirilmektedir (5). Dolayısıyla *NR3C1* genindeki çeşitli varyantların klinik olarak böbrek sağ kalımını etkilediği düşünülmektedir.

Çalışmamızın amacı; *NR3C1* geninde yer alan iki hedef varyantın (rs10052957 ve rs6196) haplotip dağılımı ile glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve KBH evrelerine göre değerlendirilecek olan böbrek sağ kalımı arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Elde edilecek bilgiler, nefrotik sendrom olgularında genotip özelliklerinin belirlenmesi ile hastalık prognozunun öngörülmesine yardımcı olabilir. Ayrıca toplumumuzdaki genotip özelliklerinin saptanması ile risk

taşıyan bireylerin uygun klinik takipleri sağlanabilir. İncelemeyi planladığımız her iki varyantın, nefrotik sendromlu çocuk olgulardaki dağılımları konusunda veriler oldukça kısıtlıdır. Bu varyantların birbirine göre nasıl bir dağılım gösterdikleri ve varyantı taşıyan olgulardaki renal sağ kalıma ilişkin veriler literatürde mevcut değildir. Dolayısıyla çalışmamızda elde edilecek verilerin, nefrotik sendromlu çocuklarda halen tam aydınlatılamamış bir konu olan sağ kalım ve renal prognozun değerlendirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom; glomerül kapiller duvarının seçici geçirgen özelliğindeki değişiklikler sonucu oluşan, nefrotik düzeyde proteinüri, ödem ve hiperlipidemi ile seyreden glomerüler hastalıkların klinik yansımasıdır. Nefrotik düzeyde proteinüri idrarla protein kaybının $>40\text{mg/m}^2/\text{saat}$ veya sabah ilk idrarda protein/kreatinin oranının 2'nin üzerinde olması ile tanımlanır (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

Nefrotik sendrom, çocuklarda erişkinlere oranla 15 kat sık görülmektedir. Nefrotik sendromun dünya genelinde insidansı; etnik köken ve coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte 100.000 çocukta 1.15-16.9 (ortalama 4.7)'dur (6). Güney Asyada insidans Avrupaya kıyasla daha fazladır (7). Tedavide steroide direnç oranları (%2.1-27.3) ülkelere göre değişim göstermektedir; Avrupalılarda %20, Afrikalılarda %16-27, Asyalılarda %27-54, Güney Asyalılarda %20-39 oranlarında steroide direnç tespit edilmiştir (8). Erkeklerde daha sık görülmekle birlikte, erkek/kız oranı 1.8'dir (9).

2.1.2. Etiyoloji ve Sınıflandırma

Çocuklarda nefrotik sendrom nedenlerine göre sınıflandırıldığında; idiyopatik, genetik ve sekonder olmak üzere 3 gruba ayrılır (Tablo 2.1). Nefrotik sendromun en sık görülen nedeni idiyopatik nefrotik sendromdur (1). 1 ila 10 yaş arasındaki vakaların yüzde 90'ından fazlasını, 10 yaşından sonraki vakaların da yüzde 50'sini oluşturur (10). İdiyopatik nefrotik sendrom histopatolojik lezyona ve tedaviye verdiği cevaba göre sınıflandırılır. Neden olan glomerüler lezyonlara göre bakıldığında en sık minimal değişiklik hastalığı (MDH) olmak üzere; FSGS, membranöz nefropati ve glomerülonefritlerle ilişkili nefrotik sendrom olmak üzere gruplandırılır. Işık mikroskobu ile incelemede normal olması, ancak elektron mikroskobu ile bakıldığında podosit ayakları çıkıntılarında düzleşme görüntüsü olması nedeniyle MDH olarak adlandırılır. 10 yaşın altında, hipertansiyon ve

hematürinin eşlik etmediği, normal kompleman düzeyleri ile normal böbrek fonksiyonlarına sahip olan hastalarda diğer glomerül patolojilerden ziyade MDH düşünülür (10). Yaş kriterinin istisnası; yaşamın ilk yılında (özellikle ilk 3 ayda) başlayan nefrotik sendrom muhtemel bir genetik mutasyon varlığına ve glukokortikoid direncine işaret eder. Bu bilgilere dayanarak, genellikle klinik tanıya dayalı olarak MDH olma ihtimali olan çocuklara ilk olarak glukokortikoid tedavisi uygulanır ve böylelikle ilk basamakta böbrek biyopsisinden kaçınılır.

Sekonder nefrotik sendrom, sistemik hastalıklarla ilişkili nefrotik sendrom olarak tanımlanır veya glomerüler hasara neden olan başka bir sürece ikincildir.



Tablo 2.1. Çocuklarda Nefrotik Sendrom Nedenleri (1)

I-İdiyopatik Nefrotik Sendrom Minimal Değişiklik Hastalığı Fokal Segmental Glomerüloskleroz Membranöz Nefropati Glomerülonefritlerle ilişkili Nefrotik Sendrom (Membranoproliferatif GN, Kresentrik GN, IgA Nefropatisi)
II-Genetik Hastalıklar Nefrotik Sendrom (tipik) -Fin tipi konjenital NS - Fokal Segmental Glomerüloskleroz -Diffüz mezengial skleroz -Denys Drash sendromu -İntegrin $\alpha 3$ mutasyonu -Mitokondriyal hastalıklar Nefrotik Sendromla birlikte olan/olmayan proteinüriler -Nail Patella sendromu -Alport sendromu Nefrotik Sendromla birlikte olan/olmayan multisistemik hastalıklar -Galloway Mowat sendromu -Charcot Marie Tooth hastalığı -Jeune sendromu -Cockayne sendromu -Laurence Moon Biedl Bardet sendromu Nefrotik Sendromla birlikte olan/olmayan metabolik hastalıklar -Alagille sendromu - $\alpha 1$ Antitripsin eksikliği -Fabry hastalığı -Glutarik asidemi -Glikojen depo hastalığı -Hurler sendromu -Parsiyel lipodistrofi -Mitokondriyal sitopatiler -Orak hücreli anemi
III-Sekonder Nedenler Enfeksiyonlar İlaçlar İmmünolojik/alerjik hastalıklar Malign hastalıklarla ilişkili Glomerüler hiperfiltrasyon

Nefrotik sendrom tedaviye verdiği yanıtı göre sınıflandırıldığında ise 4 grupta incelenir: steroid duyarlı (SDNS), steroid dirençli (SRNS), steroid bağımlı (SBNS) ve sık relaps ile giden form (FRNS). Hastaların %80-90'ı 4 haftalık tedavi sonrası protein/kreatinin <0.2 ya da arka arkaya 3 gün idrarda protein $<+1$ olmasıyla steroide duyarlı kabul edilir (6). Bu hastaların uzun dönem prognozu iyidir; ancak bu grup, hastalık relapsı ve uzun dönem steroid maruziyeti ile ilişkili morbidite riski altındadır (2). 8 haftalık düzenli ve tam doz tedaviye rağmen devam eden proteinüri varlığında nefrotik sendrom steroide dirençli olarak tanımlanır. Bu hastalar nefrotik sendrom komplikasyonları açısından risk altındadır. 10 yıllık takipte %30-40 oranında SDBY geliştiği görülmüştür (3). Steroid tedavisine yanıt verip; steroid azaltılırken veya steroid kesildikten sonraki 2 hafta içinde relaps olması ve bu durumun 2 kez tekrarlaması steroid bağımlı; steroid tedavisine yanıt verdikten sonraki ilk 6 ayda ≥ 2 relaps veya herhangi bir 12 ayda >4 relaps olması sık relaps ile giden form olarak tanımlanır (11).

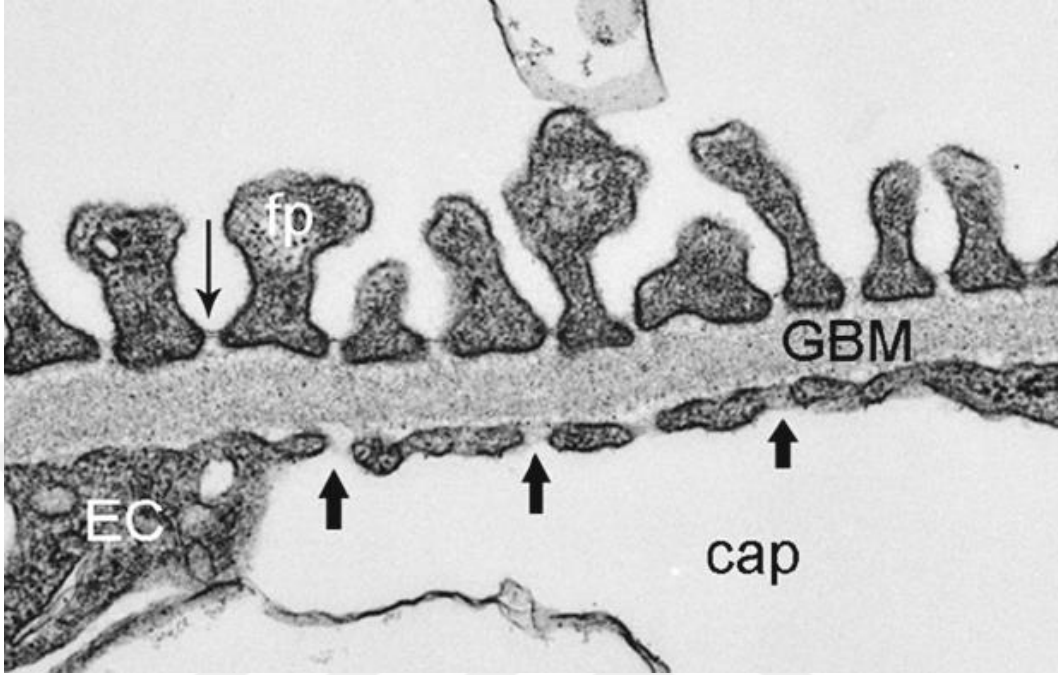
2.1.3. Nefrotik Sendrom Patofizyolojisi

Nefrotik sendrom 50 yılı aşkın süredir steroid ile tedavi edilmesine rağmen hastalığın tam mekanizması halen belirsizliğini korumaktadır. Çoğu çalışma podosit hasarı, immünolojik ve çevresel faktörler üzerinde durmaktadır (8).

Podositler ve glomerüler filtrasyon bariyerindeki bozukluk: Nefrotik sendromda klinik ve laboratuvar bulguların çoğundan proteinüri sorumludur. Glomerüler kapiller duvarın geçirgenliğinin artmasıyla oluşan proteinüri, hipoalbüminemiye yol açar.

Glomerüler kapiller duvarın 3 komponenti vardır: fenestralı endotel hücreler, glomerüler bazal membran (GBM), epitelyal hücrelerin ayaksı çıkıntıları (Şekil 2.1). Yapılan biyopsilerde glomerüler filtrasyon bariyerinde yer alan podositlerin ayaksı çıkıntılarında kayıp görülmüştür (6). Ek olarak; podosit proteinlerinde ve glomerül filtrasyon bariyerinin diğer komponentlerinde tespit edilen mutasyonlar filtrasyon bariyerindeki geçirgenlikte artışa sebep olan genetik nedenlerdir. Masif üriner protein kaybının yol açtığı hipoalbüminemi; plazma onkotik basınçta

düşmeye neden olur ve sıvının intravasküler alandan interstisyel alana geçmesiyle ödeme yol açar.



Şekil 2.1. Normal glomerüler kapiller duvar: podositlerin ayaklı çıkıntıları (fp), glomerüler bazal membran (GBM), endotelyal hücre (EC), kapiller lümeni (cap), slit diyafram (ince ok), fenestra (kalın ok) (11)

Kandaki albümin miktarının azalmasıyla hepatik lipoprotein sentezi dahil tüm hepatik proteinlerin sentezi uyarılır ve serum lipit düzeyleri yükselir. Ek olarak lipoprotein lipaz enziminin idrarla kaybı sonucu azalan lipit katabolizması hiperlipidemiye neden olur.

Hipoalbümineminin sebep olduğu fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin hepatik üretiminin artması ve protein C, S gibi antikoagülan faktörlerin böbrekten kaybı ile hiperkoagülabilité gelişir, tromboembolik olaylara yatkınlık artar (1).

Kompleman faktör C3b, properdin faktör B gibi opsoninlerin ve imünglobulinlerin idrarla kaybı ile özellikle kapsüllü mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyon riskinde artış meydana gelir. Ek olarak; tedavide kullanılan steroid gibi immünsupresan ilaçlar da bu riski artırır (1).

İmmün sistem ilişkili nedenler: Özellikle T lenfositlerdeki disfonksiyon ve disregülasyonun nefrotik sendrom patogeneğinde rolü olduğu düşünülmektedir (12). İmmüsupresan ajanların tedavide yer alması bu durumu destekler niteliktedir. Aktive edilmiş lenfositlerce üretilen birtakım plazma faktörlerinin kapiller duvar geçirgenliğini artırarak nefrotik sendrom kliniğine neden olabileceği gösterilmiştir (1).

2.1.4. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

İdiyopatik nefrotik sendrom sıklıkla 2 ila 6 yaş arasında görülür. Erkek çocuklarda kızlardan 2:1 oranında daha sık görülür (1). Klinik olarak genellikle vücutta yaygın ödem ile karakterizedir. Yüksek kan basıncı ve hematüri sıklıkla FSGS veya sekonder nefrotik sendromu olan çocuklarda görülen bulgulardır.

Ödem: Genellikle ani başlangıçlıdır. Vücut ağırlığının %3-5'ini aşan sıvı fazlalığında gelişir. Periorbital bölgedeki ödem sıklıkla başlangıç semptomudur, yer çekimi bağımlıdır, zamanla ve pozisyonel olarak değişmekle birlikte alt ekstremitelere, genital bölgeye, üçüncü boşluklara yayılabilir (11). Plevral efüzyona ikincil olarak solunum sıkıntısı gelişebilir. Batında oluşan asit peritonit için zemin oluşturur. Ekstraselüler alana geçen sıvı miktarının artmasıyla hastalarda taşikardi, periferik vazokonstriksiyon, oligüri, azalmış GFR gibi etkin dolaşım hacminde azalma belirtileri görülebilir. Bu çocuklarda diüretik tedavisi, sepsis veya ishal gibi bir durum hipotansiyona ve şoka neden olabilir.

Hiperlipidemi: Nefrotik sendromlu olgularda kolesterol, trigliserit, LDL, VLDL artarken; HDL düzeyi azalır veya değişmez. Erişkinlerde bu durum kardiyovasküler hastalık riskini artırırken; bu risk çocuklarda özellikle steroide duyarlı tipte, erişkinlerde olduğu kadar ciddi değildir. Lipit düşürücü ajanların erişkinlerde kullanımı yaygın iken çocuklarda sık değildir (11).

Enfeksiyona yatkınlık: Nefrotik sendromlu çocuklarda idrarla IgG ve kompleman faktörleri kaybı nedeniyle enfeksiyonlardan özellikle spontan bakteriyel peritonit, bakteriyemi ve selülit oluşmasına yatkınlık vardır. Kapsüllü bakterilerden özellikle pnömokok ile enfeksiyon riski artmıştır. Ateş, karın ağrısı

ve peritoneal iritasyon bulgularıyla gelen çocuklarda spontan bakteriyel peritonit düşünölmelidir. Nefrotik sendromlu çocuklarda ateş gibi herhangi bir enfeksiyon bulgusu geliştiğinde gerekli kültürlerin alınıp ampirik antibiyoterapi başlanması gerekmektedir (1).

Hiperkoagölabilite: Hemokonsantrasyon ve intravasküler volüm azalmasına bağı vasküler staz, trombosit sayısında ve agregasyon yeteneğinde artış, antikoagölün faktörlerin idrarla kaybı, koagölün faktörlerin karaciğerde üretiminin artması gibi pek çok nedenle koagölasyona yatkınlık vardır (1).

İdrar analizi: Proteinüri hastaların klinik takibinde ve tedaviye yanıtı değerlendirmede en önemli parametrelerden biridir. Nefrotik düzeyde proteinüri, idrarla 50mg/m²/g veya 40mg/m²/sa üzerinde protein atılımıdır. Özellikle küçük çocuklarda 24 saat idrar biriktirmek güç olacağından spot idrarda protein/kreatinin oranının >2 olması ile de tanımlanır. Çoğu vakada proteinüri; albümin ve düşük molekül ağırlıklı proteinlere selektif olmakla birlikte, molekül ağırlığı yüksek proteinler de atılabilir (nonselektif proteinüri). İdrar tahlilinde sıklıkla yağ damlacıkları ve hiyalen silendirlere rastlanır. Makroskopik hematüri nadir görülür, histopatolojik ya da prognostik önemi olmayan mikroskobik hematüri hastaların %20'sinde görölebilir. Sodyum retansiyonu ve ödemle ilişkili olarak üriner sodyum atılımı düşüktür (<5mmol/gün) (11).

Kan biyokimyası: Nefrotik sendromda görölen hipoalbüminemi proteinüriye sekonder gelişen sık görölen bir bulgudur. Hipoalbümineminin şiddeti hastadan hastaya değişmekle birlikte 2.5gr/dl değerinin altına düşebilmektedir. Elektroforez yapıldığında sadece albümin değil diğer proteinlerin de miktarının değiştii görölmüştür (α_2 ve β globulinde artış, γ globulinde azalma). Immünglobulinlerden IgG ve IgA azalırken, IgM'in arttığı, IgE'nin normal veya artmış olduğu tespit edilmiştir.

Nefrotik sendromda plazmada kolesterol, trigliserit, apolipoprotein B içeren VLDL ve IDL artar; dokularda lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aktiviteleri azalır. Gelişen dislipidemi hastalarda ateroskleroz ve tromboembolizm gibi komplikasyonların riskini artırır (13).

Serum elektrolitlerinden sodyumun dilüsyona bağlı azalabildiği, özellikle oligürik hastalarda potasyum düzeyinin arttığı görülmüştür. Serum kalsiyumu kan proteini düşük olduğu için düşük ölçülmektedir. İyonize kalsiyum genellikle normaldir ancak idrarla 25 hidroksivitamin D3 kaybı nedeniyle düşük olabilir. Kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin genellikle normaldir, GFR normal veya minimal azalmış olabilir (11).

Hematolojik değerler: Plazma hacminin azaldığı hastalarda hemoglobin ve hematokrit değerlerinde artış olabilir. İdrarla transferrin kaybı nedeniyle mikrositer anemi eşlik edebilir. Trombosit sayısı genellikle artmıştır (11).

2.1.5. Nefrotik Sendrom Biyopsi Endikasyonları

Tipik semptomları olan, 1-10 yaş aralığında ve steroide yanıtı hastalarda renal biyopsi genellikle endike değildir. Sıklıkla 1 yaş altında konjenital nefrotik sendrom düşünülen ya da steroid tedavisine yanıtı olmayan hastalara böbrek biyopsisi planlanır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Çocuklarda Nefrotik Sendrom Biyopsi Endikasyonları (11)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- <1 veya >12 yaş- Persiste yüksek seyreden ya da giderek artan kreatinin- Makroskopik hematüri- Kompleman eksikliği- Ek otoimmün hastalık bulgusu olması- Hepatit B, hepatit C, HIV ya da tüberküloz enfeksiyonu varlığı- Hipertansiyon- Steroid direnci varlığı |
|--|

Işık mikroskopisi ile incelendiğinde morfolojik olarak 3 patern görülmekte; minimal değişiklik, diffüz mezengial proliferasyon ve FSGS. En sık sonuç minimal değişiklik olmak üzere %5-7 oranında FSGS, %3-5 oranında diffüz mezengial proliferasyon görülmektedir (10).

2.1.6. Nefrotik Sendrom Tedavisi

Nefrotik sendromun esas tedavisi steroidlerdir, genel tedavi yaklaşımı destek ve spesifik tedavi olarak ikiye ayrılır (11).

Destek Tedavisi: Destek tedavisi genel olarak semptomlara yönelik tedavidir.

Nefrotik sendromlu çocuklarda proteinden zengin beslenme önerilir, klinik olarak ödem mevcut ise tuz kısıtlaması (2mEq/kg/g), hiponatremi var ise sıvı kısıtlaması yapılmalıdır. Doymuş yağlardan kaçınılmalı, karbonhidrat olarak lipit anormalliklerine sebep olabileceği için sükrozdan fakir beslenme yapılmalıdır.

Hızlı protein kaybı veya diüretik kullanımına sekonder gelişebilen hipovolemiye yönelik albümin desteği gerekebilir. Diüretikler ciddi ödem tablosunda hipovolemi düzeltildikten sonra kullanılmalıdır. Hipovolemi durumunda diüretikle intravasküler hacmin ani azaltılması akut böbrek yetmezliğine gidişi hızlandırıp, yatkın olan hastalarda tromboz riskini artırabilir (14).

Tromboza yatkınlığı olan hasta grubunda profilaktik antikoagülan kullanımının tromboembolik olayları önlediğine dair kontrollü bir çalışma yoktur, eğer tromboz gelişirse düşük molekül ağırlıklı heparin tedavi dozunda başlanır. Uzun süreli yatak istirahatinden ve katater kullanımından kaçınılmalı, hastalar sepsis ve hemokonsantrasyondan korunmalı, uygun hidrasyon sağlanmalıdır (15).

Nefrotik sendromda hipertansiyonun etiyolojisi böbrek ve böbrek dışı nedenlerle ilişkilidir: damar içi ve dışı sıvı dengesi, kullanılan steroid ve steroid dışı ilaçların yan etkisi, renal fibrozis, azalmış GFR, hastalığın KBH'a ilerlemesi gibi. Hipertansiyonun tedavisi altta yatan hastalık patofizyolojisine yönelik olmalı ve tuz kısıtlaması, yeterli sıvı alımı gibi yaşam tarzı değişikliklerini içermelidir (16). Hipertansiyona yönelik akut atakta β bloker veya kalsiyum kanal blokerleri verilirken tansiyonun uzun süreli kontrolünde proteinüriyi azaltıcı etkilerinden dolayı anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri tercih edilir (17).

Nefrotik sendromlu çocuklar, idrarla kompleman kaybı ve kullanılan immüsupresan ilaç yan etkileri nedeniyle özellikle kapsüllü bakteri enfeksiyonları (ör. peritonit, pnömoni ve sepsis) açısından yüksek risk altındadır. Şüpheli

enfeksiyon durumunda gerekli kültürler alındıktan sonra ampirik geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır (18).

Uzun süreli steroid kullanımı ve idrarla kaybedilen komplemanlar nedeniyle özellikle S. pneumonia ve suçiçeğine karşı hassas olan hastalarda aşılama yapılmalı, serolojileri kontrol edilmeli ve temas durumunda gerekli profilaksi ile korunmalıdırlar (17). Bu hastalara yıllık influenza aşısı önerilmelidir.

Dislipidemi durumunda düşük yağ/kolesterol içeren diyet önerilmelidir. Çocuklarda statin grubu ilaçların rutin kullanımı önerilmemektedir. Tedavide kullanılan kortikosteroidlerin iştah artırıcı özelliklerinden dolayı yüksek kalori alımından kaçınılmalıdır.

Vitamin D taşıyıcı proteinlerin idrarla kaybı nedeniyle D vitamini desteği önerilir. Yapılan çalışmalarda D vitamini desteğinin kemik kaybını tamamen önlemediği görülmüştür (19). Serum 25-hidroksikolekalsiferol düzeyleri nefrotik sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur, fakat proteine bağlı olmayan serbest D vitamini düzeylerine bakıldığında fark tespit edilmemiştir (20). Ek olarak D vitamini takviyesi verilmesine rağmen kemik mineral dansitesinde düzelme görülmemiştir (21). Ancak hastalarda dökümanite edilmiş kalsiyum ya da D vitamini düşüklüğü varsa mutlaka desteklenmesi önerilmektedir.

Tiroid hormon bağlayıcı proteinlerin ve serbest tiroid hormonların idrarla kaybı nedeniyle klinik hipotiroidi açısından hastalar aralıklı takip edilmelidir (22). Özellikle steroide dirençli hastalar risk altındadır ve taranmalıdır (23).

Koenzim Q 10'un (CoQ10) biyosentezi ile ilgili genlerdeki mutasyonlar, çeşitli klinik fenotiplerle sonuçlanan CoQ10 eksikliğine neden olur. CoQ10 eksikliği ile ilişkili monogenik SRNS'de, CoQ10 desteğinin erken başlatılmasının proteinüriyi azalttığı ve hastalığın ilerlemesini geciktirdiği bildirilmiştir (24).

Spesifik Tedavi: Nefrotik sendromun esas tedavisi kortikosteroidlerdir (11). Kortikosteroidlerin ek olarak podosit koruyucu özellikleri de vardır. Bu mekanizmalar halen net olmasa da steroid tedavisi podositlerin GBM'dan ayrılmasını engeller, aktin filamanını stabilize eder ve podositleri apoptozdan korur (25).

Steroidler: Hipertansiyon ve makroskopik hematüri eşlik etmeyen, normal serum kreatinin ve kompleman düzeylerine sahip 1 ila 8 yaş arasındaki çocuklar büyük olasılıkla steroida duyarlı MDH oldukları için tanı ardından steroid tedavisi başlanabilir. Ancak hastaların %5'inde 1-2 hafta içinde spontan remisyon gözlenmesi nedeniyle tedavinin birkaç gün bekletilebileceğini öneren yayınlar da mevcuttur (26). Hastada; tipik nefrotik sendrom özelliklerinin haricinde, biyopsi endikasyonu bulunması halinde steroid tedavisi öncesi böbrek biyopsisi düşünülmelidir. Steroid tedavisi öncesi; hem sepsis riski, hem de steroida direnç gelişme ihtimali nedeniyle enfeksiyonun ekarte edilmesi gerekmektedir (27).

Tedaviye 60mg/m²/g veya 2mg/kg/g günde tek doz veya 2 doz şeklinde (maksimum 60mg/g) 4-6 hafta boyunca prednizon ile başlanır (28). Devamında 40mg/m²/g veya 1.5mg/kg/g gün aşırı olarak en az 4 hafta boyunca devam edilir ve steroid dozu azaltılarak kesilir. Steroid tedavisine daha uzun (>2-3 ay) devam edilmesi atak riskini azaltmaz, aksine steroid uzun dönem yan etkileri açısından risklidir (29). İlk 4 haftalık prednizon tedavisi sonrası hastalar remisyona girmezse 3 doz 1gr/1,73m² pulse metilprednizolon verilebilir (30). Çocukların %80-90'ı steroida yanıt verir; ardışık 3 günde idrar albüminin negatif saptanması, <4mg/m²/sa proteinüri ve idrar protein/kreatinin <2 olması ile remisyonda kabul edilir. 8 haftalık steroid tedavisine rağmen proteinürisi devam eden çocuklar steroida dirençli olarak değerlendirilir ve bu çocuklara tanısal böbrek biyopsisi yapılmalıdır (1).

Araya giren üst solunum yolu enfeksiyonu veya başka bir enfeksiyon varlığında; güneşirı tedavi/tedavisiz izleme kıyasla relaps riskini azalttığı için günlük düşük doz steroid ile tedaviye devam edilmesi önerilir (29).

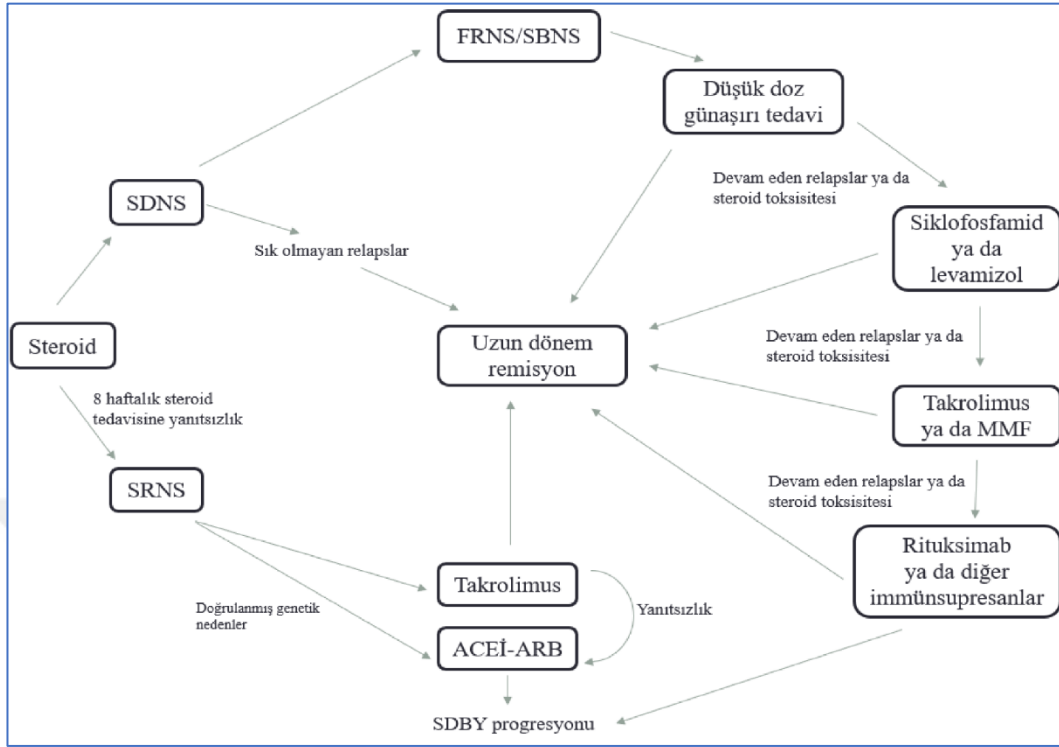
Remisyon sonrası yaklaşık %30-40 çocukta; ardışık 3 gün 3+/4+ veya >40mg/m²/sa proteinüri ve idrar protein/kreatinin>2 olması relaps olarak tanımlanır. Tedavi tekrar remisyona girene kadar 60mg/m²/g prednizon tedavisidir. Sonrasında yine 4 hafta gün aşırı devam edilir ve azaltılarak kesilir (11).

Steroid tedavisine yanıt verip; steroid azaltılırken veya steroid kesildikten sonraki 2 hafta içinde relaps olması ve bu durumun 2 kez tekrarlaması ise steroid bağımlı nefrotik sendrom olarak adlandırılır. Steroid tedavisine yanıt verdikten

sonraki ilk 6 ayda ≥ 2 relaps veya herhangi bir 12 ayda >4 relaps olan hastalarsa sık relapsla giden form grubundadır. Steroid bağımlı hastalar, sık relaps olanlar, steroide dirençli hastalar ve steroid yan etkisi görülen hastalar steroide ek olarak alternatif tedavi adaydırlar. Alternatif tedavi planlanırken; ilacın etkisi, yan etkisi ve hastanın durumu göz önünde bulundurulmalıdır. İlacın temin edilebilirliği ve hekimin tercihi de tedaviye yön veren unsurlardandır (6).

Günümüzde nefrotik sendrom alevlenmelerinde hızlı ve tam bir remisyon elde etmenin yolu steroidlerdir, ancak bazı hastalarda atakları önleme etkinlikleri nedeniyle steroid dışı ilaçların denenmesi gerekebilmektedir. Relapsları önlemek için; verimlilik, steroid komplikasyonları ve tedavi süresi ile birlikte hastaların uyumu göz önüne alındığında, günlük ya da gūnaşırı dozlar şeklinde uzun süreli steroid tedavisi tekrarlayan relapslarda tek başına uygun bir tedavi yaklaşımı değildir (31).

Genel olarak relapslarda ilk tedavi yaklaşımı düşük doz gün aşırı steroid tedavisine remisyona girene kadar devam etmektir. Mümkün olan en düşük dozda ya da son relapsın gelişmesine neden olan dozun bir miktar üzerinde verilmelidir. Bu düşük doz gün aşırı steroid tedavisine yanıt vermeyen ya da ciddi steroid yan etkilerinden dolayı tedaviye devam edilemeyen hastalarda alternatif tedavilere geçilmesi planlanmalıdır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Nefrotik sendromda tedavi yaklaşımları (6)

Levamisol: Antihelmintik bir ilaç olan levamisol plasebo ve tedavisiz yaklaşımla kıyaslandığında relaps riskini azalttığı görülmüş (32). Ancak çeşitli metaanalizlerde farklı sonuçlara ulaşılmıştır: SDNS’lu hastalarda mikofenolat mofetil (MMF) ve siklofosfamid ile kıyaslandığında benzer, steroid ile kıyaslandığında daha düşük relaps oranları görülmüştür (33). Ancak diğer tedavilerin aksine immünsupresan etkilerinin olmaması ve ılımlı yan etki profili nedeniyle tedavi protokollerinde yer alması önerilen bir ilaçtır (34).

Siklofosfamid: FRNS ve SBNS hastalarda yaygın olarak kullanılan steroid dışı ajanlardan biridir. Önemli yan etkileri arasında gonadal disfonksiyon (erkeklerde azospermi), myelosüpresyon (lökopeni), enfeksiyon, alopesi, hemorajik sistit ve hepatik disfonksiyon yer alır (6). Tedavide steroid ve plasebo ile kıyaslandığında remisyon oranlarında fark bulunmamış (35), ancak relaps sayısını azalttığı görülmüştür (33).

Siklosporin: FRNS ve SBNS gruplarında etkili olan kalsinörin inhibitörüdür. Kullanımı sırasında kan düzeyi kontrol edilmelidir. Tedavi süresi hakkında net bir

görüş bulunmamakla birlikte siklosporin kesildiğinde relapslar görülebilmektedir, bu durum siklosporin bağımlılığı olarak tanımlanmaktadır. Kullanımı sırasında yan etki olarak gelişen hipertrikozis kozmetik açıdan problem oluşturur. Uzun süreli 2 yıl ve üzeri kullanımlarda nefrotoksisite yan etkisi vardır (6). Tedavide steroid, plasebo, tedavisiz yaklaşım ve siklofosfamid ile kıyaslandığında remisyon oranlarını artırmış, takrolimus ve MMF ile kıyaslandığında fark bulunamamıştır (35). Steroide göre relaps sayısını azaltmış, MMF ile benzer relaps sayıları olduğu görülmüştür (33).

Takrolimus: FRNS ve SBNS gruplarında etkili olan diğer kalsinörin inhibitörüdür. Siklosporinin kozmetik nedenlerle (gingival hipertorfi, hipertrikoz) kullanılmadığı olgularda tercih edilir. Diyabet, nefrotoksisite, hipertansiyon ve posterior reversible ensefalopati sendromu görülebilen yan etkileridir (6).

Mikofenolat mofetil (MMF): Yan etkisinin ılımlı oluşu ve nefrotoksik olmaması nedeniyle tercih edilebilir. Ancak relapsları önlemede siklosporinden daha etkisiz olduğu görülmüştür (36).

Rituksimab: Anti CD20 monoklonal antikorudur. Rituksimab tedavisi seçilmiş olgularda; uygun prednizon ve steroid dışı ilaç kombinasyonuna rağmen nükseden ve/veya tedaviye bağlı ciddi yan etkileri olan SBNS için kullanımı önerilmektedir (37).

2.1.7. Nefrotik Sendrom Komplikasyonları

Enfeksiyon: Nefrotik sendromlu hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (38). İdrarla IgG (39) ve kompleman kaybı (40) enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Özellikle Streptococcus pneumoniae ile oluşan spontan bakteriyel peritonit sık görülen bir komplikasyondur. Serum albümin seviyesinin düşük oluşu peritonit riskini artıran faktörlerdendir (41). Özellikle asit ve plevral sıvı varlığı bakteriyel çoğalmaya zemin hazırlar. Peritonit dışında; pnömoni, sepsis, selülit ve idrar yolu enfeksiyonlarına da yatkınlık vardır (42). Nefrotik sendromlu tüm çocuklar rutin 7 değerlikli konjuge pnömokok aşısına ek olarak 23 serotipli pnömokok aşısı ile de aşılanmalıdır (43). Canlı aşı olması sebebiyle suçiçeği aşısı ertelenmeli, ancak suçiçeği ya da herpes zosteri olan başka bir hastayla temas

sonrası varisella zoster immünglobulin (VZIG) en kısa zamanda uygulanmalıdır. Yıllık influenza aşısı tüm hastalara önerilmelidir (1).

Tromboembolik olaylar: Patofizyolojisi multifaktöriyeldir; trombosit agregasyonundaki anormallikler, protrombotik faktörlerin (faktör 5 ve 8) artmış sentezi, antikoagülan faktörlerden Protein C, S ve antitrombin 3'ün idrarla kaybı, azalmış intravasküler volüm sorumlu tutulabilir. Serebral sinüs ven trombozu, akciğer embolisi, renal ven trombozu gibi klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Nefrotik sendromlu çocuklarda tromboembolik olay insidansı %2,8 olup erişkinlere göre (%26,7) çok daha azdır (44). Hastanede kalış süresini uzatan, enfeksiyonlara zemin hazırlayan bir durumdur (45). Tedavinin ilk 3 ayında ve 12 yaş üzerindeki çocukların riski daha fazladır. Öncesinde tromboembolik olaylara ek bir yatkınlık yoksa çocuklara proflaktik antikoagülan önerilmez. Tromboz riskini artırması nedeniyle katater kullanımı ve diüretiklerin kontrolsüz uygulanmasından kaçınılmalıdır (11).

Akut böbrek hasarı: Böbreğin sıvı elektrolit ve asit baz dengesini idame etme yeteneğinin saatler/günler içinde ani bozulması ile karakterize bir klinik sendromdur. Böbrek fonksiyonları nefrotik sendromda genellikle normal sınırlar içerisindedir ancak hastanede tedavi ihtiyacı olan nefrotik sendromlu çocuklarda enfeksiyon ve tromboembolik olaylardan sonra 3. önemli komplikasyon olarak akut böbrek hasarı karşımıza çıkmaktadır (46). Nefrotoksik ilaçlar ve steroid direnci en önemli risk faktörleridir (47). Nedenleri arasında hemokonsantrasyona neden olan diüretiklerin kontrolsüz kullanımı, renal ven trombozu, sepsis veya hipovolemiye sekonder akut tübüler nekroz ve ilaç ilişkili interstisyel nefrit yer alır. Genellikle geri dönüşlü bir durumdur. Kronikleşme veya son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme steroide dirençli nefrotik sendromlu hastalarda beklenir.

Dislipidemi: Nefrotik sendrom başta hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi olmak üzere lipit metabolizmasında bozukluklara yol açar. Serbest kolesterolü taşıyan albüminin idrarla kaybı bu durumun başlıca nedenidir. Kompansatuar olarak trigliserit metabolizmasında görevli proteinlerin artması da sebep olarak gösterilebilir (48). Tromboembolizm, ateroskleroz, inme ve kronik böbrek yetmezliği riskini artırır (13). Hastalarda diyetteki lipit miktarı kısıtlanmalıdır. Etkisine dair kanıt azlığı ve potansiyel yan etkilerinden (hepatotoksisite,

rabdomyoliz, büyüme gelişme geriliği) ötürü kandaki lipit düzeyleri çok artmadıkça çocuklarda lipit düşürücü tedavi önerilmez (49). Endikasyon halinde statinler sadece 10 yaşından büyük çocuklara, özellikle ilk 4 hafta kanda karaciğer fonksiyonu ve kreatinin kinaz yakın takibiyle verilebilir (50).

Hipovolemi: Sepsis, diyare, diüretik kullanımı hipovolemiyi tetikleyebilir. Genellikle hastalığın başlangıcında veya relapların erken döneminde gelişir. Karın ağrısı, düşük kan basıncı ve soğuk ekstremiteler görülebilir (11).

Büyüme gelişme geriliği: Özellikle uzun süreli steroid kullanması gereken nefrotik sendromlu çocuklarda gelişebilir (1). İyot içeren proteinlerin idrarla kaybı sonucu gelişebilen hipotiroidizm (51), taşıyıcı proteinlerin idrarla kaybı nedenli düşük plazma IGF1 ve IGF2 düzeyleri (52) büyüme gelişme geriliğinde rol oynayan diğer faktörlerdir.

Anemi: Nefrotik sendromlu hastalar, idrarda demir, transferrin, eritropoietin, transkobalamin ve/veya bakır gibi metal kayıplarına bağlı olarak anemi geliştirebilir (53).

2.2. Nefrotik Sendromun Prognozu

2.2.1. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Böbrek fonksiyonlarının standart göstergeleri kan üre nitrojen (BUN) ve kreatinin değerleridir. BUN seviyesi hidrasyon durumu, katabolik süreçler, nitrojen alım miktarı gibi pek çok faktörden etkilendiği için glomerüler fonksiyonun en güvenilir göstergesi serum kreatinindir. Ancak serum kreatinin de kas kitlesinden etkilenir ve yaşa bağlı olarak değişir. Mililitre/dakika olarak endojen kreatinin klirensi ölçümü glomerüler filtrasyon oranı (GFR) tahmininde kullanılır. Çocuklarda klinik olarak yaygın kullanılan tahmini GFR hesaplama yöntemi serum kreatinin ve boya göre hesaplanan Schwartz formülüdür (54):

$$eGFR \text{ (ml/dk/1.73/m}^2\text{)} = 0.413(K \text{ sabiti}) \times \text{boy (cm)} / \text{Plazma Cr (mg/dl)}$$

2.2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Sınıflandırması

Kronik böbrek hastalığı, üç ay boyunca böbrek yapısı veya işlevindeki sağlığı etkileyici bozukluklar olarak tanımlanır. Mevcut bulgulardan herhangi birinin 3 ay boyunca persiste etmesi hastada KBH düşündürür: albuminüri, idrar sediment anormallikleri, tübüler disfonksiyona bağlı elektrolit anormallikleri, böbrekte histolojik veya radyolojik olarak anormallik, GFR'nin 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında seyretmesi. Kronik böbrek hastalığı, artan şiddet düzeylerine göre 5 düzeyde sınıflandırılır (Tablo 2.3) (55).

Tablo 2.3: Kronik böbrek hastalığının evreleri

Evre	Tanım	GFR (ml/dk/1.73 m ²)
1	Normal ya da artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	≥ 90
2	GFR'de hafif düşme ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	GFR'de orta derecede azalma	30-59
4	GFR'de ağır derecede azalma	15-29
5	Böbrek yetmezliği	< 15 / diyaliz

2.2.3. Nefrotik Sendromda Prognozla İlişkili Faktörler

Nefrotik sendromlu çocuklarda prognozu belirleyen en önemli faktör hastanın steroida yanıtı olup olmamasıdır (42). Hastaların yaklaşık %90'ında steroid tedavisine yanıt alınır ve uzun dönemde prognozları iyidir (2). KBH'a ilerleme oranları %5'in altındadır (6). 10 yıllık SDBY gelişmeme oranı %85.8'dir (56). Geriye kalan %10'luk grupta ise steroid tedavisine yanıt alınamamaktadır ve bu hastalar nefrotik sendrom komplikasyonları açısından risk altındadırlar. Olguların 10 yıllık takipte yaklaşık 1/3'ünde SDBY geliştiği görülmektedir ve bu olgularda böbrek nakli sonrasında tekrarlama oranı %30-40'tır (3). Erkek cinsiyette relaps riski daha fazladır (57). Başvuru anında 5 yaşın altındaki hastalarda sık relaps ve steroid bağımlılığı riski (58), tanı yaşı ileri olan çocuklarda da (>10 yaş) KBH'a ilerleme riski daha fazladır (59). Düşük doğum ağırlıklı prematüre çocuklarda SRNS gelişme olasılığı daha yüksektir ancak normal doğum ağırlıklı çocuklarla kıyaslandığında ilk relapsa kadar geçen süre açısından fark bulunmamıştır (60).

Viral hastalık veya alerji nefrotik sendromu tetikleyebilir. Relapslara eşlik eden viral üst solunum yolu hastalığı steroid bağımlılığına işaret edebilir (61). Üst solunum yolu enfeksiyonu veya başka bir enfeksiyon sırasında günlük düşük doz steroid tedavisi, gūnaşırı veya tedavisiz izleme kıyasla relaps riskini azaltır (29). Atopisi olan çocuklarda, kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek oranda nefrotik sendrom gelişmiştir (62). Ancak bu durum relaps sayısını ya da sıklığını artırmamıştır (63).

Mikroskopik hematüri başvuru sırasında hastaların %60'ında görülebilir, ancak kötü prognozla ilişkilendirilmemiştir (57). Güney Asya ve Doğu/Güneydoğu Asya kökenli çocuklarda nefrotik sendrom insidansı daha yüksek olmasına rağmen, bu etnik gruplarda, Avrupa kökenli çocuklara kıyasla, relaps riski daha düşüktür (7).

Steroid dirençli nefrotik sendromda baskın histopatolojik bulgu FSGS'dir. Böbrek nakli olan hastaların etiyolojileri incelendiğinde aplastik/hipoplastik/displastik böbrek (%15,8) ve obstrüktif üropatiden (%15,3) sonra FSGS (%11,7) en sık 3. nedendir. FSGS edinsel nedenler içerisinde bakıldığında ilk sıradadır (64). FSGS hastaları MDH hastalarına göre ilk atakta daha ağır bir klinikle (akut böbrek hasarı ve non-selektif proteinüri) başvurabilir (65). MDH ile kıyaslandığında FSGS hastaları 4 kat daha fazla SDBY'ne ilerler (4). Altta yatabilen genetik nedenler ve immünsupresan ilaçlara dirençli olması nedeniyle FSGS tedavisi daha zordur (66).

Çocukluk çağındaki nefrotik sendrom steroid tedavisine yanıtı olması ile bilinir. Tamı sonrası başlangıç steroid tedavisi ile hastaların %25'i tam remisyona girer (67). Ancak SDNS olgularının yaklaşık %70'inde tedavi kesimi sonrası ilk 12 ayda relaps gelişir. Bu hastaların yaklaşık %50'sinde de steroid bağımlılığı gelişir. Bu hastalar yüksek doz ve uzun süreli steroid tedavisinin olası yan etkileri (Cushing sendromu, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi, enfeksiyonlar ve büyüme geriliği) açısından risk altındadır (11). Ek olarak; çocukluğunda SDNS tanısı alan hastaların erişkin yaşa geldiklerinde değişen oranlarda (%42.2 - %33 - %13.5) relaps olmaya devam ettikleri görülmüştür (68) , (69) , (70). Erişkin dönemdeki relapslar çocukluk çağında görülen relapsların sıklığı ile ilişkilendirilmiştir.

İlk atakta yeterli ve uygun sürede steroid kullanımı relaps riskini azaltır. Yapılan bir çalışmada ilk ataktan kısa süre sonra (<5.5 ay) relaps olan hastalarda SBNS ve FRNS olasılığı yüksek bulunmuştur (71). Erken yaş ve ilk ataktan sonra remisyona girme süresi de SBNS ve FRNS ile ilişkilendirilmiş (72). SDBY'ne ilerleyen hastalara bakıldığında da çoğunun başlangıç steroid tedavisine yanıt vermediği görülmüştür (67).

Tanıdan sonra, 8 haftalık steroid kürüne yanıt alınmaması, steroid direnci olarak tanımlanır ve kötü prognozla ilişkilidir (37). Altta yatan genetik bir tanının varlığı SRNS'da renal sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Genetik tanısı olan çocukların %67'si, genetik tanısı olmayanların %27'si SDBY geliştirmiştir, genetik tanısı olmayan çocuklar kalsinörin inhibitörlerine daha iyi yanıt vermiştir (73).

Nefrotik sendromun monogenik nedenlerinin keşfi, nefrotik sendrom patogenezi ve podositin bu hastalıktaki rolünü açıklamaya yardımcı olmuştur. Glomerüler filtrasyon bariyeri; fenestralı endotelyal hücreler, GBM ve epitelyal podositlerden oluşur. Bu bariyerler glomerüle seçici geçirgen özelliğini kazandırır. Bu yapının herhangi bir komponentindeki patoloji masif proteinüriye neden olabilir.

Bugüne kadar SRNS'nin izole ve sendromik formlar dahil olmak üzere 50'den fazla monogenik nedeni tanımlanmıştır (74). Bu genlerin çoğu, glomerüler filtrasyon bariyerinin yapısında, özellikle slit diyaframda ve podosit aktin hücre iskeletinde yer alan proteinleri kodlar. SRNS olgularında tanımlanan diğer genler mitokondriyal proteinleri, nükleer transkripsiyon faktörlerini ve GBM'nin podosite bağlanmasında rol oynayan proteinleri kodlar (75). Nefrotik sendromda en sık görülen mutasyonlar NPHS1 (Nefrin), PLCE1, NPHS2 (Podosin) ve SMARCAL1 genlerinde bulunmuştur (76). SRNS'nin altta yatan genetik nedeninin tanımlanması, kortikosteroidlere ve diğer immünsupresif ilaçlara yanıtı tahmin etmeye yardımcı olabileceğinden prognozu belirlemek için önemlidir.

Çocukluk çağında başlayan SRNS'lerin %30'unda genetik bir neden tespit edilmiştir (76). Genetik etiyolojinin belirlenmiş olduğu bu olgularda tedavi başarısızlık oranı daha fazladır, özellikle podosit proteinlerinde defekte yol açan genetik varyantların tespit edildiği bazı olgularda tedavi yanıtı zayıflığı görülmüştür

(77). Erken yaşta tanı alan, ailesinde SRNS veya akrabalık öyküsü olan, çoklu ilaca dirençli, KBH veya SDBY'e hızlı ilerleyen, eşlik eden sendromik bulguları olan hastalar mutlaka genetik nedenler açısından taranmalıdır (74).

Nefrotik sendrom tanılı olgularda SDBY gidişle ilişkili olan faktörler; immünsupresif tedavilere yanıt, genetik etiyoloji, biyopside tespit edilen histopatolojik tip, yaş, serum albümin seviyesi ve başlangıçtaki KBH evresidir. Steroid direnci ile ilişkili bulunan en önemli histopatolojik bulgu FSGS'dir. Hastalığın başlangıcındaki KBH evresinin ileri olması SDBY gelişme riskini artırmıştır. Genetik etiyolojisi olan hastaların %85'inde 15 yıl içinde SDBY gelişmiştir. 1-5 yaş arasındaki hastalar daha iyi prognoz göstermiştir (4). İmmünsupresanlara duyarlı hastalarda böbrek sağkalımı daha iyidir (73). Tanıdan sonra ilk 1 yıldaki immünsupresanlara yanıtızsızlık SDBY için bağımsız risk faktörüdür (56).

JP-SHINE çalışma grubu tarafından yapılan 999 nefrotik sendrom tanılı çocuğun dahil edildiği takip süresinin ortalama 4.5 yıl olduğu araştırmada 1 yılda FRNS/SBNS gelişmeme oranı %66.1 iken, 3 yılda bu oran %55.8 olarak bulunmuştur. Tanı anı genç yaş ve ilk ataktaki remisyona kadar geçen süre FRNS/SBNS gelişme riskini artırmış; cinsiyet, hematüri, hipoalbuminemi ve AKI ile ilişki bulunmamıştır. Böbrek histopatolojisi ile KBH arasında ilişki bulunmamış ancak AKI varlığının KBH için risk faktörü olduğu görülmüştür (72).

Ying ve arkadaşları tarafından yapılan 56 SRNS tanılı, yaş ortalaması 3.9 olan ve ortalama 7.8 yıl hastaların izlendiği çalışmada ilaçsız remisyon oranı %14.2 iken, SDBY gelişme oranı %17.8 olarak bulunmuştur. Yapılan biyopsilerde %64.3 MDH tespit edilmiştir. 10 yıllık SDBY gelişmeme oranı %85.8 olarak bulunmuştur. SDBY gidişte etkili olan faktörlere bakıldığında tek değişkenli analizde biyopside FSGS olması ve ilk 1 yılda immünsupresanlara yanıtızsızlık yer alırken çok değişkenli analizde sadece ilk 1 yıldaki immünsupresanlara yanıtızsızlığın SDBY ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yaş, cinsiyet ve başlangıçtaki hipertansiyon SDBY gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır (56). Idris ve ark tarafından yapılan 112 nefrotik sendromlu çocuğu içeren çalışmada bunlardan farklı olarak hipertansiyon, KBH gelişimi için risk faktörü olarak görülmüştür (78).

JNSCS grubu tarafından yapılan 374 nefrotik sendromlu hastanın dahil edildiği çalışmada hastalar histopatolojik olarak 4 grup olarak (MDH, MN, FSGS, ve diğer) sınıflandırılmış. MDH grubunun yaş ortalaması olarak daha genç olduğu görülmüş. Aynı zamanda MDH grubunun diğer gruplara kıyasla daha yüksek BMI, GFR, serum kolesterol; daha düşük kan basıncı, serum kreatinin ve albümin seviyelerine sahip olduğu tespit edilmiş. ACEİ, statin ve antidiyabetik ilaç kullanım gereksiniminin MDH grubunda daha az olduğu görülmüş. İlaçsız remisyon oranı MDH grubunda daha fazla olmasına rağmen relaps oranı da bu grupta daha bulunmuş. MDH hastalarının yarısına yakını (%48) ilk 3 yılda en az 1 kez relaps olmuş (79).

Genetik faktörler nefrotik sendrom tanılı çocuklarda prognozu belirleyen önemli etkenlerden biridir. Tedavide kullanılan glukokortikoidlerin kandan hücre çekirdeğine olan etki mekanizma basamakları uygun şekilde gerçekleşse bile podosit gibi böbreğin yapısında yer alan proteinlerin genetik veya yapısal kusurları mevcut olduğunda klinik olarak steroid direnç görülebilmektedir. Bu hastalara tedavi planlanırken bu durum mutlaka göz önüne alınmalıdır (80). Steroid dirençli olgulara bakıldığında yaklaşık %30’unda herediter podositopati bulunmuştur (81).

Genetik faktörler böbreğin yapısal bozukluklarının yanı sıra tedaviye verilen yanıtı da etkilediği için nefrotik sendromun prognozunda büyük rol oynar. Özellikle tedavide ilk seçenek olarak kullanılan glukokortikoidlerin hücre düzeyinde etki basamaklarındaki herhangi bir genetik bozukluk, hastaların tedaviye vereceği yanıtı değiştirerek böbrek sağkalımını etkiler. Özellikle glukokortikoid ile GR proteini kompleksinin böbrek fonksiyonlarının korunmasındaki belirleyici rolü önemlidir.

GR/glukokortikoid kompleksi etrafındaki şaperon ve ko-şaperonları kodlayan genlerdeki polimorfizmler glukokortikoid tedavisine verilen yanıtı etkilemektedir (80). Crohn hastalarına bakıldığında ko-şaperonları kodlayan FKBP5 geninin rs4713916 polimorfizmi steroid tedavisine direnç ile ilişkili bulunmuş (82). 66 nefrotik sendromlu hastanın değerlendirildiği küçük çaplı bir çalışmada da FKBP5 geninin rs4713916 polimorfizmi SBNS grubunda daha sık görülmüş (83).

İmportinler olarak bilinen nükleer translokasyon reseptörleri özellikle IPO13 glukokortikoid etkisinde önemli role sahiptir. IPO13 gen polimorfizminin astımlı bazı çocuklarda glukokortikoid duyarlılığını artırdığı görülmüş (84), ancak nefrotik sendromlu çocuklarda etkisine dair bir çalışma henüz yapılmamıştır (85).

IL-1, IL-4, IL-6, IL-13 ve TNF- α gibi pro ve antiinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler pek çok hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Ancak nefrotik sendrom ile ilişkilerine dair sınırlı bilgi mevcuttur. Nefrotik sendromlu çocukların serumundaki IL-1 β düzeyi incelendiğinde, IL-1 β 'nin SRNS ve glomerülonefrit progresyonu olan çocuklarda, remisyonundaki ve sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak arttığı görülmüş ve IL-1 β gen polimorfizmi artmış serum IL-1 β düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (86). IL-4Ralpha gen polimorfizmi olan hastalarda relaps daha az görülmüş (87). IL-6 ve TNF- α gen varyantlarında da steroid direnci gözlenmiştir (88), (89). IL-13 rs848 varyantı ile ilişki bulunamamıştır (90).

T lenfositler tarafından üretilen makrofajların migrasyonunu engelleyen makrofaj migrasyonunu inhibe eden faktör (MIF) gen polimorfizmi rs755622, yapılan bir metaanalizde nefrotik sendromlu çocuklarda steroid direnci ile ilişkili bulunmuştur (91).

Pregnane X reseptör (PXR) steroid/ksenobiyotik varlığında aktifleşen intraselüler bir reseptördür. PXR delesyon polimorfizmi rs3842689, yapılan bir çalışmada steroid direnci ile ilişkilendirilmiştir (92).

P-glikoprotein, ATP bağlayıcı kaset alt ailesi B üye 1 (ABCB1) olarak da bilinen çoklu ilaca dirençli protein 1 (MDR1) tarafından kodlanır ve çok sayıda ilaç için transmembran dışarı çıkış pompası görevi görür. Glukokortikoidler P-glikoprotein tarafından taşınır ve MDR1 ekspresyonunu indükler. Yapılan bir çalışmada MDR1 rs1128503 (C1236T) varyantı artmış steroid direnci ile ilişkili bulunmuş (93). Yapılan bir metaanalizde de *ABCB1* geninin rs1045642 ve rs2235048 varyantları steroid bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir (94).

GR'nü kodlayan *NR3C1*, esas olarak glukokortikoide yanıt veren genlerin promotörlerinde bulunan glukokortikoid yanıt elemanlarına (GRE) bağlanarak bir transkripsiyon aktivatörü olarak işlev görür (95). Bu nedenle, GR ekspresyonunun

ve fonksiyonunun bozulması, nefrotik sendromlu hastalarda glukokortikoidlerin terapötik etkisini etkiler. NR3C1'deki azalmış ekspresyon ve protein fonksiyonu kaybı gibi anormallikler, alternatif kırılma ve translasyon ile oluşmuş GR izoformlarının farklı ekspresyonuna neden olur ve bu durum glukokortikoid direncinin anahtarıdır (96).

Tablo 2.4: Literatürdeki nefrotik sendrom progozu ile ilgili çalışmalar

Çalışma	Populasyon	Bulgular	Klinik anlamı
Nakanishi ve ark, 2013 (97)	N=166 Yaş 5.1 NS İzlem süresi 26-54 hafta	%87.3 SDNS (%22.1 FRNS) %12.7 SRNS	FRNS'de başlangıç steroid tedavisine yanıt geç (≥ 9 gün), ilk relapsa kadar geçen süre kısa (<6ay)
Skrzypczyk ve ark, 2014 (70)	N=61 Çocuk NS İzlem süresi 21.5 $\pm$ 6.4 yıl	SDNS %60.7 SBNS %29.5 SRNS %9.8	Çocukluk çağındaki yüksek relaps sayısı, yetişkinlikteki relapslar için risk faktörü
Sureshkumar ve ark, 2014 (57)	N=129 Çocuk NS İzlem süresi 1 yıl	%17 SRNS %61 başvuruda mikroskobik hematüri %21 başvuruda HT	Küçük tanı yaşı, erkek cinsiyet, başlangıçta hematüri olmaması ilk remisyon için iyi prognoz ancak erkek cinsiyette relaps ihtimali daha fazla İlk relapsın 9 hafta içinde olması FRNS ve SBNS için risk

Mendonça ve ark, 2015 (59)	N=294 Yaş 5.2 (3.4-8.7) NS İzlem süresi 6.9 yıl	Başlangıç hematüri %29.3 Başlangıç HT %42.2 FSGS %38.4 Evre 3 KBH %10.2	İleri yaş, HT, hematüri, FSGS, immüsupresanlara yanıtsızlık KBH için risk faktörü Başlangıç kreatinin steroid dirençli grupta daha yüksek, GFR daha düşük
PodoNet, 2017 (4)	N=1354 Çocuk SRNS İzlem süresi 3.6 (1.5–6.8) yıl	İlaçsız remisyon %24.5 Genetik sorun (NPHS2 ve WT1) %20.2 5 yıllık SDBY gelişmeme oranı %74 15 yıllık SDBY gelişmeme oranı %48 Genetik bozukluk varlığında SDBY oranı %85	Tanı yaşı 1-5, düşük SDBY riski FSGS, SDBY riskini 4 kat artırır Başlangıçta yüksek KBH evresi SDBY riskini artırır CNI en etkili tedavi
Wang ve ark, 2017 (98)	N=87 Çocuk NS İzlem süresi 1-3 yıl	%81.6 SDNS (%55'i SBNS/FRNS) %51 ≥ 2 immüsupresan hastane yatışı %71 en az 1 kez hastane yatışı %9 bakteriyel peritonit %4.6 sepsis/şok %2 tromboz %1 AKI sekonder RRT	SRNS ve FRNS/SBNS hastane yatışı 4 kat fazla Eşlik eden hastalık durumu komplikasyon riskini artırmış

Mishra ve ark, 2018 (71)	N=325 Çocuk SDNS İzlem süresi 2 (1.3-3.1) yıl	İlaçsız remisyon %65	İlk atakta yeterli tedavi (≥ 12 hafta) relaps/bağımlılık riskini azaltır İlk ataktan kısa süre sonra (< 5 ay) relapslarda FRNS ve SBNS riski fazla
Dakshayani ve ark, 2018 (99)	N=277 Çocuk SDNS İzlem süresi 4.61 $\pm$ 3.23 yıl	%43.3 SBNS/FRNS Relapsların %64.3'ünde eş zamanlı enfeksiyon	SBNS/FRNS grubunda hastalık başlangıç yaşı daha düşük ve ilk relapsa kadar geçen süre (< 6 ay) daha kısa Eş zamanlı enfeksiyon varlığı FRNS için risk
Korsgaard ve ark, 2018 (100)	N=39 Erişkin SDNS İzlem süresi 14.4 (7.8–19.3) yıl	%31'i erişkin dönemde SBNS ve FRNS olarak atakları devam etmiş	İlk nöks ne kadar erkense hastalığın erişkin dönemde devam etme ihtimali daha fazla
Pokrajac ve ark, 2018 (101)	N=50 Çocuk NS İzlem süresi belirtilmemiş	%34 SRNS %6 KBH %54.5 başvuruda HT %63.6 başvuruda mikroskopik hematüri %45.45 SRNS siklosporin ile remisyon	Tanı anı ileri yaş ve hematüri varlığı SRNS için risk faktörü

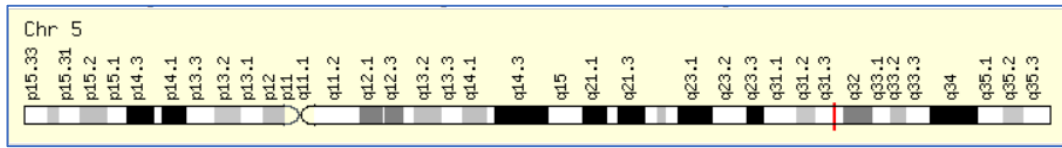
Dossier ve ark (NEPHROVIR), 2019 (30)	N=188 Yaş 4.1 SDNS,SRNS İzlem süresi 6 (4.7-7) yıl	SDNS %93 İlaçsız remisyon %19.1 SDNS hastaların %6'sında remisyona girmek için pulse ihtiyacı SDNS hastaların %79'unda ort 8.3 ayda ilk relaps	Tanı <4 yaş relaps için risk faktörü (cinsiyet ve ilk remisyona girmede gecikme değil)
Aydın ve ark, 2019 (102)	N=50 Çocuk SDNS,SRNS İzlem süresi 26 (10.6-45) yıl	FRNS %25.6 Böbrek nakli %6 %9.8'inde erişkin dönemde tekrarlayan relapslar	NS tedavisinde katarakt ve HT dışında olumsuz yan etki görülmemiş Erkek cinsiyet, tanı yaşı <4 ve ilk 6 ay içinde relaps olanlar FRNS için risk faktörü
JNSCS grubu, 2020 (79)	N=374 Erişkin ve çocuk NS İzlem süresi 5 yıl	3 yıl içinde ilaçsız remisyon >%75 Tedavi ilişkili en sık yan etki diyabet	Mortalite SDBY'den çok enfeksiyon ile ilişkili
Carter ve ark, 2020 (67)	N=631 Çocuk NS İzlem süresi 3.9 (2.1-6.6) yıl	Tek atak %25.7 Başlangıç steroid tedavisine direnç %6.7 SDBY %1.7 18 yaşta hastalıksız sağ kalım %77.7	Demografik ve klinik özellikler, özellikle steroid duyarlılığı, relaps ya da remisyon durumunu öngörmeye yardımcı olmamış

İdris ve ark, 2020 (78)	N=112 Çocuk NS İzlem süresi 6.6±3.8 yıl	%27.7 SRNS %72.3 SSNS Ortalama tanı yaşı 5±3 %10.7 KBH	SRNS ortalama böbrek sağ kalımı 13 yıl HT ve steroide direnç KBH için risk faktörü
NefroKid Çalışma grubu, 2021 (103)	N=184 Yaş 4.75±3.06 NS İzlem süresi 1-2 yıl	%89 SDNS %11 SRNS	<5.3 yaş ve protein >4.2gr/dl olan çocuklar daha yüksek relapssız sağ kalım oranına sahip Remisyona kadar geçen sürenin prognostik önemi bulunmamış
JP-SHINE çalışma grubu, 2021 (72)	N=999 Yaş 4.5 NS İzlem süresi 4.1 (2.5-5.1) yıl	%24 AKI %10.8 HT %0.9 PRESS %6 ilk ataktaki steroid direnci %46 siklosporin, %34 MMF kullanılmış steroid dışı ajan olarak	%44.2 3 yılda FRNS/SBNS (genç yaş ve ilk ataktaki remisyona kadar geçen süre ile ilişkili) AKI varlığı KBH için risk faktörü
Troost ve ark, 2021 (104)	N=138 Yaş 15 (11-23) FSGS İzlem süresi 26-54 hafta	Başlangıç proteinüri 4 (2.2- 8.3) g/g İlaçsız remisyon %21	Proteinürideki azalma (remisyon olmasa bile) GFR'deki artış ile ilişkili Başlangıçtaki proteinüri tek başına böbrek sağ kalımı ile ilişkili

Ying ve ark, 2021 (56)	N=56 Yaş 3.9 (2.1-5.4) SRNS İzlem süresi 7.8 ± 3.2 yıl	İlaçsız remisyon %14.2 SDBY oranı %17.8 Biyopside MDH %64.3 10 yıllık SDBY gelişmeme oranı %85.8	İlk 1 yıl immüsupresanlara yanıtsızlık SDBY için bağımsız risk
Zaorska ve ark, 2021 (94)	N=124 Yaş bilinmiyor NS İzlem süresi bilinmiyor	%42.7 SRNS %25 SBNS %58 hastada steroid yan etkisi	Tanı anı yüksek kreatinin ve düşük GFR SRNS için risk faktörü (ürik asit, üre ve sistatin C değil)

2.3. NR3C1 geni

Glukokortikoid hücre sitoplazmasına girdikten sonra, GR ile etkileşime girer. GR, 5. kromozom uzun kolunda (5q31.3) yer alan 9 ekzonlu 157,582 bazlı NR3C1 geni (nükleer reseptör süper ailesi 3, grup C, üye 1) tarafından kodlanan nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir (Şekil 2.3). 97kD'luk sitoplazmik bir proteindir. GR'nün ekspresyon ve fonksiyonundaki değişiklikler, glukokortikoidin GR'ne bağlanmasını etkileyebilir ve GR kompleksinin gen üzerindeki transkripsiyon aktivitesini değiştirebilir (5).

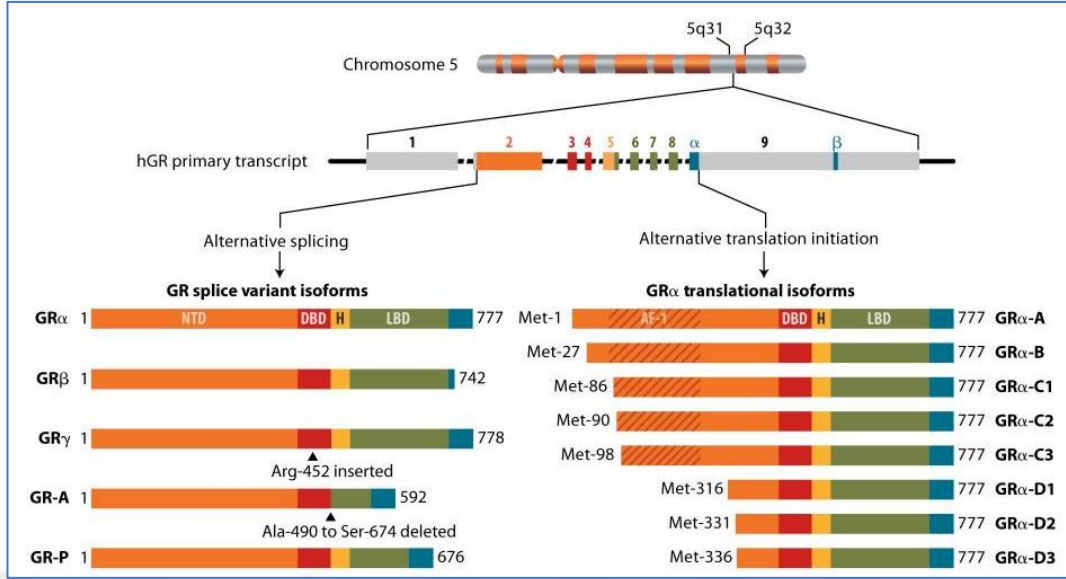


Şekil 2.3. NR3C1 geni lokasyonu (105)

NR3C1 geni, 2-9 ekzonlarının GR proteinini kodladığı 9 ekzondan oluşur. 1. ekzon GR'nin promoter bölgesi olarak bilinen 5' translasyona uğramayan bölgeyi (5'-UTR) kodlar. Bu bölge transkripsiyon faktörleri için çeşitli bağlanma bölgelerine sahiptir (106).

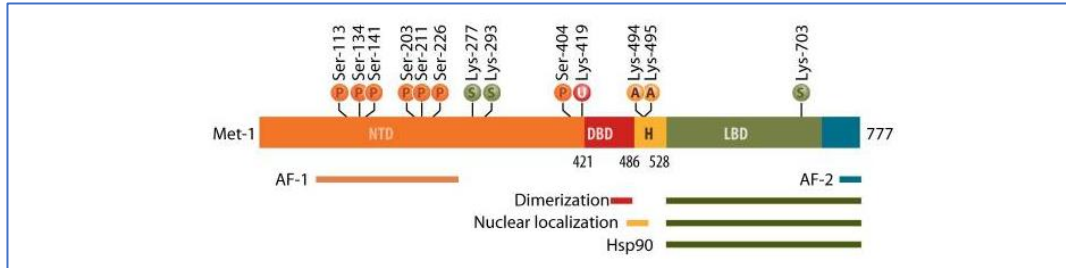
Nükleer reseptör süper ailesi, çeşitli ligand bağımlı transkripsiyon faktörlerinden oluşur. Glukokortikoid, androjen, östrojen, mineralokortikoid ve progesteron reseptörleri gibi steroid hormon reseptörleri, nükleer reseptör altfamilyası 3'ün üyeleridir ve hücre içi reseptörlerdir (107). Tüm hücre içi reseptörlerde olduğu gibi GR'de de N-terminal bölge (değişken transaktivasyon bölgesi), DNA bağlayıcı bölge ve C-terminal bölge (ligand bağlayıcı bölge) olmak üzere 3 fonksiyonel kısım vardır. Ekzon 2 GR'nin N-terminal bölgesini, ekzon 3-4 DNA bağlayıcı bölgesini, ekzon 5-9 ise ligand bağlanma bölgesini kodlar (108).

GR'nün ekzon 9'dan alternatif kırılma sonucu oluşan 2 ana izoformu mevcuttur; GR- α ve GR- β . Her iki izoform N-terminal uçlarındaki 727. aminoasit kadar aynıdır ve bu pozisyondan sonra değişir. GR- α 777, GR- β 742 aminoasitten oluşan proteinlerdir. GR- β 727. aminoasitten sonra C-terminal ucunda GR- α 'dan farklı olarak 15 aminoasit içerir. GR- α ise C-terminal ucunda GR- β 'da olmayan 50 aminoasit içermektedir. Yani iki izoformun ligand bağlayıcı bölgeleri farklıdır. Ligandı bağlayabilen ve genomik etkilere aracılık edebilen esas GR α -izoformudur, β -izoformu glukokortikoidi bağlayamaz (109). Alternatif kırılma sonucu oluşan GR- α ve β izoformlarına ek olarak GR- γ , GR-A ve GR-P olarak adlandırılan üç farklı GR izoformu mevcuttur (110). GR- γ farklı olarak bir arjinin eklentisi içermektedir, GR-A izoformu ekzon 5-6 ve 7'nin silinmesiyle, GR-P izoformu ise ekzon 8-9'un silinmesiyle oluşur (111). Alternatif kırılma ile oluşan izoformlara ek olarak alternatif translasyon sonucu, ek GR izoformları oluşmaktadır. 2. ekzonda iyi korunmuş çok sayıda başlangıç kodonu ATG bulunmasından dolayı GR mRNA transkriptinin translasyonunun bu farklı bölgelerden başlaması ile sekiz GR- α izoformu (GR- α -A, GR- α -B, GR- α -C1, GR- α -C2, GR- α -C3, GR- α -D1, GR- α -D2 ve GR- α -D3) ve N-terminal uçları aynı olduğu için benzer şekilde oluşan GR β izoformları mevcuttur (111) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. GR izoformları (108)

GR; N-terminal bölge (NTD), DNA bağlayıcı bölge (DBD) ve C-terminal ligand bağlayıcı bölge (LTD) olmak üzere 3 ana işlevsel bölge içerir. DBD ve LTD arasında bulunan bölge menteşe bölgesi (H) olarak bilinir. Transkripsiyonel aktivasyon (AF1 ve AF2), dimerizasyon, nükleer lokalizasyon ve şaperon hsp90 bağlanması için bölgeler mevcuttur. Fosforilasyon (P), sumoilasyon (S), ubiquitinasyon (U) ve asetilasyon (A) nitrosilasyon, oksidasyon gibi posttranslasyonel modifikasyon bölgeleri vardır (106) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. GR-α'nın yapısı ve posttranslasyonel modifikasyonları (108)

2.3.1. Glukokortikoid etki mekanizması

Endojen glukokortikoidler, hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın kontrolü altında sentezlenen stres hormonlarıdır. Metabolizma, sıvı elektrolit dengesi, bağışıklık sistemi, kardiyovasküler sistem, bilişsel fonksiyonlar/ruhsal durum, büyüme gelişme, üreme gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli rol oynar. Çeşitli

stresörlere yanıt olarak; hipotalamustan kortikotropin salgılayan hormon (CRH) salınarak, hipofizden adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salınmasını uyarır. ACTH, adrenal korteksin zona fasciculata içindeki hücrelerde kolesterolden glukokortikoid sentezini indükler. Glukokortikoidler yüksek oranda lipofiliktir ve kanda ağırlıklı olarak kortikosteroid bağlayıcı globüline (CBG) bağlı olarak taşınır (112). CBG bağlı olmayan glukokortikoidler, lipofilik olan hücre membranından kolayca geçer. Tıbbi tedavi amaçlı glukokortikoidler; malignite tedavisinde, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda yaygın olarak kullanılan steroid hormonlardır.

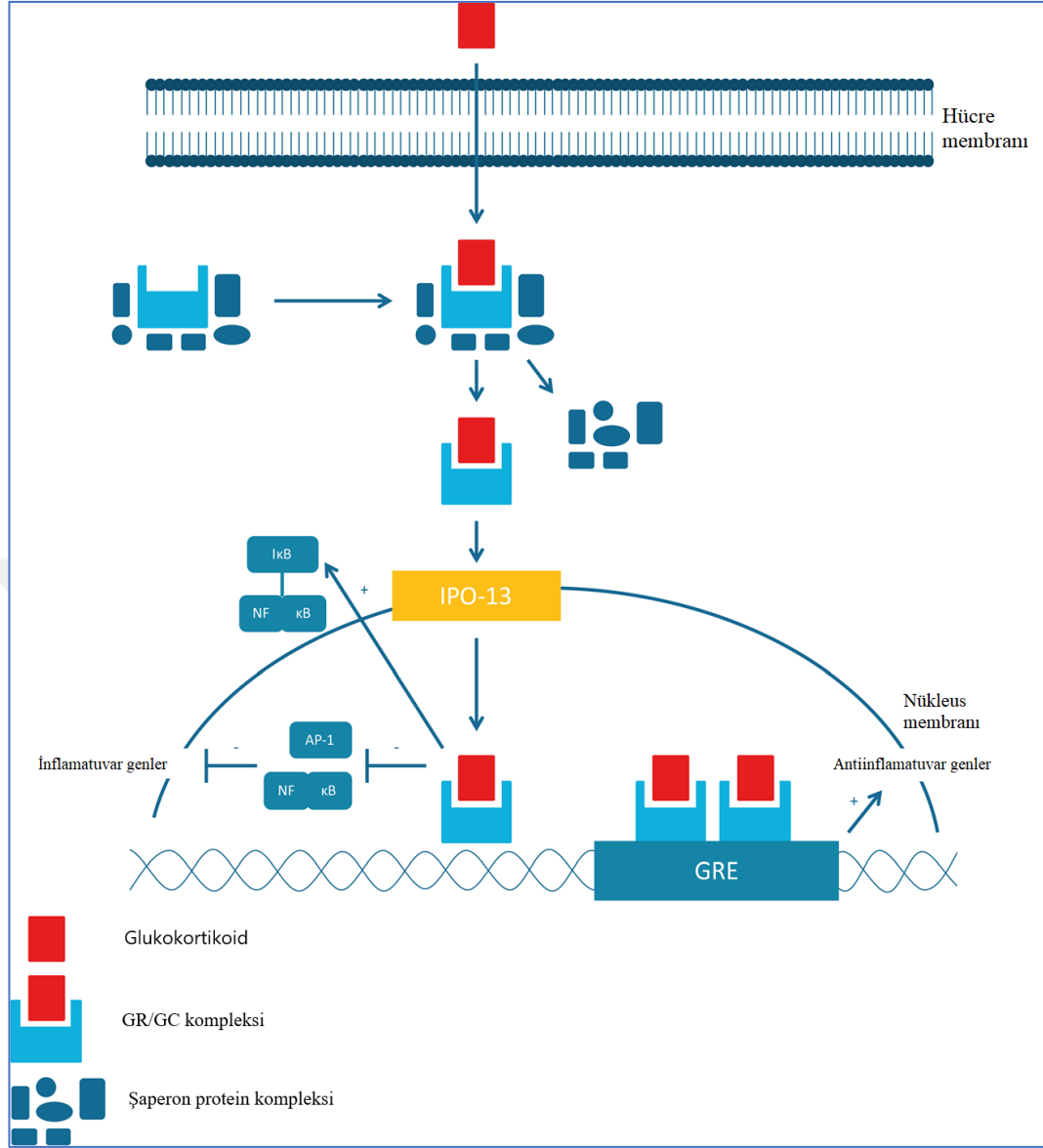
Farmakolojik dozda immünsupresan olarak kullanılan glukokortikoidler immatür T ve matür/uyarılmış B hücrelerinin apoptozunu indükler. Aktivatör protein-1 (AP-1) ve interlökin düzenleyici faktör-3'ü (IRF3) regüle ederek Toll benzeri reseptörleri inhibe eder; nükleer faktör κ B (NF κ B), aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT) ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerini inhibe ederek dendritik hücreler ve T hücrelerinin aktivitesini azaltır. IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimini azaltır (113).

Glukokortikoidler transkripsiyon faktörlerinin nükleer reseptör süper ailesine ait olan hücre içi GR'e bağlanarak fizyolojik ve terapötik etkilerini gösterirler (114). Glukokortikoidler hücre içinde GR ile karşılaştığında, çok basamaklı sinyal iletim yolu başlar. GR, hücre içinde ligand bağlayıcı bölgesinde; ısı şok proteini (hsp) 40, 70, 90 şaperonları ile hsp 70-etkileşimli protein (hip) ve hsp70/hsp90-düzenleyici protein (hop) ko-şaperonları bağlı olarak yani inaktif halde bulunur. Şaperon protein kompleksleri, glukokortikoidler hücre içine girip reseptöre bağlandığında GR'den ayrılır ve GR aktif hale geçer. Aktif GR'nün transaktivasyon ve transrepresyon olmak üzere 2 etki mekanizması vardır. Glukokortikoid bağlanmış GR nükleer import proteinleri importin- α ve importin-13 kullanarak nükleusa girer ve GRE olarak adlandırılan spesifik DNA bölgesine bağlanır, transkripsiyonu başlatır (transaktivasyon) (Şekil 2.6). Transkripsiyon yönü GRE yapısına bağlıdır. Pozitif GRE ile up regülasyon, negatif GRE ile down regülasyon gerçekleşir (115). Aktifleşmiş GR/glukokortikoid kompleksi DNA'ya bağlandığında antiinflamatuvar ve immünsupresif etkilerini göstermek için

antiinflamatuvar gen ekspresyonunu artırır, proinflamatuvar gen ekspresyonunu azaltır (116).

Aktifleşmiş GR, DNA üzerindeki GRE'e bağlanmadan da transkripsiyonu başlatabilir (transrepresyon). NFκB, AP-1, sinyal dönüştürücüler ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) gibi transkripsiyon faktörleriyle etkileşime girer, bunların hedef genlerdeki eylemlerini etkileyerek proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerini inhibe eder. Bu etkileşim glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerinin ana mekanizmasıdır (117).

Glukokortikoidlerin genomik etkilerinin yanında sitoplazma içinde hızlı, genomik olmayan etkileri de mevcuttur ve nongenomik etki mekanizması net olarak bilinmemektedir (118). Aktif GR kompleksinden ayrılan src kinaz ile fosfolipaz A2'yi baskılayarak nongenomik olarak araşidonik asit oluşumunu inhibe eder (119). GR, hücresel süreçleri genomik ve genomik olmayan çoklu mekanizmalar yoluyla etkiler (120).



Şekil 2.6. Glukokortikoid etki mekanizması (116)

2.3.2. NR3C1 gen varyantları

GR gen (NR3C1) varyantları GR/glukokortikoid kompleksinin oluşumunu etkiledikleri için GR fonksiyonunda çeşitliliğe yol açar. Bu çeşitlilik nefrotik sendromda ilk seçenek olarak kullanılan glukokortikoidlere tedavi yanıtını büyük oranda değiştirir (121).

Genetik varyantlar, popülasyonun %1 veya daha fazlasında gözlenen DNA varyasyonları olarak tanımlanır. Aminoasit değişikliği yapmadan mRNA'yı yapısal olarak etkilerler. GR geni NR3C1'in çok sayıda varyantı bilinmesine rağmen az

sayıda fonksiyonel tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır (120). Glukokortikoidlere duyarlılık bireyler arasında farklılık gösterir. GR geni NR3C1'in fonksiyonel polimorfizmleri, bozulmuş veya artmış glukokortikoid duyarlılığına neden olabilir (122). Yapılan bir çalışmada incelenen varyantlardan TthIII-1 (rs10052957) düşük glukokortikoid duyarlılığı, ER22/23EK (rs6189 ve rs6190) ve GR-9 β (rs6198) glukokortikoid rezistansı, N363S (rs6195) ve BclI (rs41423247) ise artmış glukokortikoid duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur (117).

Liu J ve ark yaptığı bir çalışmada 14-65 yaş arasında; SRNS 103, SDNS 51 kişi toplamda 154 nefrotik sendromlu kişide 13 gende yer alan 25 adet varyant araştırılmıştır: NR3C1 genindeki rs6196, rs10052957, rs258751 varyantları SRNS ile ilişkili bulunmuştur (123). Zalewski G ve ark yaptığı bir çalışmada da yaş ortalaması 5.1 olan 118 nefrotik sendromlu olguda NR3C1 geni intronik DNA varyantları (Bcl I (C/G), rs33389 (C/T) ve rs33388 (A/T)) değerlendirilmiş ve yüksek glukokortikoid duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur (124). Nefrotik sendromlu 100 çocuğun değerlendirildiği başka bir çalışmada ise NR3C1 rs41423247 polimorfizmi incelenmiş ve FRNS insidansında artış tespit edilmiştir (90). Yaş ortalaması 4 olan 108 nefrotik sendromlu hastanın prospektif olarak değerlendirilmesi sonucu NR3C1 geninin GR-9 β haplotipi FRNS ve SBNS ile ilişkili bulunmuştur (122).

Tablo 2.5: Literatürdeki glukokortikoid metabolizması ile ilgili genetik çalışmalar

Hedef	Gen	Mekanizma	Populasyon	Polimorfizm	Klinik anlamı
GR	NR3C1	GR/glukokortikoid kompleks oluşumuna etkileri	N=108 Yaş 4.0 (3.1-6.5)	GR-9 β TthIII-1	Yüksek glukokortikoid bağımlılığı (122)
			N=118 Yaş 5.1 ($\pm$ 3.2)	Bcl I rs33389 rs33388	Yüksek glukokortikoid duyarlılığı (124)

			N=100 Çocuk	rs4142324 7	Yüksek FRNS insidansı (90)
			N=154 Yaş 14-65	rs6196 rs1005295 7 rs258751	Azalmış glukokortikoid direnci (123)
GR heterokomple ksi	FKBP5	GR aktivitesinin değiştirilmesi	N=66 Çocuk	rs4713916	Yüksek glukokortikoid bağımlılığı (83)
Antiinflammat uar faktörler	IL-4 promot er	NS'da IL-4 üretiminin artması	N=58 Çocuk	rs2243250	NS'da yüksek sıklık (125)
			N=150 Yaş 11.0 (± 6.6)	rs2243250	Glukokortikoid direnci ile ilişkili (88)
			N=150 Çocuk	rs2243250	Glukokortikoid direnci ile ilişkili (126)
	IL- 4Ralph a		N=85 Çocuk	rs1805010	Düşük relaps sıklığı (87)
	IL-6	SRNS'da IL-6 üretiminin artması	N=150 Yaş 11.0 (± 6.6)	rs1800795	Glukokortikoid direnci ile ilişkili (88)
			N=150 Çocuk	rs1800795	Glukokortikoid direnci ile ilişkili (126)

Pro-inflamatuvar faktörler	IL-12B-pro1	IL-12 üretiminin azalması	N=79 Yaş 10.7 (± 4.5)	rs17860508	Glukokortikoid bağımlılığı ile ilişkili (127)
	TNF- α	TNF- α üretiminin artması	N=150 Yaş 11.0 (± 6.6)	rs1800629	Glukokortikoid direnci ile ilişkili (88)
			N=150 Çocuk	rs1800629	Glukokortikoid direnci ile ilişkili (126)
	MIF	Serumdaki MIF artışı	N=214 Yaş 3.5 (± 2.9)	rs755622	Glukokortikoid direnci ile ilişkili (128)
			N=257 Yaş 5.8 (± 4.2)	rs755622	Glukokortikoid direnci ile ilişkili (129)
			N=80 Çocuk	rs755622	Glukokortikoid direnci ile ilişkili (130)
P-glikoprotein	MDR1	P-glikoprotein fonksiyonunda değişiklik	N=108 Yaş 11.13 (± 4.83)	rs1128503 rs2032582 rs1045642	Glukokortikoid lere geç yanıt (131)
			N=74 Çocuk	rs1128503	Glukokortikoid direnci ile ilişkili (132)
			N=138 Yaş 4.2 (± 1.6)	rs2032582	Glukokortikoid direnci ile ilişkili (133)

			N=216 Çocuk	rs2032582	Glukokortikoid direnci ile ilişkili (134)
			N=120 Çocuk	rs1128503	Glukokortikoid direnci ile ilişkili (135)
			N=100 Çocuk	rs2032582 rs1128503 rs1045642	Farklı ilaç rejimleri ile ilişkili (90)
PXR	NR112	GR aktivitesinin değiştirilmesi	N=66 Yaş 4.9 (± 3.7)	rs3842689	Glukokortikoid direnci ile ilişkili (92)

Çalışmamızda, çeşitli *NR3C1* gen varyantları arasında, toplumlardaki dağılımları ve klinikle ilişkileri karşılaştırılarak iki hedef varyantın incelenmesi planlanmıştır: rs10052957 ve rs6196. *NR3C1* geni 5' bölgesinde yer alan rs10052957 (ENST00000343796.6: c.-13-6284C>T) varyantı toplum çalışmalarında %20-30 oranında gözlenmektedir (136). *NR3C1* geni rs6196 varyantı (ENST00000343796.6: c.2298T>C (p.Asn766=)) ise ekzon9 bölgesinde yer alan ve kodladığı aminoasitte değişime yol açmayan (sinonim) bir varyanttır; toplum çalışmalarında %10-15 oranında gözlenebilmektedir (137). İncelemeyi planladığımız her iki varyantın, nefrotik sendromlu çocuk olgulardaki dağılımları konusunda veriler oldukça kısıtlıdır. Bu varyantların birbirine göre nasıl bir dağılım gösterdikleri ve varyantı taşıyan olgulardaki renal sağ kalıma ilişkin veriler literatürde mevcut değildir. Dolayısıyla çalışmamızda elde edilecek verilerin, nefrotik sendromlu çocuklarda halen tam aydınlatılamamış bir konu olan sağ kalım ve renal prognozun değerlendirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

NR3C1 gen varyantlarının yol açtığı hücre içi fonksiyonel değişikliklerin nefrotik sendromda klinik anlamı olabileceği öngörülmektedir ve çalışmamızda *NR3C1* geninde yer alan iki hedef varyantın haplotip dağılımı ile böbrek sağkalımı arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Elde edilecek bilgiler, nefrotik

sendrom olgularında genotip özelliklerinin belirlenmesi ile hastalık prognozunun öngörülmesine yardımcı olabilir. Ayrıca toplumumuzdaki genotip özelliklerinin saptanması ile risk taşıyan bireylerin uygun klinik takipleri sağlanabilir.

Bu genetik varyantların potansiyel klinik önemi, nefrotik sendromlu hastalar için büyük ölçüde bilinmemektedir. Literatürde yer alan bu çalışmalarda genel olarak steroid etki mekanizması basamaklarında sorumlu genlerde tanımlanmış çeşitli DNA varyantlarının glukokortikoid yanıtı ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Ancak araştırılan çeşitli *NR3C1* geni varyantlarının böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi konusunda bilgiler kısıtlıdır ve planladığımız çalışmada bu konudaki eksikliklerin giderilmesi amaçlanmaktadır.

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamız için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (Ek-1) alındıktan sonra, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma ve Proje Biriminin onayı ve desteği de alınarak verilerin toplanmasına başlanıldı.

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçilmesi

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Bilim dalında; “Nefrotik Sendrom” tanısı almış olan, en az bir yıldır izlemi devam eden, 2-18 yaş aralığında, retrospektif olarak hastane arşivinde yer alan tıbbi kayıtları (demografik ve klinik bilgileri, hastalıkla ilgili özellikleri, laboratuvar verileri) yeterli olan 123 olgu gönüllülük esasına göre araştırmaya dahil edildi.

Kontrol grubu olarak Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran, ailede ve kendisinde böbrek hastalığı, böbrek yetmezliği ve sistemik hastalık bulunmayan, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 2-18 yaş aralığında 45 sağlıklı çocuğun gönüllülük esasına göre araştırmaya alındı.

Çalışma süresince, hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalardan (ailelerinden) aydınlatılmış onam formu (Ek-2) alındı ve imzalatıldı.

Araştırmaya alınma kriterlerini taşımayanlar ve/veya katılımcılardan (aile ve çocuk) gönüllü olarak çalışmaya katılma isteği olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırmanın yürütüldüğü Çocuk Nefroloji Bilim Dalına poliklinik başvurusu esnasında hastaların demografik bilgileri, hastalık süreci ile ilgili veriler daha önceden oluşturulan formlar kullanılarak toplandı. Laboratuvar sonuçları hastane kayıt sisteminden tarandı.

Hastalara ve kontrol grubuna sadece tetkik kapsamında ve rutin poliklinik takipleri sırasında müdahalede bulunulmuş olup, hastalığın seyrini kötüleştirecek ya da hastaya zarar verecek bir girişim yapılmadı.

3.2. Verilerin Toplanması ve Saklanması:

Araştırmanın yürütüldüğü Çocuk Nefroloji Bilim dalına poliklinik başvuru muayenesi sırasında hastaların demografik bilgileri, laboratuvar bulguları, hastalık süreci ile ilgili veriler daha önceden oluşturulan formlar (Ek-3) kullanılarak toplandı. Çalışma grubuna dahil olmuş hastalardan ayrıca bir tane rutin poliklinik kontrolleri sırasında etilendiamin tetra asetik asit (EDTA)'lı tüpe 5 ml venöz kan örnekleri alındı. EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri DNA eldesi yapılmaya kadar +4°C'de saklandı.

3.3. DNA Elde Edilmesi ve Genotiplendirilmesi

Kontrol ve hasta grubundan muayene sırasında alınarak +4°C'de saklanmış olan EDTA'lı tüpteki kan örneklerinden Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyeleri eşliğinde SBAUM alt yapısı kullanılarak silika kolon yöntemi ile genomik DNA izolasyonları yapıldı. İzolasyonun ardından DNA konsantrasyonları ve kalitesi spektrofotometrik yöntemlerle ölçüldü.

Katılımcıların kanlarından elde edilmiş olan DNA örneklerinde, hücre içi GR'nü kodlayan *NR3C1* (NM_000176.3, HGNC:7978) geninde iki hedef varyant incelendi: rs10052957 (ENST00000343796.6: c.-13-6284C>T) ve rs6196 (ENST00000343796.6: c.2298T>C (p.Asn766=)).

Bu varyantların analizi allellere özgül floresan işaretli problemlerin kullanıldığı kantitatif PCR ile amplifikasyon sonrasında erime eğrisi (melting curve) analizi yöntemi ile gerçekleştirildi. Kantitatif PCR işlemleri için LightCycler 2.0 Kantitatif PCR Cihazı kullanıldı.

3.4. GFR Hesaplanması

Böbrek fonksiyonlarının standart göstergeleri kan üre nitrojen (BUN) ve kreatinin değerleridir. BUN seviyeleri hidrasyon durumu, katabolik süreçler, nitrojen alım miktarı gibi pek çok faktörden etkilendiği için glomerüler fonksiyonun en güvenilir göstergesi serum kreatinindir. Ancak serum kreatinin de kas kitlesinden etkilenir ve yaşa bağlı olarak değişir. Mililitre/dakika olarak endojen

kreatinin klirensi ölçümü glomerüler filtrasyon oranı (GFR) tahmininde kullanılır. Çalışmamızda çocuklarda klinik olarak yaygın kullanılan tahmini GFR hesaplama yöntemi serum kreatinin ve boya göre hesaplanan Schwartz formülü kullanılmıştır (54):

$$eGFR \text{ (ml/dk/1.73/m}^2\text{)} = 0.413(K \text{ sabiti}) \times \text{boy (cm)} / \text{Plazma Cr (mg/dl)}$$

3.5. KBH Evreleri

Kronik böbrek hastalığı, üç ay boyunca böbrek yapısı veya işlevindeki sağlığı etkileyici bozukluklar olarak tanımlanır. Mevcut bulgulardan herhangi birinin 3 ay boyunca persiste etmesi hastada KBH düşündürür: albüminüri, idrar sediment anormallikleri, tübüler disfonksiyona bağlı elektrolit anormallikleri, histolojik veya radyolojik olarak anormallik, GFR 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında seyretmesi. Kronik böbrek hastalığı, artan şiddet düzeylerine göre 5 düzeyde sınıflandırılır (Tablo 3.1) (55).

Tablo 3.1: Kronik böbrek hastalığının evreleri

Evre	Tanım	GFR (ml/dk/1.73 m ²)
1	Normal ya da artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	≥ 90
2	GFR'de hafif düşme ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	GFR'de orta derecede azalma	30-59
4	GFR'de ağır derecede azalma	15-29
5	Böbrek yetmezliği	< 15 / diyaliz

3.6. Nefrotik sendrom alt tipleri

SDNS: Standart dozda (60 mg/m²/gün veya 2mg/kg/gün, maksimum 60 mg/gün) prednizon veya prednizolon tedavisi ile 4 hafta içinde tam remisyon (art arda 3 gün boyunca proteinüri olmaması) elde edilmesi steroidde duyarlı olarak değerlendirildi (28).

SRNS: Standart dozda steroid tedavisi ile 4 haftalık tedavi sonunda tam remisyon olmaması, proteinürinin devam etmesi SRNS olarak tanımlandı (28).

SBNS: Azaltma aşamasında gün aşırı steroid tedavisi devam ederken ya da steroid kesildikten sonraki 2 hafta içinde relaps olması ve bu durumun 2 kez tekrarlanması steroid bağımlılığı olarak kabul edildi (6).

FRNS: İlk remisyondan sonraki 6 ay içinde ≥ 2 relaps veya herhangi bir 12 aylık dönemde ≥ 4 relaps olması olarak tanımlandı (6).

3.7. Klinik tanımlamalar

Proteinüri: Çocuklarda proteinürinin geleneksel tanımı; 24 saatlik idrarda $> 40\text{mg/m}^2/\text{saat}$ ($\geq 1000 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$) proteinüri olması veya spot idrar protein kreatinin oranının $\geq 2 \text{ mg/mg}$ (200 mg/mmol) olması veya +3 idrar dipstick testine eşlik eden hipoalbuminemi ve/veya ödemdir (138). İdrar dipstick testi proteinüri taranması veya evde izlem için uygundur, tedavi kararı 24 saatlik idrardaki protein atılımı ya da sabah ilk idrardaki spot protein kreatinin oranına göre verilmelidir (28). Çalışmamızda nefrotik düzeyde proteinüri 24 saatlik idrarda $> 40\text{mg/m}^2/\text{saat}$ ve spot idrar protein kreatinin oranının $\geq 2 \text{ mg/mg}$ olarak tanımlanmıştır. Nefritik düzeyde proteinüri ise 24 saatlik idrarda $4\text{-}40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ ve spot idrar protein kreatinin oranının $0,2\text{-}2 \text{ mg/mg}$ olması olarak değerlendirilmiştir.

Hipertansiyon: Yaş, cinsiyet ve boy için $> 95.$ persentil ve ≥ 13 yaşındaki çocuklar için $\geq 130/80 \text{ mm Hg}$ olarak tanımlanmıştır (139).

Hematüri: Mikroskopik hematüri, santrifüj edilmemiş idrarda $\geq 5/\text{HPF}$ eritrosit olması olarak tanımlandı (1). Makroskopik hematüri ise gözle görünen hematüri olarak değerlendirildi.

Hiperlipidemi: Çalışmamızda trigliserit $> 150 \text{ mg/dl}$, kolesterol $>200 \text{ mg/dl}$ olan değerler hiperlipidemi olarak kabul edilmiştir.

Remisyon: Tam remisyon art arda 3 gün boyunca dipstick ile eser/negatif protein veya 24 saatlik idrarda $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ proteinüri veya spot idrar proteini kreatinin oranı $\leq 0,2 \text{ mg/mg}$ olması olarak tanımlandı. Parsiyel remisyon ise 24 saatlik idrarda $4\text{-}40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ proteinüri veya spot idrar proteini kreatinin oranı $0,2\text{-}2 \text{ mg/mg}$ arasında iken bakılabiliriyorsa albumin düzeyinin $\geq 3 \text{ g/dl}$ olması olarak değerlendirildi (28).

Relaps: Nefrotik sendromlu hastada art arda 3 gün boyunca idrar albümini $\geq 3+$ veya proteinüri $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ veya idrar proteini kreatinin oranı $> 0,2 \text{ mg/mg}$ olması relaps olarak tanımlandı (6).

Multidrug rezistan hasta: SRNS hastaları, standart dozlarda uygulanan etki mekanizmaları farklı 2 adet steroid dışı ajan (kalsinörin inhibitörleri dahil) ile 12 aylık tedaviden sonra tam remisyona ulaşamadığında çoklu ilaca dirençli olarak tanımlandı (28).

3.8. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenlerden parametrik test varsayımlarını sağlayanlar ortalama $\pm$ standart sapma (SD), sağlamayanlar ortanca (en küçük ve en büyük) değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher Exact veya Fisher-Freeman-Halton Exact Test kullanılmış, Yates ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Parametrik test varsayımlarının sağlanamaması nedeni ile bağımlı sürekli değişkenlerin karşılaştırmalı analizlerinde Wilcoxon testi, bağımsız sürekli değişkenlerin karşılaştırılmalı analizlerinde ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Bilim Dalına başvuran Nefrotik Sendrom tanısı almış 123 hasta ve kontrol grubu olarak herhangi bir böbrek hastalığı bulgusu ya da öyküsü ve kronik hastalığı olmayan 45 sağlıklı çocuk değerlendirildi.

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Klinik ve Demografik Özellikleri

Hastaların 49'u kız (%39,8), 74'ü erkek (%60,2) idi. Kontrol grubundaki cinsiyet dağılımı ise 26'sı kız (%57,8), 19'u erkek (%42,2) idi. Hasta grubunda erkek cinsiyet oranı kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0,038$), ancak kontrol grubu, varyant dağılımı açısından değerlendirilmeye alındığı için bu durum önemli kabul edilmedi. Hastalarımızın yaş ortalaması $12,36\pm4,71$ yaş (3,08-19,83 yaş) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $11,92\pm5,27$ yaş (3,25-18,33 yaş) olarak hasta grubu ile benzer şekilde idi (Tablo4.1).

Tablo 4.1: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

	Hasta n:123 (%)	Kontrol n:45 (%)	p
Cinsiyet			
Erkek	74 (60,2)	19 (42,2)	0,038
Kız	49 (39,8)	26 (57,8)	-
Yaş (ort $\pm$ sd)/(min-maks)	12,36 $\pm$ 4,71 (3,08-19,83)	11,92 $\pm$ 5,27 (3,25-18,33)	0,690

Hastaların tanı yaşı ortalaması $5,49\pm3,76$ yaştır. 72 ayın altında tanı alan hastaların oranı %61,8, 72-144 ay arasında tanı alan hastaların oranı %30,1, 144 ay ve üzeri tanı alan hastaların oranı %8,1'dir. İzlem süresi ortalaması $6,86\pm4,54$ yıl olarak hesaplanmıştır. Hastalara en çok ilkbahar mevsiminde (%32,5) tanı konmuş, bunu sırası ile yaz (%25,2), sonbahar (%22,8) ve kış (%19,5) mevsimleri takip etmektedir. 82 hasta (%66,7) Antalya'da tanı alırken 41 hasta (%33,3) diğer illerde tanı almıştır. Hastaların tanı ile ilgili ve sosyodemografik özelliklerinin analizi tablo 4.2 ile gösterilmiştir.

Hasta grubunda yer alan 123 katılımcının son poliklinik kontrollerindeki boy uzunlukları ortalamaları 144,18±22,68 cm, ağırlık ortalamaları 42,71±18,33 kg, VKI ortalamaları 19,35±4,01 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Hastaların %84,6'sı (n=104) miadında doğarken %15,4'ünde (n=19) prematür doğum öyküsü vardır. Ebeveynlerinde akraba evliliği öyküsü olan 42 (%34,1) hasta bulunmaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hasta grubunun sosyodemografik ve tanı ile ilgili özellikleri

	Ort±sd / n	Ortanca (min-maks) / %
Tanı yaşı	5,49±3,76	4,16 (1-16,16)
Tanı yaş grupları		
<72 ay	76	61,8
72-144 ay	37	30,1
≥144 ay	10	8,1
İzlem süresi (yıl)	6,86±4,54	6,08 (1-18,8)
Tanı mevsimi		
İlkbahar	40	32,5
Yaz	31	25,2
Sonbahar	28	22,8
Kış	24	19,5
Tanı yeri		
Antalya	82	66,7
Diğer	41	33,3
Antropometrik veriler		
Boy (cm)	144,18±22,68	149 (91-183)
Ağırlık (kg)	42,71±18,33	40 (13-83)
VKI (kg/m²)	19,35±4,01	19 (11-32)
Doğum öyküsü		
Prematür	19	15,4
Miad	104	84,6
Ebeveynlerde akraba evliliği		
Var	42	34,1
Yok	81	65,9

Hastaların tanı anında hepsinde (n=123) proteinüri ve ödem bulunmaktadır, %65,0'inde hiperlipidemi (n=80), 1'inde (%0,8) tromboz, %38,2'sinde (n=47)

hematüri ve %15,4'ünde hipertansiyon (n=19) mevcuttur (Tablo 4.3). Eşlik eden hastalığı olan 37 kişi (%30,1) var iken olmayan 86 kişi (%69,9) mevcuttur. %18,9 ile astım (n=7) en sık eşlik eden hastalıktır. Astımdan sonra diğer sık görülen hastalıklar ASD, epilepsi, hipotiroidi ve tip 1 DM olarak bulunmuştur.

Tablo 4.3: Hasta grubunun tanı anı klinik özellikleri

Tanı anı (n:123)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Proteinüri	123	100,0
Ödem	123	100,0
Hiperlipidemi	80	65,0
Tromboz	1	0,8
Hematüri	47	38,2
Hipertansiyon	19	15,4

Hasta grubunun ailelerindeki hastalıkların dağılımı ise tablo 4.4 ile gösterilmiştir. Anne, baba ya da kardeşinde nefrotik sendrom olan 15 kişi (%12,2), kronik böbrek hastalığı olan 16 kişi (%13,0), diyabet olan 10 kişi (%8,1), hipertansiyon olan 12 kişi (%9,8), diyaliz ihtiyacı olan 3 kişi (%2,4) bulunmaktadır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hasta grubunun aile öyküsü

Aile öyküsü (n:123)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Nefrotik sendrom	15	12,2
Kronik böbrek hastalığı	16	13,0
Diyabet	10	8,1
Hipertansiyon	12	9,8
Diyaliz ihtiyacı	3	2,4

Hastalar nefrotik sendrom klinik alt tiplerine göre incelendiğinde 63 kişinin (%51,2) steroid dirençli, 35 kişinin (%28,5) steroid duyarlı, 17 kişinin (%13,8) steroid bağımlı ve 8 kişinin (%6,5) sık relaps gösteren grupta yer aldığı gözlenmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Hastaların nefrotik sendrom klinik alt tiplerine göre sınıflandırılması

Nefrotik sendrom (n:123)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Steroid duyarlı NS	35	28,5
Steroid dirençli NS	63	51,2
Sık relaps gösteren NS	8	6,5
Steroid bağımlı NS	17	13,8

Çalışmamızda hastalar remisyon ve böbrek yetmezliği durumlarına göre klinik olarak incelendiğinde ayrıca 3 grup şeklinde sınıflandırılmıştır: tam remisyon, ilaçlı remisyon, SDBY. Tam remisyon grubuna son poliklinik kontrollerinde ilaç kullanmayan ilaçsız remisyonda olan hastalar alınmıştır. İlaçlı remisyon grubuna son kontrollerinde ilaç kullanmakta olan ve KBH gelişmiş olan hastalar dahil edilmiştir. SDBY grubunda ise diyaliz tedavisi alan ve böbrek nakli yapılmış hastalar mevcuttur. Sonuç olarak tam remisyon gösterenlerin oranı %35,8 (n=44), ilaçlı remisyon gösterenlerin oranı %34,1 (n=42) ve SDBY gelişenlerin oranı ise %30,1 (n=37) olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Hastaların klinik sınıflandırılması

Nefrotik sendrom (n:123)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tam remisyon	44	35,8
İlaçlı remisyon	42	34,1
SDBY	37	30,1

Toplam 123 hastanın 79'una (%64,2) biyopsi yapılmıştır. Biyopsi yapılan bu 79 hastanın histolojik tip dağılımları şu şekildedir; %91,1 (n=72) FSGS, %2,5 (n=2) mesengial GN, %2,5 (n=2) normal, %1,3 (n=1) membranöz GN. Bunların dışında 2 hastanın (%2,5) raporuna ulaşılamamıştır. Biyopsi yeri %62,0 (n=49) oranında Antalya iken %38,0 (n=30) oranında diğer illerdir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Biyopsi ile ilgili özellikler

Biyopsi histopatolojik tip (n:79)	Sayı (n)	Yüzde (%)
FSGS	72	91,1
Mesengial GN	2	2,5
Membranöz GN	1	1,3
Normal	2	2,5
Ulaşılamadı	2	2,5
Biyopsi yeri (n:79)		
Antalya	49	62,0
Diğer	30	38,0

Hastaların nefrotik sendrom tanısı ile kullandıkları esas tedavileri tablo 4.8 ile sunulmuştur. Yapılan analizlere göre hastaların tamamının steroid, %32,5'inin MMF, %17,9'unun siklofosfamid, %12,2'sinin rituksimab, %24,4'ünün pulse steroid, %51,2'sinin siklosporin, %35,8'inin takrolimus, %7,32'ünün mikofenolat, %4,1'inin levamizol, %6,5'inin IVIG, %8,1'inin ise plazmaferez tedavisi aldığı tespit edilmiştir (Tablo 4.8).

Nefrotik sendrom destek tedavisi alan 119 hasta (%96,7) bulunmaktadır. Koenzim Q alanların oranı %22,6, ACEİ alanların oranı %51,2, D vitamini alanların oranı %84,0, antikoagülan alanların oranı %9,2, antihipertansif alanların oranı %36,1, statin alanların oranı %21,8 ve omega 3 alanların oranı %1,6 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Hastaların aldıkları nefrotik sendrom tedavileri

Esas tedavi (n:123)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Steroid	123	100,0
MMF	40	32,5
Siklofosfamid	22	17,9
Rituksimab	15	12,2
Pulse steroid	30	24,4
Siklosporin	63	51,2
Takrolimus	44	35,8
Mikofenolat	9	7,3
Levamisol	5	4,1
IVIG	8	6,5
Plazmaferez	10	8,1
Destek tedavi (n:119)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Koenzim Q	27	22,6
ACEİ	61	51,2
D vitamini	100	84,0
Antikoagülan	11	9,2
Antihipertansif	43	36,1
Statin	26	21,8
Omega 3	2	1,6

Nefrotik sendromlu hastaların %56,9’unda (n=70) komplikasyon gelişmiştir. Gelişen komplikasyonlar sıklık sırasına göre şu şekildedir; kronik böbrek hasarı (%74,2), dislipidemi (%50,0), gelişim geriliği (%48,5), osteopeni ve osteoporoz (%31,4), enfeksiyon (%30,0), akut böbrek hasarı (%11,4), tromboz (%8,5), hipovolemi (%5,7), kırık (%1,4) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Komplikasyonlar

Komplikasyon (n:70)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Enfeksiyon	21	30,0
Kırık	1	1,4
Tromboz	6	8,5
Akut böbrek hasarı	8	11,4
Dislipidemi	35	50,0
Kronik böbrek hasarı	52	74,2
Hipovolemi	4	5,7
Gelişim geriliği	34	48,5
Osteopeni ve osteoporoz	22	31,4

Hastaların 57'sinde (%46,3) tek gen mutasyonu saptanmıştır. En sık görülen mutasyonlar COQ6 (%59,6), NPHS1 (%52,6) ve NPHS2 (%38,5) genlerindedir. Genlerin dağılımı sıklık sırasına göre tablo 4.10'da ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir.

Tablo 4.10: Hastalarda tespit edilen tek gen mutasyonları

Gen mutasyonu (n=57)	Sayı (n)	Yüzde (%)
NPHS1	30	52,6
NPHS2	22	38,5
COQ6	34	59,6
COQ2	6	10,5
TRPC6	11	19,2
PLCE1	5	8,8
PTPRO	4	7,0
INF2	3	5,3
LAMB2	3	5,3
ADCK4	2	3,5
CD2AP	2	3,5
APOL1	2	3,5
PAX2	2	3,5
CRB2	2	3,5
MYO1E	2	3,5
DGKE	2	3,5
COL4A5	2	3,5
COL4A3	1	1,7
ACTN4	1	1,7
CFB	1	1,7
CFH	1	1,7
CFI	1	1,7

Nefrotik sendrom tanısı ile izlenen 123 hastanın son poliklinik kontrollerinde yarısından fazlasının (%57,7) remisyonda olduğu görülmüştür. Geri kalan hastalara bakıldığında %28,5'ine böbrek nakli (n=35) yapılmış, %12,2'sinde KBH (n=15) gelişmiş, %1,6'sının da diyaliz (n=2) tedavisi ile izlenmekte olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Hastaların son poliklinik kontrollerindeki klinik durumları

Nefrotik sendrom (n:123)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Remisyonda	71	57,7
KBH	15	12,2
Diyaliz	2	1,6
Böbrek nakli	35	28,5

Son kontrollerinde remisyonda olarak değerlendirilen hastalar incelendiğinde %38,0'inin (n=27) ilaç altında remisyonda olduğu, kalan %62,0'sinin (n=44) de tedavisiz tam remisyon şeklinde izlemde oldukları görülmüştür. Son kontrollerinde ilaç altında remisyonda olan hastaların ortalama relaps sayısı $4,37 \pm 3,44$ (ortanca 4/min-maks 0-14) iken, tam remisyonda olan hastaların relaps sayısı $2,59 \pm 2,64$ (ortanca 2/min-maks 0-13) olarak tespit edilmiştir.

KBH gelişen 15 hastanın tanıdan sonra KBH gelişme süreleri ortalama 2,17 yıl, diyaliz almakta olan 2 hastanın tanıdan sonra diyalize başlama süreleri ortalama 7,37 yıl ve böbrek nakli yapılan 35 hastanın tanıdan sonra nakil olma süreleri ortalama 5,17 yıl olarak tespit edilmiştir.

4.2. Böbrek Sağ Kalımı ile İlişkili Klinik Özellikler

Çalışmamızda böbrek sağ kalımını klinik olarak değerlendirmek amacıyla IPNA kılavuzuna göre hastalar steroid dirençli ve steroid duyarlı olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (28). Steroid duyarlı grupta; SDNS, SBNS ve FRNS hastaları yer alırken, steroid dirençli grup SRNS hastalarından oluşmuştur. Steroid duyarlı grupta 60 hasta, steroid dirençli grupta 63 hasta mevcuttur. Son poliklinik

kontrollerindeki yaş ortalamaları steroid dirençli olan grubun $13,96 \pm 4,47$ yıl, steroid duyarlı grubun $10,68 \pm 4,39$ yıl olarak hesaplanmıştır, steroid dirençli olan grubun yaş ortalaması steroid duyarlı olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu durum steroid dirençli hastaların takip sürelerinin klinik durumlarından ötürü daha uzun olması ile ilişkilendirilmiştir. Cinsiyete göre hastalar analiz edildiğinde erkek hastaların oranı steroid duyarlı olan grupta (%70,0) steroid dirençli olan gruba (%50,8) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,047$). Tanı yaşı steroid dirençli olan grupta daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p = 0,097$). Ancak tanı yaş grupları dağılımı incelendiğinde tanı yaşı 72 ayın altında olan hastaların steroid duyarlı olan grupta, tanı yaşı 144 ay ve üzerinde olan hastaların steroid dirençli olan grupta daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,007$). Ortalama izlem süresi steroid dirençli olan grupta ($7,66 \pm 4,60$ yıl) steroid duyarlı olan gruba göre ($6,03 \pm 4,36$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,031$). Steroid dirençli olan grupta ebeveynlerde akraba evliliği oranı daha yüksek bulunmuştur (%52,4 ve %15,0; $p < 0,001$). Hastaların doğum öyküleri ($p = 0,908$), tanı mevsimi ($p = 0,669$) ve eşlik eden astım varlığı ($p = 0,435$) klinik tiplerine göre farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$). Steroid duyarlı olan grubun hiçbirinin ailesinde nefrotik sendrom yok iken steroid dirençli olan grubun %23,8'inin ailesinde nefrotik sendrom olduğu gözlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Kronik böbrek hastalığı da benzer olarak steroid duyarlı olan grupta yalnızca 1 hastanın ailesinde (%1,7) gözlenmiş iken steroid dirençli olan grubun ailesinin %23,8'inde ($n = 15$) bulunmaktadır ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,001$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Steroid dirençli ve duyarlı olan grupların demografik özellikleri

	Steroid dirençli (n:63) (ort±sd)/(min-maks)		Steroid duyarlı (n:60) (ort±sd)/(min-maks)		p
Yaş (yıl)	13,96±4,47	14,16 (3,66- 19,83)	10,68±4,39	10,04 (3,08- 19,83)	<0,001
Cinsiyet n/%					
Erkek	32	50,8	42	70,0	0,047
Kız	31	49,2	18	30,0	-
Tanı yaşı (yıl)	6,29±4,36	5,91 (1- 16,16)	4,65±2,80	3,66 (1,16- 16,16)	0,097
Tanı yaş grupları n/%					
<72 ay	32 ^a	50,8	44 ^b	73,3	0,007
72-144 ay	22	34,9	15	25,0	-
≥144 ay	9 ^a	14,3	1 ^b	1,7	-
İzlem süresi (yıl)	7,66±4,60	7 (1-18,83)	6,03±4,36	4,29 (1- 17,66)	0,031
Doğum öyküsü n/%					
Prematür	9	14,3	10	16,7	0,908
Miad	54	85,7	50	83,3	-
Akraba evliliği n/%	33	52,4	9	15,0	<0,001
Tanı mevsimi n/%					
İlkbahar	19	30,2	21	35,0	0,669
Yaz	14	22,2	17	28,3	-
Sonbahar	16	25,4	12	20,0	-
Kış	14	22,2	10	16,7	-
Eşlik eden astım n/%					
Yok	24	85,7	6	66,7	0,435
Var	4	14,3	3	33,3	-
Aile öyküsü n/%					
NS	15	23,8	0	0,0	<0,001
KBH	15	23,8	1	1,7	0,001

Hastaların nefrotik sendrom tanısı koyulduğu ilk başvurularındaki klinik özelliklerine göre bulgular analiz edildiğinde hiperlipidemi bakımından steroid dirençli ve duyarlı olan gruplar arasında fark gözlenmemiştir (p=0,274). Ancak tromboz, hematüri ve hipertansiyonun gruplar arasında farklı olduğu anlaşılmış ve farkın kaynaklandığı grubu tespit etmek için ileri analizler yapıldığında steroid

duyarlı olan grupta tanı anında tromboz ($p=0,002$), hematüri ($p=0,014$) ve hipertansiyon ($p<0,001$) olmama oranı steroid dirençli gruba göre daha fazla bulunmuştur. Tanı anında hipertansiyon eşlik etme durumu ayrıca incelendiğinde steroid dirençli olan gruptaki hastaların steroid duyarlı olan gruba göre daha yüksek oranda ($p<0,001$) hipertansiyon ile başvurdukları görülmüştür (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Steroid dirençli ve duyarlı olan grupların tanı anı klinik özellikleri

Tanı anı	Steroid dirençli (n:63)/%		Steroid duyarlı (n:60)/%		p
Hiperlipidemi	37	58,7	43	71,7	0,274
Tromboz					
Var	1	1,6	0	0,0	0,002
Yok	36 ^a	57,1	50 ^b	83,3	-
Bilinmiyor	26 ^a	41,3	10 ^b	16,7	-
Hematüri					
Var	25	39,7	22	36,7	0,014
Yok	19 ^a	30,2	31 ^b	51,7	-
Bilinmiyor	19 ^a	30,2	7 ^b	11,7	-
Hipertansiyon					
Var	15 ^a	23,8	4 ^b	6,7	<0,001
Yok	24 ^a	38,1	48 ^b	80,0	-
Bilinmiyor	24 ^a	38,1	8 ^b	13,3	-

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Steroid dirençli ve duyarlı olan hastalar, klinik özelliklerine göre oluşturduğumuz tam remisyon, ilaçlı remisyon ve SDBY gruplarındaki durumları açısından incelenmiş; steroid dirençli olan grupta steroid duyarlı olan gruba göre tam remisyon oranı anlamlı olarak daha düşük (%4,8 ve %68,3) iken SDBY gelişim oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%57,1 ve %1,7) ($p<0,001$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Steroid dirençli ve duyarlı olan grupların klinik olarak sınıflandırmalarının değerlendirilmesi

	Steroid dirençli (n:63)/%		Steroid duyarlı (n:60)/%		p
Tam remisyon	3 ^a	4,8	41 ^b	68,3	<0,001
İlaçlı remisyon	24	38,1	18	30,0	-
SDBY	36 ^a	57,1	1 ^b	1,7	-

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Steroid dirençli grubun %93,3'ü (n=56) FSGS, %3,3'ü (n=2) mesengial GN, %1,7'si (n=1) membranöz GN iken 1 hastanın biyopsi sonucuna ulaşamamıştır. Steroid duyarlı grubun ise %84,2'si (n=16) FSGS, %10,5'i (n=2) normaldir ve yine 1 hastanın biyopsi sonucuna ulaşamamıştır. Biyopsi sonuçları bakımından steroid dirençli ve duyarlı olan gruplarda anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,113) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Steroid dirençli ve duyarlı olan grupların biyopsi sonuçları

Biyopsi Sonucu	Steroid dirençli (n:60) /%		Steroid duyarlı (n:19) /%		p
FSGS	56	93,3	16	84,2	0,113
Mesengial GN	2	3,3	0	0,0	-
Membranöz GN	1	1,7	0	0,0	-
Normal	0	0,0	2	10,5	-
Ulaşılamadı	1	1,7	1	5,3	-

Hastaların nefrotik sendromu tanısı aldıkları başvuru anındaki laboratuvar sonuçları incelendiğinde steroid dirençli grubun ortalama albumin değeri 2,29±0,71 gr/dl iken steroid duyarlı olan grubun albumin değeri 1,89±0,49 gr/dl olarak bulunmuştur. Steroid duyarlı olan grubun başvuru anındaki albumin değerinin daha düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,012). Ek olarak BUN (p=0,616), kreatinin (p=0,180), sistatin C (p=0,231), trigliserit (p=0,290), kolesterol (p=0,500), TİT'teki proteinüri (p=0,700), spot idrar protein/kreatinin oranı (p=0,545), 24 saatlik idrarda proteinüri (p=0,323), GFR (p=0,070) ve GFR değerleri gruplanarak değerlendirildiğinde (p=0,161) steroid dirençli ve duyarlı olan gruplara göre farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: Steroid dirençli ve duyarlı olan grupların nefrotik sendrom tanı başvurusundaki laboratuvar sonuçları

	Steroid dirençli (n:63) (ort±sd)/(min-maks)		Steroid duyarlı (n:60) (ort±sd)/(min-maks)		p
BUN (mg/dl)	19,02±14,95	12,5 (5-88,7)	14,87±8,91	12 (7-52)	0,616
Kreatinin (mg/dl)	0,55±0,73	0,41 (0,10-4,72)	0,31±0,21	0,26 (0,06-1,10)	0,180
Sistatin C (mg/l)	1,28±1,19	0,90 (0,60-6,94)	0,83±0,25	0,78 (0,44-1,52)	0,231
Albumin (gr/dl)	2,29±0,71	2,18 (1,10-4,16)	1,89±0,49	1,90 (1,00-3,26)	0,012
Trigliserit (mg/dl)	30587±266,08	213 (68-1353)	235,77±102,85	225 (64-533)	0,290
Total kolesterol (mg/dl)	360,33±162,49	330 (136-781)	363,48±120,36	350,5 (149-649)	0,500
Tam idrar tahlilinde proteinüri n/%					
+2	11	26,8	10	19,6	0,700
+3	24	58,5	32	62,7	-
+4	6	14,6	9	17,6	-
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	6,57±4,57	6,63 (0,06-17,0)	8,55±6,99	7,04 (0,77-33,0)	0,545
24 saatlik idrarda protein (mg/m²/sa)	134,96±203,01	76 (9,6-1078)	136,45±91,5	113 (8,8-356)	0,323
GFR (mg/dk/1,73m²) n/%	160±110,4	127,5 (11-462)	198,87±125,0	165 (45-653)	0,070
≥90	29	69,0	43	86,0	0,161
89-60	8	19,0	4	8,0	-
59-31	4	9,5	3	6,0	-
<30	1	2,4	0	0,0	-

Tablo 4.17’de steroid dirençli ve duyarlı olan hastaların takip süreleri boyunca aldıkları nefrotik sendrom esas ve destek tedaviler karşılaştırılmıştır. Her iki grubun tamamı nefrotik sendromun başlangıç tedavisi olan steroid almıştır. MMF (%49,2 ve %15,0; $p<0,001$), rituksimab (%19,0 ve %5,0; $p=0,035$), pulse steroid (%41,3 ve %6,7; $p<0,001$), siklosporin (%77,8 ve %23,3; $p<0,001$), takrolimus (%61,9 ve %8,3; $p<0,001$), mikofenolat (%12,7 ve %1,7; $p=0,033$), IVIG (%12,7 ve %0,0; $p=0,006$) ve plazmaferez (%14,3 ve %1,7; $p=0,026$) tedavileri steroid dirençli olan grupta steroid duyarlı olan gruba göre anlamlı olarak daha sık kullanılmıştır. Steroid duyarlı olan grubun %8,3’ünde ($n=5$) levamizol kullanımı olmuş iken steroid dirençli olan grupta levamizol kullanan olmamıştır ($p=0,025$). Siklofosfamid kullanım oranları ise her iki grupta benzer bulunmuştur ($p=0,193$) (Tablo 4.17).

Steroid dirençli olan grupta destek tedavisinde ACEİ (%76,2 ve %21,7; $p<0,001$), antikoagülan (%17,5 ve %0,00; $p=0,002$), antihipertansif (%61,9 ve %6,7; $p<0,001$) ve statin (%38,1 ve %3,3; $p<0,001$) kullanım oranları steroid duyarlı olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Koenzim Q, D vitamini ve omega 3 kullanım oranları da steroid dirençli olan grupta daha yüksektir ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17: Steroid dirençli ve duyarlı olan grupların aldıkları tedaviler

Tedavi	Steroid dirençli (n:63) / %		Steroid duyarlı (n:60) / %		p
Esas tedavi					
Steroid	63	100,0	60	100,0	-
MMF	31	49,2	9	15,0	<0,001
Siklofosfamid	8	12,7	14	23,3	0,193
Rituksimab	12	19,0	3	5,0	0,035
Pulse steroid	26	41,3	4	6,7	<0,001
Siklosporin	49	77,8	14	23,3	<0,001
Takrolimus	39	61,9	5	8,3	<0,001
Mikofenolat	8	12,7	1	1,7	0,033
Levamizol	0	0,0	5	8,3	0,025
IVIG	8	12,7	0	0,0	0,006
Plazmaferez	9	14,3	1	1,7	0,026
Destek tedavi					
Koenzim Q	16	25,4	11	18,3	0,467
ACEİ	48	76,2	13	21,7	<0,001
D vitamini	55	87,3	45	75,0	0,129
Antikoagülan	11	17,5	0	0,0	0,002
Antihipertansif	39	61,9	4	6,7	<0,001
Statin	24	38,1	2	3,3	<0,001
Omega 3	2	3,2	0	0,0	0,496

Steroid dirençli ve duyarlı olan gruplar nefrotik sendromun komplikasyonları açısından değerlendirildiğinde steroid dirençli olan grupta dislipidemi (%47,6 ve %8,3; $p<0,001$), kronik böbrek hasarı (%79,4 ve %3,3; $p<0,001$), gelişim geriliği (%50,8 ve %3,3; $p<0,001$), osteopeni ve osteoporoz (%28,6 ve %6,7; $p=0,003$) gelişimi; steroid duyarlı olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Enfeksiyon ve akut böbrek hasarı da steroid dirençli olan grupta daha yüksek bulunmuştur ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Steroid dirençli olan grupta %1,6 oranında kırık ($p=0,999$), %9,5 oranında tromboz ($p=0,028$), %6,3 oranında hipovolemi ($p=0,119$) gelişmiş iken steroid duyarlı olan grupta bu komplikasyonlar gelişmemiştir (Tablo 4.18).

Tablo 4.18: Steroid dirençli ve duyarlı olan gruplarda gelişen komplikasyonlar

Komplikasyon	Steroid dirençli (n:63) / %		Steroid duyarlı (n:60) / %		p
Enfeksiyon	15	23,8	6	10,0	0,073
Kırık	1	1,6	0	0,0	0,999
Tromboz	6	9,5	0	0,0	0,028
Akut böbrek hasarı	6	9,5	2	3,3	0,274
Dislipidemi	30	47,6	5	8,3	<0,001
Kronik böbrek hasarı	50	79,4	2	3,3	<0,001
Hipovolemi	4	6,3	0	0,0	0,119
Gelişim geriliği	32	50,8	2	3,3	<0,001
Osteopeni+osteoporoz	18	28,6	4	6,7	0,003

Toplam 57 nefrotik sendromlu hastada (%46,3) tek gen mutasyonu tespit edilmiştir. Bu hastaların 40'ı (%63,5) steroid dirençli grupta, 17'si (%28,3) steroid duyarlı gruptadır ve istatistiksel anlamlı olarak tek gen mutasyonları steroid dirençli grupta daha sık tespit edilmiştir ($p<0,001$). Steroid dirençli ve duyarlı olan gruplar ile NPHS1 ve NPHS2 genlerinde anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. NPHS1 mutasyonu steroid duyarlı olan grupta steroid dirençli olan gruba göre anlamlı olarak daha sık iken (%76,5 ve %42,5; $p=0,039$), NPHS2 mutasyonu steroid dirençli olan grupta steroid duyarlı olan gruba göre anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (%50,0 ve %11,8; $p=0,016$). COQ6 ($p=0,164$), TRPC6 ($p=0,371$), COQ2 ($p=0,657$) ve PLCE1 ($p=0,629$) genlerinin gruplar arası dağılımı ise farklı bulunmamıştır (Tablo 4.19).

Tablo 4.19: Steroid dirençli ve duyarlı olan gruplarda tespit edilen tek gen mutasyonları

Gen mutasyonu	Steroid dirençli (n:40) / %		Steroid duyarlı (n:17) / %		p
NPHS1	17	42,5	13	76,5	0,039
NPHS2	20	50,0	2	11,8	0,016
COQ6	21	52,5	13	76,5	0,164
COQ2	5	12,5	1	5,9	0,657
TRPC6	6	15,0	5	29,4	0,371
PLCE1	3	7,5	2	11,8	0,629

Steroid dirençli ve duyarlı olan grupların son poliklinik kontrollerindeki klinik durumları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu incelemek adına yapılan ileri analizlerde steroid duyarlı hastaların çoğunluğunun (%96,7) son kontrollerinde remisyonda oldukları görülmüştür. Steroide dirençli hastalarinsa son kontrolde yarıdan fazlasına (%54,0) böbrek nakli yapılmış olduğu, %22,2'sinin de KBH olarak izlemde oldukları tespit edilmiştir (Tablo 4.20).

Tablo 4.20: Steroid dirençli ve duyarlı olan grupların son poliklinik kontrollerindeki klinik durumları

	Steroid dirençli (n:63) / %		Steroid duyarlı (n:60) / %		p
Remisyon	13 ^a	20,6	58 ^b	96,7	<0,001
KBH	14 ^a	22,2	1 ^b	1,7	-
Diyaliz	2	3,2	0	0,0	-
Böbrek nakli	34 ^a	54,0	1 ^b	1,7	-

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların son poliklinik kontrollerinde kullanmakta oldukları ilaçlar ve laboratuvar bulguları incelemesine; böbrek nakli olan ve diyaliz başlanan hastalar, kullandıkları ilaçların ve laboratuvar bulgularının klasik nefrotik sendromdan farklı olmasından ötürü dahil edilmemiştir. Bu sebeple tam remisyon ve ilaçlı remisyon gruplarındaki hastalar değerlendirmeye alınmıştır, SDBY grubu alınmamıştır. Tam remisyon ve ilaçlı remisyon gruplarındaki hastaların son poliklinik kontrollerinde kullanmakta oldukları ilaçlar ve laboratuvar bulguları analiz edilmiş ve bulgular tablo 4.21 ve 4.22 ile gösterilmiştir. Tam remisyonundaki grup son kontrolde hiçbir ilaç kullanmazken, ilaçlı remisyon grubunda %69,0 oranında steroid, %11,9 oranında MMF, %47,6 oranında siklosporin, %19,0 oranında takrolimus ve %31,0 oranında KBH destek tedavisi kullanımı görülmüştür ($p<0,05$). Son kontrollerinde rituksimab ve siklofosfamid kullanan hastaya rastlanmamıştır (Tablo 4.21).

Tablo 4.21: Tam remisyon ve ilaçlı remisyonundaki hastaların son poliklinik kontrollerinde kullanmakta oldukları ilaçlar

Son kontrol ilaçları	Tam remisyon (n:44) / %		İlaçlı remisyon (n:42) / %		p
Steroid	0	0,0	29	69,0	<0,001
MMF	0	0,0	5	11,9	0,024
Siklosporin	0	0,0	20	47,6	<0,001
Tacrolimus	0	0,0	8	19,0	0,002
Mikofenolat	0	0,0	1	2,4	0,488
KBH destek	0	0,0	13	31,0	<0,001
Tedavisiz izlem	44	100,0	0	0,0	<0,001

Tam remisyon ve ilaçlı remisyon gruplarının son poliklinik kontrollerinde bakılan laboratuvar değerleri incelendiğinde tam remisyonundaki grubun ortalama BUN değeri $10,69 \pm 3,50$ mg/dl, ilaçlı remisyonundaki grubun BUN değeri ise $19,47 \pm 14,67$ mg/dl olarak hesaplanmıştır ($p < 0,001$). Tam remisyonundaki grubun son kontroldeki kreatinin değeri $0,47 \pm 0,14$ mg/dl, ilaçlı remisyonundaki grubun kreatinin değeri ise $0,75 \pm 0,98$ mg/dl olarak hesaplanmıştır ($p = 0,204$). Tam remisyonundaki grubun son kontroldeki sistatin C değeri $0,78 \pm 0,16$ mg/l, ilaçlı remisyonundaki grubun sistatin C değeri ise $1,29 \pm 0,78$ mg/l olarak hesaplanmıştır ($p < 0,001$). Tam remisyonundaki grubun son kontroldeki albumin değeri $4,52 \pm 0,31$ gr/dl, ilaçlı remisyonundaki grubun albumin değeri ise $4,05 \pm 0,88$ gr/dl olarak hesaplanmıştır ($p = 0,009$). Tam remisyonundaki grubun son kontrollerindeki BUN ve sistatin C değerleri ilaçlı remisyonundaki gruba göre anlamlı olarak düşük, albümin değeri de anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Kreatinin değeri ise tam remisyon grubunda daha düşüktür ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tam remisyonundaki grubun son kontroldeki trigliserit düzeyi $92,24 \pm 36,69$ mg/dl, ilaçlı remisyonundaki grubun trigliserit düzeyi ise $147,31 \pm 82,90$ mg/dl olarak hesaplanmıştır ($p = 0,002$). Tam remisyonundaki grubun son kontroldeki total kolesterol düzeyi $158,16 \pm 33,95$ mg/dl, ilaçlı remisyonundaki grubun total kolesterol düzeyi ise $248,42 \pm 137,68$ mg/dl olarak hesaplanmıştır ($p = 0,003$). Tam remisyonundaki grubun son kontroldeki spot idrar protein/kreatinin oranı $0,14 \pm 0,33$ mg/mg, ilaçlı remisyonundaki grubun spot idrar protein/kreatinin oranı ise $1,48 \pm 2,89$ mg/mg olarak hesaplanmıştır ($p = 0,001$). Tam remisyonundaki grubun son kontroldeki

24 saatlik idrarda proteinüri miktarı $3,36 \pm 6,77$ mg/m²/sa, ilaçlı remisyonadaki grubun 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ise $28,88 \pm 56,49$ mg/m²/sa olarak hesaplanmıştır (p=0,014). Tam remisyonadaki grubun son kontrollerindeki trigliserit, total kolesterol, spot idrar protein/kreatinin oranı ve 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ilaçlı remisyonadaki gruba göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir.

Tam remisyonadaki grubun son kontroldeki GFR değeri $135,98 \pm 44,54$ mg/dk/1,73m² iken, ilaçlı remisyonadaki grubun GFR değeri $119,72 \pm 55,45$ mg/dk/1,73m² olarak hesaplanmıştır (p=0,058). Tam remisyonadaki grubun tamamının GFR'si 90 mg/dk/1,73m² ve üzerinde iken ilaçlı remisyonadaki grubun %78,6'sı 90 ve üzeridir (p=0,001). Ek olarak son kontrolde TİT'teki proteinüri değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22: Tam remisyon ve ilaçlı remisyonadaki hastaların son poliklinik kontrollerindeki laboratuvar bulguları

	Tam remisyon (n:44) (ort±sd)/(min-maks)		İlaçlı remisyon (n:42) (ort±sd)/(min-maks)		p
BUN (mg/dl)	10,69±3,50	10 (6-22)	19,47±14,67	15 (5-79)	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,47±0,14	0,45 (0,12-0,74)	0,75±0,98	0,50 (0,19-6,36)	0,204
Sistatin C (mg/l)	0,78±0,16	0,76 (0,57-1,37)	1,29±0,78	0,97 (0,55-3,50)	<0,001
Albumin (gr/dl)	4,52±0,31	4,53 (3,63-5,10)	4,05±0,88	4,38 (1,62-5,40)	0,009
Trigliserit (mg/dl)	92,24±36,69	91 (32-191)	147,31±82,90	120,5 (57-401)	0,002

	Tam remisyon (n:44) (ort±sd)/(min-maks)		İlaçlı remisyon (n:42) (ort±sd)/(min-maks)		p
Total kolesterol (mg/dl)	153 (103- 158,16±33,95	278)	191 (115- 248,42±137,68	683)	0,003
Tam idrar tahlilinde proteinüri n/%					
+2	1	50,0	4	40,0	0,697
+3	1	50,0	2	20,0	-
+4	0	0,0	4	40,0	-
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	0,14±0,33	0,07 (0,01- 2,24)	1,48±2,89	0,11 (0,05- 12,26)	0,001
24 saatlik idrarda protein (mg/m²/sa)	3,36±6,77	2,00 (0,76- 39,50)	28,88±56,49	3,00 (0,39- 229)	0,014
GFR (mg/dk/1,73m²) n/%	135,98±44,54	127 (94- 351)	119,72±55,45	113,5 (9,28- 297)	0,058
≥90	44	100,0 ^a	33	78,6 ^b	0,001
89-60	0	0,0	3	7,1	-
59-31	0	0,0 ^a	4	9,5 ^b	-
<30	0	0,0	2	4,8	-
KBH Evresi (GFR'ye göre) n/%					
Evre 2	0	0,0	3	33,3	-
Evre 3	0	0,0	4	44,4	-
Evre 4	0	0,0	1	11,1	-
Evre 5	0	0,0	1	11,1	-

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun NR3C1 Gen Varyantları Açısından Değerlendirilmesi

Hücre içi steroid reseptörünü kodlayan NR3C1 geninin c.-13-6284C>T (rs10052957) ve c.2298T>C (rs6196) varyant dağılımları değerlendirildi. Hasta ve sağlıklı popülasyondaki dağılım sıklıklarına bakıldı. Hastaların klinik özellikleri, nefrotik sendrom klinik alt tipleri ve uzun dönemdeki sağ kalım durumları ile varyant dağılımı arasındaki ilişki değerlendirildi.

Hastaların 123'ünde ve kontrol grubundaki 45 çocuğun tamamında analiz yapıldı. Sonuçta çalışmaya dahil edilen olgular NR3C1 geni c.-13-6284C>T tek nükleotid varyantı için wild tip (wt); rs10052957-CC, heterozigot tip (het); rs10052957-CT ve mutant tip (mut); rs10052957-TT olarak sınıflandırıldı. Benzer şekilde incelenen olgular NR3C1 geni c.2298T>C tek nükleotid varyantı için wild tip (wt); rs6196-TT, heterozigot (het); rs6196-TC ve mutant (mut); rs6196-CC olarak sınıflandırıldı.

Hasta ve normal popülasyonu gösteren kontrol grubuna bakıldığında rs10052957 ve rs6196 varyant dağılımları benzerdi. rs10052957 varyantı için hastaların %25,2'si, kontrol grubunun ise %27,7'si patolojik T alleleline sahipti. rs6196 varyantı içinse hastaların %5,2'si, kontrol grubunun %5,5'i patolojik C alleleline sahipti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.23).

Tablo 4.23: Hasta ve kontrol gruplarının varyant ve patolojik allel dağılımları

Varyant dağılımı	Hasta (n:123) / %		Kontrol (n:45) / %		p
rs10052957					
CC_wt	73	59,3	24	53,3	0,701
CT_het	38	30,9	17	37,8	-
TT_mut	12	9,8	4	8,9	-
rs6196					
TT_wt	110	89,4	40	88,9	0,999
TC_het	13	10,6	5	11,1	-

Patolojik allel dağılımı	Hasta (n:123) (%)	Kontrol (n:45) (%)	Toplam	p	OR	95% [CI]
rs10052957						
T	62 (%25,2)	25 (%27,7)	87	0,631	0,876	0,508-1,508
rs6196						
C	13 (%5,2)	5 (%5,5)	18	-	0,948	0,328-2,740

Hasta grubunda rs10052957 ve rs6196 varyant dağılımları, nefrotik sendrom klinik alt tipleri ile karşılaştırıldı. Her iki varyant için de nefrotik sendromun steroid duyarlı, steroid dirençli, sık relaps gösteren ve steroid bağımlı klinik alt tiplerine göre dağılımlarında anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 4.24).

Tablo 4.24: Nefrotik sendrom klinik tiplerine göre varyant dağılımları

Varyant dağılımı	Steroid duyarlı (n:35) / %		Steroid dirençli (n:63) / %		Sık relaps (n:8) / %		Steroid bağımlı (n:17) / %		p
rs10052957									
CC_wt	24	74,3	34	54,0	3	37,5	10	58,8	0,136
CT_het	5	14,3	22	34,9	5	62,5	6	35,3	-
TT_mut	4	11,4	7	11,1	0	0,0	1	5,9	-
rs6196									
TT_wt	33	94,3	55	87,3	6	75,0	16	94,1	0,336
TC_het	2	5,7	8	12,7	2	25,0	1	5,9	-

Hastalar remisyon ve böbrek yetmezliği durumlarına göre klinik olarak incelenerek 3 grup oluşturulmuştur. Tam remisyon grubuna son poliklinik kontrollerinde herhangi bir tedavi almayan ilaçsız remisyonadaki hastalar alınmıştır. İlaçlı remisyon grubuna son kontrollerinde ilaç kullanmakta olan ve KBH gelişmiş olan hastalar dahil edilmiştir. SDBY grubunda ise diyaliz tedavisi alan ve böbrek nakli yapılmış hastalar mevcuttur. rs10052957 ve rs6196 varyantları tam remisyon, ilaçlı remisyon ve SDBY gruplarında incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.25).

Tablo 4.25: Tam remisyon, ilaçlı remisyon ve SDBY gruplarındaki varyant dağılımları

Varyant dağılımı	Tam remisyon (n:44) / %		İlaçlı remisyon (n:42) / %		SDBY (n:37) / %		p
rs10052957							
CC_wt	32	72,7	21	50,0	20	54,1	0,176
CT_het	8	18,2	16	38,1	14	37,8	-
TT_mut	4	9,1	5	11,9	3	8,1	-
rs6196							
TT_wt	41	93,2	35	83,3	34	91,9	0,328
TC_het	3	6,8	7	16,7	3	8,1	-

Hastalar steroid dirençli ve duyarlı şeklinde gruplandırılarak rs10052957 ve rs6196 varyantlarının dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Allel dağılımları değerlendirildiğinde; rs10052957 varyantının patolojik T alleli steroid dirençli grubun %28,5'inde, duyarlı grubun ise %21,6'sında tespit edildi. rs6196 varyantının patolojik C alleli ise steroid dirençli grubun %6,3'ünde, duyarlı grubun %4,1'inde tespit edildi. Her iki patolojik allelin gruplarda dağılımları benzer bulundu (Tablo 4.26).

Tablo 4.26: Steroid direnci varlığına göre varyant ve patolojik allel dağılımları

Varyant dağılımı	Steroid dirençli (n:63) / %		Steroid duyarlı (n:60) / %		p
rs10052957					
CC_wt	34	54,0	39	65,0	0,460
CT_het	22	34,9	16	26,7	-
TT_mut	7	11,1	5	8,3	-
rs6196					
TT_wt	55	87,3	55	91,7	0,622
TC_het	8	12,7	5	8,3	-

Patolojik allel dağılımı	Steroid dirençli (n:63) (%)	Steroid duyarlı (n:60) (%)	Toplam	p	OR	95% [CI]
rs10052957						
T	36 (%28,5)	26 (%21,6)	62	0,213	1,446	0,808-2,586
rs6196						
C	8 (%6,3)	5 (%4,1)	13	0,446	1,559	0,495-4,907

Hastalar tam remisyon ve diğerleri şeklinde gruplandırılarak rs10052957 ve rs6196 varyantlarının dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. rs10052957 varyantının patolojik T alleli tam remisyon grubunun %18,1'inde, diğer grubun ise %29,1'inde tespit edilmiştir. rs6196 varyantının patolojik C alleli tam remisyondaki grubun %3,4'ünde, diğer grubun %6,3'ünde tespit edilmiş, her iki patolojik allelin gruplarda dağılımları benzer bulunmuştur (Tablo 4.27).

Tablo 4.27: Tam remisyon varlığına göre varyant ve patolojik allel dağılımları

Varyant dağılımı	Tam remisyon (n:44) / %		Diğer (n:79) / %		p
rs10052957					
CC_wt	32	72,7	41	51,9	0,058
CT_het	8	18,2	30	38,0	-
TT_mut	4	9,1	8	10,1	-
rs6196					
TT_wt	41	93,2	69	87,3	0,482
TC_het	3	6,8	10	12,7	-

Patolojik allel dağılımı	Tam remisyon (n:44) (%)	Diğer (n:79) (%)	Toplam	p	OR	95% [CI]
rs10052957						
T	16 (%18,1)	46 (%29,1)	62	0,058	0,541	0,284-1,027
rs6196						
C	3 (%3,4)	10 (%6,3)	13	-	0,522	0,139-1,950

Hastalar SDBY ve diğerleri şeklinde gruplandırılarak rs10052957 ve rs6196 varyantlarının dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. rs10052957 varyantının patolojik T alleli SDBY grubunun %27'sinde, diğer grubun ise %24,4'ünde saptanmıştır. rs6196 varyantının patolojik C alleli SDBY grubunun %4'ünde, diğer grubun %5,8'inde saptanmış, her iki patolojik allelin gruplarda dağılımları benzer tespit edilmiştir (Tablo 4.28).

Tablo 4.28: SDBY varlığına göre varyant ve patolojik allel dağılımları

Varyant dağılımı	SDBY (n:37) / %		Diğer (n:86) / %		p
rs10052957					
CC_wt	20	54,1	53	61,6	0,542
CT_het	14	37,8	24	27,9	-
TT_mut	3	8,1	9	10,5	-
rs6196					
TT_wt	34	91,9	76	88,4	0,793
TC_het	3	8,1	10	11,6	-

Patolojik allel dağılımı	SDBY (n:37) (%)	Diğer (n:86) (%)	Toplam	p	OR	95% [CI]
rs10052957						
T	20 (%27,0)	42 (%24,4)	62	0,662	1,146	0,616-2,130
rs6196						
C	3 (%4,0)	10 (%5,8)	13	-	0,684	0,182-2,562

Steroid dirençli olan 63 hasta kendi içlerinde SDBY (n=36) ve diğerleri (n=27) şeklinde gruplandırılmış ve rs10052957 ve rs6196 varyantlarının dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. rs10052957 varyantının patolojik T alleli steroid dirençli hastalar içerisindeki SDBY grubunun %27,7'sinde, diğer grubun ise %29,6'sında tespit edilmiştir. rs6196 varyantının patolojik C alleli SDBY grubunun %4,1'inde, diğer grubun %14,8'inde saptanmış, her iki patolojik allelin gruplarda dağılımları benzer tespit edilmiştir (Tablo 4.29).

Tablo 4.29: Steroid dirençli hastalarda SDBY varlığına göre varyant ve patolojik allel dağılımları

Varyant dağılımı	SDBY (n:36) / %		Diğer (n:27) / %		p
rs10052957					
CC_wt	19	52,8	15	55,6	0,581
CT_het	14	38,9	8	29,6	-
TT_mut	3	8,3	4	14,8	-
rs6196					
TT_wt	33	91,7	22	81,5	0,272
TC_het	3	8,3	5	18,5	-

Patolojik allel dağılımı	SDBY (n:36) (%)	Diğer (n:27) (%)	Toplam	p	OR	95% [CI]
rs10052957						
T	20 (%27,7)	16 (%29,6)	36	0,823	0,913	0,419-1,991
rs6196						
C	3 (%4,1)	5 (%14,8)	8	-	0,250	0,063-0,992

rs10052957 ve rs6196 varyantlarının hastaların tanı anındaki hematüri durumlarına göre dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.30).

Tablo 4.30: Tanı anında hematüri varlığına göre varyant dağılımları

	Tanı anı hematüri						
Varyant dağılımı	Var (n:47) / %		Yok (n:50) / %		Bilinmiyor (n:26) / %		p
rs10052957							
CC_wt	29	61,7	28	56,0	16	61,5	0,826
CT_het	13	27,7	16	32,0	9	34,6	-
TT_mut	5	10,6	6	12,0	1	3,8	-
rs6196							
TT_wt	42	89,4	45	90,0	23	88,5	0,999
TC_het	5	10,6	5	10,0	3	11,5	-

rs6196 varyantının tanı anındaki hipertansiyon eşlik etme durumuna göre dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,458$). Ancak rs10052957 varyant dağılımları tanı anındaki hipertansiyon eşlik etme durumuna göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,029$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını anlamak için ileri analiz yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre hipertansiyon olmayan grupta rs10052957-CC (wt) sıklığının, hipertansiyon olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek, hipertansiyon olan grupta rs10052957-TT (mut) sıklığının ise, bilinmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hipertansiyon olan grupta rs10052957-TT (mut) sıklığı (%26,3), olmayan gruba (%8,3) göre daha yüksek oranda bulunmuştur ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir (Tablo 4.31).

Tablo 4.31: Tanı anında hipertansiyon varlığına göre varyant dağılımları

	Tanı anı hipertansiyon						
Varyant dağılımı	Var (n:19) / %		Yok (n:72) / %		Bilinmiyor (n:32) / %		p
rs10052957							
CC_wt	6	31,6 ^a	47	65,3 ^b	20	62,5 ^{a,b}	0,029
CT_het	8	42,1 ^a	19	26,4 ^a	11	34,4 ^a	-
TT_mut	5	26,3 ^a	6	8,3 ^{a,b}	1	3,1 ^b	-
rs6196							
TT_wt	17	89,5	66	91,7	27	84,4	0,458
TC_het	2	10,5	6	8,3	5	15,6	-

Gruplar arası farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Nefrotik sendrom; glomerül kapiller duvarının seçici geçirgen özelliğindeki değişiklikler sonucu oluşan, nefrotik düzeyde proteinüri, ödem ve hiperlipidemi ile seyreden glomerüler hastalıkların klinik yansımasıdır (1). Nefrotik sendrom çoğu çocukta primer ya da idiyopatik nefrotik sendrom tipindedir ve steroid tedavisine hastaların yaklaşık %90'ında yanıt alınır, uzun dönemde prognozu iyidir. Ancak geri kalan %10'luk grupta steroid tedavisine yanıt alınamamaktadır ve bu hastalar nefrotik sendrom komplikasyonları açısından risk altındadır (2).

Nefrotik sendrom tanılı çocuklarda prognozu belirleyen önemli etkenlerden birisi genetik faktörlerdir. Özellikle GC ile GR proteini kompleksinin böbrek fonksiyonlarının korunmasındaki belirleyici rolü dikkat çekmektedir. Hücrelerdeki GR, NR3C1 adlı gen tarafından kodlanmaktadır. NR3C1 geni varyantlarının, ligand-reseptör kompleksi oluşumunu etkileyerek GR fonksiyonunda çeşitliliğe yol açtığı; dokudaki hücre çoğalması ve inflamatuvar yanıtı değiştirdiği bildirilmektedir (5). Dolayısıyla NR3C1 genindeki çeşitli varyantların klinik olarak böbrek sağ kalımını etkilediği düşünülmektedir.

Kliniğimizde nefrotik sendrom tanısı ile takip edilen 123 hasta ve 45 sağlıklı çocuk araştırmaya dahil edilerek hücre içi steroid reseptörünü kodlayan NR3C1 geninin c.-13-6284C>T (rs10052957) ve c.2298T>C (rs6196) varyantları PCR yöntemi ile incelendi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Hasta ve sağlıklı popülasyondaki varyantların dağılım sıklıklarına bakıldı. Hastaların klinik özellikleri, nefrotik sendrom klinik alt tipleri ve uzun dönemdeki sağ kalım durumları ile varyant dağılımı arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bizim çalışmamızda SRNS'li hastaların yüzdesi %51,2 olarak daha önce belirtilen %10-20'lik oranlardan belirgin şekilde yüksekti (3). Çünkü kliniğimiz tüm Akdeniz Bölgesini kapsayan hatta Türkiye'nin tüm illerinden gelen komplike NS'lu hastalara bakım veren üçüncü basamak sağlık kuruluşudur.

Çalışmamızdaki hastalara en çok ilkbahar mevsiminde (%32,5) tanı konmuş, bunu sırası ile yaz (%25,2), sonbahar (%22,8) ve kış (%19,5) mevsimleri izlemiştir. Steroid dirençli ve duyarlı gruplar arasında tanı mevsimi farklılık göstermemiştir (p=0,669). Çalışmamızla benzer olarak tanı mevsimlerinin incelendiği 999 NS'lu

hastanın incelendiği JP-SHINE grubunun çalışmasında ve Chang ile arkadaşları tarafından yapılan 4083 hastanın dahil edildiği 2 çalışmada da hasta sayıları çokluğuna rağmen tanı mevsimleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmemiştir (72) - (140).

Çoğu çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da nefrotik sendrom erkeklerde daha sıktır (59). Bizim çalışmamızda erkek/kız oranı 1,51 (74/49) dir. Paris'te 188 NS hastası ile yapılan çalışmada erkek/kız oranı 1,8 iken (9), 325 hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada da bu oran 2,3 olarak bulunmuştur (71). Farklılığın hasta sayılarının farklılığından ötürü olduğu düşünülmüştür.

Nefrotik sendromun ortalama tanı yaşı bazı çalışmalarda 2,5-3,5 yaş arası iken (61) - (71), çalışmamızda Andersen ve arkadaşları (58) tarafından bildirilene benzer şekilde $5,49 \pm 3,76$ yıldır.

Erkek cinsiyet ve erken başlangıç yaşı literatürde kimi çalışmada steroid cevapsızlığı ile ilişkilendirilirken (133) - (134), steroid cevapsızlığı ile ilişkili bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (101) - (141) - (142). Çalışmamızda steroid dirençli grubun tanı yaşı steroid duyarlı gruba göre daha yüksektir ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Fakat tanı yaş ortalamaları arasında bir fark bulunmazken <72 ay tanı alan hastalar sıklıkla steroid duyarlı, >144 ay tanı alan hastalar da sıklıkla steroid dirençli olarak seyretmişlerdir ($p=0,007$). Çalışmamızda literatürden farklı olarak erkek cinsiyet steroid duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamıza benzer az sayıda makale mevcuttur (99). Wang ve arkadaşlarının 88 NS hastası ile yaptığı tek merkezli bir çalışmada da steroid duyarlı hastalar incelendiğinde erkek/kız oranı 2,22 olarak bulunmuştur (98). Bu durum nefrotik sendromun erkek çocuklarda daha fazla görülmesi ile ilişkili olabilir. Sureshkumar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada erkek cinsiyet ilk remisyon için iyi prognoz göstergesi olarak tespit edilirken, relapsların erkek cinsiyette daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (57). Pokrajac ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SRNS hastalarının tanı yaşları çalışmamızla benzer şekilde SDNS'li hastalara kıyasla yüksek bulunmuştur, ancak cinsiyet olarak anlamlı bir farklılık elde etmemişlerdir (101). Ancak 50 NS olgusunun katıldığı çalışmada erken yaşta (<4 yaş) tanı alan hastalarda ortalama 26 yıllık izlem sonunda daha sık relaps görülmüş, aynı çalışmada SRNS ve SDNS grupların ikisinde de erkek cinsiyet daha

sık bulunmuştur (102). 188 NS olgusunun katıldığı bir başka çalışmada da erken yaşta tanı alan (<4yaş) hastaların >4 yaş grubuna göre daha erken ve sık relaps oldukları görülmüş, yine aynı çalışmada cinsiyet ile relaps ve sağ kalım açısından bir ilişki ortaya çıkmamıştır (30). Cinsiyet ve yaş ile nefrotik sendrom klinik seyir arasındaki ilişki karmaşık ve tartışmalıdır. Bu bulgularla erken tanı yaşı ve kız cinsiyetin tek başına iyi prognoz göstergesi olmadığı düşünülmüştür. Ancak literatürde çalışmamızla da benzer olarak geç tanı yaşı SRNS ile ilişkilendirilmiştir (101). 4083 NS hastasının değerlendirildiği bir çalışmada da geç tanı yaşı SDBY ile ilişkilendirilmiştir (140).

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki BUN, kreatinin, sistatin C ve GFR değerleri steroid dirençli ve duyarlı gruplar arasında farklı bulunmamıştır. Ancak Zaorska ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tanı anı yüksek kreatinin ve düşük GFR SRNS ile ilişkilendirilirken, çalışmamıza benzer olarak BUN ve sistatin C değerleri steroid dirençli ve duyarlı gruplar arasında benzer bulunmuştur (94). Mendonça ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı anı yüksek kreatinin ve düşük GFR steroid dirençliliğine işaret ettiği görülmüş ancak BUN ve sistatin C değerlendirilmemiştir (59). İlginç olarak çalışmamızda tanı anı serum albumin düzeyi steroid duyarlı olan hastalarda daha düşük tespit edilmiştir ($p=0,012$). Podonet çalışmasında ise gruplandırmaların farklı olmasına rağmen tam remisyondaki grubun tanı anı serum albumin ortalaması 1,89 mg/dl ile, parsiyel remisyon (2,0 mg/dl) ve remisyona girmeyen (1,95 mg/dl) hastaların tanı anı serum albumin düzeylerine göre daha düşük bulunmuştur (4).

Steroid duyarlı olan grubun hiçbirinin ailesinde NS yok iken, steroid dirençli grubun %23,8'inin ailesinde NS olduğu gözlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kara ve arkadaşları da benzer olarak SRNS grubunda ailede NS öyküsünün daha sık olduğunu tespit etmiştir (141). Çalışmamızda steroid dirençli olan hastaların anne baba akraba evliliği oranları istatistiksel anlamlı olarak yüksekti, literatürde NS'lu çocukların ebeveynlerinde akraba evliliğini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Hastalarımızın %15,4'ünde başvuru bulguları arasında HT olup, daha çok nefritik sendromda görülen HT, nefrotik sendromda da sık olmayan bir başlangıç bulgusudur. Literatürde farklı çalışmalarda değişen oranlarda tanı anı HT eşlik

ettiği görülmüştür. Ortalama yaş 4,5 olan 999 NS hastası ile yapılan bir çalışmada tanı anı HT oranı %10,8 olarak tespit edilmiştir (72). 112 NS hastasının dahil edildiği ortalama izlem süresi 6.6 ± 3.8 yıl olan bir çalışmada ise tanı anı HT oranı %13,4 olarak bulunmuştur (78). 129 hastanın katıldığı bir diğer çalışmada da tanı anı HT oranı %23 olarak bulunmuştur (57). Hipertansiyonun SDBY için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmesine rağmen (59), bazı çalışmalar hipertansiyonun NS'lu hastalarda KBH için prediktif değeri olduğunu göstermemiştir (140). Çalışmamızda ise tanı anı HT oranı steroid dirençli hasta grubunda, HT olmama oranı da steroid duyarlı hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$).

Hasta popülasyonumuzda tanı anı eşlik eden hematüri oranı %38,2 olarak tespit edilmiştir. 112 NS hastasının dahil edildiği ortalama izlem süresi 6.6 ± 3.8 yıl olan bir çalışmada tanı anı hematüri oranı %9,8 olarak bulunmuştur (78). 631 NS'lu çocuğun dahil edildiği bir diğer çalışmada tanı anı hematüri oranı %45,2 olarak tespit edilmiştir (67). 129 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada da tanı anı hematüri oranı %61 olarak bulunmuştur (57). Bu farklılıkların yapılan merkezlerin hasta kapasiteleri, eşlik eden üriner sistem enfeksiyon varlığı ve laboratuvar tam idrar tahlili değerlendirilmesi ile ilişkili olarak oluştuğu düşünülmüştür. Ancak yine de literatürdeki bilgiler eşliğinde nefritik sendrom komponenti olan hematürinin, glomerül fonksiyon bozukluğundan ötürü renal inflamasyon ve fibrozis sonucunda nefrotik sendromlu hastalarda da tanı anında sıklıkla mikroskopik olarak eşlik edebileceği görülmüştür. Pokrajak ve arkadaşlarının yaptığı 50 NS olgusunun incelendiği çalışmada tanı anı hematüri varlığı steroid dirençli olma riskini 15,6 kat artırdığı gösterilmiştir (101). 294 NS hastasının dahil edildiği bir çalışmada tanı anı hematüri varlığı KBH açısından risk faktörü olarak görülmüştür (59). Bizim çalışmamızda ise tanı anı hematüri varlığı steroid dirençli ve duyarlı gruplarda farklı bulunmamış ancak steroid duyarlı olgularda tanı anı hematüri olmama oranı istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,014$). Benzer olarak Sureshkumar ve arkadaşları tarafından yapılan 129 NS hastasının incelendiği çalışmada tanı anı hematüri yokluğu ilk remisyon için iyi prognoz göstergesi olarak değerlendirilmiştir (57).

Çalışmamızda 123 hastanın 79'suna (%64,2) böbrek biyopsisi yapılmış ve %91,1 oranında FSGS olarak raporlanmıştır. Literatürdeki çalışmaların aksine

üçüncü basamak sağlık kuruluşu olmamız nedeni ile komplike hastalar başvurduğu için böbrek biyopsisi yapılma oranlarımız ve FSGS oranlarımız yüksektir. NS tanısı alan hastaların çoğunluğu MDH olduğu için biyopsi endikasyonu doğmamış olabileceğinden küçük merkezlerde yapılan çalışmalarda biyopsi yapılma oranları daha düşük, biyopside MDH olma oranlarının daha yüksek olduğu düşünülmüştür (59) - (67).

Çalışmamızda FRNS/SBNS ve SRNS'li hastalarda steroidden sonra en sık tercih edilen ajan siklosporin (%56-%77,8) idi; Wang ve ark yaptığı çalışmada benzer olarak SRNS grubunda steroidden sonra en sık tercih edilen ajan siklosporin (%58) iken, farklı olarak FRNS/SBNS grubunda mikofenolat mofetil (%72) olmuştur (98). ACEİ tedavisinin böbrek üzerinde proteinüriyi azaltıcı etkisi iyi bilinmektedir ve NS hastalarında sık kullanılan destek tedavilerinden biridir. ACEİ kullanım oranı Podonet çalışması (%50) (4) ile benzer olarak çalışmamızda %51,2 olarak bulunmuştur. Ek olarak yapılan istatistiklerin sonucunda %76,2 oranı ile ACEİ tedavisi steroid dirençli grupta daha sık kullanılmıştır ($p<0,001$).

Çalışmamızda 57 nefrotik sendromlu hastada (%46,3) tek gen mutasyonu tespit edilmiştir. Bu hastaların 40'ı (%63,5) steroid dirençli grupta, 17'si (%28,3) steroid duyarlı gruptadır ve istatistiksel anlamlı olarak tek gen mutasyonları steroid dirençli grupta daha sık tespit edilmiştir ($p<0,001$). Verilerimiz kalıtsal podositopatilerde genellikle immünsupresan tedavilere yanıt vermediğini öne süren önceki çalışmaların gözlemlerini doğrulamaktadır (4). Çalışmamızda en sık görülen mutasyonlar COQ6 (%59,6), NPHS1 (%52,6) ve NPHS2 (%38,5) genlerindedir. Ancak çok merkezli 1354 hastanın değerlendirildiği Podonet çalışmasında en sık görülen mutasyonlar NPHS2 (%48,6) ve WT1 (%20,3) genlerinde tespit edilmiştir, COQ6 %0,9, NPHS1 ise %1,9 olarak az sayıda hastada gözlenmiştir (4). Bu farklılığın ülkemizde akraba evliliğinin sık oluşundan kaynaklı genetik havuzumuzun farklı oluşu ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

NefroKid çalışma grubu tarafından yapılan 184 NS hastasının dahil edildiği yaş ortalaması 4.75 ± 3.06 yıl, ortalama izlem süresi 1-2 yıl olan çalışmada hastalık başlangıç yaşı azaldıkça ($<5,3$ yaş) ve başlangıç total protein düzeyi arttıkça ($>4.2\text{gr/dl}$) relapssız sağ kalım oranlarının arttığı görülmüş (103). Bizim çalışmamızda da benzer olarak tanı yaşı <72 ay olan hastalar sıklıkla SDNS tanısı

almış, prognozları iyi seyretmiştir ($p=0,007$). Ancak bu çalışma ile farklı olarak çalışmamızda tanı anında albumin düzeyi daha düşük olan grup SDNS olarak seyretmiştir ($p=0,012$). Bu farklılıkların 3.basamak merkez olmamızdan dolayı daha komplike hastaların başvurmuş olabileceğinden ötürü olduğu düşünülmüştür. Yine aynı sebeple mevcut çalışmada KBH'a ilerleyen hastaların oranı %10,7 (78) olarak bulunmuş iken bizim çalışmamızda bu oran %42,2'dir. Carter ve arkadaşlarının yaptığı 631 NS'lu hastanın dahil edildiği çalışmada SDBY oranı %1,7 iken (67), bizim çalışmamızda %30,1'dir.

Çalışmamızın başlangıç steroid tedavisine tam yanıtı olma oranı 35 hasta ile %28,5 olarak bulunmuştur. Benzer olarak farklı çalışmalarda %24, %20 ve %30 oranları mevcuttur (67) - (57) - (97). Çalışmamızda steroid duyarlı hastaların uzun dönem sonuçları incelendiğinde %96,7'sinin (58/60) remisyonda olduğu görülmüştür. SBNS olan 1 hastada KBH gelişmiş, yine SBNS olan 1 hastaya da böbrek nakli yapılmıştır. Steroid duyarlı olan hastaların böbrek fonksiyonları bu 2 hasta dışında iyi seyretmiştir. Aydın ve arkadaşlarının yaptığı ortalama izlem süresi 26 yıl olan bir çalışmada 1 hasta dışında SDNS hastalarının hiçbirinde böbrek fonksiyonlarında azalma olmamıştır (102). Ancak bu hastaların zemininde olan böbrek hasarı veya yapısal anormallikten ötürü adolesan yaşta böbrek fonksiyonları normal olsa bile uzun dönemde artmış SDBY riski ile ilişkili bulan tersi çalışmalar da mevcuttur (143). Ortalama izlem süresi 21.5 ± 6.4 yıl olan bir çalışmada çocukluk çağındaki yüksek relaps sayısının, erişkin dönemdeki relapslar için risk faktörü olduğu gösterilmiş (70). 2018 yılında Danimarka'da erişkinler ile yapılan bir çalışmada çocukluk döneminde SBNS ve FRNS tanısı alan olguların erişkin yaşta da ataklarının SDNS'lu hastalara göre daha sık devam ettiği tespit edilmiş, ancak çocukluk çağı SDNS'nin yetişkin dönemde de devam edebilmesine rağmen, uzun vadeli renal sağ kalımın hala iyi olduğu görülmüş, ortalama takip süresi 5 yıl olan bu kohortta hastaların tümü normal böbrek fonksiyonuna sahipmiş ve steroide duyarlı kalmış (100). Benzer sonuçlara Rütth ve ark ile Fakhouri ve ark tarafından yapılan çalışmalarda da ulaşılmıştır (69) - (68).

Hastalarımızın $6,86 \pm 4,54$ yıllık ortalama izlem süresi sonunda SDBY olmama oranları %69,9 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalarda hasta popülasyonu ve yapılan merkezlerdeki farklılıklar nedeni ile farklı sonuçlara ulaşıldığı

düşünülmüştür. Ying ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması 3,9 olan 56 SRNS hastası 7.8 ± 3.2 yıllık izlem süresi sonunda değerlendirilmiş; 5 yıllık SDBY gelişmeme oranı %90,9 iken, 10 yıllık SDBY gelişmeme oranı %85.8 olarak bulunmuştur (56). Carter ve arkadaşlarının yaptığı izlem süresi ortalama 3.9 (2.1-6.6) yıl olan 631 nefrotik sendromlu çocuk değerlendirildiğinde 18 yaşta hastalıksız sağ kalım oranı %77.7 olarak tespit edilmiştir (67). Japonya Nefrotik Sendrom Kohort Çalışma Grubu tarafından 374 erişkin ve çocuk NS hastası ile yapılan araştırmada 3 yıllık tam remisyon oranı >%75 olarak tespit edilmiştir (79). Podonet çalışmasında ise 5 yıllık SDBY gelişmeme oranı %74 iken 15 yıllık SDBY gelişmeme oranı %48 olarak bulunmuştur (4). Türkiye genelinden merkezimize böbrek nakli amacı ile başvuruların sık olması nedeni ile sağ kalım oranımızın mevcut çalışmalardan daha düşük olduğu düşünülmüştür. Ancak literatürdeki tüm bu bilgiler ve çalışmamız ışığında nefrotik sendromlu çocuklarda böbrek yetmezliği nadirdir. Nefrotik sendrom kronik ancak uzun vadede benign bir hastalıktır. Bu bilgileri NS tanısı alan çocukların aileleri ile paylaşmak ebeveyn kaygılarını azaltmak açısından önemlidir.

Endojen steroidler, inflamatuvar reaksiyonlar dahil olmak üzere bazal ve stresle ilişkili homeostazın sürdürülmesi için gerekli olan geniş bir fizyolojik işlev yelpazesini düzenler. GC'lerin etkilerine, transkripsiyon faktörlerinin steroid/tiroid/retinoik asit nükleer reseptör süper ailesi olan ve glukokortikoide yanıt veren genlerin ekspresyonunu düzenleyen ligand bağımlı bir transkripsiyon faktörü olarak işlev gören GR'ler aracılık eder. İnsan lökositlerinde eksprese edilen genlerin yaklaşık %20'si GC'ler tarafından düzenlenir (144). NR3C1'deki genetik mutasyonların GR fonksiyonunu önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (124). Bu nedenle, NR3C1 genindeki genetik varyasyonlar, hastalıkların patogenezi için önemlidir.

NR3C1 geninin rs10052957 varyantı transkripsiyonun ekzon 2'de başladığı ilk bölgenin 3807 pb ötesinde yer alan, GR mRNA başlangıç bölgesine yakın intronda C → T değişikliğinin neden olduğu kısıtlama fragmanı uzunluk varyantıdır (RFLP) (117). Bu varyant yüksek diürenal kortizol seviyesi ile ilişkilidir, ER22/23EK varyantına kısmen bağlıdır. van Rossum ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada rs10052957 ile ER22/23EK varyantını birlikte taşıyan

bireylerde düşük doz deksametazon supresyon testi ile GC duyarlılığının azaldığı görülmüştür. ER22/23EK varyantı olmadan rs10052957 varyantının taşıyıcılarında GC duyarlılığı değişmemiştir, bu da rs10052957 varyantının kendi başına işlevsel olmayabileceğini düşündürmektedir. ER22/23EK varyantı, rs10052957 T varyantı ile bağlantılıdır ve glukokortikoidlere nispi bir direnç ile ilişkilidir (145). Benzer olarak Villela ve arkadaşları tarafından yapılan 102 konjenital adrenal hiperplazili olgu ve 163 sağlıklı kontrolün dahil edildiği güncel bir çalışmada klinik etkiler değerlendirilmemiş ancak rs10052957 CT varyantı konjenital adrenal hiperplazili olgularda daha sık görülmüş, ER22/23EK varyantı, hem rs6198 hem de rs10052957 ile birlikte görülmüşler ve bunlar, NR3C1'in transaktivasyon bölgesinde birlikte bulundukları için azalmış transaktivasyon kapasitesi ile ilişkilendirilmiş. GC direncinin muhtemelen rs10052957 varyantının 9 β (rs6198) ve ER22/23EK (rs6189/rs6190) varyantları ile sıklıkla birlikte görülmesinden kaynaklanmış olduğu düşünülmüş (146).

GC'ler astım, romatoid artrit, NS, akut lenfoblastik lösemi ve diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu hastaların bir takım alt grupları steroid direnci olarak bilinen GC'lere yanıt vermede başarısızlık sergiler. Bu durum bu hastalıklarda etkili bir tedavinin önündeki önemli bir engeldir ve acil çözüm gerektiren klinik bir sorunu temsil eder. GC etki mekanizması yolundaki genetik varyasyonlar, GC tedavisinde bireyler arası farklılıklardan sorumlu olan önemli bir faktördür. Literatürde NR3C1 geninin rs10052957 varyantının çeşitli hastalıklarla/durumlarla ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma vardır.

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), GC aşırı duyarlılığı ile ilişkilendirilen bir durum olması üzerinden yola çıkılan bir çalışmada 61 TSSB olan savaş gazisi incelenmiş genetik faktörler TSSB'deki çeşitliliğin %30-46'sını açıklasa da, NR3C1 tek nükleotid polimorfizmleri ile TSSB arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak 9 β (rs6198) varyantı taşıyanların saç kortizol konsantrasyonları taşımayanlara göre anlamlı düşük tespit edilmiş. rs10052957 tek başına ilişkili bulunmamış, birliktelik varyantları incelenmemiştir (147).

Kardiyak cerrahi hastalarına deksametazon uygulamasından sonraki GR gen varyantları ile psikolojik etkileri araştıran bir çalışmada rs10052957 varyantı taşıyan kardiyak cerrahi hastalarına steroid verildiğinde daha az TSSB semptomu görülmüş ama depresif semptomlar azalmamış. Deksametazonun psikopatoloji sonucu üzerindeki etkisini önemli ölçüde tek başına modüle eden GR polimorfizmi rs10052957 olarak tespit edilmiş (148).

Yüksek irtifa akciğer ödemi 2500 metre üzeri yüksekliklerde hipoksiye bağlı pulmoner arter vazokonstriksiyonuna sekonder gelişen pulmoner interstisyum ve alveolar ödemdir. Patogenez hipoksinin indüklediği inflamasyon olduğu için steroidler koruyucudur. 133 hasta ve 135 yüksek irtifada yaşamaya adapte olmuş yerliler incelendiğinde rs10052957 C alleli yüksek irtifa akciğer ödemi artmış riski ile ilişkili bulunmuş (149).

126 kronik kokain kullanıcısı ile 98 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği bir çalışmada etkisi çok güçlü olmasa da BclI (rs41423247) ve rs10052957 birlikteliğinin kokain bağımlılığı riskini artırdığı bulunmuş (150). Bu durumun rs10052957'nin T alleli taşıyıcılarında artan bazal kortizol seviyesi ile BclI'nin G allelini taşıyıcılarında kortizole artan hassasiyet arasındaki etkileşimlerden ötürü (117) olduğu düşünülmüş.

113 astımlı çocuk ve 123 kontrol ile yapılan bir çalışmada astım kontrolünü sağlamak için gereken inhale kortikosteroid dozu ile rs10052957 T alleli arasında bir ilişki bildirilmemişken (151), 235 astımlı erişkin ve 216 kontrolün değerlendirildiği diğer çalışmada ise rs10052957 varyantının T alleli, hastalık kontrolünün iyi sağlandığı spesifik hastalık fenotipleri (şiddetli astım, şiddetli alerjik olmayan astım, şiddetli alerjik astım) ile ilişkili bulunmuş. Homozigot TT varyantının, hastalığın daha ılımlı seyri ve semptomların daha iyi kontrol düzeyi ile ilişkili olduğu tespit edilmiş (152).

NR3C1 geninin rs10052957 varyantı ile metabolik sendrom ilişkisini araştıran bir çalışmada T allel taşıyıcılarında metabolik sendrom riski azalmış, C alleli taşıyıcılarında da daha düşük açlık kan şekeri tespit edilmiş (153).

NR3C1 geninin rs10052957 varyantının çalışmamız dışında literatürde nefrotik sendromlu hastalarda incelendiği sadece bir araştırma mevcuttur. Liu ve arkadaşları tarafından yapılan 154 NS hastasının dahil edildiği bu çalışmada NR3C1 rs10052957 TT (mut) genotipi ile CC (wt) + CT (het) genotip dağılımı karşılaştırıldığında, rs10052957 TT (mut) genotipi steroid duyarlı grupta dirençli gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TT (mut) genotipi azalmış steroid direnci riski ile ilişkilendirilmiş, patolojik T alleli taşıyan hastaların steroid direncinin düşük olduğu tespit edilmiştir (123). Çalışmamızda ise rs10052957 varyantının ve patolojik T allel dağılımının hasta ve kontrol gruplarında benzer olduğunu gördük. Hastalar çeşitli nefrotik sendrom klinik fenotiplerine göre ayrılıp değerlendirildiğinde de varyant ve allel dağılımı açısından bir farklılık gözlenmedi. Liu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile araştırmamız arasındaki bu farklılığın SRNS hasta oranlarının farklılığından ötürü olmuş olabileceği düşünüldü. Çünkü Liu ve arkadaşlarının çalışmasında toplam 154 hastanın 103'ü SRNS iken (2/3) bizde 123 hastanın 63'ü (1/2) SRNS idi.

NR3C1 geninin rs6196 c.2298T>C varyantı ekzon 9α'da yer alan herhangi bir aminoasit değişikliğine yol açmayan sessiz bir mutasyondur. Literatürde rs6196 varyantını inceleyen az çalışma vardır.

Yüksek irtifa akciğer ödemi tanılı 133 hasta ve 135 yüksek irtifada yaşamaya adapte olmuş yerliler incelendiğinde rs6194 (C>T) CC genotip ve C allel frekansı yüksek irtifa akciğer ödemi olan hastalarda daha yüksek bulunmuş, rs6196 (T>C) dağılımları benzermiş (154). Crohn tanılı 296 çocuğun dahil olduğu bir çalışmada hastalar steroid dirençli, steroid bağımlı ve steroid yanıtı olarak 3 grupta incelenmiş. rs6196 allel C steroid dirençli ve steroid bağımlı gruplarda istatistiksel anlamlı olarak daha sık görülmüş (155). 261 şizofreni hastasının değerlendirildiği çalışmada rs6196 C alleli taşıyanların vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranları daha düşükmüş (156).

Multiple skleroz (MS) hastaları dahil edilerek yapılan bir çalışmada rs6196 varyantı ve allellerinin MS hastalığının şiddeti, glukokortikoidlere yanıtı ve hastalık alt tipleri ile ilişkili bulunmamış. rs6196 varyantı için homozigot (CC) taşıyıcı sayısı sifirmiş ve az sayıda TC genotipi varmış, C allel frekansı düşükmüş. Bu bulgu

ile rs6196 varyantının MS hastalığından olası bir koruyucu etkisi olabileceği düşünülmüş (157).

Literatür taramasında; majör depresyon hastalarında (158), agresif davranış bozukluğu sergileyen şiddet suçlularında (159), bronkopulmoner displazili prematür çocuklarda (160) ve intihar etmiş kişilerin post mortem incelenmesi sonucunda (161) değerlendirilen rs6196 varyant dağılımlarında istatistiksel bir farklılık görülmemiş. NR3C1 geninin rs6196 varyantının çalışmamız dışında literatürde nefrotik sendromlu hastalarda incelendiği sadece bir araştırma mevcuttur. Liu ve arkadaşları tarafından yapılan 154 NS hastasının dahil edildiği bu çalışmada rs6196 varyant dağılımı incelendiğinde patolojik C allel dağılımı steroid duyarlı grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuş, patolojik C alleli taşıyan hastaların steroid direnci risklerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (123). Bizim çalışmamızda ise rs6196 tek nükleotid varyant ve patolojik C allel dağılımları hasta ve kontrol grupları arasında benzer bulunmuştur. Hastalar çeşitli nefrotik sendrom klinik fenotiplerine göre ayrılıp değerlendirildiğinde de varyant ve allel dağılımı açısından bir farklılık gözlenmemiştir. Liu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile araştırmamız arasındaki bu farklılığın SRNS hasta oranlarının farklılığından ötürü olmuş olabileceği düşünüldü. Çünkü Liu ve arkadaşlarının çalışmasında toplam 154 hastanın 103'ü SRNS iken (2/3) bizde 123 hastanın 63'ü (1/2) SRNS idi.

Çalışmamızın amacı; NR3C1 geninde yer alan iki hedef varyantın (rs10052957 ve rs6196) haplotip dağılımı ile böbrek sağ kalımı arasındaki ilişkinin incelenmesi idi. Elde edilen bilgilerin, nefrotik sendrom olgularında genotip özelliklerinin belirlenmesi ile hastalık prognozunun öngörülmesine yardımcı olacağı düşünüldü. Ancak çalışmamızda nefrotik sendromlu hastalar ve sağlıklı popülasyonda dağılımlarını incelediğimiz rs10052957 ve rs6196 varyantlarını taşımanın nefrotik sendroma özgü bir durum olmadığı görüldü, patolojik varyant dağılımları toplumla benzer bulundu. Glukokortikoid reseptörünün ekspresyonunu veya fonksiyonunu etkilediği bilinen varyantların, NS'lu hastalarda steroid dirençli/duyarlı olma durumları ve klinik etkileri incelendi ancak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda elde edilen veriler, incelenen bu varyantların öneminin hastalık oluştuktan sonra ilaç kullanımı sırasında ortaya çıkabileceğini düşündürmüştür. Literatürdeki çalışmalar NR3C1 geninin rs10052957 ve rs6196 varyantı için farklı klinik durumlarda farklı sonuçlara ulaşmıştır. Nefrotik sendromda böbrek sağ kalımını değerlendirmek amacıyla sık görülen diğer tek nükleotid varyantların ve bunların birlikteliklerinin de ayrıca incelenmesi literatüre katkı sağlayacaktır.

Çalışmamız sadece 2 adet tek nükleotid varyantı ile kısıtlanmıştır. NS hastalarında steroid direnci ile ilişkili olarak yalnızca NR3C1 geni bildirilmiştir (123). Ancak steroid direncinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilecek GR ekspresyonunun da incelenmesi gerekmektedir ve dokularda GR'nin ekspresyonunu ve aktivitesini değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

- Araştırmaya 123 nefrotik sendromlu hasta ve 45 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.
- Hastaların 63'ü SRNS, 35'i SDNS, 17'si SBNS ve 8'i FRNS tanısı almıştı.
- Hasta popülasyonu içinde SDNS, SBNS ve FRNS olanlar steroid duyarlı olarak gruplandı. Steroid duyarlı 60 hasta, steroid dirençli 63 hasta şeklinde 2 grup oluşturuldu.
- Son poliklinik kontrollerinde $6,86 \pm 4,54$ yıllık izlem sonunda hastaların yarısından fazlasının (n=71) remisyona girdiği, 35'ine böbrek nakli yapıldığı, 15'inde KBH geliştiği ve 2'sinin de diyaliz tedavisi ile izlenmekte olduğu görüldü. Remisyondaki 71 olgunun yarısından fazlası (n=44) ilaçsız tam remisyundayken, 27'si de ilaç altında remisyundaydı.
- Hastaların tanı yaşları gruplandırıldığında steroid dirençli hastalar daha büyüktü (tanı yaşı >144 ay olanlar sıklıkla steroid dirençli, <72 ay olanlar steroid duyarlı idi) (p=0,007).
- Steroid dirençli grupta, ortalama izlem süresi daha uzun; ebeveynlerde akraba evliliği oranı daha fazla; ailede nefrotik sendrom ve KBH öyküsü daha sık; tanı anında hipertansiyon oranı daha sık; tam remisyon oranı daha düşük; SDBY gelişim oranı daha yüksek; esas tedavi olarak steroidden sonra MMF, rituksimab, pulse steroid, siklosporin, takrolimus, mikofenolat, IVIG, plazmaferez kullanımı daha sık; destek tedavisi olarak ACEİ, antikoagülan, antihipertansif, statin kullanımı daha sık; dislipidemi, kronik böbrek hasarı, gelişim geriliği, tromboz, osteopeni, osteoporoz komplikasyonları daha sık idi (p<0,05).
- Steroid duyarlı grupta, erkek hastaların oranı daha yüksek; tanı anında tromboz, hematüri ve hipertansiyon olmama oranı daha yüksek; başvuru anındaki albumin değeri daha düşük; levamizol kullanımı daha sık idi (p<0,05).

- Son kontrolde diyalizde olan ve böbrek nakli yapılmış hastalar SDBY olarak değerlendirildi, son kontrollerinde remisyonda olan hastalar ilaç kullanım durumlarına göre tam ve ilaçlı remisyon olarak ayrıldı.
- Tam remisyondaki hastaların son poliklinik kontrollerindeki BUN, kreatinin, sistatin C, trigliserit, spot idrar protein/kreatinin kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı daha düşük ($p<0,05$); GFR değeri daha yüksek (tam remisyondaki grubun %100'ü $GFR\geq 90$ mg/dk/1,73m², ilaçlı remisyondaki grubun %53,2'si $GFR\geq 90$ mg/dk/1,73m²) ($p<0,001$) idi.
- Değerlendirilen rs10052957 ve rs6196 varyantlarının patolojik allel dağılımları, hasta ve kontrol grubunda; SDNS, SRNS, FRNS, SBNS gruplarında; tam remisyon, ilaçlı remisyon, SDBY gruplarında benzer bulundu.
- Steroid dirençli hastalar, steroid duyarlı olanlarla; tam remisyonda olanlar, olmayanlarla; SDBY gelişenler, gelişmeyenlerle; steroid dirençli hastalar içinde olup SDBY gelişenler, gelişmeyenlerle karşılaştırıldı; rs10052957 ve rs6196 varyant ve patolojik allel dağılımları benzerdi.
- Tanı anı hipertansiyon olmayan grupta rs10052957-CC doğal varyant sıklığı, hipertansiyon olan gruba göre daha yüksek, hipertansiyon olan grupta rs10052957-TT patolojik varyant sıklığı ise, bilinmeyen gruba göre daha yüksekti ($p=0,029$).

7. ÖZET

NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA NR3C1 GEN VARYANTLARININ BÖBREK SAĞ KALIMI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nefrotik sendrom (NS) glomerül kapiller duvarının seçici geçirgen özelliğinin bozulmasıyla oluşan, özellikle çocukluk yaş grubu için önemli, kronik bir sağlık problemidir. Hastaların büyük kısmı steroidlere cevaplı ve iyi prognozlu seyrederken; steroidlere dirençli hastalar, yeterli ve etkili tedavi verilmesi gereken klinik bir sorundur. Steroid dirençli hastalar son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerleyerek diyaliz ve böbrek nakli ihtiyacı gelişebilmektedir. NS böbrek prognozuyla ilgili klinik özellikler iyi bilinirken genetik özellikler halen tam aydınlatılamamıştır. Bu araştırmanın amacı nefrotik sendrom tanısı ile takip edilen çocuklarda böbrek sağ kalımı ile ilişkili faktörlerin incelenmesi, NR3C1 (nükleer reseptör süper ailesi 3, grup C, üye 1) gen varyantlarının böbrek sağ kalımı ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Kliniğimizde NS tanısı ile takip edilen hastalar poliklinik başvuru sırasına göre araştırmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verileri hastanenin tıbbi kayıt sisteminden elde edildi, NR3C1 c.-13-6284C>T (rs10052957) ve c.2298T>C (rs6196) varyantları incelendi. Hastalar klinik olarak SRNS (steroid dirençli NS), SDNS (steroid duyarlı NS), SBNS (steroid bağımlı NS), FRNS (sık relapsla giden NS) şeklinde ayrıldı. SDNS, SBNS, FRNS olanlar steroid duyarlı, SRNS olanlar steroid dirençli olarak gruplandı.

Araştırmaya NS tanılı 123 hasta ve 45 sağlıklı çocuk dahil edildi. Hastaların 49'u kız (%39,8), 74'ü erkek (%60,2); tanı yaşı ortalaması 5,49±3,76 yıl; izlem süresi 6,86±4,54 yıl idi. Hastaların 63'ü SRNS, 35'i SDNS, 17'si SBNS ve 8'i FRNS tanısı aldı; 60 hasta steroid duyarlı, 63 hasta steroid dirençli grupta yer alıyordu. Son poliklinik kontrollerinde hastaların yarısından fazlasının (n=71) remisyona girdiği, 15 hastada KBH geliştiği, kalan 37 hastanın SDBY'ye (35 hasta böbrek nakli, 2 hasta diyaliz tedavisi) ilerlediği görüldü. Remisyondaki 71 olgunun yarısından fazlası (n=44) ilaçsız tam

remisyondayken, 27'si ilaç altında remisyondaydı. Steroid dirençli grupta, tanı yaşı daha büyük; ebeveynlerde akraba evliliği oranı daha fazla; ailede nefrotik sendrom ve KBH öyküsü daha sık; tanı anında hipertansiyon oranı daha sık; dislipidemi, kronik böbrek hasarı, gelişim geriliği, tromboz, osteopeni, osteoporoz komplikasyonları daha sık saptandı ($p<0,05$). Değerlendirilen rs10052957 ve rs6196 varyantlarının patolojik allel dağılımları, hasta ve kontrol grubunda; SDNS, SRNS, FRNS, SBNS gruplarında; tam remisyon, ilaçlı remisyon, SDBY gruplarında benzer bulundu. Steroid dirençli hastalar, steroid duyarlı olanlarla; tam remisyonda olanlar, olmayanlarla; SDBY gelişenler, gelişmeyenlerle; steroid dirençli hastalar içinde olup SDBY gelişenler, gelişmeyenlerle karşılaştırıldı; rs10052957 ve rs6196 varyant ve patolojik allel dağılımları benzerdi. Tanıda hipertansiyon olmayan hastalarda rs10052957-CC doğal varyant sıklığı, hipertansiyon olan gruba göre daha yüksek; hipertansiyon olan grupta rs10052957-T patolojik allel sıklığı ise, olmayan gruba göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Araştırma sonuçları NR3C1 geni rs10052957 ve rs6196 varyantlarını taşımanın nefrotik sendroma özgü bir durum olmadığını düşündürmektedir. Glukokortikoid reseptörünün ekspresyonu/fonksiyonunu etkilediği bilinen bu varyantların, NS'lu çocuklarda böbrek sağ kalımı ile ilişkisi saptanmamıştır. Steroid dirençli ve duyarlı hastaların tanındaki klinik özellikleri belirgin olarak birbirinden farklı bulunmuştur, ancak değerlendirilen NR3C1 gen varyantlarının dağılımında farklılık görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: Nefrotik Sendrom, Sağ Kalım, NR3C1

8. ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATION OF NR3C1 GENE VARIANTS TO KIDNEY SURVIVAL IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

Nephrotic syndrome (NS) is a chronic health condition that is caused by the disorder of the permeability of the glomerular capillary wall, which is especially important for childhood age. While most of the patients are responsive to steroids and progress with a good prognosis, patients who are resistant to steroids is a clinical problem in which a sufficient and effective treatment should be provided. In steroid-resistant patients, it may progress to end-stage renal disease (ESRD) and a need for kidney transplantation may develop. While clinical features regarding the NS kidney prognosis are well known, genotypes are not completely revealed yet. This study aims to analyse the factors related to kidney survival in children who are followed up with the diagnosis of nephrotic syndrome and to evaluate the relation of NR3C1 (nuclear receptor superfamily 3, group c, member 1) gene variants to kidney survival.

Patients followed up with the diagnosis of NS in our clinic were included in the study according to outpatient application order. Demographic characteristics, clinical and laboratory data of the patients were obtained from the medical record system of the hospital; NR3C1 c.-13-6284C>T (rs10052957) and c.2298T>C (rs6196) variants were analysed. The patients were divided clinically as SRNS (steroid-resistant NS), SSNS (steroid-sensitive NS), SDNS (steroid-dependent NS), FRNS (frequently relapsing NS). The patients with SSNS, SDNS, FRNS were grouped as steroid-sensitive, and SRNS patients were grouped as steroid-resistant.

123 patients diagnosed with NS and 45 healthy children were included in the study. Of the patients, 49 (39.8%) were girls, 74 (60.2%) were boys; mean diagnosis age was 5.49 ± 3.76 years; and surveillance period was 6.86 ± 4.54 years. 63 patients were diagnosed with SRNS, 35 with SSNS, 17 with SDNS, and 8 with FRNS; 60 patients were in the steroid-sensitive group and 63 patients were

in the steroid-resistant group. In the last polyclinic follow-up, it was observed that more than half of the patients (n=71) were in remission, 15 patients developed CKD, and in the remaining 37 patients, there was a progress to ESRD (35 patients with kidney transplantation and 2 patients with dialysis). Of the 71 cases within the remission, more than half (n=44) were in drug-free total remission while 27 were in remission under medication. In the steroid-resistant group, it was detected that the diagnosis age was higher; the rate of kin marriage in parents was higher; the history of nephrotic syndrome and CKD in the family was more frequent; hypertension rate during diagnosis was higher; complications of dyslipidaemia, chronic kidney damage, growth deficiency, thrombosis, osteopenia, osteoporosis were more frequent ($p<0.05$). Pathological allele distribution of the rs10052957 and rs6196 variants evaluated were found similar in the patient and control groups; SSNS, SRNS, FRNS, SDNS groups; full-remission, medicated remission, and ESRD groups. Steroid-resistant patients were compared to steroid-sensitive patients; full remitters to non-remitters; patients developing ESRD to patients who did not develop ESRD; steroid-resistant patients who developed ESRD to those who did not develop ESRD; the rs10052957 and rs6196 variants, and pathological allele distribution were similar. In the patients who did not have hypertension in diagnosis, rs10052957-CC natural variant frequency was higher compared to the group with hypertension; in the group with hypertension, rs10052957-T pathological allele frequency was higher compared to the group without hypertension ($p<0,05$).

Study results show that having NR3C1 gene rs10052957 and rs6196 variants is not a condition specific to nephrotic syndrome. No relation was detected between these variants, which are known to affect the expression/function of the glucocorticoid receptor, and kidney survival in children with NS. Clinic characteristics in the diagnosis of the steroid-resistant and steroid-sensitive patients were found to be significantly different, however, no difference was observed in the distribution of the NR3C1 gene variants evaluated.

Keywords: Nephrotic Syndrome, prognosis, NR3C1

9. KAYNAKLAR

1. Erkan E. Nephrotic Syndrome. In: Kliegman, RM, St. Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020.p.10806-35.
2. Greenbaum LA, Benndorf R, Smoyer WE. Childhood nephrotic syndrome-current and future therapies. Vol. 8, *Nature Reviews Nephrology*. *Nat Rev Nephrol*; 2012. p. 445–58.
3. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, Yu A, Bessenay L, Girardin E, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: A multicenter study. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(8):1525–32.
4. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziętkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, et al. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(10):3055–65.
5. Shibata ARO, Troster EJ, Wong HR. Glucocorticoid Receptor Expression in Peripheral WBCs of Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16(5):e132–40.
6. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018; 392(10141):61-74.
7. 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.
8. Chanchlani R, Parekh RS. Ethnic differences in childhood nephrotic syndrome. *Front Pediatr*. 2016; 19;4:39.
9. Dossier C, Lapidus N, Bayer F, Sellier-Leclerc AL, Boyer O, de Pontual L, et al. Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? *Pediatr Nephrol*. 2016; 31(12):2299–308.

10. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* 1978; 13(2):159–65.
11. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, editors. *Pediatric nephrology*. 7.th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2016.p.839-82.
12. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet.* 1974; 2(7880):556–60.
13. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: Mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 14(1):57–70.
14. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley K V., Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, and Elimination (PARADE). *Pediatrics.* 2000; 105(6):1242–9.
15. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29(6):989–97.
16. Shatat IF, Becton LJ, Woroniecki RP. Hypertension in childhood nephrotic syndrome. *Front Pediatr.* 2019; 16;7:287.
17. Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child and Adolesc Health.* 2018; 2(12):880–90.
18. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJA. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology.* 2016; 31(9):1383–402.

19. Bak M, Serdaroglu E, Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21(3):350–4.
20. Banerjee S, Basu S, Akhtar S, Sinha R, Sen A, Sengupta J. Free vitamin D levels in steroid-sensitive nephrotic syndrome and healthy controls. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(3):447–54.
21. Banerjee S, Basu S, Sen A, Sengupta J. The effect of vitamin D and calcium supplementation in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(11):2063–70.
22. Jain D, Aggarwal HK, Kumar Y M P, Jain P. Evaluation of thyroid dysfunction in patients with nephrotic syndrome. *Med Pharm Reports.* 2019; 92(2):139-144.
23. Singh S, Mishra OP, Mandal PP, Patel PS, Sharma SS, Saini H, et al. Thyroid function in patients with idiopathic nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2021; 53(9):1859-64.
24. Lee JM, Kronbichler A, Shin J Il, Oh J. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36(4):747-61.
25. Hosseiniyan Khatibi SM, Ardalan M, Abediazar S, Zununi Vahed S. The impact of steroids on the injured podocytes in nephrotic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020; 196:105490.
26. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(5):824-32.
27. McEnery PT, Strife CF. Nephrotic syndrome in childhood. Management and treatment in patients with minimal change disease, mesangial proliferation, or focal glomerulosclerosis. *Pediatr Clin North Am.* 1982; 29(4):875–94.

28. 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.
29. Hahn D, Samuel SM, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; CD001533.
30. Dossier C, Delbet JD, Boyer O, Daoud P, Mesples B, Pellegrino B, et al. Five-year outcome of children with idiopathic nephrotic syndrome: the NEPHROVIR population-based cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34(4):671–8.
31. Deschênes G, Dossier C, Hogan J. Treating the idiopathic nephrotic syndrome: are steroids the answer? *Pediatr Nephrol*. 2019; 34(5):777–85.
32. British Association For Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 1991; 337(8757):1555–7.
33. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; CD002290.
34. García Soto L, Miranda Romera P, Vintimilla Andrade JE, Gómez Llorente MA, de Diego Fernández P. Levamisole in the treatment of nephrotic syndrome. *An Pediatr*. 2020; 92(3):168–9.
35. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; CD003594.
36. Geng HY, Ji LN, Chen CY, Tu J, Li HR, Bao R, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine A in children with primary refractory nephrotic syndrome. *Chinese J Pediatr*. 2018; 56(9):651–6.
37. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:139-274.

38. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JHH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16(3):271–82.
39. Giangiacomo J, Cleary TG, Cole BR, Hoffsten P, Robson AM. Serum Immunoglobulins in the Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med.* 1975; 293(1):8–12.
40. Anderson DC, York TL, Rose G, Wayne Smith C. Assessment of serum factor b, serum opsonins, granulocyte chemotaxis, and infection in nephrotic syndrome of children. *J Infect Dis.* 1979; 140(1):1–11.
41. Hingorani SR, Weiss NS, Watkins SL. Predictors of peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17(8):678–82.
42. Wang CS, Greenbaum LA. Nephrotic Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66(1):73-85.
43. Goonewardene ST, Tang C, Tan LT, Chan KG, Lingham P, Lee LH, et al. Safety and Efficacy of Pneumococcal Vaccination in Pediatric Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr.* 2019; 13;7:339.
44. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(3):513-20.
45. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, et al. Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019; 34(2):261–7.
46. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, et al. AKI in children hospitalized with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(12):2110–8.
47. Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney Int.* 2018; 94(5):861-9.
48. Vaziri ND. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12(1):37-47.

49. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; CD005425.
50. De Jesus JM. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. *Pediatrics*. 2011; 128 (Suppl 5):213-56.
51. Feinstein EI, Kaptein EM, Nicoloff JT, Massry SG. Thyroid Function in Patients with Nephrotic Syndrome and Normal Renal Function. *Am J Nephrol*. 1982; 2(2):70–6.
52. Dong F, Ren J. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in nephrotic syndrome children on glucocorticoid. *Pharmacol Res*. 2003; 48(4):319-23.
53. Iorember F, Aviles D. Anemia in nephrotic syndrome: approach to evaluation and treatment. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32(8):1323–30.
54. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017; 24(6):348-56.
55. Hogg RJ, Furth S, Lemley K V., Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: Evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*. 2003; 111(6 I):1416–21.
56. Ying D, Chen L, Liu W, Rong L, Lin Z, Wen S, et al. Long-term outcome of secondary steroid-resistant nephrotic syndrome in Chinese children. *Kidney Int Rep*. 2021; 6(8):2144-50.
57. Sureshkumar P, Hodson EM, Willis NS, Barzi F, Craig JC. Predictors of remission and relapse in idiopathic nephrotic syndrome: A prospective cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29(6):1039–46.
58. Andersen RF, Thrane N, Noergaard K, Rytter L, Jespersen B, Rittig S. Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(7):1299–304.

59. Mendonça ACQ, Oliveira EA, Fróes BP, Faria LDC, Pinto JS, Nogueira MMI, et al. A predictive model of progressive chronic kidney disease in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30(11):2011–20.
60. Konstantelos N, Banh T, Patel V, Vasilevska-Ristovska J, Borges K, Hussain-Shamsy N, et al. Association of low birth weight and prematurity with clinical outcomes of childhood nephrotic syndrome: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2019; 34(9):1599–605.
61. Yap HK, Han EJS, Heng CK, Gong WK. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16(12):1049–52.
62. Wei CC, Lin CL, Shen TC, Sung FC. Occurrence of common allergic diseases in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Epidemiol.* 2015; 25(5):370–7.
63. Riar SS, Banh THM, Borges K, Subbarao P, Patel V, Vasilevska-Ristovska J, et al. Prevalence of Asthma and Allergies and Risk of Relapse in Childhood Nephrotic Syndrome: Insight into Nephrotic Syndrome Cohort. *J Pediatr.* 2019; 208:251-7.e1.
64. Chua A, Cramer C, Moudgil A, Martz K, Smith J, Blydt-Hansen T, et al. Kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks over 30 years: The 2018 report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant.* 2019; 23(8):e13597.
65. Watanabe Y, Fujinaga S, Endo A, Endo S, Nakagawa M, Sakuraya K. Baseline characteristics and long-term outcomes of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: impact of initial kidney histology. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(12):2377–81.
66. Kemper MJ, Valentin L, van Husen M. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33(10):1641-9.
67. Carter SA, Mistry S, Fitzpatrick J, Banh T, Hebert D, Langlois V, et al. Prediction of Short- and Long-Term Outcomes in Childhood Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Reports.* 2020; 5(4):426–34.

68. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: From childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(3):550–7.
69. R  th EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: Long-term outcome. *J Pediatr.* 2005; 147(2):202–7.
70. Skrzypczyk P, Pa  czyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M, Wawer Z, Bienia   B, Zajaczkowska M, et al. Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: From childhood to adulthood. *Clin Nephrol.* 2014; 81(3):166–73.
71. Mishra K, Kanwal SK, Sajjan SV, Bhaskar V, Rath B. Predictors of poor outcome in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Nefrologia.* 2018; 38(4):420–4.
72. Sato M, Ishikura K, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Hamada R, et al. Prognosis and acute complications at the first onset of idiopathic nephrotic syndrome in children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36(3):475–81.
73. B  scher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, et al. Rapid response to cyclosporin a and favorable renal outcome in nongenetic versus genetic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(2):245–53.
74. Cheong H Il. Genetic tests in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract.* 2020; 39(1):7-16.
75. Stone H, Magella B, Bennett MR. The Search for Biomarkers to Aid in Diagnosis, Differentiation, and Prognosis of Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr.* 2019; 7:404.
76. Warejko JK, Tan W, Daga A, Schapiro D, Lawson JA, Shril S, et al. Whole exome sequencing of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13(1):53–62.

77. Bouchireb K, Boyer O, Gribouval O, Nevo F, Huynh-Cong E, Morinière V, et al. NPHS2 mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome: A mutation update and the associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat.* 2014; 35(2):178–86.
78. Idris SSM, Nasir A, Ismail NZAN, Rostenberghe HA Van, Ilias MI. Timing and predictive factors of developing chronic kidney disease in childhood-onset idiopathic nephrotic syndrome: an Asian experience. *Singapore Med J.* 2020; 61(9):483-6.
79. Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Nitta K, et al. Incidence of remission and relapse of proteinuria, end-stage kidney disease, mortality, and major outcomes in primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). *Clin Exp Nephrol.* 2020; 24(6):526–40.
80. Hejazian SM, Zununi Vahed S, Moghaddas Sani H, Nariman-Saleh-Fam Z, Bastami M, Hosseiniyan Khatibi SM, et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome: pharmacogenetics and epigenetic points and views. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020; 13(2):147-56.
81. 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. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(6):1279–89.
82. Maltese P, Palma L, Sfara C, De Rocco P, Latiano A, Palmieri O, et al. Glucocorticoid resistance in Crohn's disease and ulcerative colitis: An association study investigating GR and FKBP5 gene polymorphisms. *Pharmacogenomics J.* 2012; 12(5):432–8.
83. Du N, Yang F, Li L, Liu X, Sun L, Zhang S, et al. Association of single-nucleotide polymorphism in the FKBP5 gene with response to steroids in pediatric patients with primary nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 2017; 88(6):338–43.

84. Raby BA, Van Steen K, Lasky-Su J, Tantisira K, Kaplan F, Weiss ST. Importin-13 genetic variation is associated with improved airway responsiveness in childhood asthma. *Respir Res.* 2009; 10(1):67.
85. Cuzzoni E, De Iudicibus S, Franca R, Stocco G, Lucafò M, Pelin M, et al. Glucocorticoid pharmacogenetics in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Pharmacogenomics.* 2015; 16(14):1631-48.
86. Dudnyk V, Zvenigorodskaya G, Zborovska O, Vyzhga I, Moskaliuk O. EVALUATION OF GENE POLYMORPHISM OF IL-1B AND IL-10 IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME. *Georgian Med News.* 2019; (294):68–71.
87. Ikeuchi Y, Kobayashi Y, Arakawa H, Suzuki M, Tamra K, Morikawa A. Polymorphisms in interleukin-4-related genes in patients with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24(3):489–95.
88. Jafar T, Agrawal S, Mahdi AA, Sharma RK, Awasthi S, Agarwal GG. Cytokine gene polymorphism in idiopathic nephrotic syndrome children. *Indian J Clin Biochem.* 2011; 26(3):296–302.
89. Youssef DM, El-Shal AS, Hussein S, Salah K, Ahmed AERE. Tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms and haplotypes in Egyptian children with nephrotic syndrome. *Cytokine.* 2018; 102:76–82.
90. Suvanto M, Jahnukainen T, Kestilä M, Jalanko H. Single Nucleotide Polymorphisms in Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Int J Nephrol.* 2016; 2016:1417456.
91. Tong X, He J, Liu S, Peng S, Yan Z, Zhang Y, et al. Macrophage migration inhibitory factor -173G/C gene polymorphism increases the risk of renal disease: A meta-analysis. *Nephrology.* 2015; 20(2):68–76.
92. Turolo S, Edefonti A, Lepore M, Ghio L, Cuzzoni E, Decorti G, et al. SXR rs3842689: A prognostic factor for steroid sensitivity or resistance in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Pharmacogenomics.* 2016; 17(11):1227–33.

93. Han SS, Xu YQ, Lu Y, Gu XC, Wang Y. A PRISMA-compliant meta-analysis of MDR1 polymorphisms and idiopathic nephrotic syndrome: Susceptibility and steroid responsiveness. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(24):e7191.
94. Zaorska K, Zawierucha P, Świerczewska M, Ostalska-Nowicka D, Zachwieja J, Nowicki M. Prediction of steroid resistance and steroid dependence in nephrotic syndrome children. *J Transl Med*. 2021; 19(1):130.
95. Liu H, Li Z, Qiu F, Li C, Lin X, He Y, et al. Association Between NR3C1 Mutations and Glucocorticoid Resistance in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Pharmacol*. 2021; 12:634956.
96. Świerczewska M, Ostalska-Nowicka D, Kempisty B, Nowicki M, Zabel M. Molecular basis of mechanisms of steroid resistance in children with nephrotic syndrome. *Acta Biochim Pol*. 2013; 60(3):339-44.
97. Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, et al; Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8(5):756–62.
98. Wang CS, Yan J, Palmer R, Bost J, Wolf MF, Greenbaum LA. Childhood Nephrotic Syndrome Management and Outcome: A Single Center Retrospective Analysis. *Int J Nephrol*. 2017; 2017:2029583.
99. Dakshayani B, Lakshmana M, Premalatha R. Predictors of frequent relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Turk Pediatri Ars*. 2018; 53(1):24-30.
100. Korsgaard T, Andersen RF, Joshi S, Hagstrøm S, Rittig S. Childhood onset steroid-sensitive nephrotic syndrome continues into adulthood. *Pediatr Nephrol*. 2018; 34(4):641–8.
101. Pokrajac D, Kamber AH, Karasalihovic Z. Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Single -Center Experience. *Mater Sociomed*. 2018; 30(2):84-8.

102. Aydin M, Franke I, Kurylowicz L, Ganschow R, Lentze M, Born M, et al. The long-term outcome of childhood nephrotic syndrome in Germany: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*. 2019; 23(5):676-88.
103. Pasini A, Bertulli C, Casadio L, Corrado C, Edefonti A, Ghiggeri G, et al; NefroKid Study Group. Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome: Does the Initial Steroid Treatment Modify the Outcome? A Multicentre, Prospective Cohort Study. *Front Pediatr*. 2021; 9:627636.
104. Troost JP, Trachtman H, Spino C, Kaskel FJ, Friedman A, Moxey-Mims MM, et al. Proteinuria Reduction and Kidney Survival in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*. 2021; 77(2):216-25.
105. NR3C1 Gene - GeneCards | GCR Protein | GCR Antibody. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NR3C1>
106. Vandevyver S, Dejager L, Libert C. Comprehensive overview of the structure and regulation of the glucocorticoid receptor. *Endocrine Reviews*. *Endocr Rev*. 2014; 35(4):671-93.
107. Auwerx J, Baulieu E, Beato M, Becker-Andre M, Burbach PH, Camerino G, et al. A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. *Cell*. 1999; 97(2):161-3.
108. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Exploring the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action from sensitivity to resistance. *Endocr Dev*. 2013; 24:41–56.
109. Ponticelli C, Locatelli F. Glucocorticoids in the treatment of glomerular diseases: Pitfalls and pearls. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13(5):815-22.
110. Cain DW, Cidlowski JA. Specificity and sensitivity of glucocorticoid signaling in health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015; 29(4):545-56.
111. Martins CS, de Castro M. Generalized and tissue specific glucocorticoid resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2021; 530:111277.

112. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: Primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol*. 2016; 230(1):R13-25.
113. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17(4):233-47.
114. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A general introduction to glucocorticoid biology. *Front Immunol*. 2019; 10:1545.
115. Hudson WH, Youn C, Ortlund EA. The structural basis of direct glucocorticoid-mediated transrepression. *Nat Struct Mol Biol*. 2013; 20(1):53–8.
116. Schijvens AM, ter Heine R, de Wildt SN, Schreuder MF. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34(3):389–403.
117. Manenschijn L, Van Den Akker ELT, Lamberts SWJ, Van Rossum EFC. Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms: An overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1179:179-98.
118. Wilkenfeld SR, Lin C, Frigo DE. Communication between genomic and non-genomic signaling events coordinate steroid hormone actions. *Steroids*. 2018; 133:2–7.
119. Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ. Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signalling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. *Br J Pharmacol*. 2000; 130(2):289–98.
120. Gross KL, Lu NZ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2009; 300(1-2):7-16.
121. Koper JW, Van Rossum EFC, Van Den Akker ELT. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes and their expression in health and disease. *Steroids*. 2014; 92:62-73.

122. Teeninga N, Kist-Van Holthe JE, Van Den Akker ELT, Kersten MC, Boersma E, Krabbe HG, et al. Genetic and in vivo determinants of glucocorticoid sensitivity in relation to clinical outcome of childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2014; 85(6):1444–53.
123. Liu J, Wan Z, Song Q, Li Z, He Y, Tang Y, et al. NR3C1 gene polymorphisms are associated with steroid resistance in patients with primary nephrotic syndrome. *Pharmacogenomics.* 2018; 19(1):45–60.
124. Zalewski G, Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Chyczewski L. Response to prednisone in relation to NR3C1 intron B polymorphisms in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(7):1073–8.
125. Kobayashi Y, Arakawa H, Suzuki M, Takizawa T, Tokuyama K, Morikawa A. Polymorphisms of interleukin-4--related genes in Japanese children with minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(2):271–6.
126. Tripathi G, Jafar T, Mandal K, Mahdi AA, Awasthi S, Sharma RK, et al. Does cytokine gene polymorphism affect steroid responses in idiopathic nephrotic syndrome? *Indian J Med Sci.* 2008; 62(10):383–91.
127. Müller-Berghaus J, Kemper MJ, Hoppe B, Querfeld U, Müller-Wiefel DE, Morahan G, et al. The clinical course of steroid-sensitive childhood nephrotic syndrome is associated with a functional IL12B promoter polymorphism. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(12):3841–4.
128. Berdeli A, Mir S, Ozkayin N, Serdaroglu E, Tabel Y, Cura A. Association of macrophage migration inhibitory factor -173C allele polymorphism with steroid resistance in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20(11):1566–71.
129. Vivarelli M, D'Urbano LE, Stringini G, Ghiggeri GM, Caridi G, Donn R, et al. Association of the macrophage migration inhibitory factor -173*C allele with childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(5):743–8.

130. Ramayani OR, Sekarwana N, Trihono PP, Sadewa AH, Lelo A. A genetic study of steroid-resistant nephrotic syndrome: relationship between polymorphism -173 G to C in the MIF gene and serum level MIF in children. *J Dev Orig Health Dis.* 2016; 7(1):102–7.
131. Wasilewska A, Zalewski G, Chyczewski L, Zoch-Zwierz W. MDR-1 gene polymorphisms and clinical course of steroid-responsive nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22(1):44–51.
132. Chiou YH, Wang LY, Wang TH, Huang SP. Genetic polymorphisms influence the steroid treatment of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(9):1511–7.
133. Youssef DM, Attia TA, El-Shal AS, Abdelomety FA. Multi-drug resistance-1 gene polymorphisms in nephrotic syndrome: impact on susceptibility and response to steroids. *Gene.* 2013; 530(2):201–7.
134. Jafar T, Prasad N, Agarwal V, Mahdi A, Gupta A, Sharma RK, et al. MDR-1 gene polymorphisms in steroid-responsive versus steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(12):3968–74.
135. Safan MA, Elhelbawy NG, Midan DA, Khader HF. ABCB1 polymorphisms and steroid treatment in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Biomed Sci.* 2017; 74(1):36–41.
136. rs10052957 RefSNP Report - dbSNP - NCBI.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs10052957>
137. rs6196 RefSNP Report - dbSNP - NCBI.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs6196>
138. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr.* 1981; 98(4):561-4.

139. Lande MB, Batisky DL. New American Academy of Pediatrics Hypertension Guideline. *Hypertension*. 2019; 73(1):31-2.
140. Chang JW, Tsai HL, Yang LY, Chen TJ. Epidemiology and predictors of end-stage renal disease in Taiwanese children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Epidemiol*. 2012; 22(6):517-22.
141. Kara A, Gurgoze MK, Kara M, Aydin M. Evaluation of Genetic Polymorphisms for Determining Steroid Response in Nephrotic Children. *Ann Clin Lab Sci*. 2018; 48(4):478–83.
142. Abdel-Hafez MA, Abou-El-Hana NM, Erfan AA, El-Gamasy M, Abdel-Nabi H. Predictive risk factors of steroid dependent nephrotic syndrome in children. *J Nephrothol*. 2017; 6(3):180-6.
143. Calderon-Margalit R, Golan E, Twig G, Leiba A, Tzur D, Afek A, et al. History of Childhood Kidney Disease and Risk of Adult End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med*. 2018; 378(5):428–38.
144. Nicolaides NC, Galata Z, Kino T, Chrousos GP, Charmandari E. The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids*. 2010; 75(1):1–12.
145. van Rossum EF, Roks PH, de Jong FH, Brinkmann AO, Pols HA, Koper JW, et al. Characterization of a promoter polymorphism in the glucocorticoid receptor gene and its relationship to three other polymorphisms. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61(5):573–81.
146. Villela TR, Barra CB, Belisário AR, Luizon MR, Simões E Silva AC, Silva IN. Glucocorticoid receptor Gene (NR3C1) Polymorphisms and Haplotypes in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol*. 2021; 536:111399.
147. Castro-Vale I, Durães C, van Rossum EFC, Staufienbiel SM, Severo M, Lemos MC, et al. The Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1) 9β SNP Is Associated with Posttraumatic Stress Disorder. *Healthc (Basel, Switzerland)*. 2021; 9(2):173.

148. Kok L, Hillegers MH, Veldhuijzen DS, Boks MP, Dieleman JM, van Dijk D, et al. Genetic variation in the glucocorticoid receptor and psychopathology after dexamethasone administration in cardiac surgery patients. *J Psychiatr Res.* 2018; 103:167–72.
149. Yang Y, Du H, Li Y, Guan W, Tang F, Ga Q, et al. NR3C1 gene polymorphisms are associated with high-altitude pulmonary edema in Han Chinese. *J Physiol Anthropol.* 2019; 38(1):4.
150. Schote AB, Jäger K, Kroll SL, Vonmoos M, Hulka LM, Preller KH, et al. Glucocorticoid receptor gene variants and lower expression of NR3C1 are associated with cocaine use. *Addict Biol.* 2019; 24(4):730–42.
151. Szczepankiewicz A, Breborowicz A, Sobkowiak P, Popiel A. No association of glucocorticoid receptor polymorphisms with asthma and response to glucocorticoids. *Adv Med Sci.* 2008; 53(2):245–50.
152. Panek M, Pietras T, Fabijan A, Miłanowski M, Wieteska L, Górski P, et al. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Exp Ther Med.* 2013; 5(2):572–80.
153. Yan YX, Dong J, Zhang J, Liu F, Wang W, Zhang L, et al. Polymorphisms in NR3C1 gene associated with risk of metabolic syndrome in a Chinese population. *Endocrine.* 2014; 47(3):740–8.
154. Du H, Zhao J, Su Z, Liu Y, Yang Y. Sequencing the exons of human glucocorticoid receptor (NR3C1) gene in Han Chinese with high-altitude pulmonary edema. *J Physiol Anthropol.* 2018; 37(1):7.
155. Krupoves A, Mack D, Deslandres C, Seidman E, Amre DK. Variation in the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) may be associated with corticosteroid dependency and resistance in children with Crohn's disease. *Pharmacogenet Genomics.* 2011; 21(8):454–60.
156. Moons T, Claes S, Martens GJ, Peuskens J, Van Loo KM, Van Schijndel JE, et al. Clock genes and body composition in patients with schizophrenia under treatment with antipsychotic drugs. *Schizophr Res.* 2011; 125(2–3):187–93.

157. Kassi E, Semaniakou A, Sertedaki A, Evangelopoulos ME, Kazazoglou T, Kominakis A, et al. Sequencing analysis of the human glucocorticoid receptor (NR3C1) gene in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2016; 363:165–9.
158. Yuan F, Yuan R, Ren D, Bi Y, Niu W, Guo Z, et al. A novel NR3C2 polymorphism and the increased thyroid-stimulating hormone concentration are associated with venlafaxine treatment outcome in Chinese Han MDD patients. *Psychiatry Res.* 2020; 284:112690.
159. Li J, Tang L, Wang Y, Li F, Bao M, Xiang J, et al. Genetic Associations and Interactions Between the NR3C1 (GR) and NR3C2 (MR) Genes and Aggressive Behavior in a Central South Chinese Han Population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2017; 21(8):497–505.
160. Huusko JM, Karjalainen MK, Mahlman M, Haataja R, Kari MA, Andersson S, et al; Gen-BPD Study Group. A study of genes encoding cytokines (IL6, IL10, TNF), cytokine receptors (IL6R, IL6ST), and glucocorticoid receptor (NR3C1) and susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Med Genet.* 2014; 15:120.
161. Supriyanto I, Sasada T, Fukutake M, Asano M, Ueno Y, Nagasaki Y, et al. Association of FKBP5 gene haplotypes with completed suicide in the Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35(1):252–6.

10. EKLER

Ek 1. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ASGARI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın Adı:

Nefrotik sendromlu çocuklarda NR3C1 gen varyantlarının böbrek sağkalımı ile ilişkisinin değerlendirilmesi

b. Araştırmanın İçeriği:

Nefrotik sendrom; glomerül kapiller duvarının seçici geçirgen özelliğindeki değişiklikler sonucu oluşan, nefrotik düzeyde proteinüri ($>3,5\text{gr}/24\text{saat}$, $>40\text{mg}/\text{m}^2/\text{saat}$, idrar protein/kreatinin >2), ödem ve hiperlipidemi (kolesterol $>200\text{mg}/\text{dL}$) ile giden glomerüler hastalıkların klinik yansımasıdır. Nefrotik sendromun; Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da insidansı 100.000 çocukta 2-7, prevalansı 100.000 çocukta 16'dır. Çocuklarda erişkinlere oranla 15 kat sık görülmekte olup erkek / kız oranı 2'dir. Nefrotik sendromlu çoğu çocuk primer ya da idiyopatik nefrotik sendrom tipindedir. Steroid tedavisine verilen yanıtı göre steroid duyarlı, steroid bağımlı, steroid dirençli ve sık relaps ile giden formlar görülür.

Nefrotik sendromlu çocuklarda prognozu belirleyen önemli etkenlerden biri genetik faktörlerdir. Özellikle glukokortikoid reseptör/glukokortikoid kompleksinin önemi bilinmektedir. Hücre içi glukokortikoid reseptörünü, NR3C1 geni (nükleer reseptör süperailisi 3, grup C, üye 1) kodlamaktadır. 5. kromozomda yer alan; inflamatuvar cevap, hücresel proliferasyon, hedef dokuda değişiklikten sorumlu olan glukokortikoid reseptör geninin (NR3C1) polimorfizmleri; glukokortikoid reseptör/glukokortikoid kompleksinin oluşumunu etkiledikleri için glukokortikoid reseptör fonksiyonunda çeşitliliğe yol açar. Bu varyant çeşitliliğinin klinik olarak böbrek sağkalımını etkilediği düşünülmektedir.

Araştırma sonunda taşıdıkları NR3C1 varyantlarına göre sınıflanan hastaların retrospektif olarak klinik ve laboratuvar sonuçları değerlendirilecektir. Elde edilen verilerin nefrotik sendromlu hastalarda renal prognoz tahmin edilmesine katkı sağlamak için kullanılabileceği düşünülmüştür.

Çocuklarda klinik olarak yaygın kullanılan tahmini GFR hesaplama yöntemi serum kreatinin ve boya göre hesaplanan Schwartz formülüdür. Planlanan araştırmada böbrek sağ kalımının değerlendirilmesinde serum kreatinin düzeyini kullanılarak hesaplanan GFR kullanılacaktır.

Bu araştırmada kliniğimizde nefrotik sendrom tanısı ile izlenmekte olan çocuklarda; NR3C1 varyantlarının dağılımının değerlendirilmesi, Schwartz formülüne göre hesaplanmış GFR ve KBY evrelerine göre böbrek sağkalımı ile ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

c. Araştırmanın Amacı:

Nefrotik sendromlu çocuklarda; NR3C1 genine ait rs10052957 ile rs6196 varyantlarının dağılımının değerlendirilmesi ve Schwartz formülüne göre hesaplanmış GFR ve KBY evrelerine göre böbrek sağkalımı ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

d. Araştırmanın Nedeni:

() Bilimsel araştırma

(X) Tez çalışması

e. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 24 ay

f. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı:

170

g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler:

Araştırmanın yürütüleceği ana merkez Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'dır. Çocuk Nefroloji Ünitesinde, çalışmaya kabul edilen olguların klinik ve demografik özellikleri değerlendirilecektir. Olguların hedef gen bölgelerindeki DNA varyantlarının incelenmesi ve tanımlanması Tıbbi Genetik AD öğretim üyelerince SBAUM altyapısı kullanılarak gerçekleştirilecektir.

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Periferik damardan kanın alınmasına bağlı kısa süreli ağrı ve iğnenin battığı bölgede geçici kızarıklık ve morluk gelişmesi dışında beklenen ciddi bir risk yoktur.

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Literatürde NR3C1 varyantlarının nefrotik sendromlu çocuklarda klinik önemi ile ilgili araştırmalar kısıtlıdır. Elde edilecek veriler nefrotik sendromlu çocuklarda halen tam aydınlatılamamış bir konu olan SDBY gelişimi/renal prognoz patogenezinin katkı sağlayabilir.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Asistan Dr. Nur Çöllü Telefon: 0.242.2474956

Adı- Soyadı: Doç.Dr. Elif ÇOMAK Telefon: 0.242.2496520

5. Zararların Karşılanması:

Çalışmada ağır bir komplikasyon gelişmesi beklenmemekle birlikte, kan alım yerinde uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek kızarıklık, morarma, ağrı gibi komplikasyonların Doç.Dr. Elif ÇOMAK tarafından yerinde ve zamanında tıbbi müdahale yapılarak giderileceği bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- c. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

8. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

9. Gizlilik:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

10. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı : Prof. Dr. Elif ÇOMAK

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

Ek 2. Nefrotik Sendrom Değerlendirme Formu

NEFROTİK SENDROM DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI : TELEFON :
DOĞUM TARİHİ : ADRES :
DOSYA NO : PROTOKOL NO :

1. Cinsiyet: 1. erkek 2. kız

2. Yaş: yıl: ay:

3. İlk başvuru öykü ve klinik bulgular:

- | | | |
|----------------------|----------------|----------------|
| 1. Proteinüri | a) var | b) yok |
| 1a. Proteinüri varsa | a) nefritik | b) nefrotik |
| 2. Ödem | a) var | b) yok |
| 3. Hiperlipidemi | a) var | b) yok |
| 4. Tromboz | a) var | b) yok |
| 5. Hematüri | a) var | b) yok |
| 5a. Hematüri varsa | a) makroskopik | b) mikroskopik |
| 6. Hipertansiyon | a) var | b) yok |
| 7. Böbrek yetmezliği | a) var | b) yok |

4. Doğum öyküsü: 1. Prematür 2. Miad 3. Postmatür

5. Anne-baba akrabalık: 1.var 2.yok

6. Anne baba kardeş öyküsü:

- | | | |
|----------------------------|--------|--------|
| 1. Nefrotik sendrom | a) var | b) yok |
| 2. Kronik böbrek hastalığı | a) var | b) yok |
| 3. Diabetes mellitus | a) var | b) yok |
| 4. Hipertansiyon | a) var | b) yok |
| 5. Diyaliz ihtiyacı | a) var | b) yok |

7. Antropometrik veriler (son kontrol):

1. Boy:.....(.....persentil)
2. Kilo:.....(.....persentil)
3. VKİ:.....(.....persentil)

8. Tanı mevsimi: 1. İlkbahar 2. Yaz 3. Sonbahar 4. Kış

9. Tanı yeri:.....

10. Tanı tarihi: (ay/yıl).....

11. İzlem süresi:.....

12. Son kontrol tarihi (ay/yıl):.....

13. Tanı yaşı:.....(yazıyla)

1. ≥ 1 yaş - < 6 yaş 2. ≥ 6 yaş - < 12 yaş 3. ≥ 12 yaş

14. Eşlik eden hastalık var mı?

1. var.....(yazınız) 2.yok

15. Klinik tip:

1. Steroid duyarlı (tam remisyon gösteren) 2. Steroid dirençli
3. Sık relaps gösteren 4. Steroid bağımlı

16. Biyopsi yapıldı mı? a) evet b) hayır

16a. Biyopsi yapıldı ise histopatolojik tip:

1. Minimal değişiklik hastalığı 2. FSGS 3. Mesengial proliferatif GN
4. Diffüz mezengial skleroz 5. Diğer (.....)

16b. Biyopsi tarihi (ay/yıl) / yeri :.....

17. Almış olduğu tüm tıbbi tedavi/ler:

1. Steroidler 2.MMF 3. Siklofosfamid 4. Rituksimab
5. Steroid pulse 6. Siklosporin 7. Tacrolimus 8. Diğer.....

18. Destek tedavi aldı mı? a) evet b) hayır

18a. Aldı ise hangi destek tedavi/ler:

1. Koenzim Q 2. ACEİ/ARB 3. D vitamini 4. Diüretik
5. Antikoagülan 6. KBH diyeti 7. Antihipertansif tedavi 8. Diğer.....

19. Son kontrolde almakta olduğu tıbbi tedavi/ler:

1. Steroidler 2.MMF 3. Siklofosfamid 4. Rituksimab
5.Steroid pulse 7. Siklosporin 8. Tacrolimus 9. Diğer.....

20. Komplikasyon gelişti mi? a) evet b) hayır

20a. Gelişti ise neler?

1.Enfeksiyon 2.Kırık 3.Tromboz 4.Akut böbrek hasarı
5.Dislipidemi 6.Kronik böbrek hastalığı 7.Hipovolemi 8.Büyüme gelişme
geriliği
9.Diğer.....

21. Uzun dönem sonuç:

1. Remisyonunda

1a. İlaç altında (relaps sayısı.....)

1b. İlaçsız takipte (relaps sayısı.....)

2. KBH gelişti

2a. KBH gelişti ise tanıdan sonra kaç yıl içinde;.....(süreyi belirtiniz)

a) < 1 yıl b) ≥ 1 - < 3 yıl c) ≥ 3 - < 5 yıl d) ≥ 5 yıl

3. Diyaliz ihtiyacı var

3a. Diyaliz ihtiyacı oldu ise tanıdan sonra kaç yıl içinde;(süreyi belirtiniz)

a) <1yıl b) ≥1 - <3yıl c) ≥3 - <5yıl d) ≥5yıl

4. Böbrek nakli oldu

4a. Böbrek nakli oldu ise tanıdan sonra kaç yıl içinde;(süreyi belirtiniz)

a) <1yıl b) ≥1 - <3yıl c) ≥3 - <5yıl d) ≥5yıl

22. Genetik çalışma:

1. Yapılmamış

2. Yapılmış (bulunan mutasyon:.....)

23. Çalışılan NR3C1 tek nükleotid polimorfizmleri:

rs10052957 (C>T)	
rs6196 (T>C)	

24. Laboratuvar sonuçları:

PARAMETRE	Başvuru laboratuvarı						Son kontroldeki laboratuvar					
	Sayısal değer						Sayısal değer					
BUN (mg/dl)												
Kretinin (mg/dl)												
Sistatin C (mg/l)												
Albumin (gr/dl)		<1.5	≥1.5 - <2.5	≥2.5 - <3.5	≥3.5			<1.5	≥1.5 - <2.5	≥2.5 - <3.5	≥3.5	
Total kolesterol (mg/dl)		<200	≥200					<200	≥200			
Trigliserit (mg/dl)		<150	≥150					<150	≥150			
Tam idrar tahlilinde proteinüri		0	+1	+2	+3	≥+4		0	+1	+2	+3	≥+4
Spot idrar protein/kreatin in		≤0,2	0,2 - 2	≥2				≤0,2	0,2 - 2	≥2		
24 saatlik idrarda protein (mg/m ² /sa)		≤4	4 - 40	≥40				≤4	4 - 40	≥40		
GFR (ml/dk/1,73m ²)		≥90	<90 - ≥60	<60 - ≥30	<30 - ≥15	<15		≥90	<90 - ≥60	<60 - ≥30	<30 - ≥15	<15
Kronik böbrek hastalığı evresi		1	2	3	4	5		1	2	3	4	5