

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

**STEROİD DUYARLI VE STEROİD DİRENÇLİ NEFROTİK
SENDROMLU HASTALARDA NR3C1 GLUKOKORTİKOİD
RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mesut GÜNDOĞDU
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK

EYLÜL-2009

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

**STEROİD DUYARLI VE STEROİD DİRENÇLİ NEFROTİK
SENDROMLU HASTALARDA NR3C1 GLUKOKORTİKOID
RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mesut GÜNDOĞDU

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
TF.09.08 proje numarası ile desteklenmiştir

TEZ ONAY SAYFASI

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

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

STEROİD DUYARLI VE STEROİD DİRENÇLİ NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA NR3C1 GLUKOKORTİKOİD RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜ

Dr. Mesut Gündoğdu

30/09/2009

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Ayşe BALAT
Tıp Fakültesi Dekanı

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

Prof. Dr. Ayşe BALAT
Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

- 1.Prof.Dr. AYŞE BALAT
- 2.Doç.Dr. MİTHAT BÜYÜKÇELİK
3. Doç.Dr. SACİDE PEHLİVAN
- 4.Doç.Dr. OSMAN BAŞPINAR
- 5.Doç.Dr. ÖZLEM KESKİN

ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Rektörü saygıdeğer hocam Prof. Dr. M. Yavuz COŞKUN'a,

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

Birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sevgili hocam Prof. Dr. Ayşe BALAT'a,

Tez çalışmamda bilgi ve kişisel desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Sacide PEHLİVAN'a, Yrd. Doç. Dr. Neriman AYDIN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sürekli olarak tecrübelerinden faydalandığım ve yetişmemde büyük emeği geçen tüm hocalarıma,

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Dr. Ayşe AYGÜN'e, Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ'a ve MS Tuğçe SEVER'e

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

Yetişmemde ve bu günlere gelmemde büyük emeği geçen aileme, tanıdığım günden beri sevgi, hoşgörü ve desteğini esirgemeyen, varlığıyla bana güç veren sevgili eşim Dr. Nevhiz GÜNDOĞDU'ya ve dünya tatlısı biricik oğlum Orkun GÜNDOĞDU'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Mesut Gündoğdu

Gaziantep-2009

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Nefrotik sendrom	3
2.1.1 Nefrotik sendromun sınıflandırması	3
2.1.1.1 Klinik sınıflandırma	3
2.1.1.2 Histopatolojik sınıflandırma	4
2.1.1.2.1. Minimal Lezyon Hastalığı	5
2.1.1.2.2. Fokal Segmental Glomeruloskleroz.....	6
2.1.1.2.3. Mezengial Proliferatif Glomerulonefrit	6
2.1.1.2.4. Membranoproliferatif Glomerulonefrit.....	6
2.1.1.2.5. Membranöz Glomerulonefrit	6
2.1.1.2.6. Kronik Glomerulonefrit	7
2.1.1.3 Tedaviye cevaba göre sınıflandırma	7
2.1.2 Nefrotik sendromun patofizyolojisi	8
2.1.3 Nefrotik sendromun klinik bulguları	11
2.1.4 Nefrotik sendromun laboratuvar bulguları.....	12
2.1.5 Nefrotik sendromda biyopsi.....	13
2.1.6 Nefrotik sendromun tedavisi.....	14
2.1.6.1 Destek tedavisi	14
2.1.6.2 Spesifik tedavi.....	14
2.1.7 Nefrotik sendromun komplikasyonları	21
2.1.8 Nefrotik sendromun prognozu	24
2.1.9 Nefrotik sendromda aşılama	24
2.2 Steroid yapısı ve özellikleri	25
2.3 Glukokortikoid reseptör yapısı ve özellikleri	27
2.4 Steroid ve glukokortikoid reseptör ilişkisi.....	28
2.5 Glukokortikoid reseptör mutasyonu	29

2.6	Glukokortikoid reseptörü nefrotik sendrom ilişkisi	30
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
3.1	Kan örneklerinin alınması ve saklanması	33
3.2	Örneklerin incelenmesi	33
3.2.1	DNA izolasyonunun aşamaları	33
3.2.2	Kandan DNA izolasyonu işleminde kullanılan araç ve kimyasallar	34
3.2.3	Enzim kesimi ve değerlendirilmesi.....	35
3.3	Yöntemler	36
3.3.1	Hasta grubu	36
3.3.2	Polimeraz zincir reaksiyonu.....	36
3.3.3	Amplifikasyon analizi	37
3.3.4	Enzim kesimi	38
3.4	İstatistiksel değerlendirme	39
4.	BULGULAR.....	40
4.1	Başlangıç değerleri.....	40
4.2	Çalışma sonu değerleri.....	42
5.	TARTIŞMA	54
6.	SONUÇLAR.....	65
7.	KAYNAKLAR	71

ÖZET

STEROİD DUYARLI VE STEROİD DİRENÇLİ NEFROTİK SENDROMLU HASTALARDA NR3C1 GLUKOKORTİKÖİD RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMLERİNİN ROLÜ

Dr. Mesut GÜNDOĞDU

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK

Eylül 2009, 70 Sayfa

Bu çalışmanın amacı; steroid duyarlı ve steroid dirençli NS'lu hastalarda NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmini araştırmak, bu gen polimorfizmi ile steroid duyarlı ve steroid dirençli NS'lu hastalar arasında bir ilişkinin olup olmadığını göstermektir. Yine nefrotik sendromda relaps sıklığı, obezite ve hipertansiyon üzerine etkileri belirlemek amaçlanmaktadır.

Tüm hastaların yaş, cins, ağırlık, boy, arteryel kan basıncı, relaps sıklıkları, vücut kitle indeksleri, takip ve tedavi süreleri ile glomerüler filtrasyon hızları kaydedildi. Kan basıncı değerleri üç farklı ölçümün ortalaması alınarak değerlendirildi. Hastaların hastalık başlangıcından itibaren steroid kullanma süreleri saptanarak, kümülatif steroid dozları (mg/kg) hesaplandı.

Nefrotik sendromlu 84 hastanın NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmi genotip grupları açısından karşılaştırıldığında steroid duyarlı gruptaki 49 hastanın 32'sinde (%65.3) CC, 15'sinde (%30.6) GC ve 2'sinde (%4.1) GG aleli, steroid dirençli gruptaki 35 hastanın 19'sinde (%54.3) CC, 16'sında (%45.7) GC aleli bulunurken, bu grupta GG aleline rastlanmadı. Kontrol grubunda ise 39'unda (%59.1) CC, 21'sinde (%31.8) GC ve 6'sında (%9.1) GG aleli bulundu.

Steroid dirençli, steroide duyarlı ve kontrol gruplarında NR3C1 geni Bcl1 polimorfizminin alel dağılımlarının birbirine benzer olduğu ve takip parametrelerine (VKİ, sistolik ve diastolik tansiyon, kümülatif steroid dozu, relaps sayısı) bir etkisinin olmadığı bulundu. Bu bulgulara dayanılarak NS'da görülen steroide cevaptaki değişkenlikler üzerine NR3C1 gen Bcl1 polimorfizminin rolü olmadığı sonucu çıkarılabilir. Ancak özellikle genetik çalışmalar söz konusu olduğunda daha geniş gruplarda ve tüm polimorfizmleri değerlendirecek çalışmaların daha sağlıklı bilgiler verebileceği bilinen bir gerçektir.

Anahtar Kelimeler: NR3C1, Steroid Dirençli Nefrotik Sendrom, Gen polimorfizmi

ABSTRACT

THE ROLE OF NR3C1 GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS AT STEROID RESISTANT AND STEROID SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME

Dr. Mesut GÜNDOĞDU

Residency Thesis, Department of Pediatrics

Supervisor: Assos. Prof. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK

September 2009, 70 Pages

The aim of this study is to investigate; NR3C1 gene Bcl1 polymorphism on steroid resistant and steroid sensitive patients and relationship between this gene polymorphism with steroid resistant and steroid sensitive NS patients. Also to determine the effects of relaps frequency, obesity and hypertension in nephrotic syndrome.

The age, sex, weight, length, arterial blood pressure, relaps frequency, body mass index, trailing and cure period and glomerular filtration speed of all patients were recorded. Blood pressure values were evaluated by taking three different measurement's average. The patients's steroid usage time beginning from their illness was determined and their cumulative steroid dosages (mg/kg) were calculated.

When nephrotic syndromic 84 patients are compared according to NR3C1 gene Bcl1 polymorphism genotype groups; In steroid sensitive group, 32 (65.3%) patients of 49 had CC, 15 (30.6%) had GC and 2 (4.1%) had GG allele. In steroid resistant group, 19 (54.3%) patients of 35 had CC allele, 16 (45.7%) had GC alel but GG allele didn't seen. In control group, 39 (59.1%) patients had CC, 21 (31.8%) had GC and 6 (9.1%) had GG allele.

It was detected that NR3C1 gene Bcl1 polymorphism allele distributions of steroid resistant, steroid sensitive and control groups were similar to each other. They didn't have any effect on trailing parameters (VKİ, systolic and diastolic tension, cumulative steroid dosage, relapse number). According to these findings it can be said that, there wasn't a role of NR3C1 gene Bcl1 polymorphism to the variabilities of steroid answer seen on NS. However it is known that, studies especially the genetic ones, on wider groups and of all polymorphisms will give more healthy results.

Key words: NR3C1, Steroid Resistant Nephrotic Syndrome, Gene polymorphism

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropin hormon
ANP	: Atrial natriüretik peptid
APSGN	: Akut poststreptokoksik glomerulonefrit
BUN	: Kan üre azotu
CRF	: Kortikotropin salıverici faktör
GC	: Glukokortikoid
GFR	: Glomeruler filtrasyon hızı
GR	: Glukokortikoid reseptörü
hGR	: İnsan glukokortikoid reseptörü
hGR- α	: İnsan glukokortikoid reseptörü alfa
hGR- β	: İnsan glukokortikoid reseptörü beta
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LPL	: Lipoprotein lipaz
MGN	: Membranöz glomerulonefrit
MPGN	: Membranoproliferatif glomerulonefrit
MezPGN	: Mezangial proliferatif glomerulonefrit
MLH	: Minimal lezyon hastalığı
NR3C1	: Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1
NS	: Nefrotik sendrom
FGGS	: Fokal global glomeruloskleroz
FSGS	: Fokal segmental glomeruloskleroz
SLE	: Sistemik lupus eritematozis
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
VKI	: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Nefrotik sendromun klinik sınıflandırması	4
Tablo 2. Glomeruler lezyonların sınıflandırması.....	5
Tablo 3. Normal ve nefrotik proteinüri tanımı	9
Tablo 4. Hastaların klinik ve demografik özellikleri	42
Tablo 5. Hastaların takip parametreleri	44
Tablo 6. Başlangıç vücut kitle indeksi dağılımı	45
Tablo 7. Son vücut kitle indeksi dağılımı	46
Tablo 8. Gruplar arası NR3C1 genotip dağılımları	47
Tablo 9. Steroid duyarlı gruptaki takip parametrelerinin genotip ilişkisi.....	48
Tablo 10. Steroid dirençli gruptaki takip parametrelerinin genotip ilişkisi.....	48
Tablo 11. Gruplardaki kümülatif steroid dozu.....	49
Tablo 12. Steroid duyarlı ve steroid dirençli gruptaki hastaların relaps sayısı.....	49
Tablo 13. Gruplara göre hastaların relaps dağılımı	50
Tablo 14. Gruplara göre hastaların immunsupresif kullanımı.....	50
Tablo 15. İmmunsupresif kullanan hastaların gruplara göre dağılımı.....	50
Tablo 16. Gruplara göre hastaların kompleman düzeyi.....	51
Tablo 17. Gruplara göre hastaların makroskobik ve mikroskobik hematüri dağılımı	51
Tablo 18. Gruplara göre biyopsilerin dağılımı	52
Tablo 19. Biyopsi sonuçlarına göre hastaların dağılımı	52
Tablo 20. Gruplara göre biyopsi sonuçlarının dağılımı	53
Tablo 21. NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmi bölgesel dağılımı	57
Tablo 22. Nefrotik sendromlu hastalardaki relaps oranları	60

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Glomerül kapillerin elektronmikroskopik görünümü.....	8
Şekil 2. Steroidlerin hücre içi reseptöre bağlanması.....	26
Şekil 3. Glukokortikoidlerin hedef hücrede etki mekanizması.....	29
Şekil 4. DNA izolasyonunun aşamaları.....	34
Şekil 5. PCR aleti (Gene Amp PCR System 9700)	36
Şekil 6. Agaroz jel elektroforezinin hazırlanışı	38
Şekil 7. Bcl1 bölgesinin PCR-RFLP Analizi.....	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nefrotik sendrom (NS) birçok nedenle oluşan proteinüri, hipoalbüminemi, ödem ve hiperkolesterolemi ile karakterize çocukluk çağının en sık görülen kronik böbrek hastalıklarından biridir. Sistemik bir hastalığa eşlik etmiyorsa primer (idiyopatik), ediyorsa sekonder nefrotik sendrom olarak adlandırılır. Çocuklardaki nefrotik sendromun büyük bir kısmını primer idiyopatik NS oluştururken, erişkinlerde sekonder nedenler ön plandadır. İdiyopatik nefrotik sendromda hastalığın ortaya çıkması veya tekrarların oluşması genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu veya bir allerjenle karşılaşmayı takiben olmaktadır (1-3). Hastaların %30 kadarında allerji ile ilişki saptanmış olup bu allerjenler arasında aşırı inek sütü tüketimi, canlı aşılar ile aşılama, arı sokması, polen-toz alerjileri yer almaktadır (1,4). İdiyopatik nefrotik sendromlu hastalar, klinisyenler için daha yararlı olan ve steroide verdikleri yanıtı göre yapılan sınıflandırma ile steroide duyarlı ve steroide dirençli NS olarak iki grupta tartışılmakta ve izlenmektedir (1). Bu sınıflama dışında da böbrek biyopsisinde görülen bulgulara göre: minimal lezyon hastalığı (MLH), fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), membranöz glomerulonefrit (MGN), membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) ve mezengial proliferatif glomerulonefrit (MezPGN) gibi histopatolojik sınıflandırma yapılarak da incelenebilmektedir (1).

Steroide duyarlı NS grubu çoğunlukla minimal lezyon hastalığını kapsamaktadır. MLH olarak isimlendirilmesi, ışık mikroskopisinde normal bulguların veya minimal derecede değişikliklerin saptanması, immünfloresan çalışma ile immünglobulin veya kompleman depolanması olmamasına dayanmaktadır. Elektron mikroskopik incelemede epitelyal hücrelerin ayaksı çıkıntılarında yapışıklık vardır. MLH dışındaki NS yapan diğer glomeruler patolojilerde de daha az oranda olmakla birlikte steroide yanıt alınabilmektedir. Çocukluk çağındaki NS'ların önceki raporlarda %80-85 kadarını MLH oluştururken, yeni bilgiler FSGS oranının giderek arttığını göstermektedir (4).

Steroide dirençli NS heterojen bir hasta grubunu içermektedir. Bu gruptaki MPGN, MGN, MezPGN veya FSGS oranları daha yüksek olmakla birlikte; minimal lezyon bulguları olan bazı hastalarda da steroide direnç görülebilmektedir. Minimal

lezyon hastalığının tersine diğer histopatolojik bulguları gösteren hastalar (%10-15 oranında) başlangıçta steroidde iyi yanıt verebilmektedir (4).

Steroidler etkilerini glukokortikoid reseptörlerini aktive ederek gösterirler. Glukokortikoid resistansı görülen birçok olguda steroid reseptörünü kodlayan NR3C1 (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1) geninde mutasyon ya da polimorfizm bulunmuştur (5,6). Gendeki nokta mutasyonlar ve delesyonlar steroidlerin intraselüler konsantrasyon veya hedef dokudaki biyolojik aktivitesini azaltır (7-10). Glukokortikoid reseptör geninde fonksiyonu azaltan polimorfik değişiklikler toplumdaki steroid duyarlılığındaki değişkenliklerin muhtemel sebebi gibi gözükmemektedir. Bazı polimorfizmler herhangi bir fonksiyon kaybına yol açmazken bazıları ekzojen steroid tedavisinin yanıtını azaltmaktadır (11).

Bu çalışmanın amacı; steroid duyarlı ve steroid dirençli NS'lu hastalarda NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmini araştırmak, bu gen polimorfizmi ile steroid duyarlı ve steroid dirençli NS'lu hastalar arasında bir ilişkinin olup olmadığını göstermektir. Bizim hipotezimiz steroid dirençli nefrotik sendromda NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmine rastlanacağıdır. Yine nefrotik sendromda steroidde bağımlılık, relaps sıklığı, obezite, hipertansiyon ve glomeruler filtrasyon hızı üzerine etkileri belirlemek amaçlanmaktadır. Elde edilen sonuçlar hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılacak ve de klinik diğer parametrelerle bir ilişkinin olup olmadığı istatistiksel metodlarla analiz edilecektir. Türkiye'de NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmi ile NS tanısı almış hastalar arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yoktur. Uluslararası alanda ise konu hakkında çok sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışılan polimorfizmlerin bir fonksiyonu olup olmadığının belirlenmesi hastalığın tanı, tedavi ve patogeneziyle ilgili araştırma ve uygulamalara yeni açılımlar sağlayabilecektir. Çalışmanın temel hedeflerinden bir başkası da; ulaşılacak veriler etik ilkeler göz önüne alınarak, çocukların yaşam kalitelerini etkileyen bu hastalıkların gen yapısı ile ilişkilendirilmesi durumunda daha ileriki aşamalarda yeni tedavi hedeflerinin belirlenebileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nefrotik Sendrom

NS glomerüler geçirgenliğin artması sonucu masif proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir klinik tablodur (12-14). NS'un yıllık insidansı 16 yaşın altındaki çocuklarda 100.000'de 2.0, erkek kız oranı çocukluk döneminde 2/1, yetişkin ve adölesan dönemde ise eşittir (13). Çocukluk çağı NS'ların 2/3'ü 5 yaşından önce başlayıp, %80-85'ini MLH oluşturur (13,14). Sıklıkla 2-6 yaşları arasında (ortalama 3 yaş) başlar. Hasta çocukların %2-8 kadarında aile bireylerinde, en sık da kardeşlerde NS öyküsü vardır (1,15). Nefrotik sendromun; HLA-DR7, HLA-B8 doku grupları ile ilişkisi gösterilmiştir. Atopisi olan çocuklarda HLA-B12 doku grubu birlikteliği olduğunda NS riskinin 13 kat arttığı bildirilmiştir (1,16).

1827'de Richard Bright bu bozukluğun böbreğe bağlı olarak çıkabileceğini bildirmiş ve hastalık uzun süre onun adı ile anılmıştır. 18. ve 19. yüzyıllarda hastalığın tedavisinde civa içeren bileşikler ile remisyon için sıtma ve kızamık gibi hastalıkların oluşturulması gibi yöntemler kullanılmıştır. 1939'da sülfonamidlerin, 1944'te penisilinlerin yaygın olarak kullanıma girmesi ile sendroma bağlı en ciddi komplikasyon olan enfeksiyonlardan kaynaklanan morbidite azalmıştır. 1950'lerde ise steroidlerin kullanıma girmesi ile tedavide çok yüz güldürücü sonuçlar alınmaya başlamıştır. Ancak bir süre sonra hastaların bir kısmının steroid tedavisine yanıt vermediklerinin belirlenmesi ile "steroid dirençli" kavramı ortaya çıkmıştır (17).

2.1.1. Sınıflandırma

NS klinik görünüm, morfolojik lezyon ve tedaviye verdiği cevaba göre sınıflandırılabilir (14).

2.1.1.1. Klinik Sınıflandırma

NS oluşumuna göre primer ve sekonder NS olarak iki ana grupta incelenir (18,19). Primer NS'da olay izole olarak böbrekte olup, en sık karşılaşılan tip MLH'dir ve steroidde iyi cevap verir. MLH dışı glomerulonefritler de steroidde yanıt

verebilmektedirler, ancak yanıt oranı MLH'dan düşüktür (14,20,21). Primer NS içerisinde idiyopatik NS [MLH, FSGS, MezPGN], MGN, immünkompleks glomerulonefritler [akut poststreptokoksik glomerulonefrit (APSGN), MPGN] ve konjenital NS yer alır (14,20) (Tablo 1).

Tablo 1. Nefrotik Sendromun Klinik Sınıflandırması (18)

I- Primer NS

1. İdiyopatik NS
 - Minimal lezyon hastalığı (MLH)
 - Mezengial proliferatif glomerulonefrit (MezPGN)
 - Fokal glomerulosklerozis (FGS)
2. İmmünkompleks glomerulonefrit
 - Membranöz glomerulonefrit (MGN)
 - Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN)
 - Akut poststreptokoksik glomerulonefrit (APSGN)
3. Konjenital NS

II-Sekonder NS

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

İdiyopatik nefrotik sendromda hastalığın ortaya çıkması veya tekrarların oluşması genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu veya bir allerjenle karşılaşmayı takiben olmaktadır (1-3). Hastaların %30 kadarında allerji ile ilişki saptanmış olup bu allerjenler arasında aşırı inek sütü tüketimi, canlı aşılar ile aşılama, arı sokması, polen-toz alerjileri yer almaktadır (1,4). Sekonder NS ise sistemik bir hastalık ya da bir olaya ikincil olarak gelişir (14,19-21) (Tablo1).

2.1.1.2. Histopatolojik Sınıflandırma

Glomeruler hastalığın major kategorileri ışık mikroskopundaki bulgulara göre ayrılmaktadır (18,22). Bu ayrımı daha sonra immunofloresan ve elektron mikroskopik incelemeler desteklemiştir. NS'un histopatolojik sınıflandırması Tablo 2'de verilmiştir.

2.1.1.2.1. Minimal Lezyon Hastalığı

MLH'da glomeruller histolojik olarak hemen hemen normaldir. Bazı vakalarda minimal mezengial kalınlaşma, fokal mezengial hücre artışı ve bazal membranın kalınlaşması görülebilir. İmmunofloresan mikroskopta genellikle depolanma görülmez. Ancak nadir de olsa IgM ve komplemandan oluşan mezengial depolanma bulunabilir. Elektron mikroskopta podositlerde hipertrofi ile foot süreçlerinde genişleme gözlenir (14,15,20,23).

Tablo 2. Glomeruler Lezyonların Sınıflandırması (18,22)

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

MLH'li hastaların renal biyopsilerinde immun depolanma olmamasına rağmen etiyopatogeneizde immun sistemin rol oynadığı düşünülmektedir. Shalhaub 1974'de MLH'nin anormal T hücre klon veya alt sınıfının persistans ve proliferasyonun sonucunda bir T hücre bozukluğu ve proteinürinin dolaşan lenfosit kökenli lenfokin glomerüler bazal membrana toksik etkisine bağlı olduğunu ileri sürdü. Bu da bazı faktörlere dayandırıldı;

* T lenfosit bozukluğu (Örneğin; Hodgkin lenfoma MLH'ye yol açar).

* Doğal kızamık infeksiyonunu takiben (Hücre kaynaklı immüniteyi baskılar) MLH remisyona uğrar.

* Siklofosfamid gibi supresör T hücre fonksiyonunu bozan sitotoksik ilaçlar remisyonu indükler (15,24).

2.1.1.2.2. Fokal Segmental Glomeruloskleroz

Fokal glomeruloskleroz bazı glomerüllerde kapiller kollaps ve obliterasyon olan segmental alanlar (FSGS) ile birlikte matrikste artma ve hyalen depolanma bulunur. Fakat şiddetli yaygın tutulum olabilir [fokal global glomeruloskleroz (FGGS)]. Lezyonda hemen her zaman podositik hiperplazi sklerotik alanlarla birlikte. Etkilenen glomerüller daha çok jukstamedüller bölgededir, ancak buraya sınırlı değildir. FGGS, FSGS'in ilerlemiş halidir, fakat aynı zamanda NS'la ilgisiz bağımsız bir antitedir. Kural olarak FSGS tubuler atrofi ile beraber gider ve steroide yanıtı MLH ve FGGS arasında bir yerde olup progresif seyirlidir. FGGS tutulan glomerüllerin total sklerozu ile karakterizedir (14,15,21-23).

2.1.1.2.3. Mezengial Proliferatif Glomerulonefrit

MezPGN'de mezengial hücrelerin dansitesinde orta ve belirgin derecede artış (mezengial proliferasyon), lökosit infiltrasyonu (eksudasyon), kapiller lupların obliterasyonu ile birlikte artmış mezengial matriks (skleroz) ve Bowman kapsülünün iç yüzeyinde fibroepitelyal proliferasyon (kresent ve adezyon) bir arada bulunur. İmmunofloresan mikroskopi genellikle negatiftir. Fakat postenfeksiyöz glomerulonefrit, Berger hastalığı (IgA nefropatisi) ve sistemik hastalığa sekonder NS bulguları bulunabilir (14,15,22).

2.1.1.2.4. Membranoproliferatif Glomerulonefrit

MPGN ismi klinik ve morfolojik olarak farklı antitelere verilen isimlerdir. MPGN başlığı altında üç tane histolojik alt grup tanımlanmıştır. Tip-I MPGN'de temel lezyon subendotelyal IgG ve kompleman toplanmasıdır. Tip-II MPGN'de intramembranöz dens depolanma ile bazal membran kalınlaşması vardır. Tip-III MPGN morfolojik olarak transmembranöz depolanma ile karakterizedir. Bütün tiplerde mezengial proliferasyon kresent oluşumu hiperlobülasyon ve epimembranöz depolanma görülür (15,22,25).

2.1.1.2.5. Membranöz Glomerulonefrit

MGN'de subendotelial depozitler genellikle düzenli, bazen düzensiz şekilde bazal membranda dağılım gösterir. Işık mikroskopisinde lamina densaya girinti yapan bazal membran çıkıntıları şeklinde görülür. Bu görüntü dantel tarzı görünüm olarak tarif

edilir. Depolanmalar genellikle sadece hafif mezengial proliferasyonla birliktedir (26,27).

2.1.1.2.6. Kronik Glomerulonefrit

Kronik glomerulonefritte aşırı miktarda glomerüllerde yağlanma ve hiyalinizasyon tubuler atrofi ve intertisyel fibrozis bulunmaktadır (15).

2.1.1.3. Tedaviye Cevaba Göre Sınıflandırma

NS steroid tedavisine verdiği cevaba göre steroide cevaplı (SSNS) ve steroide dirençli (SRNS) olmak üzere iki grupta incelenmektedir (20). Steroide direnç, düzenli olarak 6-8 hafta boyunca alınan 60 mg/m²/gün prednisolon tedavisine rağmen halen masif proteinürinin (40 mg/m²/st ve üzeri) devam etmesi durumudur (20,21,28). Bazen başlangıçta steroide cevaplı olan ancak relapslardan sonra cevapsız olan vakalar ise sekonder dirençli olgular olarak tanımlanmaktadır (15,20,21,29). En sık görülen idiopatik NS nedeni olan MLH steroide %85–90 oranında cevap verirken, bu oran FSGS'de %30, MGN de ise %5 civarına kadar gerilemektedir (14,20,21, 28).

NS'un tedaviye cevabını anlayabilmek için bazı tanımlamaları bilmek gerekir;

Remisyon: Üç gün arka-arkaya, idrarda çubuk yöntemi ile proteinin (-)/eser bulunması veya idrar protein atılımının 4mg/m²/saatten düşük veya protein/kreatinin oranının 0.2 mg/mg'dan düşük olmasıdır.

Relaps: Daha önce remisyonunda olan hastanın idrarında çubuk yöntemi ile üç gün arka arkaya (+++) veya üzeri protein çıkması ya da idrar protein atılımının 40mg/m²/saatten fazla olması ve 1gr/m²/gün bulunması veya protein/kreatinin oranının 2.0 mg/mg'dan fazla olmasıdır.

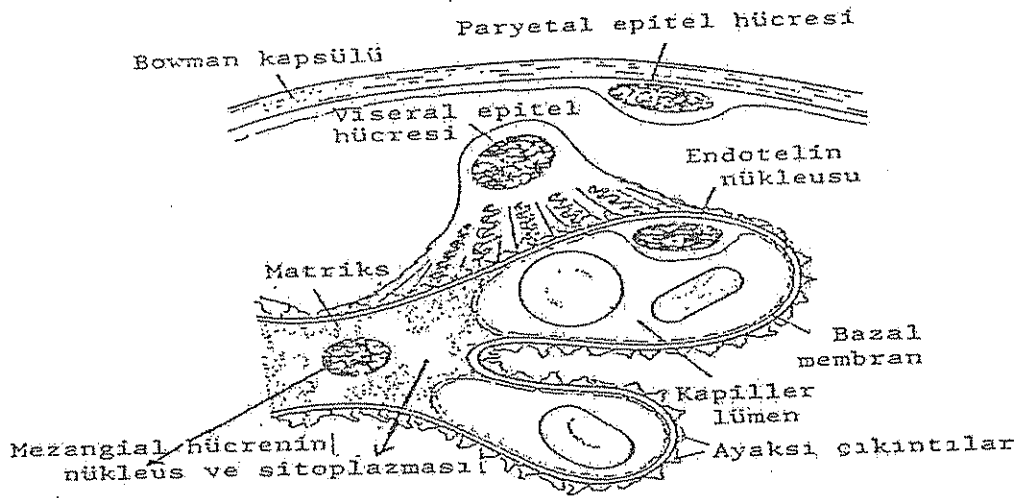
Sık relaps: Başlangıçta remisyona girmiş olan hastada, ilk 6 aylık izlemde en az 2 relaps gözlenmesi veya herhangi bir 12 aylık izlemde en az 4 relaps gözlenmesidir.

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

Steroide direnç: Dört-altı haftalık düzenli ve tam doz (2mg/kg/gün veya 60 mg/m²/gün) steroid kullanımına karşın remisyona girmemesi durumudur (1).

2.1.2 Nefrotik Sendromun Patofizyolojisi

Proteinüriyle sonuçlanan artmış glomerular geçirgenlik NS gelişmesinden primer sorumlu patofizyolojik bulgudur (14). Plazma proteinlerinin glomeruler lümenden geçişi, glomeruler filtrasyon bariyerinin kompleks anatomik ve elektrostatik özellikleri ile engellenir (Şekil 1).



Şekil 1. Glomerül kapillerin elektronmikroskopik görünümü (30)

Endotelial hücre, glomeruler bazal membran ve epitelyal hücre olmak üzere 3 tabakadan oluşmuş bir glomeruler filtrasyon bariyeridir. Normalde proteininin filtrata geçmesi bu bariyer tarafından engellenir. Filtrasyon bariyeri; özellikle glomerüler bazal membran ve epitel hücrenin içerdiği sialoglikoprotein ve proteoglikanların varlığına bağlı olarak anyonik elektrostatik yüke sahiptir. Bu bariyerdeki negatif elektrostatik yük elektrostatik itme ile plazma proteinleri gibi anyonik yüklü moleküllerin geçişini engeller, fakat katyonik ve nötral yüklü moleküllerin filtrasyonu kolaylaştırılır. Bu bilgiler ışığında, glomerüler filtrasyon bariyerindeki anyonik yükteki azalmanın, nefrotik sendromdaki artmış glomerüler permeabilite ve proteinürinin oluşumunda primer faktör olduğu kabul edilir (31,32). İdrarla kaybedilen protein albumin olmakla birlikte immünglobulinler gibi diğer plazma proteinleri, çeşitli koagülasyon faktörleri, vitamin-D bağlayan protein ve metalloproteinler de idrarla kaybedilmektedir (14,20). NS'un klinik ve laboratuvar bulgularından olan ödem, hipoalbuminemi ve

hiperkolesterolemi albuminürinin bir sonucudur (33). Bu patofizyolojik değişiklikler etiyoloji ne olursa olsun tüm NS'lu hastalarda gözlenmektedir (14,20)

Proteinüri: NS'da görülen proteinüri şiddetli olup, glomeruler filtrasyon bariyerinin bozulması sonucu ortaya çıkar (14,20). Çocuklarda $40\text{mg/m}^2/\text{st}$ 'in üstünde yetişkinlerde ise $3,5\text{ gr/gün}$ 'den fazla protein atımı nefrotik proteinüri kabul edilir (14,15,20). Normal ve nefrotik proteinüri tanımı Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Normal ve Nefrotik Proteinüri Tanımı (15)

1. Kalitatif

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

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

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

3. Kantitatif

- Normal: 12-24 saatlik idrar örneklerinde protein atımının $4\text{ mg/m}^2/\text{st}$ 'den az olması
- Anormal: 12-24 saatlik idrar örneklerinde protein atımının $4-40\text{ mg/m}^2/\text{st}$ olması
- Nefrotik sınır: 12-24 saatlik idrar örneklerinde protein atımının $40\text{ mg/m}^2/\text{st}$ 'den fazla olması

Glomeruler kaynaklı proteinüri mekanizmaları (30):

1- Glomeruler bazal membranın geçirgenliği bozulur ve buna bağlı olarak proteinüri oluşur. Artmış protein yükü tübüler geri emilim kapasitesini aşar, idrarda belirir. Akut ve kronik glomerulonefritte bu mekanizma sonucu proteinüri oluşur.

2- MLH'da glomerul kapillerindeki yük dengesinin bozulması sonucu selektif proteinüri oluşur.

3- Nefron sayısının azaldığı durumlarda kalan nefronlar, glomeruler geçirgenliklerini arttırarak protein kaybına neden olur.

4- Stres esnasında görülen ve yüksek anjiyotensin düzeylerine bağlı proteinüride neden, filtrasyon fraksiyonundaki artma ve glomerul kapiller distal uçlarındaki plazma protein düzeyinin yükselmesidir. Efferent arteriolde gelişen vazokonstriksiyon ile oluşan transkapiller hidrostatik basınç artışı glomeruler filtrasyon hızını arttırarak filtrasyon fraksiyonunu yükseltir (30,34).

Hipoalbuminemi: Masif proteinüriye ikincil olarak ortaya çıkan hipoproteinemi NS'un değişmez laboratuvar bulgusudur (14,20,33). İdrarla protein kaybı ile

hipoalbuminemi arasında ters ilişki vardır, ancak bu her zaman geçerli değildir. Tedaviye cevapsız uzun süre proteinürisi devam eden çocuklarda protein ekskresyon hızında değişiklik olmaksızın serum albumin seviyesi normal veya normale yakın bulunabilmektedir. NS'da hepatik albumin sentez hızı normal veya artmış olabilir (35). Hipoalbumineminin şiddeti hastadan hastaya değişiklik göstermektedir. Relaps sırasında serum albumin seviyesi 0.5gr/dl ile 2.5gr/dl arasında değişmektedir (15,22).

Plazmadaki diğer protein anormallikleri γ -globulinde azalma, normal veya düşük α_1 -globulin, α_2 ve β -globulin ile fibrinojen seviyesinde artıştır. α_2 -seviyesindeki artışın retansiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. MLH başta olmak üzere NS'lu hastalarda IgG seviyesi azalırken IgM seviyesi artmaktadır (15,22,33,36).

Ödem: Hem yetişkin hem de çocuk hastalarda ödem NS'un temel klinik bulgusudur (14,15,20,22,36). Klasik olarak NS'da görülen ödem, hipoalbuminemi sonucu plazma onkotik basıncında azalma ve buna sekonder su ve solütlerin interstisyel mesafeye geçmesi sonucu oluşmaktadır. Bu olaya ikincil intravasküler volümde azalma meydana gelmekte, sonraki aşamada ise renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olmaktadır. Sonuç olarak su ve tuz tutulumu artmaktadır (underfilling teorisi) (15,22). Bazı NS olgularında intravasküler volümün normal veya artmış ve plazma renin aktivitesinin artmamış olduğunun görülmesi, NS ödeminin oluşumunda başka faktörlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu olgularda sodyum tutulumunun intrarenal mekanizmalarla meydana geldiği düşünülmektedir (overfilling teorisi) (15,22).

Ödem oluşumu ve diürezde atrial natriüretik peptidin (ANP) rolü belli değildir. Ratlarda, deneysel NS oluşturulan vakalarda plazma ANP seviyesinin arttığı ve ANP verilmesiyle natriürez ve diürezde azalmanın olduğu gözlenmiştir. Relapstaki ve remisyonadaki NS'lu çocukların aynı düzeyde ANP seviyesine sahip oldukları gösterilmiştir. Bununla birlikte albumin veya su yüklenmesiyle volüm genişlemesinin ANP seviyesinde beş kat artışa neden olduğu, bu bulgunun da ANP'nin volüm genişlemesinden sonra ortaya çıkan diürezde etken rol oynayabileceği gösterilmiştir (15,22).

Yine Starling yasalarına uygun olarak hidrostatik ve onkotik basınç dengesinin bozulması sonucu oluşan ödem mekanizmasının karşısında başka faktörlerin de olduğu gösterilmiştir. Her NS'da hipovolemi gözlenmemiş olup, bazılarında plazma volümü

yüksek, bazılarında ise normal bulunmuştur. Renin–aldosteron düzeyleri bazılarında yüksek, bazılarında düşük veya normal bulunmuştur. Renin düzeyi yüksek olan hastalarda, renin salgılanması baskılandığı zamanlarda sodyum geri emilimi engellenememiştir. Proksimal tubüllerden sodyum geri emilimi artmış veya azalmış da olabilir. Atrial natriüretik peptidin, hastalar diüreze girdiğinde artmış olması, ödem mekanizmasında yeri olduğunu düşündürür. Sonuç olarak ödem mekanizması da multifaktoriyel olup, intrarenal hemodinamik değişiklikler, ekstrarenal faktörlerle birlikte değerlendirilmelidir (37,38).

Hiperlipidemi ve hiperlipoproteinemi: Hiperlipidemi NS'un iyi bilinen bir bulgusudur (14,15,36). NS'da kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve yağ asitlerinin plazma konsantrasyonu artmıştır (15,36). Genellikle serum albumin seviyesi ile kolesterol seviyesi arasında ters orantı vardır (33). Trigliseridlerin seviyesi daha değişken olup, hafif hipoalbuminemide normal sınırlarda bile olabilmektedir (35,39). Konjenital hipoalbuminemide de hiperlipideminin olması renal hastalığın tek başına hiperlipidemiden sorumlu olmadığını düşündürmektedir. Hipoalbuminemi gibi hiperlipidemi de artmış sentez veya azalmış yıkım sonucu meydana gelmektedir. Artmış sentez genellikle albumin sentez artışıyla birlikte. Çünkü lipoproteinler ve albumin birbirine çok yakın metabolik yollarla karaciğerde sentezlenmektedir (33). Lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesindeki azalmayla giden azalmış lipoprotein katabolizması da hiperlipidemiye katkıda bulunabilir (40,41). Bu azalmış aktivitenin LPL stimülatörü olarak görev yapan apo C II'nin idrarla kaybına sekonder geliştiği bilinmektedir. Serum albumin seviyesi ister albumin infüzyonuyla isterse spontan olsun düzeldiği zaman lipid anormallikleri de genellikle geri dönmektedir (33).

2.1.3. Klinik Bulgular

NS'lu hastaların tipik bulguları ödem, iştah azalması, iritabilite, gastrointestinal rahatsızlık, sık ve şiddetli enfeksiyon geçirmedir (14,15,19-22). NS'da ödemin başlangıcı genelde sinsidir (15,22). Ödem başlangıcının glomeruler hastalığa özgünlüğü yoktur. Ancak MLH'li çocuklarda hızlı ve ilerleyici ödem gelişirken, MPGN gibi diğer glomeruler lezyonlarda ödemin gelişimi oldukça yavaştır. Ödem pozisyonla yer değiştirir, sabah göz kapaklarında sınırlandırılmış iken ayakta durmakla gün boyu lokalizasyonu alt ekstremitelere kayar. Asit, labial ve skrotal şişlik ve plevral efüzyon

çok ileri ödem tablosunda görülür. Jeneralize ödemin uzun süre devam etmesi durumlarında ödem batına sınırlandırılmış olur. Bu hastaların yüzü ve ekstremiteleri ödemsizdir (14,15,19,20,22).

Gastrointestinal bozukluklar arasında masif ödeme eşlik eden asit, bağırsak duvarı ödemeğine ikincil ishal, artmış albumin sentezine bağlı hepatomegali ve spontan peritonite bağlı akut batın tablosu bulunabilir. İştah azalması ödeme bağlı olup steroidlere cevap vermeyen NS'lu hastalarda malnutrisyona neden olabilir. Persistan ve özellikle masif ödemele birlikte umbilikal herni, abdominal ön duvar venlerinin genişlemesi ve rektal prolapsus gelişebilir. Aşırı asit ve beraberinde olabilen plevral efüzyon solunum sıkıntısı oluşturabilir (15,22).

Hipertansiyon MLH dışındaki diğer glomeruler lezyonlardan birine sahip hastalarda sık karşılaşılan bulgulardandır. Yine hipertansiyon çok basit şikayetten ensefalopatiye kadar uzanan klinik tabloda karşımıza çıkabilir (14,15,20,22).

Hematüri MLH'da görülebilmesine rağmen beklenen bulgu değildir. Aksine MLH dışındaki glomerulonefritli hastaların önemli sayılabilecek bir kısmında hematüriye rastlanmaktadır (15,20,22,36).

2.1.4. Laboratuvar Bulgular

NS'lu hastalarda laboratuvar değerlendirme şu amaçlara yönelik yapılmaktadır. Birincisi NS'un teşhisi ve şiddetinin belirlenmesi, ikincisi muhtemel etiyolojik etkenlerin tespiti ve üçüncüsü ise renal biyopsi ile kesin histolojik teşhisin konmasıdır (15).

İdrar çubuklarıyla proteinüri, bazılarında hematüri, mikroskopide hiyalen silendirler ve yağ cisimcikleri görülmektedir. Eritrosit, granüler, mumsu ve geniş silendirlerin varlığı MLH dışındaki glomerulonefritler lehine bir bulgudur (15,36).

Kantitatif proteinüri için zamanlı (tercihen 24 saatlik) idrar toplanması gereklidir. Çocuklarda normal değerler $4\text{mg/m}^2/\text{st}$, nefrotik sınır ise $40\text{mg/m}^2/\text{st}$ olarak tanımlanmıştır. İdrar protein/kreatinin oranını ise normalde 0.2 iken NS'da bu oran 2.0 seviyesine çıkmaktadır. NS'lu hastaların serum albumin değeri 2.5mg/dl 'nin altındadır. Hepatik sentez artışına bağlı α_2 ve β -globulin seviyesi artmıştır (15,36). Serum IgG seviyesi azalırken IgM ve IgE seviyesi artar. Serum kolesterol ve trigliserid seviyesi

artmıştır. Renal fonksiyonları değerlendirmek için BUN ve serum kreatinin değerlerinin bilinmesi gereklidir (15,22,36).

Serum kompleman seviyelerinin değerlendirilmesi hipertansiyon, makroskopik hematüri veya azalmış renal fonksiyon varsa çok önemlidir. MLH'da kompleman seviyesi normalken, APSGN, MPGN ve SLE'de düşüktür. Serolojik testlerden hepatit ve sifiliz araştırılması önemlidir. Yine risk grubundaki hastalarda AIDS için araştırmanın yapılması gereklidir. Sekonder NS nedenleri arasında sıklıkla SLE bulunduğu için Antinükleer antikor ve Anti-DNA araştırılması gereklidir (15).

2.1.5. Nefrotik Sendromda Biyopsi

Çocukluk çağı NS'nın büyük bir kısmı MLH olup, spesifik bulguların olduğu aşağıdaki durumlarda biyopsi yapılır (15,36,42).

Steroide cevapsızlık: 4-6 hafta sonunda halen idrarda protein atımı devam ediyorsa cevapsız kabul edilir.

C₃ düşüklüğü: C₃ düşüklüğü genellikle SLE, MPGN ve APSGN'de görüldüğünden bu hastaların renal patolojileri biyopsi ile gösterilmelidir.

Yaş: 9 ay altı ve 12 yaş üstü çocukta NS bulgusu ortaya çıkmışsa biyopsi yapılmalıdır. Çünkü bu yaş sınırları dışında MLH olasılığı oldukça azalmaktadır.

Makroskopik hematüri, hipertansiyon ve GFR düşüklüğü; Bazı MLH vakalarında hematüri, hipertansiyon ve GFR düşüklüğü gözlenmesine rağmen bu oran diğer NS yapan patolojilerle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Bu nedenle kliniğinde makroskopik hematüri, hipertansiyon ve GFR azlığı olan tüm hastalarda biyopsi yapılması bazı yazarlarca önerilmektedir.

Erişkin hastaların tümünde: Klinik olarak NS tanısı konan tüm hastalarda biyopsi yapılması önerilir.

Sistemik tutulum: Böbrek dışı organ tutulum bulguları (döküntü, eklem ağrısı gibi) sekonder NS nedenlerini ön planda düşündüğü için böbrek biyopsisi ile tanı doğrulanmalıdır.

2.1.6 Nefrotik Sendromun Tedavisi

Nefrotik sendromda destek tedavisi ve spesifik tedavi olmak üzere iki tedavi yaklaşımı uygulanır (15).

2.1.6.1 Destek Tedavisi

NS'lu çocukların destek tedavisinde önemli olan faktörler diyet, aktivite ve diüretik tedavisidir (14,15,20,22).

Diyet: Şiddetli ödem varsa tuz kısıtlamasına gidilir. Bu kısıtlama hastanın iştahını kaçırarak düzeyde olmamalıdır. Sıvı alımı hastanın isteğine bırakılmalıdır. Protein alımında artış ya da kısıtlamaya gerek yoktur (22).

Aktivite: Aktivite kısıtlamasının hastalık ilerlemesine veya prognoza etkisi olmayıp, çocukları yatağa bağlamak imkansız olduğundan aktivite kısıtlaması gereksizdir. Hatta aktivitesi kısıtlanmayan çocukların psikolojik durumlarının diğerlerinden daha iyi olduğu gösterilmiştir (15,20,22).

Diüretik tedavisi: Diüretik tedavisi respiratuvar ve gastrointestinal bulgular veren masif ödem durumunda, gözlerin açılmadığı, aktivitenin kısıtlandığı, striaların olduğu ve akut böbrek yetmezliği olan vakalarda endikedir. Ayrıca diüretikler biyopsi öncesi ödemi azaltmak ve ödeme bağlı olduğu düşünülen deri ve periton infeksiyonu varlığında verilir. Devamlı diüretik tedavisi dirençli ödemli vakalarda verilmektedir. Komplikasyonlarından dolayı albümin tedavisi seçilmiş vakalarda uygulanmaktadır (15, 22). Diüretik olarak hidroklorotiyazid (2-5 mg/kg/gün iki dozda oral) ya da furosemid (1-2 mg/kg/gün oral veya IV) verilir. Eğer ödem çözülüyor ve plazma albümin seviyesi 1.5gr/dl'nin altında ise önce 0.5-1 gr/kg albümin 30-60 dakikada infüzyon yapılır, ardından 30-60 dakika sonra 1-2 mg/kg furosemid IV verilir. Bu sırada volüm yüklenmesi ve hipertansiyon açısından hastanın yakın takibi gereklidir. Gerekirse bu rejim 4-6 saatte bir tekrar edilir (15,22) .

2.1.6.2 Spesifik Tedavi

Kortikosteroid tedavisi NS'lu çocuklarda remisyon sağlamak için ilk kullanılacak ilaçtır. Sitotoksik ilaçlar steroide yanıt vermeyen vakalarda kullanılmaktadır. Son 40 yılda bu iki grup ilacın kullanıma girmesiyle NS'lu çocukların klinik seyrinde büyük iyileşme sağlanmıştır (14,15,20-22,28). Tamı anındaki klinik ve

laboratuvar bulguları ve steroid tedavisine başlangıç yanıtı ile histopatolojik bulgular arasındaki yakın ilişki, NS'da renal biyopsi gereksinimini sınırlandırmıştır. İlk tanı sırasında 1-8 yaş arasında olan, tipik NS tablosu gösteren, hipertansiyon, hematüri, azotemi, hipokomplementemi saptanmayan ve NS'a yol açabilecek sistemik bir hastalığı bulunmayan çocuklara MLH ön tanısıyla böbrek biyopsisi yapılmadan steroid tedavisi başlanır (43,44).

1-Kortikosteroidler: Steroid tedavisine başlamadan önce hastaların steroid kullanım kontrendikasyonu açısından araştırılması ve özellikle düşük sosyoekonomik toplumlarda yaşayan hastaların tedavi öncesi PPD testlerinin yapılması gereklidir. Günümüzde NS tedavisinde steroidlerin değişmez yeri olmasına rağmen kesinleşmiş tedavi rejimi bulunmamaktadır. Steroid yanıtı hastalığın prognozunu belirlemede en önemli göstergelerden biridir. Steroide dirençli hastalarda sıklıkla diğer immunsupresiflere de yanıt alınamamakta ve kronik böbrek yetmezliği gelişmektedir. Etnik köken ve histolojik tip steroid yanıtında rol oynamaktadır (15,22).

1-8 yaş arası başlayan, sekonder bir nefrotik sendrom nedenini düşündürecek fizik ve biyokimyasal bulgusu olmayan hastalarda hastalığın MLH olma olasılığı yüksektir. Bu nedenle bu hastalarda renal biyopsi yapılmaksızın steroid tedavisi denenmektedir. MLH'da steroid tedavisine başlamadan önce hastada enfeksiyon olup olmadığı taranmalı ve eğer varsa öncelikle enfeksiyonun kontrol altına alınması gerekmektedir (45,46). Sekonder NS'u düşündürecek persistan proteinüri ve hematüri, hipertansiyon, tekrarlayan hematüri, hızlı ilerleyen glomerulonefrit, akut tubulointerstisyel nefrit ya da kalıtsal nefropati şüphesi varsa; renal biyopsi endikasyonu vardır. Aynı zamanda 1-8 yaş arasında steroid tedavisine yanıtı olmayan hastalarda da biyopsi yapılarak morfoloji görülmelidir (46).

Kortikosteroid Tedavi Şemaları: Çocuk Nefroloji Derneğinin konsensus raporuna göre; steroid dozu hesaplanırken hastanın ödemli ağırlığı değil; hastanın boyunun 50. persentile denk gelen yaşı bulunur; sonra bu yaşa uyan 50. persentile rastlayan ağırlık esas alınır (4). Steroide başlamadan önce akut enfeksiyonu var ise tedavi edilir, tüberküloz olasılığı yönünden irdelenir, PPD yapılması önerilir. Ailede diyabet araştırılır (4). Steroid, sabah saat 8.00'den önce verilirse daha etkilidir ve

mideye etkisinden dolayı mide koruyucu ilaçlar da birlikte kullanılmak üzere reçete edilir (4).

I. Şema (47)

4 hafta 2 mg/kg/gün prednizolon (3 veya 4 dozda) ($60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$) (Maksimum 60 mg/gün)

4 hafta 2 mg/kg/günaşırı prednizolon tek dozda ($60 \text{ mg/m}^2/\text{günaşırı}$)

2 hafta 1.5 mg/kg/günaşırı tek dozda ($40 \text{ mg/m}^2/\text{günaşırı}$)

2 hafta 1.0 mg/kg/günaşırı /tek dozda ($30 \text{ mg/m}^2/\text{günaşırı}$)

2 hafta 0.5 mg/kg günaşırı /tek dozda ($20 \text{ mg/m}^2/\text{günaşırı}$)

2 hafta 0.25 mg/kg/ günaşırı /tek dozda ($10 \text{ mg/m}^2/\text{günaşırı}$) sabahları olacak şekilde uygulanır.

II.Şema (47)

4 hafta 2 mg/kg/gün prednizolon (3 veya 4 dozda) (Maksimum 60 mg) ($60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$)

4 hafta 1.5 mg/kg/günaşırı tek dozda ($40 \text{ mg/m}^2/\text{günaşırı}$)

4 hafta 1 mg/kg /günaşırı tek dozda ($30 \text{ mg/m}^2/\text{günaşırı}$)

4 hafta 0.5 mg kg/günaşırı tek dozda ($20 \text{ mg/m}^2/\text{günaşırı}$)

8 hafta 0.25 mg/kg/günaşırı tek dozda ($10 \text{ mg/m}^2/\text{günaşırı}$)

Relaps Tedavisi: Enfeksiyon var ise kontrol altına alınana kadar beklenir, sonra steroid başlanır.

I. Protokol (47)

2 hafta 2 mg/kg/gün prednizolon (3 veya 4 dozda) ($60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$). İlk iki haftada remisyona girmezse tedavi 4 haftaya uzatılır, proteinüri negatifse günaşırı tedaviye geçilir.

Günaşırı tedavide:

2 hafta 1 mg/kg/günaşırı tek dozda ($30 \text{ mg/m}^2/\text{günaşırı}$)

2 hafta 0.5 mg/kg/günaşırı tek dozda ($20 \text{ mg/m}^2/\text{günaşırı}$)

2 hafta 0.25 mg/kg/günaşırı tek dozda ($10 \text{ mg/m}^2/\text{günaşırı}$)

II. Protokol (47)

2 hafta 2 mg/kg/gün prednizolon (1 veya 2 dozda) ($60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$). İlk iki haftada remisyona girmezse tedavi 4 haftaya uzatılır, Proteinüri negatif olunca:

-2 hafta 2 mg/kg/günaşırı ($60 \text{ mg/m}^2/\text{günaşırı}$)

- 2 hafta 1 mg/kg/günaşırı tek dozda (30 mg/m²/günaşırı)
- 2 hafta 0.5 mg/kg/günaşırı tek dozda (20 mg/m²/günaşırı)
- 2 hafta 0.25 mg/kg/günaşırı tek dozda (10 mg/m²/günaşırı)

Proteinüri genellikle 14. gününde negatifleşir. 4. haftanın sonunda henüz yanıt vermeyen hastalarda bazen tedavi 8. haftaya uzatılır ve bu haftanın sonunda yanıt alınır. Eğer yanıt alınamazsa uzun süre kortikosteroid tedavisine devam etmeye gerek yoktur. Steroide yanıtı hastalarda klinik ve biyokimyasal bulgular tamamen düzelir ve hasta remisyona girer. Steroide dirençli olgularda ise hiçbir düzelme saptanmaz. Bazı hastalarda ise proteinüride azalma, biyokimyasal değerlerde tam olmayan düzelme şeklinde kısmi düzelme gözlenir.

Alterne tedavi yani günaşırı tek doz 4 hafta süren bu tedavinin amacı steroidlerin etkisi sürerken yan etkilerini minimize etmektir. Bu tedaviden sonra da steroid dozu yavaş yavaş azaltılarak kesilir. MLH'li olguların %30'unda hastalık tekrarlamaz, geri kalan grupta ise nüksler görülebilir (48,49).

Sık relaps yapan (en az 4 kez/yıl) hasta grupları MLH'li hastaların büyük grubunu oluşturur. İlk 3 yılda relaps yapmayan olguların daha sonra relaps olasılıkları belirgin olarak azalmaktadır. 6 yaştan önce ilk aktivasyonu gösteren ve hastalığın ilk 6 ayında 3 kez relaps yapan olguların sık relaps yapan hastalar olarak seyretme ihtimali yüksektir (48-50). Sık relaps olan ve steroidde bağımlı olgularda steroid ile remisyona sağlandıktan sonra alterne tedavi daha uzun süreli yapılmalıdır. Tedavi dozu ise remisyonda tutacak en düşük doz olmalıdır (47). 6 ay ile 2 yıl gibi süreler önerilmektedir. Eğer bu hastalarda steroid yan etkileri fazla ise 8-12 hafta süre ile siklofosfamid (3-7 mg/kg) ya da klorambusil (0.1-0.4 mg/kg) gibi immunsupresif ilaçlar kullanılmalıdır. Ek olarak da 15-20 mg prednizolon verilmesi, bu sürenin sonunda ise her iki ilacın kesilmesi ile daha uzun süren bir remisyona sağlanabilir (51-54).

Bununla birlikte 60mg/m²/gün (2mg/kg/gün) prednizolon dozuyla günde 3-4 eşit dozda başlanıp 4-6 hafta devam edilmesi, ardından 40mg/m²/günaşırı tek doz 4-6 hafta, daha sonra da tedavi 5-6 aya tamamlanacak şekilde steroidin kesilmesi bugün kabul edilen tedavi protokolüdür (55-59). Relaps olan hastalarda ise proteinüri kaybolana kadar 60mg/m²/gün yükleme dozunun 3-4 eşit dozda verilmesi, ardından 40mg/m²/günaşırı tek doz 4 hafta süre ile verilip kısa sürede azaltılarak kesilmesi şeklinde protokol uygulanmaktadır (60,61).

Steroidlerin etkileri monosit ve lenfosit sayısında azalma, immunglobulinlerin ve kompleman komponentlerinin konsantrasyonlarında azalma, hasarlanma bölgesinde lökosit toplanmasında azalma ve membran stabilizasyonudur (15). Ancak NS'da steroidlerin hangi mekanizma üzerinden etki gösterdikleri bilinmemektedir. Steroid tedavisine cevap altta yatan glomeruler patolojiye bağlıdır. Altı haftalık tedaviden sonra MLH'lı hastaların %95'i remisyona girmektedir. İlk 1-2 haftada ise steroide cevap %75 oranında gerçekleşmektedir (14,15,20,21,28,61,62).

Steroid yemekten sonra süt veya antiasit ajanla birlikte alınması gastrointestinal yan etkilerini azaltmaktadır. Aralıklı ya da sürekli steroid kullanımının stria oluşumu, hipertrikoz, obezite, psödotümör serebri, hipertansiyon, katarakt, diyabet, tromboembolizm ve enfeksiyonlar gibi yan etkileri olsa da çocuklar için büyüme geriliğinden sonraki en önemli yan etki osteoporozdur (63). İlaç kesildikten sonra bu etkilerin çoğu kaybolur (14,15,20,56,57,61).

Pulse metilprednizolon: Steroide cevapsız bazı vakalarda (örneğin FSGS gibi) yararlı olduğu gösterilmiştir (15,62). Doz IV 20-30 mg/kg olup bu doz 3-6 kez ya da bazı protokollerde daha uzun süreli önerilmektedir (14,15,20,64).

2-Sitotoksik tedavi: NS'da sitotoksik ilaç kullanım endikasyonları uzun süre steroid kullanımına bağlı yan etkilerin fazla olması, sık relaps olanlarda uzun vadeli remisyonun sağlanması ve steroide cevap vermeyen vakalarda remisyonun sağlanmasıdır (15). Ciddi yan etkilerinden dolayı bu ilaçları kullanan hastaların yakından takip edilmesi son derece önemlidir. Tedavi başlamadan önce bu ilaçların yan etkileri hakkında bilgi verilmeli ve onay alınmalıdır. Sitotoksik tedaviden önce biyopsi yapılarak altta yatan glomeruler patolojinin kesinlikle ortaya konulması yararlıdır (14,15,36).

Siklofosfamid: Alkilleyici bir ajan olup, hem immunsupresif hem de sitotoksik etkilerini DNA üzerinden hücrenin mitotik aktivitesini engelleyerek göstermektedir. Hem hücresel hem de humoral immunitiyi etkilemekle birlikte daha çok B hücreleri üzerine etkilidir. Böbrek yetmezliği durumlarında ilacın atılımı gecikir ve toksik etkileri artar (15). 2-2.5 mg/kg/gün dozuyla başlanıp 8-12 hafta süre ile birikmiş doz 168 mg/kg'ı geçmeyecek şekilde verilir. Remisyon süresi tedavinin süre ve dozuna bağlıdır. 12 haftalık tedavinin 8 haftalık tedaviden daha üstün olduğu bilinmektedir (65). Son yıllarda özellikle yan etkilerinin daha az görülmesi ve oral tedavi ile aynı derecede

etkinliğe sahip olması nedeni ile ayda bir 500 mg/m²/doz IV pulse tedavisi oral tedavinin yerini almaya başlamıştır. İlk altı ayda cevap yoksa tedavinin kesilmesi, cevap varsa 2 ayda veya 3 ayda bir aynı doz ile 12–24 ay kadar tedavinin devam ettirilmesi önerilmektedir (33,66,67).

Klorambusil: Alkilleyici bir ajan olup etkisi siklofosfamide benzer. Ağızdan emilip karaciğerde hızla metabolize edilir. İdrarla atılımı gözdü edilecek kadar azdır(15). 0.1-0.2 mg/kg/gün birikmiş doz 7-10 mg/kg'ı geçmeyecek şekilde 8-10 hafta süre ile verilir (68,69).

Alkilleyici ajanların yan etkileri hızlı mitoz gösteren hücreler üzerinde çok belirgindir. Sıklıkla lökopeniye neden olurlar. Beyaz küre sayımı haftalık yapılmalı ve 4000/mm³'ün altında tedavi kesilmelidir. Bu supresyon geri dönüşümlüdür. Bulantı, kusma, alopesi diğer yan etkilerindendir. Siklofosfamidin gonadal toksisitesi son derece önemlidir. Puberteden sonra çok daha toksik olup overler üzerine daha az etkilidir. Hemorajik sistit siklofosfamid kullanımında daha sık görülen bir komplikasyondur. Bu ilaçlarla lösemi geliştiği bildirilmiştir (14,70).

Azotipirin: Dokularda 6-merkaptopürine transforme olur. IV ve oral kullanılabilir. Oral alındığında emilimi oldukça iyi olup karaciğerde metabolize edilir ve böbrekler yoluyla atılır. En sık görülen yan etkisi kemik iliği supresyonu sonucu gelişen lökopenidir. Makrositoz, hepatit ve enfeksiyona duyarlılık diğer yan etkilerdir (15). Yan etkilerinin alkilleyici ilaçlardan daha az olması nedeniyle tercih edilecek bir ilaç olarak görülmesine rağmen plaseboya üstün olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bazı vakalarda 2–2.5 mg/kg/gün dozunda 4 yıl süreyle azotipirin kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir (71-73).

Levamisol: T-hücre stimülasyon özelliğine sahip antihelmintik bir ilaçtır. Bazı steroide duyarlı ve rezistan vakalarda remisyona sağladığı bilinmektedir. Ancak dozu, süresi ve endikasyonu tam olarak ortaya konmuş değildir. Önerilen doz 2.5–4 mg/kg haftada iki kez olup 1–18 ay süre ile verilmektedir (15,36,74-76).

Siklosporin A: T-hücrelerini suprese etme özelliğine sahip yeni bir immunsupresif ilaçtır. Önerilen doz 5–7 mg/kg/gün 6 ay süre ile ardından uzun süre 2 mg/kg/gün'dür. En önemli yan etkisi nefrotoksisite olup hepatotoksisite, gingival hiperplazi, tremor ve nadiren konvülsiyon gibi nörolojik bulgular, enfeksiyon insidansında artış, hiperürisemi ve gut diğer yan etkilerindendir (77-81).

Takrolimus: CD₄ helper hücreler üzerinde nispeten seçici inhibitör etkiye sahip makrolid grubu bir antibiyotiktir. Siklosporinden farkı sitokinler üzerinde daha fazla supresör etkiye sahip olmasıdır. Bunun için FSGS patogenezinin sorumlu geçirgenlik faktörlerini daha fazla suprese eder. İlk kullanım alanı organ nakli hastalarında immunsupresyonu sağlamak iken yukarıdaki özelliklerinden dolayı son zamanlarda diğer tedavilere cevapsız nefrotik sendromlarda alternatif tedavi olarak kullanılmaya başlamıştır. Plazma takrolimus seviyesini 50–100 µg/L de tutacak şekilde 0.1 mg/kg/gün 2 eşit dozda verilmesi önerilmektedir. Yan etkileri siklosporinle aynı olmakla birlikte nefrotoksisitenin daha az şiddette olduğu kabul edilmektedir (82,83).

Mikomofenolat mofetil (MMF): Özellikle organ naklinde kullanılan etkin bir immunsupresif ilaçtır. Günümüzde özellikle lupus nefritinin tedavisinde etkili olduğu ortaya konmuştur. Ancak çoklu ilaç direnci olan NS'ların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır (84). MMF vücutta aktif formu olan mikofenolik aside hidrolize olur. Mikofenolik asid pürin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olarak rol alan inozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Lenfositler prolifer olmak ve fonksiyon göstermek için pürin sentezine ihtiyaç duyarlar. Bu bağlamda MMF seçici immunsupresif etki gösterir. Yetişkinlerde 1–2 gr/gün bölünmüş dozda önerilirken, çocuklarda 15–30 mg/kg bölünmüş dozların yeterli olacağı ileri sürülmektedir. Bilinen en önemli yan etkisi immunsupresyon sonucu gelişen ikincil infeksiyonlardır. Nötropeni ve anemi diğer immunsupresiflerle beraber kullanıldığında ön plana çıkmaktadır. Ayrıca tedavi süresince ortaya çıkabilecek olan lenfoma ve cilt malignitelerine de dikkat edilmesi gerekmektedir. İshal ve kusma gibi diğer yan etkiler nispeten önemsiz olmalarına karşın bazen klinik uygulamayı zorlaştıracak kadar şiddetli olabilmektedir (85,86).

3-Vasküler dinamikmi değiştiren ve antikoagülan ilaçlar

Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri (ACE): Antihipertansif etkiye sahip ACE inhibitörlerinin kullanılmasıyla hayvan modellerinde proteinürinin azaldığı gösterilmiştir (87,88). İnsanlarda da benzer sonuçlar bildiren yayınlar vardır. Proteinüriyi azaltma etkisi yavaş ancak süreklilikle yakından ilişkilidir. Etki mekanizması bilinmemekle birlikte hemodinamik değişiklikler üzerinden etkili olduğu sanılmaktadır (89,90). Bu konuda en çok çalışılan ilaç kaptopril olmuştur. Enalaprilin

de benzer etkilere sahip olduğu steroide dirençli NS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (91).

Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar: Bu grup ilaçların proteinüriyi azalttığı ilk defa 1955 yılında gözlenmiştir. Özellikle indometazinin proteinüriyi azalttığına dair yayınlar bulunmaktadır. Ancak sonuçlar pek ümit verici değildir (15).

Antikoagülan ve antitrombotik ilaçlar: Son 20 yıldır glomeruler hastalıkların ilerlemesinde koagülasyon sisteminin ya da trombositlerin etkilerinin olup olmadığı tartışma konusudur. Ancak hayvan ve insan modellerinde antikoagülan tedavinin yeri halen açıklanamamıştır. Donadio ve arkadaşları aspirin ve dipiridamolle MPGN'de iyi sonuçlar bildirirken, Kincaid-Smith siklofosamid, kumadin ve dipiridamol ile MPGN'de böbrek sağ kalımında belirgin düzelme göstermişlerdir (15).

2.1.7. Nefrotik Sendromun Komplikasyonları

NS komplikasyonları hastalığın bir parçası veya tedavisi sonucu gelişebilir.

1- Koagülasyon Anormallikleri: Hem koagülasyon hem de fibrinolitik sistemde çeşitli anormallikler NS'lu hastaların çoğunda bulunur (15,22,92-94). Hiperkoagülabilité ve tromboza eğilim bu hastalarda oldukça sıktır (AL). NS'da tromboz riski %1.8-5.0 oranında bildirilmektedir (12). Çocuklarda tromboembolik komplikasyonların erişkinlerden çok daha az olduğu bilinmektedir (%1.8) (15,22). Bu fark altta yatan glomeruler patoloji sıklığı ile ilişkilidir. Yetişkinlerde daha sık görülen MGN'de tromboembolik olay çok sık iken MLH'da risk çok azdır. Yetişkinler genellikle venöz tromboza sahip iken, çocuklar pulmoner arter başta olmak üzere femoral ve serebral arterleri tutan arteriyel tromboza daha eğilimlidir (22,36). Artmış tromboz riskinin nedenleri arasında pıhtılaşma faktörlerinin (14,95-100) düzeyinde artış, antikoagülanların (antitrombin 3, plazminojen) idrarla kaybı, trombositoz ve trombosit agregasyonunda artış, hiperviskozite ve hiperlipidemi bulunmaktadır. Diğer faktörler arasında da immobilizasyon, kortikosteroid kullanımı, diüretik uygulanması ve vasküler kateter bulunması sayılabilir (12).

Trombosit sayısı normal veya artmış olmasına rağmen trombosit fonksiyonları bozulmuştur. Trombositlerin agregasyonu ve kollajen veya ADP'a bağlı adezyonu artmıştır. NS'da araşidonik asit transportundan sorumlu albuminin azalması ve buna

bağlı fazla miktarda araşidonik asitin mevcudiyeti daha fazla tromboksan yapılmasına, dolayısı ile trombosit agregasyonunun artmasına neden olmaktadır (15,22,36).

2- Kardiyovasküler Hastalık Komplikasyonu: NS'lu hastaların hiperlipidemiden dolayı ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı kabul edilmektedir (40,41,101-104). MLH'lı çocuklar tedaviye hızlı cevap verdiklerinden ve bundan dolayı hiperlipidemileri kısa süreli olduğundan hastalık riski oldukça azdır (15,22,40). Proteinürisi ve lipid anormallikleri sebat eden NS'lu hastalar daha büyük risk altındadırlar (40,41,104). Bu hastalardaki LDL, VLDL yüksekliği ve HDL düşüklüğü ateroskleroz gelişme riskini artırmaktadır (40,41,101,104). Yetişkinlerde yapılan bu konudaki çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Burada aterosklerozdan koruyucu olarak bilinen HDL seviyesi belirleyici rol oynamaktadır (103). HDL seviyesi yüksek olanlarda risk bulunmazken, HDL seviyesi normalin altında olanlarda risk oldukça artmış olarak bulunur. Yetişkinlerde lipid anormalliklerini tedavi etmek için çeşitli hipolipidemik ajanlar denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır (40). Çocuklarda buna benzer detaylı çalışmalar bulunmadığından ilaç kullanımı hakkındaki bazı noktalar halen karanlıktır. Hipolipidemik ilaçlar büyük oranda albumine bağlandıklarından hipoalbuminemi durumlarında serbest ilaç düzeyinde belirgin artış olacağından yan etkiler bu grup hastalarda daha belirgin olacaktır (15,22). Erişkinlerde HMG-CoA redüktaz inhibitörleri kullanılmakla birlikte, çocuklarda tedavinin gerekliliği tartışmalıdır (14). Ayrıca steroid tedavisi, oksidan stres, hipertansiyon, hiperkoagülabilité ve anemi artmış kardiyovasküler hastalık riski oluşturmaktadır (12).

3- Hormonal ve Mineral Anormallikler: NS'da proteinürinin şiddetine bağlı olarak tiroid bağlayan globulin, triiyodotironin (T_3) ve tiroksin (T_4) idrarla kaybedilmektedir (15). Buna rağmen hastaların tiroid stimulan hormon (TSH) seviyesi normal olup, genellikle hastalar ötiroidiktirler (15). Hipokalsemi, albumin kaybı ve buna bağlı olarak proteine bağlı fraksiyonun azalması sonucu ortaya çıkar (36). Bu hastalarda iyonize kalsiyum seviyesinin normal olduğu kabul edilir. Ancak vakaların %40-50'sinde iyonize kalsiyum seviyelerinin de düştüğü görülmüştür (15,22,36). Ayrıca D vitamini metabolitlerinin kan seviyeleri düşmüş ve idrarla atılımı artmıştır (15,36). Bunun nedeninin molekül ağırlığı albumine yakın olan D vitaminini bağlayan globulinin idrarla kaybı olduğu sanılmaktadır. Ancak NS'lu çocuklarda kalsiyum ve D

vitamini metabolizma bozukluğuna bağlı klinik bulgu veren kemik hastalığı çok nadirdir (15).

4- Büyüme ve Beslenme Anormallikleri: NS'lu çocuklarda büyümenin yavaşladığı bilinmektedir. Büyüme geriliği kalıcı bir bozukluk olmayıp remisyon sonrası normale dönmektedir. NS'daki büyüme geriliği steroid tedavisine ve protein kaybına bağlı gelişen protein malnütrisyona, iştah kaybına, malabsorbsiyona, emosyonel bozukluğa ve sık tekrar eden kronik infeksiyonlara bağlıdır. Steroidin büyüme hormonunun (GH) sentez ve sekresyonu üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak steroidin periferik dokuda somatomedin yoluyla GH etkisini engellediği bilinmektedir (22).

5- İnfeksiyonlar: İnfeksiyona duyarlılık NS'da iyi bilinen bir konu olup, hastaların çoğu etkin antibiyotiklerin kullanıma girmediği dönemde infeksiyon nedeni ile kaybedilirdi. NS'da infeksiyon riskinin artması immunoglobulin seviyesindeki azalmaya, jeneralize protein eksikliğine, defektif bakteri opsonizasyonuna, splenik hipofonksiyona ve immunsupresif ilaç kullanımına bağlıdır. Artmış infeksiyon riskinin azalmış IgG'ye bağlı olup olmadığı ve profilaktik immunglobülin verilmesinin hastalıktan koruyup korumadığı tam olarak aydınlatılmış değildir. Defektif opsonizasyon C₃ proaktivatörü olan ve alternatif kompleman yolunda önemli role sahip faktör-B'nin idrarla kaybına bağlıdır. Buna bağlı olarak pnömokok ve bazı Escherichia coli (E.coli) cinsi bakterilere karşı duyarlılık artmıştır.

Peritonit en sık rastlanılan infeksiyon türüdür. Etken mikroorganizma %50 vakada pnömokok iken 1/4 olguda E. coli'dir. Abdominal ağrı, hassasiyet, lökositoz ve ateş olguların hemen hepsinde vardır. Antibiyotik seçiminde bu iki mikroorganizmayı etkileyecek ajanın seçilmesi tedavi başarısını artırır. NS'lu hastalarda pnömokok infeksiyonu sık görüldüğünden, infeksiyon insidansını azaltmak için gūnaşırı prednizolon alındığı ya da ilaç kesildiğinde aşı yapılması gündeme gelmiştir (15,22,36).

6- Anemi: NS'lu hastalarda hafif anemi olabilir. Bu anemi bazı zaman dilüsyonel olabildiği gibi, bazen de hipokrom mikrositer ve demir tedavisine dirençli anemi ortaya çıkabilir. Yine NS'lu hastaların serum transferrin düzeyi idrarla kayba bağlı düşük bulunabilir (22).

7- Renal Tübüler Anormallikler: Renal tübüler asidoz (RTA), glukozüri, potasyum kaybı, fosfatüri, hipofosfate mi ve aminoasitüri ile giden proksimal tübüler disfonksiyon NS'da nadirdir. Bu tür hastaların çoğunun renal patolojileri FSGS'dir (22).

8- Katarakt: NS'da görülen posterior subkapsüler katarakt, NS'un bir komplikasyonu olmayıp steroid tedavisinin bir komplikasyonudur. Genellikle görmeyi engellemez, ancak kalıcıdır (22).

9- Akut Böbrek Yetmezliği: NS seyri esnasında ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği şiddetli oligüri ile karakterize olup, diüretik tedavisine dirençlidir. Nadir olgularda hemodiyaliz gerekebilir. Akut böbrek yetmezliğinden sorumlu primer mekanizma proksimal tübüler basıncı arttıran ve buna bağlı olarak glomeruler filtrasyon hızını (GFR) azaltan intertisyel ödemdir. Diğer akut böbrek yetmezliği yapan nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir (22) .

2.1.8. Nefrotik Sendromun Prognozu

Hastalığın seyrini büyük ölçüde steroide yanıt ve altta yatan glomerüler hastalığın tipi belirler. Minimal lezyonlu çocuklarda ve steroide iyi yanıt veren çocuklarda mortalite, steroide cevap vermeyenlere göre daha düşüktür. Başlangıçta steroide yanıt veren hastaların bir kısmı (%3-5) daha sonra dirençli hale gelebilirler. Başlangıçtan itibaren steroide yanıt vermeyen hastalarda kronik böbrek yetmezliği oluşma riski %50 civarındadır (4). İdiopatik NS'lu hastaların %20-30 kadarında tek atak görülür. Hastalığın ilk altı ayında steroide verdiği cevap ve ilk 18 aydaki relaps sıklığına göre prognoz hakkında fikir sahibi olunabilir (4).

2.1.9. Nefrotik Sedromda Aşılama

NS'lu çocuklarda günlük başlangıç steroid dozunu 7 günden daha uzun süre almışsa hiçbir aşı yapılmaz (4). Ölü aşılar remisyonda iken verilir. Canlı aşılarından oral polio yerine inaktive polio aşısı verilir. Yüksek doz steroid alırken kardeşlerine ve yakın teması olanlara canlı polio aşısı verilmez. Canlı aşılar alkilleyici ajan alırken verilmez, düşük doz (<20 mg/g) ve güneşli steroid alırken verilebilir (4). Pnömonokok ve suçiçeği aşıları rutin dışı aşılar olarak önerilir.

2.2. Steroid Yapısı Ve Özellikleri

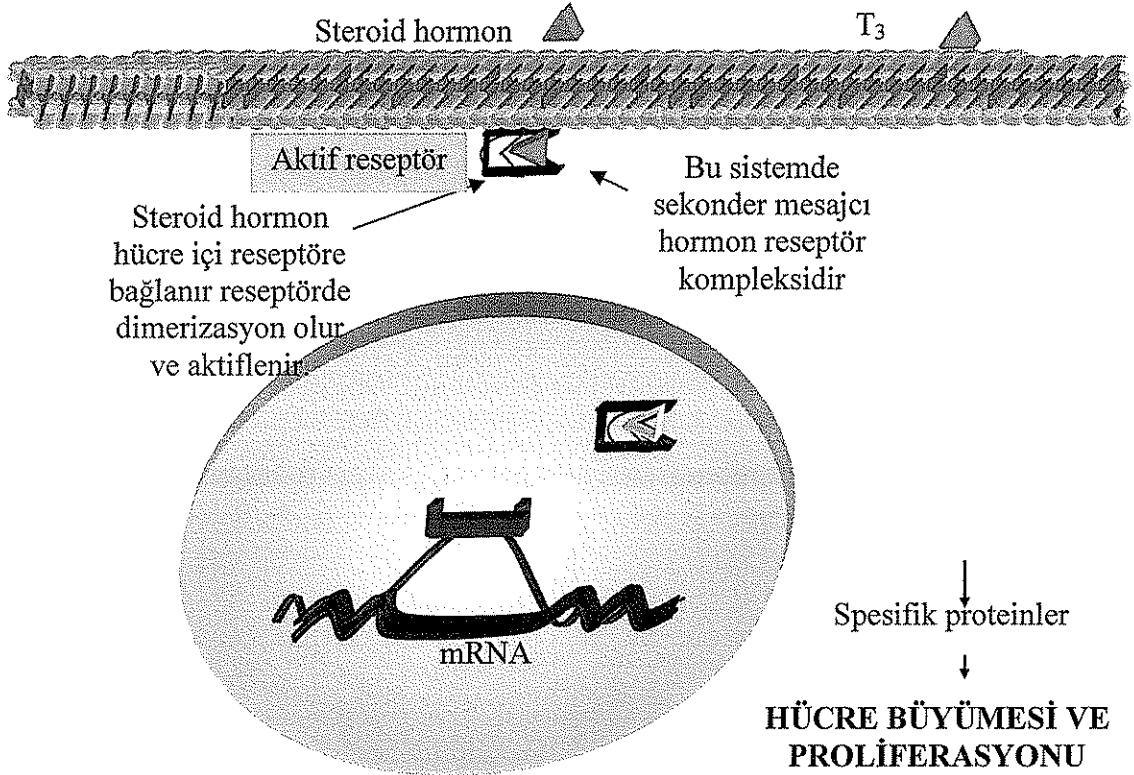
Glukokortikoidlerin (GC) sentez ve salınımları, ön hipofiz hormonu adrenokortikotropin hormon (ACTH) tarafından kontrol edilir. ACTH'un salınımı da hipotalamustan salınan kortikotropin salıverici faktör (CRF) tarafından düzenlenir. Ayrıca dolaşımdaki kortikosteroidler tarafından feedback olarak kontrol edilir. Kortizol, insanda en önemli düzenleyicidir. Kortizol, böbreküstü korteksin zona fasikulata tabakasındaki hücrelerden salgılanan bir hormondur. Plazma kortizolünün yaklaşık %90'ı kanda kortikosteroid bağlayıcı globülin (CBG) veya transkortin adı verilen spesifik bir α -globüline gevşek bağlı olarak taşınır ve inaktiftir; serbestleştikten sonra aktif olur. Kortizolün esas metaboliti tetrahidrokortizol glukronattır. Plazma kortizolü, yaklaşık 4 saatlik yarı ömre sahiptir; %70'i idrarla, %20'si feçesle, geri kalanı olasılıkla deri yoluyla vücuttan atılır (92).

Glukokortikoidler, metabolik, antiinflamatuvar, immunsupressif, sekretuar, osteoporoz yapıcı, sürfaktan oluşumunu artırıcı, eritropoetik sistemi uyarıcı etkilere sahiptirler. Glukokortikoidlerin metabolik etkileri, insüline antagonisttir. Glukokortikoidler, dolaşımdaki glukozu, yağ asitlerini ve aminoasitleri artırır. Karaciğerde anabolik etkilidirler; kas, lenfoid doku, deri, bağ dokusu ve yağ doku gibi periferik dokularda katabolik etkilidirler. Glukokortikoidler, kalp, beyin ve eritrositlerde oldukça inaktiftirler. Karbonhidrat metabolizmasına etkileri, karaciğerde aminoasitlerden glukoz oluşumunu (glukoneogenez) uyarma ve glikojenden glukozun açığa çıkışını artırma şeklindedir. Periferik dokulardaki etkisi ise, glukozun alınımı ve glukozun yıkılımını azaltarak glukozu yedekte tutma eğilimi şeklindedir. Lipid metabolizmasına etkileri, yağ dokusunda yağların parçalanmasını artırma şeklindedir. Ancak, glukoz metabolizması da bozulduğunda, gliserol-3-fosfat azalmasına bağlı olarak yağ sentezi de bozulur. Glukokortikoidlerin protein metabolizmasına etkileri, karaciğerde total protein sentezini artırma; periferik dokularda ise protein sentezini azaltma ve protein yıkılımını artırma şeklindedir (92).

Glukokortikoidlerin elektrolit ve su metabolizmasına etkileri, sodyum ve su tutucu, potasyum ve kalsiyum atılımını artırıcı etkidir. Glukokortikoidler, yüksek konsantrasyonlarda hücrel koruyucu reaksiyonları azaltarak, özellikle lökositlerin travmaya uğramış alanlara göç etmelerini geciktirerek antiinflamatuvar etki gösterirler. Bu etkinin bir kısmı, kortizolün spesifik prostaglandinlerin sentez ve salgılanmasını

azaltmasına bağılı olabilir. Kortizol enfeksiyonlar, allerjik haller ve anaflaksi ile ilişkili immun yanıtları azaltır. Steroid etkilerin çoğı, timusa bağımlı lenfositler (T-lenfositler) düzeyindedir. Glukokortikoidler kanda lenfosit, bazofil ve eozinofil sayısında azalmaya neden olurlar, hemoglobin, eritrosit ve trombosit yapımını ise artırırılar. Glukokortikoidlerle kronik tedavi, mide tarafından hidroklorik asit ve pepsinojen salgılanmasını, pankreastan tripsinojen salgılanmasını artırır. Glukokortikoidler, kemiğın osteoid matriksini azaltarak osteoporoza ve vücuttan aşırı derecede kalsiyum kaybına neden olurlar (92).

Steroid hormonlar hücreseel düzeyde etkilerini D vitamini, retinoik asit ve tiroid hormonlar gibi hücre içi reseptörler üzerinden gerçekleştirirler. Kortizolün hücreseel etki yapabilmesi için hücre içine difüzyonla girdikten sonra kortizona dönüşmesi gerekir. Kortizon inaktif haldeki reseptöre bağlanarak reseptörü aktif hale getirir. Aktif hormon-reseptör kompleksi nükleusa geçerek DNA'ya bağlanır. Bundan sonra transkripsiyon kompleksi oluşur ve hedef genden mRNA, ardından da istenilen protein sentezlenir (Şekil 2).



Şekil 2. Steroidlerin hücre içi reseptöre bağlanması

2.3. Glukokortikoid Reseptör Yapısı Ve Özellikleri

Glukokortikoid reseptör (GR), steroid reseptörler ailesine bağlı, 98 kD'luk sitoplazmik bir proteindir (5,6). 10 ekzona sahip 85.659 dalton ağırlığındadır ve GR, GCR, GRL, GCCR olarak sembolize edilir (105), aynı zamanda NR3C1 (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1) olarak da bilinir. Bu reseptör vücudumuzda hemen hemen tüm hücrelerde yer alır ve immun cevabı, hücre proliferasyonunu ve hedef dokudaki farklılaşmayı kontrol eder (5,106). Özellikle damarlarda, nöroendokrin sistem (hipofizden) ve lenf nodunda yüksek düzeyde, sindirim sisteminde (özofagusta), endokrin sistemde (pankreas, paratiroid) sinir sisteminde, plasentada, testiste ve böbreklerde orta düzeyde ifade edildiği gösterilmiştir (105).

Bütün hücre içi reseptörlerde olduğu gibi glukokortikoid reseptörlerinde de amino terminalinde değişken transaktivasyon bölgesi, iki adet 'zinc finger' taşıyan DNA'ya bağlanma bölgesi ve karboksi terminalinde ligand bağlayan bölge olmak üzere üç fonksiyonel kısım (domain) bulunur. Transaktivasyon bölgesi reseptör cinsine göre değişir ve görevi tam olarak bilinmemekle birlikte transkripsiyon regülasyonunda rol aldığı düşünülür. DNA bağlayan bölge bütün hücre içi reseptör ailesinde birbirine benzer ve DNA'nın hormona yanıtı elemanına (HRE-hormone responsive element) bağlanır. Reseptörün karboksil ucunda bulunan ligand bağlayan bölge inaktif formda şaperon proteinler de denilen 90 kDa 'heat shock protein' (hsp), p23 ve doku spesifik protein gibi proteinlerle, aktif formda ise hormonla etkileşen kısımdır (107-113).

İnsan glukokortikoid reseptörünün (hGR); hGR-alfa (fonksiyonel) ve hGR-beta (hormon bağlayamayan) olmak üzere iki yapısal izoformu vardır. Her iki izoform 5. kromozomun uzun kolunda (5q31-32) kodlanan tek bir genden üretilir (114). Ancak bunlardan sadece hGR- α hormona bağlanma özelliği gösterir iken hGR- β 'nin fonksiyonu henüz anlaşılamamıştır (112-115). hGR- β 'nin, hGR- α üzerinde dominant negatif etkisi olduğu düşünülmektedir (5). hGR- β 'nin yapısındaki tek farklılık reseptör proteininde 9. ekson yerine 10. eksonun temsil edilmiş olmasıdır. hGR- α toplam 777 aminoasitten (481 aminoasit transaktivasyonda rol alır, 66 aminoasit DNA bağlar, 230 aminoasit ligand bağlar), hGR- β ise 742 aminoasitten oluşur. Her iki reseptöründe 727 aminoasiti ortak olmasına karşın hGR- β 'nin hormon bağlama özelliği bulunmaz (107,108).

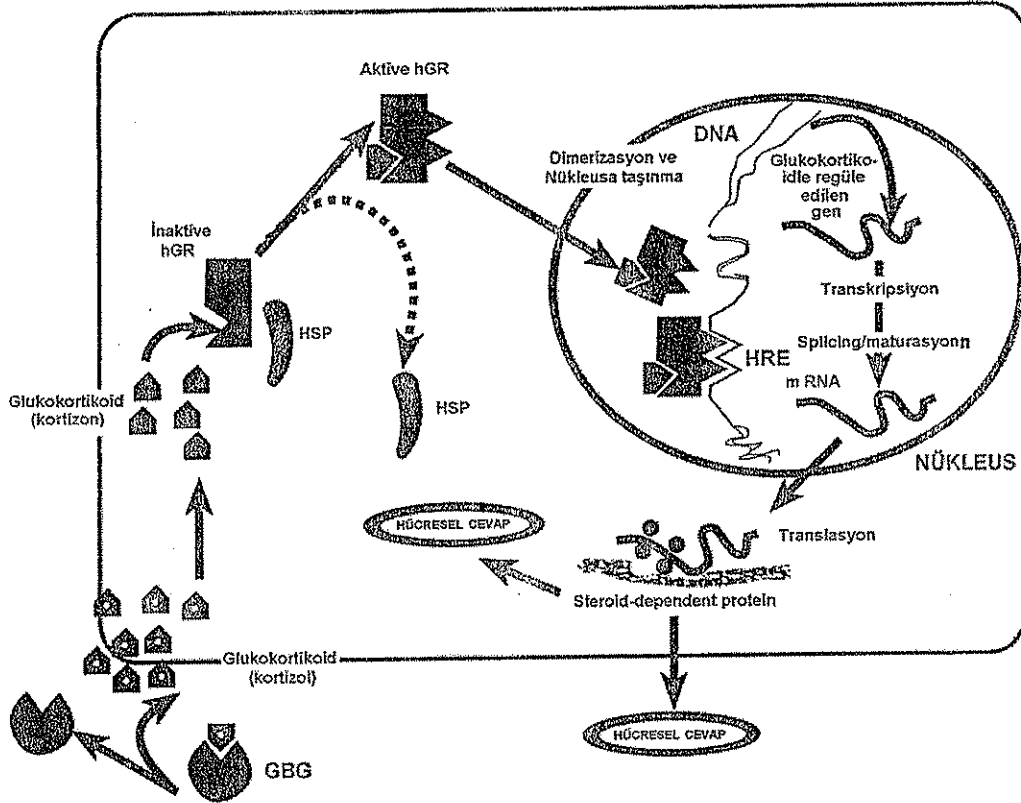
2.4. Steroid ve Glukokortikoid Reseptör İlişkisi

Steroidler etkilerini glukokortikoid reseptörlerini aktive ederek gösterirler (5,6). Glukokortikoidler (kortizol) membrandan diffüze olarak hücre içine girerler. Kortizol intrasitozolik taşınma sırasında 11-beta hidroksteroid dehidrogenaz enzimi aracılığıyla kortizona dönüştürülür. Transformasyona uğrayan ya da aktive edilen hormon, kendisine spesifik 8S oligomerik reseptörle etkileşir. Hücre içinde inaktif halde olan reseptörün ligand bağlayan kısmına iki adet 90 kDa hsp ve dokuya spesifik proteinler bağlıdır (110). Ortamda herhangi bir glukokortikoid hormon yokken, glukokortikoid reseptör (GR) hücre sitoplazmasında bu proteinlere (hsp90, hsp70, p23 vb.) bağlı halde bulunmaktadır. Bu proteinler, reseptörün inaktif haldeyken nükleusa geçmesini engellemektedir (5,116,117).

Aktif hormon-reseptör kompleksi nükleusa geçerek DNA'nın hormona yanıtı elamanına bağlanır. Bu bağlanmanın olabilmesi için reseptörün dimer yapması gerekir. Bundan sonra transkripsiyon kompleksi oluşur ve hedef genden m RNA, ardından da istenilen protein sentezlenir (118) (Şekil 3).

GLUKOKORTİKÖİDLERİN HEDEF HÜCREDE ETKİ MEKANİZMASI

hGR : İnsan glukokortikoid reseptörü
HSP : heat shock protein
HRE : hormona cevaplı eleman
GBG : glukokortikoid bağlayan globulin



Şekil 3. Glukokortikoidlerin hedef hücrede etki mekanizması (118)

2.5. Glukokortikoid Reseptör Mutasyonu

Glukokortikoid resistansı görülen birçok olguda NR3C1 gen reseptör mutasyonu ya da polimorfizm bulunmuştur. Mutasyonlar toplumda görülme sıklıkları az olan (alel sıklığı %0.01'den az) ve genetik hastalıklara yol açan değişikliklerdir. Mutasyon genetik yapıdaki değişiklikler anlamına da gelir. Polimorfizm ise yine mutasyona benzer olarak genetik materyaldeki bir değişikliği gösterir, her zaman fenotipik bir değişiklikle sonlanmaz. Bir başka deyişle gen polimorfizmleri amino asid değişikliği yapmamakla birlikte mRNA'yı yapısal olarak etkileyerek ya da genleri inaktive ederek fenotipik varyasyonlar yapabilmektedir (119). Polimorfik değişikliklerde alel sıklığı %1 dolayında olup toplumda yaygın gördüğümüz değişikliklerdir (120,121). Glukokortikoid reseptör geni (NR3C1) birden çok mutasyon ve polimorfizm gösterir (7-

9,122-129). Gendeki nokta mutasyonlar ve delesyonlar steroidlerin intraselüler konsantrasyon veya hedef dokudaki biyolojik aktivitesini azaltır (7-10). Glukokortikoid reseptör geninde fonksiyonu azaltan polimorfik değişiklikler toplumdaki steroid sensitivitesi varyasyonlarının muhtemel sebebidir. Bazı polimorfizmler herhangi bir fonksiyon kaybına yol açmazken bazıları ekzojen steroid tedavisinin yanıtını azaltmaktadır (11). İnsan glukokortikoid reseptöründe tanımlanan mutasyonlar genellikle iki bölgede yoğunlaşmıştır. İnsan glukokortikoid reseptörü mutasyonları ya reseptör sayısında azalmaya ya da reseptörün ligand bağlama kapasitesinde, termolabilitesinde ve/veya DNA'ya bağlanmasında anormalliğe neden olabilir. Mutasyon gösterilemeyen vakalarda ya transkripsiyon kompleksinin oluşumu ya da protein sentezinde (translasyon) bir defekt vardır. İnsan glukokortikoid reseptöründe tanımlanmış mutasyonların çoğu mikrolelesyon, nokta mutasyonu, 'frame shift'(çerçeve kayması) mutasyonu şeklindedir (130-138).

2.6. Glukokortikoid Reseptörü Nefrotik Sendrom İlişkisi

NS'lu çocuklardaki proteinüri miktarındaki varyasyonlar bize aynı zamanda glukokortikoide verilen cevabın varyasyonlarını göstermektedir. Glukokortikoid reseptör genindeki polimorfizmler klinik prezentasyon ve glukokortikoid tedavisine olan yanıtın farklılığını açıklamaktadır (139). Podositlerdeki ve aktive immun hücrelerdeki glukokortikoidlere bağlı değişiklikler idiyopatik nefrotik sendromlu çocuklardaki glomerüler filtrasyondaki geri dönüşümün muhtemel sebepleridir. NR3C1 varyasyonları, glomerülopatilerdeki glukokortikoid yanıtının spektrumuna katkıda bulunmaktadır (140).

Hastalığın genetik geçişi tam olarak aydınlatılamamıştır. Mutasyonun cinsine göre otozomal dominant ya da resesif özellikte olabilmektedir. Fenotip ile genotip arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (141,142). Glukokortikoid rezistansı uzun süre steroid kullanan kişilerde yüksek glukokortikoid düzeylerinin, insan glukokortikoid reseptörünün mRNA'sı üzerine yaptığı 'down regülasyon' ile açıklanır. Bu da başlangıçta iyi yanıt alınsa bile zamanla tedavide başarısızlığa uğranan vakaları açıklar. NR3C1 geninin varyasyonlarının glukokortikoid sensitivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (143). Aynı zamanda NR3C1 geni N363S varyantının glukokortikoidlerdeki sensitivite artışıyla ilişkili olduğu ve glukokortikoid

sensitivitesinin spesifik glukokortikoid reseptör haplotipiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (144). Diğer bir çalışmada ise NR3C1 genindeki mutasyonların hem familial steroid rezistansı hem de kazanılmış steroid rezistansı ile ilişkili olduğu gösterilmiş (145,146). Buna örnek olarak Cushing Hastalığı (146), lösemi (147), lupus nefriti (148), ve dişi psödohermafroditizm (149) gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı; steroid duyarlı ve dirençli NS'lu hastalarda, NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmini araştırmak, bu gen polimorfizmi ile steroid duyarlı ve steroid dirençli NS'lu hastalar arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırmaktır. Bizim hipotezimiz steroid dirençli NS'da NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmine rastlanacağıdır. Yine nefrotik sendromda steroide bağımlılık, relaps sıklığı, obezite, hipertansiyon ve glomeruler filtrasyon hızı üzerine etkileri belirlemek amaçlanmaktadır. Elde edilen sonuçlar hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılacak ve klinik diğer parametrelerle bir ilişkinin olup olmadığı istatistiksel metodlarla analiz edilecektir. Türkiye'de NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmi ile nefrotik sendrom tanısı almış hastalar arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yoktur. Uluslararası alanda ise konu hakkında çok sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışılan polimorfizmlerin bir fonksiyonu olup olmadığının belirlenmesi hastalığın tanı, tedavi ve patogeneziyle ilgili araştırma ve uygulamalara yeni açılımlar sağlayabilecektir. Çalışmanın temel hedeflerinden bir başkası da; ulaşılacak veriler etik ilkeler göz önüne alınarak, çocukların yaşam kalitelerini etkileyen bu hastalıkların gen yapısı ile ilişkilendirilmesi durumunda daha ileriki aşamalarda yeni tedavi hedeflerinin belirlenebileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nefroloji Polikliniğinde takip edilen 84 nefrotik sendrom hastası alındı. Bu hastalardan 49 çocuk steroid duyarlı, 35 çocuk ise steroid dirençli nefrotik sendrom tanısı almıştı. Kontrol grubunda bilinen ciddi veya kronik bir hastalığı, allerjik veya astmatik yakınmaları ve tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olmayan, gaitada parazit ve parazit yumurtası bulunmayan, Sağlam Çocuk Polikliniğimize aşı yapılmak üzere başvuran 66 çocuk yer aldı. Bu hastalarda NR3C1 genine ait Bcl1 polimorfizm incelemeleri için 1 ml EDTA'lı tüpe kan örnekleri alındı. Örnekler Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda çalışıldı. Çalışma için yerel (Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi) etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 27.11.2008, karar no: 11-2008/202).

Nefrotik sendrom tanısı jeneralize ödem, ağır proteinüri (idrarda protein atılımının $40 \text{ mg/m}^2/\text{saatin}$ üzerinde olması veya idrar protein/kreatinin oranının 2.0 mg/mg oranından fazla olması), hipoalbuminemi (serum albumin değerinin 2.5 gr/dL 'nin altında olması) ve hiperkolestrolemi varlığı kriterlerine dayanılarak konuldu (15,22). Başlangıç tedavisi olarak 2 mg/kg/gün veya $60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ prednizolon ağızdan 4-6 hafta verildi. 4-6 haftalık tedavi sonunda idrarda proteinürisi düzelen hastalar steroida cevaplı (remisyon) kabul edilip, steroid tedavisi 8-10 haftada dozu azaltılarak kesildi (15,22,47). Başlangıçtaki 4-6 haftalık düzenli ve tam doz (2 mg/kg/gün veya $60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$) tedavi sonunda üç gün arka arkaya, idrarda çubuk yöntemi ile proteinin negatif veya eser bulunması veya idrarla protein atılımının $4 \text{ mg/m}^2/\text{saatten}$ az olması veya protein/kreatinin oranını 0.2 mg/mg değerinden az olması steroida cevap olarak tanımlandı (1,15,22,36,47). Bu hastalar steroida duyarlı gruba dahil edildi. 4-6 haftalık düzenli ve tam doz (2 mg/kg/gün veya $60 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$) steroid kullanımına karşın idrarda protein atılımı $40 \text{ mg/m}^2/\text{saatin}$ üzerinde veya idrar protein/kreatinin oranı 2.0 mg/mg değerinde olan hastalar steroida dirençli hastalar olarak kabul edildi (1,15,22). Bu hastalar steroida dirençli gruba dahil edildi. Daha önce remisyonunda olan hastada, ödemle birlikte idrarında çubuk yöntemiyle üç gün arka arkaya (3+) ve üzeri protein çıkması veya idrar protein atılımının $40 \text{ mg/m}^2/\text{saatin}$ üzerinde olması ya da idrar

protein/kreatinin oranının 2.0 mg/mg değerinden yüksek olması relaps, steroide önceden yanıt alınan ve proteinürisi kaybolan bir hastada, steroid dozu azaltılırken proteinürisinin yeniden ortaya çıkması veya remisyona girdikten sonra steroid kesilmesini takip eden iki hafta içinde relaps gözlenmesi ve bu durumun iki kez tekrarlaması durumu steroide bağımlılık olarak kabul edildi (1,15,22,36).

Tüm hastaların öncelikle demografik verileri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen çocukların yaş, cins, ağırlık, boy, arteriyel kan basıncı, relaps sıklıkları, vücut kitle indeksleri, takip ve tedavi süreleri ile glomerüler filtrasyon hızları (Schwartz formülüne göre) kaydedildi. Kan basıncı değerleri üç farklı ölçümün ortalaması alınarak değerlendirildi. Hastaların hastalık başlangıcından itibaren steroid kullanma süreleri saptanarak, kümülatif steroid dozları (mg/kg) günlük ve gün aşırı olarak ayrı ayrı hesaplandı. Hem çalışma hem de kontrol grubunda genetik bir hastalık şüphesi olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Hastalardan kan örnekleri alınmadan önce hasta bilgilendirme formu ailelere okutularak onay alındı.

Çalışma grubundaki hastaların 41'i (%48.8) kız, 43'ü (%51.2) erkek çocuktur. Yaşları 12 ay ile 168 ay arasında değişmekte olup yaş ortalamaları 70.64 ± 42.28 ay idi. Hastalar en az 3, en fazla ise 106 ay (ortalama 36.3 ± 26.7 ay) poliklinik takibine gelmiş olup, nefrotik sendroma yönelik steroid, sitotoksik, antikoagulan ve/veya immunomodülatör ilaç almışlardır.

3.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

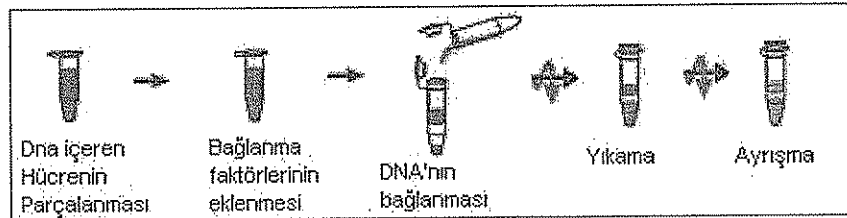
Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda rutin laboratuvar incelemeleri sırasında bilgilendirilmiş onam formu ile onam alınarak 1 ml EDTA'lı tüpe kan alındı ve hemen -20°C ısıda DNA izolasyonu yapılana kadar saklandı. Alınan örneklerden NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmi PCR-RFLP analizi ile incelendi.

3.2. Örneklerin İncelenmesi

3.2.1. DNA İzolasyonunun Aşamaları

Çalışmamızda, kandan DNA izolasyonu Invitek (Katalog No: CA070023) ticari kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen DNA materyali daha sonra kullanılmak üzere 0°C 'de saklandı. DNA izolasyonu amacıyla hastalardan alınan kan örneklerinde gerçekleştirilen işlemler (Şekil 4).

1. Kandan 200 μ l alındı, (200 μ l'den az kan materyali 200 μ l'ye tamamlandı) 1.5 ml'lik tüpe aktarılıp, üzerine 200 μ l Lysis (eritme) Tamponu ve 20 μ l Proteinaz K eklenir. Vortex sonrasında 56°C'de 10 dakikalık inkübasyona bırakıldı.
2. 400 μ l Binding (bağlama) Tamponu pipetlenerek ilave edildi.
3. Hazırlanan karışım, filtrelerle sahip 2.0 ml'lik tüplere konuldu ve 1 dakikalık inkübasyon sonrasında 2 dakika santrifüj edildi (12.000 rpm).
4. Filtreden geçen ve altta biriken karışım dökülerek, filtreler üzerine 500 μ l Yıkama Tamponu I ilave edildi. 1 dakika santrifüj edilip filtreden geçen tampon döküldü.
5. Yıkama Tamponu II'den 800 μ l filtre üzerine ilave edilip, tekrar 1 dakika santrifüj edildi. Tüpler santrifüj sonrasında tampondan arındırıldı ve filtreler takılarak 4 dakika 15.000 rpm' de santrifüj edildi.
6. Sonrasında filtreler yeni tüplere yerleştirildi, 200 μ l Elution (ayırıştırma) Tamponu eklendi ve muhafaza edilmek üzere -20°C'ye alındı.



Şekil 4. DNA izolasyonunun aşamaları

3.2.2. Kandan DNA İzolasyonu İşleminde Kullanılan Araç ve Kimyasallar

1. Invitek DNA izolasyon kiti filtreli tüpler (Katalog No: CA070023)
 - Proteinaz K
 - Lysis (Lizis Solüsyonu)
 - Wash A buffer (Yıkama Tamponu I)

- Wash B buffer (Yıkama Tamponu II)
 - Elution buffer (Elüsyon Tamponu)
2. Etanol (Sigma)
 3. Mikropipetler (1-10 μ l, 10-100 μ l, 100-1000 Scorex, Rainin, Eppendorf)
 4. Steril sarı ve beyaz pipet uçları (Eppendorf)
 5. 1.5 ml'lik Eppendorf tüpleri (Axygen)
 6. Eppendorf tüp taşıyıcıları
 7. Vorteks (Heidolph Reaks Top)
 8. Santrifüj aleti (Sigma 1-15)
 9. Su banyosu (Nüve BM 302)
 10. Steril lateks eldiven

3.2.3. Enzim Kesimi ve Değerlendirilmesi

- Mikro pipetler (1-10 μ l ve 10-100 μ l, Scorex, Rainin)
- Steril beyaz ve sarı pipet ucu (Eppendorf)
- 0.5 ml'lik eppendorf (Axygen)
- Su banyosu (Nüve BM 302)
- Parafin (Parafilm)
- Bcl1 restriksiyon endonükleaz enzimi ve Tamponu (MBI- Fermentas #ER 0011)

Konsantrasyon => 10 ünite/ μ l

Tampon 0⁺

33 mM Tris-asetat (pH 7.9)

10 mM Magnezyum asetat

66 mM Potasyum asetat

0.1 mg/ml BSA

3.3. YÖNTEMLER

3.3.1. Hasta Grubu

Steroid duyarlı 49 hasta, steroid dirençli 35 hasta ve 66 kontrol grubuna ait kan örnekleri toplanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarına dahil edilen kişilerin ad-soyad, cinsiyet, yaş, klinik bilgileri kayıt edilmiştir.

3.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR); DNA'nın incelenmek istenen bölgesinin yapay olarak hazırlanmış oligonükleotit primerler kullanılarak çoğaltılmasıdır. Bu yöntem, çift zincirin birbirinden ayrılması (denatürasyon), primerlerin denatüre edilerek ayrılmış olan DNA zincirlerine bağlanması (annealing) ve hedef bölgeye karşılık gelen zincirin DNA polimeraz enzimi tarafından sentezlenmesi (extension) şeklinde 3 temel aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamalar bir döngü olarak kabul edilir ve ortalama 25-35 döngü uygulanır. Çalışmada kullanılan primerlerin konsantrasyonu 5 pmol/μl, Taq polimeraz 1,5 U / 25 μl'dir. Kullanılan PCR aleti aşağıda gösterilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. PCR aleti (Gene Amp PCR System 9700)

• Amplifikasyon Karışımı:

H₂O → 12.2 μl

Tampon → 2.5 μl

MgCl₂ → 2 μl

dNTP	→	2 µl
Primer R	→	2 µl
F	→	2 µl
Taq polimeraz	→	0.3 µl
DNA	→	2 µl

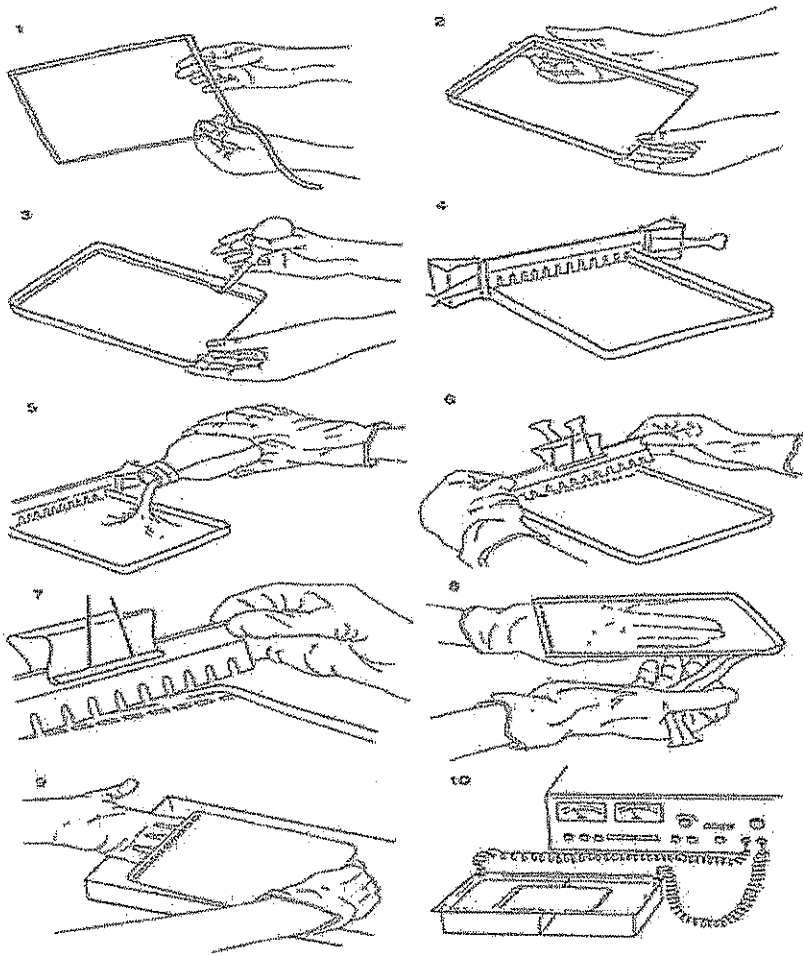
- Tek bir örnek için hazırlanan karışım toplam 25 µl olacak şekildedir.

- PCR programının içeriği;

95°C	5dk	1 döngü
95°C	45 sn	35 döngü
60°C	45 sn	
72°C	45 sn	
72°C	5 dk	1 döngü
4°C	∞	

3.3.3. Amplifikasyon analizi

PCR amplifikasyonun kontrolü %2.0'lik agaroz jel elektroforezi ile yapıldı. Bunun için önce yatay elektroforez tabağının iki kenarını kapatmak için yapılmış olan kalın lastik bariyerler takıldı. 250 ml'lik erlen içerisinde 2.0 gr agaroz ve 100 ml 0.5xTBE konulup erlenin ağzı alüminyum folyo ile kapatıldı. Folyo üzerinde birkaç küçük delik açıldıktan sonra bu karışım, arada çalkalayarak homojen olana kadar mikrodalga fırında ısıtıldı. Sonra 14 µl etidyum bromür eklenip karıştırıldı ve daha önce hazırlanan tabağa döküldü. Jel donduktan sonra bariyerler çıkartılıp içinde 0.5xTBE tamponu bulunan elektroforez tankına yerleştirilerek tarak çıkarıldı. Bir parça parafilm üzerinde 6µl orange G (yükleme tamponu) ile 9 µl PCR ürünü karıştırılıp jeldeki kuyucuklara yüklendi. 100 voltta 2 cm yürütüldükten sonra UV altında görüntülendi (Vilber Lourmat Seri No: V039930) (Sambrook, 1989) (Şekil 6).



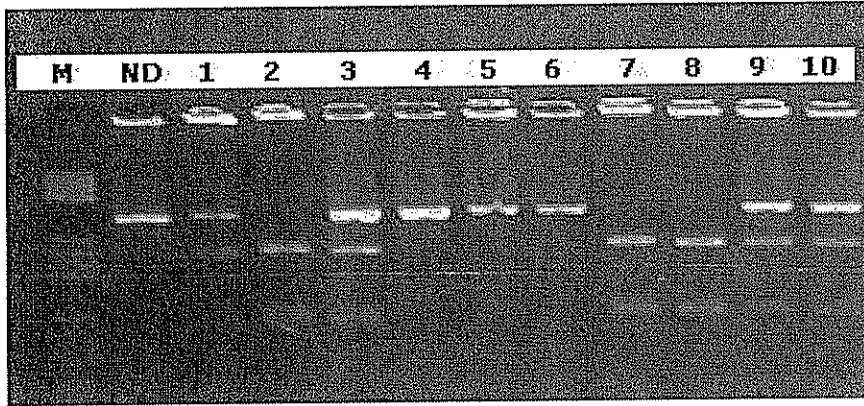
Şekil 6. Agaroz jel elektroforezinin hazırlanışı

3.3.4. Enzim Kesimi

Amplifikasyon boyutu beklenen bölgede çıkan PCR ürünleri, restriksiyon enzimi (*Alu I*) kullanılarak kesildi (Şekil 7). Kesim karışımı;

PCR ürünü	→	10.5-12 μ l
Buffer	→	3.5 μ l
BclI	→	1.5 μ l

Karışım 0.5 ml'lik ependorf tüpe konup ağzı parafinle kapatıldı. Kısa bir santrifüjden sonra 37°C de bir gece (O/N) inkübasyona bırakıldı.



Şekil 7. BclI bölgesinin PCR-RFLP Analizi

M : Marker (Fermantas #SM0388).

ND : Kesim yapılmamış PCR ürünü.

1,3,9,10 : GC genotipi

2,7,8 : CC genotipi,

4,5,6 : GG genotipi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Bu üç grubun verileri SPSS 13.0 versiyonu istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Sayısal değerler ortalama $\pm$ SS veya olgu sayısı (%) olarak ifade edildi. Hasta ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney testi, ki-kare testi, Pearson Correlation testi ve Kruskal-Wallis testi ile gerçekleştirildi. Karşılaştırmalarda $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma Nisan 2008-Haziran 2009 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda yapıldı. Polikliniğimize nefrotik sendrom tanısı ile takipli 98 hastadan 84 nefrotik sendromlu hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınmayan 14 hastadan 5 tanesi ilk tanı ve takipleri dış merkezde yapıldığından, 9 hasta ise son bir yıldır düzensiz takip edildikleri için çalışma dışı bırakıldılar. Kontrol grubu olarak bilinen ciddi veya kronik bir hastalığı, allerjik veya astmatik yakınmaları ve tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olmayan, gaitada parazit ve parazit yumurtası bulunmayan, Sağlam Çocuk Polikliniğimize aşı yapılmak üzere başvuran 66 çocuk alındı. Çalışmaya alınan steroid duyarlı ve steroid dirençli toplam 84 hasta demografik özellikleri yönünden ayrı ayrı karşılaştırıldı (Tablo 4).

4.1. Başlangıç değerleri

Cinsiyet: Çalışmaya alınan 84 hastanın 43'ü (%51.2) erkek, 41'i (%48.8) kız idi. Erkek hastaların 31'i (%72.1) kız hastaların 18'i (%43.9) steroid duyarlıyken, erkek hastaların 12'si (%27.9), kız hastaların ise 23'ü (%56.1) steroid dirençliydi. Steroid duyarlı ve dirençli iki grup arasında anlamlı olarak fark vardı ve steroid duyarlı grupta erkek hasta sayısı fazlaydı ($p=0.009$) (Tablo 1). Kontrol grubunun ise 42'si (%63.6) erkek, 24'ü (%36.4) kız idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.12$).

Yaş (ay): Hastaların ortalama yaşları 70.64 ± 42.28 ay olup steroid duyarlı grupta yaş ortalaması 62.45 ± 35 ay steroid dirençli grupta 82.11 ± 48 ay idi. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0.12$) (Tablo 1). Kontrol grubunda ise yaş ortalaması 72.58 ± 24.21 ay idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.74$).

Boy (cm): Hastaların steroid duyarlı grupta başlangıçtaki boy ortalamaları 106.35 ± 18 cm iken steroid dirençli grupta 113.49 ± 26 cm idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.32$).

Ağırlık (kg): Hastaların ortalama kiloları steroid duyarlı grupta 20.59 ± 83 kg iken steroid dirençli grupta 24.51 ± 12 kg olup, iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.24$).

Takip süresi (ay): Hastalarımızın ortalama takip süresi steroid duyarlı grupta 40.61 ± 29 ay olup steroid dirençli grupta 30.26 ± 21 ay olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.12$).

Vücut kitle indeksi (kg/m^2): Steroid duyarlı grupta başlangıç vücut kitle indeksi (VKİ; kilogram cinsinden ölçülen ağırlığın metre cinsinden ölçülen boy uzunluğunun karesine bölünerek hesaplandı) 17.18 ± 2.0 kg/m^2 iken steroid dirençli grupta 17.17 ± 2.6 kg/m^2 olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.70$).

Albümin (gr/dl): Hastaların başlangıç albümin değeri steroid duyarlı grupta 1.7 ± 0.6 gr/dl iken steroid dirençli grupta 2.13 ± 0.8 gr/dl olup, steroid duyarlı grupta daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.04$).

GFR (ml/dk/1.73m^2): GFR değerlerinde iki grup arasında fark bulunmazken, steroid duyarlı grupta başlangıç GFR 97.47 ± 12 ml/dk/m^2 olup steroid dirençli grupta 100.03 ± 11 ml/dk/m^2 idi ($p=0.43$).

Sistolik tansiyon başlangıç (mmHg): Steroid duyarlı grupta başlangıç sistolik tansiyon 94.08 ± 12 mmHg iken steroid dirençli grupta 98.86 ± 17 mmHg idi. İki grup arasında sistolik kan basınçları açısından fark yoktu ($p=0.28$).

Diastolik tansiyon başlangıç (mmHg): Başlangıç diastolik tansiyonları ise steroid duyarlı grupta 57.24 ± 80 mmHg steroid dirençli grupta 63.00 ± 14 mmHg olup steroid duyarlı gruba göre daha yüksek bulundu. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.59$).

Kan üre başlangıç değeri (mg/dl): Steroid duyarlı grupta başlangıç üre değeri 38.47 ± 29 mg/dl iken steroid dirençli grupta 36.43 ± 27 mg/dl olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.35$).

Kreatinin başlangıç değeri (mg/dl): Steroid duyarlı grupta hastaların başlangıç kreatinin değeri 0.35 ± 0.23 mg/dl steroid dirençli grupta 0.33 ± 0.24 mg/dl olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.29$).

İdrar protein/kreatinin oranı (mg/mg): Steroid duyarlı grupta idrar protein/kreatinin oranı 6.45 ± 41 mg/mg iken steroid dirençli grupta 13.06 ± 12 mg/mg

olup, steroid duyarlı grupta idrar protein/kreatinin oranı daha düşük bulundu ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004$).

Tablo 4. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

	Steroid duyarlı	Steroid dirençli	p değeri
Yaş (ay)	62.45±35	82.11±48	0.12
Erkek	31 (% 72.1)	12 (% 27.9)	0.009
Kız	18 (% 43.9)	23 (% 56.1)	0.009
Boy (cm)	106.35±18	113.49±26	0.32
Ağırlık (kg)	20.59±83	24.51±12	0.24
VKİ başlangıç (kg/m^2)	17.18±2.0	17.17±2.6	0.70
Takip süresi (ay)	40.61±29	30.26±21	0.12
Albümin başlangıç (gr/dl)	1.7±0.6	2.13±0.8	0.04
GFR başlangıç (ml/dk/1.73m^2)	97.47±12	100.03±11	0.43
Sistolik TA başlangıç (mmHg)	94.08±12	98.86±17	0.28
Diastolik TA başlangıç (mmHg)	57.24±82	63.00±14	0.059
Üre başlangıç (mg/dl)	38.47±29	36.43±27	0.35
Kreatinin başlangıç (mg/dl)	0.35±0.23	0.33±0.24	0.29
İdrar protein/kreatinin (mg/mg)	6.45±41	13.06±12	0.004

4.2. Çalışma Sonu Değerleri

Hastaların çalışma sonunda; vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik tansiyon, GFR, üre, kreatinin değerleri ölçümü yapılarak kaydedildi. Bu parametrelerin steroid duyarlı ve steroid dirençli grupta dağılımları Tablo 5’de özetlenmiştir. Tedavi öncesi değerler ile tedavi bitimi değerler NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmleri de göz önüne alınarak karşılaştırıldı.

Vücut kitle indeksi (kg/m^2): Steroid duyarlı grupta başlangıç VKİ 17.18±2.0 kg/m^2 iken steroid dirençli grupta 17.17±2.6 kg/m^2 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.70$). Steroid duyarlı grupta son VKİ 18.35±2.9 kg/m^2 iken steroid dirençli grupta 18.77±3.9 kg/m^2 bulundu. Aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.85$). Steroid duyarlı ve steroid dirençli grubu kendi içinde başlangıç ve son VKİ’i açısından karşılaştırdığımızda ise her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı

fark vardı ($p=0.005$, $p=0.019$). Hastaların başlangıç ve tedavi sonu vücut kitle indeks dağılımları Tablo 6 ve Tablo 7’de verilmiştir.

Sistolik kan basıncı (mmHg): 84 hastanın yapılan kan basıncı ölçümlerinde steroid duyarlı grupta başlangıç sistolik tansiyon 94.08 ± 12 mmHg, steroid dirençli grupta 98.86 ± 17 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.28$), üç farklı ölçümün ortalaması alınarak yapılan tedavi sonrası kan basıncı ölçümlerinde ise steroid duyarlı grupta son sistolik tansiyon ortalama 98.45 ± 71 mmHg steroid dirençli grupta 102.11 ± 12 mmHg idi ve tedavi sonrası sistolik kan basıncı açısından gruplar arasında fark yoktu ($p=0.17$). Steroid duyarlı ve steroid dirençli grubu kendi içinde başlangıç ve son sistolik tansiyon açısından karşılaştırdığımızda ise steroid duyarlı grupta anlamlı bir fark varken ($p=0.019$), steroid dirençli grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.25$).

Diastolik kan basıncı (mmHg): Steroid duyarlı grupta başlangıç diastolik tansiyon 57.24 ± 82 mmHg, steroid dirençli grupta 63.00 ± 14 mmHg olup steroid duyarlı grupta başlangıç diastolik tansiyon daha düşük bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.059$). Üç farklı ölçümün ortalaması alınarak yapılan tedavi sonrası kan basıncı ölçümlerinde ise steroid duyarlı grupta son diastolik tansiyon ortalama 60.98 ± 56 mmHg steroid dirençli grupta 63.06 ± 10 mmHg olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.80$). Steroid duyarlı ve steroid dirençli grubu kendi içinde başlangıç ve son diastolik tansiyon açısından karşılaştırdığımızda ise steroid duyarlı grupta anlamlı bir fark varken ($p=0.008$), steroid dirençli grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.98$).

Glomeruler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73m²): Hastaların başlangıç GFR değerleri steroid duyarlı grupta 97.47 ± 12 ml/dk/1.73 m² iken steroid dirençli grupta 100.03 ± 11 ml/dk/1.73 m² olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.43$). Son GFR değerleri steroid duyarlı grupta 97.80 ± 13 ml/dk/1.73m² iken steroid dirençli grupta 100.31 ± 93 ml/dk/1.73 m² idi ve yine gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.42$). Steroid duyarlı ve steroid dirençli grubu kendi içinde başlangıç ve son GFR değerleri açısından karşılaştırdığımızda da benzer şekilde her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.88$, $p=0.90$).

Serum üre değeri (mg/dl): Hastaların başlangıç üre değerleri steroid duyarlı grupta 38.47 ± 29 mg/dl iken steroid dirençli grupta 36.43 ± 27 mg/dl olup, iki grup

arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.35$). Son üre değerleri duyarlı ve dirençli grupta anlamlı farklılık göstermedi. Steroid duyarlı grupta 25.96 ± 64 mg/dl iken steroid dirençli grupta 42.46 ± 45 mg/dl olarak bulundu ($p=0.24$). Steroid duyarlı ve steroid dirençli grubu kendi içinde başlangıç ve son üre değerleri açısından karşılaştırdığımızda ise steroid duyarlı grupta anlamlı bir fark varken ($p=0.005$), steroid dirençli grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.38$).

Serum kreatinin değeri (mg/dl): Hastaların başlangıç kreatinin değerleri steroid duyarlı grupta 0.35 ± 0.23 mg/dl iken steroid dirençli grupta 0.33 ± 0.24 mg/dl olup, iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.29$). Son kreatinin değerleri steroid duyarlı grupta 0.34 ± 0.12 mg/dl iken steroid dirençli grupta 0.56 ± 0.82 mg/dl idi ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.35$).

Tablo 5. Hastaların Takip Parametreleri

	Steroid duyarlı	Steroid dirençli	p değeri
VKİ başlangıç (kg/m^2)	17.18 ± 2.0	17.17 ± 2.6	0.70
VKİ son (kg/m^2)	18.35 ± 2.9	18.77 ± 3.9	0.85
Sistolik TA başlangıç (mmHg)	94.08 ± 12	98.86 ± 17	0.28
Sistolik TA son ort. (mmHg)	98.45 ± 71	102.11 ± 12	0.17
Diastolik TA başlangıç (mmHg)	57.24 ± 82	63.00 ± 14	0.059
Diastolik TA son ort. (mmHg)	60.98 ± 56	63.06 ± 10	0.80
GFR başlangıç (ml/dk/1.73m^2)	97.47 ± 12	100.03 ± 11	0.43
GFR son (ml/dk/1.73m^2)	97.80 ± 13	100.31 ± 93	0.42
Üre başlangıç (mg/dl)	38.47 ± 29	36.43 ± 27	0.35
Üre son (mg/dl)	25.96 ± 64	42.46 ± 45	0.24
Kreatinin başlangıç (mg/dl)	0.35 ± 0.23	0.33 ± 0.24	0.29
Kreatinin son (mg/dl)	0.34 ± 0.12	0.56 ± 0.82	0.35

Boy (cm): Hastaların başlangıç boy uzunlukları steroid duyarlı grupta 106.35 ± 18 cm steroid dirençli grupta 113.49 ± 26 cm olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.32$). Son boy uzunlukları steroid duyarlı grupta 127.78 ± 18 cm steroid dirençli grupta 127.74 ± 19 cm olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.79$). Steroid duyarlı ve steroid dirençli grubu kendi içinde başlangıç ve son boy uzunlukları açısından karşılaştırdığımızda ise her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.00$, $p=0.00$).

Ağırlık (kg): Hastaların başlangıç kiloları steroid duyarlı grupta 20.59 ± 71 kg iken steroid dirençli grupta 24.51 ± 11 kg olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.24$), son kiloları steroid duyarlı grupta 31.06 ± 12 kg iken steroid dirençli grupta 30.86 ± 12 kg idi ($p=0.81$). Steroid duyarlı ve steroid dirençli grubu kendi içinde başlangıç ve son kiloları açısından karşılaştırdığımızda ise her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.00$, $p=0.00$).

Çalışmaya alınan 84 NS'lu hastanın takip parametrelerini dirençli ve duyarlı grupta kendi içinde karşılaştırdığımızda özet olarak; steroid duyarlı grupta başlangıç ve son GFR arasında anlamlı fark yokken ($p=0.88$), VKİ ($p=0.005$), sistolik tansiyon ($p=0.019$), diastolik tansiyon ($p=0.008$), üre değeri ($p=0.005$), kilo ($p=0.000$) ve boy ($p=0.000$) arasında anlamlı fark bulunmuştur. Steroid dirençli grupta ise başlangıç ve son GFR ($p=0.90$), üre değeri ($p=0.38$), sistolik tansiyon ($p=0.25$), diastolik tansiyon ($p=0.98$) arasında anlamlı fark yokken, VKİ ($p=0.01$), kilo ($p=0.000$) ve boy ($p=0.000$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 6. Başlangıç vücut kitle indeksi dağılımı

	VKİ aralığı	N	%
Steroid duyarlı	14	4	8.2
	15	6	12.2
	16	10	20.4
	17	6	12.2
	18	15	30.6
	19	1	2.0
	20	5	10.2
	21	1	2.0
	24	1	2.0
	Toplam	49	100
Steroid dirençli	12	1	2.9
	13	1	2.9
	14	2	5.7
	15	1	2.9
	16	12	34.3
	17	7	20.0
	18	2	5.7
	19	4	11.4
	20	3	8.6
	25	2	5.7
	Toplam	35	100

Tablo 7. Son vücut kitle indeksi dağılımı

	VKI aralığı	N	%
Steroid duyarlı	14	2	4.1
	15	6	12.2
	16	8	16.3
	17	7	14.3
	18	5	10.2
	19	4	8.2
	20	8	16.3
	21	3	6.1
	23	1	2.0
	24	3	6.1
	25	2	4.1
	Toplam	49	100
Steroid dirençli	13	1	2.9
	14	3	8.6
	15	2	5.7
	16	5	14.3
	17	6	17.1
	18	2	5.7
	19	4	11.4
	20	3	8.6
	21	2	5.7
	22	2	5.7
	23	1	2.9
	26	2	5.7
	27	1	2.9
	30	1	2.9
	Toplam	35	100

NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmi: Hastalar NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmi alel dağılımları açısından karşılaştırıldığında; steroid duyarlı gruptaki 49 hastanın 32'sinde (% 65.3) CC, 15'inde (%30.6) GC ve 2'sinde (%4.1) GG polimorfizmi, steroid dirençli gruptaki 35 hastanın 19'unda (%54.3) CC, 16'sında (%45.7) GC bulunurken, bu grupta GG polimorfizmine rastlanmadı. Kontrol grubunda bulunan 66 çocuktaki Bcl1 polimorfizminin alel dağılımı ise şu şekilde gerçekleşti; 39'unda (%59.1) CC, 21'inde (%31.8) GC ve 6'sında (%9.1) GG. Sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldığında steroid dirençli ve steroid duyarlı grup arasında alel dağılımı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.212$). Steroid duyarlı, steroid dirençli ve kontrol grubu kendi aralarında yine alel dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplar arası NR3C1 genotip dağılımları

	Genotip	N	%
Steroid duyarlı	CC	32	65.3
	GC	15	30.6
	GG	2	4.1
	Total	49	100
Steroid dirençli	CC	19	54.3
	GC	16	45.7
	GG	0	0
	Total	35	100
Kontrol grubu	CC	39	59.1
	GC	21	31.8
	GG	6	9.1
	Total	66	100

NR3C1 genotiplerinin her grupta kendi içerisinde takip parametreleriyle (VKİ, sistolik ve diastolik tansiyon, kümülatif steroid dozu, relaps sayısı) olan ilişkisine bakıldı. Steroid duyarlı gruptaki 49 hastamızın NR3C1 geni alel dağılımları ile başlangıç ve son VKİ ($p=0.39$, $p=0.34$), başlangıç ve son sistolik tansiyon ortalama ($p=0.50$, $p=0.39$), başlangıç ve son diastolik tansiyon ortalama ($p=0.95$, $p=0.59$), kümülatif steroid dozu ($p=0.30$) ve relaps sayısı ($p=0.17$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 9). Aynı şekilde steroid dirençli gruptaki 35 hastamızın NR3C1 geni alel dağılımları ile başlangıç ve son VKİ ($p=0.44$, $p=0.51$), başlangıç ve son sistolik tansiyon ortalama ($p=0.26$, $p=0.76$), başlangıç ve son diastolik tansiyon ortalama ($p=0.35$, $p=0.85$), kümülatif steroid dozu ($p=0.19$) ve relaps sayısı ($p=0.47$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 10).

Tablo 9. Steroid duyarlı gruptaki takip parametrelerinin genotip ilişkisi

Takip parametreleri	p değeri
VKİ başlangıç (kg/m ²)	0.39
VKİ son (kg/ m ²)	0.34
Sistolik TA başlangıç (mmHg)	0.50
Sistolik TA son ort. (mmHg)	0.39
Diastolik TA başlangıç (mmHg)	0.95
Diastolik TA son ort. (mmHg)	0.59
Kümülatif steroid dozu (mg/kg)	0.30
Relaps sayısı	0.17

Tablo 10. Steroid dirençli gruptaki takip parametrelerinin genotip ilişkisi

Takip parametreleri	p değeri
VKİ başlangıç (kg/m ²)	0.44
VKİ son (kg/m ²)	0.51
Sistolik TA başlangıç (mmHg)	0.26
Sistolik TA son ort. (mmHg)	0.76
Diastolik TA başlangıç (mmHg)	0.35
Diastolik TA son ort. (mmHg)	0.85
Kümülatif steroid dozu (mg/kg)	0.19
Relaps sayısı	0.47

Kümülatif steroid dozu (mg/kg): Hastalarda kullanılan kümülatif steroid dozu steroid duyarlı grupta 225.73±108 mg/kg steroid dirençli grupta ise 643.71±336 mg/kg olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup steroid dirençli grupta daha yüksekti (p=0.00) (Tablo 11). Ayrıca hastalarımızın kümülatif steroid dozları ile son sistolik tansiyon (p=0.009) ve son diastolik tansiyon (p=0.034) ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olup, kümülatif steroid dozu ile sistolik tansiyon arasında orta derecede pozitif (0.28), diastolik tansiyonla zayıf derecede pozitif (0.23) korelasyon gösteriyordu.

Tablo 11. Gruplardaki kümülatif steroid dozu

	Kümülatif steroid dozu (mg/kg)
Steroid duyarlı	225.73±108
Steroid dirençli	643.71±336

Relaps sayısı: Steroid duyarlı ve steroid dirençli gruptaki toplam 84 hastamızın 48'inde (%57.1) relaps görüldü. Steroid duyarlı grupta takip ettiğimiz süre içinde 10 hastada ilk indüksiyon tedavisi sonrası relaps görülmezken, 5 ve üzeri relaps gösteren hasta sayısı 13 idi. Sadece 1 hasta en fazla 12 kez relaps olmuştu. Steroid duyarlı ve steroid dirençli gruptaki hastaların relaps sayısı Tablo 12'de verilmiştir. Relaps olan 48 hastanın 39'u (%81.3) steroid duyarlı grupta iken 9'u (%8.8) steroid dirençli gruptaydı (Tablo 13). Steroid duyarlı gruptaki relaps sayısı dirençli gruba göre daha fazlaydı. İki grup arasında relaps sayısına bakıldığında steroid duyarlı grupta 3.31 ± 2.8 steroid dirençli grupta 1.17 ± 2.4 olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Relaps sayısı steroid duyarlı grupta anlamlı olarak yüksek bulundu.

Tablo 12. Steroid duyarlı ve steroid dirençli gruptaki hastaların relaps sayısı

	Relaps sayısı	Hasta sayısı	%
Steroid duyarlı	0	10	20.4
	1	2	4.1
	2	9	18.4
	3	11	22.4
	4	4	8.2
	5	3	6.1
	6	3	6.1
	7	2	4.1
	8	2	4.1
	9	2	4.1
	12	1	2.0
	Toplam	49	100
Steroid dirençli	0	26	74.3
	1	1	2.9
	2	2	5.7
	3	1	2.9
	4	1	2.9
	5	1	2.9
	6	1	2.9
	8	1	2.9
	10	1	2.9
	Toplam	35	100

Tablo 13. Gruplara göre hastaların relaps dağılımı

	Steroid duyarlı	Steroid dirençli
Relaps var	39 (%81.3)	9 (%18.7)
Relaps yok	10 (%27.8)	26 (%72.2)
Total	49 (%100)	35 (%100)

İmmüsupresif tedavi: Çalışmaya alınan 84 hastanın 51'ine (% 60.7) steroid dışı immüsupresif tedavi başlandı. Steroid duyarlı grupta 16 (% 32.7) hastaya, steroid dirençli gruptaki 35 hastanın tamamına immüsupresif tedavi verildi (Tablo 14).

Tablo 14. Gruplara göre hastaların immüsupresif kullanımı

	Steroid duyarlı	Steroid dirençli
İmmüsupresif var	16 (%32.7)	35 (%100)
İmmüsupresif yok	33 (%67.3)	0 (%0)
Total	49 (%100)	35 (%100)

İmmüsupresif tedavi başlanan steroid duyarlı ve steroid dirençli NS'lu hastaların 49'unda (%58.3) endoksan, 29'unda (%34.5) siklosporin A, 4'ünde (%4.8) levamizol ve 1'inde (%1.2) klorombusil kullanıldı. Steroid duyarlı ve steroid dirençli grupta immüsupresif kullanan hastaların gruplara göre dağılımı Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15. İmmüsupresif kullanan hastaların gruplara göre dağılımı

İmmüsupresif		Steroid duyarlı	Steroid dirençli
Endoksan	var	16 (%32.7)	33 (%94.3)
	Yok	33 (%67.3)	2 (%5.7)
Siklosporin A	var	1 (%2)	28 (%80)
	Yok	48 (%98)	7 (%20)
Levamizol	var	3 (%6.1)	1 (%2.9)
	Yok	46 (%93.9)	34 (%97.1)
Klorombusil	var	0 (%0)	1 (%2.9)
	yok	49 (%100)	34 (%97.1)

Serum kompleman düzeyi: Steroid duyarlı ve steroid dirençli gruptaki toplam 84 hastanın 7'sinde kompleman düzeyleri düşük bulundu. Steroid duyarlı gruptaki 49 hastadan 1'nin (%2) steroid dirençli gruptaki 35 hastadan 6'sının (%17.1) kompleman değerleri normal sınırların altındaydı (Tablo16). Steroid dirençli grupta kompleman düzeyi anlamlı olarak düşüktü ($p=0.014$).

Tablo 16. Gruplara göre hastaların kompleman düzeyi

	Kompleman düzeyi	Hasta sayısı	%
Steroid duyarlı	Normal	48	98
	Düşük	1	2
Steroid dirençli	Normal	29	82.9
	Düşük	6	17.1

Hematüri: Çalışmaya alınan 84 hastanın 8'inde (%9.5) makroskopik hematüri, 44'ünde (%52.4) mikroskopik hematüri saptandı (Tablo 17). Steroid duyarlı gruptaki hastaların 4'ünde (%8.2) makroskopik hematüri 19'unda (%38.8) mikroskopik hematüri tespit edilirken, steroid dirençli gruptaki hastaların 4'ünde (%11.4) makroskopik hematüri 25'inde (%71.4) mikroskopik hematüri bulundu. İki grup arasında makroskopik hematüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p=0.6$), steroid dirençli grupta mikroskopik hematürisi olan hasta sayısı fazlaydı ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0.03$).

Tablo 17. Gruplara göre hastaların makroskopik ve mikroskopik hematüri dağılımı

Hematüri	Var/yok	Steroid duyarlı	Steroid dirençli
Makroskopik	Var	4 (%8.2)	4 (%11.4)
	Yok	45 (%91.8)	31 (%88.6)
Mikroskopik	Var	19 (%38.8)	25 (%71.4)
	Yok	30 (%61.2)	10 (%28.6)

Böbrek biyopsisi: Çalışmaya alınan 84 hastanın 40'ına (%47.6) biopsi yapılırken, 44'üne (%52.4) biyopsi yapılmamıştı. Biyopsi yapılan 40 hastanın 5'i

(%12.5) steroid duyarlı, 35'i (%87.5) steroid dirençli gruptaydı. Steroid dirençli hastalara anlamlı olarak daha fazla biyopsi yapılmıştı ($p=0.000$) (Tablo 18).

Tablo 18. Gruplara göre biyopsilerin dağılımı

Biyopsi	Steroid duyarlı	Steroid dirençli	Total
Var	5 (%12.5)	35 (%87.5)	40 (%100)
Yok	44 (%100)	0 (%0)	44 (%100)

Biyopsi yapılan 40 hastanın tanı dağılımları; 13'ü (%15.5) membranoproliferatif glomerulonefrit, 11'i (%13.1) membranöz glomerulonefrit, 11'i (%13.1) fokal segmental glomeruloskleroz, 2'si (%2,4) mesengial proliferatif glomerulonefrit, 1'er tane (%1.2) minimal değişiklik hastalığı, tubulointerstisyel nefrit ve hızlı ilerleyen proliferatif glomerulonefrit olarak bulundu (Tablo 19). Steroid duyarlı grupta yapılan biyopsi sonuçlarından 2'si fokal segmental glomeruloskleroz, 2'si mesengial proliferatif glomerulonefrit, 1'i membranöz glomerulonefrit olarak bulunurken steroid dirençli grupta 13'ü membranoproliferatif glomerulonefrit, 10'u membranöz glomerulonefrit, 9'u fokal segmental glomeruloskleroz, 1'i tubulointerstisyel nefrit, 1'i hızlı ilerleyen proliferatif glomerulonefrit, 1'i minimal değişiklik hastalığı olarak tespit edildi (Tablo 20).

Tablo 19. Biyopsi sonuçlarına göre hastaların dağılımı

Biyopsi sonucu	Hasta sayısı	%
MPGN	13	15.5
MGN	11	13.1
FSGS	11	13.1
MesPGN	2	2.4
MLH	1	1.2
RPGN	1	1.2
TİN	1	1.2
Toplam	40	100

Tablo 20. Gruplara göre biyopsi sonuçlarının dağılımı

Biyopsi sonuç	Steroid duyarlı	Steroid dirençli
MPGN	0	13
MGN	1	10
FSGS	2	9
MesPGN	2	0
MLH	0	1
RPGN	0	1
TIN	0	1
Total	5	35

5. TARTIşMA

Nefrotik sendrom glomeruler geçirgenliğin artması sonucu masif proteinüri, hipoalbüminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize klinik bir tablodur (12-14). Proteinüriyle sonuçlanan artmış glomeruler geçirgenlik NS gelişmesinden primer sorumlu patofizyolojik mekanizmadır (14). Kortikosteroidler NS'lu çocuklarda remisyon sağlamak için ilk kullanılacak ilaçları oluşturmaktadır. Sitotoksik ilaçlar steroide yanıt vermeyen vakalarda kullanılmaktadır. Son 40 yılda bu iki grup ilacın kullanıma girmesiyle NS'lu çocukların klinik seyrinde büyük iyileşme sağlanmıştır (14,15,20-22,28). Nefrotik sendrom steroid tedavisine verdiği cevaba göre steroide cevaplı (SSNS) ve steroide dirençli (SRNS) olmak üzere iki grupta incelenmektedir (20). Steroide direnç, düzenli olarak 4-6 hafta boyunca alınan 60 mg/m²/gün prednisolon tedavisine rağmen halen masif proteinürinin (40 mg/m²/st üzeri) devam etmesi durumudur (20,21,28). Bazen başlangıçta steroide cevaplı olan ancak relapslardan sonra cevapsız olan vakalar ise sekonder dirençli olgular olarak tanımlanmaktadır (15,20,21,29). En sık görülen idiopatik NS nedeni olan MLH steroide %85–90 oranında cevap verirken, bu oran FSGS'de %30, MGN de ise %5 civarına kadar gerilemektedir (14,20,21, 28). NS'da steroide cevabı belirleyen çeşitli faktörler arasında NS'un primer patolojisi ve NS'a neden olan gen mutasyonları yer almaktadır (150). Diğer taraftan steroid etkisinde önemli rolü olan glukokortikoid reseptörlerini kodlayan genlerdeki mutasyonların da steroid cevabında belirleyici olabileceği ileri sürölmüştür (149,150).

Steroidler etkilerini glukokortikoid reseptörlerini aktive ederek gösterirler. Glukokortikoid resistansı görölen birçok olguda steroid reseptörünü kodlayan NR3C1 geninde mutasyon ya da polimorfizm bulunmuştur (5,6). Gendeki nokta mutasyonlar ve delesyonlar steroidlerin intraselöler konsantrasyonunu veya hedef dokudaki biyolojik aktivitesini azaltır (7-10). Glukokortikoid reseptör geninde fonksiyonu azaltan polimorfik değişiklikler toplumdaki steroid duyarlılığındaki değişkenliklerin muhtemel sebebi gibi gözökmektedir. Bazı polimorfizmler herhangi bir fonksiyon kaybına yol açmazken bazıları ekzojen steroid tedavisinin yanıtını azaltmaktadır (11).

Gen bilimindeki gelişmeler birçok hastalığın tanı ve tedavisine umut olmuştur. 2000'li yıllarda NR3C1 gen polimorfizmi ile birçok hastalık ve tedavisi arasında ilişki kurulabilmesi için çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Çalışmaların bir kısmı NR3C1 gen varyasyonlarının glukokortikoid sensitivitesi ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Huizenga ve arkadaşları NR3C1 geni N363S varyantının glukokortikoid'lerdeki sensitivite artışıyla ilişkili olduğunu (143), Stevens ise glukokortikoid sensitivitesinin spesifik glukokortikoid reseptör haplotipiyle ilişkili olduğunu gözlemlemiştir (144). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda da NR3C1 genindeki mutasyonların hem familial steroid rezistansı hem de kazanılmış steroid rezistansı ile ilişki olduğu gösterilmiştir (145).

Cushing Hastalığı (146), lupus nefriti (148) ve dişi psödohermafroditizmi (149) ile ilgili yapılan genetik varyasyon çalışmaları NR3C1 gen polimorfizminin steroid direncinde etkili olduğunu göstermiştir. 1996 yılında 33 yaşında steroid direnci saptanan Cushing sendromlu bir hastada yapılan genetik analizde NR3C1 geninin 559'uncu nükleotidinde görülen heterozigot missens mutasyon (bir kodonu değiştirerek farklı bir aminoasit kodlanmasına neden olan mutasyon) steroid direncinden sorumlu tutulmuştur (146). 2002 yılında yine laboratuvar olarak steroid direnci gösterilen dişi psödohermafroditli hastada homozigot olarak ekzon 5'deki 1844'üncü nükleotidde timin citozinle yer değiştirmiş olup daha sonraki araştırmalarda aynı hastanın kız kardeşi, anne ve babasında aynı değişikliğin heterozigot olarak bulunduğu gösterilmiş olup bu mutasyon steroid direncinden sorumlu tutulmuştur (149). Lupus nefritli 39 hastada glukokortikoid cevabına ve glukokortikoid reseptör fonksiyonuna bakılmış. Lupus nefritli hastalarda reseptör sayısı anlamlı olarak düşük bulunmuş ve toplam 9 kişide polimorfizm saptanmış olup bu hastalardan 8'i lupus nefriti, 1'i kontrol grubundanmış. Saptanan mutasyon 2439'uncu nükleotid çiftinde 20 aminoasitlik bir bölgede phase shift mutasyon (eğer kopan nükleotit sayısı 3 ten az ise; yani bir kodon boyundan kısa ise) şeklindeymiş. Sonuç olarak bu çalışmada lupus nefritinde steroid direnci ile genetik mutasyon arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş (148).

Bu çalışmalar ışığında nefrotik sendromun tedavisinde oluşan steroid direncinde NR3C1 gen polimorfizmi ile ilişkili olabileceği düşünülmüş bu konuyla ilişkili ilk çalışma 2003 yılında Ye JW ve arkadaşları tarafından 39 steroid dirençli, 67 steroid duyarlı hasta ve 62 neonatal kontrol grubunda yapılmıştır (151). Yapılan bu

çalışmada NR3C1 geni varyasyonları ile sporadik nefrotik sendromdaki steroid direnci ilişkisi araştırılmış olup, steroid direnci ile mutasyon arasında ilişki bulunamamış. Ancak 6 tane daha önce saptanmış olan (198 G>A, 200 G>A, IVS-16 G>T, 1896 C>T, 2166 C>T ve 2430 T>C) ve 6 tane yeni saptanan polimorfizm (1206 C>T, 137 A>G, 2382 C>T, 2193 T>G, IVS-68-63delAAAAAAAA ve IVS 8-9 C>G) bulunmuş ve bütün varyasyonlar hem hastalarda hem de kontrol grubunda gözlenmiş. Ye JW ve arkadaşlarının nefrotik sendromda steroid direnci ile ilgili 2006 yılında yaptıkları diğer bir çalışmada 35 steroid dirençli, 83 steroid duyarlı hasta ve 100 kontrol grubu çalışmaya alınmış ve polimorfizm taranmış. Fakat polimorfizmle steroid direnci arasında bir ilişki kurulamamış. Bu ilişkiyi kurabilmek için daha geniş bir grupta tarama yapmak gerektiği ileri sürülmüş (152).

Steroid tedavisi kullanan hastalarda steroide bağlı bazı yan etkilerin ortaya çıktığı bilinmektedir (63). Bu yan etkiler arasında yer alan hipertansiyon ve obezite sık karşılaşılan bulgulardandır (63). Steroide duyarlı ve dirençli gruplarda hastalık tekrarlarına (relaps) sıklıkla rastlanmaktadır (47). Biz bu bilgiler ışığında Türkiye’de NR3C1 geni Bcl1 polimorfizminin nefrotik sendromlu hastalarda steroid duyarlılığı ya da steroid direnci ile ilişkisini, yine bu polimorfizm ile her iki grupta da steroide bağlı yan etkilerden hipertansiyon, obezite ve relaps sıklığı arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Zalewski ve arkadaşlarının 2008 yılında Polonya’da yaptığı bir çalışmada 118 steroid duyarlı nefrotik sendromlu çocuk ve 136 sağlıklı çocuk alınmış olup çocuklarda NR3C1 geni intron B polimorfizmi araştırılmış bu polimorfizmler Bcl1(C/G), rs33389(C/T) ve rs33388(A/T). Bizim çalışmamızda da benzer olarak gen polimorfizmleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (139). Ayrıca biz bu çalışmamızda Zalewski ve arkadaşlarından farklı olarak steroid dirençli grupta da polimorfizm olup olmadığını araştırdık.

Bizim çalışmamızda hastalar NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmi genotip grupları açısından karşılaştırılmış olup, steroid duyarlı grupta CC 32 (%65.3), GC 15 (%30.6), GG 2 (%4.1) hasta varken, steroid dirençli grupta CC 19 (%54.3), GC 16 (%45.7), GG 0 (%0) kontrol grubunda ise CC 39 (%59.1), GC 21 (%31.8), GG 6 (%9.1) olup steroid duyarlı ve steroid dirençli grup arasında alel dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.212$). Steroid duyarlı, steroid dirençli ve kontrol grubu

kendi aralarında karşılaştırıldığında yine alel dağılımları açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=0.214$).

Steroid dirençli, steroid duyarlı ve kontrol gruplarında NR3C1 gen polimorfizmi dağılımı benzer bulundu. Bu bulgulara dayanılarak NS'da görülen steroid cevaptaki değişkenlikler üzerine NR3C1 geni Bcl1 polimorfizminin rolü olmadığı sonucu ortaya çıkmaktadır.

Tablo 21'de NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmi ile ilgili yapılan çalışmalarda çeşitli bölgelerdeki polimorfizm sıklığı özetlenmiştir. Gaziantep'de GG polimorfizmi diğer bölgelere göre düşük oranda bulunmuş olup, CC polimorfizmi ise diğer bölgelere göre yüksekti. Bu çalışma NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmini Türkiye'de ve Gaziantep'te yansıtan ilk çalışma olmuştur (153).

Tablo 21. NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmi bölgesel dağılımı (153)

İrk	Afrika	Amerika	Avrupa	Asya	Orta Doğu	Gaziantep
Hasta sayısı	42	33	38	29	36	150
GG	27 (%64)	23 (%70)	18 (%47)	12 (%41)	24 (%67)	8 (%5)
GC	13 (%31)	10 (%30)	18 (%47)	15 (%52)	12 (%33)	52 (%35)
CC	2 (%5)	0 (%0)	2 (%5)	2 (%7)	0 (%0)	90 (%60)

Hastalarda kullanılan kümülatif steroid dozu steroid duyarlı grupta 225.73 ± 108 mg/kg steroid dirençli grupta ise 643.71 ± 336 mg/kg olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup steroid dirençli grupta daha yüksekti ($p=0.00$). Bu farkın sebebi steroid dirençli nefrotik sendromlu hastalarda remisyon sağlamak için steroid maruz kalma süresinin ve steroid dozunun steroid duyarlı gruba göre daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Steroid tedavisinin bilinen en yaygın yan etkileri arasında kan basıncında yükselme, diğer bir tabirle hipertansiyon ve obezite yer almaktadır (154,155). Daha önceki çalışmalarda özellikle obezitenin steroid doz ve süresi ile ilişkisi gösterilmiştir (154,155). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın kümülatif steroid dozu ile çalışma sonu sistolik kan basıncı ($p=0.009$) ve diastolik kan basıncı ($p=0.034$) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Kümülatif steroid dozu ile sistolik tansiyon arasında orta derecede pozitif ($r=0.28$), diastolik tansiyonla zayıf derecede pozitif ($r=0.23$) korelasyon gösteriyordu. Bu bilgiler doğrultusunda hastanın maruz kaldığı steroid dozu ve süresi arttıkça kan basıncında yükselme olabileceği ve

hastaların bu anlamda kan basınçlarını kontrol altında tutabilmek için yakın takiplerinin gerekliliği bir kez daha vurgulanmış olmaktadır. Çalışmamızda beklenenin tersine steroid duyarlılığını artıran ve bu yolla etkileri kadar yan etkileri açısından da belirleyici olabileceği düşünülen steroid reseptörü NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmi ile gerek sistolik gerekse diastolik kan basıncı ortalamaları arasında bir bağlantı bulamadık. Bcl1 polimorfizmi kan basıncında pozitif ya da negatif yönde anlamlı bir değişkenliğe neden olmadığı sonucuna varılmaktadır. İnsan organizmasında oluşan diğer bazı mutasyonlar gibi nefrotik hastalarda Bcl1 polimorfizmi genotipik değişiklik dışında fenotipik yansımaları neden olmadığı, steroid yan etkileri açısından belirleyici rol oynamadığı sonucu çıkmaktadır.

Leonard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nefrotik sendromlu çocuklarda steroid tedavisi sonrası VKİ'i artışı görülürken Lande ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada standart steroid tedavisi alan steroid duyarlı hastalarda 12 aylık süre içinde %51 oranında iştah artışı ve %25 oranında obezite görülmüştür (154,155). Bizim çalışmamızda kümülatif steroid dozu ve VKİ arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı ve bu ilişkinin NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmi ile ilgisi araştırıldı. Steroid duyarlı grupta başlangıç VKİ 17.18 ± 2.0 iken steroid dirençli grupta 17.17 ± 2.6 olup, gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.70$). Steroid duyarlı grupta son VKİ 18.35 ± 2.9 iken steroid dirençli grupta 18.77 ± 3.9 olup, her iki grup arasında başlangıç ve son VKİ açısından fark bulamadık ($p=0.85$). Steroid duyarlı ve steroid dirençli grubu kendi içinde başlangıç (17.18 ± 2.0 , 17.17 ± 2.6) ve çalışma sonu (18.35 ± 2.9 , 18.77 ± 3.9) VKİ'i açısından karşılaştırdığımızda ise her iki grupta sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.005$, $p=0.019$). Ancak kümülatif steroid dozu ile başlangıç ve son VKİ arasında zayıf derecede pozitif ($r=0.01$, $r=0.14$) korelasyon gösteriyordu fakat bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızdaki VKİ ile ilgili bulgular daha önceki çalışmaları doğrulayıcı nitelikteydi. Kan basıncındaki değişiklikte olduğu gibi steroid kullanımının tedavi sonrası her iki grupta da VKİ'de artışa sebep olduğu görüldü. Belirli dozdan sonra steroidin VKİ'de beklendiği kadar artışa neden olmaması (tedavi sonrası dirençli gruptaki kümülatif steroid dozu anlamlı derecede duyarlı gruptan fazla olmasına karşın çalışma sonu VKİ indeksi açısından gruplar arasında fark bulunamaması) obezitede steroid doz ve süresi dışında başka faktörlerin de olabileceğini düşündürmektedir. Obezite üzerinde etkisinin olabileceğini

düşündüğümüz ve steroid duyarlılığını artıran glukokortikoid reseptör NR3C1 geni Bcl1 polimorfizminin kan basıncındaki değişkenlik üzerine olduğu gibi obezite üzerinde'de belirleyici olmadığı sonucu ortaya çıkmaktadır.

Nefrotik sendromlu çocuklarda relaps oranı %60-70 oranında görülmektedir (156). Yapılan çalışmalarda 4 haftalık güneşirı tedavi ile ilk yıl içinde %62 relaps saptanmış, güneşirı tedavinin 6 haftaya uzatılması ile bu oranın %36'ya gerilediğı görülmüştür. Çeşitli randomize klinik çalışmalarda tedavi süresinin uzatılması ve doz artışı ile relaps oranının azaldığı belirlenmiştir. İlk atakta 6 ay prednizon kullanılması ile yan etki artmaksızın 12-24 ayda tekrarlama riskinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir. Tekrarların azaltılmasında başlangıçta kullanılan steroid dozu ve süresi önemlidir (157). Tablo 22'de yapılan bazı çalışmalara birlikte bizim çalışmamızın relaps sıklıkları görülmektedir (1,139,158-160). Steroid duyarlı ve steroid dirençli gruptaki toplam 84 hastamızın 48'inde (%57.1) relaps görüldü. Relaps oranımız literatürde yapılan diğer çalışmalara benzemektedir. Steroid duyarlı grupta takip ettiğimiz süre içinde 10 hastada ilk indüksiyon tedavisi sonrası relaps görülmezken, 5 ve üzeri relaps gösteren hasta sayısı 13 idi. Sadece 1 hasta en fazla 12 kez relaps olmuştu. Relaps olan 48 hastanın 39'u (%81.3) steroid duyarlı grupta iken 9'u (%18.8) steroid dirençli gruptaydı. Steroid duyarlı gruptaki relaps sayısı dirençli gruba göre daha fazlaydı. İki grup arasında relaps sayısına bakıldığında steroid duyarlı grupta 3.31 ± 2.8 steroid dirençli grupta 1.17 ± 2.4 olup elde ettiğimiz bu sonuçların istatistiksel olarak değerlendirmesinde p değeri 0.00 olarak hesaplandı ve relaps sayısı steroid duyarlı grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Çoğunlukla tam remisyon sağlamada güçlük çekilen steroide dirençli grupta relapsların az görünüyör olması yanıltıcı olmamalıdır. Çünkü remisyona girmedikleri için relaps karşılaştırmaları doğru sonuç vermeyebilir. Ancak steroide duyarlı hastalarda steroid doz ve süresi ile relaps sıklığı arasındaki çarpıcı ilişkiye dayanarak steroid duyarlılığının artmasına neden olan Bcl1 polimorfizmi olan hastalarda relaps sıklıklarının daha az beklenebileceğı ileri sürülebilir. Ancak bizim bulgularımız kan basıncı değişikliklerinde ve VKİ değişikliklerinde olduğu gibi Bcl1 polimorfizminin etkin rol almadığı sonucunu ortaya koymaktadır.

Tablo 22. Nefrotik sendromlu hastalardaki relaps oranları

	Hasta sayısı	Relaps oranı %
Bircan ve arkadaşları	114	37.5
Zalewski ve arkadaşları	118	45.1
Yavrucu ve arkadaşları	64	65.6
Peru ve arkadaşları	141	64.8
Pir ve arkadaşları	41	61
Bizim çalışmamız	84	57.1

Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik verileri değerlendirildiğinde; çalışmaya alınan 84 hastanın 43'ü (%51.2) erkek, 41'i (%48.8) kız idi. Erkek hastaların 31'i (%72.1) kız hastaların 18'i (%43.9) steroid duyarlıyken erkek hastaların 12'si (%27.9), kız hastaların ise 23'ü (%56.1) steroid dirençliydi. Steroid duyarlı grupta erkek hasta sayısı fazlaydı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.009$). Erkek hastaların steroide duyarlı grupta fazla çıkması literatür bilgileri ile benzerlik göstermektedir (13). NS tanısı alan ve steroide cevap veren hastaların özellikle küçük yaşlarda görüldüğü ve çocukluk yaş grubunda erkek/kız oranının 2/1 olduğu bilinmektedir (13). Steroide dirençli vakaların ise daha çok 6 yaş ve üzeri çocuklarda ortaya çıktığı dikkate alındığında steroide dirençli grupta erkekler lehine olan üstünlüğün bozulması da yine literatür bilgileri ile örtüşmekteydi (13). NS tanısı alan hastalarda yaş ilerledikçe erkek/kız oranı da eşitlenmektedir (13). Bulunan sonuçlar steroide duyarlı ve dirençli hastaların cinsiyet dağılımı açısından daha önceki bilgileri doğrulayıcı ve pekiştirici nitelikteydi.

Çalışmaya alınan 84 hastanın yaş dağılımlarına bakıldığında; hastaların yaşları 12 ay ile 168 ay arasında değişmekte olup ortalama yaşları 70.64 ± 42.28 ay idi. Gruplara göre yaş dağılımlarına bakıldığında; steroid duyarlı grupta yaş ortalaması 62.45 ± 35 ay, steroid dirençli grupta ise 82.11 ± 48 ay olarak bulundu. Steroid dirençli grupta yaş ortalaması daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.12$). Nefrotik sendrom yaş, coğrafi ve ırksal dağılım açısından farklılıklar göstermektedir. Özkaya ve arkadaşlarının (161) yaptığı primer glomerulonefritli 392 olguda yaş ortalaması 54 ay, Öner ve arkadaşlarının (162) 133 olguda 45 ay ve Karagüzel ve arkadaşlarının (163) yaptığı çalışmada ise 40 olguda 62 ay idi. Çalışmamızdaki olguların tanı yaşı ortalaması steroid duyarlı grupta 62.45 ± 35 ay,

steroid dirençli grupta 82.11 ± 48 ay olup diğer çalışmalarla benzer yaş ortalamasına sahipti. Her ne kadar steroide duyarlı ve dirençli gruplarda yaş ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, steroide dirençli grupta yaş ortalamasının duyarlı gruptan daha yüksek bulunması dikkat çekici idi. Bu sonuçlar bir kez daha steroide duyarlı nefrotik sendromun daha erken yaşlarda, steroide dirençli nefrotik sendromun daha ileri yaşlarda başladığı gerçeğini doğrular nitelikteydi.

Hastalarımızın ortalama takip süresi steroid duyarlı grupta 40.61 ± 29 ay olup steroid dirençli grupta 30.26 ± 21 ay olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.12$). Hastalar en az 3, en fazla ise 106 ay (ortalama 36.3 ± 26.7 ay) poliklinik takibine gelmişlerdi. Hastaların ortalama takip sürelerinin steroide duyarlı ve dirençli grupta benzer olması, bu gruplarda karşılaştırılan vücut kitle indeksi değişikliği, kan basıncındaki değişiklikler ve bu değişikliklerin NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmi ile ilişkilerinin değerlendirilmesi için objektif veriler sağlaması açısından anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya katılan hastaların serum albümin ortalamaları değerlendirildiğinde; steroid duyarlı grupta 1.7 ± 0.6 iken steroid dirençli grupta 2.13 ± 0.8 olup steroid duyarlı grupta daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0.04$). Aynı şekilde hastalarımızın idrar protein/kreatinin oranı steroid duyarlı grupta 6.45 ± 41 iken steroid dirençli grupta 13.06 ± 12 olup steroid duyarlı grupta idrar protein/kreatinin oranı daha düşük bulundu ve elde ettiğimiz bu sonuç istatistiksel olarakta anlamlıydı ($p=0.004$). Steroide duyarlı nefrotik sendromlu vakaların %85-90'nı minimal değişiklik hastalığının oluşturduğu, minimal değişiklik hastalığında selektif (seçici) proteinüri olduğu, bunun da albümin olduğu gerçeği dikkate alındığında steroide duyarlı grupta serum albümin ortalamalarının dirençli gruptan anlamlı oranda düşük bulunması beklenen bir sonuçtur. Serum albümin seviyesi düştükçe glomerullardan filtre olan albüminin azalmasına bağlı idrardaki protein atılımı da azalmaktadır (92). Bu anlamda steroide duyarlı hastalarda idrardaki protein/kreatinin oranı ortalamalarının dirençli gruptan daha düşük çıkması da serum albümin seviyelerinin steroide duyarlı gruptaki ortalamalarının belirgin düşüklüğü ile açıklanabilir.

Literatürde NS'daki hematüri sıklığı MLH'de %10, FSGS'de %60-80, MGN'de %60, MPGN'de %80 olarak bildirilmektedir (92). 84 hasta hematüri açısından

değerlendirildiğinde; 52'sinde (%61.9) hematüri saptandı ve bu hastaların 8'inde (%9.5) makroskopik hematüri, 44'ünde (%52.4) mikroskopik hematüri saptandı. Steroid duyarlı gruptaki hastaların 4'ünde (%8.2) makroskopik hematüri, 19'unda (%38.8) mikroskopik hematüri tespit edilirken, steroid dirençli gruptaki hastaların 4'ünde (%11.4) makroskopik hematüri, 25'inde (%71.4) mikroskopik hematüri bulundu. İki grup arasında makroskopik hematüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p=0.6$) steroid dirençli grupta mikroskopik hematüri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.03$). Steroide duyarlı hastaların %85-90'nı minimal lezyon hastalığı oluşturmakta ve bu grup hastalarda hematüri nadiren ortaya çıkmaktadır. Duyarlı grupta makroskopik hematürinin ortaya çıkması literatür bilgileri ile çelişiyor gibi görünse de bu sonuçlar gruplar arasındaki hasta sayısı farklılığından ve toplam hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Çünkü FSGS olgularının %25-30'u steroid tedavisine cevap vermekte ve bunların bazıları da hematüri ile seyretmektedir. Hasta gruplarındaki sayılar arttırıldığında ve steroide cevap verse de biyopsi ile gerçek böbrek patolojisi ortaya konduğunda bu dengesizlik ortadan kalkacaktır.

MLH'li hastalarda serum kompleman düzeylerini normal bulan araştırmacılar olduğu gibi (164,165) relaps sırasında C_3 ve C_4 'ün yükseldiğini öne süren araştırmacılar da vardır (166). Nefrotik sendromlu hastalarda, kompleman aktivasyonunun alternan yolunda yer alan faktörlerden B ve D düşük bulunmuştur (167,168). Bu düşüş idrardan kayıplar ile ilgilidir ve sonuçta kapsüllü mikroorganizmaların opsonizasyonunda bozukluklara ve infeksiyon eğilimine yol açar (169). Çalışmamızda toplam 84 hastanın 7'sinde (%8.3) kompleman düzeyleri düşük bulundu. Steroid duyarlı gruptaki 49 hastadan 1'inin (%2) steroid dirençli gruptaki 35 hastadan 6'sının (%17.1) kompleman değerleri normal sınırların altındaydı. Steroid dirençli grupta kompleman düzeyi anlamlı olarak düşüktü ($p=0.014$). Steroide dirençli nefrotik sendrom patolojileri dikkate alındığında çocuklarda FSGS, MPGN ve MGN sık görülen dirençli olgulardan sorumludur. Bu nedenle steroide dirençli grupta kompleman düşüklüğünün duyarlı gruptan daha sık görülmesi beklenen bir bulgudur. Kompleman düzeyi düşük olan hastalarda tedavi öncesi biyopsi yapılması gerekliliğinin temelini de bu gerçek oluşturmaktadır.

Ejaz ve arkadaşları steroide bağımlı, steroide dirençli ve sık relaps yapan hastalara biyopsi yapmışlar. Biyopsi sonuçları kıyaslandığında en çok %42 ile FSGS,

ikinci sırada %22 ile MLH, üçüncü sırada %14 ile MPGN, en az da %12 ile MezPGN saptamışlar (170). Yine diğer bir çalışmada Özkaya ve arkadaşları (161) 392 çocukluk çağı primer glomerulonefrit olgusunda 112 hastaya biyopsi yapmışlar; en sık %34 ile MPGN ve 2. sıklıkta %23 ile FSGS saptamışlar. Van ve arkadaşlarının (171) 93 olguluk serisinde de en sık MPGN (%33.3) saptanmış. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz biyopsi sonuçları ile kıyaslandığında; en çok %15.5 ile MPGN, ikinci sırada %13.1 ile FSGS ve MGN saptanırken, MLH, RPGN ve TİN %1.2 ile daha az saptanmıştır. Fakat, MLH'nin daha az saptanmış olmasının nedeninin, çalışma grubumuzdaki steroid dirençli veya sık relaps olan hastalara biyopsi yapılmış olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmaya alınan 84 hastanın 51'inde (%60.7) steroid dışı immunsupresif tedaviye gerek duyuldu. Steroid duyarlı grupta 16 (%32.7) hastaya, steroid dirençli gruptaki 35 hastanın tamamına immunsupresif tedavi verildi. İmmunsupresif tedavi başlanan steroid duyarlı ve steroid dirençli nefrotik sendromlu hastaların 49'unda (%58.3) endoksan, 29'unda (%34.5) siklosporin A, 4'ünde (%4.8) levamizol ve 1'inde (%1.2) klorombusil kullanıldı. Zalewski ve arkadaşlarının 118 nefrotik sendromlu çocukta yaptıkları çalışmada ise 46 (%39) olguda endoksan, siklosporin A ve klorombusil kullanımına ihtiyaç duyulmuş. Bunlardan 7'si (%19) steroide ilk yedi günde yanıt alınan erken cevaplı grupta 39'u (%48) steroide yedi günden sonra cevap veren geç yanıtli nefrotik sendrom grubunda yer almıştır (139).

Sonuç olarak; NS tedavisi zor olup bazı hastalarda tedaviye direnç bulunmaktadır. Tedavi sürecinde çocuklar uzun süreli steroide maruz kaldıklarında steroide bağlı komplikasyonlar görülmekte bu da tedavi sürecini daha da zorlaştırmaktadır. Gen bilimindeki gelişmeler birçok hastalığın tanı ve tedavisine umut olmuştur. 2000'li yıllarda NR3C1 gen polimorfizmi ile birçok hastalık ve tedavisi arasında ilişki kurulabilmesi için literatürde çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. NR3C1 gen polimorfizmi ile nefrotik sendrom ilişkili çalışmalar 2003 yılında başlamış olup polimorfizm dağılımları kısıtlı sayıda hasta grubunda gösterilmiştir. Eğer NR3C1 gen polimorfizmi ile steroid direnci arasında bir ilişki kurulabilirse nefrotik sendromlu hastalarda yapılan genetik bir çalışma ile önceden fark edilen steroid direnci ile tedavi planı değişecek bu hem tedavi maliyeti hem de tedavi sürecinde ortaya çıkan komplikasyonları önleme açısından faydalı olacaktır. Biz çalışmamızda steroid duyarlı

ve steroid dirençli hasta grubunda hem de kontrol grubunda NR3C1 geni Bcl1 polimorfizminin alel dağılımını birbirine benzer bulduk. Çalışmamız sonunda Bcl1 polimorfizminin steroid duyarlılığı, direnci ve nefrotik sendromlu hastalarda sık karşılaşılan ve steroid tedavisi ile ilişkisi olan kan basıncında yükselme, obezite ve relaps sıklığı üzerinde belirleyici etkisinin olmadığı sonucu ortaya çıkmaktadır.

Bütün genetik çalışmalarda olduğu gibi NR3C1 genine ait tüm mutasyonları kapsayan daha fazla hasta ve kontrol grubu içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak bu sayede NR3C1 gen mutasyonları ile nefrotik sendromdaki steroid duyarlılığı, direnci ve yan etkilere ilişkin etkileşimler ortaya konulabilir. Bizim çalışmamız hem Türkiye’de bu konuda ilk çalışma olmasından dolayı hem de Gaziantep yöresinin NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmini göstermesinden dolayı yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 84 hastanın 43'ü (%51.2) erkek, 41'i (%48.8) kız idi. Erkek hastaların 31'i (%72.1), kız hastaların 18'i (%43.9) steroid duyarlıyken, erkek hastaların 12'si (%27.9), kız hastaların ise 23'ü (%56.1) steroid dirençliydi. Steroid duyarlı ve dirençli iki grup arasında anlamlı olarak fark vardı ve steroid duyarlı grupta erkek hasta sayısı fazlaydı ($p=0.009$). Kontrol grubunun ise 42'si (%63.6) erkek, 24'ü (%36.4) kız idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.12$).

2. Hastaların ortalama yaşları 70.64 ± 42.28 ay olup steroid duyarlı grupta yaş ortalaması 62.45 ± 35 ay steroid dirençli grupta 82.11 ± 48 ay idi. İki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0.12$). Kontrol grubunda ise yaş ortalaması 72.58 ± 24.21 ay idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.74$).

3. Hastaların steroid duyarlı grupta başlangıçtaki boy ortalmaları 106.35 ± 18 cm iken steroid dirençli grupta 113.49 ± 26 cm idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.32$). Son boy uzunlukları steroid duyarlı grupta 127.78 ± 18 cm steroid dirençli grupta 127.74 ± 19 cm olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.79$). Steroid duyarlı ve steroid dirençli grubu kendi içinde başlangıç ve son boy uzunlukları açısından karşılaştırdığımızda ise her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.00$, $p=0.00$).

4. Hastaların başlangıç kiloları steroid duyarlı grupta 20.59 ± 7 kg iken steroid dirençli grupta 24.51 ± 11 kg olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.24$), son kiloları steroid duyarlı grupta 31.06 ± 12 kg iken steroid dirençli grupta 30.86 ± 12 kg idi ($p=0.81$). Steroid duyarlı ve steroid dirençli grubu kendi içinde başlangıç ve son kiloları açısından karşılaştırdığımızda ise her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.00$, $p=0.00$).

5. Hastalarımızın ortalama takip süresi steroid duyarlı grupta 40.61 ± 29 ay, steroid dirençli grupta 30.26 ± 21 ay olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.12$).
6. Hastaların başlangıç albümin değeri steroid duyarlı grupta 1.7 ± 0.6 gr/dl iken steroid dirençli grupta 2.13 ± 0.8 gr/dl olup, steroid duyarlı grupta daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.04$).
7. Steroid duyarlı grupta idrar protein/kreatinin oranı 6.45 ± 41 mg/mg iken steroid dirençli grupta 13.06 ± 12 mg/mg olup, steroid duyarlı grupta idrar protein/kreatinin oranı daha düşük bulundu ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004$).
8. Hastaların başlangıç üre değerleri steroid duyarlı grupta 38.47 ± 29 mg/dl iken steroid dirençli grupta 36.43 ± 27 mg/dl olup, iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.35$). Son üre değerleri duyarlı ve dirençli grupta anlamlı farklılık göstermedi. Steroid duyarlı grupta 25.96 ± 6 mg/dl iken steroid dirençli grupta 42.46 ± 45 mg/dl olarak bulundu ($p=0.24$). Steroid duyarlı ve steroid dirençli grubu kendi içinde başlangıç ve son üre değerleri açısından karşılaştırdığımızda ise steroid duyarlı grupta anlamlı bir fark varken ($p=0.005$), steroid dirençli grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.38$).
9. Hastaların başlangıç kreatinin değerleri steroid duyarlı grupta 0.35 ± 0.23 mg/dl iken steroid dirençli grupta 0.33 ± 0.24 mg/dl olup, iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.29$). Son kreatinin değerleri steroid duyarlı grupta 0.34 ± 0.12 mg/dl iken steroid dirençli grupta 0.56 ± 0.8 mg/dl idi ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.35$).
10. Steroid duyarlı ve steroid dirençli gruptaki toplam 84 hastanın 7'sinde kompleman düzeyleri düşük bulundu. Steroid duyarlı gruptaki 49 hastadan 1'inin (%2) steroid dirençli gruptaki 35 hastadan 6'sının (%17.1) kompleman değerleri normal sınırların altındaydı. Steroid dirençli grupta kompleman düzeyi anlamlı olarak düşüktü ($p=0.014$).
11. Steroid duyarlı grupta başlangıç VKİ 17.18 ± 2.0 kg/m² iken steroid dirençli grupta 17.17 ± 2.6 kg/m² olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.70$). Steroid duyarlı grupta son VKİ 18.35 ± 2.9 kg/m² iken steroid dirençli grupta 18.77 ± 3.9 kg/m²

bulundu. Aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.85$). Steroid duyarlı ve steroid dirençli grubu kendi içinde başlangıç ve son VKİ'i açısından karşılaştırdığımızda ise her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.005$, $p=0.019$).

12. Hasta grubunun yapılan kan basıncı ölçümlerinde steroid duyarlı grupta başlangıç sistolik tansiyon 94.08 ± 12 mmHg, steroid dirençli grupta 98.86 ± 17 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.28$), steroid duyarlı grupta son sistolik tansiyon ortalama 98.45 ± 7 mmHg, steroid dirençli grupta 102.11 ± 12 mmHg idi ve tedavi sonrası sistolik kan basıncı açısından gruplar arasında fark yoktu ($p=0.17$). Steroid duyarlı ve steroid dirençli grubu kendi içinde başlangıç ve son sistolik tansiyon açısından karşılaştırdığımızda ise steroid duyarlı grupta anlamlı bir fark varken ($p=0.019$), steroid dirençli grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.25$).

13. Steroid duyarlı grupta başlangıç diastolik tansiyon 57.24 ± 8 mmHg, steroid dirençli grupta 63.00 ± 14 mmHg olup steroid duyarlı grupta başlangıç diastolik tansiyon daha düşük bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.059$), steroid duyarlı grupta son diastolik tansiyon ortalama 60.98 ± 5 mmHg steroid dirençli grupta 63.06 ± 10 mmHg olup iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.80$). Steroid duyarlı ve steroid dirençli grubu kendi içinde başlangıç ve son diastolik tansiyon açısından karşılaştırdığımızda ise steroid duyarlı grupta anlamlı bir fark varken ($p=0.008$), steroid dirençli grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.98$).

14. Hastaların başlangıç GFR değerleri steroid duyarlı grupta 97.47 ± 12 ml/dk/1.73 m² iken steroid dirençli grupta 100.03 ± 11 ml/dk/1.73 m² olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.43$). Son GFR değerleri steroid duyarlı grupta 97.80 ± 13 ml/dk/1.73 m² iken steroid dirençli grupta 100.31 ± 9 ml/dk/1.73 m² idi ve yine gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.42$). Steroid duyarlı ve steroid dirençli grubu kendi içinde başlangıç ve son GFR değerleri açısından karşılaştırdığımızda da benzer şekilde her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.88$, $p=0.90$).

15. Çalışmaya alınan 84 NS'lu hastanın takip parametrelerini dirençli ve duyarlı grupta kendi içinde karşılaştırdığımızda steroid duyarlı grupta başlangıç ve son GFR arasında

anlamalı fark yokken ($p=0.88$), VKİ ($p=0.005$), sistolik tansiyon ($p=0.019$), diastolik tansiyon ($p=0.008$), üre değeri ($p=0.005$), kilo ($p=0.000$) ve boy ($p=0.000$) arasında anlamalı fark bulunmuştur. Steroid dirençli grupta ise başlangıç ve son GFR ($p=0.90$), üre değeri ($p=0.38$), sistolik tansiyon ($p=0.25$), diastolik tansiyon ($p=0.98$) arasında anlamalı fark yokken, VKİ ($p=0.01$), kilo ($p=0.000$) ve boy ($p=0.000$) arasında istatistiksel olarak anlamalı fark bulunmuştur.

16. Hastalar NR3C1 geni Bcl1 polimorfizmi genotip grupları için karşılaştırıldığında; steroid duyarlı gruptaki 49 hastanın 32'sinde (%65.3) CC, 15'inde (%30.6) GC ve 2'sinde (%4.1) GG polimorfizmi varken, steroid dirençli gruptaki 35 hastanın 19'unda (%54.3) CC, 16'sında (%45.7) GC bulunurken, bu grupta GG polimorfizmine rastlanmadı. Kontrol grubunda bulunan 66 çocuktaki Bcl1 polimorfizmin dağılımı ise şu şekilde gerçekleşti; 39'unda (%59.1) CC, 21'inde (%31.8) GC ve 6'sında (%9.1) GG. Sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldığında steroid dirençli ve steroid duyarlı grup arasında alel dağılımı açısından anlamalı bir fark saptanmadı ($p=0.212$). Steroid duyarlı, steroid dirençli ve kontrol grubu kendi aralarında yine alel dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı.

17. NR3C1 genotiplerinin her grupta kendi içerisinde takip parametreleriyle (VKİ, sistolik ve diastolik tansiyon, kümülatif steroid dozu, relaps sayısı) olan ilişkisinde; steroid duyarlı gruptaki 49 hastamızın NR3C1 geni alel dağılımları ile başlangıç ve son VKİ ($p=0.39$, $p=0.34$), başlangıç ve son sistolik tansiyon ortalama ($p=0.50$, $p=0.39$), başlangıç ve son diastolik tansiyon ortalama ($p=0.95$, $p=0.59$), kümülatif steroid dozu ($p=0.30$) ve relaps sayısı ($p=0.17$) arasında istatistiksel olarak anlamalı fark yoktu. Aynı şekilde steroid dirençli gruptaki 35 hastamızın NR3C1 geni alel dağılımları ile başlangıç ve son VKİ ($p=0.44$, $p=0.51$), başlangıç ve son sistolik tansiyon ortalama ($p=0.26$, $p=0.76$), başlangıç ve son diastolik tansiyon ortalama ($p=0.35$, $p=0.85$), kümülatif steroid dozu ($p=0.19$) ve relaps sayısı ($p=0.47$) arasında istatistiksel olarak anlamalı fark yoktu.

18. Hastalarda kullanılan kümülatif steroid dozu steroid duyarlı grupta 225.73 ± 108 mg/kg steroid dirençli grupta ise 643.71 ± 336 mg/kg olup iki grup arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark olup steroid dirençli grupta daha yüksekti ($p=0.00$). Ayrıca hastalarımızın kümülatif steroid dozları ile son sistolik tansiyon ($p=0.009$) ve son diastolik tansiyon ($p=0.034$) ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olup, kümülatif steroid dozu ile sistolik tansiyon arasında orta derecede pozitif (0.28) , diastolik tansiyonla zayıf derecede pozitif (0.23) korelasyon gösteriyordu.

19. Steroid duyarlı ve steroid dirençli gruptaki toplam 84 hastamızın 48'inde (%57.1) relaps görüldü. Relaps olan 48 hastanın 39'u (%81.3) steroid duyarlı grupta iken 9'u (%18.8) steroid dirençli gruptaydı. Steroid duyarlı gruptaki relaps sayısı dirençli gruba göre daha fazlaydı. İki grup arasında relaps sayısına bakıldığında steroid duyarlı grupta 3.31 ± 2.8 steroid dirençli grupta 1.17 ± 2.4 olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Relaps sayısı steroid duyarlı grupta anlamlı olarak yüksek bulundu.

20. Çalışmaya alınan 84 hastanın 51'ine (%60.7) steroid dışı immünsüpresif tedavi başlandı. Steroid duyarlı grupta 16 (%32.7) hastaya, steroid dirençli gruptaki 35 hastanın tamamına immunsupresif tedavi verildi. İmmunsupresif tedavi başlanan steroid duyarlı ve steroid dirençli NS'lu hastaların 49'unda (%58.3) endoksan, 29'unda (%34.5) siklosporin A, 4'ünde (%4.8) levamizol ve 1'inde (%1.2) klorombusil kullanıldı.

21. Çalışmaya alınan 84 hastanın 8'inde (%9.5) makroskopik hematüri, 44'ünde (%52.4) mikroskopik hematüri saptandı. Steroid duyarlı gruptaki hastaların 4'ünde (%8.2) makroskopik hematüri 19'unda (%38.8) mikroskopik hematüri tespit edilirken, steroid dirençli gruptaki hastaların 4'ünde (%11.4) makroskopik hematüri 25'inde (%71.4) mikroskopik hematüri bulundu. İki grup arasında makroskopik hematüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p=0.6$), steroid dirençli grupta mikroskopik hematürisi olan hasta sayısı fazlaydı ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0.03$).

22. Çalışmaya alınan 84 hastanın 40'ına (%47.6) biopsi yapılırken, 44'üne (%52.4) biyopsi yapılmamıştı. Biyopsi yapılan 40 hastanın 5'i (%12.5) steroid duyarlı, 35'i (%87.5) steroid dirençli gruptaydı. Steroid dirençli hastalara anlamlı olarak daha fazla biyopsi yapılmıştı ($p=0.000$).

23. Biyopsi yapılan 40 hastanın 13'ü (%15.5) membranoproliferatif glomerulonefrit, 11'i (%13.1) membranöz glomerulonefrit, 11'i (%13.1) fokal segmental glomeruloskleroz, 2'si (%2,4) mezengial proliferatif glomerulonefrit, 1'er tane (%1.2) minimal lezyon hastalığı, tubulointerstisyel glomerulonefrit ve hızlı ilerleyen gloerulonefrit olarak bulundu.

24. Steroid duyarlı grupta yapılan biyopsi sonuçlarından 2'si fokal segmental glomeruloskleroz, 2'si mezengial proliferatif glomerulonefrit, 1'i membranöz glomerulonefrit olarak bulunurken steroid dirençli grupta 13'ü membranoproliferatif glomerulonefrit, 10'u membranöz glomerulonefrit, 9'u fokal segmental glomeruloskleroz, 1'i tubulointerstisyel glomerulonefrit, 1'i hızlı ilerleyen gloerulonefrit, 1'i minimal lezyon hastalığı olarak tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Yavrucu K: İdiopatik Nefrotik Sendromlu olgularda relaps oranları ve relapsa etki eden faktörler. Uzmanlık tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstanbul 2006
2. Cameron JS. The Nephrotic Syndrome and its Complications. Am J Kid Dis. 1987;10:157-171.
3. Bernard D. Extrarenal complications of nephrotic syndrome. Kidney Int. 1988;33:1184-1202.
4. Çocuk Nefroloji Derneği: Çocuklarda Nefrotik Sendrom Tanı ve Tedavisi. 2006
5. Vikipedi Website [homepage on the Internet]. Glukokortikoid reseptör, 2009. Available from: http://tr.wikipedia.org/wiki/Glukokortikoid_reseptör
6. Zhang Z, Burch PE, Cooney AJ, Lanz RB, Pereira FA. Genomic analysis of the nuclear receptor family: new insights into structure, regulation, and evolution from the rat genome. Genome Res. 2004;14:580-590.
7. Ruby CY Lin, Wang XL, Bronwen D, Caterson D, Brian J. Association of Obesity, but not Diabetes or Hypertension, with Glucocorticoid Receptor N363S Variant. Obesity Research. 2003;11, 802-808.
8. Hurley DM, Accili D, Stratakis C.A. Point mutation causing a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. J Clin Invest. 1991;87:680-686.
9. Karl M, Lamberts SW, Detera-Wadleigh SD. Familial glucocorticoid resistance caused by a splice site deletion in the human glucocorticoid receptor gene. J Clin Endocrin Metab. 1993;76:683-689.
10. Malchoff DM, Brufsky A, Reardon G. A mutation of the glucocorticoid receptor in primary cortisol resistance. J Clin Invest. 1993;91:1918-1925.

11. Kino T, De Martino MU, Charmandari E, Mirani M, Chrousos GP. Tissue glucocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;85:457-467.
12. Özateş E: Steroide duyarlı Nefrotik Sendromlu hastalarda steroidin kemik parametreleri üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Adana 2007
13. Holmberg C, Tryggvason K, Kestila MK, Jalanko HJ. Glomerular disease. In: *Pediatric Nephrology* (5th ed), New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 501-664.
14. Eddy AA, Symsons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 2003;362:629-639.
15. Kher KK. Nephrotic Syndrome. *Clin Pediatr Nephrol.* 1992;7:137-168.
16. Ruder H, Scharer K, Opelz G, Lenhard V, Waldherr R, Muller-Wiefel DE et al. Human leucocyte antigens in idiopathic Nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 1990;5:478-481.
17. Kalman S. Çocukluk Çağında Steroide Dirençli Nefrotik Sendromda Önemli Bir Neden: Fokal Segmental Glomeruloskleroz ve Tedavi Yaklaşımları. *Klinik Pediatri.* 2004;3:31-36.
18. Büyükçelik M: Endotelin reseptör antagonitinin (bosentan) deneysel nefrotik sendrom modelinde apoptoz üzerine etkisi. Yandal uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı. Adana 2004
19. Salcedo JR, Thabet MA, Latta K, Chan JCM. Nephrosis in childhood. *Pediatr Nephrol.* 1995;71:373-385.
20. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology.* USA, Lippincott Williams and Wilkins, 2004:501-664.
21. Chesney R. The changing face of childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2004;66:1294-1302.

22. Martin AN, Edelmann CM, Berstein J, Barnett H. The nephrotic syndrome in; *Pediatric Kidney Disease* (2nded). Boston; Little Brown and Company, 1992:1274–1290.
23. D'agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* 2003;23:117-134.
24. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: A disorder to T-cell function. *Lancet.* 1997;2:556-560.
25. Ferrario F, Rastaldi MP. Histopathological atlas of renal diseases. Membranoproliferative glomerulonephritis. *J Nephrol.* 2004;17:483–486.
26. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int.* 2004;66:1199–1205.
27. Austin HA. Membranous nephropathy. *Ann Intern Med.* 1992;116:672–681.
28. Schwarz A. New aspects of the treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:44–47.
29. Habashy D, Hodson EM, Craig J. Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systemic review. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:906–912.
30. Ünver A: Steroid duyarlı primer nefrotik sendromlu çocuklarda remisyon dönemindeki hiperlipidemi ile sık relaps ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği İstanbul 2004
31. Yavrucu KÇ: İdiopatik nefrotik sendromlu ogularda relaps oranları ve relapsa etki eden faktörler. Uzmanlık tezi, Haydrpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği. İstanbul 2006, s.16-19.
32. Kaysen GA. Plasma composition in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 1993;13:347-359.

33. Kaysen GA, Gambertoglio J, Felts J, Hutchinson FN. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients. *Kidney Int.* 1987;31:1368-1376.
34. Bernard DB, Salan DJ. Clinical approach to the patient with proteinuria and the nephrotic syndrome. *The principles and practice of Nephrology* Philadelphia B.C. Decker Inc. 1991;250-61.
35. Muls E, Rosseneu M, Daneels R. Lipoprotein distribution and composition in the human nephrotic syndrome. *Atherosclerosis.* 1985;54:225-237.
36. Salcedo JR, Thabet MA, Latta K, Chan JCM. Nephrosis in childhood. *Pediatr Nephrol.* 1995;71:373-385.
37. Cohen L, Cramp O, Lewis A. The mechanism of hyperlipidemia in the nephrotic syndrome - Role of Low albumin and LCAT reaction. *Clin Chim Acta.* 1980;104:393-400.
38. Cohen JJ, Harrington JT, Kassirer JP. Distinguishing minimal change disease from mesengial disorders. *Kidney Int.* 1988;34:419-434.
39. Thabet MAEH, Salcedo JS, Chan JCM. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1993;7:559-566.
40. Olbricht CJ, Koch KM. Treatment of hyperlipidemia in nephrotic syndrome. Time for a change? *Nephron.* 1992;62:125-129.
41. Cohen JJ, Harrington JT, Kassirer JP, Madias NE. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int.* 1991;39:169-183.
42. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatr Nephrol.* 2002;17:404-408.
43. Haycock G. *Clinical Paediatric Nephrology* (3rd ed). New York, Oxford University Press; 2003:341-366.

44. Niaudet P. *Pediatric Nephrology* (5th ed). Philadelphia; Lippincott-Williams & Wilkins, 2004:543-556.
45. Berns JS, Gaudio KM, Krassner LS. Steroid responsive nephrotic syndrome of childhood. A long term study of clinical course, histopathology, efficacy of cylophosphamide therapy and effects on growth. *Am J Kid Dis*. 1987;32:108-114.
46. Cohen J, Harrington JT, Kassirer JP. Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1983;24:561-575.
47. Baskın E, Beşbaş N. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1999;20:346-375.
48. Elzouiki AY, Jaiswal OP. Long term, small dose prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Clin Pediatr*. 1988;27:387-392.
49. Trompeter RS, Lyold BW, Hicks J. Longterm outcome for children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet*. 1985;16:368-370.
50. Wingen AM, Müller-Wietel DM, Scharer K. Spontan remissions in frequently relapsing and steroid dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 1985;23:35-40.
51. Kosthan C, Melvin T. Long term follow up of patient with steroid dependent, minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 1988;29:79-85.
52. Neuhaus TJ, Fay J, Dillon MJ. Alternative treatment to corticosteroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*. 1994;71:522-526.
53. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clin Nephrol*. 1991;35:8-15.
54. Srivastava RN, Vasudev AS, Bagga A. Long term, low dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1992;6:247-250.
55. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2000;83:45-51.

56. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Eur J Pediatr*. 1993;152:357–361.
57. Ksiazek J, Wyszynski T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatr*. 1995;84:889–893.
58. Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus Standard initial prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1999;13:824–827.
59. Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S. Intermittent versus longterm tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr*. 1988;112:122–126.
60. Ekka BK, Bagga A, Srivastava RN. Single- versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1997;11:597–599.
61. Filler G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:75–78.
62. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children: identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr*. 1981;98:561–564.
63. Chesney RW, Mazess RB, Rose P, Jax DK. Effect of prednisone on growth and bone mineral content childhood glomerular disease. *Am J Dis Child*. 1978;132:768–772.
64. Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *Br Med J* 1985;291:1305–1308.
65. Report of Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child*. 1987;62:1102–1106.
66. Gulati S, Kher V. Intravenous pulse cyclophosphamide –a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Indian Pediatr*. 2000;37:141–147.

67. Rennert WP, Kala UK, Jacobs D, Goetsch S, Verhaart S. Pulse cyclophosphamide for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:113-116.
68. Guesry P, Lenior G, Broyer M. Gonadal effect of chlorambucil given to prepubertal and pubertal boys for nephritic syndrome. *J Pediatr.* 1978;92:299-301.
69. Callis L, Nieto J, Vila A. Chlorambucil treatment in minimal lesion nephritic syndrome: A reappraisal of its gonadal toxicity. *J Pediatr.* 1980;97:653-659.
70. Gulati S, Pokhariyal S, Sharma RK, Elhence R, Kher V, Gupta A. Pulse cyclophosphamide therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:2013-2017.
71. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. *Lancet.* 1976;2:959-963.
72. Barratt TM, Cameron JS, Chantler C, Counahan R, Ogg CS. Controlled trial of azathioprine in treatment of steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood. *Arch Dis Child.* 1977;52:462-463.
73. Abramowicz M, Barnett HL, Edelmann CM Jr. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. *Lancet.* 1970;1:959-961.
74. Fu LS, Shien CY, Chi CS. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome children with frequent relapses and/or steroid dependency: comparison of daily and every-other-day usage. *Nephron Clin Pract.* 2004;97:137-141.
75. British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 1991;337:1555-1557.
76. Mongeau JG, Robitaille PO, Roy F. Clinical efficacy of levamisole in the treatment of primary nephrosis in children. *Pediatr Nephrol.* 1988;2:398-401.
77. Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A. *J Nephrol.* 1997;10:14-24.

78. Hoyer PF, Krull F, Brodehl J. Cyclosporin in frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Lancet*. 1986;2:335-338.
79. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol*. 1994;5:1049-1056.
80. Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barratt TM. Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:401-403.
81. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:543-549.
82. Loeffler K, Gowrishankar M, Yui V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:281-287.
83. Scweda F, Lieble R, Riegger GAJ, Kramer BK. Tacrolimus treatment for steroid- and cyclosporin resistant minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2433-2435.
84. Briggs WA, Choi MU, Scheel PJ. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:213-217.
85. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, Savage CO, Howie AJ. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:2011-2013.
86. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:833-837.
87. Cartwright ME, Jaenke RS. Effects of dietary protein and captopril on glomerular permselectivity in rats with unilateral nephrectomy. *Lab Invest*. 1988;59:492-499.
88. Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C, Bertani T, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J Clin Invest*. 1990;85:541-549.

89. Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P. Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1991;39:1267-1273.
90. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int.* 1993;44:579-584.
91. Thomas DM, Hillis AN, Coles GA, Davies M, Williams JD. Enalapril can treat the proteinuria of membranous glomerulonephritis without detriment to systemic or renal hemodynamics. *Am J Kidney Dis.* 1991;1:38-43.
92. Gonzalez R. Nelson Textbook of Pediatrics (14th ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992:1341-1344.
93. Travis LB. Rudolph's Pediatrics (19th ed). San Francisco, Prentice-Hall international inc, 1991:1267-1273.
94. Berry PL, Brewer ED. Principles and Practice of Pediatrics. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1994:1785-801.
95. Cotran RS, Kumar V, Robbins S. Robbins Pathologic Basis of Disease (5th ed). Philadelphia, WB Saunders, Philadelphia, The Kidney, 1994:927-989.
96. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int.* 1978;13:159-165.
97. American College of Rheumatology. Task force on osteoporosis guidelines. Recommendation for prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1791-1801.
98. Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:228-251.
99. Canalis E. Clinical Review. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: complications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3441-3447.

100. Goldstein DA, Haldimann B, Sherman D, Norman AW, Massry SG. Vitamin D metabolites and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:116-121.
101. Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG. Lipids and kidney. *Hypertension.* 1990;15:443-450.
102. Diamond JR, Karnovsky MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis. *Kidney Int.* 1988;33:917-924.
103. Tanaka K, Horton A, Sarnacki P. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA.* 1984;251:365-374.
104. Mallick NP, Short CD. The nephrotic syndrome and ischaemic heart disease. *Nephron.* 1981;27:54-57.
105. Genatlas Website [homepage on the Internet]. NR31 Fash Gene [Cited 2007 April 18]. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispim.cgi 138040
106. Genecards Website [homepage on the Internet]. NR3C1 gene [Cited 2009 July 20]. Available from: <http://www.genecards.org:80/index.shtml>
107. Guiochon-Mantel A, Milgrom E. Hormonal regulation of gene expression. *Pediatric Endocrinology.* Baltimore, William and Wilkins. 1993:3-18.
108. Encio IJ, Detera-Wadliegh SD. The genomic structure of the human glucocorticoid receptor. *J Biol Chem.* 1991;266:7182-7188.
109. Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, Cerelli G, Oro A. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature.* 1985;318:635-641.
110. Dalman FC, Scherrer LC, Taylor LP, Akil H, Pratt WB. Localization of the 90 kDa heat shock protein-binding site within the hormone-binding domain of the glucocorticoid receptor by peptide competition. *J Biol Chem.* 1991;266:3482-3490.

111. Tomita M, Brandon DD, Chrousos GP, Vingerhoeds ACM, Foster CM. Glucocorticoid receptor in Epstein-Barr virus-transformed lymphocytes from patients with glucocorticoid resistance and a glucocorticoid resistant new world primate species. *J Clin Endocrinol Metab*; 1986;62:1145-1154.
112. Yudit M, Cidlowski JA. Molecular identification and characterization of A and B forms of the glucocorticoid receptor. The endocrine society's 83rd annual meeting. 2001;31:110-115
113. Senkus Melvin VM, Edwards DP. The role of the c-terminal extension from the steroid receptor binding in DNA binding affinity and binding site preference. The endocrine society's 83rd annual meeting. 2001;31:110-112.
114. Francke U, Foellmer BE. The glucocorticoid receptor gene is in 5q31-q32. *Genomics*. 1989;4:610-612.
115. Migeon CJ, Lanes RL. Adrenal cortex: hipo- and hyperfunction in pediatric endocrinology 3rd ed. New York Marcel Dekker. 1996:321-345.
116. Buckingham JC. Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. *British Journal of Pharmacology*. 2006:147.
117. Hayashi R, Wada H, Ito K, Adcock IM. Effects of glucocorticoids on gene transcription; *European Journal of Pharmacolog*. 2004;500:51-62.
118. Ökten A, Kalyoncu M. Glukokortikoidlerin hücresel etki mekanizmaları ve Glukokortikoid rezistansı. *T Klin Pediatri* . 2003;12:132-137.
119. Shen JP, Basilion VP, Stanton Jr. Single-nucleotide polymorphisms can cause different structural folds of mRNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999;96:7871-7876.
120. Yimenicioğlu S: Respiratuar Distres Sendromlu prematüre yenidoğan bebeklerde anjiotensin konverting enzim gen polimorfizmi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Gaziantep 2009.
121. Crisan D, Carr J. Angiotensin I-converting enzyme: genotype and disease associations. *J Mol Diagn*. 2000;2:105-115.

122. Weaver JU, Hitman GA., Kopelman PG. An association between a BclI restriction fragment length polymorphism of the glucocorticoid receptor locus and hyperinsulinaemia in obese women. *J Mol Endocrinol.* 1992;9:295–300.
123. Dahia PLM, Honegger J, Reincke M. Expression of glucocorticoid receptor gene isoforms in corticotropin-secreting tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1088–1093.
124. Huizenga M, Koper JW, deLange P. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:144–151.
125. Lange P, Koper JW, Brinkmann AO, de Jong FH, Lamberts SW. Natural variants of the beta isoform of the human glucocorticoid receptor do not alter sensitivity to glucocorticoids. *Mol Cell Endocrinol.* 1999;153:163–168.
126. Lind U, Greenidge P, Gillner M, Koehler KF, Wright A. Functional probing of the human glucocorticoid receptor steroid-interacting surface by site-directed mutagenesis. Gln-642 plays an important role in steroid recognition and binding. *J Biol Chem.* 2000;275:19041–19049.
127. Dobson MG, Redfern CP, Unwin N, Weaver JU. The N363S polymorphism of the glucocorticoid receptor: potential contribution to central obesity in men and lack of association with other risk factors for coronary heart disease and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2270–2274.
128. Rosmond R, Bouchard C, Björntorp P. Tsp509I polymorphism in exon 2 of the glucocorticoid receptor gene in relation to obesity and cortisol secretion: cohort study. *BMJ.* 2001;322:652–653.
129. Ruiz M, Lind U, Gafvels M. Characterization of two novel mutations in the glucocorticoid receptor gene in patients with primary cortisol resistance. *Clin Endocrinol.* 2001;55:363–371.
130. Karl M, Lamberts SW, Detera-Wadleigh SD, Encio IJ, Stratakis CA. Familial glucocorticoid resistance caused by a splice site deletion in the human glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:683–689.

131. Werner S, Thoren M, Gustafson JA, Brönnegard M. Glucocorticoid receptor abnormalities in fibroblasts from patients with idiopathic resistance to dexamethasone diagnosed when evaluated for adrenocortical disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75:1005-1009.
132. Iida S, Fujii H, Moriwaki K. Familial cortisol resistance and mutations of the glucocorticoid receptor gene. *Nippon Rinsho.* 1998;56:1887-1891.
133. Werner S, Brönnegard M. Molecular basis of glucocorticoid-resistance syndromes. *Steroids.* 1996;61:216-21.
134. Koper JW, Stolk RP, de Lange P, Huizenga NA, Molijn GJ. Lack of association between five polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene and glucocorticoid resistance. *Hum Genet.* 1997;99:663-8.
135. Nawata H, Sekiya K, Higuchi K, Kato KI, Ibayashi H. Decreased deoxyribonucleic acid binding of glucocorticoid receptor complex in cultured skin fibroblasts from a patient with the glucocorticoid resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65:219-226.
136. Hurley DM, Acilci D, Stratakis CA, Karl M, Rorer E. Point mutation causing a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. *J Clin Invest.* 1991;87:680-686.
137. Keighley MC, Curtis AJ, Chu S, Fuller PJ. Structural determinants of cortisol resistance in the guinea pig glucocorticoid receptor. *Endocrinology.* 1998;139:2479-2485.
138. Malcoff DM, Brufsky A, Reardon G, McDermott P, Javier EC. A mutation of the glucocorticoid receptor in primary cortisol resistance. *J Clin Invest.* 1993;91:1918-1925.
139. 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;23:1073-1078.
140. Lu NZ, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor isoforms generate transcription specificity. *Trends Cell Biol.* 2006;16:301-307.

141. Karl M, Chrousos GP. Familial glucocorticoid resistance: an overview. *Exp Clin Endocrinol*. 1993;101:30-35.
142. Bronnegard M, Stierna P, Marcus C. Glucocorticoid resistant syndromes-molecular basis and clinical presentations. *J Neuroendocrinol*. 1996;8:405-415.
143. Huizenga NA, Koper JW, De Lange P, Pols HA, Stolk RP. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:144-151.
144. Stevens A, Ray DW, Zeggini E, John S, Richards HL. Glucocorticoid sensitivity is determined by a specific glucocorticoid receptor haplotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:892-897.
145. Bray PJ, Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene pathological and in vitro mutations and polymorphisms R.G. *Hum Mutat*. 2003;21:557-568.
146. Karl M, Lamberts SW, Koper JW, Katz DA, Huizenga NE. Cushing's disease preceded by generalized glucocorticoid resistance: clinical consequences of a novel, dominant-negative glucocorticoid receptor mutation. *Proc Assoc Am Physicians*. 1996;108:296-307.
147. Hillmann AG, Ramdas J, Multanen K, Norman MR, Harmon JM. Glucocorticoid receptor gene mutations in leukemic cells acquired in vitro and in vivo. *Cancer Res*. 2000;60:2056-2062.
148. Jiang T, Liu S, Tan M, Huang F, Sun Y. The phase-shift mutation in the glucocorticoid receptor gene: potential etiologic significance of neuroendocrine mechanisms in lupus nephritis. *Clin Chim Acta*. 2001;313:113-117.
149. Mendonca BB, Leite MV, Castro M, Kino T, Elias LL, Bachega T. Female pseudohermaphroditism caused by a novel homozygous missense mutation of the GR gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1805-1809.
150. Karl M, Lamberts SW, Koper JW, Katz DA, Huizenga NE, Kino T. Cushing's disease preceded by generalized glucocorticoid resistance: clinical consequences of a novel, dominant-negative glucocorticoid receptor mutation. *Proc Assoc Am Physicians*. 1996;108:296-307.

151. Ye JW, Ding J, Huang JP, Chen Y. Analysis on association of glucocorticoid receptor gene polymorphism with steroid-resistance in idiopathic nephrotic syndrome of children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2003;41:661-665.

152. Ye J, Yu Z, Ding J, Chen Y. Genetic variations of the NR3C1 gene in children with sporadic nephrotic syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;348:507-513.

153. Fleury I, Beaulieu P, Primeau M, Labuda D, Sinnett D, Krajcinovic M. Characterization of the Bcl I Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene. *Clin Chem* 2003;49:1528-1531.

154. Leonard M, Feldman H, Shults J, Zernel B, Fotser B, Stallings V. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:868-875.

155. Lande M, Gullion C, Hogg R, Gauthier B, Shah B. Long versus standard initial steroid therapy for children with the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:342-346.

156. Clinical Guidelines Website [homepage on the Internet]. Guideline for the Management of Nephrotic Syndrome [Cited 2007 October 12]. Available from: <http://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/Renal%20Unit%20Guidelines/Nephrotic%20Syndrome%20.pdf>

157. Ekim M. Çocukluk Çağında Nefrotik Sendrom Tedavi Seçenekleri ve Yenilikler. Üniversitesi Çocuk Nefrolojisi. Ankara

158. Bircan Z, Yavuz Yılmaz A, Katar S, Vitrinel A, Yıldırım M. Childhood idiopathic nephrotic syndrome in Turkey. *Pediatr Int*. 2002;44:608-611.

159. Peru H, Karagöl C, Elmacı A.M, Kara F. Nefrotik sendromlu 141 çocuk olgunun retrospektif analizi. Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı. *Selçuk Tıp Dergisi*. 2008;25:23-29.

160. Pir Ş: Steroid duyarlı primer nefrotik sendromlu çocuklarda alerjinin yeri. Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği İstanbul 2006

161. Özkaya N, Çakar N, Ekim M, Kara N, Akkök N, Yalçınkaya F. Primary nephrotic syndrome during childhood in Turkey. *Pediatr Int.* 2004;46:436-438.

162. Öner A, Demircan G, Bülbül M. Pediatrik nefrotik sendrom vakalarının retrospektif olarak incelenmesi. XI. Ulusal Böbrek Hastalıkları, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi; 17-20 Eylül, 1994; Samsun, Türkiye. özet kitabı 98.

163. Karagüzel G, Mocan H, Aynacı M. Doğu Karadeniz bölgesinde çocukluk çağında nefrotik sendrom. XXXVIII. Milli Pediatri Kongresi; 23-27 Mart, 1994; Trabzon, Türkiye. özet kitabı 31.

164. Drummond KL, Micheal AF, Good RA, Vernier RL. The nephrotic syndrome of childhood: Immunologic, clinical and pathologic correlations. *J Clin Invest.* 1966;45:620-30.

165. West CD, Nortway JD, Davis WC. Serum levels of beta IC globulin, a complement component in the nephritides, lipoid nephrosis and other conditions. *J Clin Invest.* 1964;43:1507-1517.

166. Chan MK, Chan KW, Jones B. Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, IgE) and complement components (C3, C4) in nephrotic syndrome due to minimal change and other forms of glomerulonephritis: a clue for steroid therapy. *Nephron.* 1987;47:125-130.

167. Ballow M, Kennedy TL, Guadio KM, Siegel NJ, Mc Lean RH. Serum hemolytic factor D values in children with steroid responsive idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1982;100:191-192.

168. Mc Lean RH, Forsgren A, Björkslen B, Kim Y, Quie PG. Decreased serum factors B concentration associated with decreased opsonization of *Escherichia coli* in the idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Res.* 1977;11:910-911.

169. Melvin T, Sibley R, Micheal AF. Nephrotic syndrome. *Contemporary Issues in nephrology Pediatric nephrology.* Churchill Livingstone New York. 1984;191-230.

170. Ejaz I, Khan HI, Javaid BK, Rasool G, Bhatti MT. Histopathological diagnosis and outcome of paediatric nephrotic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004;14:229-233.

171. Van A, İşlek İ, Dağdemir A, Koçak H, Küçükkodük Ş. Çocukluk çağı nefrotik sendromlu 230 olgunun değerlendirilmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi. 2001;18:71-79.