



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

**STEROİDE DİRENÇLİ NEFROTİK SENDROMLU
OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Haşim KARAKUŞ

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

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK

NİSAN-2016

TEZ ONAY SAYFASI

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

STEROİDE DİRENÇLİ NEFROTİK SENDROMLU OLGULARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Haşim KARAKUŞ

14/04/2016

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof.Dr. Levent ELBEYLİ
Tıp Fakültesi Dekanı

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

(imza)
Prof.Dr. Metin KILINÇ
Anabilim Dalı Başkanı

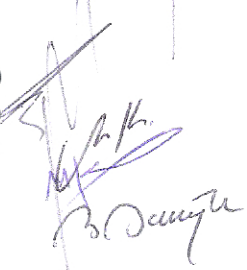
Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof.Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK
2. Prof.Dr. Ayşe BALAT
3. Prof.Dr. Aysun KARABAY BAYAZIT
4. Prof.Dr. Mehmet KESKİN
5. Yrd.Doç.Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ

(İmza)
(İmza)
(İmza)
(İmza)
(İmza)



**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**STEROİDE DİRENÇLİ NEFROTİK SENDROMLU
OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Haşim KARAKUŞ

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

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK

NİSAN-2016

I. ÖNSÖZ

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

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Metin KILIÇ'a,

Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşe BALAT'a,

Tez çalışmamda bilgi ve kişisel desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ'a, Uzm. Dr. Mehtap AKBALIKKARA'YA ve Doç. Dr. Seval KUL'a,

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

Yetişmemde ve bu günlere gelmemde büyük emeği geçen sevgili anne ve babama, tanıdığım günden beri sevgi, hoşgörü ve desteğini esirgemeyen, varlığıyla bana güç veren sevgili eşim Ayfer KARAKUŞ'a ve dünya tatlısı kızlarım Miray KARAKUŞ'a ve Simay KARAKUŞ'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Haşim KARAKUŞ
Gaziantep 2016

II. İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ.....	I
II.İÇİNDEKİLER.....	II
III.ÖZET.....	IV
IV.ABSTRACT.....	V
V.KISALTMALAR.....	VI
VI.TABLO LİSTESİ.....	VII
VII.ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Nefrotik sendrom.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Sınıflandırma.....	4
2.1.3.1. Klinik Sınıflandırma.....	4
2.1.3.2. Histopatolojik Sınıflandırma.....	6
2.1.3.2.1.Minimal Lezyon Hastalığı.....	6
2.1.3.2.2. Fokal Segmental Glomerüloskleroz.....	7
2.1.3.2.3.Mesengial Proliferatif Glomerülonefrit.....	7
2.1.3.2.4. Membranoproliferatif Glomerülonefrit.....	8
2.1.3.2.5. Membranöz Glomerülonefrit.....	8
2.1.3.2.6. Kronik Glomerülonefrit.....	9
2.1.3.3. Tedaviye Cevaba Göre Sınıflandırma.....	9
2.1.4 Nefrotik Sendromun Patogenezi.....	10
2.1.4.1. Minimal Lezyon Hastalığı Patogenezi.....	11
2.1.4.2. Fokal Segmental Glomerülosklerozis Patogenezi.....	12
2.1.4.3. Nefrotik Sendromda GörülenPatofizyolojik değişiklikler.....	13
2.1.5. Klinik Bulgular.....	15

2.1.6. Laboratuvar Bulgular.....	16
2.1.6.1. İdrar Analizi.....	16
2.1.6.2. Kan Tetkikleri.....	16
2.1.7. Nefrotik Sendromda Biyopsi.....	17
2.1.8. Nefrotik Sendromun Tedavisi.....	17
2.1.8.1. Semptomatik Tedavi.....	17
2.1.8.2. Spesifik Tedavi.....	19
2.1.8.2.1. Relaps Tedavisi.....	21
2.1.8.2.2. Alternatif Tedaviler.....	22
2.1.9. Nefrotik Sendromun Komplikasyonları.....	27
2.1.10. Nefrotik Sendromun Prognozu.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1. Hastaların özellikleri.....	31
3.2. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	63
7. KAYNAKLAR.....	66

III. ÖZET

STEROİDE DİRENÇLİ NEFROTİK SENDROM OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Haşim KARAKUŞ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI AD
ÇOCUK NEFROLOJİSİ BD

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK
GAZİANTEP-Nisan/2016, 89 Sayfa

Bu çalışmada 2000-2015 döneminde, servisimizde yatan ve Çocuk Nefroloji Polikliniğinde takip edilen steroide dirençli nefrotik Sendrom tanısı alan 50 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastaların 22'si kız (%44), 28'i erkek (%56) olup, yaşları 1 yaş ile 14 yaş (6.38 ± 3.95) arasında değişmekte idi. Hastalarımızda en sık rastlanan patoloji FSGS (%44) olarak saptandı. FSGS'yi MPGN (%30), MGN (%22) ve MLH (%4) izledi. Çalışmaya katılan 22 FSGS tanılı hastanın 8'de podosin gen mutasyonu pozitif saptanırken, 10'da negatif bulundu. Dört hastanın ise podosin gen mutasyonu bilinmiyordu.

MGN hastalarında anne ve baba akrabalığı ve ailede NS öyküsü daha sık görülmekteydi (%81,8). FSGS hastalarında akrabalık bağı diğer hastalara nazaran daha az oranda (%45,5) görülmekteydi. Podosin gen mutasyonu bakılan alt gruplarda ise mutasyonu pozitif olanlarda akraba evliliği oranı negatif olanlardan daha yüksek (%87,5) bulundu. Başvuru anında kan basıncı yüksekliği (%36,3) ve GFR düşüklüğü (%40,9) FSGS hastalarında daha sık karşılaşılan bir bulguyken, MPGN hastalarında kompleman düşüklüğü (%20) daha ön plandaydı. 2000 ile 2015 yılları arasında izlenen 50 SRNS hastamızın ortalama takip süresi 5,8 yıl ($\pm 3,8$ yıl)(1-14 yıl) olup, 18'i (%36,0) remisyonda iken, 21 hasta (%42,0) nefrotik proteinürisi devam ederken, 11 hastada (%22,0) ise kronik böbrek yetmezliği gelişmişti. Siklosporin tedavisi en etkin tedavi iken, yanıtız olan 3 hastamız takrolimus tedavisi ile remisyona girmişti. Ritüximab, MMF, siklofosfamide ve plazmaferez tedavisi ile remisyona giren hasta olmadığı görüldü.

Sonuç olarak çocukluk çağı nefrotik sendromlarının önemli bir kısmından sorumlu olan SRNS'in çoğunluğunu FSGS'nin oluşturduğu, FSGS'lerin de önemli kısmından da podosin pozitif mutasyona sahip ailesel FSGS'nin sorumlu olduğu görüldü. Steroide dirençli nefrotik sendromların tedavisinde siklosporinin etkili tedavi seçeneği olduğu, bu tedavinin yetersiz olduğu durumlarda takrolimusun alternatif seçenek olabileceği bulundu. Ancak tanı ve tedavilerdeki güncel gelişmelere rağmen SRNS hastalarının bir kısmının KBY sürecine girmekten kurtulamadığı görüldü. Bu hastaların tanı, tedavisi ve prognozlarının belirlenmesinde çok merkezli prospektif çalışmaların gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Nefrotik sendrom, Steroide Dirençli Nefrotik Sendrom

IV. ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF STEROID RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME CASES

SPECIALTY THESIS

Dr. Haşim KARAKUŞ

PEDIATRICS PEDIATRIC NEPHROLOGY

THESIS ADVISOR

Prof. Dr. Mithat BÜYÜKÇELİK

GAZİANTEP-April/2016, 89 Page

In this study, during 2000-2015, 50 patients who were followed at the Pediatric Nephrology clinic and outpatient clinic diagnosed as steroid-resistant nephrotic syndrome were evaluated retrospectively. In this study 44% (n=22) of the patients were female and 56% (n=28) of the patients were male and ages ranged from 1 to 14 (6.38±3.95) years. Diagnostic renal biopsy is done to all of our patients, the most frequent pathology was FSGS (44%). FSGS is followed by MPGN (30%), MPGN (22%) and MCD (4%). In 8 of 22 patients diagnosed with FSGS participated in the study positive podocin gene mutation was present, 10 of this FSGS patients were negative and in 4 patients was not any data about podocin gene mutation.

In MGN patient history of consanguineous marriage and family history of NS was seen more frequently (81.8%). Consanguineous marriage rates was lower in FSGS patients than other patients (45.5%). Consanguineous marriage rate was higher in patients who have positive podocin gene mutation (87.5%). At admission blood pressure elevation (36.3%) and decrease in GFR (40.9%) was common in FSGS patients and decrease in complement was more prominent in MPGN patients. 50 SRNS patients followed between 2000 and 2015, with an average follow-up period of our 5.8±3.8 years (1-14 years), 18 (36.0%) were in remission, 21 patients (42.0%) had nephrotic proteinuria and 11 patients (22.0%) had developed the chronic renal failure. Cyclosporine therapy in patients who mere in remission had emerged as the most effective treatment. 3 of our patients who did not respond to cyclosporine treatment were in remission with tacrolimus therapy. There were no patients in remission following treatment with Rituximab, MMF, cyclophosphamide and plasmapheresis.

As a result our study showed FSGS is responsible for a significant part of childhood nephrotic syndrome and majority of steroid-resistant nephrotic syndrome. Podocin gene mutation positive FSGS is responsible from the important part of FSGS. Our study showed that cyclosporine is an effective treatment option in steroid resistant nephrotic syndrome of cyclosporine, in cases where this treatment was found to be insufficient, tacrolimus can be an alternative option. However, despite recent advances in the diagnosis and treatment process, some of the SRNS patients was unable to get rid of chronic renal failure process. For the diagnosis, treatment and prognosis multicenter prospective studies are needed.

Keywords: nephrotic syndrome, steroid-resistant nephrotic syndrome

V. KISALTMALAR

ABY	:Akut böbrek yetmezliği
ACEİ	:Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri
ADH	:Antidiüretik hormon
APSGN	:Akut poststreptokoksik glomerülonefrit
ARB	:Anjiotensin II reseptör blokerleri
BUN	:Kan üre azotu
FGS	:Fokal glomerülosklerozis
FGGS	:Fokal global glomerüloskleroz
FSGS	:Fokal segmental glomerüloskleroz
GBM	:Glomerüler bazal membran
GFR	:Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HSP	:Henoch-Schönlein purpurası
IgAN	:IgA nefropati
ISKDC	:Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu
KBY	:Kronik böbrek yetmezliği
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
MGN	:Membranöz glomerülonefrit
MMF	:Mikofenolat mofetil
MPGN	:Membranoproliferatif glomerülonefrit
MezPGN	:Mezangial proliferatif glomerülonefrit
MLH	:Minimal lezyon hastalığı
MMF	:Mikofenolat mofetil
NS	:Nefrotik sendrom
NSAİ	:Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar
SLE	:Sistemik lupus eritematozus
SSNS	:Steroid cevaplı nefrotik sendrom
SRNS	:Steroid dirençli nefrotik sendrom

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Nefrotik Sendromun Klinik Sınıflandırması.....	5
Tablo 2. Glomerüler Lezyonların Histopatolojik Sınıflandırması.....	6
Tablo 3. Normal ve Nefrotik Proteinüri Tanımı.....	14
Tablo 4. Steroide yanıt ile ilgili tanımlamalar.....	19
Tablo 5. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Yaş Dağılımları.....	33
Tablo 6. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Yaş Dağılımları.....	34
Tablo 7. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Cinsiyet Dağılımları.....	34
Tablo 8. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Cinsiyet Dağılımları....	34
Tablo 9. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastalarda Akrabalık Dağılımları.....	36
Tablo 10. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Akrabalık Dağılımları.....	36
Tablo 11. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Ailede NS Varlığı Dağılımları.....	37
Tablo 12. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Ailede NS Varlığı Dağılımları.....	37
Tablo 13. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Albümin Değerleri.....	38
Tablo 14. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Albümin Değerleri....	38
Tablo 15. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Spot İdrarda Protein/kreatinin oranları.....	38
Tablo 16. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Spot İdrarda Protein/kreatinin oranları.....	39
Tablo 17. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Mikroskopik Hematüri Öyküsü.....	40
Tablo 18. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Mikroskopik Hematüri Öyküsü.....	40
Tablo 19. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Kan Basıncı Dağılımları....	41
Tablo 20. Podosin Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Kan Basıncı Dağılımları...41	
Tablo 21. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların GFR Değerleri.....	42
Tablo 22. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların GFR Değerleri.....	42

Tablo 23. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Böbrek Biyopsi Özellikleri.....	43
Tablo 24. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Böbrek Biyopsi Boyanma Özellikleri.....	45
Tablo 25. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Biyopsi Boyanma Özellikleri.....	46
Tablo 26. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Podosin Gen Analizleri.....	47
Tablo 27. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların C3 Düzeyleri.....	47
Tablo 28. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların C3 Düzeyleri.....	48
Tablo 29. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların C4 Düzeyleri.....	48
Tablo 30. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Anti HBS Ag Düzeyleri....	49
Tablo 31. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Prognozu.....	50
Tablo 32. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Biyopsi Tanılarına Prognozu.....	50
Tablo 33. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Podosin Gen Analizlerine Göre Prognozu.....	50
Tablo 34. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Tedavi Cevapları.....	52
Tablo 35. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Biyopsi Tanılarına Siklosporin Tedavi Yanıtları.....	53
Tablo 36. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Biyopsi Tanılarına Takrolimus Tedavi Yanıtları.....	53

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Glomerül kapillerin Şematik elektron mikroskobik görünümü.....11



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nefrotik sendrom (NS) çocukluk çağında en sık görülen kronik böbrek hastalıklarından biridir (1). Çeşitli sebepler ile oluşan proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperkolesterolemi ile karakterizedir (2). Bu sendrom, çocuklarda daha çok primer bir bozukluk olarak görüldüğü halde, çeşitli hastalıklarla da ilişkili olabilir. Glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulması ile ortaya çıkan ağır proteinüri nefrotik sendromun klinik bulgularından sorumludur (2).

Çocuklarda NS'un en sık nedeni minimal lezyon hastalığıdır (MLH) (1,3). Nefrotik sendrom hastalarında enfeksiyon, kardiyovasküler komplikasyonlar, anemi, tromboemboli ve büyüme geriliği gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (1,3). Nefrotik sendrom tedavisinde başta steroidler olmak üzere tuz kısıtlaması, diüretikler, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, antitrombolitik ilaçlar kullanabilmektedir. Nefrotik sendromda steroid tedavisi dört hafta süre ile verilir. Dört hafta sonunda hastalarda proteinürinin ve albümin düzeyinin normal seviyeye gelmesi steroid tedavisine yanıt (remisyon) olarak kabul edilir. Daha sonra steroid dozu azaltılarak 4-6 haftada kesilir (1,3). 4-6 haftalık steroid tedavisine rağmen bir kısım hasta remisyonla girmeyebilir (1,4). Bu durumdaki hastalar 'steroide dirençli nefrotik sendrom' olarak adlandırılır. Steroide dirençli hastaların tedavisinde siklofosfamid, siklosporin A, azotiopirin, takrolimus, plazmaferez, mikofenolat mofetil (MMF) ve rituksimab gibi farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır (26). Ancak bazı hastalar bu tedavilere yanıt verdiği gibi bazı hastalarımız bu tedavilere de yanıt vermeyip kronik böbrek yetmezliğine girmektedirler. Tedaviye yanıtı olmayan hastalardan bazılarında FSGS'de olduğu gibi genetik mutasyonlar sorumludur (51). NPHS2 ile kodlanan podosin protein mutasyonu çocukluk çağında FSGS'ye neden olmaktadır (51).

Bu alışmada SRNS hastalarımızı retrospektif değerlendirerek yaş, cinsiyet, böbrek biyopsi bulguları, klinik ve laboratuvar bulguları, akrabalık ve aile öyküsü, podosin gen mutasyonu analizleri, verilen tedaviler ve tedavi cevapları, prognozlarını ortaya koymayı hedefledik. Elde ettiğimiz veriler ışığında kliniğimizde takip ettiğimiz SRNS hastalarımızın klinik ve demografik özelliklerini belirlemeye çalışmayı ve bu bilgileri literatür bilgileri ile kıyaslayarak, farklılıklar üzerine yorum geliştirmeyi hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. NEFROTİK SENDROM

Nefrotik sendrom (NS) proteinüri ve bunun sonucu gelişen hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve ödemle karakterize bir hastalıktır (1-4). NS çocuklarda daha çok primer bir bozukluk olarak görüldüğü halde, çeşitli sistemik hastalıklarla de ilişkili olabilir (1,2,3).

2.1.1. Tarihçe

Ödem ve proteinüri 2000 yıla yakın bir süredir tanımlanan klinik bulgulardandır. Roelans, 1484'te NS'lu çocuğun klinik özelliklerini tanımlamıştır. Zuinger ise NS'un kronik böbrek yetmezliğine giden klinik bozulma sürecini ortaya koymuştur (2). Bununla birlikte, "nefrotik sendrom" terimi, 1929'da Henry Christian tarafından kullanılmıştır (5). Antibiyotikler ve immünosüpresif ilaçların kullanılmasından önce pek çok hastanın NS'dan dolayı kaybedildiği, bazılarında ise ödemin kendiliğinden düzeldiği bilinmektedir (2). Kortikosteroid öncesi dönemde NS'lu çocuklarda ölüm oranı yüksek idi (%67). 1939'da mortalite oranı sulfanamidlerin kullanımı ile anlamlı şekilde düşerek % 42 olmuştur (3). 1944'te penisilinin tedaviye girmesi ile NS'dan ölüm oranı %35'e kadar azalmıştır. Kortizonun 1950'lerde kullanımı girmesiyle, bu hastalarda ölüm oranı % 9'a kadar düşmüştür (6).

2.1.2. Epidemiyoloji

Nefrotik Sendrom, her yaşta görülebilen ve her yaş grubunda da benzer bulguları gösteren bir sendromdur. Çocuklarda büyük bir kısmı primer sebeplerle, bu grubun da büyük çoğunluğu idiyomatik iken, erişkinlerde ise sekonder nedenlerle oluşmaktadır. İdiyomatik nefrotik sendromun görülme sıklığı coğrafi bölgelere ve ırklara göre farklılık göstermektedir. İngiltere'de 15 yaşın altında görülme sıklığı her 100.000 çocukta 2-4 iken, ABD'de bu oran 100.000 2-2,7 arasında değişmektedir. Asyalı çocuklarda daha

yüksek oranda görülmekte olup 9-16/100 000 çocuk sıklığındadır (2). Erkek/kız oranı çocukluk döneminde 2/1, adölesan dönemde ise eşittir (7,8). Sıklıkla 2-6 yaşları arasında başlar. Hasta çocukların % 2-8 kadarında aile bireylerinde, en sık da kardeşlerde nefrotik sendrom öyküsü vardır (2).

2.1.3. Sınıflandırma

Nefrotik sendrom klinik görünüm, morfolojik lezyon ve tedaviye verdiği cevaba göre sınıflandırılabilir (3,9).

2.1.3.1. Klinik Sınıflandırma

Nefrotik sendrom oluşumuna göre primer ve sekonder NS olarak iki ana grupta incelenir (9,10). (Tablo1)

Primer NS'da olay izole olarak böbrekte olup, en sık görülen tip minimal lezyon hastalığı (MLH)'dır ve steroide iyi yanıt verir. MLH dışı glomerülonefritler de steroide cevap verebilmektedirler, ancak cevap oranı MLH'dan düşüktür (3,9,11,12). Primer NS içerisinde idiyopatik NS [MLH, mezengioproliferatif glomerülonefrit (MezPGN), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) immünkompleks glomerülonefritlerden membranöz glomerülonefrit (MGN), akut post streptokoksik glomerülonefrit (APSGN) ve membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) ile konjenital NS] yer alır (3,9).

Sekonder NS ise sistemik bir hastalık ya da bir olaya sekonder olarak gelişir (13-14).

2.1.3.2. Histopatolojik Sınıflandırma

Glomerüler hastalığın major kategorileri ışık mikroskopundaki bulgulara göre ayrılmaktadır (1,2,9,15,16). Bu ayırımı daha sonra immünofloresan ve elektron mikroskopik bulgularla desteklemiştir. NS'un histopatolojik sınıflandırması Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Nefrotik Sendromun Klinik Sınıflandırması (9,10)

I- Primer NS**1. İdiopatik NS**

- Minimal lezyon hastalığı (MLH)
- Mezengial proliferatif glomerülonefrit (MezPGN)
- Fokal segmental glomerülosklerozi (FSGS)

2. İmmünkompleks glomerülonefrit

- Membranöz glomerülonefrit (MGN)
- Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) (tip I, tip II, tip III)
- Akut post streptokoksik glomerülonefrit (APSGN)

3. Konjenital NS**II-Sekonder NS**

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

Tablo 2. Glomerüler Lezyonların Histopatolojik Sınıflandırması (29,15,16)

-
1. Minimal lezyon hastalığı (MLH)
 2. Fokal glomerülosklerozis (FGS)
 - Fokal segmental glomerülosklerozis (FSGS)
 - Fokal global glomerülosklerozis (FGGS)
 3. Mezengial proliferasyon (MezPGN)
 - Pür diffuz mezengial proliferasyon
 - Sklerozan glomerülonefritis
 4. Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN)
 - Tip-I MPGN; Subendoteliyal depolanma
 - Tip-II MPGN; İntramembranöz dens depozitler
 - Tip-III MPGN; Transmembranöz depolanma
 5. Membranöz glomerülonefrit (MGN)
 6. Kronik glomerülonefrit
-

2.1.3.2.1. Minimal Lezyon Hastalığı

Minimal lezyon hastalığında glomerüllerde histolojik değişiklik olmadığı kabul edilir. Bazı biyopsilerde minimal mezengial kalınlaşma, fokal mezengial hücre artışı ve bazal membranın kalınlaşması görülebilir. İmmunflöresan mikroskopta immünderpozit birikimi genelde bulunmaz. Ancak nadir de olsa IgM ve komplemandan oluşan mezengial depolanma bulunabilir. Elektron mikroskopta podositlerde hipertrofi ile foot süreçlerinde genişleme gözlenir (1,3,16,17). MLH tanı konmadan önce böbrek biyopsisine giden NS'lu çocuk vakalarda en sık görülen biyopsi tanısıdır (%77-88) (7).

Pek çok araştırmada, biyopsi ile MLH tanısı konan çocukların %80'i 6 yaşından küçük, %60'ı erkek, %13-23'ünde mikroskobik hematüri ve %14'ünde sistolik, %21'inde diastolik hipertansiyon görülmüştür (7,18). Yeni tanı konan NS'u olan bir çocukta NS'a hematüri ve/veya hipertansiyon eşlik etse dahi diğer histolojik lezyonlara kıyasla MLH daha sık görülür. Hastaların %97'si steroide yanıtı olup, bunların da %94'ünde hastalık tekrar edebilmektedir (2,7,18).

2.1.3.2.2. Fokal Segmental Glomerüloskleroz

Fokal glomerülosklerozda (FGS) bazı glomerüllerde kapiller kollaps ve obliterasyon içeren segmental alanlar (FSGS) ile birlikte matrikste artma ve hiyalen depolanma bulunur. Ancak şiddetli yaygın tutulum da olabilir [fokal global glomerüloskleroz (FGGS)]. Lezyonda genelde podositik hiperplazi sklerotik alanlarla birlikte görülür. Etkilenen glomerüller daha çok jukstamedüller bölgede bulunurlar, ancak buraya sınırlı değildir. FGGS, FSGS'in daha da ilerlemiş halidir. Kural olarak FSGS tübüler atrofi ile beraber gider ve steroide yanıtı MLH'dan kötü, FGGS' den iyidir, progresif seyirlidir. FGGS tutulan glomerüllerde total sklerozu vardır (2,3,12,16,19). FSGS'nin kollapsing varyantı başka bir glomerüler patolojidir. Belirgin podosit hiperplazisi, glomerüler yumağın sıkıştırılmasıyla epitel kresent oluşumunu sıklıkla taklit eder. Kollapsing FSGS tanımı için en az bir glomerülün segmental veya global yıkım göstermesi ve beraberinde podosit hipertrofisi ve hiperplazisi olması gereklidir (19). Kollapsing glomerülopati CMV, parvovirus B19, HIV enfeksiyonu ile birlikte veya idiyopatik olabilir. Prognozu çok kötüdür (20,21).

FSGS primer veya sekonder bir bozukluk olabilir. Sekonder tipi glikojen depo hastalığı, reflü nefropatisi, orak hücreli anemi ve siyanotik konjenital kalp hastalığında görülebilir (22,23).

NS çocuklarda böbrek biyopsisinde FSGS insidansı %5-9'dur (7,18,24). Bu vakaların yaklaşık %50'si 6 yaşında küçük, yaklaşık yarısında mikroskobik hematüri ve sistolik hipertansiyon, %70'i erkek, üçte birinde de diastolik hipertansiyon gözlenmektedir. Kortikosteroid tedavisine %83 oranında direnç vardır (18).

2.1.3.2.3. Mesengial Proliferatif Glomerülo nefrit

Mezengial proliferatif glomerülo nefritte (MesPGN) mezengial hücrelerin dansitesinde orta ve belirgin derecede artış (mezengial proliferasyon), lökosit infiltrasyonu (eksudasyon), kapiller lupların obliterasyonu ile birlikte artmış mezengial matriks (skleroz) ve Bowman kapsülünün iç yüzeyinde fibroepitelyal proliferasyon (kresent ve adezyon) bir arada bulunur. İmmunofloresan mikroskopisi genellikle negatiftir (1,2,3,15).

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

2.1.3.2.4. Membranoproliferatif Glomerülonefrit

Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) başlıca üç tane histolojik alt grup tanımlanmıştır. Tip-I MPGN'de asıl lezyon subendotelial 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 (16,17,26).

Yeni tanı NS'lu çocuklarda MPGN insidansı %2-8'dir (7,18,24). MPGN'nin yaşı büyük çocuklarda ve kızlarda görülme sıklığı fazladır. Hastaların %50'sinde sistolik hipertansiyon, %25'inde diastolik hipertansiyon, %60'ında mikroskopik hematüri, %75'inde hipokomplementemi ve %50'sinde azotemi görülmektedir (7). Klinik olarak NS'a ek olarak çoğunlukla nefritik sendrom tablosu eşlik eder. Ayrıca bu hastaların kortikosteroidlere yanıtları iyi değildir (39,47).

Membranoproliferatif glomerülonefrit, primer nefrotik sendrom olarak gelişebildiği gibi daha çok diğer bozukluklara sekonder olarak da gelişebilmektedir (Hepatit B ve C enfeksiyonu, şant nefriti, kryoglobulinemi, kronik abseler) (27).

2.1.3.2.5. Membranöz Glomerülonefrit

Membranöz glomerülonefritte subendotelial depozitler bazal membranda dağılım gösterir. Işık mikroskopisinde lamina densaya girinti yapmış bazal membran çıkıntıları şeklinde görülür. Bu dantel tarzı görünüm olarak adlandırılır. Depolanmalar genellikle sadece hafif mezengial proliferasyonla birlikte (28,29). Çocukluk çağı NS'ları arasında en az görülenidir (18,24). Daha çok yetişkinlerde NS sebebi olarak görülmektedir. Hepatit B, SLE veya penisilamin ve altın gibi ilaçlara sekonder ortaya çıkabilir (30).

2.1.3.2.6. Kronik Glomerülonefrit

Kronik glomerülonefrit aşırı miktarda glomerüllerde yağlanma ve hiyalinizasyon, tübüler atrofi ve intertisyel fibrozis ile karakterizedir (31).

2.1.3.3. Tedaviye Cevaba Göre Sınıflandırma

Nefrotik sendrom steroid tedavisine verdiği cevaba göre 2 grupta incelenmektedir: (1)

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

Steroide cevap, düzenli olarak 4-6 hafta boyunca 60 mg/m²/gün prednisolon tedavisinden sonra idrarda protein kaybının 4 mg/m²/saatin altında olmasına denir. Steroide direnç ise aynı doz ve kullanım süresi sonunda halen masif proteinürinin (40 mg/m²/saatin üzerinde olması) devam etmesi olarak tanımlanmaktadır (1,11,32,33). Bazen başlangıçta steroide cevaplı olan ancak hastalık tekrarlarından sonra steroid tedavisine cevapsız olan vakalar ise sekonder dirençli olgular olarak tanımlanmaktadır (11,31,32). 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 (11,18,32,33).

Nefrotik sendromun tedaviye cevabını anlayabilmek için bazı tanımlamaları bilmek gereklidir (9,14).

Steroide tedavisine cevap (remisyon): Uygun doz ve süre steroid tedavisi aldıktan sonra üç gün üst-üste, idrarda çubuk yöntemi ile proteinin (-)/eser bulunması veya idrarda protein kaybının 4 mg/m²/saatin altında olması ya da idrar protein/kreatinin oranının 0,2’nin altında olmasına denir.

Hastalık tekrarı (relaps): Daha önce remisyonunda olan hastanın idrarında üç gün arka arkaya idrarda çubuk yöntemiyle (+3) ve üzeri protein çıkması veya idrarda protein kaybının 40mg/m²/saati geçmesi ya da idrar protein/kreatinin oranının 2,0’dan fazla olmasına denir.

Sık relaps: Başlangıçta remisyonuna girmiş olan hastada, ilk 6 aylık izlem döneminde en az 2 defa relaps gözlenmesi veya herhangi bir 12 aylık izlemde en az 4 defa relaps gözlenmesine denir.

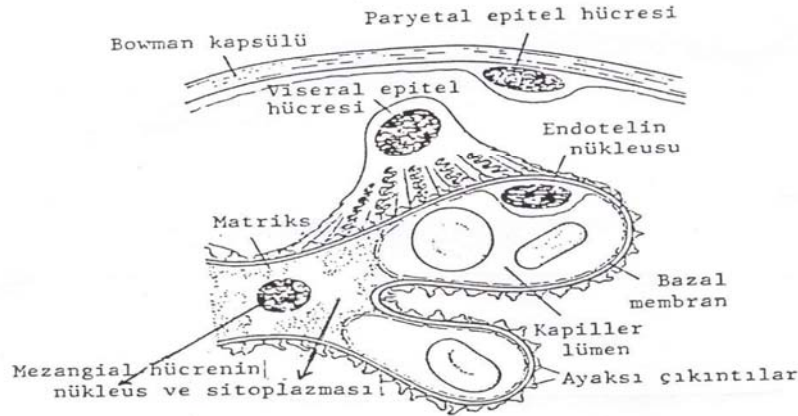
Steroide bağımlık: Steroide önceden yanıt veren ve proteinürisi kaybolan bir hastanın, steroid dozu azaltılırken proteinürinin yeniden ortaya çıkması veya remisyona girdikten sonra steroid kesilmesini takip eden iki hafta içinde relaps gözlenmesi ve bu durumun iki kez tekrarlaması durumuna denir.

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

2.1.4. Nefrotik Sendromun Patogenezi

Glomerüler filtrasyon bariyerinin geçirgenliğinin artması sonucu oluşan proteinüri NS'da temel bozukluktur (3). Glomerüler kapiller lümeninden plazma proteinlerinin geçişi glomerüler filtrasyon bariyerinin anatomik ve elektrostatik mekanizmaları ile engellenir (2). Glomerüler filtrasyon bariyeri, endotelial hücre, glomerüler bazal membran ve epitelyal hücre olmak üzere 3 tabakadan oluşur (Şekil 1). Çapı 20 Å'den küçük olan moleküller bu bariyerlerdeki fonksiyonel porlardan serbestçe geçebilir ancak 20-40 Å arası olan moleküller için kısıtlı bir geçiş söz konusudur. Çapı 42 Å'den büyük olan moleküller glomerül bazal membran bariyerinden geçemezler (2). Filtrasyon bariyeri, özellikle glomerüler bazal membran ve epitel hücreleri içerdiği sialoglikoprotein ve proteoglikanların varlığı ile anyonik elektrostatik yüke sahiptir. Bu durum plazma proteinleri ve diğer makromoleküllerin kapiller lümeninden kaçışını önleyen önemli bir faktördür. Heparan sülfat proteoglikanların ortadan kalkmasıyla albumin gibi negatif yüklü moleküllerin geçişi kolaylaşır ve albuminüri ortaya çıkar (33). Bazı moleküller heparan sülfatın yapısını bozarak glomerüler filtrasyon bariyerinin geçirgenliğinin bozulmasına sebep olur. Bu hasar kısmen de olsa serbest oksijen radikalleri tarafından meydana gelmektedir (35,36). Ayaksı çıkıntılardaki (podosit) visseral epitelyal hücrelerin organizasyonunda rolü olan glomerüler sialoprotein glomerüler filtrasyon bariyerinin negatif yükünden sorumludur (2,37). Nefrotik sendromda podositlerde, hücre şişmesi, retraksiyonu ve podosit ayaksı çıkıntılarının düzleşmesi gibi morfolojik değişiklikler sıklıkla GBM'den ayrılma ile birlikte olup, proteinüriyle sonuçlanmaktadır (7,38,39,40,41). NS'de görülen ödem hipoalbuminemi ve albuminüri sonucunda oluşur (4). İdrarla albumin kaybının yanı sıra immünoglobulinler gibi plazma proteinleri, antitrombin III, plazminojen, antiplazmin gibi çeşitli koagülasyon faktörleri, vit-D bağlayıcı protein, transkörtin,

tiroksin bağlayıcı globulin ve metalloproteinler de idrarla kaybedilirler (3,11). Sağlıklı çocuklarda 24 saatte idrarla protein atılımı 100 mg/günü geçmez. NS'da ise glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulması sonucu gelişen proteinüri oldukça şiddetli olup çocuklarda 40 mg/m²/saatin, yetişkinlerde ise 3,5 gr/günün üzerindedir (3,11).



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

2.1.4.1. Minimal Lezyon Hastalığı Patogenezi

MLH'da hücrel ve humoral immün sistemdeki bozuluktan ileri geldiği düşünülmektedir (1). IgG düzeylerinde azalma ve IgM düzeylerinde artma tespit edilmiştir (43). Ek olarak, relapslar esnasında azalmış faktör B ve faktör D düzeyleri de görülmüştür (44).

T lenfosit fonksiyon bozukluğunun olduğuna dair bulgular NS'un kortikosteroid ve alkilleyici ajanlara yanıt vermesi, MLH'nın Hodgkin Hastalığı ile birlikteliği, Relapslar sırasında hücrel immünitenin baskılanmış olması, T hücre alt kümelerindeki değişiklikler ve IL-2 düzeyinin artması T hücre aktivasyonunu düşündüren bulgulardır (45,46).

2.1.4.2. Fokal Segmental Glomerülosklerozis Patogenezi

Fokal segmental glomerüloskleroz primer ya da sekonder olabilir. Sekonder FSGS nedenleri: Reflü nefropatisi, herediter nefropatiler, orak hücre hastalığı, HIV nefropatisi, obesite ve eroin kullanımındır (22,23).

Primer FSGS glomerülonefritinin patogenezi dört bölümde incelenebilir:

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

Podosit Hasarı: Podosit hasarı podosit ayakları çıkıntılarının düzleşmesi veya ayrılması ile meydana gelmektedir. İmmunolojik, toksik veya inflamatuvar yollarla oluşmaktadır. Bu hasar ilerlerse podosit apikal membranlarının dökülmesine ve podositüriye neden olabilmektedir (47,48). Podositler hasarlanması geri dönüşümsüzdür. Podositlerin GBM'dan ayrılmaları GBM'nın direk idrarla temasına neden olur ve böylece yapışıklık oluşmasına neden olmaktadır. Yapışıklık oluşuktan sonra kapillerlerden bu alanlara plazma sızar ve plazma proteinlerinin parietal hücreler altında birikmesi ile periglomerüler boşluk oluşumuna yol açar. Bu durum interstisyel inflamasyonu başlatır. Filtre olan plazma proteinleri GBM altında subendotelyal boşlukta birikir ve FSGS'de görülen segmental sklerozis ve hiyalinozisi başlatır (49,50).

Genetik Mutasyonlar: Birçok mutasyonun SRNS ve/veya FSGS gelişiminde rolleri gösterilmiştir. Bu mutasyonlar: NPHS2 ile kodlanan podosit proteininin podosit mutasyonu çocukluk çağında FSGS'ye (51), Wilms tümör süpresör geni WT1'deki mutasyon Deny Drash Sendromu'na (52), Alfa ACTN4 ile kodlanan actin bundling proteindeki mutasyon, yetişkin çağda FSGS'ye (53), LMX1B ile kodlanan LIM-homeodomain proteininde mutasyon Nail-Patella Sendromu'na (54) ve SMARCAL1 tarafından kodlanan kromatin regülöründeki mutasyon Schimke immüno-osseo-displaziye (55) yol açmaktadır.

Çözünebilir Mediatorler: Çözünebilir mediatorlerin de bazı FSGS formlarında önemli roller oynadığı düşünülmektedir. FSGS'li hastaların serumlarından, sıçanlara enjeksiyon sonrasında proteinürüyü uyarabilen 'FSGS faktörün' izolasyonu, protein A immünoadsorbsiyon sütunlarının kullanımıyla proteinürüde anlamlı azalma ve tahminen dolaşan faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla protein A immünoadsorbsiyona da yanıt veren transplant sonrası rekürren nefrotik sendrom gelişmesi kanıt olarak gösterilebilir (17).

Hemodinamik Faktörler: Glomerüler hipertansiyon FSGS gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (56).

2.1.4.3. Nefrotik Sendromda Görülen Patofizyolojik Değişiklikler

Proteinüri: Proteinüri NS'da glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulmasıyla ortaya çıkar. Çocuklarda 40mg/m²/saatin üstünde, yetişkinlerde ise 3,5 gr/günden fazla protein atılımı nefrotik proteinüri kabul edilir (1,2,3,11). Normal ve nefrotik proteinüri tanımı Tablo 3'de verilmiştir (15).

İdrarla kaybedilen protein en fazla albümindir. İmmünglobinler gibi diğer plazma proteinleri, koagülasyon faktörleri, vitamin-D bağlayan protein ve metalloproteinler de idrarla kaybedilmektedir (1,3,57). NS'da ödem, hipoalbüminemi ve albüminürinin bir sonucudur (58).

Hipoalbüminemi: Nefrotik sendromda hipoalbümineminin primer nedeni idrarla aşırı protein kaybedilmesidir. Nefrotik sendromlu hastalarda hepatik albümin sentezi azalmamış normal veya artmıştır. Fakat albümin katabolizmasında artış vardır. Artan albümin katabolizması, filtre olan büyük miktardaki albüminin tübüler reabsorbsiyonu ve aminoasitlere katabolize olmasından kaynaklanmaktadır. Nefrotik sendromda hipoalbümineminin şiddeti değişmektedir (5,17).

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 (16,31,58).

Tablo 3. Normal ve Nefrotik Proteinüri Tanımı (37)**1. Kalitatif**

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

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

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

3. Kantitatif

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

Ödem: NS'un temel klinik bulgusudur (3,11,16,31). Klasik olarak NS'da görülen ödem, hipoalbüminemi sonucu plazma onkotik basıncında azalma ve buna sekonder su ve solütlerin intertisyel mesafeye sızmasıyla meydana gelmektedir. Buna sekonder dolaşan volümde azalma meydana gelmekte, sonrasında ise renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olmaktadır. Sonuç olarak su ve tuz tutulumu artmaktadır (underfilling teorisi) (16,31,57). 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) (16,31,57).

Hiperlipidemi ve hiperlipoproteinemi: Hiperlipidemi NS'un sık rastlanan bir bulgusudur (58,59,60). NS'da kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve yağ asitlerinin plazma düzeyleri artmıştır (31,58,59,60). Serum albümin seviyesi ile kolesterol seviyesi

arasında ters orantılı bir ilişki vardır (58). Trigliseridlerin seviyesi daha değişken olup, hafif hipoalbuminemi de normal sınırlarda bile olabilmektedir (59,61). Konjenital hipoalbuminemi de hiperlipideminin olması bunu sadece böbrek kaynaklı olmadığını düşündürmektedir. Hiperlipidemi de artmış sentez veya azalmış yıkım sonucu meydana gelmektedir. Lipoproteinler ve albumin birbirine çok yakın metabolik yollarla karaciğerde sentezlenmektedir (58). Apo C II'nin idrarla kaybına sekonder lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesindeki azalması lipoprotein katabolizmasını azaltarak hiperlipidemiye neden olabilir (62,63). Albumin infüzyonu verildiğinde bile serum albumin düzeyleri düzeldiğinde lipid düzeyleri de düzelmektedir (58).

2.1.5. Klinik Bulgular

Nefrotik sendromlu hastalarda ödem, iştah azalması, irritabilite, gastrointestinal rahatsızlık ve enfeksiyonlara yatkınlık olur (3,10,11,12,16,17). Ödem hastalığın ilk dönemlerinde glomerüler hastalığa spesifikliği yoktur. Ancak MLH' lı çocuklarda hızlı ve progresif ödem gelişirken, MPGN gibi diğer glomerüler lezyonlarda ödemin gelişmesi oldukça yavaştır. Ödem pozisyonla yer değiştirir, sabah göz kapaklarında iken ayakta durmakla günün ilerleyen saatlerinde daha çok alt ekstremitelerde oluşur. Asit, labial veya skrotal şişlik ve plevra efüzyonu ise ilerlemiş olgularda görülür. Jeneralize ödemin uzun süre devam etmesi halinde ödem batında sınırlanır, vücudun diğer bölgelerindeki ödem kaybolabilir (3,10,11,16,17). Gastrointestinal bozukluklar arasında masif ödeme eşlik eden asit, bağırsak duvarı ödemi sonucu oluşan ishal, artmış albumin sentezine bağlı karaciğer büyüklüğü ve spontan peritonite bağlı akut batın tablosu bulunabilir. Aşırı asit ve beraberinde oluşabilen plevral efüzyon solunum sıkıntısı oluşturabilir (16,17). Hipertansiyon MLH'da nadir görülürken, MLH dışındaki diğer glomerüler lezyonlardan birine sahip hastalarda daha sık karşılaşılan bir semptomdur. Hipertansiyon ensefalopatiye neden olarak da karşımıza çıkabilir (3,11,16,17). Hematüri ise MLH'da nadir olarak görülse de MLH dışındaki glomerülonefritli hastalarda daha sık görülmektedir (10,11,16,17).

2.1.6. Laboratuvar Bulgular

Nefrotik sendromlu hastalarda laboratuvar değerlendirmeleri NS' un teşhisi ve şiddetinin belirlenmesi, muhtemel etiyolojik etkenlerin tespiti ve renal biyopsi ile kesin histolojik teşhisin konması için yapılmaktadır (17).

2.1.6.1. İdrar Analizi

İdrar stiği ile proteinüri, hematüri, mikroskopi ile hiyalen silendirler ve yağ cisimciklerin varlığı gösterilebilmektedir. Eritrosit, granüler, mumsu ve geniş silendirlerin varlığı MLH dışındaki glomerülo nefritler lehine bir bulgudur (31,58). Makroskopik hematüri MLH'lu hastaların %3'ünde görülür. Mikroskopik hematüri ise %20 oranında görülür (1).

Kantitatif proteinüri için 24 saatlik idrar toplanması gereklidir. Çocuklarda normal değerler 4 mg/m²/saatin altı, nefrotik sınır ise 40 mg/m²/saat (veya 50 mg/kg/gün) olarak belirtilmiştir. Spot idrar protein/kreatinin oranını (mg/mg) ise normalde 0,2 iken NS'da bu oran 2,0'nin üzerindedir (1).

2.1.6.2. Kan Tetkikleri

Nefrotik sendromlu hastaların serum albümin değeri 2,5mg/dl'nin altındadır. Karaciğerde α_2 ve β -globulin sentezinin artmasına bağlı α_2 ve β -globulin seviyesi artmıştır, γ - globulin azalmıştır (31,58). Serum IgG seviyesi azalırken IgM ve IgE seviyesi artar. Fibrinojen ve beta lipoproteinler artmış, antitrombin 3 ise azalmıştır (1,31,60).

Kolesterol, trigliserit ve lipoproteinlerin sentezinin artması, lipoprotein lipaz aktivasyonunun azalması nedeniyle lipoproteinlerin katabolizmasının azalması, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptör aktivitesinin azalması ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'nin idrar atılımının artmasına bağlı olarak serum kolesterol ve trigliserid seviyesi yüksek görülür (61,64). Nefrotik sendromda LDL, Total Kolesterol, apo B, Apo C II ve apo C III ve Lipoprotein A artar. HDL kolesterol azalır veya değişmez (65,66).

Serum elektrolitleri genelde normaldir. Hipovolemiye sekonder olarak ADH atışına bağlı sıvı retansiyonuna sonucu olarak hiponatremi görülebilir. Ayrıca hiperlipidemi psödohiponatremiye neden olabilir (2). 25-OH-Vitamin D₃'ün idrarla

atılımının artmasına bağlı olarak hipokalsemi gelişebileceği gibi hipoproteinemiye bağlı psödohipokalsemide görülebilir. İyonize kalsiyum genellikle normaldir (93,94). Üre ve serum kreatinin değerleri genellikle normaldir (1).

Minimal lezyon hastalığında kompleman seviyesi normalken, APSGN, MPGN ve SLE'de düşüktür. SLE' ye sekonder gelişen NS'da antinükleer antikor (ANA) ve anti-DNA antikor pozitif bulunabilir (31).

Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri, hipovolemiye bağlı olarak artmış olabilir. Üriner siderofilin kaybı ve üriner eritropoetin kaybı nedeni ile anemi oluşabilir (67).

2.1.7. Nefrotik Sendromda Biyopsi

Çocukluk çağı NS'nın büyük bir kısmı MLH olup, özgün bulguların olduğu aşağıdaki durumlarda biyopsi yapılır (31,60,68).

1. **Steroide cevapsızlık:** 4-8 hafta steroid kullanımı sonrasında halen idrarda proteinüri devam ediyorsa cevapsız kabul edilir.
2. **C₃ düşüklüğü**
3. **Yaş:** 1 yaş altında ve 11 yaş üstünde MLH azaldığından dolayı.
4. **Makroskopik hematüri, hipertansiyon ve GFR düşüklüğü;** MLH'dan uzaklaştırdığı için.
5. **Sistemik tutulum:** Böbrek dışı organ tutulum bulguları (döküntü, eklem ağrısı gibi) sekonder NS nedenlerini ön planda düşündürdüğü için böbrek biyopsisi ile tanı doğrulanmalıdır.

2.1.8. Nefrotik Sendromun Tedavisi

2.1.8.1. Semptomatik Tedavi

Diyet: Tuz kısıtlaması ödemin şiddetli olduğu durumlarda önerilir. Sıvı kısıtlaması ise hiponatremi durumlarında önerilir. Diyetle alacağı protein miktarı yaşına göre önerilen protein miktarının %130-140'ı kadar olması önerilmektedir. Doymuş yağların alınımının kısıtlanması, karbonhidrat olarak fazla sukroz yerine dekstrin-maltoz komplekslerinin alınması önerilmektedir (1,69).

Aktivite: Aktivite kısıtlamasının hastalığın ilerlemesine veya prognozuna etkisi olmadığından önerilmemektedir (11,16,31).

Ödem tedavisi: Diüretik tedavisinin endikasyonları sınırlıdır. Respiratuvar ve gastrointestinal bulgular veren masif ödem durumunda, gözlerin açılmayacağı kadar

ilerlemiş ödem durumunda, ödem nedeni ile aktivitenin kısıtlandığı, striaların olduğu ve akut böbrek yetmezliği olan hastalarda verilir. Bunların dışında diüretikler biyopsi yapılacak hastalarda ödemi azaltmak ve ödemle ilişkili olduğu düşünülen deri ve periton infeksiyonu varlığında verilir (16,31). Dirençli ödemi olan hastalarda devamlı tedavi verilebilir. Diüretik olarak furosemid (1-2 mg/kg/gün oral veya IV) tercih edilir. Bazı vakalar furosemide dirençli olabilir. Furosemide direnci aşmak ve etkinliğini arttırmak için doz arttırılabilir, albüminle birlikte uygulanabilir ve distal tübüle etkili diüretiklerle kombine uygulanabilir. Furosemid yüksek dozlara çıkıldıkça ototoksisite riski artmaktadır. Ototoksisitenin dışında furosemid kullanımı nefrotik sendromlu çocuklarda iyatrojenik tromboz gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Ek olarak hipokalemi, metabolik alkaloz, hiperkalsüri, nefrokalsinozis de yapabilmektedir. Furosemid dışında diüretik olarak hidroklorotiyazidde kullanılabilir (2-5 mg/kg/gün iki dozda oral verilir). Bunun dışında Spironolakton (5-10 mg/kg) ya da Amilorid (0,2-0,5 mg/kg) de verilebilir. Ödem tedavisi esnasında cilt altı dokusu sıvısının aniden intravasküler kompartmana geçmesi volüm yüklenmesine olabilir. Konjestif kalp yetmezliği, solunum sıkıntısı ve hipertansiyon açısından hastanın yakın takibi gereklidir. Ciddi asit yada plevral efüzyon ile birlikte dirençli ödem, drenajı gerektirebilir (1,16,31,70,71) .

Tromboemboli tedavisi: Tromboembolik olayları engelleyebilmek için mobilizasyon sağlamak, hipovolemi nedeniyle oluşan hemokonsantrasyondan kaçınmak ve hipovolemi ve sepsisi erken tedavi etmek gerekir. Fibrinojen düzeyi 6 g/l üzerinde, serum albümin düzeyi 2 gr/dl altında ve antitrombin III düzeyi %70'in altında olan hastalara profilaktik warfarin tedavisi önerilebilir. Riskli hastalara düşük doz asetilsalisilik asit veya dipiridamol verilebilir. Trombüs gibi komplikasyonlar geliştiğinde heparin verilir (1).

Hipertansiyon tedavisi: Hipertansiyona müdahale ederken kalsiyum kanal blokörleri ve beta blokörler tercih edilebilir. Devamlı ilaç kullanımı için ise anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ) tercih edilir (1).

Hiperlipidemi tedavisi: Hiperlipidemi tedavisi iki nedenle önerilmektedir. İlki ateroskleroz ve kardiovasküler komplikasyonlarla ilişkili olması, ikincisi ise daha önceden böbrek hastalığı olanlarda hiperlipideminin progresif glomerüler hasara katkıda bulunabileceğindedir (1). Hidroksimetil glutaril CoA (HMG CoA) redüktaz

inhibitörleri (statinler) SRNS'li çocuklarda etkili olduğu ortaya konulmuştur (72). SSNS hastaların ise tedavi sonrası remisyona girmesi ile hiperlipideminde düzeldiği görülmüştür, bu nedenle tedavi önerilmez. Bu ilaçların yan etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu ilaçların dışında bir diğer tedavi seçeneği de LDL-aferezdür (73).

Enfeksiyon tedavisi ve aşılama: Hastalık başlangıcında steroid tedavisi verilirken oral penisilin S. pnömoni profilaksisi için verilebilir. Profilaktik olarak pnömokok aşısı uygulanabilir (1). Peritonit sırasında hem S. pnömoni hem de gram (-) mikroorganizmalara etkili antibiyotik ile tedavi edilmelidir. Suçiçeği enfeksiyonları immünoşüpresif durumda iken çok tehlikeli olabileceğinden aşılama önerilmektedir. Maruziyet durumlarında ise hızlı bir şekilde asiklovir tedavisi başlanmalıdır (74). NS başlangıç steroid tedavisi başlanan hastalarda 7 günden sonra aşılama yapılmaz (14). Tüm ölü aşılar remisyonda iken verilebilir. Canlı aşılar alkilleyici ajan alırken yüksek doz steroid alırken verilmez. Düşük doz (20 mg/gün altında) ve gün aşırı steroid alırken verilebilir (14).

Diğer destek tedaviler: İdine proteinin idrarla kaybı ile oluşabilecek hipotiroidizm için tiroksin tedavisi önerilir (1). Osteoporozaya yatkınlıktan dolayı Vitamin D tedavisi önerilir (75).

2.1.8.2. Spesifik Tedavi

Kortikosteroid tedavisi NS'lu çocuklarda ilk kullanılacak ilaçtır(1,3,11,16,31). Steroide yanıt ile ilgili tanımlamalar Tablo 4'te gösterilmiştir (1).

Tablo 4. Steroide yanıt ile ilgili tanımlamalar (1)

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

Erken cevapsız: İlk atakta steroidde yanıt verilmemesi
Geç cevapsız: Daha önce steroidde yanıt verdiği halde sonradan yanıt vermemesi

NS tedavisi için ilk öneriler Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu (ISKDC) tarafından yapılmış olup, bölünmüş dozlarda 4 hafta boyunca 60 mg/m²/gün (maksimum 80 mg) prednisone ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Tedaviye cevap alındıktan sonra ilacın azaltılarak kesilmesi tavsiye edilmektedir (76,77). Alman Birleşik Grubu tarafından yapılan çalışmalarda ilk tedavinin ikinci 4 haftasında gün aşırı steroidin, haftada ardışık 3 gün tedavisine göre relaps oranlarını düşürdüğü aynı zamanda gün aşırı tedavilerinin tek dozda verilmesi gerektiği gösterilmiştir (78). NS'un kortikosteroidlerle yapılan ilk tedavisinin daha uzun süreli (12-16 hafta) tutulmasının etkinliği daha sonra yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (79).

Çocuk Nefroloji Derneğinin konsensus raporuna göre; steroid dozu hesaplanırken hastanın ödemli ağırlığı esas alınmaz. Hastanın boya göre ağırlığı kullanılır. Bunun için hastanın boyunun 50. persentile denk gelen yaşı bulunur; sonra bu yaşa uyan 50. persentile rastlayan ağırlık esas alınır (14). Steroide başlamadan önce akut enfeksiyonu var ise tedavi edilir, tüberküloz açısından araştırılır, PPD yapılması önerilir. Ailede diyabet araştırılır (14). Steroid, sabah saat 8.00'den önce verilirse daha etkilidir ve mideye etkisinden dolayı mide koruyucu ilaçlar da birlikte kullanılmak üzere reçete edilir (14).

I. Şema (4)

4 hafta 2mg/kg/gün prednisolon (3 veya 4 dozda) (60 mg/m²/gün) (Maksimum 60 mg/g)

4 hafta 2 mg/kg/günaşırı prednisolon tek dozda (60 mg/m²/gün)

2 hafta 1,5 mg/kg/günaşırı tek dozda (40 mg/m²/gün)

2 hafta 1.0 mg/kg/günaşırı /tek dozda

2 hafta 0.5 mg/kg günaşırı /tek dozda

2 hafta 0.25 mg/kg/ günaşırı /tek dozda sabahları olacak şekilde uygulanır.

II-Şema (4)

- 4 hafta 2 mg/kg/gün prednisolon (3 veya 4 dozda) (Maksimum 60 mg) (60 mg/M²/gün)
- 4 hafta 1,5 mg/kg/günaşırı tek dozda
- 4 hafta 1 mg/kg /günaşırı tek dozda
- 4 hafta 0,5 mg kg/günaşırı tek dozda
- 8 hafta 0,25 mg/kg/günaşırı tek dozda

Proteinürinin genellikle 10-15 gün içinde (ortalama 11 gün) negatifleşmesi beklenir. 4. haftanın sonunda olmasına rağmen tedaviye yanıt vermeyen hastalarda bazen tedavi 6-8 haftaya uzatılır ve bu haftanın sonunda yanıt alınır. Ancak uzun süreli steroid tedavisinin yan etkileri nedeniyle 6-8 haftaya tedaviyi uzatmak yerine 3 gün üstüste 30 mg/kg/gün (1 gr/1.73 m²) pulse steroid tercih edilen yöntemdir (80).

2.1.8.2.1. Relaps Tedavisi

Nefrotik sendromda relaps sıklığı %70'lerdedir. Tedavi bittikten 1,5-2 yıl sonrasına kadar relaps görülmez ise, daha sonra relaps gelişme ihtimali çok düşüktür (1). Nefrotik sendromlu hastaların büyük kısmında relaps steroid tedavisi doz azaltılırken oluşurken bir kısmında ise tedavi kesildikten birkaç ay sonra gelişir. Bazı vakalarda proteinüri gelişmesi geçici olabilir ve spontan remisyona görülebilir (81). Relaps riski 5 yaşından küçük erkek çocuklarda daha yüksektir (82).

I. Protokol (4)

2 hafta 2 mg/kg/gün prednisolon (3 veya 4 dozda) (60 mg/m²/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
- 2 hafta 0,5 mg/kg/günaşırı tek dozda
- 2 hafta 0,25 mg/kg/günaşırı tek dozda

II. Protokol (4)

2 hafta 2 mg/kg/gün prednisolon (1 veya 2 dozda) (60 mg/m²/gün) İlk iki haftada remisyona girmezse tedavi 4 haftaya uzatılır.

Proteinüri negatif olunca :

- 2 hafta 2 mg/kg/günaşırı
- 2 hafta 1 mg/kg/günaşırı tek dozda
- 2 hafta 0,5 mg/kg/günaşırı tek dozda
- 2 hafta 0,25 mg/kg/günaşırı tek dozda

Steroid gastrointestinal yan etkilerini azaltmak için steroidin yemekten sonra süt veya antiasit ajanla birlikte alınması önerilmektedir. Steroid kullanımı (Aralıklı ya da sürekli) stria oluşumu, hipertrikoz, obezite, psödötümör serebri, hipertansiyon, katarakt, diyabet, tromboembolizm ve infeksiyonlar gibi yan etkileri vardır. Ancak çocuklarda büyüme geriliğinden sonraki en önemli yan etki osteoporozdur (83). Vitamin D ve kalsiyum takviyesinin atak esnasında kullanımının gereksiz olduğunu söyleyen çalışmalar olduğu gibi (84), bifosfonatların osteoporozu önlemede faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (85). İlaç kesildikten sonra bu yan etkilerin çoğu kaybolur (3,11,31,86).

2.1.8.2.2. Alternatif Tedaviler

Alternatif tedavi endikasyonları (42)

1. Relaps: 0.5 mg/kg/gün dozunun üzerinde prednison tedavisine karşın relaps görülmesi
2. Steroid yan etkilerinin görülmeye başlanması
3. Toksikite riski yüksek olan hastalar (Diabetes mellitus veya puberte dönemi gibi)
4. Hipovolemi veya trombozla birlikte ağır relaps
5. İzlem veya tedaviye hastanın uyum göstermesinde bozukluk olması
6. 1 mg/kg/günaşırı steroid tedavi altında relaps olması

Genel olarak steroide yanıt vermeyen hastalarda kullanılan ajanlar ise pulse metilprednisolone, alkilleyici ajanlar, siklosporin, takrolimus, MMF, sirolimus ve rituksimab'tır (1,2). Azotiopurinine ise SRNS'de etkisiz olduğu gösterilmiştir (87).

Levamisole: SBNS'lu hastalarda daha sıklıkla kullanılır. T-hücre stimüle edici özelliğe sahip antihelmintik bir ajandır (88). Bir çalışmada sık relapslı ve SBNS'lu hastalarda 6 aylık levamisole tedavisi ile 8-12 haftalık siklofosamid tedavisi karşılaştırılmıştır. Her iki tedavinin de relaps sıklığı ve steroide maruz kalmayı azalttığı

ancak aralarında etkinlik açısından fark olmadığı bulunmuştur (89). Önerilen doz 2,5 mg/kg/günaşırı şeklinde olup, en az 6 ay kullanımı önerilmektedir. Nadiren yan etkileri görülen ilacın nötropeni, agranülositozis, kusma, döküntü, vaskülit, uykusuzluk ve nöbet gibi nadir yan etkileri bildirilmiştir (90). SRNS hastalarında ise genel olarak tercih edilmez (91).

Alkilleyici Ajanlar:

Siklofosfamid: Hem immünosüpresif hem de sitotoksik etkilerini hücrenin DNA'sı üzerinden mitotik aktiviteyi engelleyerek göstermektedir. Hem hücresel hem de humoral immüniteyi etkilemektedir, ancak daha çok B hücreleri üzerine etkilidir. 2–2,5 mg/kg/gün dozuyla başlanıp 8–12 hafta süre ile birikmiş doz 168 mg/kg'ı geçmeyecek şekilde verilir. Remisyon süresi tedavinin süre ve dozu ile ilişkilidir. 12 haftalık tedavinin 8 haftalık tedaviden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda özellikle yan etkilerinin daha az olması ve etkinliğinin oral tedavi ile aynı olması nedeni ile ayda bir 500 mg/m²/doz iv pulse tedavisi oral tedavinin yerini almaya başlamıştır. Tedavinin ilk 6 ayında cevap yoksa tedavinin kesilmesi, cevap varsa 2 ayda veya 3 ayda bir aynı doz ile 12–24 ay kadar tedavinin devam ettirilmesi önerilmektedir (92,93). ISKDC ve diğer izleyen raporlar, bu ajanların SRNS hastalarında remisyonu uyarmada genellikle etkisiz olduğunu, sadece prednison alanlara göre remisyonlarda hiçbir ilerlemenin olmadığı veya düşük tam remisyon oranlarının olduğunu göstermiştir (94,95). Başlangıçta biyopsi tanısı MLH olan veya geç steroid rezistansı olan hastalarda siklofosfamid ilaç yanıtının, başlangıçta FSGS tanısı alan veya erken steroid rezistans geliştirenlere göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (95).

Klorambusil: Etkisi siklofosfamide benzer. Ağızdan emilim hızlı olup karaciğerde hızla metabolize edilir. İdrarla atılımı gözardı edilecek kadar azdır. 0,1–0,2 mg/kg/gün birikmiş doz 7-10 mg/kg'ı geçmeyecek şekilde 8–10 hafta süre ile verilir (96). Hem bağımlı ve sık relaps, hem de dirençli hastalarda klorambusile göre daha çok siklofosfamid tercih edilmektedir (1,2).

Alkilleyici ajanların yan etkileri özellikle hızlı çoğalan hücreler üzerinde çok belirgindir. Genellikle lökopeniye neden olurlar. Bundan dolayı küre sayısı 4000/mm³'ün altında tedavi kesilmelidir. Bu süpresyon geri dönüşümlüdür. Bulantı,

kusma, alopesi diğer yan etkilerindedir. 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 (97,98).

Siklosporin: Kalsinörin bağımlı IL-2 gen ekspresyonunun inhibe ederek T lenfosit aktivasyonunun baskılanması şeklinde etkisi vardır. Steroide bağımlı hastalarda relaps sıklığında belirgin azalma gözlenmiştir. Ancak ilaç azaltıldığında veya kesildiğinde pek çok hasta relaps olmaktadır. Siklosporin bağımlılığının sık gelişmesine rağmen bu ilacın steroid toksisitesinden yakınan çocukların kümülatif (birikmiş) steroid maruziyetlerini azaltmada oldukça yararlı olduğu kanıtlanmıştır (99,100,101). Retrospektif çalışmalarda, Siklosporin SRNS'li çocukların yaklaşık 2/3'ünde klinik olarak yararlı bulunmuştur (102,103,104). Bu nedenle günümüzde SRNS hastalarında ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (1).

Hipertansiyon, serum kreatinindeki hafif artışlar, hiperkalemi, gingival hipertrofi, ve hipertrikozis gibi yan etkileri vardır. Kemik mineral içeriği üzerine etkisi yoktur. Fakat siklosporin kullanımında en önemli çekince interstisyel fibrozis olarak kendini gösteren siklosporin nefrotoksitesinin gelişmesi riskidir. İnterstisyel fibrozis böbrek fonksiyonlarında görünür bir düşme olmadan da gelişir ve genellikle geri dönüşümsüzdür. Bu yüzden genellikle tedavi başlamadan önce ve tedavi boyunca 2 yılda bir biyopsi yapılır. Bu geri dönüşümsüz yan etkisinden dolayı sık relaps ve SBNS'lu hastalarda siklosporinden önce siklofosfamid veya klorambusil tercih edilir (105,106,107).

Takrolimus: CD4 helper hücreler üzerinde nispeten seçici inhibitör etkiye sahip makrolid grubu bir antibiyotiktir. Siklosporinden farkı sitokinler üzerinde daha fazla süpresör etkiye sahip olmasıdır. Bunun için FSGS patogenezinin sorumlu geçirgenlik faktörlerini daha fazla süprese eder. Plazma takrolimus seviyesini 50–100 µgr/L de tutacak şekilde 0,1 mg/kg/gün 2 eşit dozda verilmesi önerilmektedir. Yan etkileri siklosporinle aynı olmakla birlikte nefrotoksitesinin daha az şiddette olduğu kabul edilmektedir (108,109). Fakat SBNS ve sık relapslarda faydası gösterilememiştir (110).

Mikofenolat Mofetil (MMF): Mikofenolat mofetilin NS'daki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İnozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) inhibisyonu yoluyla lenfosit DNA sentezi ve proliferasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Ek olarak, MMF adezyon moleküllerinin glikolizasyonunun inhibisyonu yoluyla aktive lenfositlerin endotelial hücrelere adezyonunu önlemektedir (111,112). Bu nedenle MMF etkisi seçici immünoşüpresiftir. Pek çok raporda sık relapslı ve SBNS'lu hastalarda relaps sıklığını azalttığı gösterilmiştir (113,114). Bunun yanında siklosporin bağımlı hastalar da tercih edilebilir (115). Yetişkinler ve çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda MMF'nin SRNS tedavisinde orta derecede yararlı olduğu, tam remisyona sağlanmasında fazla etkin olmadığı ve bundan dolayı diğer alternatif tedavilere ek olarak verilmesinin daha yararlı olacağı ileri sürülmektedir (116,117). 450-600 mg/m²/gün bölünmüş iki doz şeklinde verilmesi önerilmektedir. Yan etkileri daha çok gastrointestinal rahatsızlık (karın ağrısı, ishal, kusma) şeklinde olup, baş ağrısı, ödem, kemik iliği baskılanması, anemi ve gastrointestinal kanama nadir görülen yan etkileridir (1).

Ritüksimab: Son bir kaç senedir ciddi steroid bağımlı hastalarda denenmektedir. 375 mg/m² dozunda 1-4 doz yapılır. Relaps meydana geldiğinde kanda CD19 sayısı artar. Genellikle etkin ve güvenilir bir ajan olarak kabul edilir (118,119). SRNS hastalarında da başarılı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (120,121).

Pulse metilprednizolon: Steroide yanıtız bazı vakalarda yararlı olduğu gösterilmiştir. Doz IV 20-30 mg/kg olup bu doz 3-6 kez ya da bazı protokollerde daha uzun süreli önerilmektedir. Remisyon oranları %38-82'dir. Ancak kortikosteroidlerin uzun dönem yan etkilerinden dolayı hala tartışmalıdır (122,123).

Azotiopirin: Dokularda 6-merkaptopürine dönüşerek etkili olur. İntra venöz ve oral kullanılabilir. Oral alındığında emilimi oldukça iyidir. Karaciğerde metabolize olur ve böbrekler yoluyla atılır. En sık görülen yan etkisi lökopenidir. Makrositoz, hepatit ve infeksiyona duyarlılık diğer yan etkilerdir. Yan etkilerinin diğer alkilleyici ilaçlara göre daha az olması nedeniyle tercih edilmesine rağmen plaseboya üstünlüğü

gösterilememiştir. Bazı vakalarda 2–2,5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Günümüzde sık relaps, SBNS ve SRNS tedavisinde öncelikli tercih edilen bir ilaç değildir (87,124).

Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ): Bu sınıf ilaçların antiproteinürik etkisi, transkapiller hidrostatik basıncı düşürmesi, glomerüler kapiller akım hızını düşürmesi, glomerüler filtrasyon bariyer seçici geçirgenliğinde değişiklikler yapması gibi çeşitli faktörlerle açıklanabilir (125). Çok sayıda çalışma ACEİ ve Anjiotensin II reseptör blokerlerinin (ARB) proteinürik kronik renal hastalıkların ilerlemesini yavaşlattığını göstermiştir (126,127). ACEİ'leri aynı zamanda NS'da görülen hiperlipidemi üzerinde yaralı etkiler gösterebilmektedir. Birkaç çalışmada serum lipid düzeylerinde, proteinüri ve serum albümin düzeylerindeki iyileşmenin beklenenin de üzerinde bir düzelmeye olduğu bildirilmiştir (127,128). Kronik proteinüri ve hiperlipidemi kronik renal hastalık ve kardiovasküler komplikasyonlar için bilinen risk faktörleri olduğundan proteinüri ve hiperlipidemiyi azaltmada ACEİ'lerinin yararları ve SRNS' de kullanımları desteklenmektedir (1,2).

Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİ): Bu grup ilaçların özellikle indometazin proteinüriyi azalttığına dair yayınlar bulunmaktadır. Ancak sonuçlar pek ümit verici değildir. Aynı zamanda NSAİ ilaçların böbrek üzerine zararlı etkileri de bilinmektedir. Pozitif sodyum balansı ile artmış ödem ve arteriyel hipertansiyon ile glomerüler filtrasyon hızını azalttığı gösterilmiştir (129,130).

Lipid düşürücü ajanlar: Hiperlipideminin glomerüler sklerozu ilerlettiği hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Yetişkinlerdeki çalışmalarda lipid düşürücü ajanların renal fonksiyondaki azalmayı önlediği gösterilmiştir. Ancak çocuklar üzerinde yapılmış çalışma bulunmamaktadır (1).

Antioksidanlar: Vitamin E SRNS'li çocuklarda klinik yarar gösterebilen yağda çözünür bir antioksidandır. NS'lu hastalarda membrana zarar veren oksidatif ürünlerin renal kortekste, glomerüllerde ve idrarda biriktikleri gösterilmiştir (131). FSGS'li çocuklarda proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir (131). Elde edilen sınırlı veriler E vitamininin, SRNS'li çocuklarda uzamış antiproteinürik etkiyi uyaracaklarını ispat

etmese de proteinürüriyi azaltmadaki kanıtlar, bildirilmiş yan etkilerin yokluğu ve Vitamin E'nin kabul edilebilir yan etki olasılığı ile birleştirildiğinde, bu çocuklarda Vitamin E kullanımının düşünülmesi önerilmektedir (2).

2.1.9. Nefrotik Sendromun Komplikasyonları

NS komplikasyonları hastalığın bir parçası veya tedavisi sonucu gelişebilir.

İnfeksiyonlar: Antibiyotiklerin kullanıma girmediği dönemde NS'lu hastaların çoğu infeksiyon nedeni ile kaybedilirdi (1). NS'da infeksiyon riskinin artması immüoglobulin G seviyesindeki azalmaya, genel protein eksikliğine, ödeme bağlı bozulmuş doku perfüzyonuna, defektif bakteri opsonizasyonuna, bozulmuş T lenfosit fonksiyonuna, splenik hipofonksiyona ve immünosüpresif ilaç kullanımına bağlıdır (2).

Sellülit, sepsis ve peritonit gelişebilir. Spontan peritonit en sık rastlanılan infeksiyon türüdür. Bu durumun iyi bir kültür ortamı olan asit varlığında geliştiğine inanılmaktadır. Peritonit genellikle relapsta ve asidi olan hastalarda oluşmakta, ateş, karın ağrısı ve hassasiyet ve lökositoz ile kendini göstermektedir. Etken mikroorganizma %50 vakada pnömokok iken 1/4 olguda E.coli' dir (132,133). NS' lu hastalarda pnömokok infeksiyonu sıklığı artmaktadır bundan dolayı gūnaşırı prednizolon alındığı ya da ilaç kesildiğinde aşı yapılması gündeme gelmiştir (134). Ayrıca Varicella enfeksiyonlarından korunmak için Varicella aşısı önerilir (74).

Akut Böbrek Yetmezliği: Renal ven trombozu, azalmış renal perfüzyon, akut tübüler nekroz, renal parankimal yatak içinde interstisyel ödem ve glomerüler permeabilededeği değişiklikler akut böbrek yetmezliğine (ABY) yol açmaktadır. NS seyri esnasında ortaya çıkan ABY şiddetli oligüri ile karakterize olup, diüretik tedavisine dirençlidir. Nadir olgularda hemodiyaliz gerekebilir (135).

Tromboemboli: Hem koagulyasyon hem de fibrinolitik sistem ile ilişkili problemler NS'lu hastaların çoğunda görülür (16,31). NS'da tromboz riski %1,8-5,0 oranında bildirilmiştir (136). SSNS'lilere kıyasla SRNS'li hastalarda tromboemboli sıklığı daha fazladır. Çocuklarda tromboembolik komplikasyonların erişkinlere nazaran çok daha az olduğu gösterilmiştir (136,137). Bu fark altta yatan glomerüler patoloji

sıklığı ile ilişkilidir. Yetişkinlerde daha sık görülen MGN'de tromboembolik olay çok sık iken MLH'da risk çok azdır (2). Çocuklarda trombozların çoğunluğu venöz orjinli olup, %19-45 arteriyel trombozis görülür. En sık, derin bacak venleri, inferior vena kava, ileofemoral venler etkilenir (137). Artmış tromboz riskinin nedenleri arasında pıhtılaşma faktörlerinin (Faktör 1,2,5,7,8,10,13) düzeyinde artış, antikoagülanların (antitrombin 3, plazminojen) idrarla kaybı, faktör 9 ve 11 azalması, trombosit ve trombosit agregasyonunda artış, intravasküler volüm depleasyonu nedeniyle hiperviskozite ve hiperlipidemi bulunmaktadır. Diğer faktörler arasında da immobilizasyon, kortikosteroid kullanımı, diüretik uygulanması ve vasküler kateter bulunması sayılabilir (2). Profilaktik warfarin tedavisini serum albümin düzeyi 2 gr/dl altında, fibrinojen düzeyi 6 g/l üzerinde ve antitrombin III düzeyi %70'in altında olan hastalarda verilebilir. Riskli hastalara düşük doz asetilsalisilik asit ve dipiridamol de verilebilir. Trombüs gibi komplikasyonlar geliştiğinde heparin verilir (1).

Kardiyovasküler hastalık komplikasyonu: Hiperlipidemi, hipertansiyon, serum lipid düzeylerini değiştirebilen kortikosteroid ve diğer immünosüpresif ilaçlara maruz kalma, hiperkoagülabilité ve oksidatif stres kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörüdür (3,62,63). MLH'lı çocuklar hızlı tedavi edildiklerinden dolayı hiperlipidemileri kısa süreli olur. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık komplikasyonu riski oldukça azdır (63). Yetişkinlerde HMGCoA Redüktaz inhibitörleriyle tedavi edilen hastaların sadece lipid profillerinde değil, aynı zamanda endotel disfonksiyonu, kreatinin klirensi, proteinüri ve serum albümin düzeylerinde iyileşmeler gösterdiği bildirilmiştir (138). Çocuklarda buna benzer detaylı çalışmalar bulunmamasına rağmen SRNS'li çocuklarda statinlerin kullanılması düşünülmektedir (1,2).

Hormonal ve mineral anormallikler: NS'da proteinüriye bağlı olarak tiroid bağlayan globulin, T₃ ve T₄ idrarla kaybedilmesine rağmen hastaların TSH seviyesi normal olup, genellikle hastalar ötiroidiktirler (31). Ancak konjenital NS'da ağır hipotiroidi görülmektedir.

Hipokalsemi, albümin kaybı ve buna bağlı olarak proteine bağlı fraksiyonun azalması sonucu ortaya çıkar. D vitamini bağlayan globulinin idrarla kaybına bağlı

olarak D vitamini metabolitleri azalır ancak klinik bulgu vermese nadir görülür (139,140). İdrarla seruloplazmin kaybı bakır eksikliğine neden olur (2).

Büyüme ve beslenme anormallikleri: NS'daki büyüme geriliği steroid tedavisine ve protein kaybına bağlı gelişen protein malnütrisyonuna, iştah kaybına, malabsorbsiyona, emosyonel bozukluğa ve sık tekrar eden kronik infeksiyonlara bağlıdır. Büyüme geriliği kalıcı bir bozukluk olmayıp remisyon sonrası normale dönmektedir (16). Genelde güneşli steroid dozuna geçme, tercihen sabah, steroide bağlı büyüme bozukluğu riskini en aza indirmek için tercih edilmelidir (2).

Kemik deminerilazasyonu: Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımına bağlı olarak kemik reabsorbsiyonuna artışa neden olur (2).

Katarakt: Genellikle steroid tedavisi nedeni ile olur ancak görmeyi engellemez, ama kalıcıdır (2,16).

Femur başı avasküler nekrozu: Kortikosteroidlerin yan etkisi olarak gelişebilir (2).

Anemi: Genellikle dilüsyonel olabildiği gibi, hipokrom mikrositer ve demir tedavisine dirençli anemi görülebilir (16).

Renal tübüler anormallikler: Genellikle FSGS de görülür ancak çok nadir görülür. Renal tübüler asidoz (RTA), glukozüri, potasyum kaybı, fosfatüri, hipofosfatemi ve aminoasitüri ile giden proksimal tübüler disfonksiyon NS'da nadirdir (141).

2.1.10. Nefrotik Sendromun Prognozu

Hastalığın seyrini steroide yanıtı olup olmaması ve hastalığın patolojisi belirler. MLH'lı çocuklarda ve steroide iyi yanıt veren çocuklarda mortalite, steroide cevap vermeyenlere göre daha düşüktür. Başlangıçta steroide yanıt veren hastaların %3-5'lik bir bölümü daha sonra steroide dirençli hale gelebilirler. Tedavi başlangıcından itibaren

steroide yanıt vermeyen hastalarda kronik böbrek yetmezliği (KBY) oluşma riski %50 civarındadır (14). İdiopatik NS'lu hastaların %20-30 kadarında tek atak görülür. Hastalığın ilk altı ayında steroide verdiği cevap ve ilk 18 aydaki relaps sıklığına göre prognozu hakkında fikir sahibi olunabilir (14).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 2000 - 2015 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yatırılan ve Nefroloji Polikliniğinde izlenen sekonder nefrotik sendroma ait bulgusu olmayan 50 steroide dirençli nefrotik sendromlu olgu retrospektif olarak incelendi. Bu araştırmanın yapılabilmesi için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Tarih:06.07.2015 Karar No:06/07/2015-203).

Nefrotik sendrom ödem, masif proteinüri (40 mg/m²/saat üzeri idrarda protein kaybı ve/veya idrar protein/kreatinin oranının 2 mgr/mgr ve üzeri) hipoalbuminemi ve hiperlipideminin birlikte bulunduğu klinik tablo olarak tanımlandı. Steroide cevap (remisyon) 4-6 haftalık 2 mg/ kg/ gün veya 60 mg/ m²/gün (maksimum 80 mgr) prednizolon tedavisini takiben idrarda protein kaybının düzelmesi (4 mg/m²/saatin altında idrar protein kaybı ve/veya idrar protein/kreatinin oranının 0.5 mgr/mgr altına inmesi), hipoalbuminemi ve hiperlipidemi ile birlikte klinik olarak ödemin düzelmesi olarak tanımlandı. Bu tedavi sonunda klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme olmaması ise steroide direnç olarak kabul edildi. Bu tanımlamalara göre hasta grubu olarak steroide dirençli olanlar çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilen çocukların yaş, cins, tanı yaşı, aile öyküsü, hematüri varlığı, idrarda protein/kreatinin oranları, tanı anında albumin düzeyi, kardeşlerde NS öyküsü, biyopsi tanısı, biyopside immün boyanma özellikleri, immünolojik markerler, tedavi yanıtları, arteriyel kan basıncı, takip süreleri ile glomerüler filtrasyon hızları (schwartz formülüne göre) kaydedildi. 90 ml/1,73m²/dakikanın altındaki değerler GFR düşüklüğü, 90 ve üzerindeki değerler ise normal GFR olarak kabul edildi. Kan basıncı değerleri üç farklı ölçümün ortalaması alınarak değerlendirildi. Yaş, cins ve boy persentiline göre 90. persentil altındaki değerler normal kan basıncı, 90-95 persentil arasındaki değerler prehipertansiyon, 95. persentil üzerindeki değerler ise hipertansiyon olarak kabul edildi. Biz 95 persentil üzerindeki değerleri kan basıncı yüksekliği olarak kabul ettik.

Bir ay ila 5 yıl 8 ay izlenen olgulardan biyopsi tanıları ve tedavi yanıtları hastaların klinik ve demografik özellikleri açısından karşılaştırıldılar.

3.1. İstatistiksel Analiz:

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılan değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayanlar için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. 2 den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin test edilmesinde Ki-kare testi kullanılmıştır. Tanıtıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama \pm std. sapma, sözel değişkenler için ise sayı ve % değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tanı; Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıları incelendiğinde; 50 hastanın 2'si MLH (%4,0), 22'si FSGS (%44,0), 15'i MPGN (%30,0) ve 11'i MGN (%22,0) tanısı almıştı. 22 FSGS hastasının 8'inde (%36,4) podosin gen mutasyonu pozitif iken, 10'nunda (%45,4) podosin gen mutasyonu negatifti. 4 (%18,2) hastanın da podosin mutasyonu bakılmamıştı. Bizim hastalarımızdan steroid dirençli nefrotik sendromun önemli bir kısmından FSGS sorumluydu.

Yaş : Çalışmaya dahil edilen çocukların NS başlama yaş ortalaması $6,38\pm 3,95$ yıl (1-14 yıl) idi (Tablo 5). MGN için ortalama tanı yaşı $7,91\pm 3,72$ yıl (1-13 yıl), MPGN için ortalama $7,47\pm 4,20$ yıl (1-14 yıl), FSGS için ortalama $5,14\pm 3,66$ yıl (1-13 yıl), MLH için ise ortalama $3,50\pm 2,12$ yıl (2-5 yıl) olarak bulundu. Bizim hastalarımızda steroid dirençli nefrotik sendromun çoğundan sorumlu FSGS'nin başlangıç yaşı MPGN ve MGN'den daha küçüktü, ancak gruplar arasında NS başlama yaş ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,108$). FSGS tanılı hastalarımızdan podosin gen mutasyonu pozitif olanlarda ortalama tanı yaşı $3,63\pm 3,29$ yıl (1-11 yıl) iken podosin gen mutasyonu negatif olanlarda ortalama tanı yaşı $6,00\pm 4,05$ yıl (1-13 yıl) olarak bulundu (Tablo 6). FSGS tanılı hastalarımızdan podosin mutasyonu bilinmeyen hastaların ortalama tanı yaşı $6,00\pm 3,12$ yıl (1-10 yıl) olarak bulundu. Podosin gen mutasyonu pozitif olanların NS başlama yaşı negatif olanlardan daha küçüktü. Podosin gen mutasyonu pozitif ve negatif FSGS'lerin başlangıç yaşları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,199$).

Tablo 5. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Yaş Dağılımları

	Tüm hastalar	MLH (n=2)	FSGS (n=22)	MPGN (n=15)	MGN (n=11)	p
Yaş	$6,38\pm 3,95$	$3,50\pm 2,12$	$5,14\pm 3,66$	$7,47\pm 4,20$	$7,91\pm 3,72$	0,108

Tablo 6. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Yaş Dağılımları

Podosin Gen Mutasyonu	Pozitif FSGS (n=8)	Negatif FSGS (n=10)	p
Yaş	3,63±3,29	6.00±4,05	0,199

Cinsiyet: Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 22'si (%44,0) erkek, 28'i (%56,0) kız idi (Tablo 7). Histopatolojik tanıya göre cinsiyet dağılımlarına bakıldığında; MGN hastalarının 3'ü (%27,3) erkek iken 8'i (%72,7) kız, MPGN hastalarının 7'si (%46,7) erkek iken 8'i (%53,3) kız, FSGS hastalarının 11'i (%50,0) erkek iken 11'i (%50,0) kız, MLH hastalarının ise 1'i (%50,0) erkek iken 1'i (%50,0) kız hastaydı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,636). FSGS tanılı hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olanların 3'ü (% 37,5) erkek hasta iken 5'i (% 62,5) kız hasta idi. Podosin gen mutasyonu negatif olanlarda ise 6 (% 60,0) hasta erkek iken 4 (% 40,0) hasta kızdı (Tablo 8). FSGS tanılı hastalarımızdan podosin mutasyonu bilinmeyen hastaların 2'si (% 50,0) erkek hasta iken 2'si (%50,0) kız hasta idi. FSGS'li hastalarımız cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde podosin mutasyonu pozitif olan FSGS hastalarında kızların çoğunlukta olduğu, negatif olanlarda ise erkeklerin çoğunlukta olduğu görüldü. Ancak cinsiyet dağılımları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,637).

Tablo 7. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Cinsiyet Dağılımları

Cinsiyet	MGN	MPGN	FSGS	MLH	p
Kız	8 (%72,7)	8 (%53,3)	11 (%50,0)	1 (%50,0)	0,636
Erkek	3 (%27,3)	7 (46,7)	11 (%50,0)	1 (%50,0)	
Toplam	11	15	22	2	

Tablo 8. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Cinsiyet Dağılımları

Podosin Gen Mutasyonu	Pozitif FSGS	Negatif FSGS	p
Kız	5 (% 62,5)	4 (% 40,0)	0,637
Erkek	3 (% 37,5)	6 (% 60,0)	
Toplam	8 (%100)	10 (%100)	

Akraba evliliği varlığı: 50 NS'lu çocuğun 30'unda (%60,0) anne ile baba arasında akrabalık varken 20 (%40,0) hastada anne ile baba arasında akrabalık yoktu (Tablo 9). Aralarında akrabalık bulunan 30 hastanın 23'ünde (%76,7) kuzen evliliği, 3'ünde (%10,0) 2.derece kuzen evliliği, 4'ünde (%13,3) ise uzak akrabalık mevcuttu. Tanılara göre akrabalık varlığı değerlendirildiğinde MGN hastalarından 11 hastanın 9'unda (%81,8) akraba evliliği varken 2'sinde (%18,2) akraba evliliği yoktu. Bu grupta akraba evliliği dağılımı; 9 hastanın 6'sında (%66,7) kuzen evliliği, 1'inde (%11,1) 2.derece kuzen evliliği, 2'sinde (%22,2) ise uzak akrabalık mevcuttu. MPGN hastalarının ise 15 hastanın 10'unda (%66,7) akraba evliliği varken 5 hastada (%33,3) akraba evliliği yoktu. Bu grupta akraba evliliği olan 10 hastanın 7'sinde (%70,0) kuzen evliliği, 2'sinde (%20,0) 2.derece kuzen evliliği, 1'inde (%10,0) ise uzak akrabalık mevcuttu. FSGS hastalarında 22 hastanın 10'unda (%45,5) akraba evliliği varken 12 (%54,5) hastada akraba evliliği yoktu. FSGS grubunda akraba evliliği olan 10 hastanın 9'da (%90,0) kuzen evliliği, 1'inde (%10,0) ise uzak akrabalık vardı. MLH hastalarının ise 2 hastanın 1'inde (%50,0) kuzen evliliği varken 1 (%50,0) hastada ise akrabalık yoktu. FSGS ve MLH dışında tüm tanı gruplarında akrabalık bulunma oranı oldukça yüksekti. Gruplar arasında akraba evliliği bulunma oranları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,435$). FSGS tanılı hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olanların 8 hastanın 7'sinde (%87,5) kuzen evliliği varken 1 (%12,5) hastada akrabalık yoktu. Podosin gen mutasyonu negatif olanlarda ise 10 hastanın sadece 2'sinde (%20,0) akraba evliliği bulunurken, bunlardan 1'inde (%50,0) kuzen evliliği, 1'inde (%50,0) ise uzak akrabalık vardı. 8 (%80,0) hastada akrabalık bağı yoktu. Podosin mutasyonu pozitif olan FSGS'li hastalarımızın ise 7'sinde (%87,5) akrabalık varken sadece 1'inde (%12,5) akrabalık yoktu. Podosin gen mutasyonu pozitif FSGS'li akraba evliliği olan hastaların tamamında (%100,0) kuzen evliliği vardı. (Tablo 10). FSGS tanılı hastalarımızdan podosin mutasyonu bilinmeyen 4 hastanın ise 1'inde (%25,0) kuzen evliliği, 3'ünde (%75,0) ise akrabalık bağı yoktu. Podosin mutasyonu pozitif olan hastalarda akraba evliliği oranı diğer gruplara göre ve podosin gen mutasyonu negatif olanlara göre belirgin derecede yüksek bulundu. Podosin gen mutasyonu bakılanlar arasında akrabalık durumu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,002$).

Tablo 9. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastalarda Akrabalık Dağılımları

Akrabalık	Kuzen Evliliği	2.Derece Kuzen Evliliği	Uzak Akrabalık	Akrabalık Yok	Toplam	p
MGN	6 (%54,5)	1 (%9,1)	2 (%18,2)	2 (%18,2)	11 (%100)	0,435
MPGN	7 (%46,7)	2 (%13,3)	1 (%6,7)	5 (%33,3)	15 (%100)	
FSGS	9 (%41,0)	-	1 (%4,5)	12 (%54,5)	22 (%100)	
MLH	1 (%50,0)	-	-	1 (%50)	2 (%100)	

Tablo 10. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Akrabalık Dağılımları

Podosin Gen Mutasyonu	Pozitif FSGS	Negatif FSGS	p
Kuzen Evliliği	7 (%87,5)	1 (%10,0)	0,002
2.Derece Kuzen Evliliği	-	-	
Uzak Akrabalık	-	1 (%10,0)	
Akrabalık Yok	1 (%12,5)	8 (%80,0)	
Toplam	8	10	

Ailede NS varlığı: Çalışmaya katılan 50 hastadan sadece 9 hastanın (%18,0) ailesinde NS öyküsü varken, 41 hastanın (%82,0) ailesinde NS öyküsü yoktu. Tanılara göre ailede NS öyküsü varlığı değerlendirildiğinde, MGN hastalarının 5'inde (%45,5) ailesinde NS öyküsü bulunurken, MPGN hastalarının 3'ünde (%20,0) ailesinde NS öyküsü vardı, FSGS hastalarının 1'inde (%4,5) ailesinde NS vardı, MLH hastalarının ailesinde NS öyküsü yoktu (Tablo 11). Gruplar arasında ailede NS öyküsü varlığı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,032$). FSGS tanılı hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olanların 3'ünde (%37,5) ailesinde NS öyküsü vardı. Podosin gen mutasyonu negatif olanların ise hiçbirinin ailesinde NS öyküsü yoktu (Tablo 12). FSGS tanılı hastalarımızdan podosin mutasyonu bilinmeyen hastaların tamamında ailesinde NS yoktu. Gruplar arasında ailede NS öyküsü varlığı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,444$).

Tablo 11. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Ailede NS Varlığı Dağılımları

Ailede NS Varlığı	MGN	MPGN	FSGS	MLH	p
Var	5 (%45,5)	3 (%20,0)	1 (%4,5)	-	0,032
Yok	6 (%54,5)	12 (%80,0)	21 (%95,5)	2 (%100)	
Toplam	11	15	22	2	

Tablo 12. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Ailede NS Varlığı Dağılımları

Podosin Gen Mutasyonu	Pozitif FSGS	Negatif FSGS	p
Ailede NS Var	3(%37,5)	-	0,444
Ailede NS Yok	5(%62,5)	10(%100)	
Toplam	8	10	

Albümin (gr/dl): Hastaların başlangıç albümin değeri $2,38 \pm 0,89$ gr/dl (0,87-4,30 gr/dl) bulundu (Tablo 13). MGN için başlangıç albümin değeri $2.50 \pm 0,91$ (1.70-4.02 gr/dl), MPGN için başlangıç albümin değeri $2.28 \pm 3,72$ (1.21-4,3 gr/dl), FSGS için başlangıç albümin değeri $2.45 \pm 1,01$ (0.87-4.20 gr/dl), MLH için ise başlangıç albümin değeri $1.70 \pm 0,21$ (1.55-1.86 gr/dl) olarak bulundu. NS başlangıç albümin değeri küçükten büyüğe doğru sıralandığında MLH, FSGS, MPGN ve MGN şeklinde olduğu görüldü. Gruplar arasında albümin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,647$). FSGS tanılı hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olanlarda başlangıç albümin değeri $2.06 \pm 0,62$ (1.32-3.12 gr/dl), podosin gen mutasyonu negatif olanlarda ise başlangıç albümin değeri $2.81 \pm 1,07$ (1.60-4.20 gr/dl) (Tablo 14). FSGS tanılı hastalarımızdan podosin mutasyonu bilinmeyen hastaların başlangıç albümin değeri $2.31 \pm 1,38$ (0.87-4.20 gr/dl). Gruplar arasında albümin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,100$).

Tablo 13. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Albümin Değerleri

	MGN	MPGN	FSGS	MLH	p
Başlangıç albümin değeri	2.50 ± 0,91	2.28 ± 3,72	2.45 ± 1,01	1.70 ± 0,21	0,647

Tablo 14. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Albümin Değerleri

Podosin Gen Mutasyonu	Pozitif FSGS	Negatif FSGS	p
Başlangıç albümin değeri	2.06±0,62	2.81±1,07	0,100

İdrar protein/kreatinin (mg/mg): Başlangıçta spot idrarda protein/kreatinin oranı değeri hastalarda nefrotik düzeyde 15,67±14,50 mg/mg (2,50-66,6 mg/mg) yüksek bulundu (Tablo 15). MGN için bu oran 11,84±6,29 (2,50-19,5 mg/mg), MPGN için 22,37±19,36 (2,10-66,60 mg/mg), FSGS için 13,19±12,98 (3,3-62,00 mg/mg), MLH için ise 13,69±12,00 (5,20-22,18 mg/mg) olarak bulundu. NS başlangıç spot idrarda protein/kreatinin oranı küçükten büyüğe doğru sıralandığında MGN, FSGS, MLH ve MPGN şeklinde olduğu görüldü. Gruplar arasında idrar protein/kreatinin oranları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,200). FSGS tanıli hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olanlarda spot idrarda protein/kreatinin oranı 17,30±18,47 (5,40-62,3 mg/mg), podosin gen mutasyonu negatif olanlarda ise spot idrarda protein/kreatinin oranı 10,33±9,73 (3,30-34,6 mg/mg) (Tablo 16). FSGS tanıli hastalarımızdan podosin mutasyonu bilinmeyen hastaların spot idrarda protein/kreatinin oranı 12,12±5,04 (6,7-18,2 mg/mg). Gruplar arasında idrar protein/kreatinin oranları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,318).

Tablo 15. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Spot İdrarda Protein/kreatinin oranları

	MGN	MPGN	FSGS	MLH	p
İdrarda Protein/kreatinin oranı	11,84 ± 6,29	22,37 ± 19,36	13,19 ± 12,98	13,69 ± 12,00	0,200

Tablo 16. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Spot İdrarda Protein/kreatinin oranları

Podosin Gen Mutasyonu	Pozitif FSGS	Negatif FSGS	p
Spot İdrarda Protein/kreatinin oranı	17.30 ± 18,47	10.33 ± 9,73	0,318

Şikâyet: Çalışmaya katılan 50 hasta içerisinde 45 hastanın (%90,0) ilk geliş şikâyeti vücutta şişlikti (ödem), 2 hasta (%4,0) makroskopik hematüri iken 3 (%6,0) hasta tahlillerinde proteinüri saptanması ile NS tanısı konmuştu. Makroskopik hematüri ile başvuran hastaların biri FSGS tanısı alırken diğeri ise MPGN tanısı aldı.

Mikroskopik hematüri: Tanı anında 50 hastanın 39'unda (%78,0) mikroskopik hematüri varken 11'inde (%22) mikroskopik hematüri yoktu (Tablo 17). MGN'li 11 hastanın 7'sinde (%63,6) mikroskopik hematüri varken 4'ünde (%36,4) yoktu. MPGN'li 15 hastanın 14'ünde (%93,3) mikroskopik hematüri varken 1'inde (%6,7) yoktu. FSGS'li 22 hastanın 16'sında (%72,7) mikroskopik hematüri varken 6'sında (%27,3) yoktu. MLH hastalarının ise 2'sinde (%100,0) mikroskopik hematüri vardı. Mikroskopik hematüri tüm gruplarda yüksek oranda karşılaşılan bir bulgu olduğu görüldü. Mikroskopik hematüri görülme oranı MPGN'li hastalarında diğer gruplara göre daha yüksek olmasına karşın gruplar arasında tanı anında mikroskopik hematüri varlığı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,162). FSGS tanılı hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olan 8 hastanın 7'sinde (%87,5) mikroskopik hematüri varken 1'inde (%22,5) yoktu. Podosin gen mutasyonu negatif olan 10 hastanın ise 6'sında (%60,0) mikroskopik hematüri varken, 4'ünde (%40,0) yoktu (Tablo 18). FSGS tanılı hastalarımızdan podosin mutasyonu bilinmeyen 4 hastanın 3'ünde (%75,0) mikroskopik hematüri varken 1'inde (%25,0) yoktu. Podosin gen mutasyonu negatif ve bilinmeyen grupta podosin gen mutasyonu pozitif olan gruba göre mikroskopik hematüri görülme oranları daha yüksek bulunmasına karşın gruplar arasında tanı anında mikroskopik hematüri varlığı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,314).

Tablo 17. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Mikroskopik Hematüri Öyküsü

Hematüri Öyküsü	Tüm hastalar	MGN	MPGN	FSGS	MLH	p
Var	39 (%78,0)	7 (%63,6)	14 (%93,3)	16 (%72,7)	2 (%100,0)	0,162
Yok	11 (%22,0)	4 (%36,4)	1 (%6,7)	6 (%27,3)	-	
Toplam	50	11	15	22	2	

Tablo 18. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Mikroskopik Hematüri Öyküsü

Podosin Gen Mutasyonu	Pozitif FSGS	Negatif FSGS	p
Hematüri Öyküsü	7 (%87,5)	6 (%60)	0,314

Makroskopik hematüri; Çalışmaya dahil hastalardan sadece iki tanesinde makroskopik hematüri vardı.

Kan basıncı yüksekliği: Çalışmaya dahil edilen 50 hasta içerisinde toplam 13 (%26,0) hastada tanı anında kan basıncı yüksekliği saptanırken, 37 (%74,0) hastanın tanı anında kan basıncı normal sınırlar içerisinde bulundu (Tablo 19). MGN'li 11 hastanın sadece 1'inde (%9,1) tanı anında kan basıncı yüksekliği varken geri kalan 10 (%90,9) hastadan kan basıncı normal sınırlar içerisindeydi. MPGN 15 hastanın 3'ünde (%20,0) tanı anında kan basıncı yüksekliği varken 12'sinde (%80,0) kan basıncı normal sınırlar içerisindeydi. FSGS'li 22 hastanın 8'inde (%36,3) tanı anında kan basıncı yüksekliği varken 14'ünde (%66,7) kan basıncı normal sınırlar içerisindeydi, MLH hastalarının ise 1'inde (%50) kan basıncı yüksek iken diğerinde normal sınırlar içerisindeydi. Hipertansiyon FSGS hastalarında diğer hastalardan daha yüksek oranda görülmesine karşın gruplar arasında tanı anında kan basıncı yükseklikleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,067). FSGS tanıli hastalarımızın

podosin gen mutasyonu pozitif olan 8 hastanın 3'ünde (%37,5) tanı anında kan basıncı yüksekliği varken 5'inde (%62,5) kan basıncı normal sınırlar içerisindeydi. Podosin gen mutasyonu negatif olan 10 hastanın 3'ünde (%30,0) tanı anında kan basıncı yüksekliği varken, 7'sinde (%70,0) kan basıncı normal sınırlar içerisindeydi (Tablo 20). FSGS tanıli hastalarımızdan podosin mutasyonu bilinmeyen hastamızda ise 2'sinde (%50,0) tanı anında kan basıncı yüksekliği varken, 2'sinde (%50,0) normal sınırlar içerisindeydi. Gruplar arasında tanı anında kan basıncı yükseklikleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,067$).

Tablo 19. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Kan Basıncı Dağılımları

Kan Basıncı	Tüm hastalar	MGN	MPGN	FSGS	MLH	p
Yüksek	13(%26,0)	1(%9,1)	3(%20,0)	8(%36,3)	1(%50,0)	0,067
Normal	37(%74,0)	10(%90,9)	12(%80,0)	14(%63,7)	1(%50,0)	
Toplam	50	11	15	22	2	

Tablo 20. Podosin Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Kan Basıncı Dağılımları

Podosin Gen Mutasyonu	Pozitif FSGS	Negatif FSGS	p
Kan Basıncı Yüksek	3(%37,5)	3(%30,0)	0,738
Kan Basıncı Normal	5(%62,5)	7(%70,0)	
Toplam	8	10	

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) (ml/dk/1,73 m²): Çalışmaya katılan 50 hastanın 15'inde (%30,0) GFR normal sınırların altında iken 35 hastada (%70,0) GFR normal sınırlar içerisinde (90 ml /1.73m²/dakika üzeri) saptandı (Tablo 21). MGN'li 11 hastanın 2'inde (18,2) tanı anında GFR düşüklüğü varken 9'unda (%81,8) normal sınırlar içerisindeydi. MPGN'li 15 hastanın 4'ünde (%26,7) tanı anında GFR düşüklüğü varken, 11'inde (%73,3) normal sınırlar içerisindeydi. FSGS'li 22 hastanın 9'unda (%40,9) tanı anında GFR düşüklüğü varken, 13'ünde (%59,1) normal sınırlar içerisindeydi. MLH hastalarının ise hiçbirinde tanı anında GFR düşüklüğü yoktu. FSGS'li hastalarda GFR düşüklüğü diğer gruplara göre kıyaslandığında daha yüksek oranda görülmesine karşın

gruplar arasında tanı anında GFR ölçümleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,322$). FSGS tanılı hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olan 8 hastanın sadece 1'inde (%12,5) tanı anında GFR düşüklüğü varken, geri kalan 7'sinde (%87,5) normal sınırlar içerisindeydi. Podosin gen mutasyonu negatif olan 10 hastanın 5'inde (%50,0) tanı anında GFR düşüklüğü varken, diğer 5'inde (%50,0) normal sınırlar içerisindeydi (Tablo 22). FSGS tanılı hastalarımızdan podosin mutasyonu bilinmeyen 4 hastamızın ise 3'ünde (%75,0) tanı anında GFR düşüklüğü varken 1'inde (%25,0) normal sınırlar içerisindeydi. Podosin mutasyonu negatif veya bilinmeyen grupta GFR düşüklüğü daha sık görülmesine rağmen gruplar arasında tanı anında GFR ölçümleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,152$).

Tablo 21. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların GFR Değerleri

GFR	Tüm hastalar	MGN	MPGN	FSGS	MLH	p
Düşük	15(%30,0)	2(%18,2)	4(%26,7)	9(%40,9)	-	0,322
Normal	35(%70,0)	9(%81,8)	11(%73,3)	13(%59,1)	2(%100)	
Toplam	50	11	15	22	2	

Tablo 22. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların GFR Değerleri

Podosin Gen Mutasyonu	Pozitif FSGS	Negatif FSGS	p
GFR Değeri Düşük	1(%12,5)	5(%50,0)	0,152
GFR Değeri Normal	7(%87,5)	5(%50,0)	
Toplam	8	10	

Biyopsi tanısı: Çalışmaya katılan 50 hastanın tamamına tanı amaçlı böbrek biyopsisi yapıldı. Bunların 22'si (%44,0) FSGS, 15'i (%30,0) MPGN, 11'i (%22,0) MGN, 2'si (%4,0) MLH tanısı aldı (Tablo 23). Çalışmaya dahil ettiğimiz çocukluk çağı steroide dirençli nefrotik sendromların çoğunu FSGS'nin oluşturduğu görüldü. Çalışmaya katılan remisyonda olan 18 hastadan 5'i (%27,7) FSGS, 5'i (%27,7) MPGN, 7'si (%38,9) MGN, 1'i (%5,7) MLH tanısı aldı. Çalışmaya katılan remisyonda olmayan 32

hastanın ise 17'si (%53,1) FSGS, 8'i (%25,0) MPGN, 6'sı (%18,8) MGN, 1'i (%3,1) MLH tanısı aldı. Remisyon tanı ilişkisi açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark yoktu ($p=0,376$).

Tablo 23. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Böbrek Biyopsi Özellikleri

Biyopsi Sonucu	n	Remisyonunda	Remisyonunda Olmayan	p
MGN	11	5 (%27,7)	6 (%18,8)	0,376
FSGS	22	5 (%27,7)	17 (%53,1)	
MPGN	15	7 (%38,9)	8 (%25)	
MLH	2	1 (%5,7)	1 (%3,1)	
Toplam	50	18	32	

Biyopside c3c boyanma: Çalışmaya katılan 50 hastanın biyopsi boyamalarında, 15'inde (%30,0) c3c ile boyanırken 35 hastanın (%70,0) biyopsisinde c3c ile boyanma negatifti (Tablo 24). MGN'li 11 hastanın 3'ünde (%27,2) biyopside c3c ile boyanma varken, 7'sinde (%72,8) boyanma yoktu. MPGN 15 hastanın 5'inde (%33,3) biyopside c3c ile boyanma varken 10'unda (%66,7) boyanma yoktu. FSGS'li 22 hastanın 7'inde (%31,8) biyopside c3c ile boyanma varken 15'inde (%68,2) yoktu. MLH tanılı hastalarda ise c3c boyanması yoktu. Gruplar arasında biyopsi materyalinde c3c ile boyanma özellikleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,664$). FSGS tanılı hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olan 8 hastanın 4'ünde (%50,0) biyopside c3c ile boyanma varken diğer 4'ünde (%50,0) boyanma yoktu. Podosin gen mutasyonu negatif olan 10 hastanın ise sadece 1'inde (%10,0) biyopside c3c ile boyanma vardı. Diğer 9'unda (%90,0) boyanma yoktu (Tablo 25). Podosin gen mutasyonu bilinmeyen 4 FSGS hastasının 2'sinde (%50,0) c3c ile boyanma varken 2'sinde (%50,0) c3c ile boyanma yoktu. Gruplar arasında biyopsi materyalinde c3c ile boyanma özellikleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,118$).

Biyopside c1q boyanma: Çalışmaya katılan 50 hastanın biyopsi boyamalarında 3'ünde (%6,0) c1q ile boyanırken 47 hastanın (94,0) biyopsisinde c3c ile boyanma negatifti (Tablo 24). MGN hastalarının 1'inde (%9,0) biyopside c1q ile boyanma varken, FSGS hastalarının 2'sinde (%9,0) biyopside c1q ile boyanma vardı. MPGN ve MLH tanılı hastalarda c1q ile boyanma yoktu. Gruplar arasında biyopsi materyalinde c1q ile boyanma özellikleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,459$). FSGS tanılı hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olanların 1'inde (%12,5) biyopside c1q ile boyanma varken, podosin gen mutasyonu negatif olanların ise 1'inde (%10,0) biyopside c1q ile boyanma vardı (Tablo 25). Podosin gen mutasyonu bilinmeyen 4 FSGS hastasının hiçbirinde c1q ile boyanma yoktu. Gruplar arasında biyopsi materyalinde c1q ile boyanma özellikleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=1,000$).

Biyopside IgM boyanma: Çalışmaya katılan 50 hastanın 24'nün (%48,0) biyopsisinde IgM ile boyanma varken, 26 hastanın (%52,0) biyopsisinde IgM ile boyanma negatifti (Tablo 24). MGN'li 11 hastanın 8'inde (%72,7) biyopside IgM ile boyanma varken 3'ünde (%27,3) boyanma yoktu. MPGN tanılı 15 hastanın 6'sında (%40,0) biyopside IgM ile boyanma varken 9'unda (%60,0) yoktu. FSGS tanılı 22 hastanın 10'unda (%45,4) biyopside IgM ile boyanma varken 12'sinde (%54,6) boyanma yoktu. MLH hastalarının ise biyopside IgM ile boyanma yoktu. Biyopside IgM ile boyanma varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında arasında biyopsi materyalinde IgM ile boyanma özellikleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,513$). FSGS tanılı hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olan 8 hastanın 5'inde (%62,5) biyopside IgM ile boyanma varken 3'de (%37,5) boyanma yoktu. Podosin gen mutasyonu negatif olan 10 hastanın 4'ünde (%40,0) biyopside IgM ile boyanma varken 6'sında (%60,0) boyanma yoktu (Tablo 25). Podosin gen mutasyonu bilinmeyen 4 FSGS hastasının 1'inde (%25,0) IgM ile boyanma varken, 3'ünde (%75,0) IgM ile boyanma yoktu. Gruplar arasında biyopsi materyalinde IgM ile boyanma özellikleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,637$).

Biyopside IgG boyanma: Çalışmaya katılan 50 hastanın 18'inin (%36,0) biyopsisinde IgG ile boyanma varken 32'sinin (%64,0) biyopsisinde IgG ile boyanma yoktu (Tablo 24). MGN'li 11 hastanın 5'inde (%45,5) biyopside IgG ile boyanma varken 6'sında (%54,5) boyanma yoktu. MPGN'li 15 hastanın 10'unda (%66,7) biyopside IgG ile boyanma varken 5'inde (%33,3) boyanma yoktu. FSGS'li 22 hastanın 3'ünde (%13,6) biyopside IgG ile boyanma varken 10'unda (%86,4) boyanma yoktu. MLH hastalarında ise biyopside IgG ile boyanma yoktu. Biyopside IgG ile boyanma varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,972$). FSGS tanılı hastalarımızdan podosin gen mutasyonu pozitif olan 8 hastanın 2'sinde (%25,0) biyopside IgG ile boyanma varken 6'sında (%75,0) boyanma yoktu. Podosin gen mutasyonu negatif olan hastaların ise biyopsisinde IgG ile boyanma yoktu (Tablo 25). Podosin gen mutasyonu bilinmeyen 4 FSGS hastasının 1'inde (%25,0) IgG ile boyanma varken, 3'ünde (%75,0) IgG ile boyanma yoktu. Gruplar arasında biyopsi materyalinde IgG ile boyanma özellikleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,183$).

Tablo 24. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Böbrek Biyopsi Boyanma

Biyopsi Boyanma Özellikleri	c3c	c1q	IgM	IgG	IgA
MGN (n=11)	3 (%27,2)	1 (%9,0)	8 (%72,7)	5 (%45,5)	2 (%18,1)
MPGN (n=15)	5 (%33,3)	-	6 (%40,0)	10 (%66,7)	6 (%40,0)
MLH (n=2)	-	-	-	-	1 (%50,0)
FSGS (n=22)	7 (%31,8)	2 (%9,0)	10 (%45,4)	3 (%13,6)	1 (%4,5)

Özellikleri

Biyopside IgA boyanma: Çalışmaya katılan 50 hastanın 10'nun (%20,0) biyopsisi IgA ile boyanırken 40 hastanın (%80,0) biyopsisinde IgA ile boyanma negatifti (Tablo 24). MGN'li 11 hastanın 2'inde (%18,1) biyopside IgA ile boyanma varken 9'unda (%81,9) boyanma yoktu. MPGN'li 15 hastanın 6'sında (%40,0) biyopside IgA ile boyanma

varken 9'unda (%60,0) boyanma yoktu. FSGS'li 22 hastanın sadece 1'inde (%4,5) biyopside IgA ile boyanma vardı. MLH hastalarının ise 1'inde (%50,0) biyopside IgA ile boyanma varken diğerinde yoktu. Biyopside IgA ile boyanma varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,037$). FSGS tanılı hastalarımızdan podosin gen mutasyonu pozitif olan 8 hastanın hiçbirinde biyopside IgA ile boyanma yokken, podosin gen mutasyonu negatif olanların ise sadece 1'inde (%10,0) biyopside IgA ile boyanma vardı (Tablo 25). Podosin gen mutasyonu bilinmeyen 4 FSGS hastasının hiçbirinde IgA ile boyanma yoktu. Gruplar arasında biyopsi materyalinde IgA ile boyanma özellikleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=1,000$).

Tablo 25. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların Biyopsi Boyanma Özellikleri

Biyopsi Boyanma Özellikleri	FSGS Podosin Gen Mutasyonu Pozitif	FSGS Podosin Gen Mutasyonu Negatif	p
Biyopside c3c	4 (%50,0)	1 (%10,0)	0,118
Biyopside c1q	1 (%12,5)	1 (%10,0)	1,000
Biyopside IgM	5 (%62,5)	4 (%40,0)	0,637
Biyopside IgG	2 (%25,0)	-	0,183
Biyopside IgA	-	1 (%10,0)	1,000

Podosin gen mutasyonu: Çalışmaya katılan 50 hastanın 40'ında podosin gen mutasyonu çalışılmış olup 27 hastada (%67,5) mutasyon saptanmamıştır. 5 (%12,5) hastada heterozigot mutasyon saptanırken 8 (%20,5) hastada homozigot mutasyon saptanmıştır (Tablo 24). Homozigot mutasyonu olan 8 hasta hiçbir tedavi ile remisyona girmedir. Remisyonda olmayan 32 hastanın 2'sinde (%6,2) heterozigot podosin gen mutasyonu bulunurken, 8 hastada (%25,0) homozigot mutasyon saptandı, 20 hastada (%62,5) ise mutasyon saptanmadı. 2 (%6,2) hastada ise podosin gen mutasyonu çalışılmadı. Remisyonda olan 18 hastanın 9'unda (%50,0) podosin gen mutasyonu bulunmazken, 3 hastada (%17,7) heterozigot podosin gen mutasyonu saptanmıştır.

Gruplar podosin gen mutasyonu varlığı açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,001$).

Tablo 26. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Podosin Gen Analizleri

Podosin Gen Mutasyonu	N	Remisyonda	Remisyonda Olmayan	p
Heterozigot	5 (%12,5)	3 (%25,0)	2 (%7,1)	0,001
Homozigot	8 (%20,0)	-	8 (%28,6)	
Yok	27 (%67,5)	9 (%75,0)	18 (%64,3)	
Toplam	40	12	28	

Kompleman 3: Çalışmamıza katılan 50 hastadan 4'ünde (%8,0) C3 değerleri düşük bulunmuştur (Tablo 27). MGN ve MLH hastalarının hiçbirinde C3 değerleri düşük bulunmazken, MPGN hastalarının 3'ünde (%20,0) C3 değerleri düşüktü, FSGS hastalarının ise 1'inde (%4,5) C3 değerleri düşüktü. Gruplar arasında C3 düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,193$). FSGS tanılı hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olanların tamamında C3 değerleri normal sınırlarda iken, podosin gen mutasyonu negatif olanların ise 1'inde (%12,5) C3 değerleri düşük bulundu (Tablo 28). Podosin gen mutasyonu bilinmeyen 4 FSGS hastasının C3 değerleri normal olarak bulundu. Gruplar arasında C3 düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,118$).

Tablo 27. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların C3 Düzeyleri

C3 Düzeyi	MGN	MPGN	FSGS	MLH	p
Düşük	-	3 (%20,0)	1 (%4,5)	-	0,193
Normal	11 (%100)	12 (%80,0)	21 (%85,5)	2 (%100)	
Toplam	11	15	22	2	

Tablo 28. Podosin Gen Mutasyonu Bakılan FSGS'li Hastaların C3 Düzeyleri

C3 Düzeyi	Podosin Gen Mutasyonu Pozitif	Podosin Gen Mutasyonu Negatif	p
Düşük	-	1 (%10,0)	0,118
Normal	8 (%100,0)	9 (%90,0)	
Toplam	8	10	

Kompleman 4: Çalışmamıza katılan 50 hastadan 3'ünde (%6,0) C4 değerleri düşük bulunmuştur (Tablo 29). Bu C4 düşüklüğü olan hastaların tamamı MPGN tanısı almıştır. Gruplar arasında C4 düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,053$).

Tablo 29. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların C4 Düzeyleri

C4	MGN	MPGN	FSGS	MLH	p
Düşük	-	3 (%20)	-	-	0,053
Normal	11 (%100,0)	12 (%80,0)	22 (%100,0)	2	
Toplam	11	15	22	2	

Anti HCV: Çalışmamıza katılan 50 hastanın tamamında Anti HCV negatifti.

Anti HBS Ag: Çalışmamıza katılan 50 hastanın 25'inde (%50,0) Anti HBS Ag negatif, 25'inde (%50,0) pozitif bulundu (Tablo 30). MGN 11 hastanın 4'ünde (%36,3) Anti

HBS Ag negatif iken 7'sinde (%63,7) pozitif bulundu. MPGN tanılı 15 hastanın 9'unda (%60,0) Anti HBS Ag negatif, 6'sında (%40,0) pozitif bulundu. FSGS tanılı 22 hastanın 11'inde (%50,0) Anti HBS Ag negatif, 11'inde (%50,0) pozitif bulundu. MLH hastalarının ise 1'inde (%50) Anti HBS Ag negatif, 1'inde (%50,0) pozitif. Gruplar arasında Anti HBS Ag düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,698$).

Tablo 30. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Anti HBS Ag Düzeyleri

Anti HBS Ag	MGN	MPGN	FSGS	MLH	p
Negatif	4 (%36,3)	9 (%60,0)	11 (%50,0)	1 (%50)	0,698
Pozitif	7 (%63,7)	6 (%40,0)	11 (%50,0)	1 (%50,0)	
Toplam	11	15	22	2	

HBS Ag: Çalışmamıza katılan 50 hastanın tamamında HBS Ag negatif bulunmuştur.

Ultrasonografi: Çalışmamıza katılan 50 hastanın tamamında bakılan üriner sistem ultrasonografilerinde anormal bulguya rastlanmadı.

Prognoz: 2000 ile 2015 yılları arasında izlenen 50 SRNS hastamızın ortalama takip süresi 5,8 yıl ($\pm 3,8$ yıl) (1-14 yıl) olup, 18'i (%36,0) remisyonda iken, 21 hasta (%42,0) nefrotik proteinürisi devam ederken, 11 hasta (%22,0) ise kronik böbrek yetmezliği gelişmişti (Tablo 31). MGN'li 11 hastanın 5'i (%45,4) remisyona girerken, 6'sı (54,6) remisyona girmedi. MPGN'li 15 hastanın 7'si (46,7) remisyona girerken, 5'i (%33,3) remisyona girmedi, 3'ünde (%20,0) kronik böbrek yetmezliği gelişti. FSGS 22 hastanın ise 5'i (%22,7) remisyona girerken, 10'u (45,4) remisyona girmedi, 7'sinde (%31,9) kronik böbrek yetmezliği gelişti. MLH hastalarının ise 1'i (%50,0) remisyona girerken, 1'i (%50,0) kronik böbrek yetmezliğine girdi. Hastalarımızda kronik böbrek yetmezliği gelişme süresi ortalama 3 yıldır (2-8 yıl). Gruplar arasında remisyona girme, remisyona girmeme ve kronik böbrek yetmezliği sürecine girme durumları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,099$) (Tablo 32). FSGS tanılı

hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olanların hiçbiri remisyona girmezken, 3'ü (%37,5) kronik böbrek yetmezliğine girdi. Podosin gen mutasyonu negatif olanların ise 3'ü (%30,0) remisyona girerken, 4'ü (%40,0) remisyona girmedi, 3'ü (%30,0) kronik böbrek yetmezliğine girdi (Tablo 33). Podosin gen mutasyonu bilinmeyen 4 FSGS hastasının 2'si (%50,0) remisyona girerken, 1'i (%25,0) remisyona girmedi, 1'ide (%25,0) kronik böbrek yetmezliğine girdi. Gruplar arasında remisyona girme, remisyona girmeme ve kronik böbrek yetmezliği sürecine girme durumları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,132?)

Tablo 31. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Prognuzu

	Remisyonda	Remisyonda değil	KBY
Son durum	18 (%36,0)	21 (%42,0)	11 (%22,0)

Tablo 32. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Biyopsi Tanılarına Prognuzu

Son Durum	MGN	MPGN	FSGS	MLH	p
Remisyonda	5 (%45,4)	7 (%46,7)	5 (%22,7)	1 (%50,0)	0,099
Remisyonda Değil	6 (%54,6)	5 (%33,3)	10 (%45,4)	-	
KBY	-	3 (%20,0)	7 (%31,9)	1 (%50,0)	
Toplam	11	15	22	2	

Tablo 33. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Biyopsi Tanılarına Prognuzu

Son Durum	Podosin Gen Mutasyonu Pozitif	Podosin Gen Mutasyonu Negatif	p
Remisyonda	-	3 (%30,0)	0,132
Remisyonda Değil	5 (%62,5)	4 (%40,0)	
KBY	3 (%37,5)	3 (%30,0)	
Toplam	8	10	

Steroid Tedavisi: Çalışmamıza katılan 50 hastanın tamamına 4 haftalık steroid tedavisi verilmiştir (Tablo 34).

Siklosporin: Çalışmamıza katılan 50 hastanın tamamına siklosporin tedavisi verildi (Tablo 34). Remisyonda olan 18 hastanın tamamı siklosporin tedavisi alırken, bunlardan bir tanesinde tedavi başladıktan sonra böbrek fonksiyonlarında hızla kötüleşme oldu. Bu nedenle siklosporin tedavisi sonlandırıldı. Remisyonda olan hastalardan 15 hasta (%83,3) siklosporin ile remisyona girerken, 3 hasta (%16,7) siklosporin tedavisine yanıt vermeyip takrolimus tedavisi ile remisyona girmiştir. Siklosporin tedavisiyle remisyona giren hastaların biyopsi tanı dağılımları değerlendirildiğinde, MGN hastalarının 5'i (%45,4), MPGN hastalarının 7'si (%46,7), FSGS hastalarının 5'i (%22,7) ve MLH hastalarının ise 1'i (%50,0) siklosporin tedavisi ile remisyona girdi. Gruplar arasında siklosporin tedavisi ile remisyona girmeleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,036$) (Tablo 35).

Takrolimus: Çalışmamıza katılan 50 hastanın 21'ine (%42,0) takrolimus tedavisi verilmiştir (Tablo 34). Remisyonda olan 18 hastadan 3'ü (%16,7) takrolimus tedavisi ile remisyona girmiştir. Takrolimus tedavisi remisyona giren hastaların biyopsi tanı dağılımlarına bakılacak olursak 1'i (%33,3) MGN, 1'i (%33,3) MPGN, 1'i (%33,3) FSGS tanıydı. MGN hastalarının 5'i (%83,3), MPGN hastalarının 6'sı (%85,7), FSGS hastalarının 6'sı (%85,7), MLH hastalarının ise 1'i (%100,0) takrolimus tedavisi almasına rağmen remisyona girmedi. Gruplar arasında takrolimus tedavisi ile remisyona girmeleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,604$) (Tablo 36).

Ritüximab: Çalışmamıza katılan 50 hastanın 2'sine (%3,8) ritüximab tedavisi verilmiştir (Tablo 34). Bu ritüximab tedavisi verilen 2 hastada remisyona girmemiştir. Ritüximab tedavisi alan hastalardan biri FSGS tanıdı diğeri ise MLH tanıdı idi.

Plazmaferez: Çalışmamıza katılan 50 hastanın 3'üne (%5,8) plazmaferez yapılmıştır (Tablo 34). Bu plazmaferez yapılan 3 hastada remisyona girmemiştir. Plazmaferez yapılan hastaların bir tanesi MLH tanılı olup iki tanesi ise FSGS tanılı idi.

MMF: Çalışmamıza katılan 50 hastanın 4'üne (%7,7) MMF tedavisi verilmiştir (Tablo 34). Bu MMF tedavisi verilen 4 hastada remisyona girmemiştir. Bu hastaların tanılarına bakacak olursak bir tanesi MGN, bir tanesi MLH, iki tanesi ise MPGN tanılı idi.

Siklofosfamid: Çalışmamıza katılan 50 hastanın 38'ine (%76,0) Siklofosfamid tedavisi verilmiştir (Tablo 34). Bu Siklofosfamid tedavisi verilen 38 hastada remisyona girmemiştir. Siklofosfamid tedavisi alan hastaların tanısal dağılımlarına bakacak olursak, 11'i (%100,0) MGN, 13'ü (% 59,0) FSGS, 13'ü (%86,7) MPGN, 1'i (%50,0) MLH tanılı idi.

Tablo 34. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Tedavi Cevapları

	Remisyonda	Remisyonda değil	Toplam
Steroid Tedavisi	18	32	50
Siklosporin Tedavisi	18	32	50
Takrolimus Tedavisi	3	18	21
Rituximab Tedavisi	0	2	2
MMF Tedavisi	0	4	4
Plazmaferez Tedavisi	0	3	3
Siklofosfamid Tedavisi	0	38	38

Tablo 35. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Biyopsi Tanılarına Siklosporin Tedavi Yanıtları

Siklosporin Tedavisine Cevap	MGN	MPGN	FSGS	MLH	p
Var	5 (%45,4)	7 (%46,7)	5 (%22,7)	1 (%50,0)	0,036
Yok	6 (%54,6)	8 (%53,3)	17 (%77,3)	1 (%50,0)	

Tablo 36. Steroid Dirençli Nefrotik Sendromlu Hastaların Biyopsi Tanılarına Takrolimus Tedavi Yanıtları

Takrolimus Tedavisine Cevap	MGN	MPGN	FSGS	MLH	p
Var	1 (%16,7)	1 (%14,2)	1 (%14,2)	-	0,604
Yok	5 (%83,3)	6 (%85,8)	6 (85,8)	1	

5.TARTIŞMA

Nefrotik sendrom (NS) çeşitli sebepler ile oluşan proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperkolesterolemi ile karakterize çocukluk çağının en sık görülen böbrek hastalıklarındandır (2). Glomerüler filtrasyon bariyerindeki yapısal ve fonksiyonel bozukluklar, ağır proteinüriye yol açar ve NS'un klinik bulgularından sorumludur (2). Nefrotik sendrom etyolojisine göre primer ve sekonder NS olmak üzere iki ana grupta incelenir (9,10). Primer nefrotik sendrom içerisinde idiyopatik NS (MLH, FSGS, MezPGN), MGN, immünkompleks glomerülofritler (APSGN ve MPGN) ve konjenital NS yer alır (3,10). Sekonder NS ise sistemik bir hastalık ya da bir olaya ikincil olarak gelişir (13,142). Steroid tedavisine verdiği cevaba göre steroid duyarlı (SSNS) ve steroid dirençli (SRNS) NS olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (1).

Steroid duyarlı NS 2 ila 6 yaşları arasında sık görülür ve çoğunluğunu (%85-90) MLH oluşturur (14,143). SRNS ise daha çok ileri yaşlarda görülür (14). FSGS hastalarının ve MPGN hastalarının ortalama tanı yaşı 6 yaş iken, MLH hastalarının ise %80'i 6 yaş altında tanı almaktadır (1,6,162). MGN tanısı ise daha büyük yaşlarda ve ergenlik yaş gruplarında görülmektedir (18). Bizim çalışmamızda SRNS hastalarımızın yaş ortalaması $6,38\pm 3,95$ yıl olarak saptandı. MGN için ortalama tanı yaşı $7,91\pm 3,72$ yıl, MPGN için ortalama $7,47\pm 4,20$ yıl, FSGS için ortalama $5,14\pm 3,66$ yıl, MLH için ise ortalama tanı yaşı $3,50\pm 2,12$ yıl olarak bulundu. Bu bulgu SRNS başlangıç yaşı ile ilgili literatür bulgularıyla paralellik göstermekteydi (145,146).

Nefrotik sendrom tanısı alan ve steroide cevap veren hastaların özellikle küçük yaşlarda görüldüğü ve bu yaş grubunda erkek/kız oranının 2/1 olduğu bilinmektedir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte bu oran dengelenmektedir (147,148). Seif ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SRNS hastalarının %67,9'u erkek hasta iken %32,1'i kız hasta olarak bulunmuştur (153). Gulati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaş dağılımları FSGS'de %70 erkek %30 kız, MLH'da %79,1 erkek %18,9 kız, MPGN'de %100'ü erkek hasta iken MGN'de ise %83,3 erkek %16,7 kız hasta olarak bulunmuştur (154). Bizim çalışmamızda SRNS'lu hastaların 22'ü erkek (%44,0), 28'i kız (%56,0) hastaydı.

MGN hastalarının 3'ü (%27,3) erkek iken 8'i (%72,7) kız, MPGN hastalarının 7'si (%46,7) erkek iken 8'i (%53,3) kız, FSGS hastalarının 11'i (%50,0) erkek iken 11'i (%50,0) kız, MLH hastalarının ise 1'i (%50,0) erkek iken 1'i (%50,0) kız hastaydı. Her ne kadar Seif ve Gulati çalışmalarında tüm nefrotik sendrom tanı gruplarında erkek cinsiyeti daha baskın olsa da bizim çalışmamızdaki erkek/kız oranı alışılmış bilgilerle paralellik göstermekteydi. FSGS tanıli hastalarımızın podosin gen mutasyonu çalışılan hastalarımızın cinsiyet dağılımları incelendiğinde; pozitif olanların 3'ü (% 37,5) erkek hasta iken 5'i (% 62,5) kız hasta idi. Podosin gen mutasyonu negatif olanlarda ise 6 (% 60,0) hasta erkek iken 4 (% 40,0) hasta kızdı. FSGS tanıli hastalarımızdan podosin mutasyonu bilinmeyen hastaların 2'si (% 50,0) erkek hasta iken 2'si (%50,0) kız hasta idi. Diğer SRNS gruplarında olduğu gibi FSGS alt gruplarında da kız cinsiyeti daha fazla bulundu. Bizim çalışmamızda cinsiyet dağılımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da (p:0,637) başlangıç yaşı büyüdükçe SRNS olma olasılığının ve kız cinsiyetin daha çok görüldüğü gösterilmiştir.

Steroid dirençli NS'da glomerüler filtrasyon bariyerini etkileyen genetik bozukluklar SRNS'un ancak %20'lik bir bölümü açıklanabilmekte geri kalan kısmında altta yatan genetik neden bilinmemektedir. Ancak bu genetik mutasyonların çoğunlukla otozomal resesif geçiş gösterdiği bildirilmektedir (51,55). Dolayısıyla akraba evliliği olanlarda SRNS daha sıktır. Bizim çalışmamızda 50 NS'lu çocuğun 30'unda (%60,0) anne ile baba arasında akrabalık vardı. Bu hastaların büyük kısmında akrabalık bağı kuzen evliliği şeklindeydi. Tanılara göre akrabalık bağı sıklığına baktığımızda ise MGN hastalarının % 71,8'inde, MPGN hastalarının % 66,7'sinde, MLH hastalarının %50,0'inde, FSGS hastalarının ise %45,5'inde akraba evliliği vardı. Bu şekilde sonuçlarımız literatür verileriyle benzerlik göstermekteydi. FSGS tanıli hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olanların 8 hastanın 7'sinde (%87,5) akrabalık vardı ve bu akrabalık kuzen evliliği şeklinde idi, 1 (%12,5) hastada ise akrabalık yoktu. Podosin gen mutasyonu negatif olanlarda ise 10 hastanın 2'sinde (%20,0) akrabalık varken 8 (%80,0) hastada akrabalık bağı yoktu. Podosin gen mutasyonu bakılmayan 4 hastanın ise 1'inde (%25,0) akrabalık vardı. Bizim bulgularımıza göre hasta FSGS tanısı almış, akraba evliliği var ve akrabalık bağı kuzen evliliği şeklindeyse podosin gen mutasyonun pozitif çıkma olasılığının yüksek olduğu görüldü (p:0,002). Bunun podosin gen mutasyonu pozitif hastaların tanısında bir kriter

olarak kullanılabilmesi için çok merkezli ve çok sayıda hastanın yer aldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Nefrotik sendromlu çocukların %2-8 kadarında aile bireylerinde, en sık da kardeşlerde nefrotik sendrom öyküsü vardır. Hastalığın HLA-DR7, HLA-B8 doku grupları ile ilişkisi gösterilmiştir (14). Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen 50 hastadan sadece 9 hastanın (%18,0) ailesinde NS öyküsü vardı. Ailede NS oranı literatür verileriyle benzerlik göstermekteydi (149,150). FSGS tanılı hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olanların 1'inde (%12,5) ailesinde NS vardı. Podosin gen mutasyonu negatif olanların ise hiçbirinin ailesinde NS yoktu. Podosin gen mutasyonu bakılmayan FSGS tanılı hastalarında ailesinde NS hikayesi yoktu. SRNS'lu çocukların ailesinde NS görülme olasılığının yüksek olması dikkat çekiciydi. Bu bulgu ve daha önce akrabalık ile ilgili bulgu beraber değerlendirildiğinde genetik yatkınlığın SRNS'da belirleyici bir faktör olabileceği düşünüldü. Bu konuda çok daha fazla hastanın ve detaylı genetik parametrelerin incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

SRNS hastalarında diğer NS hastalarında olduğu gibi idrarda en fazla kaybedilen protein albüminidir. Bu albümin kaybına bağlı olarak olarak hipoalbuminemi gelişmektedir (5,17,58). Çalışmamıza dahil edilen hastaların başlangıç albümin değeri $2,38 \pm 0,89$ gr/dl (0,87-4,30 gr/dl) bulundu. MLH'da selektif proteinüri ile albüminin atıldığı dikkate alındığında, bu hastalarda serum albümin ortalamasının diğer gruplardan anlamlı oranda düşük bulunması beklenen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır (3,11,58). MLH tanılı ancak SRNS olan hastalarımızda albümin değerleri diğerlerinden daha düşük bulundu. Ancak bu gruptaki hasta sayımızın azlığı değerlendirmede zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır. FSGS tanılı hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olanlarda başlangıç albümin değeri $2,06 \pm 0,62$, negatif olanlarda başlangıç albümin değeri $2,81 \pm 1,07$, podosin gen mutasyonu bakılmayanlarda ise başlangıç albümin değeri $2,81 \pm 1,38$ olarak bulundu. Gruplar arasında albümin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamasına karşın, podosin gen mutasyonu pozitif olan hastalarımızın albümin seviyeleri diğerlerinden daha düşük bulundu. Bunun nedeninin de beklenildiği gibi glomerüler filtrasyon bariyerininin önemli yapı taşlarından olan podosinin yokluğu ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Proteinüri NS'da glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulmasıyla ortaya çıkar. Spot idrar protein/kreatinin oranı (mg/mg) ise normalde 0,2'nin altında iken NS'da bu

oran 2,0'nin üzerine çıkmaktadır (1). Başlangıçta spot idrarda protein/kreatinin oranı hastalarda nefrotik düzeyde yüksek ($15,67 \pm 14,50$ mg/mg) bulundu. FSGS tanılı hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olanlarda spot idrarda protein/kreatinin oranı $17,30 \pm 18,47$, negatif olanlarda spot idrarda protein/kreatinin oranı $10,33 \pm 9,73$, podosin gen mutasyonu bakılmayanlarda ise spot idrarda protein/kreatinin oranı $12,12 \pm 5,04$ olarak bulundu. FSGS hastalar kendi içlerinde değerlendirildiğinde her ne kadar gruplar arasında idrar protein/kreatinin oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da podosin gen mutasyonu pozitif olan hastalarda beklenildiği gibi proteinüri diğerlerinden daha yüksek bulundu. Yine bunun nedeninin podosin proteinin yokluğu ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Böbrek yetmezliği genellikle SSNS hastalarından ziyade SRNS hastalarında daha çok beklenen bir bulgu olup, özellikle hızlı ilerleyen glomerülo nefritlerde ve başlangıçta steroidlere yanıt vermeyen hastalarda daha çok görülmektedir (3,7,16,135). Beata Banaszak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 178 SRNS hastasının 54'ünde (%30,3) GFR düşüklüğü saptanmıştı (160). Bizim çalışmamızda incelediğimiz 50 SRNS hastamızdan 15 hastada (%30,0) GFR düşüklüğü saptandı. FSGS hastalarının 9'unda (%40,9), MPGN hastalarının 4'ünde (%26,7), MGN hastalarının 2'sinde (18,2) tanı anında GFR düşüklüğü varken, MLH hastalarının ise hiçbirinde tanı anında GFR düşüklüğü yoktu. GFR ölçümleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,322$). Ancak bu bulgular bize FSGS tanılı hastaların başlangıçta böbrek fonksiyon bozukluğu açısından diğer hastalara nazaran daha riskli olduklarını gösterdi. FSGS tanılı hastalarımız kendi içerisinde değerlendirildiğinde podosin gen mutasyonu pozitif olanlarda daha düşük oranda (%12,5) tanı anında GFR düşüklüğü varken, negatif olanlarda (%50,0) ve podosin gen mutasyonu bakılmayanlarda (%75,0) ise tanı anında daha yüksek oranda GFR düşüklüğü vardı. Bizim bulgularımız gen mutasyonu negatif olan FSGS'lerin daha çok GFR düşüklüğü ile karşımıza çıktığını göstermektedir. Çok daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalar bu konuda daha detaylı bilgilere ulaşılmasında yardımcı olacaktır.

Mikroskobik hematüri SRNS hastalarında sık görülen bir bulgu olup, NS'daki sıklığı literatürde MLH'da %10, FSGS'de %60-80, MGN'de %60, MPGN'de %80 olarak bildirilmektedir (152). Gulati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FSGS'de %50, MLH'da %16,6, MPGN'de %100 ve MGN'de %33,3 oranında

mikroskopik hematüri varlığı gösterilmiştir (154). Çalışmaya dahil ettiğimiz 50 hastamızın %78,0'de tanı anında mikroskopik hematüri bulunmaktaydı. Alt gruplarda ise tanı anında mikroskopik hematüri sıklığı MLH hastalarında %100,0, MPGN hastalarında %93,3, FSGS hastalarında %72,7, MGN hastalarında %63,6 olarak bulundu. Bizim hastalarımızda da mikroskopik hematüri sık görülen bir bulgu olarak karşımıza çıkarken MLH hastalarımızın tamamında mikroskopik hematüri görülmesi literatürden (60,151) farklılık göstermekteydi. Bunun nedenin MLH grubundaki hastaların azlığı ve MLH histopatolojisine sahip olan hastaların steroid dirençli olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. FSGS tanılı hastalarımız kendi içerisinde değerlendirildiğinde mikroskopik hematüri sıklığı podosin gen mutasyonu pozitif olanlarda (%87,5) podosin gen mutasyonu negatif olanlardan (%60) ve podosin gen mutasyonu bakılmayanlardan (%75,0) daha yüksek bulundu. Ancak tanı anında hematüri varlığı açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p:0,314).

Kan basıncı NS'lu olgularda sıklıkla normal sınırlardadır, ancak %5-15 olguda yüksek bulunmaktadır (14). Kalıcı ve belirgin hipertansiyon minimal lezyon hastalığında beklenmeyen bir bulgudur (14). Yapılan çalışmalarda FSGS tanılı hastaların yaklaşık yarısında hipertansiyon bulunurken (18), MPGN hastalarının %25'inde, MGN hastalarında % 28'inde ve MLH hastalarında ise % 21'inde de tanı anında kan basıncı yüksekliği gösterilmiştir (7). Gulati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FSGS'de %25'inde, MLH'da %12,5'inde, MPGN'de %50'sinde hipertansiyon varlığı gösterilmiş iken MGN hastalarında hipertansiyon gösterilememiştir (154). Çalışmamızda 50 SRNS hastamızda tanı anında kan basıncı yüksekliği %26,0 oranında saptandı. MLH hastalarında tanı anında kan basıncı yüksekliği %50, FSGS hastalarında %36,3, MPGN hastalarında %20, MGN hastalarında %9,1 oranında bulundu. FSGS tanılı hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olanların %37,5'inde tanı anında kan basıncı yüksekliği varken, podosin gen mutasyonu negatif olanların %30,0'unda, podosin gen mutasyonu bakılmayanların ise %50,0'sinde tanı anında kan basıncı yüksekliği vardı. FSGS alt gruplarında başlangıçta kan basıncı yüksekliği oranları benzer bulundu ve literatürdeki bilgiler ile uyumluluk içerisindeydi (156).

Çocukluk çağı SRNS hastalarının çoğunluğundan FSGS sorumlu tutulmaktadır (111). Çocukluk çağında SRNS nedenleri arasında FSGS dışında sırasıyla MPGN ve MGN yer almaktadır (112). SRNS hastaları ile yapılmış bir çalışmada hastaların % 50'si FSGS, %25'i MPGN, %18,8'inde IgM nefropatisi, %6,2'si ise MLH tanısı aldığı gösterilmiştir (159). Seif ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SRNS hastalarının %30,2'si FSGS tanısı alırken, %24,5'i MLH, %13,2'si IgA nefropatisi, %9,4'ü MGN, %7,5'i ise MPGN tanısı aldığı gösterilmiştir (153). Bizim çalışmamızda steroid dirençli grupta tanısız böbrek biyopsisi yapılan hastaların patolojik tanıları incelendiğinde ilk sırada % 44,0 ile FSGS, ikinci sırada %30,0 ile MPGN, üçüncü sırada %22,0 ile MGN ve dördüncü sırada ise %4,0 ile MLH'nın yer aldığı gösterildi. Bu bulgular SRNS tanılı çocuklarda daha önce bildirilen patolojik tanı dağılım oranlarıyla uyumluydu (156).

Mebranöz glomerülonefritte (MGN) genellikle IgG ve C3 depolanması beklenirken nadiren c1q ve c4 boyanmalarına rastlanabilmektedir (2). Bizim çalışmamızda MGN hastalarının 3'ünde (%27,2) biyopside c3c ile boyanma varken, 1'inde (%9,0) c1q ile boyanma, 8'inde (%72,7) IgM ile boyanma, 5'inde de (%45,5) IgG ile boyanma vardı.

Membranoproliferatif glomerülonefritte (MGN) tiplere göre boyanma özellikleri değişmekle birlikte ağırlıklı olarak c3c, c4 ve IgG ile boyanma görülmektedir (2). Tip I de c3c, tip III de c4 öncelikli IgG ile beraber ve Tip II de ise sadece c3c depolanması beklenmektedir (2). Nadiren IgM, IgG ve IgA boyanmasına da rastlanılmaktadır (2). Bizim çalışmamızda MPGN hastalarının 5'inde (%33,3) biyopside c3c ile boyanma varken, MPGN hastalarının 6'sında (%40) IgM ile boyanma, 10'nunda (%66,7) biyopside IgG ile boyanma, 6'sında (%40,0) IgA ile boyanma görülürken, c1q ile boyanma görülmedi.

FSGS genelde immün depolanma görülmez (1). Bizim çalışmamızda FSGS hastalarının 7'sinde (%31,8) biyopside c3c ile boyanma varken, 2'sinde (%9,0) c1q ile boyanma, 10'nunda (%45,4) IgM ile boyanma, 1'inde (%4,5) IgA ile boyanma görüldü.

MLH'da da yine FSGS'de olduğu gibi immün depolanma sık rastlanan bir durum değildir (2). Bizim çalışmamıza katılan MLH tanılı iki hastamızın birinin biyopsisinde hiçbir immün depolanma olmaz iken diğesinde sadece IgA ile boyanma vardı.

İmmünflöran boyanma bulguları histopatolojik olarak primer nefrotik nedenlerin ayırıcı tanısında önemli yere sahip olduğu gibi, primeri sekonderden ayırt etmede, MPGN'de olduğu gibi alt grupların ayırıcı tanısında çok değerli ipuçları vermektedir (1,2). Ancak çalışmamızın retrospektif olması ve MPGN gibi patolojilerin alt gruplarının histopatolojik olarak tanımlanmamış olması bu konuda değerlendirme ve yorum yapma konusunda bizi kısıtlamaktadır. Ancak mevcut bulguların literatürle çelişmemesi en azında histopatolojik tanılarının yeterliliği konusunda bizi desteklemektedir.

Çalışmamıza katılan 50 hastanın 40'ında podosin gen mutasyonu bakılmıştı. Podosin gen mutasyonu homozigot pozitif olan 8 hastanın tamamı hiçbir tedavi ile remisyona girmedi. Heterozigot mutasyonu olan 5 hastadan 3'ü remisyona girerken, 2'si remisyona girmemiştir. Kalan 27 hastada ise podosin gen mutasyonu saptanmamıştır. Mubarak ve arkadaşları bir çalışmasında 49 SRNS hastası incelenmiş olup %30,6'sında podosin gen mutasyonu pozitif bulmuştur (158). Bu bulgularla steroidde yanıtız olan hastalarda podosin gen mutasyonu bakılması, homozigot mutasyonlu hastaların erken tanınması için önem arz etmektedir. Böylece bu hastaların gereksiz tedavi almaları ve ilaç yan etkilerinin önlenmesi sağlanabilir.

Renda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 21 SRNS hastasının takibinde bu hastaların 16'sı (%51,6) remisyona girerken, 5'i (%16) remisyona girmedi, 10'u (%32) ise KBY sürecine girmişti (155). 2000 ile 2015 yılları arasında izlenen 50 SRNS hastamızın ortalama takip süresi 5,8 yıl ($\pm 3,8$ yıl) (1-14 yıl) olup hastalarımızdan %36,0'sı remisyonda iken, %42,0'si remisyona girmemiş ve %22,0'si ise kronik böbrek yetmezliği sürecine girmişti. MGN hastalarının %45,4'ü remisyona girerken, %54,6'sı remisyona girmedi. MPGN hastalarının %46,7'si remisyona girerken, %33,3'ü remisyona girmemiş ve %20,0'si kronik böbrek yetmezliğine girmişti. FSGS hastalarının %22,7'si remisyona girerken, %45,4'ü remisyona girmemiş %31,9'unun takibi kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanmıştı. MLH hastalarının ise %50,0'si remisyona girerken, %50,0'sinde de kronik böbrek yetmezliği gelişmişti. FSGS tanılı hastalarımızın podosin gen mutasyonu pozitif olanların hiçbiri remisyona girmezken, %37,5'i kronik böbrek yetmezliğine girdi. Podosin gen mutasyonu negatif olanların ise %30,0'u remisyona girerken, %40,0'ı remisyona girmemiş ve %30,0'ununda takibi kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanmıştı.

Hastalarımızda kronik böbrek yetmezliği gelişme süresi ortalama 3 yıldır (2-8 yıl). Bizim bulgularımız hastalarımızın önemli bir kısmında tedavilerin başarısız olduğunu ve bunlarında yine önemli kısmının kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlandığını göstermektedir. SRNS hastaları ileride kronik böbrek yetmezliği gelişimi açısından önemli risk taşımaktadır. Podosin gen mutasyonu pozitif olan FSGS'lerin hiçbirisinde düzelme görülememesi bu grupta ilaç tedavileri etkin olmadığını göstermektedir.

J.kim ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 13 SRNS hastasının siklosporin tedavisi ile 7'sinde (%54) remisyona sağlandığı göstermişler. Yine aynı araştırmacılar 22 hastanın 12'sinde (%54,5) takrolimus ile remisyona sağlandığını göstermişlerdir. Çalışmamıza katılan 50 hastanın tamamına siklosporin tedavisi verilmiş olup hastalarımızın 16'sı (%32,0) siklosporin tedavisi ile remisyona girerken, 50 hastanın 21'ine (%42,0) takrolimus tedavisi verilmiş bunlardan 3 hasta remisyona girmiştir. Bu 3 hasta siklosporin tedavisine yanıt vermeyip takrolimus tedavisi ile remisyona girmiştir. Siklosporin tedavisi ile remisyona giren hastaların biyopsi dağılımlarına bakıldığında MGN hastalarının 5'i (%45,4), MPGN hastalarının 7'si (%46,7), FSGS hastalarının 5'i (%22,7) ve MLH hastalarının ise 1'i (%50,0) siklosporin tedavisi ile remisyona girdiği görüldü. Takrolimus tedavisi remisyona giren hastaların biyopsi tanı dağılımlarına bakılacak olursak 1'i (%33,3) MGN, 1'i (%33,3) MPGN, 1'i (%33,3) FSGS tanılıydı. Bizim hasta grubumuzda siklosporine cevap literatürde belirtilen oranlarla benzerlik göstermekteydi (156). FSGS grubunda ise siklosporine cevap oranı diğer gruplardan daha düşük çıkmasının nedeni bu grupta siklosporin dahil diğer immünsüpresif ilaçlara cevap vermeyen podosin gen mutasyonu pozitif FSGS hastalarının bulunması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Siklosporine cevap vermeyen hastalardan küçük bir kısım da olsa takrolimus tedavisine cevap vermesi bu hastaların tedavisinde takrolimusun yer alabileceğini düşündürmekte. Ancak bunun için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıkça görülmektedir.

Çalışmamıza katılan 50 hastanın 38'ine (%76,0) Siklofosfamid tedavisi verilmiştir. Bu Siklofosfamid tedavisi verilen 38 hastada remisyona girmemiştir. Siklofosfamid tedavisi alan hastaların tanısal dağılımlarına bakacak olursak, 11'i (%100,0) MGN, 13'ü (% 59,0) FSGS, 13'ü (%86,7) MPGN, 1'i (%50,0) MLH tanılı idi. Bizim bulgularımız SRNS hastalarında siklofosfamidin iyi bir tedavi seçeneği

olmadığını göstermektedir. Literatür bilgileri değerlendirildiğinde bizim hasta grubumuzda da benzer şekilde siklofosamid tedavisine yanıtlar çok düşüktü (156).

Ghyung Kang'ın yaptığı araştırmada ritüximab tedavisinin SRNS hastalarında kurtarma tedavisi olarak kullanıldığında %20-50 arasında başarı sağladığı belirtilmişti (157). Çalışmamıza katılan 50 hastanın 2'sine (%3,8) ritüximab tedavisi verilmiştir. Bu ritüximab tedavisi verilen 2 hastada remisyona girmemiştir. Ritüximab tedavisi alan hastalardan biri FSGS tanılı diğeri ise MLH tanılı idi. Ritüximab tedavisi alan hastamız sınırlı sayıda olduğundan bu konuda sonuç çıkarmanın doğru olmadığı düşünüldü.

Ghyung Kang'ın yaptığı araştırmada %4-5'lik albümin veya taze donmuş plazma ile yapılan plazmaferezin SRNS hastalarında %50-90 arasında remisyonu indüklediği belirtilmiştir (157). Çalışmamıza katılan 50 hastanın 3'üne (%5,8) plazmaferez yapıldı. Bu plazmaferez yapılan 3 hastada remisyona girmemiştir. Plazmaferez yapılan hastaların bir tanesi MLH tanılı olup iki tanesi ise FSGS tanılı idi. Yine plazmaferez tedavisi alan hastalarımızın kısıtlı olması bu konuda yorum yapmamızı zorlaştırmaktadır.

Çalışmamıza katılan 50 hastanın 4'üne (%7,7) MMF tedavisi verilmiştir. Bu MMF tedavisi verilen 4 hastada remisyona girmemiştir. Bu hastaların tanılarına bakacak olursak bir tanesi MGN, bir tanesi MLH, iki tanesi ise MPGN tanılı idi. Literatür bilgileri değerlendirildiğinde bizim hasta grubumuzda da MMF tedavisine yanıtlar çok daha düşüktü (156).

Tedavi seçenekleri bir bütün olarak ele alındığında bizim bulgularımız SRNS'li hastaların tedavisinde siklosporinin halen en etkin tedavi seçeneğini oluşturduğu, buna cevap vermeyenlerin ise takrolimus ile remisyona girme olasılıklarının bulunduğunu, siklofosamid tedavisinin ise SRNS hastalarında iyi bir seçenek olmadığını göstermektedir. Plazmaferez, MMF ve ritüximab gibi tedavi seçenekleri için hasta sayımızın az olması yorum yapmamızın en önemli engelini teşkil etmektedir. Yine çalışmamız çıkan sonuçlar güncel gelişmelerle birlikte değerlendirildiğinde SRNS hastalarının önemli bir kısmından genetik mutasyonların sorumlu olduğu ve tüm gelişmelere rağmen SRNS hastalarının önemli kısmının kronik böbrek yetmezliği sürecine girdiğini göstermektedir. Bu anlamda SRNS hastalarının tanı, tedavi ve uzun vadeli sonuçlarını içeren çok merkezli çok sayıda hastanın katılacağı çalışmaların bu hastalarda prognozda ciddi iyileşmelere katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu araştırmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. Çocukluk çağı SRNS hastalarında en sık rastlanan patoloji FSGS olup, bunu sırasıyla MPGN, MGN ve MLH izledi.
2. SRNS hastalarımızın yaş ortalaması $6,38 \pm 3,95$ yıl olarak saptandı. SRNS çocuklarda daha ileri yaşlarda ortaya çıktığı görülmekteydi.
3. FSGS ve MLH daha küçük yaşlarda olmasına karşın, MPGN ve MGN hastalarının tanı yaşı daha büyüktü.
4. Bizim çalışmamızda SRNS'li hastaların 22'si erkek (%44,0), 28'i kız (%56,0) hastaydı. Biyopsi tanılarına göre cinsiyet dağılımları benzerdi.
5. Bizim çalışmamızda 50 NS'lu çocuğun 30'ünde (%60,0) anne ile baba arasında akrabalık vardı. Podosin gen mutasyonu pozitif olan hastalarda kuzen evliliği ön plandaydı.
6. MGN hastalarında anne ve baba akrabalığı ve ailede NS öyküsü daha sık görülmekteydi.
7. FSGS hastalarında akrabalık bağı diğer hastalara nazaran daha az oranda görülmekteydi. Ancak podosin gen mutasyonu bakılan alt gruplarında ise mutasyonu pozitif olanlarda akrabalık bulunma oranı daha fazlaydı.
8. Hastaların %18'inde ailesinde NS öyküsü olması ve daha önce akrabalık ile ilgili bulgu beraber değerlendirildiğinde genetik yatkınlığın SRNS'de belirleyici bir faktör olabileceği düşünüldü.
9. MLH hastalarının diğer hastalara nazaran albümin düzeyleri daha düşük bulundu. Fakat proteinüri miktarında diğer hastalarda MLH'dan daha yüksek bulundu.
10. SRNS hastamızdan %30'unda başvuru anında GFR düşüklüğü vardı. GFR düşüklüğü %40'la en fazla FSGS hastalarında, bunlardan da podosin mutasyonu pozitif FSGS'lerde daha yüksek oranda görüldü.

11. Hastaların % 80'de mikroskopik hematüri vardı. MPGN hastalarımızda ise hematüri daha da sık görüldü. Podosin gen mutasyonu pozitif olan FSGS hastalarımızda negatif olanlara nazaran daha yüksek oranda hematüri sıklığı mevcuttu.

12. SRNS hastamızın %26'sında tanı anında kan basıncı yüksekliği vardı. Kan basıncı yüksekliği konusunda FSGS hastaları daha ön plandaydı. MPGN hastalarımızda ise hipertansiyon nadir olarak karşımıza çıkmaktaydı.

13. Biyopside IgA, IgM, IgG, c3c ve c1q ile boyanma açısından MLH hastaları nadir olarak boyanma gösterirken diğer hasta grupları arasında belirgin bir fark yoktu.

14. Serum kompleman düzeyinde düşüklük açısından MPGN hastaları diğer hastalara nazaran daha çok ön plana çıkmaktaydı.

15. Podosin gen mutasyonu hastalarımızın hiçbir tedavi ile remisyona girmemiş olması gen analizlerinin önemini göstermekteydi. Erken saptanan podosin gen mutasyonu pozitifliği hastaları gereksiz ilaç tedavilerinden korumakta yönlendirici olacaktır.

16. Takip süremiz boyunca hastalarımızın yaklaşık yarısı remisyona girerken, üçte biri ise kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanmıştı. SRNS tedavisinde yeni gelişmelere karşın bu hastaların kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanma oranları halen yüksek düzeyde olduğu görüldü.

17. Remisyona giren hastalarımızda siklosporin tedavisi en etkin tedavi olarak karşımıza çıkmaktaydı. Biyopsi tanısı ile bağımsız tüm alt gruplara etkiliydi.

18. Siklosporin tedavisine yanıtı olmayan 3 hastamızın takrolimus tedavisi ile remisyona girmesi takrolimusun siklosporin tedavisine cevap vermeyen hastalarda alternatif tedavi seçeneği olduğunu gösterdi.

19. Ritüximab, MMF ve plazmaferez tedavisi çok az sayıda hastamızda kullanılmış olup remisyona giren hastamız olmamıştır.

20. Tüm hastalarımız siklofosfamide tedavisi almasına karşın remisyona giren hasta olmadı. Bu bulgu SRNS hastalarının tedavisinde siklofosfamidin iyi bir seçenek olmadığını düşündürmektedir.

Çocukluk çağı SRNS hastaları tanı ve tedavideki güncel gelişmelere rağmen halen tedaviye cevap ve prognoz açısından istenilen seviyeye gelmediği görülmekte.

SRNS hastalarının önemli bir kısmından genetik mutasyonlar sorumlu olurken, genetik mutasyonu olmayan farklı grup SRNS hastalarının önemli bir kısmı tedaviye cevap vermemekte ve kronik böbrek yetmezliğine ilerleyebilmektedir. Bu açıdan bakıldığında bu hastaların tanı, tedavi ve prognozları için net sonuçları ortaya koyabilmek için çok merkezli ve çok sayıda hastanın katıldığı, uzun izlem sürelerine sahip çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



9.KAYNAKLAR

- 1- Boyer O, Niaudet P. Glomeruler disease. İn: Pediatric Nephrology, Avner E, Endj. 6th Edition, Newyork, Lippincott Williams and Wilkins,2009:667-692.
- 2- Kher K, Makker S, Schnaper W H.P: Klinik Pediatrik Nefroloji 2.Baskı (Çeviri editörü: Anarat A, Noyan A, K.Bayazıt A). Adana,2010:155-185.
- 3- Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet. 2003;362(9384): 629–639.
- 4- Felts J, Gambertoglio J, Hutchinson, FN Kaysen GA. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients. *Kidney Int*, 1987;31:1368–1376.
- 5- Cameron JS. The nephrotic syndrome: a historical review, in Cameron JS, Glassock RJ, Whelton A, eds. The Nephrotic syndrome. New York: Marcel Dekker;1988:3.
- 6- Arneil GC, Lam CN. Long term assesment of steroid therapy in childhood nephrosis. Lancet.1966;2:819-821.
- 7- Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int*.1978;13(2):159–165.
- 8- Bensch KG, Epstein FH, Freedman LR, Hayslett JP, Kashgarian M, Spargo BH. Clinicopathological correlations in the nephrotic syndrome due to primary renal disease. *Medicine (Baltimore)*. 1973;52(2):93–120.
- 9- Gundoğdu M : Steroid duyarlı ve steroid dirençli nefrotik sendromlu hastalarda NR 3C1 Glukokortikoid reseptör gen polimorfizmlerinin rolü. Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniv. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Gaziantep 2009,s.4-9.
- 10- Chan JC, Latta K, Salcedo JR, Thabet MA. Nephrosis in childhood. *Nephron*. 1995;71(4):373–385.
- 11- Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. Pediatric Nephrology. Lippincott Williams and Wilkins, USA 2004:501–664.

- 12- Chesney R. The changing face of childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2004;66:1294–1302.
- 13- Atilgan KG, Ayli D, Dede F, Duranay M, Sener D, Yuksel C et al. Focal segmental glomerulosclerosis associating Kimura disease. *Ren Fail.* 2005;27(3):353–355.
- 14- Giordano M, Graziano L, Lama G, Luongo I, Salsano ME, Pilla P. Atopy in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Acta Paediatr.* 2007;96(4):561–566.
- 15- Soran M: Adriamisin ile oluşturulan deneysel nefrotik sendrom modelinde Talidomidin nefrotik sendromun laboratuvar bulguları üzerine etkisi. *Yan dal uzmanlık tezi, Çukurova Üniv. Nefroloji Bilim Dalı. Adana 2010,s.4-6.*
- 16- Barnett H, Berstein J, Edelmann CM, Martin AN. The nephrotic syndrome. In: *Pediatric Kidney Disease*, Edelmann CM Eds. 2nd Ed, Boston: Little Brown and Company.1992:1274–1290.
- 17- Smoyer WE, Valentini RP. Nephrotic syndrome. In: *Clinical Pediatric Nephrology*, Kher KK, Schnaper HW, Makker SP Eds. 2nd Ed, London: Informa UK Ltd, 2007:155–194.
- 18- Glasgow EF, Mills RJ, White RH. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.*1970;1:1353-1359.
- 19- D'agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* 2003;23(2):117-134.
- 20- Falk RJ, Jennette JC, Tanawattanacharoen S et al. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35:1166-1174.
- 21- Grcevska L, Polenakovik M. Collapsing glomerulopathy: clinical characteristics and follow-up. *Am J Kidney Dis.*1999;33:652-657.
- 22- Bhatena DB, Holland NH, Weiss JH et al. Focal and segmental glomerular sclerosis in reflux nephropathy. *Am J Med.* 1980;68:886-892.
- 23- Adamson O, Phadke K,Tejani A et al. Renal lesions in sickle cell nephropathy in children. *Nephron.*1985;39:352-355.

- 24- Churg J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet*. 1970; 760:1299-1302.
- 25- Donnelly WH, Garin EH, Geary D, Richard GA. Nephrotic syndrome and diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis in children. *Am J Dis Child*. 1983; 137:109-113.
- 26- Rastaldi MP, Ferrario F. Histopathological atlas of renal diseases. Membranoproliferative glomerulonephritis. *J Nephrol*, 2004;17(4):483–486.
- 27- Ahmad N, Nowicki MJ, Welch TR et al. Absence of hepatitis B and C viruses in pediatric idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9:16-18.
- 28- Cattran DC, Miller JA, Scholey JW, Troyanov S, Wall CA. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int*. 2004;66(3): 1199–1205.
- 29- Antonovych TT, Austin HA, Balow JE, Boumpas DT, MacKay K. Membranous nephropathy. *Ann Intern Med*. 1992;116(8):672–682.
- 30- Cameron JS. Membranous nephropathy in childhood and its treatment. *Pediatr Nephrol*. 1990;4:193-198.
- 31- Kher KK. Nephrotic Syndrome. In: Kher KK, Makker SP(eds): *Clinical Pediatric Nephrology*. Singapore: Nc Graw-Hill Inc. 1992;7:137-168.
- 32- Chesney R. The changing face of childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2004;66:1294–1302.
- 33- Schwarz A. New aspects of the treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:44–47.
- 34- Bernstein J, Edelmann CMJ, Nash MA. The nephrotic syndrome. In: Edelman CMJ. *Pediatric Kidney Disease*. Boston: Little Brown and Company 1992:1247-90
- 35- Kershaw DB, McBryde KD, Smoyer WE. Pediatric steroid resistant nephrotic syndrome. *Curr Probl Pediatr*. 2001; 31(9):280–307

- 36- Ankush RD, Ghodake SR, Katte AV, Snaikh K, Suryakar AN. Role of reactive oxygen species in pathogenesis of nephrotic syndrome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2010; 25:82-5
- 37- Barratt TM, Clark AG. Steroid responsive nephrotic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. (eds). *Pediatr Nephrology* 4th edition. Baltimore: Lipincott Williams and Wilkins 1999; 731-45
- 38- Alon US, Simon SD, Srivastava T. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol*. 1999; 13:13-18.
- 39- Hogg RJ, Milliner D, Portman RJ et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics*. 2000;105:1242-1249.
- 40- Bonila-Felix M, Dajani T, Parra C et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int*. 1999;55:1885-1890.
- 41- Ünver A: Steroid duyarlı primer nefrotik sendromlu çocuklarda remisyon dönemindeki hiperlipidemi ile sık relaps ilişkisi. *Uzmanlık Tezi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği*. İstanbul, 2004,s.4-5.
- 42- Barrat TM, Clark G. Minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. In: Holiday MA, Barrat TM (eds): *Pediatric Nephrology*(3th ed.) Williams Wilkins Co, Baltimore, 199; 767-87.
- 43- Abe T, Kida H, Yokoyama H et al. Impaired immunoglobulin G production in minimal change nephrotic syndrome in adults. *Clin Exp Immunol*.1987;70:110-115.
- 44- Niaudet P. Steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2004: 543.
- 45- Arikan M, Saatci U, Topaloglu R et al. T-cell subsets, interleukin- 2 receptor expression and production of interleukin-2 in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*.1994;8:649-652.
- 46- Awa S, Nakahara K, Yan K et al. The increase of memory T cell subsets in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nephron*.1998;79:274-278.

- 47- Hara M, Kihara I, Yanagihara T. Urinary podocytes in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron*. 2001;89:342-347.
- 48- Hara M, Takada T, Yanagihara T et al. Urinary excretion of podocytes reflects disease activity in children with glomerulonephritis. *Am J Nephrol*. 1998;18:35-41.
- 49- Gretz N, Kriz W, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int*. 1998;54:687-697.
- 50- Elger M, Kriz W. Podocytes and the development of segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1368-1373.
- 51- Boute N, Gribouval O, Roselli S et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet*. 2000;24:349-354.
- 52- Bruening W, Kashtan CE, Pelletier J et al. Germline mutations in the Wilms tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys–Drash syndrome. *Cell*. 1991;67:437-447.
- 53- Kaplan JM, Kim SH, North KN et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet*. 2000;24:251-256.
- 54- Lee B, Morello R. Insight into podocyte differentiation from the study of human genetic disease: nail-patella syndrome and transcriptional regulation in podocytes. *Pediatr Res*. 2002;51:551-558.
- 55- Boerkoel CF, John J, Takashima H et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCAL1 causes Schimke immunosseous dysplasia. *Nat Genet*. 2002;30:215-220.
- 56- Durvasula R, Petermann AT, Pippin J et al. Mechanical stretch induces podocyte hypertrophy in vitro. *Kidney Int*. 2005;67:157-166.
- 57- Donckerwolcke RA, Van de Walle JGS. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:283-293.
- 58- Felts J, Gambertoglio J, Hutchinson FN, Kaysen GA. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients. *Kidney Int*. 1987;31:1368–1376

- 59- Daneels R, Muls E, Rosseneu M et al. Lipoprotein distribution and composition in the human nephrotic syndrome. *Atherosclerosis*.1985;54:225–237.
- 60- Chan JCM, Latta K, Salcedo JR, Thabet MA. Nephrosis in childhood. *Pediatr Nephrol*.1995;71:373–385.
- 61- Chan JCM, Salcedo JS, Thabet MAEH. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*.1993;7:559–566.
- 62- Koch KM, Olbricht CJ. Treatment of hyperlipidemia in nephrotic syndrome. Time for a change? *Nephron*.1992;62:125–129.
- 63- Cohen JJ, Harrington JT, Kassirer JP, Madias NE. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int*.1991;39:169–183.
- 64- Alberti R, Masana L, Joven J, Valles M, Villabona C, Vilella E. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med*.1990; 323(9):579–584.
- 65- Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int*.1994;46:910-920.
- 66- Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2003;63(5):1964–1976.
- 67- Barton CH, Gonzales E, Kaupke CJ, Vaziri ND. Plasma concentration and urinary excretion of erythropoietin in adult nephrotic syndrome. *Am J Med*.1992;92(1):35–40.
- 68- Gulati S, Gupta A, Gupta RK, Sharma AP, Sharma RK. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatr Nephrol*. 2002; 17:404–08.
- 69- Anand R, Choudhry VP, Ghai OP, Mayekar G, Srivastava RN, Tandon HD. Nephrotic syndrome in Indian children. *Arch Dis Child*.1975;50(8):626–630.
- 70- Doucet A, Deschenes G, Favre G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(12):1983–1990.

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

- 83- Bocquet N, Fakhouri F, Gagnadoux MF, Landais P, Presne C, Taupin P et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(3): 550–557.
- 84- Bilge I, Biyikli NK, Emre S, Sirin A. Biochemical bone markers in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(8):869–873.
- 85- Cho BS, Kim SD. Pamidronate therapy for preventing steroid induced osteoporosis in children with nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2006;102(3–4):81–87.
- 86- Filler G. Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(6):75–78.
- 87- Cade R, Croker B, Mars D, Peterson J, Privette M, Thompson R et al. Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med.* 1986;146(4): 737–741.
- 88- Boyer O, Grandin L, Moulder JK, Somers MJ. Short- and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(4):575–580.
- 89- Alsarani K, Arbus G, Grisaru S, Stephens D. Levamisole vs. cyclophosphamide for frequently-relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 2001; 56(4):289–294.
- 90- Barbano G, Ghiggeri GM, Ginevri F, Gusmano R. Disseminated autoimmune disease during levamisole treatment of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(7):602–603.
- 91- Haszon I, Ivanyi B, Sumegi V et al. Long-term effects of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1354-1360.
- 92- Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child.* 1987;62(11):1102–1106.
- 93- Kyrieleis HA, Levchenko EN, Wetzels JF. Long-term outcome after cyclophosphamide treatment in children with steroid-dependent and frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(5):592–597.

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

- 105- Hamahira K, Kobayashi A, Iijima K, Nakamura H, Nozu K, Tanaka R et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2002;61(5):1801–1805.
- 106- Habib R, Niaudet P. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol.*1994;5:1049-1056.
- 107- Edefonti A, Ghio L, Ponticelli C et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomize controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.*1993;8: 1326-1332.
- 108- Gowrishankar M, Loeffler K, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*2004;19(3):281–287.
- 109- Adhikari M, Asharam K, Bhimma R, Connolly C. Management of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus. *Am J Nephrol.* 2006;26(6):544–551.
- 110- Clark AG, MacLeod R, Rigby E, Sinha MD. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):1848–1854.
- 111- Almquist SJ, Eugui EM, Muller CD et al. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol.* 1991;33:161-173.
- 112- Allison AC, Kowalski WJ, Muller CJ et al. Mycophenolic acid and brequinar, inhibitors of purine and pyrimidine synthesis, block the glycosylation of adhesion molecules. *Transplant Proc.*1993;25:67-70.
- 113- Bagga A, Hari P, Moudgil A et al. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.*2003;42:1114-1120.
- 114- Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:101-104.
- 115- Fujinaga S, Ohtomo Y, Shimizu T, Takemoto M, Umino D, Yamashiro Y, et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(1):71–76.

- 116- Berbel O, Fuentes J, Mendizabal S, Sanahuja MJ, Simon J, Zamora I. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(7):914–919.
- 117- Appel G, Briggs W, Cattran DC, Matalon A, Wang MM. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol.* 2004;62(6):405–411.
- 118- Benz K, Dotsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(7):794–797.
- 119- Bensman A, Daugas E, Francois H, Ronco P. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in the adult: first case report and pathophysiological considerations. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(1):158–161.
- 120- Kamei K, Matsuoka K, Nakagawa A, Nakayama M, Nozu K, Sako M et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(3):481–485.
- 121- Bagga A, Moudgil A, Sinha A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356(26):2751–2752.
- 122- Griswold WR, Krensky AM, Mendoza SA, Reznik VM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol.* 1990;4(4):303–307.
- 123- Griswold WR, Kirpekar R, Mendoza SA, Reznik VM, Sibley RK, Tune BM. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up. *Clin Nephrol.* 1995;4(2):84–88.
- 124- Barratt TM, Cameron JS, Chantler C, Counahan R, Ogg CS, Soothill JF. Controlled trial of Azathioprine in treatment of steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood. *Arch Dis Child.* 1977;52(6):462–463.
- 125- Cano F, Delucchi A, Rodriguez E et al. Enalapril and prednisone in children with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:1088-1091.
- 126- Daccordi H, Ferder LF, Insera F, Smith RD. Enalapril improved renal function and proteinuria in chronic glomerulopathies. *Nephron.* 1990;55 (Suppl 1):90–95.

- 127- Milliner DS, Morgenstern BZ. Angiotensin converting enzyme inhibitors for reduction of proteinuria in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(5):587–590.
- 128- Adedoyin OT, Anigilaje EA, Ologe MO et al. Effect of lisinopril on proteinuria in children with nephrotic syndrome in Ilorin, Nigeria. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:727-728.
- 129- Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1984;310(9):563–572.
- 130- Broyer M, Gubler MC, Kleinknecht C, Palcoux JB. Irreversible renal failure after indomethacin in steroid-resistant nephrosis. *N Engl J Med.* 1980;302(12):691.
- 131- Maesaka J, Schwob N, Trachtman H et al. Dietary vitamin E supplementation ameliorates renal injury in chronic puromycin aminonucleoside nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5:1811-1819.
- 132- Grupe WE, Ingelfinger JR, Krensky AM. Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970–1980. *Am J Dis Child.* 1982;136:732-736.
- 133- Gorenek MJ, Lebel MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 1988;81:849-856.
- 134- Overturf GD. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics.* 2000;106:367-376.
- 135- McAdams AJ, McEnery PT, Varade WS. Prolonged reversible renal failure with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1991;5:685-689.
- 136- Citak A, Emre S, Sirin A et al. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:138-142.
- 137- Lilova MI, Topalov IB, Velkovski IG. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974–1996). *Pediatr Nephrol.* 2000;15:74-78.
- 138- Dogra GK, Herrmann S, Watts GF et al. Statin therapy improves brachial artery endothelial function in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2002;62:550-557.

- 139- Gray RW, Lemann J, Sato KA. Urinary excretion of 25-hydroxyvitamin D in health and the nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med.* 1982;99(3):325–330.
- 140- Abitbol C, Bourgoignie JJ, Canterbury JM, Freundlich M, Strauss J, Zilleruelo G. Calcium and vitamin D metabolism in children with nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1986;108(3):383–387.
- 141- Exeni R, McVicar M, Susin M. Nephrotic syndrome and multiple tubular defects in children: an early sign of focal segmental glomerulosclerosis. *J Pediatr.* 1980; 97(6): 918–922.
- 142- Abtahi M, Audard V, Delmer A, Grimbert P, Larousserie F, Sotto JJ. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int.* 2006;69(12):2251–2260.
- 143- Wong W. Idiopathic nephrotic syndrome in New Zealand children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelve-month follow-up: results of a three-year national surveillance study. *J Paediatr Child Health.* 2007; 43(5):337–341.
- 144- Bhatti M, Ejaz I, Javaid BK, Khan HI, Rasool G. Histopathological diagnosis and outcome of pediatric nephrotic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004;14:229-233.
- 145- Akkök N, Çakar N, Ekim M, Kara N, Özkaya N, Yalçinkaya F. Primary nephrotic syndrome during childhood in Turkey. *Pediatr Int.* 2004;46:436-438.
- 146- Bülbül M, Demircan G, Öner A. Pediatrik nefrotik sendrom vakalarının retrospektif olarak incelenmesi. XI. Ulusal Böbrek Hastalıkları, Diyaliz ve Transplantasyon Kongre Kitabı, 1994; Samsun, Türkiye:s.98.
- 147- Bochniewska V, Goszczyk A, Jung A, Straz-Zebrowska E. The effect of treatment methods on frequency of relapse in nephrotic syndrome in children. *Pol Merkur Lekarski.* 2000;1:25-26.
- 148- E Ataoğlu, M Elevli, M Koldaş, Ö Saltan, N Selçu,. Nefrotik Sendromlu 100 Olguda Klinik, Laboratuar ve Prognostik Faktorlerin Değerlendirilmesi. *Haseki Tıp Bülteni.* 2006;44:2-4
- 149- Roy S 3rd, Pitcock JA. Idiopathic nephrosis in identical twins. *Am J Dis Child.* 1971; 121:428-430

- 150- White RH. The familial nephrotic syndrome. I. A European survey. *Clin Nephrol.* 1973;1:215-219.
- 151- Habib R, Kleinknecht C. The primary nephrotic syndrome of childhood. Classification and clinicopathologic study of 406 cases. *Pathol Annul.* 1971;6:417-474.
- 152- Ekim, M. Çocukluk Çağında Nefrotik Sendrom Tedavi Seçenekleri ve Yenilikler. *Güncel Pediatri.* 2006;3(4):41-42.
- 153- Eman Abdel, Nadia Galal Elhefnawy, Manal Ibrahim Salman, Elham Ibrahim Seif, Histological patterns of idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome in Egyptian children: A single centre study *J Nephropathology.* 2013; 2(1): 53-60
- 154- S Gulati, RK Gupta, RK Sharma, D Sengupta, U Singh, A Gupta Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: Role of Histopathology *Indian Pediatrics* 2006;1-17:55-60
- 155- Ö Aydoğ, M Bülbül, E Kargin Çakıcı, R Renda Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: a Single-Center Study *Int J Pediatr,* Vol. 4, N.1,1233-1242
- 156- N Chorny, R Frank, L Infante, J Kim, N Patnaik, C Sethna Second-Line Immunosuppressive Treatment of Childhood Nephrotic Syndrome: A Single-Center Experience *Nephron Extra* 2014;4:8-17
- 157- HG Kang, MD, PhD treatment of steroid-resistant pediatric nephrotic syndrome *Korean J Pediatr* 2011;54(8):317-321
- 158- A Abid, M Mubarak NPHS2 Gene in Steroid-resistant Nephrotic Syndrome: Prevalence, Clinical Course, and Mutational Spectrum in South-West Iranian Children *Iranian Journal of Kidney Diseases* 2014;8:3
- 159- M Beins, M Katherine, T Nathan Dell Long-Term Outcomes in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Treated with Calcineurin Inhibitors published: 27 November 2015
- 160- B Banaszak, P Banaszak The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome *Pediatr Nephrol* (2012) 27:927-932

- 161- G Demircin, M Bülbul, A Öner The Factors That Affect the Relapses and Their Prognostic Significance in Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*Official Journal of the Turkish Nephrology, Assosiation 1995; 2: 80-85
- 162- VM Husen, MJ Kemper New therapies in steroid–sensitif and resistant idiopatic nephrotic syndrome? Pedatr Nephrol. 2011;26(6)881-892.

