



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

**İDİYOPATİK NEFROTİK SENDROMLU
ÇOCUKLARDA UMOD GEN VARYANTLARININ
KLİNİK BULGULAR VE BÖBREK FONKSİYONLARI
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İpek DEMİR

Antalya, 2022



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

**İDİYOPATİK NEFROTİK SENDROMLU
ÇOCUKLARDA UMOD GEN VARYANTLARININ
KLİNİK BULGULAR VE BÖBREK FONKSİYONLARI
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İpek DEMİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elif ÇOMAK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2021-5538)

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevliliği eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalanabildiğim, emeği geçen tüm hocalarıma,

Gerek mesleki bilgi ve tecrübeleriyle, gerek akademik teşvikleriyle, gerekse verdiği moral ve motivasyonla zorlu tez sürecimde desteğini, hoşgörüsünü, sabrını, anlayışını esirgemeyen, bilime olan tutkusunu ve insani yönünü her zaman örnek aldığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Elif ÇOMAK'a,

Tezimin hazırlanması ve laboratuvar aşamasında büyük destek veren, başta Sayın Dr. Öğr. Üyesi Aslı TOYLU olmak üzere tüm genetik laboratuvarı çalışanlarına,

Her türlü konuda desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, hemşirelere, sekreterlere ve personellere,

Hayatımın her anında hep yanımda olan, beni koşulsuz destekleyen, canım fedakâr anneme; yanımda olamasa da beni izlediğini ve benle gurur duyduğunu hissettiğim canım babama,

Anaokulundan beridir hayatımda olan, zorlu asistanlık sürecim boyunca kilometrelerce yol katetmek zorunda kalan, sevgisi, hoşgörüsü, fedakarlığı ve teknik desteği için sevgili eşim Ümit'e,

Varlığına şükrettiğim, bana anneliği tattıran, doktorluğa hasta yakını penceresinden de bakabilmemde büyük katkısı olan canım kızım Işıl'a,

Evde çalıştığım zamanlarda bilgisayarımın başından ayrılmayan, çoğu zaman da dikkatimi dağıtarak destek olan patili kızım Duman'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nefrotik Sendrom	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Sınıflandırma ve Etiyoloji	5
2.1.4. Patogenez	9
2.1.5. Klinik	14
2.1.6. Komplikasyonlar	17
2.1.7. Tanı	20
2.1.8. Renal Biyopsi	22
2.1.9. Tedavi	24
2.2. Nefrotik Sendromda Renal Prognoz	31
2.3. UMOD Geni	42
2.3.1. Tarihçe	42
2.3.2. Üromodulinin Yapısal Özellikleri	43
2.3.3. Üromodulinin Vücuttaki Roller	45
2.3.4. UMOD Geni Varyasyonları ve Sonuçları	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
3.1. Hasta Tanımı ve Sayısı	52
3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi	55
3.3. İstatistiksel Analiz	56

4. BULGULAR	57
4.1. Klinik ve Demografik Özellikler	57
4.2. Klinik Tiplerine Göre Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	67
4.3. UMOD Gen Varyantlarının Değerlendirilmesi	75
5. TARTIŞMA	85
6. SONUÇLAR	99
7. ÖZET	101
8. ABSTRACT	103
9. KAYNAKLAR	106
10. EKLER	126
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	126
Ek 2. Nefrotik Sendrom Değerlendirme Formu	127
Ek 3. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	131

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ANF	Atrial Natriüretik Faktör
BUN	Kan Üre Azotu
CD	Yüzey Farklılaşma Antijeni
CD2AP	Ce2 İlişkili Protein
CTLA 4	Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen 4
EDTA	Etilendiamin Tetra Asetik Asit
FJHN	Famlyal Juvenil Hiperürisemik Nefropatiye
FSGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
H⁺	Hidrojen
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HT	Hipertansiyon
IDL	Orta Yoğunluklu Lipoprotein
IgA	İmmünglobulin A
IL	İnterlökin
IPNA	Uluslararası Pediatrik Nefroloji Birliği
ISKDC	Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu
IVIG	İntravenöz İmmünglobülin
K⁺	Potasyum
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Çalışma Grubu
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MDH	Minimal Değişiklik Hastalığı
MKBH2	Medüller Kistik Böbrek Hastalığı Tip 2
MMF	Mikofenolat Mofetil
MPGN	Membranoproliferatif Glomerülonefrit
MYH	Miyozin Ağır Zincir

Na⁺	Sodyum
NS	Nefrotik Sendrom
ODTBH	Otozomal Dominant Tübülointerstisyel Böbrek Hastalığı
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SuPAR	Ürokinaz Plazminojen Aktivatör Reseptörü
TGF	Tümör Büyüme Faktörü
THP	Tamm-Horsfall Proteini
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
USG	Ultrasonograf
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VKI	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İdiyopatik nefrotik sendrom alt başlıkları	5
2.2. Genetik bozukluklarla ilişkili nefrotik sendrom	6
2.3. Sekonder nefrotik sendrom sebepleri	7
2.4. Steroid tedavisi yanıtına göre nefrotik sendromun sınıflandırılması	8
2.5. KDİGO'a göre kronik böbrek yetmezliği evrelendirilmesi	32
4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri	58
4.2. Ailede (anne, baba, kardeş) görülen hastalıklar	59
4.3. Tanı ile ilgili özellikler	60
4.4. Hastaların sonuçları	61
4.5. Biyopsi ile ilgili özellikler	61
4.6. Tedavi ile ilgili özellikler	62
4.7. Son tıbbi tedavi	63
4.8. Komplikasyonlar	64
4.9. Hastaların uzun dönem sonuçları	64
4.10. Genetik çalışma sonuçları	65
4.11. Laboratuvar değerleri	66
4.12. Gruplara göre hastaların demografik özellikleri	68
4.13. Gruplara göre ailedeki hastalıklar	69
4.14. Gruplara göre hastaların bulguları	69
4.15. Gruplara göre hastaların başlangıçtaki laboratuvar bulguları	70
4.16. Gruplara göre tıbbi tedavi	71
4.17. Gruplara göre destek tedavisi	72

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.18. Gruplara göre gelişen komplikasyonlar	72
4.19. Gruplara göre son kontroldeki ilaçlar	73
4.20. Gruplara göre son kontroldeki laboratuvar bulguları	74
4.21. Hasta ve kontrol gruplarında UMOD geni varyant dağılımları	75
4.22. Hasta ve kontrol gruplarında UMOD geni patolojik alel dağılımları	76
4.23. Nefrotik sendrom klinik alt tiplerine göre varyant dağılımları	76
4.24. Gruplara göre varyant dağılımları	77
4.25. Steroid direnci varlığına göre varyant dağılımları	78
4.26. Steroid dirençli olan hastalarda gruplara göre varyant dağılımları	79
4.27. Tam remisyon varlığına göre varyant dağılımları	79
4.28. Son dönem böbrek yetmezliği varlığına göre varyant dağılımları	80
4.29. Steroid dirençli hastalarda son dönem böbrek yetmezliği varlığına göre varyant dağılımları	81
4.30. Hematüri varlığına göre varyant dağılımları	82
4.31. Hematürisi olan hastalarda gruplara göre varyant dağılımları	83
4.32. Hipertansiyon varlığına göre varyant dağılımları	83
4.33. Hipertansiyonu olan hastalarda gruplara göre varyant dağılımları	84

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Glomerüler filtrasyon bariyeri ve idiopatik nefrotik sendrom patogenezi	10
2.2. UMOD geni lokalizasyonu	44
4.1. Çalışma Grupları	57
4.2. Klinik tipler ve uzun dönem sonuçlar	67



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nefrotik sendrom, glomerüllerin hasarlanması ile glomerüler filtrasyon bariyer geçirgenliğinin artması sonucu ortaya çıkan nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir böbrek hastalığıdır (1). Çocuklarda erişkinlere oranla 15 kat sık, erkeklerde kızlara göre 2 kat daha sık görülmektedir (2). Sistemik bir hastalığa eşlik etmiyorsa primer idiyopatik nefrotik sendrom, eşlik ediyorsa sekonder nefrotik sendrom olarak adlandırılır. İdiyopatik nefrotik sendromlu hastalar; steroid tedavisi cevabına, nüks paternine, histopatolojisine veya genetik mutasyonlarına göre sınıflandırılmaktadır. Hastaların %90'ı steroid tedavisine yanıtı iken, %10'luk bir kısmında steroid tedavisine yanıt alınamamaktadır. Steroid duyarlı nefrotik sendromun son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme ihtimali <%5 iken, steroid dirençli grupta 5 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme ihtimali yaklaşık %50'dir (3). Hastalığın geç başlangıç yaşı, steroid ve immünsüpresif ajanlara direnç, histopatolojik tip, altta yatan genetik podositopatiler hastalık kötü prognozu ve KBY ile ilişkilendirilmiştir (4).

Steroid dirençli nefrotik sendromun ve kronik böbrek yetmezliğinin yaklaşık %30'undan genetik patolojiler sorumludur (5, 6). Üromodulin adı verilen idrarda en çok bulunan ve idrar yolu enfeksiyonları ile böbrek taşlarına karşı koruyucu, immünmodülatör fonksiyonları olan, su ve elektrolit homeostazında rol oynayan proteini kodlayan UMOD geni de, kronik böbrek yetmezliği etiyolojisinde sorumlu tutulan genlerden birisidir (7). UMOD genindeki mutasyonlar ile kronik böbrek yetmezliği ilişkilendirilmiştir (8). Dolayısıyla UMOD geni varyantları, nefrotik sendromlu hastalarda da böbrek fonksiyonlarının bozulması ile ilişkili olabilir; fakat literatürde nefrotik sendromlu çocuklarda UMOD geni varyasyonlarını inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı, UMOD geni rs12917707 ve rs11864909 varyantlarının nefrotik sendromlu çocuklarda ve sağlıklı kontrol grubunda dağılım oranlarını tespit etmek, klinik bulgulara, böbrek fonksiyonlarına ve prognoza olan etkilerini değerlendirebilmektir. Bu araştırmadan elde edilen

verilerin; nefrotik sendromlu çocuklarda UMOD gen varyantlarının klinik öneminin anlaşılmasına, tanıda hastalık seyrini öngörmeyi sağlayacak bilgilerin elde edilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom, hasarlı glomerüller sebebiyle glomerüler filtrasyon bariyer geçirgenliğinin artmasına bağlı ortaya çıkan klasik olarak nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir böbrek hastalığıdır. Proteinüri ve hipoalbuminemi tanı için olmazsa olmaz kriterlerdir (1).

Nefrotik düzeyde proteinüri; 24 saatlik idrar protein/kreatinin oranının $\geq 40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ olması ya da spot idrar protein/kreatinin $\geq 2 \text{ mg/dL}$ olması ya da idrar ölçüm çubuğu ile +3 proteinüri olmasıdır. Hipoalbuminemi; serum albümin düzeyinin $2,5 \text{ gr/dl}$ 'nin altında olmasıdır (9).

2.1.1. Tarihçe

Jeneralize ödem ilk olarak Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Hipokrat'ın gözlemine göre “idrar yüzeyinde damlacıkların bulunması ödemin sebebinin böbrek kaynaklı olduğunu göstermektedir ve hastalığın uzun süreceğinin belirtisidir”. 1484 yılında Cornelus Roelans, jeneralize ödemi olan nefrotik sendromlu bir çocuğu tanımlamış, mürver bitkisi ve beyaz şarapla hazırlanan bir karışım ile tedavi önerisinde bulunmuştur. On altı ile on sekizinci yüzyıllar arasında jeneralize ödem, sebepleri ayırt edilmeksizin başlı başına bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Nefrotik sendrom (NS) için ilk doğru tanımlama 1722 yılında Theodore Zwinger tarafından yapılmış olup, idrar çıkışında azalmanın da eşlik ettiği bunun da böbrek tübüllerindeki tıkanmaya bağlı olabileceği belirtilmiştir (10).

Richard Bright (1789-1858), renal ve kardiyak ödem ayrımını ilk kez yapan ve ödem, proteinüri, böbrek hastalığı üçlüsünü ilk kez ilişkilendiren kişidir. Bu dönemden sonra uzun süre NS, “Bright's Disease” olarak anılmıştır (11). Mikroskoptaki gelişmeler sayesinde Virchow (1821-1902) tarafından parankimatöz nefrit, Klebs (1883-1913) tarafından glomerülonefrit terimleri tanımlanmıştır. NS terimi ise ilk kez Henry Christian tarafından 1924 yılında kullanılmıştır. 1931'de Chicago'daki toplantıda da kullanılması ile NS terimi literatüre geçmiştir (12).

1950'li yıllarda steroidler çocuklarda NS tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve böylelikle ölüm oranlarının %3'lere kadar düştüğü görülmüştür. Steroidlerin tedaviye girmesi ile steroid bağımlı ve steroid dirençli NS tanımlamaları yapılmıştır (10).

2.1.2. Epidemiyoloji

NS insidans ve prevalansı ülkeye, etnik kökene, yaşa göre değişmekte olup insidans her 100.000 çocukta 2 ile 7 arasında; prevalans ise 100.000 çocukta 16'dır (13).

İdiopatik NS, Asyalı çocuklarda Avrupalı çocuklara göre 6 kat daha fazla oranda görülür. Afrika'da az oranda görülmektedir (14). Finliler ve Mennonitler gibi özel topluluklarda konjenital nefrotik sendrom görülme sıklığı sırasıyla 10.000'de 1 ve 500 doğumda 1'dir (15). Bu farklılıklar genetik ve çevresel faktörlerin hastalık patogenezindeki önemini ortaya koymaktadır.

1967-1974 yılları arasında Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışma Grubu (ISKDC) tarafından yapılan 521 çocuğun biyopsi sonuçlarının incelendiği çalışmada; NS'lu çocukların %76,6'sında minimal değişiklik hastalığı (MDH), %7,5'inde membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), %6,9'unda fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) bulunmuştur (16). Son yıllarda yapılan çalışmalarda NS insidansının sabit kaldığı fakat FSGS insidansının 2 kat arttığı gösterilmiştir (17). Bunun gerçekten bir artış mı olduğu yoksa histolojik tanı yöntemlerindeki gelişmelere bağlı mı olduğu bilinmemektedir. Siyah ırkta, beyaz ırka göre FSGS görülme oranı (%42-%72) ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme oranı daha yüksektir. Güney Asyalı çocuklarda FSGS %15-%39 oranında görülür (18).

8 yaşından küçük çocuklarda NS, erkeklerde daha sık oranda görülmektedir ve erkeklerin kızlara oranı 3,8:1'dir. Daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde ise erkek ve kız eşit oranda görülür (14). ISKDC çalışması verilerine göre; MDH olanların %80'i, FSGS olanların ise %50'si 6 yaşından önce başvurmuştur. MPGN'li hastalarda ise tüm başvurular 6 yaşından sonra olmuştur (16).

Aile bireylerinde NS tanısı olanlarda, genel popülasyona göre NS görülme insidansı daha yüksektir. Etkilenen kardeşlerde genellikle histopatolojik tip

aynıdır ve benzer yaşlarda tanı alırlar, büyük bir kısmı da steroid tedavisine dirençlidir (14).



2.1.3. Sınıflandırma ve Etiyoloji

NS, sistemik bir hastalığın eşlik edip etmemesine göre primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır. Sistemik bir hastalık eşlik ediyorsa sekonder NS, herhangi bir hastalık eşlik etmiyorsa primer NS adını alır. Primer NS da; idiopatik NS ve konjenital NS olarak alt başlıklara ayrılmaktadır.

İdiopatik NS; 1-10 yaş arası çocuklarda vakaların yaklaşık %90'ını, 10 yaşın üstündeki çocuklarda ise vakaların %50'sini oluşturmakta olup çocuklarda en sık görülen formdur (16). MDH, FSGS, membranöz nefropati ve glomerüllerde inflamasyonla ilişkili olan MPGN, kresentrik glomerülonefrit, immünglobulin A (IgA) nefropatisi idiopatik NS'un içerisinde tanımlanmaktadır.

Çoğunlukla erken yaşlarda ortaya çıkan ve genellikle steroid dirençli seyreden genetik bozukluklarla ilişkili NS'un alt başlıkları ve NS etiyojisi Tablo 2.1, Tablo 2.2 ve 2.3'te verilmiştir.

Tablo 2.1. İdiopatik nefrotik sendrom alt başlıkları (13)

İdiopatik Nefrotik Sendrom
• Minimal Değişiklik Hastalığı • Fokal Segmental Glomerüloskleroz • Membranöz Nefropati • Glomerülonefritle İlişkili Nefrotik Sendrom - Membranoproliferatif glomerülonefrit - Kresentrik glomerülonefrit - IgA nefropatisi

Tablo 2.2. Genetik bozukluklarla ilişkili NS (13)

Genetik Bozukluklarla İlişkili Proteinüri ya da Nefrotik Sendrom

- Tipik Nefrotik Sendrom
 - Fin tipi nefrotik sendrom
 - FSGS
 - Diffüz mezengial skleroz
 - Denys - Drash sendromu
 - Cilt ve akciğer tutulumu olan nefrotik sendrom
 - Mitokondriyal hastalıklar
- Proteinüri (nefrotik sendrom görülebilir ya da görülmeyebilir)
 - Nail-Patella sendromu
 - Alport sendromu
- Multisistem Tutulumu Yapan Sendromlarla Birlikte Nefrotik Sendrom
 - Galloway – Mowat sendromu
 - Charcot – Marie – Tooth hastalığı
 - Jeune sendromu
 - Cockayne sendromu
 - Laurence – Moon – Bardet – Bield sendromu
- Metabolik Bozukluklarla Birlikte Nefrotik Sendrom
 - Alagille sendromu
 - Fabry hastalığı
 - Alfa 1- antitripsin eksikliği
 - Gluterik asidemi
 - Hurler sendromu
 - Glikojen depo hastalığı
 - Orak hücre anemisi
 - Parsiyel lipodistrofi
 - Mitokondriyal sitopati

Tablo 2.3. Sekonder NS sebepleri (13)

Sekonder Nefrotik Sendrom

- Enfeksiyonlar
 - Endokardit
 - Hepatit B, hepatit C
 - HIV
 - Enfeksiyöz mononükleoz
 - Malarya
 - Sifiliz
 - Toxoplazma
 - Şistozomiyazis
 - Filariasis
- İlaçlar
 - Kaptopril
 - Penisilamin
 - Altın
 - Non-steroid antiinflamatuvarlar
 - Pamidronat
 - İnterferon
 - Lityum
 - Eroin
- İmmünolojik ya da Alerjik Bozukluklar
 - Vaskülitler
 - Castleman hastalığı
 - Kimura hastalığı
 - Arı sokması
 - Besin alerjisi
 - Serum hastalığı
- Malignite ile İlişkili
 - Lenfoma
 - Lösemi
 - Solid tümörler
- Glomerüler Hiperfiltrasyon
 - Oligomeganefroni
 - Morbit obezite
 - Nefron azalmasına adaptasyon

NS, steroid tedavisine verilen yanıtı göre de gruplandırılmaktadır. Steroid tedavisi ile tam ya da kısmi remisyona giren hastalar steroid duyarlı NS olarak adlandırılmaktadır. Bazı kaynaklara göre 4 hafta bazı kaynaklara göre ise toplam 8 haftalık tam doz (2mg/kg/gün veya 60mg/m²/gün) steroid ve / veya 3 doz pulse metilprednizolon (1g/1.73m²/doz) tedavisine rağmen remisyona girmeyen hastalar steroid dirençli olarak NS olarak tanımlanır (19). Steroid tedavisine verilen yanıtı göre sınıflandırma Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.4. Steroid tedavisi yanıtına göre NS'un sınıflandırılması (20)

Tam remisyon	Üç gün arka arkaya çubukla bakılan idrar proteininin negatif veya eser olması ya da spot idrar protein/kreatinin <0,2 (mg/mg) olması
Kısmi remisyon	Proteinürinin başlangıca göre %50'den fazla azalması ve spot idrar protein/kreatinin 0,2 – 2 (mg/mg) arasında olması
Remisyon yok	Proteinürinin başlangıca göre %50'den daha az azalması ve spot idrar protein/kreatinin >2 (mg/mg) olması
Başlangıçta steroid yanıtı	İlk 4 haftalık kortikosteroid tedavisiyle remisyona ulaşan hastalar
Başlangıçta steroid yanıtı / steroid dirençli	8 haftalık kortikosteroid tedavisiyle tam remisyon sağlanamayan hastalar
Relaps	Daha önce remisyonda olan hastanın idrarında üç gün arka arkaya dipstik ile $\geq 3+$ protein çıkması ya da idrar proteininin >40mg/m ² /saat veya protein / kreatinin oranının >2 (mg/mg) olması
Seyrek relaps	İlk tedaviden sonra 6 ay içinde 1 defa relaps ya da herhangi bir 12 aylık dönemde 1 – 3 kez relaps
Sık relaps	İlk tedaviden sonra 6 ay içinde ≥ 2 relaps veya herhangi bir 12 aylık dönemde ≥ 4 relaps
Steroid bağımlı	Steroide önceden yanıt alınan ve proteinürisi kaybolan bir hastada steroid azaltılırken veya steroid kesildikten sonraki 14 gün içinde relaps olması ve bu durumun 2 kez tekrarlması
Steroid dirençli / geç yanıtı	1 ya da daha fazla remisyonu takiben 4 hafta ya da daha fazla steroid tedavisine rağmen kalıcı proteinüri olması

2.1.4. Patogenez

Patogenezden podosit hasarı, t lenfosit işlev bozukluğu, sistemik dolaşımdaki glomerüler geçirgen faktörler ve genetik sebepler sorumlu tutulmaktadır (2).

Podosit ve Glomerüler Filtrasyon Bariyerindeki Anormallikler

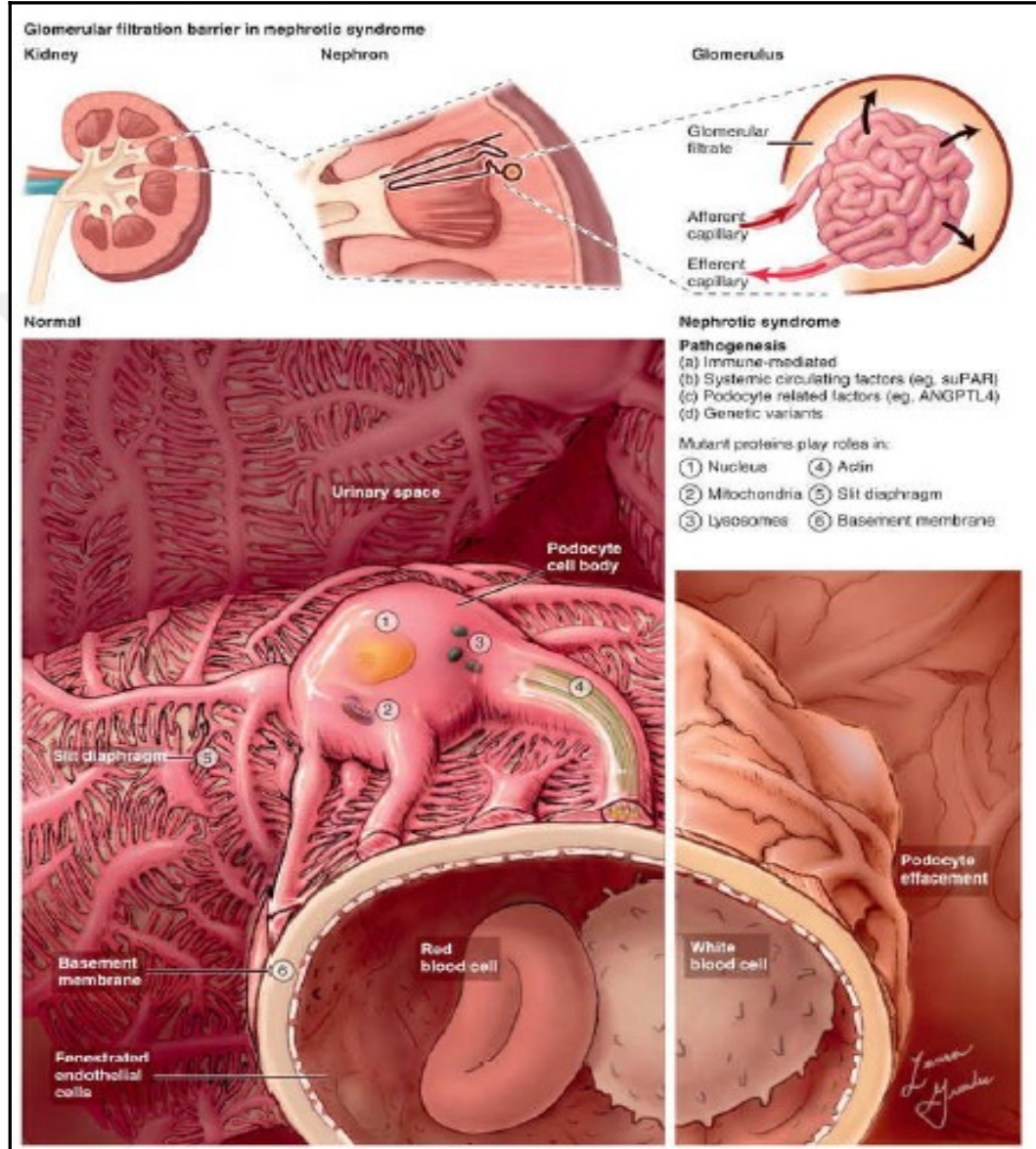
NS'da glomerüler kapillerlerin geçirgenliği artar, bu da masif proteinüri ve hipoalbuminemiye sebep olmaktadır. Podositler proteinüri gelişiminde ve glomerülosklerozisin ilerlemesinde önemli rol oynarlar.

Podositler glomerüler kapillerlerin en dışında yer alan polarize epitel hücreleridir. Özelleşmiş hücreler oldukları için replike olmazlar. Komşu podositler birbirlerine iç içe geçmiş ayaksı çıkıntılar ile bağlanırlar ve bu yapı slit diyaframı oluşturur. Slit diyafram glomerüler kapillerden protein geçirgenliğinde en büyük engellerden biridir. Slit diyafram basit bir pasif filtre değildir, önemli reaksiyonlara katılıp podosit fonksiyonlarına katkıda bulunan çok sayıda proteinden oluşmaktadır. Nefrin, podosin, CD2AP ve alfa-aktinin 4 bu proteinlerin en önemlileridir. Bu proteinleri üreten genlerde mutasyonlar olursa ya da podositler hasarlanırsa nefrotik düzeyde proteinüri görülür (21).

Glomerüler kapillerler özelleşmiş kan damarlarıdır. Kapillerlerin duvarı içten dışa doğru pencere yapmış endotel hücresi, glomerüler bazal membran ve podositlerden oluşur. Bu üç katmanlı yapıya glomerüler filtrasyon bariyeri denir. Glomerüler filtrasyon bariyeri yapısındaki negatif yüklü anyonlar sayesinde seçici elektriksel geçirgenliğe sahiptir. Podositler ve glomerüler filtrasyon bariyeri proteini süzölmüş ultrafiltratın Bowman aralığına ve proksimal tübüle ilerlemesini sağlar. Glomerüler filtrasyon bariyeri podositlerin yapısında bulunan aktin hücre iskeleti sayesinde kapiller hidrostatik basınca karşı koyabilir. Aktin hücre iskelet yapısı mikrofilamentler tarafından desteklenir. Bu mikrofilamentler podosit yapısının korunmasında ve fonksiyonlarının yerine getirilmesinde yardımcıdır. Alfa-aktinin 4 ve INF 2 gibi mikrofilamentlerdeki mutasyonlar FSGS'ye sebep olmaktadır (2).

İdiyopatik NS'da podosit hasarlanmasına yol açan mekanizma net değildir; fakat ailesel görülen NS'larda genetik varyasyonların önemi bilinmektedir.

Konjenital ya da steroid dirençli NS'da slit diyafram, podosit aktin hücre iskeleti, podosit lizozomal ve mitokondriyal proteinler, nükleer transkripsiyon faktörleri ve glomerüler bazal membran bileşenlerini kodlayan genlerde mutasyonlar söz konusudur (22).



Şekil 2.1. Glomerüler filtrasyon bariyeri ve idiopatik nefrotik sendrom patogenezi (2)

İmmün Sistemdeki Anomaliler

T lenfositlerin fonksiyonlarındaki bozukların NS'un patogeneziinde rol oynadığı düşünülmektedir. İmmün süpresif ajanların tedavideki etkinliği, T hücre

lenfopenisi yapan kızamık enfeksiyonu sonrası NS'un spontan remisyona uğraması, sekonder NS'a sebep olan Hodgkin lenfoma ve T hücreli lenfomada kemoterapi sonrası NS'un gerilemesi NS'da T hücrelerinin rolünü destekleyici örneklerdir (23, 24). Çeşitli böcek sokmaları ve aşılamar sonrası gelişebilen NS da immün aracılı mekanizmaların patogenezdaki rolünü düşündürmektedir.

Gıda alerjisi NS'un nükslerinde rol oynayabilir. Bir çalışmada azaltılmış antijenik diyet ile düzelmiş proteinüri gösterilmiş olup, burada bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık sistemi üzerindeki etkisinin rol oynayabileceğine değinilmiştir (25).

Son zamanlardaki çalışmalarda proteinüri ve podosit hasarından sorumlu tutulan yeni molekül CD80 (yüzey farklılaşma antijeni)'dir. CD80 antijen sunan hücreler tarafından salınan ve T hücre yüzeyindeki reseptörü CTLA-4 aracılığıyla algılanarak T hücrelerini aktive eden sinyal yolağını başlatan proteindir. Çeşitli insan ve hayvan çalışmalarında proteinürik vakalarda CD80 yüksekliğinin eşlik ettiği görülmüştür. Bu da NS tedavisinde abatacept ve belatacept gibi CTLA-4 benzeri ajanların kullanılarak yolağın inhibe edilmesi fikrini doğurmuştur. Fakat bunun için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır (26, 27).

Anti CD 20 monoklonal antikoru olan rituksimab ile tedaviden sonra NS'un remisyona girmesi patogeneзде B hücrelerinin de rolü olduğunu gösterir.

Sistemik Dolaşımdaki Faktörler

İdiyopatik NS gelişmesinde sistemik dolaşımda bulunan bazı faktörler suçlanmaktadır. FSGS'li hastalardan alınan serum örneklerinin laboratuvar şartlarında glomerüler protein geçirgenliğini arttırdığının gösterilmesi, plazmaferez tedavisinin bazı hastalarda başarı sağlaması, bazı hastalarda renal transplantasyon sonrası nükslerin olması, maternal geçişin görülmesi bu görüşü doğrulamaktadır (28). İnterlökin (IL) 2, IL 4, IL 12, IL 13, IL 15, IL 18, interferon gama, tümör büyüme faktörü (TGF) β , tümör nekroz faktörü (TNF) α , vasküler geçirgenlik faktörü, nükleer faktör kappa B, heparanaz, hemopeksin, anjiyopoietin benzeri faktör 4, kardiyotrofin benzeri sitokin 1, ürokinaz plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR) suçlanan moleküllerden bazılarıdır (29, 30).

Wei ve arkadaşları tarafından artan suPAR düzeyleri ile FSGS arasında bir ilişki tanımlanmıştır (31). SuPAR'ın podosit aktin hücre iskeleti üzerinden glomerül geçirgenliğini etkilediği öne sürülmüştür. Sonraki çalışmalar çelişkili veriler ortaya koyduğu için suPAR'ın FSGS ve diğer glomerüler hastalıkların patogenezindeki rolü belirsizliğini korumaktadır.

Nefrotik Sendrom ve Genetik

NS'da genetik nedenlerin erken dönemde belirlenmesi tedavi yönetimi, erken transplantasyon planlaması ve doğum öncesi danışmanlık sağlayabilme açısından önemlidir. Genetik etiyolojisi saptanan hastaların steroid tedavisine yanıt verme olasılığı düşüktür; fakat genetik etiyolojisi olmayanlara kıyasla transplantasyon sonrası nüks olasılıkları da düşüktür.

6. kromozom üzerindeki insan lökosit antijeni (HLA) DQA1 ve HLA DQB1 polimorfizmleri steroid duyarlı NS ile ilişkilidir (32).

Steroid dirençli NS'un monogenik nedenini belirleme olasılığı çocuğun yaşı azaldıkça artar. Akraba evliliği yapan aileden gelen çocuklarda monogenik neden saptama olasılığı %50'ye kadar yükselir (33).

NPHS1 geni 19. kromozom üzerinde bulunur ve slit diyaframın ana elementi olan nefrin proteinini kodlar. Bu gendeki otozomal resesif mutasyonlar yaşamın ilk bir yılında özellikle ilk üç ayında masif proteinüri ile karakterize Fin tipi NS'a sebep olur (34). NPHS1 genindeki mutasyonlar genellikle konjenital NS ile ilişkili olsa da Philippe ve arkadaşları 6 ay ile 8 yaş arasındaki çocuklarda, Santin ve arkadaşları ise yetişkin başlangıçlı steroid dirençli NS'da NPHS1 geninde mutasyon tanımlamışlardır (35, 36).

NPHS2 geni 1. kromozom üzerinde bulunur ve bir diğer slit diyafram proteini olan podosini kodlar. NPHS2 geni varyantları genellikle bir yaşından sonra başvuran hastalarda tanımlanmıştır. Ailesel steroid dirençli NS vakalarının yaklaşık %45-55'inden, sporadik vakaların %8-20'sinden sorumludur. NPHS2 gen mutasyonları steroid duyarlı NS vakalarında gözlenmemiştir (34).

ACTN4 geni 19. kromozom üzerinde bulunur ve podosit hücre iskeletinin aktin filamentlerine çapraz bağlanarak, glomerüler bazal membrana tutunmasını sağlayan alfa-aktinin 4 proteinini kodlar. TRPC6 geni 11. kromozom üzerinde

bulunur ve slit diyafram ile bağlantılı kalsiyum kanalını kodlar. ACTN4 ve TRPC6 genleri ile ilgili varyasyonlar otozomal dominant kalıtılan FSGS ile ilişkilidir. Hastalar genellikle genç erişkinlik döneminde başvurular (34).

CD2AP geninin kodladığı podosin ve nefrin ile ilişkili podosit proteininin hayvan modellerinde NS ile ilişkisi gösterilmiştir; fakat insanlardaki etkisi henüz net değildir. Çeşitli vaka serilerinde FSGS'li hastalarda CD2AP'nin heterozigot mutasyonu gösterilmiştir (34).

Afrikalılarda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) görülme riskinin Avrupalılara göre 3-4 kat daha yüksek olması sebebi ile yapılan çalışmalarda; Afrikalılarda HIV ilişkili FSGS, hipertansif SDBY ve kas dışı miyozin ağır zincir 9 (MYH9) genindeki mutasyonlar arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Kas dışı MYH9 hücre içi fonksiyonlarını yerine getirebilmek için aktin hücre iskeletine bağlanan bir podosit proteinidir (37). Daha sonraki çalışmalarda MYH9'a atfedilen bu risk artışının aslında apolipoprotein L1 (APOL1) genindeki varyasyonlarla daha güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir (38).

Diğer bir kas dışı miyozin geni olan MYO1E'deki mutasyonların podosit hücre iskeletini bozarak çocuklarda FSGS'ye sebep olduğu bildirilmiştir (39).

Aktin düzenleyici proteini kodlayan INF2 genindeki mutasyonlar geç başlangıçlı otozomal dominant FSGS'li olgularda tanımlandı (40).

WT1 geni böbrek ve gonad gelişiminde rol oynayan transkripsiyon tümör baskılayıcı proteini kodlar. WT1 genindeki mutasyonlar; erkek psödohermafroditizmi, Wilms tümörü ve yaygın mezengial skleroz ile karakterize Denys Drash sendromu ile erkek psödohermafroditizmi ve FSGS ile karakterize Frasier sendromuyla ilişkili bulunmuştur (41).

Podositlerin matürasyonu için gerekli sitoplazmik enzim olan fosfolipaz C epsilon 1'i kodlayan gen PLCE1'deki mutasyonlar sendromik olmayan izole konjenital NS'ların %28 kadarı ile ilişkilendirilmiştir. İskelet ve tırnak displazileri ve NS ile karakterize Nail-patella sendromu, tip 4 kollajen ve podosit proteinleri nefrin, podosin ve CD2Ap ekspresyonunu düzenleyen LMX1B genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (42).

Mikrokori, anormal lens şekilleri, katarakt, körlük, şiddetli nörolojik defisitler, konjenital NS ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile karakterize Pierson

sendromu; glomerüler bazal membranda, retinada, lenste ve nöromüsküler sinapslarda bulunan laminin b2'yi kodlayan LAMB2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (34).

Nadir NS sebeplerinden birisi de lizozomal bir proteini kodlayan SCARB2 genindeki mutasyonlardır. Bu gendeki mutasyonlar glomerüloskleroz ve miyoklonus epilepsi sendromlarına neden olur (43).

Koenzim Q10 biyosentezinde rol alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların FSGS ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. COQ2, COQ6, PDSS2 ve ADCK4 başlıca suçlanan genlerdir. Koenzim Q10 tedavisinin hem renoprotektif olacağı hem de proteinüriyi azaltabileceği düşünülmektedir (44).

SMARCAL1 genindeki mutasyonlar gelişme geriliği, T hücre eksikliği, kemik displazisi, serebrovasküler hastalık ve steroid dirençli NS ile karakterize Shimke sendromuna neden olabilir (45).

2.1.5. Klinik

Klinik bulgular yaşamın ilk yılında görülebilir fakat çoğunlukla 2-7 yaşları arasında ortaya çıkar. Başlangıç bulguları genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenir. NS ani bir başlangıçla karakterizedir ve ödem en önemli semptomdur. Yüksek kan basıncı ve hematüri daha nadir olarak görülür.

Ödem

Nefrotik sendromun en karakteristik bulgusudur. Kademeli olarak artar ve sıvı tutulumu vücut ağırlığının %3-5'ini aştığı anda tespit edilebilir hale gelir.

Tipik olarak periorbital ödem önce fark edilir ve alerjik hastalıklarla karışarak yanlış teşhise sebep olabilir. Ödem yerçekimine bağlıdır, bu yüzden gün içerisinde periorbital ödem azalırken alt ekstremitte ödemi artar. Yatar pozisyonda iken sırt ve sakral bölgeye yerleşir. Skrotum, penis ve labialarda da ödem görülebilir. Etkilenen alanlarda eritem yoktur. Gode bırakan ve yumuşak bir ödem görülür (14).

Bazı hastalarda anazarka diye adlandırılan tüm vücutta yaygın masif ödem görülebilir. Perikardiyal ve plevral efüzyon ile asit de bu tabloya eşlik eder. Hücre dışı sıvısı artmasına rağmen dolaşan sıvı hacmi azaldığı için bazı çocuklarda

taşikardi, periferik vazokonstriksiyon, oligüri görülebilir. Hatta diyare, diüretik kullanımı ve enfeksiyonlar gibi tetikleyiciler bazı çocuklarda hipotansiyona ve şok tablosuna yol açabilir (46).

Ödem oluşum mekanizmasıyla ilgili olarak iki farklı hipotez bulunmaktadır. Yetersiz dolum hipotezine göre; düşük serum albümin düzeylerinin bir sonucu olarak plazma onkotik basıncının azalması ve plazma sıvısının intersitisyel boşluğa ekstravaze olması söz konusudur. İntravasküler volümün azalması sonucu vazopressin, atrial natriüretik faktör (ANF) ve aldesteron salınımı uyarılır. Buna bağlı olarak da tübüllerden su ve sodyum Emilimi artar. Bu hipotezin bazı eksiklikleri vardır ve bazı hastaların klinik tablosuna uymamaktadır. Birincisi çoğu yetişkin hastada plazma volümünün azaldığı değil tam aksine artmış olduğu gösterilmiştir. İkincisi çoğu çalışma renin, anjiyotensin ve aldesteron seviyelerindeki artışı göstermede başarısız olmuştur. Üçüncüsü albümin infüzyonu ya da anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanımı gibi, reninin etkileri baskılanmasına rağmen aktif sodyum Emiliminin devam ettiği gösterilmiştir. Bu farklılıklarla birlikte steroid duyarlı NS'da diürez genellikle serum albümin seviyesi yükselmeden ve plazma onkotik basıncı değişmeden önce başlar (47).

Taşma hipotezine göre ise; primer olarak renal sodyum reabsorbsiyonunda artış vardır; bu da ödem ve hipertansiyona (HT) sebep olur. Bazı araştırmalar yüksek plazma ANF düzeylerine rağmen yetersiz yanıt olmasının, bu mekanizmada rol oynayabileceği üzerinde durmaktadır. Diğer mekanizmaların ise kortikal toplayıcı tübüllerdeki $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP'az pompası ile renal epitel sodyum kanallarının aşırı aktivitesi ve proksimal tübüllerdeki Na^+ / H^+ değiştiricisinin aktif forma dönüşmesi olabileceği düşünülmektedir.

Son zamanlardaki yeni ödem hipotezine göre de masif proteinüri, tübülointerstisyel inflamasyona ve lokal vazokonstriktörlerin salınımına yol açmakta bu da tek nefron bazında glomerüler filtrasyon hızının (GFR) düşmesine neden olmaktadır (47).

Sonuç olarak ödemin kesin sebebi ve kalıcılık süresi ile ilgili bilgiler net değildir.

Hiperlipidemi

İdiyopatik NS'a lipid metabolizmasındaki düzensizlikler eşlik etmektedir. Apolipoprotein B içeren lipoprotein düzeyleri ile çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve lipoprotein a düzeyleri yükselir. Sonuç olarak total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükselir. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyesi normal veya düşüktür. Şiddetli hipoalbüminemiye bağlı hipertrigliseridemi görülür. Bu durum özellikle yetişkin hastalarda kardiyovasküler risk oranını arttırmaktadır.

Hipoalbüminemiye bağlı olarak karaciğerde albümin sentezi ile birlikte lipoprotein sentezinin de artması NS'daki hiperlipidemiden sorumlu tutulmaktadır. Fakat serum kolesterol düzeyleri ile albümin sentez hızı birbirinden bağımsızdır. Azalan plazma onkotik basıncının hepatik lipoprotein sentezinin artışından sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Albümin infüzyonu alan hastalarda hiperlipideminin azalması bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca lesitin kolesterol açıltransferaz, lipoprotein lipaz ve kolesterol ester transfer proteini gibi düzenleyici enzimlerdeki anormallikler de dislipidemiye katkıda bulunur (48).

Yüksek Kan Basıncı

Kan basıncı NS'lu hastalarda genellikle normaldir. Ama altta yatan sebebe bağlı olarak yüksek kan basıncı görülebilir. Özellikle glomerülonefritli hastalarda HT görülürken MDH'da nadirdir (49).

Hematüri

Makroskobik hematüri idiyopatik NS'da nadir olarak görülmesine rağmen mikroskobik hematüri vakaların %20'sinde görülmektedir (49).

2.1.6. Komplikasyonlar

Komplikasyonlar doğrudan hastalığın kendisine bağlı olabileceği gibi tedaviye sekonder olarak da gelişebilmektedir.

Tromboembolizm

Nefrotik sendrom tanılı çocuklar artmış tromboemboli riski altındadırlar. Bu riskteki artış iki mekanizmaya dayandırılabilir. Bunlardan birincisi antitrombotik proteinlerin yani antitrombin 3, protein c ve protein s'nin idrarla kaybedilmesidir. İkinci mekanizma ise protrombotik faktörlerin artan sentezidir. Buna örnek olarak da trombositlerin sentezinde, aktivasyonunda ve agregasyonunda artış olması, Faktör 5 ve 8, von Willebrand faktörü, alfa 2 plazmin inhibitörü, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve fibrinojen seviyelerindeki yükselme, doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1'in aktivitelerinde artış olması gösterilebilir (50). Ayrıca hipovolemi ve hemokonsantrasyon, hareketsizlik (özellikle anazarka tarzı ödemi olan hastalarda), enfeksiyon, santral venöz kateter varlığı, altta yatan genetik trombofilik eğilim tromboemboli riskini arttırmaktadır.

NS'da tromboembolik komplikasyon insidansı %2-3 arasındadır. Bu komplikasyonların çoğu NS tanısından sonraki ilk üç ay içerisinde ortaya çıkar. 12 yaşından büyük olan çocuklar küçük olanlara göre daha fazla risk altındadırlar. Hem venöz hem de arteriyel tromboz bildirilmiştir; fakat derin ven trombozu en sık görülenidir ve çoğu da santral venöz kateter ile ilişkilidir. Proteinürinin derecesi arttıkça risk de artmaktadır (51).

Çocuklarda trombozun en yaygın görüldüğü bölgeler derin bacak venleri, serebral ven, renal ven, pulmoner arter, inferior vena kava ve femoral arterdir. Daha az sıklıkla serebral ve meningeal arterler ile mezenterik ve hepatik venler bildirilmiştir (52).

Pulmoner emboli önemli bir morbidite sebebidir ve çoğu vakada semptomsuz, subklinik olarak izlenmektedir. Pulmoner veya kardiyovasküler semptomları olan hastalarda pulmoner emboliden şüphelenilmeli ve pulmoner anjiyografi çekilerek doğrulanmalıdır (53).

Renal ven trombozu açısından konjenital NS'lu bebekler yüksek risk altında iken, çocuk yaş grubunda yetişkinlere oranla daha nadir olarak görülür. Bazı

çocuklarda ani başlangıçlı makroskopik hematüri, yan ağrısı ve akut böbrek yetmezliği kliniği ile karakterize akut tam venöz oklüzyon gelişebilir. Bu durumda böbrek boyutlarındaki artış ve renal vende kan akımı yokluğu renal doppler ultrasonografi (USG) ile gösterilebilir.

Proflaktik antikoagülan tedavi albümin düzeyi 2 g/dL'den az, fibrinojen düzeyi 6 g/L'den fazla ve antitrombin düzeyi %70'in altında olup tromboz açısından yüksek riskli olan hastalar haricinde rutinde önerilmemektedir.

Enfeksiyon

İdrarla kayıp sonucu azalmış Ig G düzeyi, spesifik antikor sentezindeki azalma, alternatif kompleman yolu faktörleri B ve D'nin azalmış düzeyleri, T hücre fonksiyonundaki bozukluklar ve immünsüpresif tedaviler sonucu NS tanılı hastalarda enfeksiyon riski artmaktadır.

Peritonit ve sepsis sık görülen klinik tablolardır. Peritonit yaklaşık %2-6 oranında görülmektedir. Streptokokus pnömonia en sık görülen bakteriyel etkindir. Onu Escherichia coli, Streptokokus B, Haemophilus influenzae tip b gibi bakteriler izlemektedir (54).

Menenjit, pnömoni, selülit, viral enfeksiyonlar gibi diğer enfeksiyon tablolarında da artış söz konusudur. Özellikle suçıçeği NS'lu hastalarda ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Temas sonrası mutlaka asiklovir ve varisella immünglobülini ile tedavi yapılmalıdır.

Karmaşık bir şekilde NS enfeksiyon riskini arttırır, aynı zamanda enfeksiyonlar NS ataklarını tetiklemektedirler. İlginç olarak kızamık enfeksiyonu T hücre lenfopenisi yaparak NS'da remisyonu sağlar (14).

Aşılar NS'da nükse sebep olabilir; fakat NS'lu çocuklar ciddi pnömokok enfeksiyonu riski altında oldukları için bu çocuklara kar zarar ilişkisi gereği mutlaka 23 valanlı pnömokok aşısı yapılmalıdır (55).

Akut Böbrek Yetmezliği

Tanı anında genel olarak böbrek fonksiyonları normaldir. Akut böbrek yetmezliği vakaların %0,8'inde görülen NS'un nadir bir komplikasyonudur (56).

Altta yatan hastalığın hızlı ilerlemesine bağlı olarak GFR'de azalma görülebilir. MPGN ve sekonder NS'da özellikle postenfeksiyöz glomerülonefrit ve lupus nefritinde olduğu gibi primer hastalığa bağlı böbrek yetmezliği görülebilir.

Akut böbrek yetmezliği gelişmesinin diğer sebeplerine bakacak olursak; bilateral renal ven trobozu gelişimi, antibiyotikler, non steroid antiinflamatuvarlar, diüretikler başta olmak üzere ilaçlara bağlı gelişen akut interstisyel nefrit, hipovolemi veya sepsise bağlı gelişen akut tübüler nekroz ve alerjik interstisyel nefrit gibi nedenlere bağlı olarak gelişebilir (56).

MDH tanılı çocuklar ile yapılan bir çalışmada glomerüler epitelin ayaksı çıkıntıları arasındaki füzyon derecesi arttıkça GFR'nin azaldığı gösterilmiştir (57).

Akut böbrek yetmezliği genellikle geri döndürülebilir fakat bazen özellikle steroid dirençli NS'a SDBY'e ilerleyebilir.

Hipovolemi

Hipovolemi özellikle hastalığın başlangıç aşamasında ya da nöksler esnasında görülebilen bir komplikasyondur. Sepsis, ishal ya da diüretik kullanımı hipovolemiyi tetikleyebilir; hatta hipovolemik şok tablosuna yol açabilir (46).

NS'lu özellikle de MDH tanısı olan çocuklarda, ekstrasellüler volüm artmasına rağmen dolaşan efektif plazma volümü azalmasına bağlı olarak taşikardi, periferik vazokonstriksiyon, oligüri, GFR'de azalma ve plazma renin aldoosteron düzeylerinde artma görülebilir (58).

Büyüme

Tekrarlayan ya da steroid dirençli NS tanılı çocuklarda, gerek tiroid başta olmak üzere hormonların ve insülin benzeri büyüme faktörü gibi büyümede etkili proteinlerin üriner kayıplara bağlı sentezinin azalması, gerekse uzun süreli steroid tedavisinin yan etkilerine bağlı olarak büyüme ve gelişme olumsuz şekilde etkilenebilmektedir (14).



2.1.7. Tanı

NS'da klinik ve laboratuvar bulguları tanıyı doğrulamak, ayrıca altta yatan nedeni belirlemek için kullanılmaktadır. Özellikle MDH'da tanı klinik olarak konulup biyopsi yapılmadan steroid tedavisi başlanır.

Çocuk nefrotik sendrom konsensüsüne göre ilk değerlendirmede istenilecek tetkikler; tam idrar tetkiki, idrar protein/kreatinin oranı, serum kreatinini, kan üre azotu (BUN), elektrolitler, albümin, kolesterol düzeyleri, C3 düzeyidir. Ayrıca 10 yaşından büyük olan hastalar ile lupus belirtisi olan hastalardan anti nükleer antikor düzeyi istenmelidir. Yüksek riskli bölgelerde yaşayanlara hepatit ve HIV serolojisi bakılmalı, 12 yaşından büyük olanlara ise böbrek biyopsisi yapılmalıdır (59).

İdrar Testleri

İdrar ölçüm çubuğu ile idrarda protein özellikle albümin varlığında kağıt striplere emdirilmiş boyaların renk değiştirmesi esası ile ölçüm yapılmaktadır. NS'lu hastaların çoğunda 3+, 4+ (300 ile >1000 mg/dL) olarak tespit edilmektedir. İdrar ölçüm çubuğu ile yapılan ölçümler tarama amaçlı kullanılabilir, tanı koydurmamaktadır.

Kantitatif olarak protein atılımının ölçümü için 24 saatlik idrar toplanması gerekir. Kantitatif ölçümde 50 mg/kg/gün ya da 40 mg/m²/saat'in üzerinde olan proteinüri, nefrotik düzey olarak kabul edilmektedir. Küçük çocuklarda 24 saatlik idrar toplamak zor olduğu için alternatif olarak spot idrarda, ortostatik proteinüriyi dışlamak için tercihen sabah ilk idrarda protein/kreatin oranına bakılabilir. 2-3 mg/mg'in üzerinde olması nefrotik düzey ile uyumludur.

İdiyopatik NS'lu hastaların idrar tortusu sıklıkla yağ silendirleri içermektedir. Hiyalin silendirler genellikle masif proteinürisi olan hastalarda görülür, eşlik eden akut böbrek yetmezliği ya da akut tübüler nekroz olmadıkça granüler silendirler görülmemektedir.

Makroskopik hematüri nadir olup hastaların yaklaşık %3'ünde görülür. Mikroskopik hematüri ise yaklaşık %20 oranında görülmekte olup, histopatolojik ya da prognostik olarak herhangi bir öneme sahip değildir (14).

İdrar sodyum miktarı ödem ve sodyum retansiyonuna bağlı olarak düşüktür (<5 mmol/ 24 saat) (14).

Kan Testleri

Hipoalbuminemi NS tanı kriterlerinden birisidir. Serum albümini tipik olarak 3 g/dL'nin altındadır. Hatta <1 g/dL olabilir. Serum albümini azalırken alfa 2 globulin ve beta globulin düzeyleri artarak total globulin düzeyi nispeten korunur. Ig G düzeyi belirgin şekilde azalır, Ig A azalır, Ig M ve Ig E düzeyleri ise artar. Diğer proteinlerden de fibrinojen ve beta lipoproteinler artarken, antitrombin 3 düzeyi azalır (14).

Kan lipid panelinde ise; total kolesterol, albumin düzeyi ile ters orantılı olacak şekilde trigliserit düzeyi, LDL kolesterol düzeyleri artarken, HDL kolesterol düzeyi azalır.

Serum elektrolitleri genel olarak normal düzeydedir. Dilüsyonel hiponatremi ile hiperlipidemiye bağlı psödohiponatremi görülebilir. Hipoalbuminemiye bağlı toplam kalsiyum seviyesi düşüktür; fakat iyonize kalsiyum düzeyi normaldir.

Böbrek fonksiyon testleri genellikle normaldir; fakat GFR'de azalma olursa yüksek BUN, kreatinin seviyeleri ile böbrek yetmezliğine bağlı asidoz, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hiperparatiroidi görülebilir.

Özellikle sık tekrarlayan ve steroide dirençli NS tanılı çocuklarda D vitamini bağlayıcı proteinin ve tiroid bağlayıcı globülinin kaybına bağlı olarak D vitamini ve tiroid hormonu düzeyleri düşük olarak saptanabilir.

Plazma hacminin azalmasına bağlı olarak hemokonsantrasyon oluşur ve hemoglobin düzeyi ile hematokrit düzeyi artar. Trombositoz sıklıkla görülmektedir. Trombosit sayısı 500.000 ile 1.000.000 sayı/mikrolitreye kadar yükselebilmektedir. Hemokonsantrasyon ve trombositoz tromboembolik komplikasyonlara katkıda bulunur.

Serum kompleman seviyelerinin ölçümü de tanıda yardımcı olabilmektedir. C3 düzeyindeki düşüklükler tipik olarak MPGN ve postenfeksiyöz glomerulonefritte görülmekte iken, hem C3 hem de C4 düzeyindeki düşüklükler ise lupus nefriti olan hastalarda görülmektedir. İdiyopatik NS'lu hastalarda serum kompleman düzeyleri normaldir (16).

Antinökleer antikor düzeyleri ise ateş, döküntü, kilo kaybı, eklem ağrısı gibi sistemik semptomları olup kollajen bağ dokusu hastalığından şüphelenilen hastalardan ve lupusun sık görüldüğü adolesan dönemdeki hastalardan istenebilir.

Görüntüleme

Renal USG’de bulgular spesifik olmayıp, ödeme bağlı böbrekler genellikle genişlemiş olarak görülmektedir. Ekojenitede artış ve böbrek boyutunda küçülme saptanırsa ise bu kronik böbrek hastalığının göstergesi olarak kabul edilebilir ve bu duruma genellikle yüksek serum kreatinin düzeyleri eşlik etmektedir.

Akciğer grafisi solunum semptomları olan hastalardan istenmelidir. NS’da pulmoner ödem nadir olarak görülmesine rağmen plevral efüzyon sık olarak görülmektedir. Ayrıca steroid ve diğer immünsüpresif tedaviler başlanmadan önce tüberküloz enfeksiyonunu dışlamak için akciğer grafisi istenmektedir.

2.1.8. Renal Biyopsi

Tipik semptomları olan ve steroid tedavisi ile tam remisyona giren 1 ile 10 yaş arası çocuklarda renal biyopsi endike değildir. Biyopsi konjenital NS’un genetik formlarının daha yaygın olduğu 1 yaşından küçük hastalarda ve FSGS gibi kronik glomerüler hastalıkların insidansının daha yüksek olduğu 12 yaşından büyük hastalarda endikedir (59). Ayrıca hastada makroskopik hematüri, HT ve sistemik belirtiler varsa, kompleman düşüklüğü gibi sekonder NS’u düşündüren laboratuvar bulguları varsa, kalıcı kreatinin yüksekliği ve böbrek yetmezliği varsa renal biyopsi yapılmalıdır (14).

Renal biyopsi yapılması için asıl endikasyon başlangıçta ya da daha sonrasında gelişen steroid tedavisine yanıtızlıktır. Steroid dışı alternatif tedaviler başlanmadan önce de biyopsi yapılmalıdır.

Mikroskopta etiyolojiye bağlı olarak değişik histolojik bulgular saptanabilmektedir. En yaygın görülen üç histolojik morfolojiden, çocuklarda en sık görülen MDH iken, FSGS %5-7, diffüz mezengiyal proliferasyon ise yaklaşık %3-5 oranında görülür (14).

Renal biyopside genel olarak histolojik alt tipten bağımsız olarak hastalığın şiddeti, kronikleşme ihtimali ve prognozu tübülointerstisyel fibrozisin yaygınlığına göre belirlenmektedir.



Minimal Değişiklik Hastalığı

Işık mikroskopunda glomerüllerde normal kapiller duvar ve normal hücrelenme görülür. Epitel hücrelerindeki şişme ve vakuolizasyon sebebi ile mezengiyal matrikste artış ve mezengiyal hipersellülarite görülebilmektedir (60).

İmmünfloresan mikroskopunda genellikle immün birikme yoktur. Elektron mikroskopide ise görülen tek önemli değişiklik, podositlerin ayakları çıkıntılarının düzleşmesi ve silinmesidir. Çocuklarda vasküler yapılarda değişim yoktur (14).

Diffüz Mezengiyal Proliferasyon

Işık mikroskopunda mezengiyal hücrelerde ve mezengiyal matrikste belirgin artış söz konusudur. İmmünfloresan mikroskopu bulguları negatiftir. Elektron mikroskopunda MDH'dakine benzer şekilde podositlerin ayakları çıkıntılarında silinme görülür.

Diffüz mezengiyal proliferasyonu olan hastalarda steroid direnci insidansında artış söz konusu olup, böbrek yetmezliğine ilerleme riski ise belirsizdir (14).

Fokal Segmental Glomerüloskleroz

Işık mikroskopunda glomerüllerin bazıları etkilenmiş bazıları etkilenmemiş, normal olarak görülmektedir. Etkilenen glomerüllerin de tamamında değil, segmental olarak bir kısmında hasar görülür. Bu sebeple FSGS tanısını atlamamak için böbrek biyopsileri en az 8 glomerül ve seri ardışık bölümlerden alınmış en az 15 kesit içermelidir.

Lezyonlar genel olarak korteksin daha derininde kortikomedüller bileşkede yaygın olarak görülmektedir (14). Etkilenen glomerül segmenti Bowman kapsülüne şineşi yapmakta ve glomerüler hipertrofi sıklıkla görülmektedir. İnterstisyel fibrozis ve tübüler atrofi ise eşlik eden ve hastalık şiddeti ile ilişkili lezyonlardır. Sklerotik lezyonların periferinde net şekilde seçilebilen halo zonu oluşmaktadır.

İmmünfloresan mikroskopunda sklerotik alanlarda Ig M ve C3 depozitleri görülür. Elektron mikroskopunda podositlerin ayakları çıkıntılarının silindiği, lipid

birikintileri ve granüller ile kılcal damarların oblitere olduğu görülmektedir. Glomerüllerdeki kollaps kötü prognoz göstergesidir (14).



Membranoproliferatif Glomerülonefrit

Işık mikroskopunda glomerüller tipik olarak lobüle halde bulunurlar ve mezengiyal proliferasyon görülür. Gümüş boyamada glomerüler bazal membranda karakteristik olarak duplikasyon görülmektedir. İmmüfloresan mikroskop bulguları tipik olarak C3'ün kapiller olarak birikmesidir.

MPGN immün depozitlerin birikme yerine göre üç tipe ayrılmaktadır. Tip 1'de subendotelyal, Tip 2'de intramembranöz, Tip 3'te ise hem subendotelyal hem de subepitelyal birikim vardır.

Membranöz Nefropati

Membranöz nefropati erişkin biyopsilerinde %25-40 oranında görülürken çocukluk çağında yaklaşık %1 oranında nadir olarak görülmektedir. Işık mikroskopunda glomerüler bazal membran kalınlaşması görülür, gümüş boyama ile bazal membranın immün birikintiler etrafındaki çıkıntısından kaynaklanan karakteristik spike görünümü söz konusudur.

İmmüfloresan mikroskopta glomerüler bazal membran boyunca granüler tarzda Ig G ve C3 birikimi vardır. Elektron mikroskopunda subepitelyal biriken depozitler görülebilir.

2.1.9. Tedavi

Nefrotik sendromda tedavi semptomatik tedavi ve immünsüpresif tedavi olarak iki alt başlıkta ele alınabilir.

Semptomatik Tedavi

Nefrotik sendromda spesifik tedaviye yanıt birkaç hafta sürebileceğinden hastalığın özellikle erken dönemlerinde semptomatik tedavinin önemi büyüktür.

Diyet

Günlük protein alımı yaşa göre önerilenin %130-140'ı kadar olmalıdır. Ödemin önlenmesi için tuz kısıtlaması yapılmalıdır. Günlük tuz tüketimi 2 meq/kg ile sınırlandırılmalıdır. Plazma sodyum konsantrasyonu 125 meq/l'den az ise sıvı kısıtlaması önerilmektedir.

Hipovolemi

Hızlı protein kaybı sonucu hipovolemi gelişebilmekte ve diüretiklerin kullanımı ile bu durum daha da şiddetlenebilmektedir. Hipovolemi gelişti ise hasta monitörize edilerek kontrollü şekilde sıvı (20 ml/kg) ve albümin (1 g/kg) replasmanı yapılmalıdır.

Diüretikler

Erişkinlerde daha sık kullanılmasına rağmen çocuklarda sadece şiddetli ödem vakalarında kullanılmaktadır. Furosemid 1-2 mg/kg dozundan başlanabilir. Furosemidin etkili olmadığı ve serum kreatinin düzeyi normal olan hastalarda spironolakton 5-10 mg/kg dozdan ya da amilorid 0,2-0,5 mg/kg dozdan kullanılabilir (61). Şiddetli ödemi olan hastalarda furosemid ve albümin infüzyonu birlikte kullanılabilir. Fakat bu kombine tedavi kısa süreli etkilidir, uzun vadede hem etkili olmadığı için hem de kalp yetmezliği, solunum sıkıntısı gibi yan etkiler gelişebileceğinden dolayı kullanılmamalıdır (62).

Tromboemboli

Tromboemboli açısından öncelikle önleyici tedbirlere dikkat edilmelidir. Uzun süreli immobilizasyondan, hipovolemiden, santral venöz kataterden sakınılmalı ve saptanan enfeksiyonların tedavisi en erken dönemde başlanmalıdır.

NS'da profilaktik antikoagülan tedavi önerilmemektedir. Fakat bazı merkezlerde risk faktörü olan hastalara yani albümin düzeyi 2 g/dl'nin altındaysa, fibrinojen düzeyi 6 g/l'nin üzerindeyse ve antitrombin 3 düzeyi %70'in altında ise profilaktik varfarin tedavisi verilmektedir. Alternatif olarak yüksek riskli hastalarda düşük doz aspirin veya dipiridamol kullanılabilir; fakat trombüsü önlemede etkinliklerini gösteren hiçbir kontrollü çalışma yoktur (63).

Tromboz geliştiğinde ise çoğunlukla enoksaparin gibi düşük molekül ağırlıklı heparin başlanmaktadır. Hayatı ya da uzuvları tehdit eden bir tromboemboli varsa doku plazminojen aktivatörü, streptokinaz, ürokinaz gibi fibrinolitik ajanlar tercih edilmektedir (64). Tromboz durumunda antikoagülasyona en az 3 ile 6 ay devam etmek gerektiğinden uzun süreli tedavi için varfarin tercih edilmektedir (65).



Antihipertansifler

Hipertansif tedavide ACE inhibitörleri ve anjiyotensin 2 reseptör blokerleri antiproteinürik etkileri de göz önünde bulundurulduğunda tercih edilebilir ama böbrek fonksiyonlarını kötüleştirebilecekleri için kreatinin değeri %30'un üstünde artış olanlarda kullanılmamalıdır.

Kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerler birinci basamak ajanlar olarak tercih edilebilirler.

Hiperlipidemi

Kalıcı hiperlipidemi hem aterosklerotik olayların riskini arttırmakta hem de böbrek yetmezliğinin ilerlemesinde rol oynamaktadır. NS'lu çocuklarda hiperlipidemi tedavisiyle ilgili bilgiler kısıtlı olmasına rağmen en çok tercih edilen ve en güvenilir ilaç grubu statinlerdir. Statinlerin de uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Önerilen tek ilaç grubu safra asidi sekestrasyonlarıdır (66).

Metabolik Kemik Hastalığı

İdrarla kayıplara bağlı olarak NS'lu çocuklarda D vitamini ve kalsiyum seviyeleri düşük düzeydedir. Ayrıca bu çocuklarda uzun süreli steroid kullanımına bağlı olarak kemik histolojisinde anormallikler ve osteoporoz görülebilmektedir. Tüm bu sebeplerden dolayı NS'lu çocuklara kalsiyum (500 mg/gün) ve D vitamini (2000 ile 4000 ünite) takviyeleri verilmesi önerilmektedir (67).

Hipotiroidi

İdrarla kayıplara bağlı olarak NS'lu çocuklarda hipotiroidi saptanabilir; bu hastalara levotiroksin verilmektedir (68).

Spesifik Tedavi

İdiyopatik NS'lu hastaların tümüne histopatolojisine bakılmaksızın ilk tedavi olarak steroid verilmektedir. Çünkü hastaların büyük bir çoğunluğunun tanısı steroid tedavisine duyarlı olan MDH'dır; hatta FSGS tanılı hastaların da bir kısmı steroid tedavisine yanıt verebilmektedir.

Steroid tedavisine verilen yanıtla göre NS sınıflandırılmaktadır; bu konu ile ilgili detaylı bilgiler yukarıda Tablo 2.2’de bahsedilmiştir. Hastalığın uzun vadeli prognozunu göstermede histopatolojiden ziyade steroid tedavisine verilen yanıt daha önemlidir.

Steroid Tedavisi

Tedaviye genellikle tanı konur konmaz başlanmasına rağmen, vakaların %5’inde 1-2 hafta içerisinde spontan gerileme görülmüştür bu yüzden tedavi başlangıcı birkaç gün ertelenebilir (69). Steroid tedavisi başlanmadan önce enfeksiyonun dışlanması gerekmektedir. Biyopsi kriterlerini karşılayan çocuklara ise tedavi öncesinde renal biyopsi yapılmalıdır.

IPNA (Uluslararası Pediatrik Nefroloji Birliği) protokolüne göre başlangıç tedavisi prednizon ile $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ ($2\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$) dozdan maksimum $60\text{mg}/\text{gün}$ olacak şekilde 4 haftalık bir tedavi şeklindedir (70). Toplam günlük doz tek doz şeklinde ya da iki doza bölünmüş şekilde verilebilir. Tek dozda vermek aynı etkinliğe ve daha az yan etkiye sahiptir (71).

Dört hafta sonunda remisyona girmeyen hastalara ek oral kür verilebileceği gibi intravenöz olarak metilprednizolon $1\text{g}/1.73\text{m}^2$ dozundan üç gün gūnaşırı olacak şekilde verilebilir.

Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Çalışma Grubu (KDIGO)’nun önerilerine göre prednizon tedavisi, $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ dozunda 4-6 haftalık kullanım sonrası, $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ ($1,5\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$) dozunda gūnaşırı olacak şekilde en az 12 hafta mümkünse 2-5 ay devam edilmelidir (72).

Yapılan çalışmalar steroid başlangıç ve idame tedavisi sürelerinin 4 hafta yerine 6’şar hafta tutulmasının, yani toplam 12 haftalık tedavinin nüks oranını azalttığını göstermiştir (73).

Steroid tedavisi sonrası meydana gelen adrenal baskılanma artmış relaps riski ile ilişkilendirildiğinden, bu baskılanmayı önlemek için steroid tedavisi bir anda değil yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir (74).

Vakaların %30’u sadece bir atak geçirir ve tek steroid kürü ile tamamen iyileşmektedir. %10-20’sinde ise tedavi bitiminden birkaç ay sonra nüks görülmekte ve hepsi steroid yanıtla üç ya da dört ataktan sonra iyileşmektedir.

Geriye kalan %50-60 hastada ise steroid tedavisi kesilir kesilmez ya da doz azaltıldığında nüks görülmektedir (14).

KDIGO'nun steroid bağımlı ve sık relaps NS için tedavi önerisi, proteinüri negatifleşene kadar en az 3 gün 60mg/m²/gün dozundan, proteinüri negatifleşince de 40mg/m²/gün dozundan gūnaşırı olacak şekilde en az 3 aylık tedavi şeklindedir (72).

Uzun süreli steroid kullanımı nedeni ile steroid bağımlı ve sık relaps NS'lu hastalarda steroide bağılı yan etkilerin görölme sıklığı artar. Bu hastalarda remisyon sağılandıktan sonra alternatif tedavi seçenekleri düşünölmelidir.

Davranış değışiklikleri, Cushingoid görölüm, iştah artışı steroid tedavisinin özellikle günlük alındığı dönemde görölün yan etkilerdir. İdame tedavisi döneminde bu etkiler azalmaya başlar ve tedavi kesimi sonrası genellikle 3-6 ay içinde tamamen kaybolmaktadır. Uzun süreli kullanımlarda ise büyüme etkilenmekte, enfeksiyon riski artmakta, osteopeni, HT, hiperglisemi, katarakt, obezite görölme sıklığı artmaktadır.

Alternatif Tedaviler

Steroidlerin majör yan etkilerinin gözlemlendiğı, sık ve şiddetli relapsları olan NS'lu çocuklarda alternatif tedavi seçeneklerine geçmek gerekmektedir. Alkilleyici ajanlar, kalsinörin inhibitörleri, levamizol, mikofenolat mofetil ve rituksimab gibi ajanlar alternatif tedavide kullanılabilen seçeneklerdir.

Levamizol

Bağıışıklık sistemini uyaran ve sık tekrarlayan NS'da relaps oranını azaltmada etkili olabilen antihelminetik bir ajandır. Nüksleri önlemede en ucuz ve en az toksik ilaçtır; fakat dünya çapında bulunabilirlikle ilgili sıkıntıları mevcuttur (75). Levamizol gūnaşırı 2,5mg/kg dozunda önerilmektedir (72). Lökopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu, agranölositoz, vaskölit ve ensefalopati gibi yan etkileri göröllebilmektedir.

Alkilleyici Ajanlar

Siklofosfamid ve klorambusil alkilleyici ajan olarak kullanılan ilaçlardır.

Siklofosfamidin tek başına steroid tedavisine oranla 6-12 ay ve 12-24 aylık süreçte nüks riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (76). Siklofosfamid için 2mg/kg/gün dozundan 8-12 haftalık bir tedavi şeması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda tedavi süresinin 8 haftadan daha uzun tutulmasının herhangi bir ek yararı gösterilmemiştir (77).

Siklofosfamid tedavisine sık tekrarlayan NS'lu hastalar, steroid bağımlı NS hastalarına göre daha iyi yanıt verirler (78). FSGS tanılı hastalarda ise alkilleyici ajanların kullanımının bir yararı gösterilememiştir.

Nötropeni alkilleyici ajanların önemli yan etkilerinden birisidir. Bu nedenle hastaların düzenli hemogram tetkiki ile takip edilmeleri gerekmektedir. Aynı zamanda gonadal toksidite, infertilite, malignite, hemorajik sistit, alopesi gibi yan etkiler de görülebilmektedir.

Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri genellikle sık tekrarlayan ya da steroid bağımlı NS tanılı hastalarda kullanılmaktadır. Steroid dirençli NS tanılı hastalarda da düşük doz steroid ile kombine şekilde en az 6 aylık kullanımları da şu an için birinci basamak tedavi olarak en iyi seçenektir (14). Dezavantajları uzun süreli tedavi gerektirmeleri ve nefrotoksik olmalarıdır. Bu yüzden hastalar serum kreatinin değerleri ile takip edilmelidir. Uzun süreli tedavi alanlarda ise nefrotoksite açısından renal biyopsi yapılması önerilmektedir.

Siklosporin için önerilen başlangıç dozu 2 doza bölünmüş şekilde 150mg/m²/gün'dür. Serumdan bakılan ilaç düzeyi 100-200ng/ml olacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır.

Siklosporin tedavisi altında ya da tedavi kesildikten sonra nüks eden hastalar genellikle diğer tedavilere de kötü yanıt vermektedir. Siklosporin ile birlikte gūnaşırı düşük doz steroid tedavisi bu hastalar için daha uygun bir yaklaşım olabilir.

FSGS'li çocuklarda uzun süreli siklosporin tedavisinin proteinüriyi azalttığı ve SDBY'ne ilerlemeyi engellediğı çalışmalarda gösterilmiştir (79).

Yapılan çalışmalarda, tedavi açısından takrolimusun siklosporine göre hiçbir üstünlüğü saptanmamıştır ve aynı nefrotoksiteye sahiptir (80). Sadece siklosporinde görülen hipertrikoz, diş eti hipertrofisi gibi kozmetik açıdan kötü yan etkiler takrolimusta görülmez.

Takrolimus 0,1mg/kg/gün dozunda başlanıp serum ilaç düzeyini 5-10ng/ml arasında tutacak şekilde doz revizyonu yapılmalıdır (81). Steroid dirençli NS'da daha yüksek dozlara ihtiyaç olabilmektedir.

Mikofenolat Mofetil

T ve B hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek etki göstermektedir. Diğer ajanlara göre daha az yan etkiye sahip olduğu için kullanımı giderek artmaktadır.

Yapılan çalışmalarda idiyopatik NS'lu çocuklarda remisyon süresini arttırmada etkili olduğu gösterilmiştir. Daha az nefrotoksik olduğu da göz önünde bulundurulursa alternatif tedavi seçenekleri arasında ilk tercih olabilmektedir.

Genellikle 450-600mg/m²/gün dozunda 2 dozda verilmektedir.

Karın ağrısı, ishal gibi gastrointestinal ve hematolojik yan etkileri bulunmaktadır. Aynı zamanda teratojeniktir (14).

Rituksimab

B hücreli lenfositleri hedef alan anti CD20 antikorudur. Diğer tedavilerin başarısız olduğu ya da toksik yan etkilerin görüldüğü durumlarda remisyon süresini uzatmak veya kullanılan immünsüpresif ajan sayısını azaltmak amacı ile NS tedavisinde kullanılabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda rituksimab tedavisinin nüks sırasında değil ama remisyon sağlandıktan sonra başlanması daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Sık tekrarlayan NS ve steroid bağımlı NS tanılı hastaları ele alan, rituksimab ile plaseboyu karşılaştıran bir çalışmada rituksimab tedavisi alanların daha uzun relapsız dönem geçirdikleri gösterilmiştir (82). FSGS tanılı hastalardaki etkinliğiyle ilgili ise kısıtlı sayıda veri bulunmaktadır.

Önerilen tedavi şeması 375mg/m²/doz, 2-4 haftalık tedavi şeklindedir.

Rituksimab tedavisi sırasında oluşan lökopeni ve hipogamaglobulinemiye bağlı olarak pnömosistis carini pnömonisi de dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonlar görülebilmektedir. Pulmoner fibrozis ve progresif multifokal lökoensefalopati gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır (83).

Diğer Tedaviler

Galaktozun sistemik dolaşımdaki faktöre bağlanarak steroid dirençli NS tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir; fakat bu tedavinin çocuklarda kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Patogeneizde immünolojik mekanizmalar ve dolaşım faktörlerinin rolü bilindiği için tedavilere dirençli hastaların plazmaferezden fayda görebileceği düşünülmektedir; fakat rutin kullanımda henüz önerilmemektedir.

Ofatumumab, abatacept ve adalimumab yeni bulunan, NS’da umut vadeden, çalışmaları devam eden monoklonal antikorlardır.

2.2. Nefrotik Sendromda Renal Prognoz

İmm ns presiflerin kullanılmaya başlanması ile birlikte NS’da mortalite %50’lerden yaklaşık %2-5’e kadar dramatik şekilde düşmüştür. Sağkalımdaki bu iyileşmeye rağmen morbidite hala devam etmektedir. Sık hastaneye yatış, yüksek nüks oranı, kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme potansiyeli örnek olarak verilebilir. Prognoz NS’un steroid duyarlılığına göre de değişmektedir.

Çocuklarda KBY; herhangi bir semptom olup olmasına bakılmaksızın 3 aydan uzun süreli GFR değerinin $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ ’nin altında seyretmesi ya da GFR değeri $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ ’nin üzerinde olmasına rağmen albüminüri, renal tübüler disfonksiyon, renal histolojik ve radyolojik anormallikler gibi bulguların 3 aydan uzun süreli sebat etmesi olarak tanımlanır. 2 yaş ve üzerindeki  ocuklarda KBY evrelemesi KDIGO tarafından önerildiği üzere GFR’ye göre yapılmaktadır. 2 yaşından küçük çocuklarda ise serum kreatinini bazında hesaplanan GFR değeri, yaşa uygun değerlerle karşılaştırma yapılarak değerlendirilir. Böbrek fonksiyonun göstergesi olarak kullanılan GFR, Schwartz formülü kullanılarak hesaplanır.

Schwartz formülü:

$$eGFR \text{ (ml/dk/1.73/m}^2\text{)} = 0.413(K \text{ sabiti}) \times [\text{boy (cm)} / \text{Plazma Cr (mg/dl)}] \text{ (84).}$$

Tablo 2.5. KDİGO'a göre KBY evrelendirilmesi (85)

GFR kategorisi	GFR (mL/min/1.73 m ²)
G1	≥90
G2	<90 - ≥60
G3	<60 - ≥30
G4	<30 - ≥15
G5	<15

Çocuklarda SDBY, yaşamını devam ettirmek için uzun süreli diyaliz ya da böbrek nakli gerektiren, kalıcı böbrek fonksiyon kaybı olarak tanımlanmakta olup, evrelendirmede G5 olan gruptur. KBY ve SDBY etiyojisine bakıldığında, glomerüler patolojiler %10 ile %20'sinden sorumludur ve bu oran yaşla birlikte artmaktadır. Amerika'da yapılan çalışmalarda FSGS, KBY'ne sebep olan glomerüler patolojiler içerisinde en yaygın görüldür.

Yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir ki NS'da renal prognoz; ilk tedaviye verilen yanıt, diğer immünsüpresiflere verilen yanıt, tedaviye başlandıktan sonraki remisyona ulaşma süresine, ilk relapsın görülme süresine, toplam relaps sayısına, hastalığın başlangıç yaşına, tanı anındaki böbrek fonksiyonlarına, tanı anında HT ve hematüri görülüp görülmemesine, proteinürinin devam edip etmemesine, geçirilen enfeksiyonlara, altta yatan genetik patolojiye ve biyopsi sonucunda FSGS tanısının çıkmasına bağlı olarak değişmektedir.

Ocak 1967 ile Nisan 1976 arasında, yeni tanı, 3 ay ile 16 yaş aralığındaki NS'lu 521 çocuk ile yapılan prospektif çalışmada; 389 hasta MDH olarak tanı almış bunların %66'sı erkek, başlangıç yaşları da 4,8±2,9 olarak bulunmuş. Takip süreleri ortalama 113±62 ay, maksimum 211 ay imiş. İlk 6 aylık dönemde relaps olmayan hastalar, yani tüm hastaların yaklaşık %40'ının uzun süreli prognozu iyi seyretmiş. Başlangıçta relaps olan hastaların yaklaşık 3 yıl sonra relapsız seyretmeye başladığını gözlemlemişler ve bu süre kullanılan ilaç rejimi ile korele

değil imiş. İlk 8 haftalık dönemde tedaviye yanıt vermeyenlerin %21'i, ilk 6 ay boyunca yanıtız olanların ise %35'i SDBY'ne ilerlemiş, meydana gelen 10 ölümün de 9'u yine bu hastalarda meydana gelmiş (86).

Carl ve arkadaşları, 1970-1995 yılları arasında FSGS sebebi ile renal transplantasyon yapılan toplam 40 hastayı incelemişler. Hastaların %90'ı kadavradan, %10'u ise canlı vericiden nakil olmuş. İlk böbrek nakil yaşı 5,1-13,5 arasında imiş. Hastaların %30'u nakil sırasında 5 yaşından küçükmiş. Nakil olan hastaların %33'ünde NS tekrarlamış. Hastalığı tekrarlayan 7 hastaya ikinci kez böbrek nakli yapılmış. İkinci nakli olan hastaların hiç birinde NS tekrarlamamış. Nüks eden hastalarda nüks etmeyenlere göre kıyaslandığı zaman, NS'un başlangıç yaşının daha fazla, SDBY'ne kadar geçen sürenin ise daha kısa olduğu bulunmuş (87).

Constantinescu ve arkadaşlarının NS tanılı çocuklarda, relaps seyrini öngörebilmek adına yaptıkları çalışmada, 1997 yılından önce tanı konulan ve en az 1 yıl süre ile izlenmiş toplam 56 çocuğun verileri incelenmiş. Tedavinin ilk haftası içerisinde remisyona giren ve başlangıçta da hematürisi olmayan çocukların daha az sayıda relaps olduğunu göstermişler (88).

Yap ve arkadaşları tarafından, 1974-1999 yılları arasında, %69'u erkeklerden oluşan, yaş ortalaması 3 yaş, ortalama takip süresi 7,6 yıl olan, toplam 91 tane steroid duyarlı NS tanılı çocukla yapılan çalışmada, hastaların %58,2'si steroid bağımlı olurken, %3,3'ünde ise sık relaps görülmüş. Steroid bağımlılığı ile yaş, hematüri, atopi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmazken; üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) ve remisyona ulaşma süresi arasında anlamlı ilişki bulunmuş. Sık ÜSYE geçiren ve her ÜSYE'nda atakları tetiklenen hastalar ile, remisyona ulaşma süresi 9 gün ve üzerinde olan hastalarda steroid bağımlılığı daha yüksek bulunmuş. 9. günde remisyona ulaşamayan hastaların %76,3'ü steroid bağımlı hale gelmiş (89).

1980 ve 2000 yılları arasında, Abeyagunawardena ve arkadaşları tarafından yürütülen, 38'si erkek 28'i kız toplam 66 FSGS tanılı çocuk ile yapılan çalışmada başlangıç yaşı 0,4-14,1 yıl (ortalama 6,4) olarak bulunmuş. Başvuru anında hastaların %29'unda HT, %53'ünde mikroskobik hematüri, %9'unda ise böbrek yetmezliği saptanmış. Hastaların 10 yılda böbrek sağ kalımı immünsupresif

tedaviye yanıt verenler için %94, yanıt vermeyenler için %48 olarak bulunmuş. Başvuru sırasında böbrek yetmezliği kanıtı olan hastaların tümü tedaviye rağmen 3 yıl içinde SDBY'ne ilerlemiş. Takipte hastaların %12'sinde peritonit ve sepsis, %17'sinde HT gelişmiş. Hastaların %23'üne renal transplantasyon yapılmış olup bunların da %20'sinde FSGS nüksü gelişmiş. Sonuç olarak bu çalışmayla, tanı anında böbrek yetmezliğinin varlığı ve sebat eden proteinürinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiş (90).

Martinelli ve arkadaşları tarafından 39 FSGS tanılı çocukla yapılan çalışmada, hastalığın ortalama başlangıç yaşı $9,8 \pm 5,1$ yıl olarak bulunmuş. Başlangıçta hastaların %20'sinde HT, %36'sında mikroskobik hematüri mevcut imiş. Hastalar ortalama $84,6 \pm 79,8$ ay takip edilmiş. Son klinik değerlendirmede hastaların %5'inde stabil, %20'sinde ilerleyici olmak üzere toplam %25'inde KBY gelişmiş. Hastaların hayatta kalma oranları 5 yıl sonra %92, 10 yıl sonra %86 ve 15 yıl sonra %76 olarak bulunmuş. Çalışmanın sonucunda SDBY ile kalıcı NS ilişkilendirilirken, renal fonksiyonların korunması ile ise proteinürinin remisyonu ilişkilendirilmiş. FSGS'de iyi bir uzun dönem prognozu için sadece proteinürinin remisyonu öngörülmüş, diğer etkenlerle anlamlı ilişki saptanmamış (91).

Sureshkumar ve arkadaşları tarafından, 1998-2001 yılları arasında yapılan bir çalışmada, toplam 129 idiyopatik NS tanılı çocuk incelenmiş. Hastaların %17'si steroid dirençli imiş. İlk tedaviden sonra remisyon olan hastaların %28'i sık relaps, %24'ü ise steroid bağımlı olarak sınıflandırılmış. Bu çalışmada erkek cinsiyet ve remisyondan ilk nükse kadar geçen süresinin kısa olması, sık tekrarlayan ve steroid bağımlı NS açısından risk faktörü olarak bulunmuş (92).

1977-2003 yılları arasındaki 25 yıllık süreçte NS tanısı konulan toplam 193 çocuk, Boyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada incelenmiş. Hastaların %25'ine FSGS, %75'ine ise MDH tanısı konulmuş. Ortalama takip süresi $6,1 \pm 4,3$ yıl olmuş. FSGS tanılı hastalar MDH tanısı olanlara göre kıyaslandığı zaman, FSGS başlangıç yaşının daha büyük ve kız cinsiyette daha yaygın olduğu görülmüş. FSGS ortalama başlangıç yaşı 5,7 iken, MDH ortalama başlangıç yaşı 2,9 imiş. MDH'da steroid direnci %9,6 iken, bu oran FSGS'de %73'e yükselmiş. MDH

tanısı olan hastaların hiçbirinde KBY görülmezken, FSGS tanılıların %12,5'inde zamanla KBY geliştiği görülmüş (93).

Abrantes ve arkadaşları tarafından, 1972-2004 yılları arasında, 110 FSGS tanılı çocukla yapılan çalışmada, hastaların ortalama başvuru yaşı 5, ortalama takip süresi 10 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların %21,8'inde takipte KBY'i gelişmiş. KBY'ne ilerleme oranları NS'un başlangıcından sonraki 5 yılda %8, 10 yılda %17, 15 yılda %32 ve 20 yılda %43 olarak tespit edilmiş. Semptomların başlangıç yaşının >6,5 olması, başlangıçtaki kreatinin değeri (özellikle >0.8 mg/dl olması), ilk steroid kürüne yanıtızlık, FSGS tanılı hastalarda KBY'nin öngörücüleri olarak saptanmıştır (94).

Paik ve arkadaşları 1978-2004 yılları arasında, FSGS tanısı alan, yaş ortalaması $80,4 \pm 42,4$ arasında olan 92 çocuğu incelemişler. Hastaların %68'i erkek imiş. Başvuru anında hastaların hepsinde nefrotik düzeyde proteinüri saptanırken, %18,9'unda HT, %51,8'inde hematüri, %7,7'sinde böbrek yetmezliği saptanmış. Takipte hastaların %39,1'inde tam remisyon, %15,2'sinde kısmi remisyon, %14,1'inde ise sebat eden NS görülmüş. Son takiplerinde hastaların %21,7'sinde SDBY saptanmış. SDBY'ne kadar geçen ortalama süre $67,5 \pm 43,9$ ay imiş. Başvuru anında böbrek yetmezliği bulgularının olması ve tedaviye direnç, böbrek yetmezliğine ilerleme açısından anlamlı prognostik faktörler olarak bulunmuş. Steroidlerin daha uzun süreli kullanımı ve siklosporinin daha erken uygulanmasının tedaviye dirençli FSGS'nin prognozunu iyileştirebileceğinden bahsedilmiş (95).

Gipson ve arkadaşlarının, %46'sı erkeklerden oluşan, ortalama yaşları 16 olan, takip süreleri 3-233 ay arasında değişen toplam 60 FSGS tanılı çocukla, 1980-2004 yılları arasında yaptıkları çalışmanın verilerinde hastaların %3'ünde ailede FSGS öyküsü varmış. Hastaların %58'i steroid, %47'si ACE inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokörü, %23'ü kalsinörin inhibitörü, %7'si siklofosamid, %8'i mikofenolat mofetil ve %17'si lipid düşürücü ajanlar ile tedavi edilmiş. Takiplerde hastaların %20'sinde tam remisyon, %33'ünde kısmi remisyon sağlanmış, %47'sinde ise remisyon sağlanamamış. Hastaların %35'i SDBY'ne ilerlemiş. Çok değişkenli analizde sadece ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri proteinüri remisyonunun öngörücüsü olarak bulunmuş. Bu

Çalışma sonucu, proteinüri remisyonu FSGS'li çocuklarda uzun dönem böbrek sağkalımının geçerli bir öngördürücüsü olarak bulunmuş (3).



Aydın ve arkadaşları tarafından Almanya’da yürütülen çalışmaya, en az 10 yıllık takipleri bulunan, 1957-2005 yılları arası tanı ve tedavi almış toplam 50 NS’lu çocuk dahil edilmiş. Hastalığın başlangıcı ortalama 4,7 yaş, ortalama gözlem süresi ise 29 yıl olarak bulunmuş ve böylelikle en uzun gözlem süresine sahip çalışma olmuş. Hastaların %86’sı steroid duyarlı iken, %14’ü steroid dirençli imiş. NS başlangıcında, 4 yaşından küçük olan hastalarda daha sık relaps görülmüş. Erken relaps (başlangıçtan sonraki 6 ay içinde) olan hastalar, daha fazla relaps sayısına, daha yüksek steroid dozuna, daha uzun relaps süresine, daha uzun yıl hastalık süresine sahip imiş ve son nüks sırasında daha yaşlılarmış. Steroid duyarlı grupta yer alan hastaların %9,8’inde erişkin dönemde de relapslar görülmeye devam etmiş, ama hiçbirinde SDBY gelişmemiş. Doğum ağırlığı <3000 gr olan hastalarda daha kötü klinik seyir izlenmiş. Steroid dirençli grupta yer alan hastaların %57’sinin renal prognozu iyi iken, %43’üne renal transplantasyon yapılmış ve transplantasyon yapılan hastaların tümünün tanısı FSGS imiş (96).

1992 ile 2006 yılları arasında retrospektif olarak taranan ve %42,7’sinin steroid bağımlı, %24,3’ünün sık tekrarlayan NS, %33’ünün ise steroid duyarlı NS olduğu toplam 103 idiopatik NS’lu hastanın incelendiği çalışmada; steroid tedavisine hızlı yanıt veren hastalarda (ilk 7 gün içinde) tedavi kesildikten sonra remisyonda kalma ihtimalinin daha yüksek olduğu, ek ilaç gereksiniminin ise daha az olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla bu çalışma ile steroid tedavisine yanıt verme süresinin NS’da erken prognostik faktör olarak kullanılabileceği savunulmuştur (97).

Ege Üniversitesi’nde 1992-2006 yılları arasında Sözeri ve arkadaşları tarafından FSGS tanılı toplam 34 hasta ile yapılan çalışmada, hastaların %68’i erkek olup, hastalığın ortalama başlangıç yaşı $6,3 \pm 4,3$ yıl, ortalama takip süresi ise 8,6 yıl imiş. Tanı anında %10 hastada mikroskobik hematüri, %44 hastada HT mevcutmuş. Takip süresinin sonunda %59 hasta remisyona ulaşırken, %20’sinde SDBY gelişmiş. Tedaviye yanıt vermeyen masif proteinüri kötü prognoz ile ilişkili bulunmuş (98).

Ötükeş ve arkadaşları tarafından, 1990-2007 yılları arasında, İran’da, 73 steroid dirençli NS tanılı çocukla yapılan çalışmada; hastaların %80,8’i primer

dirençli NS, %19,2'si ise geç dirençli NS olarak gruplandırılmış. Uygulanan immünsüpresiflere yanıt etkileyebilecek faktörler değerlendirilmiş ve hastalığın başlangıç yaşı, cinsiyet, başvuru sırasında hematüri varlığı ile histolojik sonucun, tedavi yanıtını etkilemediği görülmüş. Steroid direnç tipinin ise tedavi yanıtını etkilediği, geç steroid dirençli hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği tespit edilmiş. Ayrıca immünsüpresiflerin herhangi birine direnç, diğer immünsüpresif ilaçlara direnç ile ilişkili bulunmuş. Hastaların %26'sında SDBY gelişmiş. SDBY'ne ulaşmak için gereken ortalama süre $4,9 \pm 3,7$ yıl, ortalama böbrek sağkalım süresi ise 11.6 yıl imiş. Primer steroid dirençli NS hastalarında böbrek sağkalım oranları sırasıyla 1, 5, 10 ve 15. yıllarda %95, %70, %56, %34 iken; geç steroid dirençli hastalarda %100, %100, %83, %83 bulunmuş. Özetle geç steroid direncinin, daha iyi tedavi cevabı ve daha az SDBY ile ilişkili olduğu gösterilmiş (99).

1992-2007 yılları arasında, Chang ve arkadaşları tarafından Çin'de yapılan çalışmada, toplam 99 hasta, 2 ile 8 yaş arası olanlar bir grup, 8 yaşından büyük olanlar bir grup olmak üzere, yaşlarına göre iki gruba ayrılarak incelenmiş. Çalışmanın sonucunda 8 yaşından büyüklerin olduğu grupta daha yüksek oranda mikroskopik hematüri, HT, steroid direnci ve SDBY'ne ilerleme insidansı saptanmış (100).

Özlü ve arkadaşlarının, 1990-2008 yılları arasında Türkiye'de yaptıkları, erkeklerin sayıca daha fazla olduğu, yaşları 7 ay ile 18 yıl arasında değişen, toplam 372 idiyopatik NS tanılı hasta ile yapılan çalışmada, hastaların %19,6'sı steroid dirençli, %7,4'ü steroid bağımlı ve sık relaps NS olarak bulunmuş. Hastaların %70'inde en az bir kez nüks görülmüş, nükslerin %44'ü enfeksiyon ile ilişkili ve çoğunluğu hastalığın ilk bir yılı içerisinde imiş. 5 yaşından küçük çocuklarda relaps sıklığı; 5 yaşından büyük çocuklarda ise steroid direnci daha yüksek bulunmuş. Başvuru sırasında HT'u ve hematürisi olan hastalarda steroid direnci daha yüksek imiş ve biyopsi örneklerinde daha yüksek oranda FSGS gözlemlenmiş. Çalışmadaki FSGS'li hastaların %26,1'inde KBY, %7,1'inde ise SDBY gelişmiş. Bu sonuca göre de KBY gelişiminde en önemli risk faktörü steroid direnci olarak kabul edilmiş. Aynı zamanda enfeksiyonlar ve steroid

tedavisine yanıt hastalığın prognozunu etkileyen önemli faktörler olarak saptanmış (101).



1996 ile 2008 yılları arasında Tayvanlı çocuklarla yapılan bir başka çalışmada, yaşları 6 ay-18 yaş arasında değişen toplam 4083 idiyopatik NS tanılı çocuk ele alınmış. Erkek-kadın oranı 1,9:1 olarak bulunmuş. İlk tanı anındaki ortalama yaş $8,06 \pm 5,20$ yıl iken, kış ve ilkbahar aylarında daha yaygın olarak saptanmış. Hastaların %3,6'sı SDBY'e, ortalama $3,14 \pm 2,77$ yıl kadar bir sürede ilerlemiş. En sık görülen komplikasyon üriner sistem enfeksiyonu olarak bulunmuş. Hastalık başlangıcındaki ileri yaş, akut böbrek yetmezliği gelişimi, hipertansif ensefalopati ve FSGS, SDBY gelişimi açısından risk faktörleri olarak tespit edilmiş (102).

1997-2008 tarihleri arasında Andersen ve arkadaşları tarafından yürütülen, %56'sı steroid bağımlı ve sık relaps gösteren NS tanılı hastalardan oluşan toplam 54 steroid duyarlı NS tanılı çocuğun incelendiği çalışmada, hastalığın erken başlangıç yaşının özellikle de 4 yaşından küçük ortaya çıkmasının ve erkek cinsiyetin sık tekrarlayan NS açısından risk faktörü olduğu gösterilmiş. 3 ay ile 19 yıl arasında değişen takip süresinin sonunda tüm hastaların böbrek fonksiyonları normal olarak bulunmuş, hiçbir hastada KBY gelişmemiş (103).

Mekahli ve arkadaşları, 1987 ile 2009 yılları arasında yapmış oldukları çalışmada, %57'si erkek, toplam 78 idiyopatik steroid dirençli NS tanılı hastaların uzun dönem prognozlarını incelemişler. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 4,4 olup, ortalama takip süresi 7,7 yıl imiş. Hastaların %58'i başlangıçtan itibaren steroid tedavisine yanıtız iken, %42'si sonradan yanıtızlaşmış. Hastaların %8'inde derin ven trombozu, %31'inde ise hastane yatışı gerektiren ciddi enfeksiyonlar görülmüş. 5 yıl, 10 yıl ve 15 yıl sonra renal sağkalım oranları sırasıyla %75, %58 ve %53 olarak saptanmış. Hastaların %29'unda SDBY gelişmiş ve %26'sına renal transplantasyon yapılmış. Nakil olan hastaların %50'sinde nüks görülürken, %20'sinde greft kaybı yaşanmış. Bu çalışmanın sonucunda benzer diğer çalışmalardan farklı olarak ne başlangıçtaki böbrek yetmezliği, ne hematüri, ne de steroid tedavisine verilen ilk yanıt, SDBY için risk faktörü olarak bulunmuş. SDBY açısından tek risk faktörü başlangıç yaşının >10 olması olarak tespit edilmiş (104).

Piotr Skrzypecyk ve arkadaşları tarafından, yetişkin hasta popülasyonu ile retrospektif olarak yapılan çalışmada, 1970-2010 yılları arasında NS tanısı ile takipli olan toplam 61 hastanın bilgileri incelenmiş. NS'un ortalama başlama yaşı 3, ortalama relaps sayısı 5 olarak bulunmuş. Hastaların %61'i steroid duyarlı, %29'u steroid bağımlı, %10'u steroid dirençli gruba dahil imiş. Erişkin döneme bakıldığında hastaların sadece %16'sında relapslar devam etmekte olup, bu hastaların çocukluk dönemindeki relaps sayılarının da diğerlerinden anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüş. Hastaların hiçbirinde SDBY gelişmemiş. Çocukluktaki NS'un, erişkin dönemdeki sosyokültürel yaşama engel oluşturmadığı görülmüş (105).

Zagury ve arkadaşları tarafından 1974-2010 yılları arasında, 136 steroid dirençli NS tanılı çocukla yapılan çalışmada, SDBY açısından risk faktörleri değerlendirilmiş. %65'i erkeklerden oluşan hastaların %84'ü erken dirençli, %16'sı geç dirençli NS imiş. Ortalama başvuru yaşı 5,5 yıl, takip süresi ise 6,1 yıl imiş. Hastalık başlangıcında hastaların %15'inde HT, %59'unda hematüri, %42'sinde ise kreatin klirensi <90 imiş. Son takipte hastaların %42'sinde SDBY gelişmiş. Hastalığın geç başlangıç yaşı, FSGS, erken steroid direnci, immünsüpresif ajanlara direnç, hematüri ve başvuru anındaki HT SDBY açısından risk faktörü olarak bulunmuş. Ayrıca çalışmanın sonucunda SDBY gelişme olasılığı, FSGS'li hastalarda MDH'na göre 9 kat, siklosporin direnci olan hastalarda ise duyarlı olan hastalara göre 4 kat daha fazla bulunmuş (106).

2007-2010 tarihleri arasında, Dossier ve arkadaşları, 188 idiyopatik NS tanılı çocuğu prospektif olarak incelemişler. Hastaların %93'ü steroid duyarlı bunların da %25'i sık tekrarlayan NS, %7'si ise steroid dirençli NS grubuna dahil olmuş. 5 yıllık takip sonrasında sık tekrarlayan NS grubundaki hastaların %81'i, steroid dirençli NS grubundaki hastaların ise %57'si hala immünsüpresif kullanmakta imiş. Steroid duyarlı NS grubundaki hiçbir hastada SDBY gelişmez iken, steroid dirençli olan grupta hastaların %7'sinde SDBY gelişmiş (19).

Mendonça ve arkadaşları, 1970-2012 yılları arasında, ortalama yaşları 5,2 olan ve %64'ü erkeklerden oluşan, toplam 294 idiyopatik NS tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada, KBY'ni öngörücü model geliştirmeyi amaçlamışlar. Çalışmanın sonucunda steroidlere verilen ilk yanıtın, idiyopatik NS'lu çocuklarda

uzun dönem böbrek sağkalımının iyi bir göstergesi olduğu, semptomların başlangıç yaşı ne kadar ileri ise KBY gelişimi açısından riskin o kadar arttığı gösterilmiş. Ayrıca hastalık başlangıcındaki hematüri KBY açısından bir başka risk faktörü olarak bulunmuş (107).

Abdel-Hafez ve arkadaşları, yaşları 3 ile 16 arasında değişen, steroid duyarlı NS tanısı olan, 52 çocukla yaptıkları çalışmada, hastaları steroid bağımlı ve sık relaps olanlar ile remisyonda olanlar olarak iki gruba ayırmışlar. Tedavinin ilk 6 ayı boyunca remisyon sağlamak için ihtiyaç duyulan toplam steroid dozunun fazla olması ve ilk remisyon için gereken tedavi süresinin 20 günden uzun olmasının NS'lu çocuklarda steroid bağımlılığını öngörebileceğinden bahsetmişler (108).

1993-2016 yılları arasında, Carter ve arkadaşları tarafından, 1 ile 18 yaşları arasında, ortalama yaşları 3,9 olan, %61'ini erkeklerin oluşturduğu toplam 631 çocukla yapılan çalışmada, NS'un uzun ve kısa vadeli sonuçları ele alınmış. Hastaların %42,5'inde başlangıçta mikroskobik hematüri mevcut imiş. %26,5'inde ailede böbrek hastalığı öyküsü varmış. Hastaların %6,7'si başlangıç steroid tedavisine yanıt vermemiş. %29,7'si takiplerinde sık tekrarlayan NS grubuna dahil olurken, %1,7'sinde SDBY gelişmiş. Bu çalışma ile diğer çalışmaların sonuçlarının aksine, başlangıçtaki steroid tedavisine verilen yanıtın, hastalığın uzun süreli sonuçlarını etkilemediği gösterilmiş. Çünkü başlangıçta steroid dirençli olan hastaların yaklaşık %90'ının, özellikle altta yatan genetik anomalisi olmayanların, ikinci basamak tedaviye iyi yanıt verdiği gözlemlenmiş. Aynı zamanda yaş, cinsiyet, enfeksiyon, hematüri, ailede böbrek hastalığı öyküsü gibi daha önceki çalışmalarda risk faktörü olarak gösterilen etkenlerin, bu çalışmada NS'un uzun vadeli sonuçları açısından risk yaratmadığı saptanmış (109).

2001 ile 2016 yılları arasında Idris ve arkadaşları, yaşları 12 ay ile 18 yıl arasında değişen, %72,3'ü steroid duyarlı, %27,7'si steroid dirençli olmak üzere toplam 112 idiopatik NS hastasını incelemişler. Hastaların %63,4'ü erkek, %36,6'sı kız imiş. Ortalama ilk tanı yaşı 5.0 ± 3.0 yıl ve takip süresi 6.6 ± 3.8 yıl olarak bulunmuş. Başvuru anında hastaların %9,8'inde mikroskobik hematüri, %13,4'ünde HT, %10,7'sinde ise KBY mevcut imiş. Çalışmanın sonucunda

steroid dirençli NS tanılı hastalarda renal sağkalım süresi ortalama 13 yıl olarak saptanmış.

Tanı anında HT varlığı ile steroid dirençli klinik seyir, KBY gelişimi için önemli belirleyiciler olarak tespit edilmiş (110).

Ying ve arkadaşları tarafından, 2006-2016 tarihleri arasında yapılan çalışmada 56 steroid dirençli NS tanılı çocuğun verileri ele alınmış. Hastaların %71,4'ü erkek, %28,6'sı kız imiş. Ortalama tanı yaşı 3,9 yıl, ortalama hastalık süresi 7,8 ay bulunmuş. Hastaların %17,8'inde SDBY gelişmiş, %7,1'ine böbrek nakli yapılmış. 5 ve 10 yıllık renal sağkalım oranları sırasıyla %90,9 ve %85,8 olarak bulunmuş. İlk yılda immünsüpresif ajanlara yanıtızlık, SDBY'nin bağımsız öngörücüsü olarak tespit edilmiş (111).

Pokrajac ve arkadaşları tarafından 2009-2016 yılları arasında, %44'ü steroid dirençli, %56'sı steroid duyarlı NS olmak üzere toplam 50 NS tanılı çocukla yapılan çalışmada; sadece başlangıçtaki mikrohematüri varlığı steroid direnç riski ile ilişkili bulunmuş. Hastaların %13,6'sı hiçbir tedaviye yanıt vermeyerek ortalama 7,3 yıl sonra SDBY'ne ilerlemiş (112).

Yasin ve arkadaşları 2014-2015 yılları arasında yürüttükleri çalışmada, %62'si erkeklerden oluşan, yaş ortalaması $8,8 \pm 3,59$ yıl olan toplam 119 idiyopatik NS tanılı çocuğu incelemişler. Akut böbrek yetmezliğinin, idiyopatik NS'lu çocuklarda KBY gelişimi açısından önemli bir predispozan faktör olduğunu saptamışlar. Akut böbrek yetmezliği gelişen hastaların %45,4'ü iyileşememiş ve bunların da %41,2'sinde KBY meydana gelmiş. Akut böbrek yetmezliği sebebi olarak en sık enfeksiyonlar, ikinci sıklıkta ise ilaç toksisitesi bulunmuş. NS'lu çocuklarda, akut böbrek yetmezliğinin KBY'ne ilerlemesinden steroid dirençli NS, FSGS, ilaç toksisitesi ve siklosporin kullanımı sorumlu olarak gösterilmiş (113).

2017 yılında yayınlanan, Podanet Çalışma Grubu tarafından yapılan, toplamda 1354 steroid dirençli NS tanılı çocuğun ele alındığı çalışmanın verilerine göre; 5 yıllık renal sağkalım oranı %74, 15 yıllık renal sağkalım oranı ise %48 bulunmuş. İlk immünsüpresif tedaviye tam yanıt verenlerde 15 yıllık renal sağkalım oranı %94 iken, çoklu ilaç direnci olanlarda bu oran %37 imiş. Bu veriden de anlaşıldığı gibi ilk tedaviye tam ya da kısmi yanıt, SDBY riskini

önemli ölçüde azaltmış. Hastaların %20,2'sinde altta yatan genetik bir podositopati saptanmış. En sık *NPHS2*, ikinci olarak ise *WT1* geninde mutasyon mevcut imiş. Genetik tanı konulan çocukların %85'i 15 yıl içerisinde SDBY'e ilerlemiş. Genetik tanısı olanların prognozu, çoklu ilaç direnci olanlarından daha kötü olarak bulunmuş. Bu çalışma ile renal sağkalım üzerinde histopatolojik tanının önemi de vurgulanmış olup, SDBY gelişme riski MDH tanısı olanlara göre, FSGS tanılılarda 4 kat, diffüz mezengial sklerozu olanlarda ise 20 kat daha yüksek bulunmuş (4).

Sato ve arkadaşları tarafından Japonya'da yapılan, daha yeni yayınlanmış olan çalışmaya 2010-2012 tarihleri arasında NS tanısı almış olan toplam 999 hasta dahil edilmiş. Ortalama başlangıç yaşı 4,5 olup, erkek hasta sayısı kızların 2 katı imiş. Başlangıç komplikasyonlarına bakıldığında hastaların %24'ünde şiddetli akut böbrek yetmezliği mevcut imiş. Akut böbrek yetmezliği ile kadın cinsiyet ve HT ilişkili bulunmuş. 3 yıllık takip sonunda hastaların %44,2'si steroid bağımlı ve sık relaps NS grubuna dahil olmuş. KBY risk faktörleri açısından bakıldığında ise, ileri yaş ve başlangıçta gelişen akut böbrek yetmezliği anlamlı derecede ilişkili bulunmuş (114).

2.3. UMOD Geni

UMOD geni, 16p12.3-16p13.11 kromozomu üzerinde bulunmakta olup, yaklaşık 20 kilo baz çiftinden ve biri kodlama yapmayan 11 ekzondan oluşmaktadır. Bu gen, Tamm-Horsfall Proteini (THP) ya da üromodulin adı verilen, idrarda en çok bulunan, fonksiyonları henüz daha tam bilinmese de idrar yolu enfeksiyonlarına ve böbrek taşlarına karşı koruyucu olduğu bilinen, böbrek hasar mekanizması ve immünitede rol oynadığı düşünülen proteini kodlamaktadır.

UMOD genindeki mutasyonların KBY'ne ilerleyen otozomal dominant tübülointerstisyel böbrek hastalığına (ODTBH) sebep olduğu bilinmektedir. UMOD genindeki varyasyonlar aynı zamanda kronik böbrek hastalığı, HT ve böbrek taşları ile ilişkilendirilmiştir. Tüm bu sebeplerden dolayı UMOD geni yeni araştırmalara konu olmaktadır.

2.3.1. Tarihçe

1873 yılında İtalyan doktor Carlo Rovida “Cilindrina” adını verdiği böbreğin tübüler hücreleri tarafından üretilen balmumu benzeri bir maddeyi tanımlamıştır (115). 1950’de Igor Tamm ve Frank Horsfall sağlıklı memelilerin idrarında bol miktarda mukoprotein izole etmişler, bu proteinin viral hemaglütinasyonu inhibe edici etkisinin olduğunu göstermişler ve bu proteine THP adını vermişler (116).

Takip eden 30 yıl içerisinde THP’nin, yaklaşık 85 kilodalton kütleinde olduğu, yaklaşık %30’unun karbonhidrattan oluştuğu, yüksek miktarda sistein içerdiği, memeli idrarında en bol bulunan protein olduğu gösterilmiştir (117). 1985 yılında Muchmore ve Decker tarafından gebe kadınların idrarında izole edilmiş, in vitro şartlarda incelenmiş olup, T lenfosit ve monosit inhibisyonu yaparak immün regülatör etkinliği ortaya konulmuş ve üromodulin olarak adlandırılmıştır. Daha sonra üromodulinin sadece böbrekte bulunduğu ve Henle kulbunun çıkan kalın kolundaki TAL hücreleri tarafından sentezlendiği gösterilmiştir.

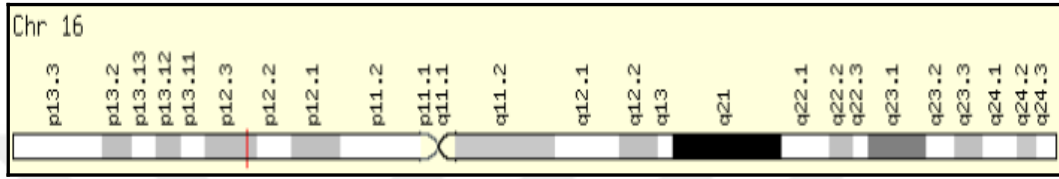
2000’li yıllarda farelerde yapılan çalışmalarda üromodulinin, sodyum transportuna olan etkisi ile idrar konsantrasyonunu düzenlediği, üropatojenik olan E. Coli’nin fimbriyalarına bağlanarak idrar yolu enfeksiyonlarına karşı koruduğu, kalsiyum kristalleri oluşumunu önleyerek böbrek taşına karşı koruyucu olduğu, immünglobulinleri bağlayarak ya da monosit ve dendritik hücreleri aktive ederek doğal bağışıklıkta rol oynadığı gösterilmiştir (118).

2002 yılında UMOD genindeki mutasyonların ODTBH’a sebep olduğu bulunmuştur (119). Daha sonra genel popülasyonda böbrek fonksiyonları ve kronik böbrek hastalığı riski ile güçlü ilişkili olan UMOD varyantları tanımlanmıştır. Bu varyantların idrarda üromodulin atılımını arttırarak, HT’a ve böbrek hasarına yol açtığı gösterilmiştir (120).

2016 yılında serum ve idrardaki üromodulin düzeylerinin renal fonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve biyomarker olarak değer aralıkları tanımlanmıştır (121).

2.3.2. Üromodulinin Yapısal Özellikleri

Üromodulin, Henle kulbunun çıkan kalın kolunda bulunan TAL hücreleri tarafından, az miktarda da distal tübüller tarafından sentezlenmektedir. İlk olarak 640 aminoasitten oluşan öncü protein sentezlenmekte olup, uç kısmında bulunan 24 aminoasitten oluşan kısım endoplazmik retikuluma girip olgunlaşmasını sağlayan sinyal proteinini oluşturur ve sonrasında parçalanmaktadır. Oluşan olgun protein 616 aminoasit uzunluğundadır ve moleküler ağırlığı 85 kilodaltondur. İçeriğinde çok sayıda toplamda 48 sistein rezidüsü bulunmaktadır.



Şekil 2.2. UMOD geni lokalizasyonu (122)

Üromodulinin yapısında ikisinin kalsiyum bağladığı bilinen ve proteinler arasında etkileşimi sağlayan toplam dört adet epidermal büyüme faktörü benzeri alan, bir tane fonksiyonu henüz bilinmeyen sisteinden zengin alan, bir tane polimerizasyon ve agregasyonu sağlayan zona pellusida benzeri alan, sekiz tane potansiyel N-terminal glikozilasyon bölgesi ve bir tane de sinyal görevi gören hidrofobik C-terminal aminoasit bölgesi bulunmaktadır (7).

Glikozilasyon işlemi üromodulinin fonksiyonları açısından oldukça önemlidir ve proteinin molekül ağırlığının %30'unu oluşturmaktadır. Bu sayede idrar silendirlerini oluşturabilmektedir. Endoplazmik retikulumda öncelikle sinyal peptidi ayrılır, sonrasında da 7 N-terminal bölgesi glikozile edilir ve disülfid bağları kurulur. Sonra yapısına glikozil fosfatidilinositol eklenmekte bu sayede tersiyer yapı kazanmaktadır. Golgi cisimciğinde yapısına kompleks glikanlar eklenmektedir. Bunun sonucunda Henle kulbundaki epitel hücrelerinin apikal membranına ulaşmakta olup, meydana gelen proteolitik yıkım sonucunda tübüler lümene salınmaktadır. Az bir miktarda bazolateral yolla interstisiyuma da salınmakta ve bu sayede serumda da tespit edilebilmektedir. Tübülde su geçirgenliğine karşı fiziksel bir bariyer görevi gören, karmaşık, geri dönüşümlü, jel benzeri yapılar halinde polimerleşmektedir. Böyle bir bariyer, iyon

taşınmasında ve interstisyumdaki karşı akım gradiyentinin korunmasında önemli rol oynamaktadır.

Üromodulinin yarı ömrü yaklaşık 16 saattir. Tüm memeli canlıların böbreklerinde sentezlenmekte olup, insanlarda 50-150 mg/gün salgılanır. İdrarda en fazla bulunan proteindir. 8-16. gestasyonel haftadan itibaren idrarda, 20. gestasyonel haftadan itibaren de amniyon sıvısında tespit edilebilmektedir (123). İdrarda, serumdaki miktarından yaklaşık 1000 kat daha fazla oranda bulunmaktadır (124). Serum üromodulin düzeyi 70-540 ng/ml olarak tespit edilmiş olup, anefrik hastaların serumlarında ise bulunmadığı gösterilmiştir (7).

İdrardaki üromodulin düzeyi bireyler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Diyetle fazla tuz tüketimi idrardaki üromodulin düzeyini arttırmaktadır (125). Proteinden zengin beslenme de idrar üromodulinini arttırmaktadır. Hipotiroidi ve antidiüretik hormon replasmanı ise idrar üromodulin seviyelerini azaltmaktadır.

Serum ve idrardaki üromodulin seviyelerini ölçmek için radyoimmünoassay, ELISA, kütle spektrometrisi gibi yöntemler kullanılabilir. Fakat idrarda polimerizasyona uğrayarak polimerize olması laboratuvarda tespitini zorlaştırmaktadır. Aynı zamanda idrarın saklanma koşulları, donma süresi, çözeltinin iyonizasyon durumu, santrifüj işlemi, kullanılan laboratuvar teknikleri saptanabilir üromodulin düzeylerini değiştirebilmektedir. İdeal saklama ısısı -80 derecedir ve saklanan örneklerin ideal olarak 3 ay içerisinde çalışılması önerilmektedir (126).

2.3.3. Üromodulinin Vücuttaki Roller

Üromodulinin vücuttaki rolleri, özellikle son yıllarda hız kazanan çalışmalar ile anlaşmaya başlansa da tam fonksiyonlarını öğrenebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Su ve Elektrolitler

Üromodulinin hidrofobik, jel benzeri yapısının TAL hücrelerinde su geçirgenliğini engellediği düşünülmektedir. Üromodulin, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ kanalının hücre yüzeyine taşınmasını ve fosforilasyonunu artırarak sodyum

emilimini arttırmaktadır. Aynı zamanda ROMK olarak adlandırılan, potasyumu tübül lümenine aktaran kanalın da aktivasyonunda rol alarak, idrar konsantrasyonunu etkilemektedir.

Hipertansiyon

Diyetle alınan tuz miktarı arttıkça üromodulinin idrara salınımının da arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (127). Kan basıncının tuzla olan ilişkisinde de üromodulinin rol oynadığı kanıtlanmıştır. UMOD geni hasarlı farelerin kan basıncı, normal olan farelere göre daha düşük bulunmuş ve bu farelerin tuza bağlı HT'a karşı dirençli oldukları gösterilmiştir (128).

Üromodulin kan basıncı üzerine olan etkisini $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ kanalı üzerinden yapmaktadır. UMOD geni aşırı ekspresyonu, idrardaki üromodulin düzeyini ve kan basıncını arttırmaktadır (129).

Nefrolitiazis

Kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat gibi kristal oluşturan maddelerle doymun hale gelen idrarda çökelmeler ve kristalleşmeler meydana gelmektedir. Üromodulin bu kristallerin kümeleşmesini engelleyerek nefrolitiazise karşı koruyucu rol oynamaktadır.

Üromodulin tüm kristalleşme inhibitörleri gibi negatif yüklüdür ve bunu da içerisindeki siyalik asit sayesinde sağlamaktadır. Siyalik asit içeriği azaltılmış olan üromodulinin kristalizasyonu inhibe edemediği, hatta nefrolitiazis için risk yarattığı çalışmalarla gösterilmiştir (130).

Üromodulin aynı zamanda distal tübül ve toplayıcı tübüllerin apikal yüzeyinde bulunan selektif bir kalsiyum kanalı olan TRPV5'in sayısını arttırarak kalsiyum geri emilimini arttırmakta, idrardaki kalsiyum miktarını ise azaltmaktadır (131).

İdrar Yolu Enfeksiyonu

Üromodulin bakterilerin üroepitelyuma kolonizasyonunu engelleyerek idrar yolu enfeksiyonuna karşı koruyucu rol oynamaktadır.

Üromodulin, *E.coli*'nin epitele yapışmasında ve virülansında etkili olan Tip1 lektin FimH kısmına bağlanarak etkisini göstermekte ve adezyonu önlemektedir. Aynı zamanda Toll-like reseptörlerini uyarak bağışıklık sistemini aktive etmekte ve patojen yükünü azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek idrar üromodulin düzeyi düşük idrar yolu enfeksiyonu riski ile ilişkili bulunmuştur (132).



İmmünomodülatör Etki

Üromodulin viral hemaglutinasyonu inhibe etmekte, antijen aracılı T hücre proliferasyonunu ve monositleri baskılamaktadır. İdrardaki Ig G, TNF, IL 1, IL 2 gibi immünregülatör proteinlere yapısında bulunan asetillenmemiş siyalik asit sayesinde bağlanabilmektedir.

Üromodulin inflamasyonu azaltarak akut böbrek hasarından koruyucu etki gösterebilmektedir. Bu etkiyi proinflamatuvar molekülleri bağlayıp onların aktive olmasını ve tübülenden geri emilmesini engelleyerek, hasarlı dokudaki nötrofilleri uzaklaştıran mononükleer fagositlerin aktivitesini arttırarak yapmaktadır.

UMOD geni zarar gören, üromodulin düzeyi düşük olan farelerin kemik iliğinde, granülopoezin uyarıldığı ve sonucunda sistemik nötrofilinin meydana geldiği gözlemlenmiştir. Üromodulinin bu etkisinde asıl rolü IL 17 ve IL 23 üstlenmektedir. IL 17 ve IL 23, üromodulin eksikliğinde böbrekten salınan granülopoetik sitokinlerdir (133).

Antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra üromodulin bazı özel durumlarda Toll-like reseptör 4'e bağlanıp doğal bağışıklık hücrelerini aktive ederek, fagositoz ve apoptozu düzenlemekte ve proinflamatuvar olarak da görev almaktadır (7).

Kardiyovasküler Hastalık

Yüksek serum üromodulin düzeyi olanlarda daha iyi bir metabolik profil gözlemlenmiş olup; HT, diyabet, kalp yetmezliği gibi komorbid durumlar daha az oranda görülmüş ve 10 yıllık mortalite riskleri daha az bulunmuştur. Üromodulin diğer tüm kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite riskini azaltmaktadır (134).

Kronik Böbrek Hastalığı

Günümüzde glomerüler fonksiyonları ve glomerüler filtrasyon hızını yansıtan kreatinin, sistatin C gibi biyobelirteçler mevcutken, tübüler fonksiyonları gösteren biyobelirteçler konusunda eksiklik söz konusudur. Üromodulinin sadece böbreğe özgü bir protein olması ve sadece tübüllerde üretiliyor olması, tübüler fonksiyonların belirteci olarak kullanılması fikrini doğurmuştur.



24 saatlik idrardaki üromodulin düzeyi, ultrason kullanılarak ölçülen böbrek hacmi ve eGFR düzeyi ile doğrusal yönde ilişkili olarak bulunmuştur (135). Garimella ve arkadaşlarının yaşlı popülasyonla yaptıkları çalışmada, üriner üromodulin düzeyinde her standart sapma oranındaki artışın, eGFR düşme hızını %23 oranında azalttığı gösterilmiştir (136).

Serum üromodulin düzeyi SDBY olan hastalarda düşük saptanmış ama nakil sonrası arttığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda serum üromodulin düzeyiyle, eGFR arasında pozitif yönde, kreatininle ise negatif yönde bir korelasyon bildirilmiş ve serum üromodulin düzeyinin KBY'nin teşhisinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. KBY'nde üretilen üromodulin düzeyi kalan fonksiyonel nefron miktarını yansıtmaktadır (121). Pediatrik yaş grubundan 168 hastayı inceleyen çalışmada da serum üromodulin seviyeleri böbrek hastalığı olan çocuklarda kontrollerine göre daha düşük bulunmuştur (137).

Diyabetik nefropatisi olan hastaların uzun süreli izlemlerinde nefropati gelişen grupta, gelişmeyen gruba göre idrar üromodulin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (138).

Kalp cerrahisi uygulanan hastalarla yapılan çalışmada, ameliyat öncesi düşük üriner üromodulin düzeyi olanlarda ameliyat sonrası akut böbrek hasarı gelişme riskinin daha yüksek bulunmasına istinaden, üromodulinin sadece KBY açısından değil, akut böbrek hasarının öngörücüsü olarak da kullanılabileceği düşünülmektedir (139).

Otozomal Dominant Böbrek Hastalığı

UMOD genindeki mutasyonlar, medüller kistik böbrek hastalığı tip 2'ye (MKBH2) ve familial juvenil hiperürisemik nefropatiye (FJHN) neden olmaktadır. Benzer klinik tablo renin (REN), musin-1 (MUC1) ve hepatosit nükleer faktör 1 β (HNF1 β) genlerindeki mutasyonlar sonucu da oluşabilmekte olup, bu hastalıkların hepsi genel olarak otozomal dominant tübülointerstisyel böbrek hastalığı (ODTBH) olarak adlandırılmıştır.

UMOD ilişkili ODTBH nadir görülen bir hastalıktır. Avusturya'da milyon nüfus başına 1,67 vaka, İngiltere'de 8,5 vaka bildirilmiştir (140). Tipik olarak üratın fraksiyonel atılımında azalma vardır, buna bağlı olarak da hiperürisemi ve

gut görülmektedir. Hiperürisemi hastaların yaklaşık %80'inde görülmektedir ve genellikle böbrek yetmezliği başlamadan önceki, hastalığın ilk belirtisidir. Gut da sıklıkla eşlik etmekte olup, başlangıç yaşı değişmekte, özellikle erkeklerde genç yaşlarda görülebilmektedir. UMOD ilişkili ODTBH'da idrarı konsantre etme yeteneğinde azalma görülürken, idrar sedimentinin normal olması ve proteinüri görülmemesi hastalığın tipik özellikleridir. Anamnezde güçlü bir aile öyküsü vardır. Hastalığın prognozunda ilerleyici böbrek yetmezliği söz konusudur. Genellikle 25-70 yaşları arasında SDBY gelişmektedir. Hastalığın erken evrelerinde HT görülmemektedir (141).

Renal biyopside interstisyel fibrozis, tübüler bazal membranda kalınlaşma, tübüler dilatasyon ve mikrokistler, tübüler atrofi ve yaygın tübülointerstisyel hasar görülmektedir. Kompleman ve immünglobulin birikimi olmamaktadır.

UMOD geninde şimdiye kadar 125 mutasyon tespit edilmiş olup, bunların yaklaşık %60'ı sistein rezidüsünde meydana gelmektedir. Sistein rezidüsündeki mutasyonlar molekül içindeki disülfid bağlarını bozarak proteinde yanlış katlanmalara neden olmaktadır. Oluşan mutant proteinin idrarla atılımı azalmakta ve tübül hücreleri endoplazmik retikulumu içerisinde birikmektedir. Bu durumda tübül hücrelerinde progresif yapısal ve fonksiyonel hasar meydana gelmekte, tübüler atrofi, renal fibrozis gelişmekte ve zaman içerisinde böbrek yetmezliğine ilerlemektedir (7).

UMOD geni mutasyonu sonucu meydana gelen patofizyolojik etkilerden birisi de hiperürisemidir. Hiperürisemi idrarda ürat atılımının azalması sonucu oluşmaktadır. $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ kanalını aktive ederek sodyum Emilimini arttıran üromodulinin, azalması sonucu natriürez meydana gelmektedir. Bu durumda kompensatuar mekanizma olarak proksimal tübüllerden sodyum Emilimi ve beraberinde ürat Emilimi de artmakta, idrardaki ürat miktarı azalmakta ve hiperürisemi meydana gelmektedir. Hiperüriseminin sonucunda da hastalarda gut gelişmektedir.

Tedavide kullanılan allopürinol ve feboksostat, gut ataklarını önlemekte fakat KBY gelişmesini engelleyememektedir. Kesin tedavi renal transplantasyondur.

2.3.4. UMOD Geni Varyasyonları ve Sonuçları

Böbrek fonksiyonları ve KBY ile ilişkili genleri araştıran, popülasyona dayalı yapılan en büyük kohort çalışmalarından birisinde; UMOD geninin promoter bölgesinde yer alan rs12917707'nin minör T alelindeki polimorfizm, hem daha yüksek GFR değerleri ile hem de daha düşük kronik böbrek hastalığı riski ile ilişkili bulunmuştur (142). Tam tersine rs12917707 varyantının G aleli, 2 kat daha yüksek idrar üromodulin seviyesi, daha düşük GFR değeri ve yüksek kronik böbrek hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir (143)

İzlanda nüfusu ile yapılan çalışmada, UMOD rs4293393'deki majör T aleli, artmış serum kreatinin ile üre değerleri ve artmış kronik böbrek hastalığı riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki yaş ve komorbid hastalıkların sayısı arttıkça daha güçlü hale gelmektedir. Bu varyantın yaşa bağlı böbrek adaptasyonunu ve risk faktörlerine karşı hassasiyeti etkilediği düşünülmektedir (144).

133.413 kişinin verilerinin incelendiği en büyük nefroloji meta analizi, UMOD promotör varyantları ile GFR ve kronik böbrek hastalığı arasındaki güçlü ilişkiyi göstermiştir. GFR üzerindeki en büyük etki diyabetli bireylerde gözlemlenmiştir. GFR ve kronik böbrek hastalığı ile ilişkili 53 gen bölgesinin incelendiği bu çalışmayla, GFR ilişkili genetik varyantların sadece %3,22'si açıklanabilmiştir (145).

UMOD rs12917707 varyantı, Avrupalı sağlıklı bireylerle yapılan çalışmada kronik böbrek hastalığı ve SDBY ile ilişkilendirilmiştir.

4888 tip 2 diyabet hastasını içeren vaka kontrol çalışmasında, UMOD rs13333226'nın G alelinin diyabetik nefropati gelişme riskini azalttığı, aynı zamanda daha iyi böbrek fonksiyonu ve daha düşük sistolik kan basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (146).

UMOD rs4293393 varyantı hiperürisemi ve gut ile ilişkili bulunmuş olup, aynı çalışmada bu varyantın böbrek taşına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (144).

109 kronik böbrek hastalığı olan çocuğu ve onların ebeveynlerini inceleyen çalışmada, tübülointerstisyel nefriti olanlarda UMOD rs11864909'un C alelinin KBY için risk faktörü olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada bu alelin ebeveynlerden çocuklarına daha sık geçiş eğilimi gösterdiği gözlemlenmiştir

(147). UMOD rs11864909 varyantı ile GFR arasındaki ilişki ilk olarak 71.149 Doğu Asyalının genetik olarak tarama çalışmasında ortaya çıkarılmıştır (148).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tek merkezli olarak tasarlanan bu çalışma, Haziran 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Bilim Dalı bünyesinde yürütüldü.

Çalışmamız için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.07.2020 tarih ve 70904504/438 numaralı onayı alındı (Ek-1). 5538 proje numaralı çalışmamızın mali giderleri için ise Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi'nin desteği alındı.

3.1. Hasta Tanımı ve Sayısı

Çalışma Grubu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Çocuk Nefroloji Ünitesinde takip edilen, NS tanısı almış, en az bir yıl süre ile izlenmiş, 1-18 yaş aralığında 120 hasta gönüllülük esasına göre araştırmaya dahil edildi. Kriterlere uyan hastalar poliklinik başvuru sırasına göre seçildi.

Araştırmaya Alınma Kriterleri

1-18 yaş aralığında, yaş kriterini taşıyan en az 12 aydır takipli ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan kişiler araştırmaya alındı.

Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri

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

Kontrol Grubu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran, kendisinde ve ailesinde herhangi bir kronik hastalık, böbrek hastalığı, NS öyküsü olmayan, fizik muayene bulguları ve laboratuvar

incelemelerinde herhangi bir kronik inflamasyon bulgusu eşlik etmeyen, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 48 sağlıklı, gönüllü çocuk seçildi.

Araştırmanın yürütüldüğü Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'na poliklinik başvurusu esnasında hastaların demografik bilgileri, laboratuvar bulguları, hastalık süreci ile ilgili veriler daha önceden oluşturulan formlar kullanılarak toplandı (Ek-2). Laboratuvar sonuçları hastane kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı.

Birlikte Uygulanacak Diğer Tanı/Tedavi vb Yöntemler

Hastaların; ad, soyad, doğum tarihi, cinsiyet, yaş, ilk başvuru şikayeti ve klinik bulguları, doğum öyküsü, anne-baba akrabalığı, ailede NS veya başka bir böbrek hastalığı, diyabet, HT olup olmadığı, tanı tarihi, tanı yeri, tanı mevsimi, tanı yaşı, toplam izlem süresi, en son kontrole geldiği tarih, eşlik eden hastalık, son kontroldeki boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi değerleri (VKI), NS'un klinik tipi, yapıldı ise renal biyopsi ve genetik sonucu, aldığı tüm tedaviler, destek tedaviler, son kontrolde almakta olduğu tedaviler, oluşan komplikasyonlar, hastalığın uzun dönem sonuçları, başvuru anında ve son kontroldeki BUN, kreatinin, sistatin C, albumin, total kolesterol, trigliserid, tam idrar, idrar protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrar proteini, GFR değeri kaydedildi. GFR değerine göre KBY evrelemesi yapıldı.

Nefrotik sendrom; nefrotik düzeyde proteinüri (24 saatlik idrar protein/kreatinin oranının $\geq 40\text{mg/m}^2/\text{saat}$ olması ya da spot idrar protein/kreatinin $\geq 2\text{mg/dL}$ olması ya da idrar ölçüm çubuğu ile +3 proteinüri), hipoalbuminemi (serum albümin düzeyinin $2,5\text{gr/dl}$ 'nin altında olması), ödem ve hiperlipideminin (serum kolesterol düzeyinin 200mg/dl 'nin üzerinde olması) birlikte görülmesi olarak tanımlandı (1, 9).

Çalışmamızda, idrar toplayabilen hastalardan alınan 24 saatlik idrar örneklerinde protein atılımı, $4\text{mg/m}^2/\text{saat}$ 'in altında ise normal, $4-40\text{mg/m}^2/\text{saat}$ arası nefritik düzeyde, $40\text{mg/m}^2/\text{saat}$ 'in üzerinde ise nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edildi. 24 saatlik idrar toplayamayan, küçük hastalarda ise spot idrar protein/kreatinin oranı kullanıldı, $0,2\text{mg/mg}$ altında olan değerler normal, $0,2-$

2mg/mg arası değerler nefritik, 2mg/mg üstünde olan değerler nefrotik düzeyde proteinüri olarak kabul edildi.

Uygun koşullarda alınan idrar sedimentinin mikroskopta kırklık büyütme alanında incelenmesi sonucu, alanda 5'ten fazla eritrosit varlığı mikroskobik hematüri, gözle görülen renk değişikliğinin olması ise makroskobik hematüri olarak kabul edildi (21).

Hastaların yaşa ve cinsiyete göre boy, kilo ve vücut kitle indeksi persentilleri, Türk çocuklarının verileri referans alınarak hazırlanan persentil eğrilerine bakılarak hesaplandı. Boy persentillerine göre 95. persentil sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri hesaplanıp, üzerinde olan değerler HT olarak kabul edildi.

Çalışmamızdaki tüm hastaların GFR'leri Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı.

Schwartz formülü:

$$eGFR (ml/dk/1.73/m^2) = 0.413(K \text{ sabiti}) \times [\text{boy (cm)} / \text{Plazma Cr (mg/dl)}] \quad (84).$$

Hastalar GFR değerlerine göre KDİGO tarafından önerildiği şekilde evrelendirildi (85).

Çalışmamızda NS klinik tanımlamaları için IPNA kılavuzu kullanıldı (70). Hastalar klinik tiplerine göre dört gruba ayrıldı. 4 haftalık tam doz steroid tedavisine rağmen remisyona girmeyen hastalar steroid dirençli NS, steroid tedavisi ile tam remisyona (art arda 3 gün boyunca proteinüri olmaması) giren hastalar steroid duyarlı NS, steroid tedavisiyle tam remisyona giren fakat steroid tedavisi azaltılırken ya da steroid tedavisi kesildikten sonraki 14 gün içinde relaps olan hastalar steroid bağımlı NS, ilk yanıtta sonra 6 ay içinde iki veya üzerinde relaps ya da herhangi bir 12 ay içinde 4 veya daha fazla relaps olan hastalar ise sık relaps gösteren NS grubuna dahil edildi. Konjenital NS ve sekonder NS olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar uzun dönem sonuçlarına göre SDBY (grup 1), KBY (grup 2) ve diğer (grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Grup 1 diyalize giren ve nakil olan hastaları, grup 2 GFR'si 90'ın altında olan ya da GFR'si 90'ın üzerinde olup

proteinürisi olan hastaları, grup 3 ise GFR'si 90'ın üzerinde olan ve proteinürisi olmayan yani ilaçlı ya da ilaçsız remisyonda olan hastaları kapsıyordu.



Çalışmaya katılan hastalar, çalışma süresi boyunca bilgilendirildi. Hastaların tümüne ve ailelerine bilgilendirme ve gönüllü rıza formu okutularak imzaları alındı (Ek-3).

Hasta ve kontrol grubuna sadece rutin poliklinik muayenesi sırasında ve tetkik kapsamında müdahalede bulunulmuştur. Hastaya zarar verecek ya da hastalık seyrini kötüleştirecek herhangi bir işlem yapılmamıştır.

3.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

Hasta ve kontrol grubunun hedef gen bölgelerindeki DNA varyantlarının incelenmesi ve tanımlanması, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyeleri eşliğinde SBAUM altyapısı kullanılarak gerçekleştirildi.

Kan Örneği Alınması ve DNA Eldesi

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarından, rutin muayene sırasında 5 ml periferik venöz kan örneği etilendiamin tetra asetik asit (EDTA)'lı tüpe alındı. Alınan kan örnekleri çalışma yapılncaya kadar +4°C'de saklandı. Kan örneğinden silika kolon yöntemi ile genomik DNA eldesi yapıldı, DNA kalitesi ve miktarı spektrofotometrik yöntemlerle ölçüldü.

PCR ile Varyant Analizi

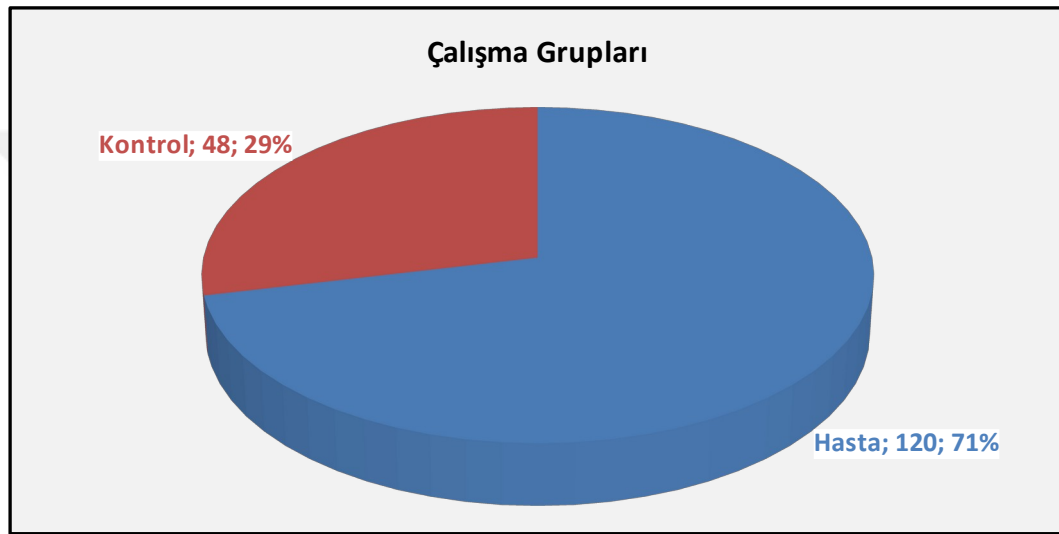
Hedef gen bölgeleri olarak UMOD NG_008151.1:g.1348C>A (rs12917707) ve UMOD NC_000016.10:g.20389517C>T (rs11864909) varyantları incelendi. Bu varyantların analizi allellere özgül floresan işaretli probların kullanıldığı kantitatif PCR ile amplifikasyon sonrasında yapılacak erime eğrisi (melting curve) yöntemi ile gerçekleştirildi. Kantitatif PCR işlemleri için SBAUM altyapısında mevcut cihazlar (LightCycler 2.0 Kantitatif PCR Cihazı) kullanıldı. UMOD rs12917707 aleli için CC wild tip, CA heterozigot tip, AA ise mutant olarak gruplandırılırken, UMOD rs11864909 aleli için CC wild tip, CT heterozigot tip ve TT mutant olarak gruplandırıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

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

4. BULGULAR

Çalışmamızda, Haziran 2020 - Haziran 2021 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Polikliniğine başvurmuş olan, NS tanılı 120 (%71) hasta ile kontrol grubunda yer alan herhangi bir kronik inflamasyon bulgusu ya da öyküsü, kronik hastalığı olmayan 48 (%29) sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 168 kişi değerlendirildi.



Şekil 4.1. Çalışma Grupları

4.1. Klinik ve Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların 93'ü (%55,4) erkek, 75'i (%44,6) kız idi. Hasta grubunda 73 (%60,8) erkek, 47 (%39,2) kız bulunurken, kontrol grubunda 20 (%41,7) erkek, 28 (%58,3) kız vardı. Hasta grubunda erkek cinsiyet oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,024$); fakat kontrol grubu sadece gen dağılımı açısından değerlendirildiği için bu fark önemli olarak kabul edilmedi. Tüm katılımcıların en küçüğünün yaşı 3,1 yıl iken, en büyüğünün yaşı 18 yıl olup, yaş ortalamaları $12,3 \pm 4,82$ yıl, yaş ortancaları 12,83 yıl olarak hesaplandı. Hasta grubunun ortanca yaş değeri 12,5(3,1-18) yıl, kontrol grubunun ortanca yaş değeri 14,2 (3,2-18) yıl olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,792$).

Tablo 4.1’de hastaların sosyodemografik özellikleri incelendi. Hasta grubunda yer alan 120 katılımcının boy uzunluk ortalamaları $144,33 \pm 22,60$ cm, boy persentil ortalamaları $34,80 \pm 29,61$ persentil, ağırlık ortalamaları $42,82 \pm 18,32$ kg, ağırlık persentilleri $43,17 \pm 34,22$ persentil, VKI ortalamaları $19,37 \pm 4,04$ kg/m², VKI persentil ortalamaları $50,48 \pm 34,88$ persentil olarak hesaplandı. 101 hasta (%84,2) miadında doğarken, 19 hasta (%15,8) prematür olarak doğmuştur. Ebeveynlerinde akraba evliliği olan 42 (%35) hasta bulunmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Değişken	n / Ort±sd	% / Ortanca (min-maks)
Boy (cm) (n:120)	144,33±22,60	149,5 (91-183)
Boy (persentil) (n:120)	34,80±29,61	30 (0,1-99)
Ağırlık (kg) (n:120)	42,82±18,32	40 (13-83)
Ağırlık (persentil) (n:120)	43,17±34,22	38,5 (0,1-99)
VKI (kg/m²) (n:120)	19,37±4,04	19 (11-32)
VKI (persentil) (n:120)	50,48±34,88	49,5 (0,1-99)
Doğum öyküsü (n:120)		
Prematür	19	15,8
Miad	101	84,2
Akraba evliliği (n:120)	42	35

Hastaların ilk başvuru bulguları incelendiğinde, bilgilerine ulaşılan 104 hastanın %86,7’sinde proteinüri mevcut iken, bunların %97,1’inin nefrotik düzeyde proteinüri olduğu görüldü. Verilerine ulaşılan 94 hasta arasından 45 (%47,9) hastada hematüri mevcuttu ve bunların tamamı mikroskopik düzeyde idi. Bilgilerine ulaşılabilen 112 hasta arasından %93,8’inde (n=105) ödem, 91 hastadan %85,7’sinde hiperlipidemi (n=78), 89 hastadan %21,3’ünde HT (n=19), 103 hastadan %6,8’inde (n=7) böbrek yetmezliği ilk başvuru bulgusu olarak görüldü. 1 (%1,2) hastada ise tromboz saptandı.

37 (%30,8) hastada eşlik eden hastalık saptandı. Astım, atriyal septal defekt, dilate kardiyomiyopati, epilepsi, hipotiroidi ve tip 1 diyabet eşlik eden hastalıklar içerisinde en sık görülenlerdi.

Hastaların ailelerinde görülen hastalıklara bakıldığında; anne, baba ya da kardeşinde NS olan 14 kişi (%11,7), kronik böbrek hastalığı olan 15 kişi (%12,5), diyabet olan 10 kişi (%8,3), HT olan 12 kişi (%10), diyaliz ihtiyacı olan 3 kişi (%2,5) tespit edildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Ailede (anne, baba, kardeş) görülen hastalıklar

Değişken (n:120)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Nefrotik sendrom	14	11,7
Kronik böbrek hastalığı	15	12,5
DM	10	8,3
HT	12	10,0
Diyaliz ihtiyacı	3	2,5

Tanı mevsimleri incelendiğinde en sık tanı konulan mevsim ilkbahar (%32,5) iken, bunu sırası ile yaz (%25), sonbahar (%23,3) ve kış (%19,2) mevsimleri takip etti. 79 hasta (%65,8) Antalya’da tanı alırken, 41 hasta (%34,2) diğer illerde tanı aldı. Hastaların çoğu, yani %61,7’si 6 yaş altında tanı almış olup, 6-12 yaş arasında tanı alanların oranı %30, 12 yaş ve üzeri tanı alanların oranı ise %8,3’tü. Hastaların tanı yaşı ortalaması $5,49 \pm 3,75$ yıl, kliniğimizdeki ortalama izlem süresi $6,91 \pm 4,58$ yıl olarak hesaplandı. Klinik tiplere bakıldığında, 61 (%50,8) hastanın steroid dirençli, 35 (%29,2) hastanın steroid duyarlı (tam remisyon gösteren), 16 (%13,3) hastanın steroid bağımlı ve 8 (%6,7) hastanın sık relaps gösteren grupta yer aldığı gözlemlendi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Tanı ile ilgili özellikler

Değişken (n:120)	n / Ort±sd	% / Ortanca (min-maks)
Tanı mevsimi		
İlkbahar	39	32,5
Yaz	30	25,0
Sonbahar	28	23,3
Kış	23	19,2
Tanı yeri		
Antalya	79	65,8
Diğer	41	34,2
Tanı yaşı (yıl)	5,49±3,75	4,29 (0,9-16,1)
Tanı yaş grupları		
<6 yıl	74	61,7
6-12 yıl	36	30,0
≥12 yıl	10	8,3
İzlem süresi (yıl)	6,91±4,58	6,1 (1-18,8)
Klinik tip (n:120)		
Steroid duyarlı (tam remisyon gösteren)	35	29,2
Steroid dirençli	61	50,8
Sık relaps gösteren	8	6,7
Steroid bağımlı	16	13,3

Hastaların sonuçlarına baktığımızda tam remisyon ve ilaçlı remisyon gösterenlerin oranı %35 (n=42), SDBY gelişenlerin oranı ise %30 (n=36) olarak saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların sonuçları

Klinik tip (n:120)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tam remisyon	42	35,0
İlaçlı remisyon	42	35,0
SDBY	36	30,0

Toplam 77 (%64,2) hastaya biyopsi yapıldı. Biyopsi yapılan hastaların histolojik tip dağılımları; %90,9 (n=70) FSGS, %2,6 (n=2) mezengial glomerülonefrit, %2,6 (n=2) normal, %1,3 (n=1) membranöz glomerülonefrit şeklindeydi. 2 hastanın (%2,6) raporuna ulaşılamadı. Biyopsi yeri çoğunlukla, %62,3 (n=48) oranında Antalya iken, %37,7 (n=29) oranında diğer illerdi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Biyopsi ile ilgili özellikler

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Biyopsi yapılanlar (n:120)	77	64,2
Biyopsi histopatolojik tip (n:77)		
FSGS	70	90,9
Diğer	7	9,1
Biyopsi yeri (n:77)		
Antalya	48	62,3
Diğer	29	37,7

Hastaların renal transplantasyon öncesi, NS sebebi ile aldıkları tedavileri incelediğimizde, tüm hastaların steroid tedavisi aldığı görüldü. %19,2'sinin mikofenolat mofetil (MMF), %21,7'sinin siklofosamid, %11,7'sinin rituksimab, %14,2'sinin pulse steroid, %52,5'inin siklosporin, %20,8'inin takrolimus, %4,2'sinin levamizol, %0,8'inin intravenöz immünglobülin (IVIG), %1,7'sinin

ise plazmaferez tedavisi aldığı tespit edildi. 116 (%96,7) hasta destek tedavisi aldı. Bunların arasından koenzim Q alanların oranı %21,7, ACE inhibitörü alanların oranı %50,8, D vitamini alanların oranı %80,8, diüretik alanların oranı %45,8, antikoagülan alanların oranı %9,2, KBY diyeti yapanların oranı %35, antihipertansif alanların oranı %35, statin ve omega 3 gibi diğer tedavileri alanların oranı ise %22,5 olarak saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tedavi ile ilgili özellikler

Değişken (n:120)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Steroid	120	100,0
MMF	23	19,2
Siklofosamid	26	21,7
Rituksimab	14	11,7
Steroid pulse	17	14,2
Siklosporin	63	52,5
Takrolimus	25	20,8
Levamisol	5	4,2
IVIG	1	0,8
Plazmaferez	2	1,7
Destek tedavi	116	96,7
Koenzim Q	26	21,7
ACEI	61	50,8
D vitamini	97	80,8
Diüretik	55	45,8
Antikoagülan	11	9,2
KBY Diyet	42	35,0
Antihipertansif	42	35,0
Diğer	27	22,5
Omega 3	1	
Statin	25	
Statin omega 3	1	

Nakil olan hastaların nakil sonrası aldıkları tedaviler de dahil edildiğinde, hastaların son tıbbi tedavilerinin; %46,7'sinin steroid, %27,5'inin MMF, %16,7'sinin siklosporin, %32,5'inin takrolimus, %58,3'ünün everolimus, leflunomid, KBY destek gibi diğer tedavi seçenekleri şeklinde olduğu görüldü. Siklofosfamid, rituksimab, pulse steroid son tıbbi tedavide yer almayan ilaçlardı. 42 (%35) hasta son kontrolde ilaç kullanmıyordu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Son tıbbi tedavi

Değişken (n:120)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Steroid	56	46,7
MMF	33	27,5
Siklofosfamid	0	0,0
Rituksimab	0	0,0
Steroid pulse	0	0,0
Siklosporin	20	16,7
Takrolimus	39	32,5
Diğer	70	58,3
Everolimus	1	
İlaçsız	42	
KBY Destek	25	
Leflunomid	1	
Levamisol	1	

Hastaların %57,5'inde (n=69) komplikasyon gelişti. Gelişen komplikasyonlar görülme sıklıklarına göre; kronik böbrek hasarı (%42,5), dislipidemi (%29,2), gelişim geriliği (%28,3), diyabet, katarakt, nötropeni, osteoporoz gibi diğer komplikasyonlar (%21,7), koenfeksiyon (%16,7), akut böbrek hasarı (%6,7), tromboz (%5), hipovolemi (%3,3) ve kırık (%0,8) şeklindeydi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Komplikasyonlar

Değişken (n:120)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Komplikasyon	69	57,5
Ko enfeksiyon	20	16,7
Kırık	1	0,8
Tromboz	6	5,0
Akut böbrek hasarı	8	6,7
Dislipidemi	35	29,2
Kronik böbrek hasarı	51	42,5
Hipovolemi	4	3,3
Gelişim geriliği	34	28,3
Diğer	26	21,7
DM	3	
Katarakt	1	
Nötropeni	1	
Osteopeni	10	
Osteopeni PRESS	4	
Osteoporoz	6	
Osteoporoz Katarakt	1	

Hastaların uzun dönem sonuçlarına baktığımızda, %57,5'sinin remisyonda olduğu, %28,3'üne böbrek nakli yapıldığı, %12,5'inde KBY geliştiği ve %1,7'sinin ise diyaliz ile takip edildiği görüldü (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastaların uzun dönem sonuçları

Uzun dönem sonuç (n:120)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Remisyonda	69	57,5
KBY	15	12,5
Diyaliz	2	1,7
Böbrek nakli	34	28,3

Hastaların %45,8'inde (n=55) tek gen mutasyonu saptandı. COQ6, NPHS1 ve NPHS2 en sık saptanan tek gen mutasyonları oldu. Genetik çalışma sonuçlarının dağılımı Tablo 4.10'da ayrıntılı bir şekilde gösterildi.

Tablo 4.10. Genetik çalışma sonuçları

Genetik çalışma sonuçları	Sayı (n)	Yüzde (%)
APOL 1 (n:2)	2	100,0
ADCK4 (n:2)	2	100,0
CD2AP (n:2)	2	100,0
PLCE1 (n:55)	4	7,3
PTPRO (n:4)	4	100,0
NPHS1 (n:55)	28	50,9
NPHS2 (n:55)	21	38,2
COQ2 (n:55)	6	10,9
COQ6 (n:55)	32	58,2
INF2 (n:3)	3	100,0
TRPC6 (n:55)	11	20,0
LAMB2 (n:2)	2	100,0
ACTN4 (n:1)	1	100,0
PAX2 (n:2)	2	100,0
CRB2 (n:2)	2	100,0
COL4A5 (n:2)	2	100,0
CFB (n:1)	1	100,0
CFH (n:1)	1	100,0
CFI (n:1)	1	100,0
MYO1E (n:2)	2	100,0
DGKE (n:2)	2	100,0

Hastaların başvuru anındaki ve son başvurusundaki laboratuvar değerleri tablo 4.11’de minimum, maksimum, ortalama değerleri ve standart sapma oranları ile detaylı bir şekilde gösterildi. Başvuru anındaki kreatinin, albümin ve tam idrar tetkikiindeki proteinüri değerleri, son başvurusundaki değerlere göre kıyaslanınca istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Hastaların başvuru anındaki total kolesterol, trigliserit değerleri, 24 saatlik idrardaki proteinüri miktarı, spot idrar protein/kreatinin oranı ve GFR değerleri ise son kontroldeki değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Başvuru anındaki ve son kontroldeki BUN ($p=0,071$), sistatin c ($p=0,690$) değerleri ile KBY evresi ($p=0,632$) istatistiksel olarak benzer saptandı.

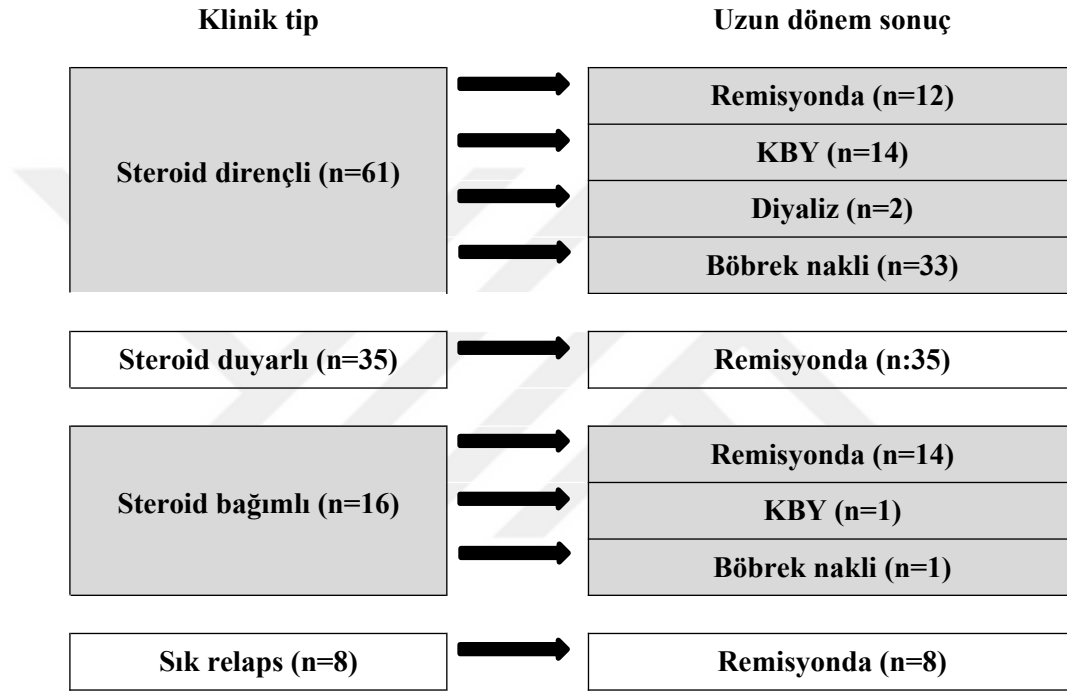
Tablo 4.11. Laboratuvar değerleri

Değişkenler		N	Ort	Sd	Ortanca	Min	Max	P
BUN (mg/dl)	<i>Başvuru</i>	89	16,75	12,22	12	5	88,7	0,071
	<i>Son</i>	119	18,73	16,17	13	5	111	
Kreatinin (mg/dl)	<i>Başvuru</i>	89	0,42	0,53	0,30	0,06	4,72	<0,001
	<i>Son</i>	120	1,01	1,60	0,58	0,12	12,07	
Sistatin C (mg/l)	<i>Başvuru</i>	46	1,10	0,95	0,85	0,44	6,94	0,690
	<i>Son</i>	90	1,38	1,24	0,97	0,55	8,03	
Albumin (gr/dl)	<i>Başvuru</i>	89	2,06	0,63	1,99	1,00	4,16	<0,001
	<i>Son</i>	120	4,35	0,66	4,50	1,62	5,40	
Total kolesterol (mg/dl)	<i>Başvuru</i>	85	363,21	141,17	348,00	136	781	<0,001
	<i>Son</i>	100	189,45	94,95	160,00	90	683	
Trigliserit (mg/dl)	<i>Başvuru</i>	85	268,89	197,64	222	64	1353	<0,001
	<i>Son</i>	99	130,79	71,29	119	32	401	
Tam idrar tahlilinde proteinuri	<i>Başvuru</i>	90	2,92	0,69	3,00	0	4	<0,001
	<i>Son</i>	89	2,96	0,62	3,00	2	4	
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	<i>Başvuru</i>	82	7,84	6,07	7,02	0,06	33,00	<0,001
	<i>Son</i>	109	0,83	2,24	0,09	0,01	12,26	
24 saatlik idrarda protein (mg/m²/sa)	<i>Başvuru</i>	55	137,65	154,84	103,00	8,80	1078,0	<0,001
	<i>Son</i>	93	18,30	49,20	2,40	0,39	320,0	
GFR (mg/dk/1,73m²)	<i>Başvuru</i>	90	181,46	121,38	154,5	11,00	653,0	<0,001
	<i>Son</i>	120	108,88	54,42	109,0	5,20	351,0	
KBY evresi	<i>Başvuru</i>	90	1,32	0,71	1,00	1	5	0,632
	<i>Son</i>	120	1,60	1,09	1,00	1	5	

Wilcoxon işaretli sıralar testi

4.2. Klinik Tiplerine Göre Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Hastaların klinik tipleri ve uzun dönem sonuçları Şekil 4.2 ile gösterildi. Steroid dirençli olan 61 hastanın 12'si remisyona girerken, 14'ünde KBY gelişti, 2'si diyalize, 33'ü ise böbrek nakline gitti. Steroid bağımlı olan 16 hastanın 14'ü remisyona girerken, 1'inde KBY gelişti, 1'i böbrek nakli oldu. Steroid duyarlı olan 35 hasta ile sık relaps olan 8 hastanın tamamı remisyona girdi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Klinik tipler ve uzun dönem sonuçlar

Klinik tip olarak hastalar SDBY (grup 1), KBY (grup 2) ve diğer (grup 3) olmak üzere üç gruba ayrıldı ve analiz edildi. Grup 1 diyalize giren ve nakil olan hastaları, grup 2 GFR'si 90'ın altında olan ya da GFR'si 90'ın üzerinde olup proteinürisi olan hastaları, grup 3 ise GFR'si 90'ın üzerinde olan ve proteinürisi olmayan yani ilaçlı ya da ilaçsız remisyonda olan hastaları kapsıyordu.

Bu üç gruba göre hastaların demografik özellikleri analiz edildiğinde; SDBY grubunda, yaş ortanca değeri 15,75 (7,41-18) yıl ile, izlem süresi ise 8,66 (2,33-18,83) yıl ile diğer iki gruba göre daha yüksekti ($p<0,001$). Ebeveynler arasındaki akraba evliliği sorgulandığında 1. ve 3. grup arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. SDBY grubundakilerin %61,1'inde, KBY grubundakilerin

%46,7'sinde, diğer gruptakilerin ise %18,8'inde akraba evliliği vardı (p<0,001). Cinsiyet, doğum öyküsü, tanı yaşı, tanı mevsimi ve eşlik eden astım bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Gruplara göre hastaların demografik özellikleri

Değişken	Grup 1 SDBY(n:36)	Grup 2 KBH (n:15)	Grup 3 Diğer (n:69)	P
Yaş (yıl)	15,75 (7,41-18,0) ^a	11,08 (3,66-18,75) ^b	10,75 (3,08-18,75) ^b	<0,001
Cinsiyet				
Erkek	19 (52,8)	9 (60,0)	45 (65,2)	0,463
Kız	17 (47,2)	6 (40,0)	24 (34,8)	
İzlem süresi (yıl)	8,66 (2,33-18,83) ^a	3,83 (1-14,66) ^b	4,16 (1-15,5) ^b	<0,001
Doğum öyküsü				
Prematür	8 (22,2)	1 (6,7)	10 (14,5)	0,343
Miad	28 (77,8)	14 (93,3)	59 (85,5)	
Akraba evliliği (n:120)				
Var	22 (61,1) ^a	7 (46,7) ^{a,b}	13 (18,8) ^b	<0,001
Tanı yaşı (yıl)	4,75 (0,91-15,75)	6,08 (1-16,16)	4 (1,16-16,16)	0,788
Tanı yaş grupları				
<6 yıl	22 (61,1)	7 (46,7)	45 (65,2)	0,088
6-12 yıl	9 (25,0)	5 (33,3)	22 (31,9)	
≥12 yıl	5 (13,9)	3 (20,0)	2 (2,9)	
Tanı mevsimi				
İlkbahar	12 (33,3)	3 (20,0)	24 (34,8)	0,217
Yaz	5 (13,9)	6 (40,0)	19 (27,5)	
Sonbahar	13 (36,1)	2 (13,3)	13 (18,8)	
Kış	6 (16,7)	4 (26,7)	13 (18,8)	
Eşlik eden astım				
Yok	18 (85,7)	4 (100,0)	8 (66,7)	0,380
Var	3 (14,3)	0 (0,0)	4 (33,3)	

Kategorik veriler için Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir. Sürekli veriler için Kruskal Wallis testi ve post hoc Bonferroni düzeltmeleri yapılmış, sonuçlar ortanca (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Aile görülen hastalıkları incelediğimiz zaman, gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi. Ailedeki bireylerde NS olma oranı, SDBY grubunda %30,6, KBY grubunda %13,3, diğer grupta ise %1,4 olarak saptandı ve bu oranlar istatistiksel açıdan farklı bulundu ($p<0,001$). Yapılan ileri analizler sonucunda farkın 1. ve 3. grup arasında olduğu görüldü, yani SDBY grubundaki hastaların ailelerinde NS görülme oranı, 3. gruptaki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ailede KBY görülme oranları ise SDBY grubunda %27,8, KBY grubunda %20,0, diğer grupta %2,9 idi. Bu oranlar da istatistiksel açıdan farklı olup ($p<0,001$), farkın 3. gruptan kaynaklandığı anlaşıldı. SDBY ve KBY olan hastaların ailelerinde KBY görülme oranları diğer gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Gruplara göre ailedeki hastalıklar

Değişken	Grup 1 SDBY (n:36)	Grup 2 KBH (n:15)	Grup 3 Diğer (n:69)	P
Nefrotik sendrom	11 (30,6) ^a	2 (13,3) ^{a,b}	1 (1,4) ^b	<0,001
KBY	10 (27,8) ^a	3 (20,0) ^a	2 (2,9) ^b	<0,001

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Hastalardaki bulgular analiz edildiğinde hiperlipidemi, tromboz ve hematüri açısından gruplar arasında farklılık gözlemlenmedi. HT'nun görülme oranı ise, SDBY grubunda 3. gruba kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,022$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Gruplara göre hastaların bulguları

Değişken	Grup 1 SDBY	Grup 2 KBH	Grup 3 Diğer	P
Hiperlipidemi (n:91)	19 (82,6)	11 (100,0)	48 (84,2)	0,495
Tromboz (n:85)	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,318
Hematüri (n:94)	9 (39,1)	8 (80,0)	28 (45,9)	0,085
Hipertansiyon (n:89)	8 (40,0) ^a	3 (33,3) ^{a,b}	8 (13,3) ^b	0,022

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Tablo 4.15'te gruplara göre hastaların başlangıç laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Kreatinin ve sistatin c değerlerinin SDBY grubunda 3. gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu; GFR'nin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). GFR'si 90 mg/dk/1,73m² ve üzerinde olanların oranı grup 3'te %88,1 iken, SDBY grubunda %52,6 idi ($p=0,002$). Diğer laboratuvar değerlerinin ise gruplar arasında farklılık göstermediği tespit edildi.

Tablo 4.15. Gruplara göre hastaların başlangıçtaki laboratuvar bulguları

Değişken	Grup 1 SDBY	Grup 2 KBH	Grup 3 Diğer	P
BUN (mg/dl)	12,5 (5-88,7)	12,5 (6,9-38)	12 (7-52)	0,871
Kreatinin (mg/dl)	0,44 (0,10-4,72) ^a	0,40 (0,10-1,05) ^{a,b}	0,26 (0,06-1,10) ^b	0,016
Sistatin C (mg/l)	0,96 (0,77-6,94) ^a	0,98 (0,60-1,40) ^{a,b}	0,78 (0,44-1,52) ^b	0,015
Albumin (gr/dl)	2,48 (1,10-3,46)	1,90 (1,40-3,42)	1,91 (1,00-4,16)	0,448
Trigliserit (mg/dl)	231,5 (79-1353)	217,5 (128-470)	222 (64-533)	0,467
Total kolesterol (mg/dl)	361,5 (136-781)	372,5 (302-722)	343 (142-668)	0,394
Tam idrar tahlilinde proteinüri				
+2	6 (31,6)	1 (9,1)	12 (20,3)	0,602
+3	10 (52,6)	9 (81,8)	36 (61,0)	
+4	3 (15,8)	1 (9,1)	11 (18,6)	
Spot idrar protein/ kreatinin (mg/mg)	9,15 (0,73-20,3)	5 (0,71-14,40)	7 (0,06-33)	0,576
24 saatlik idrarda protein (mg/m²/sa)	107 (22-281)	67,5 (28,4-1078)	103 (8,8-356)	0,779
GFR (mg/dk/1,73m²)	102 (11-462) ^a	103 (62,9-399) ^{a,b}	169 (45-653) ^b	0,009
≥90	10 (52,6) ^a	7 (63,6) ^{a,b}	52 (88,1) ^b	0,002
89-60	4 (21,1) ^{a,b}	4 (36,4) ^b	4(6,8) ^a	
59-31	4 (21,1) ^a	0 (0,0) ^a	3(5,1) ^a	
<30	1 (5,3) ^a	0 (0,0) ^a	0(0,0) ^a	

Kategorik veriler için Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir. Sürekli veriler için Kruskal Wallis testi ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmış, sonuçlar ortanca (min-maks) değerleri ile sunulmuştur.

Tablo 4.16’da gruplara göre hastaların aldıkları tıbbi tedaviler karşılaştırıldı. Her üç grubun tamamının steroid tedavisi aldığı görüldü. Siklosporin, pulse steroid ve takrolimus alma oranları 3. grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). MMF ve rituksimab alma oranları ise 3. grupta, SDBY grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Levamizol, siklofosfamid, IVIG ve plazmaferez kullanımı ise tüm gruplarda benzer bulundu ($p>0,05$).

Tablo 4.16. Gruplara göre tıbbi tedavi

Değişken	Grup 1 SDBY(n:36)	Grup 2 KBH (n:15)	Grup 3 Diğer (n:69)	P
Steroid	36 (100,0)	15 (100,0)	69 (100,0)	-
Steroid pulse	8 (22,2) ^a	4 (26,7) ^a	5 (7,2) ^b	0,038
Siklosporin	28 (77,8) ^a	14 (93,3) ^a	21 (30,4) ^b	<0,001
Takrolimus	13 (36,1) ^a	7 (46,7) ^a	5 (7,2) ^b	<0,001
MMF	12 (33,3) ^a	2 (13,3) ^{a,b}	9 (13,0) ^b	0,036
Rituksimab	9 (25,0) ^a	1 (6,7) ^{a,b}	4 (5,8) ^a	0,018
Levamizol	36 (100,0)	15 (100,0)	64 (92,8)	0,243
Siklofosfamid	11 (30,6)	1 (6,7)	14 (20,3)	0,154
IVIG	36 (100,0)	15 (100,0)	68 (98,6)	0,999
Plazmaferez	36 (100,0)	14 (93,3)	68 (98,6)	0,324

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Hastaların aldıkları destek tedaviler incelendiğinde, koenzim q kullanımı 3. grupta KBY grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,041$). ACE inhibitörü kullanımı, 3. grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Antikoagülan kullanımı, 3. grupta SDBY grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Antihipertansif kullanımı SDBY grubunda %86,1, KBY grubunda %40, 3. grupta %7,2 idi ve tüm gruplar birbirinden farklıydı ($p<0,001$). 3. grupta diğer iki gruptan farklı olarak KBY diyeti uygulayan yoktu ($p<0,001$). Omega 3, statin gibi diğer tedavileri, SDBY ve KBY grubundaki hastaların 3. gruptaki hastalara göre daha yüksek oranda kullandıkları tespit edildi ($p<0,001$). D vitamini ve diüretik kullanımı ise tüm gruplarda benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Gruplara göre destek tedavisi

Değişken	Grup 1 SDBY(n:36)	Grup 2 KBH (n:15)	Grup 3 Diğer (n:69)	P
Koenzim q	7 (19,4) ^{a,b}	7 (46,7) ^b	12 (17,4) ^a	0,041
ACE inhibitör	32 (88,9) ^a	13 (86,7) ^a	16 (23,2) ^b	<0,001
D vitamini	32 (88,9)	12 (80,0)	53 (76,8)	0,327
Diüretik	18 (50,0)	10 (66,7)	27 (39,1)	0,127
Antikoagülan	9 (25,0) ^a	1 (6,7) ^{a,b}	1 (1,4) ^b	<0,001
KBY diyeti	30 (83,3) ^a	12 (80,0) ^a	0 (0,0) ^b	<0,001
Antihipertansif	31 (86,1) ^a	6 (40,0) ^b	5 (7,2) ^c	<0,001
Diğer	20 (55,6) ^a	5 (33,3) ^a	2 (2,9) ^b	<0,001
Omega 3	0	1	0	
Statin	19	4	2	
Statin omega 3	1	0	0	

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Komplikasyonları değerlendirdiğimizde; koenfeksiyon, tromboz, osteopeni+osteoporoz 3. grupta SDBY grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Akut böbrek hasarı, dislipidemi ve gelişim geriliği ise, SDBY ve KBY olan hastalarda 3. gruptaki hastalara göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,05$). SDBY ve KBY hastalarının tamamında kronik böbrek hasarı saptandı. Hipovolemi görülen 4 kişi SDBY grubunda, kırık görülen 1 kişi ise 3. grupta idi (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Gruplara göre gelişen komplikasyonlar

Değişken	Grup 1 SDBY (n:36)	Grup 2 KBH (n:15)	Grup 3 Diğer (n:69)	P
Ko enfeksiyon	11 (30,6) ^a	4 (26,7) ^{a,b}	5 (7,2) ^b	0,005
Kırık	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,4)	0,999
Tromboz	5 (13,9) ^a	0 (0,0) ^{a,b}	1 (1,4) ^b	0,026
Akut böbrek hasarı	5 (13,9) ^a	3 (20,0) ^a	0 (0,0) ^b	0,001
Dislipidemi	22 (61,1) ^a	8 (53,3) ^a	5 (7,2) ^b	<0,001
Kronik böbrek hasarı	36 (100,0) ^a	15 (100,0) ^a	0 (0,0) ^b	<0,001
Hipovolemi	4 (11,1) ^a	0 (0,0) ^{a,b}	0 (0,0) ^b	0,013
Gelişim geriliği	25 (69,4) ^a	7 (46,7) ^a	2 (2,9) ^b	<0,001
Osteopeni+osteoporoz	11 (30,6) ^a	2 (13,3) ^{a,b}	8 (11,6) ^b	0,047

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Tablo 4.19 gruplara göre son kontrolde kullanılan ilaçların dağılımını göstermektedir. Steroid kullanımı SDBY grubunda 3. gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). SDBY grubunda hiç siklosporin kullanımı yokken, KBY grubunda %33,3, 3. grupta ise %21,7 oranında kullanıldığı tespit edildi ($p=0,003$). Takrolimus kullanımı en çok SDBY grubunda, en az 3. grupta olmak üzere tüm gruplarda farklı bulundu ($p<0,001$). MMF kullanımı, SDBY grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Son kontrolde pulse steroid, rituksimab ve siklofosfamid kullanımı yoktu (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Gruplara göre son kontroldeki ilaçlar

Değişken	Grup 1 SDBY(n:36)	Grup 2 KBH (n:15)	Grup 3 Diğer (n:69)	P
Steroid	27 (75,0) ^a	6 (40,0) ^{a,b}	23 (33,3) ^b	<0,001
Steroid pulse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Siklosporin	0 (0,0) ^a	5 (33,3) ^b	15 (21,7) ^b	0,003
Takrolimus	31 (86,1) ^a	5 (33,3) ^b	3 (4,3) ^c	<0,001
MMF	28 (77,8) ^a	1 (6,7) ^b	5 (7,2) ^b	<0,001
Rituksimab	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Diğer	19 (52,8)	13 (86,7)	44 (63,8)	0,072
Siklofosfamid	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Gruplara göre hastaların son kontroldeki laboratuvar bulgularını incelediğimizde; kreatinin SDBY grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Sistatin c ve trigliserit, 3. Grupta daha düşüktü ($p<0,001$). KBY grubunda albümin anlamlı olarak daha düşük, total kolesterol ise anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Spot idrar protein/kreatinin oranı en yüksek KBY grubunda, en düşük 3. grupta olup, tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). 24 saatlik idrarda protein KBY grubunda anlamlı olarak çok daha yüksekti ($p<0,001$). 3. gruptaki hastaların tamamının GFR'si 90 mg/dk/1,73m² ve üzerindeydi. En yüksek değer 3. grupta, en düşük değer SDBY grubunda olmak üzere GFR tüm gruplarda birbirinden farklıydı ($p<0,001$). Tam idrar tahlilinde proteinüri ve KBY evresi gruplar arasında farklı bulunmadı (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Gruplara göre son kontroldeki laboratuvar bulguları

Değişken	Grup 1 SDBY	Grup 2 KBH	Grup 3 Diğer	P
BUN (mg/dl)	21 (9-111) ^a	23 (9-79) ^a	11 (5-24) ^b	
Kreatinin (mg/dl)	1,03 (040-12,07) ^a	0,8 (0,19-6,36) ^b	0,48 (0,12-0,90) ^b	<0,001
Sistatin C (mg/l)	1,32 (0,67-8,03) ^a	1,8 (0,66-3,5) ^a	0,84 (0,55-1,37) ^b	<0,001
Albumin (gr/dl)	4,64 (1,94-5) ^a	2,92 (1,62-4,89) ^b	4,5 (3,6-5,4) ^a	<0,001
Trigliserit (mg/dl)	147,5 (37-323) ^a	170 (73-401) ^a	98 (32-238) ^b	<0,001
Total kolesterol (mg/dl)	150 (90-290) ^a	257,5 (115-531) ^b	156 (103-683) ^a	0,001
Tam idrar tahlilinde proteinuri				
+2	2 (40,0)	4 (40,0)	1 (50,0)	0,938
+3	1 (20,0)	2 (20,0)	1 (50,0)	
+4	2 (40,0)	4 (40,0)	0 (0,0)	
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg)	0,14 (0,05-12,1) ^a	2,8 (0,07-12,26) ^b	0,08 (0,01-2,24) ^c	<0,001
24 saatlik idrarda protein (mg/m ² /sa)	2,8 (0,66-320) ^a	37,85 (1-229) ^b	1,89 (0,39-39,5) ^a	<0,001
GFR (mg/dk/1,73m ²)	71,75 (5,2-143) ^a	83,5 (9,28-297) ^b	123 (91-351) ^c	<0,001
≥90	8 (22,2) ^a	6 (40,0) ^a	69 (100,0) ^b	<0,001
89-60	14 (38,9)	3 (20,0)	0 (0,0)	
59-31	8 (22,2)	4 (26,7)	0 (00)	
<30	6 (16,7)	2 (133)	0 (0,0)	
KBH Evresi				
Evre 2	14 (50,0)	3 (33,3)	0 (0,0)	0,284
Evre 3	8 (28,6)	4 (44,4)	0 (0,0)	
Evre 4	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	
Evre 5	6 (21,4)	1(11,1)	0 (0,0)	

Kategorik veriler için Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir. Sürekli veriler için Kruskal Wallis testi ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmış, sonuçlar ortanca (min-maks) değerleri ile sunulmuştur. Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

4.3. UMOD Gen Varyantlarının Değerlendirilmesi

UMOD rs12917707 tek nükleotid polimorfizmleri analiz edildiğinde toplamda 107 kişide (%63,7) CC wild tip, 55 kişide (%32,7) CA heterozigot tip, 6 kişide (%3,6) AA mutant tip gözlemlendi. Hasta grubunda bu yüzdeler wild tip için %65, heterozigot tip için %30,8, mutant tip için %4,2 iken; kontrol grubunda sırasıyla %60,4, %37,5 ve %2,1 idi. Kontrol ve hasta grubunda UMOD rs12917707 polimorfizm dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi ($p=0,655$).

UMOD rs11864909 polimorfizmi analiz edildiğinde ise toplamda 84 kişide (%50) CC wild tip, 70 kişide (%41,7) CT heterozigot tip, 14 kişide (%8,3) TT mutant tip gözlemlenirken; sırasıyla hasta grubunda bu oranlar %49,2, %42,5, %8,3; kontrol grubunda ise %52,1, %39,6 ve %8,3 idi. UMOD rs11864909 polimorfizmi için de hasta ve kontrol grubu arasındaki oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,938$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Hasta ve kontrol gruplarında UMOD geni varyant dağılımları

Değişken	Vaka (n:120)		Kontrol (n:48)		Toplam (n:168)		P
RS12917707							
CC_WILD	78	65,0	29	60,4	107	63,7	0,655
CA_HET	37	30,8	18	37,5	55	32,7	-
AA_MUT	5	4,2	1	2,1	6	3,6	-
RS11864909							
CC_WILD	59	49,2	25	52,1	84	50,0	0,938
CT_HET	51	42,5	19	39,6	70	41,7	-
TT_MUT	10	8,3	4	8,3	14	8,3	-

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir.

UMOD rs12917707 için C ve A, rs11864909 için C ve T alel dağılımlarına bakıldığında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Hasta ve kontrol gruplarında UMOD geni patolojik alel dağılımları

	Hasta (n=240)	Kontrol (n=96)	Toplam (n=336)	P değeri	OR	95%[CI]
RS12917707						
C	193	76	269	0.791	1.0806	0.900-1.145
A	47	20	67	0.791	0.9254	0.589- 1.499
RS11864909						
C	169	69	238	0.791	0.9314	0.843-1.137
T	71	27	98	0.791	1.0736	0.723-1.529

Tablo 4.23'te NS'un klinik alt tiplerine göre, UMOD geni rs12917707 ve rs11864909 varyantlarının dağılımı ayrıntılı olarak gösterildi. Her iki varyant için, klinik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.23. NS klinik alt tiplerine göre varyant dağılımları

Değişken	Steroid duyarlı (n:35)		Steroid dirençli (n:61)		Sık relaps (n:8)		Steroid bağımlı (n:16)		P
RS12917707									
CC_WILD	22	62,9	40	65,6	3	37,5	13	81,2	0,202
CA_HET	10	28,6	20	32,8	4	50,0	3	18,8	-
AA_MUT	3	8,6	1	1,6	1	12,5	0	0,0	-
RS11864909									
CC_WILD	17	48,6	30	49,2	2	25,0	10	62,5	0,422
CT_HET	13	37,1	27	44,3	5	62,5	6	37,5	-
TT_MUT	5	14,3	4	6,6	1	12,5	0	0,0	

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir.

Gruplara göre gen analizi yapıldığında UMOD geni rs12917707 varyantı için, SDBY, KBY ve 3. grup arasında varyant dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,554$) (Tablo 4.24).

UMOD geni rs11864909 varyantının dağılımı analiz edildiğinde, CC wild tip oranı SDBY grubunda %38,9, KBY grubunda %73,3, diğer grupta %49,3 olarak bulundu. CT heterozigot tip oranı SDBY grubunda %58,3, KBY grubunda %13,3, diğer grupta %40,6 idi. TT mutant tip oranı ise SDBY grubunda %2,8, KBY grubunda %13,3, diğer grupta %10,1'di. Bu farklar istatistiksel açıdan farklı bulundu ve ileri analiz yapıldı. Sonuç olarak, rs11864909 varyantı CT heterozigot tip oranının SDBY grubunda KBY grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu anlaşıldı. rs11864909 varyantının patolojik T aleli SDBY grubunda %32, KBY grubunda %20, 3. grupta ise %30 oranında tespit edilmiş olup, gruplar arası dağılımı benzer bulundu (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Gruplara göre varyant dağılımları

Değişken	Grup 1 SDBY(n:36)	Grup 2 KBH (n:15)	Grup 3 Diğer (n:69)	P
RS12917707				
CC_WILD	24 (66,7)	11 (73,3)	43 (62,3)	0,554
CA_HET	12 (33,3)	4 (26,7)	21 (30,4)	
AA_MUT	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (7,2)	
RS11864909				
CC_WILD	14 (38,9) ^a	11 (73,3) ^a	34 (49,3) ^a	0,029
CT_HET	21 (58,3) ^a	2 (13,3) ^b	28 (40,6) ^{a,b}	
TT_MUT	1 (2,8) ^a	2 (13,3) ^a	7 (10,1) ^a	
T	23/72 (32)	6/30 (20)	42/138 (30)	0,457

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir.

Steroid direnci varlığı ile UMOD rs12917707 ve rs11864909 varyant dağılımları analiz edildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Steroid direnci varlığına göre varyant dağılımları

Değişken	Steroid dirençli (n:61)		Diğer (n:59)		P
RS12917707					
CC_WILD	40	65,6	38	64,4	0,417
CA_HET	20	32,8	17	28,8	
AA_MUT	1	1,6	4	6,8	
RS11864909					
CC_WILD	30	49,2	29	49,2	0,756
CT_HET	27	44,3	24	40,7	
TT_MUT	4	6,6	6	10,2	

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir.

Steroid dirençli olan 61 hastanın gruplara ayrılarak gen analizi yapıldığında, UMOD rs12917707 varyantının dağılımı SDBY, KBY ve 3. grupta benzer bulundu ($p=0,555$) (Tablo 4.26).

UMOD rs11864909 varyantı sonuçları analiz edildiğinde, CC wild tip oranı SDBY grubunda %40, KBY grubunda %71,4, diğer grupta %50 oranında bulunurken; CT heterozigot tip oranı SDBY grubunda %57,1, KBY grubunda %14,3, diğer grupta %41,7 bulundu. TT mutant tip oranı SDBY grubunda %2,9, KBY grubunda %14,3, diğer grupta %8,3'tü. Bu farklar istatistiksel açıdan farklı bulundu ve ileri analiz yapıldı. Sonuç olarak CT heterozigot tip oranının SDBY grubunda KBY grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu anlaşıldı ($p=0,041$). UMOD rs11864909 varyantının patolojik T aleli SDBY grubunda %31,4, KBY grubunda %21,4, 3. grupta ise %29,2 oranında tespit edilmiş olup, gruplar arası dağılımı benzer bulundu (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Steroid dirençli olan hastalarda gruplara göre varyant dağılımları

Değişken	Grup 1 SDBY (n:35)	Grup 2 KBH (n:14)	Grup 3 Diğer (n:12)	P
RS12917707				
CC_WILD	23 (65,7)	10 (71,4)	7 (58,3)	0,555
CA_HET	12 (34,3)	4 (28,6)	4 (33,3)	
AA_MUT	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	
RS11864909				
CC_WILD	14 (40,0) ^a	10 (71,4) ^a	6 (50,0) ^a	0,041
CT_HET	20 (57,1) ^a	2 (14,3) ^b	5 (41,7) ^{a,b}	
TT_MUT	1 (2,9) ^a	2 (14,3) ^a	1 (8,3) ^a	
T	22 (31,4)	6 (21,4)	7 (29,2)	0,612

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir.
Gruplar arası farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Son poliklinik kontrolünde ilaç kullanmayan ve remisyonunda olan hastalar tam remisyon grubuna, kalan hastalar ise diğer grubuna dahil edilerek analiz edildiğinde, UMOD rs12917707 ve rs11864909 varyant dağılımlarının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığı görüldü (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Tam remisyon varlığına göre varyant dağılımları

Değişken	Tam remisyon (n:42)		Diğer (n:78)		P
RS12917707					
CC_WILD	25	59,5	53	67,9	0,399
CA_HET	14	33,3	23	29,5	
AA_MUT	3	7,1	2	2,6	
RS11864909					
CC_WILD	19	45,2	40	51,3	0,222
CT_HET	17	40,5	34	43,6	
TT_MUT	6	14,3	4	5,1	

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir.

Hastalar SDBY ve diğerleri olarak gruplandırıldığında, UMOD rs12917707 varyant dağılımı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadı ($p=0,478$). UMOD rs11864909 varyantı CC wild tip oranı SDBY olan grupta %38,9, diğer grupta %53,6 iken, CT heterozigot tip oranı SDBY olan grupta %58,3, diğer grupta %35,7 idi. TT mutant tip oranı SDBY olan grupta %2,8, diğer grupta %10,7 idi. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,049$). Farkı yaratan gen CT heterozigot olup, SDBY grubunda diğer gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptandı. UMOD rs11864909 varyantı patolojik T aleli, SDBY grubunun %32'sinde, diğer grubun ise %28,5'inde tespit edildi, gruplar arası dağılım oranı benzerdi ($p=0,596$) (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. SDBY varlığına göre varyant dağılımları

Değişken	SDBY (n:36)		Diğer (n:84)		P
RS12917707					
CC_WILD	24	66,6	54	64,3	0,478
CA_HET	12	33,3	25	29,8	
AA_MUT	0	0,0	5	6,0	
RS11864909					
CC_WILD	14 ^a	38,9	45 ^a	53,6	0,049
CT_HET	21 ^a	58,3	30 ^b	35,7	
TT_MUT	1 ^a	2,8	9 ^a	10,7	
T	23/72	32	48/168	28,5	0,596

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir.

Steroid dirençli olan hastalar kendi içerisinde SDBY olanlar ve diğerleri şeklinde gruplandırılarak gen analizi yapıldığında, UMOD rs12917707 varyantının dağılımı gruplar arasında benzer bulundu ($p=0,665$).

UMOD rs11864909 varyantının dağılımı analiz edildiğinde, CC wild tipi oranı SDBY olan grupta %40, diğer grupta %61,5 bulundu. CT heterozigot tip oranı SDBY olan grupta %57,1, diğer grupta %26,9 olarak saptandı. TT mutant tip oranı SDBY olan grupta %2,9, diğer grupta %11,5'ti. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,036$). Farkı yaratan grubun CT heterozigot tip olduğu

anlaşıldı. CT heterozigot tip oranı SDBY olan grupta diğer gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. UMOD rs11864909 varyantının patolojik T alelinin dağılımı, SDBY olan grupta %31,4, diğer grupta %25 olarak saptandı. Patolojik T alelinin gruplar arası dağılım oranı benzerdi (p=0,438) (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Steroid dirençli hastalarda SDBY varlığına göre varyant dağılımları

Değişken	SDBY (n:35)		Diğer (n:26)		P
RS12917707					
CC_WILD	23	65,7	17	65,4	0,665
CA_HET	12	34,3	8	3,8	
AA_MUT	0	0,0	1	3,8	
RS11864909					
CC_WILD	14	40,0 ^a	16	61,5 ^a	0,036
CT_HET	20	57,1 ^a	7	26,9 ^b	
TT_MUT	1	2,9 ^a	3	11,5 ^a	
T	22	31,4	13	25	0,438

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Hematüri varlığı ile UMOD rs12917707 varyant dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,278). UMOD rs11864909 varyantı gen analiz sonuçlarına göre CC wild tip oranı, hematüri olan grupta %31,1, olmayan grupta %65,3 iken, CT heterozigot tip oranı hematüri olan grupta %60, olmayan grupta %30,6 bulundu ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,003). Yapılan ileri analiz sonuçlarına göre CC wild tip oranının hematüri olmayan grupta olan gruba göre, CT heterozigot tip oranının ise hematüri olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. UMOD rs11864909 varyantı patolojik T aleli, hematürisi olanların %38,8’inde, hematürisi olmayanların ise %19,3’ünde tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,003) (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Hematüri varlığına göre varyant dağılımları

Hematüri					
Değişken	Var (n:45)		Yok (n:49)		P
RS12917707					
CC_WILD	25	55,6	34	69,4	0,278
CA_HET	17	37,8	14	28,6	
AA_MUT	3	6,7	1	2,0	
RS11864909					
CC_WILD	14	31,1 ^a	32	65,3 ^b	0,003
CT_HET	27	60,0 ^a	15	30,6 ^b	
TT_MUT	4	8,9 ^a	2	4,1 ^a	
T	35	38,8	19	19,3	0,003

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Hematürisi olan 45 hastanın gen dağılımları gruplara ayrılarak analiz edildiğinde, UMOD rs12917707 varyantının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığı görüldü. UMOD rs11864909 varyantı CC wild tip oranı SDBY grubunda %11,1, KBY grubunda %75, diğer grupta %25 olarak saptandı. CT heterozigot tip oranı SDBY grubunda %88,9, KBY grubunda %25, diğer grupta %60,7 idi. TT mutant tip 4 hastada tespit edildi ve bu 4 hastanın hepsi 3. gruptaydı. Bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunup, ileri analiz yapıldı. Sonuç olarak CC wild tip oranının KBY grubunda diğer gruplara göre daha fazla, CT heterozigot tip oranının ise SDBY grubunda KBY grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu anlaşıldı (p=0,033). UMOD rs11864909 varyantı patolojik T alelinin dağılımı, SDBY olan grupta %44,4, KBY grubunda %12,5, 3. grupta ise %44,6 olarak saptandı. Patolojik T alelinin gruplar arasındaki dağılım oranlarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığı görüldü (p=0,057) (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Hematürisi olan hastalarda gruplara göre varyant dağılımları

Değişken	Grup 1 SDBY (n:9)	Grup 2 KBH (n:8)	Grup 3 Diğer (n:28)	P
RS12917707				
CC_WILD	5 (55,6)	7 (87,5)	13 (46,4)	0,337
CA_HET	4 (44,4)	1 (12,5)	12 (42,9)	
AA_MUT	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (10,7)	
RS11864909				
CC_WILD	1 (11,1) ^a	6 (75,0) ^b	7 (25,0) ^a	0,033
CT_HET	8 (88,9) ^a	2 (25,0) ^b	17 (60,7) ^{a,b}	
TT_MUT	0 (0,0) ^a	0 (0,0) ^a	4 (14,3) ^a	
T	8 (44,4)	2 (12,5)	25 (44,6)	0,057

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir.
Gruplar arası farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

UMOD rs12917707 ve rs11864909 varyantlarının hastalarda HT olup olmamasına göre dağılımları incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. HT varlığına göre varyant dağılımları

HT					
Değişken	Var (n:19)		Yok (n:70)		P
RS12917707					
CC_WILD	11	57,9	45	64,3	0,528
CA_HET	8	42,1	21	30,0	
AA_MUT	0	0,0	4	5,7	
RS11864909					
CC_WILD	7	36,8	36	51,4	0,473
CT_HET	11	57,9	29	41,4	
TT_MUT	1	5,3	5	7,1	

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir.

HT’u olan 19 hastanın gen dağılımları gruplara ayrılarak analiz edildiğinde, UMOD rs12917707 ve rs11864909 varyant dağılımlarının gruplar arasında benzer olduğu görüldü (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Hipertansiyonu olan hastalarda gruplara göre varyant dağılımları

Değişken	Grup 1 SDBY(n:8)	Grup 2 KBH (n:3)	Grup 3 Diğer (n:8)	P
RS12917707				
CC_WILD	5 (62,5)	3 (100,0)	3 (37,5)	0,219
CA_HET	3 (37,5)	0 (0,0)	5 (62,5)	
RS11864909				
CC_WILD	2 (25,0)	2 (66,7)	3 (37,5)	0,634
CT_HET	6 (75,0)	1 (33,3)	4 (50,0)	
TT_MUT	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)	

Ki-kare testi yapılmış, sonuçlar frekans (n) ve % (sütun) değerleri ile gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Nefrotik sendrom (NS), glomerüllerin hasarlanması ile glomerüler filtrasyon bariyer geçirgenliğinin artması sonucu ortaya çıkan nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir böbrek hastalığıdır (1). NS tanılı hastaların yaklaşık %10-35'inde kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişmekte olup, hastalığın geç başlangıç yaşı, steroid ve immünsüpresif ajanlara direnç, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), altta yatan genetik podositopatiler hastalık kötü prognozu ve KBY ile ilişkilendirilmiştir. KBY etiolojisinde de yaklaşık %30 oranında genetik faktörler yer almaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda yaklaşık olarak 450 tek gen bozukluğunun KBY'ye sebep olduğu, 264 gen bölgesinin ise böbrek fonksiyonları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (5) - (8). Üromodulin adı verilen, idrarda en çok bulunan ve idrar yolu enfeksiyonları ile böbrek taşlarına karşı koruyucu, immünmodülatör fonksiyonları olan, su ve elektrolit homeostazında rol oynayan proteini kodlayan UMOD geni de KBY ile ilişkilendirilmiş genlerden biridir.

NS ve KBY'nin genetik etiyojisi aydınlatılmaya başlanmış olmasına rağmen, NS ve KBY ilişkisinde rol oynayan genetik risk faktörleri ile ilgili az sayıda veri mevcuttur. Literatürde NS'lu çocuklarda UMOD geni varyasyonlarını inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda NS tanılı çocuklarda klinik bulgular ve böbrek fonksiyonlarını etkilediği düşünülen UMOD geni rs12917707 (NG_008151.1:g.1348C>A) ve rs11864909 (NC_000016.10:g.20389517C>T) varyantları incelendi. Kliniğimizde NS tanısı ile takipli 120 hasta ve 48 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, klinik alt tip dağılımları, uzun dönem sonuçları, hasta ve sağlıklı grupta varyant dağılım oranları, SDBY ve KBY gelişen grupla diğer NS tanılı grup arasındaki klinik farklılıklar, gen varyant dağılım oranlarındaki farklılıklar değerlendirildi.

Çalışmamızda, dünyada ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde, NS erkeklerde daha sık gözlemlendi, erkek/kız oranı 1,55 (73/47) olarak bulundu. Tayvan'da 4083 NS tanılı çocukla yapılan çalışmada erkek/kız oranı 1,91 (102), Carter ve arkadaşlarının 631 çocukla yaptıkları çalışmada 1,6 (109),

ülkemizde 392 NS'lu çocukla yapılan çalışmada ise erkek/kız oranı 1,51 olarak bulunmuştur (101). Orantıdaki rakamsal farklılıklar hasta sayılarındaki farklılıktan kaynaklanabilir.

İdiyopatik NS'un başlangıç yaşı vakaların yaklaşık %90'ında 1-10 yaş arasındadır (16). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı $5,49 \pm 3,75$ yıl bulundu. İdris ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ortalama tanı yaşını $5,0 \pm 3,0$ yıl bulurken (110), Hussain ve arkadaşları $5,28 \pm 3,89$ yıl bulmuşlardır (149). Çalışmamızın verileri literatür ile uyumludur. Hastalığın geç başlangıç yaşı çoğu çalışmada kötü prognoz, KBY ve SDBY için risk faktörü olarak gösterilmiştir (94) - (102) - (107) - (114). Çalışmamızda KBY, SDBY gelişen grup ile remisyonda olan grubun tanı yaşları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, tanı yaşı ≥ 12 yıl olanların yüzdesinin KBY ve SDBY grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Abrantes ve arkadaşlarının 110 FSGS tanılı çocukla yaptıkları çalışmada hastaların %21,8'inde KBY gelişmiş ve risk faktörü olarak semptomların başlangıç yaşının $>6,5$ yıl olması bulunmuştur (94). Chang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, yaşı 8 ve üzerinde olanlardan oluşan grupta daha yüksek oranda steroid direnci ve SDBY'ne ilerleme oranı saptanmıştır (100). Mekahli ve arkadaşları, SDBY açısından tek risk faktörünü hastalık başlangıç yaşının >10 olması olarak tespit etmişlerdir (104). 294 hastayla yapılan çalışma ile (107), 999 hastayı kapsayan başka bir çalışmada semptomların başlangıç yaşı ne kadar ileri ise KBY gelişimi açısından riskin o kadar arttığı gösterilmiştir (114). Bu veriler bizim çalışmamız ile uyumludur. Tüm bu çalışmaların aksine bazı çalışmalarda da yaş, steroid bağımlılığı ile, tedavi yanıtıyla ve hastalığın uzun dönem sonuçlarıyla ilişkisiz bulunmuştur (89) - (99) - (109). Bazı çalışmalarda ise erken tanı yaşının (<4 yaş) sık relaps ile ilişkili olduğu saptanmıştır (96) - (103). Özlü ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları araştırmada erken tanı yaşı (<5 yaş) relaps sıklığı ile, geç tanı yaşı (>5 yaş) ise yüksek steroid direnci ile ilişkili bulunmuştur (101). Görüldüğü üzere literatürde NS'un seyri ve uzun süreli prognozu ile tanı yaşı arasındaki ilişki hala tartışmalı ve net değildir.

Çalışmamızda SDBY grubunun ortalama izlem süresi ise $8,66$ ($2,33-18,83$) yıl olup, diğer iki gruba göre daha yüksek bulundu ($p < 0,001$). Çünkü SDBY

grubunu oluşturan hastalar diyalize giren ya da nakil olan, çeşitli komplikasyonlar gelişen, kötü prognozlu, komplike hastalardır.

Tüm hasta grubunda ebeveynler arası akraba evliliği oranı %35 bulunurken, SDBY grubunda bu oran %61,1, remisyonunda olan grupta %18,8 olarak saptandı. Van ve arkadaşlarının ülkemizde NS'lu çocuklarla yaptığı çalışmada akraba evliliği oranı %18,3 bulunurken (150), Övünç ve arkadaşları tarafından bu oran %15,2 bulunmuştur (151). Çalışmamızda akraba evliliği oranının diğer çalışmalara göre yüksek çıkması coğrafik ve kültürel farklılıklara bağlı olabilir. Hasta popülasyonumuzun önemli bir kısmı akraba evliliğinin yaygın olduğu Güneydoğu Anadolu bölgesinden gelmektedir. SDBY grubunda akraba evliliği oranı remisyonunda olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Warejko ve arkadaşlarının 335 kişiyle yaptıkları çalışmada, akraba evliliği olan ailelerin %38'inde, akraba evliliği olmayan ailelerin ise %13'ünde prognozu daha kötü seyreden, steroid dirençli NS'a sebep olan genetik mutasyon tespit edilmiştir (152). Akraba evliliği olanların SDBY grubunda daha fazla oranda olması, genetik podositopatilerin tedavi cevabının, klinik seyrinin ve prognozunun kötü olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda ailesinde NS olanların oranı %11,7, kronik böbrek hastalığı olanların oranı ise %12,5 olarak bulundu. Carter ve arkadaşlarının 631 çocukla yaptıkları çalışmada ailesinde böbrek hastalığı bulunanlar %26,5 olarak bulunmuştur (109). Ailesinde NS olanlar, SDBY grubunda remisyonunda olan gruba göre; ailesinde kronik böbrek hastalığı olanlar, SDBY ve KBY grubunda remisyonunda olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Gruplar arasındaki bu farklılığın ailesel geçiş gösteren, genetik kaynaklı NS'un prognozunun daha kötü seyretmesine, daha sık KBY ve SDBY ile sonuçlanmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Hastalarımızın %21,3'ünde başvuru esnasında HT saptandı. Literatürde de çoğu çalışmada benzer oranlarda HT'a rastlanmıştır. 66 hasta ile yapılan çalışmada %29 (90), 39 hasta ile yapılan çalışmada %20 (91), 92 çocuk ile yapılan çalışmada %18,9 oranında başvuru esnasında HT saptanmıştır (95). Sözeri ve arkadaşlarının Türkiye'de yürüttükleri çalışmada ise %44 ile daha yüksek oranda HT tespit edilmiştir (98). Çalışmamızda SDBY grubunda remisyonunda olan

gruba göre HT görülme oranı anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,022$). Özlü ve arkadaşları yaptıkları çalışmada başvuru esnasında HT'ü olanlarda steroid direncini, steroid direnci olanlarda da KBY gelişimini daha yüksek saptamışlardır (101). 136 steroid dirençli NS tanılı çocukla yapılan çalışmada başvuru esnasında %15 oranında HT görülmüş ve HT, SDBY açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (106). 112 NS tanılı çocukla yapılan bir başka çalışmada da %13,4 oranında HT saptanmış ve tanı anında HT varlığı, KBY gelişiminin belirleyicisi olarak tespit edilmiştir (110). Sato ve arkadaşlarının 999 çocukla yaptıkları çalışmada HT akut böbrek yetmezliği ile, başlangıçta gelişen akut böbrek yetmezliği de anlamlı derecede KBY gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (114). Bu sonuçlarla NS'da HT'un, kötü prognoz göstergesi olduğu kabul edilebilir.

Makroskopik hematüri daha çok glomerülo nefritli hastalarda görülürken, glomerül fonksiyon bozukluğu ve inflamasyonu sebebi ile NS'da mikroskopik hematüri görülebilmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın %47,9'unda tanı anında hematüri saptanırken, gruplar arasında hematüri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde de hematüri ile NS klinik seyri arasındaki ilişki tartışmalıdır. Yap ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hematüri, steroid bağımlılığı ile ilişkisiz bulunmuştur (89). 73 steroid dirençli NS'lu çocukla yapılan çalışmada başvuru anındaki hematürinin tedavi cevabını etkilemediği görülmüştür (99). Mekahli ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hematürinin SDBY için risk oluşturmadığını saptamışlardır (104). 631 NS'lu çocukla yapılan çalışmada hastaların %42,5'inde başlangıçta hematüri tespit edilirken, hematürinin NS'un prognozu açısından risk yaratmadığı görülmüştür (109). Çalışmamızın sonucunda da hematürinin NS'un prognozunu etkilemediği görülmüş olup, sonuçlarımız tüm bu çalışmaların sonuçları ile uyumludur; fakat literatürde bulgularımızı desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Bir çalışmada başlangıçta hematüri olmaması daha az relaps sayısı ile ilişkilendirilirken (88), başka bir çalışmada başlangıçta mikrohematüri olması steroid direnci ile ilişkilendirilmiştir (112). 294 çocuğun katılımıyla yapılan çalışmada hematüri KBY açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (107). Zagury ve arkadaşlarının 136 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaların %59'unda

başlangıçta hematüri saptanmış ve hematüri SDBY açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (106).

Hastalarımızın %64,2'sine biyopsi yapıldı ve biyopsi yapılanların da %90,9'unun tanısı FSGS idi. 99 çocuk ile yapılan bir çalışmada biyopsi yapılma oranı %68 iken, FSGS tanısı <8 yaş olan grupta %10,7, >8 yaş olan grupta %30,8 olarak bulunmuştur (100). Boyer ve arkadaşlarının 201 çocukla yaptıkları çalışmada biyopsi yapılma oranı %53 iken, FSGS tanısı oranı %24 bulunmuştur (93). Ülkemizde 372 hasta ile yapılan çalışmada ise hastaların %19,6'sına biyopsi yapılmıştır, FSGS oranı %57,5 olarak saptanmıştır (101). Çalışmamızdaki biyopsi ve FSGS tanısı oranlarının diğer çalışmalara göre yüksek çıkmasının sebebi, hastanemizin 3. basamak sağlık hizmeti vermesi sebebi ile hasta popülasyonumuzun sadece Antalya'dan değil, çevre bölgelerden de gönderilen komplike hastalardan oluşmasına bağlı olabilir.

Hastalarımızın başvuru anındaki laboratuvar değerlerine bakıldığında, SDBY grubunda remisyonda olan gruba göre başvuru anı kreatinin ve sistatin c değeri daha yüksek iken, GFR'nin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Sonuçlarımız literatürdeki diğer çalışmalar ile desteklenmektedir. Abrantes ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, başlangıçtaki yüksek kreatinin değerinin (özellikle >0.8 mg/dl olması) KBY öngörücüsü olduğu bulunmuştur (94). Paik ve arkadaşları tarafından 92 hasta ile yapılan çalışmada, hastaların %23,8'inin başvuru anı GFR'si <75 mL/min/1.73 m² imiş ve başvuru anında böbrek fonksiyonlarındaki düşüklük KBY'ye ilerleme açısından anlamlı prognostik faktör olarak saptanmıştır (95). 136 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %42'sinin başvuru anındaki GFR'si <90 mL/min/1.73 m² imiş ve başvuru anındaki düşük GFR, SDBY açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (106). Bazı çalışmalarda da başvuru anındaki yüksek kreatinin ve düşük GFR değerleri steroid direnci ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (107) - (153) - (154). Başvuru anı sistatin c değeri ile ilgili literatürde hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın ve tüm bu çalışmaların sonucu, başvuru anı yüksek kreatinin ve düşük GFR değerlerinin NS'da kötü prognostik faktörler olduğunu ve SDBY ile ilişkilendirildiğini göstermektedir.

Hastalarımızın tamamı steroid tedavisi alırken, %52,5 oranı ile siklosporin ikinci en sık kullanılan ilaç idi. Bunu %21,7 oranı ile siklofosfamid, %20,8 oranı ile takrolimus ve %19,2 oranı ile MMF takip etti. Remisyonda olan grupta siklosporin ve takrolimus kullanım oranları anlamlı olarak daha düşük iken, MMF ve rituksimab kullanım oranları SDBY grubunda remisyonda olan gruba göre daha yüksek idi ($p<0,05$). NS tedavi yaklaşımında genel olarak steroid tedavisine yanıt olmayan hastalarda ikinci tercih olarak siklosporin ya da takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri seçilir, onlara da yanıt alınmaz ise MMF ve rituksimab tercih edilmektedir (155). Moorani ve arkadaşlarının 176 NS tanılı çocukla yaptıkları çalışmada %51,1 kullanım oranıyla ikinci tercih ilaç siklofosfamid olsa da, bunu %50 oranla siklosporin ve %22 oranla MMF takip etmiş olup bu oranlar çalışmamız ile benzerdir (156). Pokrajac ve arkadaşlarının da yaptıkları çalışmada, %59,1 oranla steroid sonrası en sık siklosporin tercih edilmiş, bunu siklofosfamid ve MMF takip etmiştir. Tüm tedavilere dirençli olan bir çocuk, en son rituksimab tedavisi ile remisyona girmiştir (112). 92 çocukla yapılan bir çalışmada siklosporinin daha erken uygulanmasının tedaviye dirençli FSGS'nin prognozunu iyileştirebileceği gösterilirken (95), bir başka çalışmada siklosporin direncinin FSGS'li çocuklarda SDBY için tek risk faktörü olduğu saptanmıştır (106). Tüm bu çalışmalardan da anlaşıldığı üzere SDBY grubumuzdaki hastalarda tüm ilaçların kullanım oranlarının yüksek çıkması beklediğimiz bir sonuçtu.

Hastalarımızın D vitamini sonrası ikinci en sık aldıkları destek tedavisi %50,8 kullanım oranıyla ACE inhibitörleri idi. ACE inhibitörleri kullanımı remisyonda olan grupta KBY ve SDBY grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Gipson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ACE inhibitörleri %47 oranında kullanılmış ve proteinüri remisyonunun öngörücüsü olarak bulunmuştur (3). Hodson ve arkadaşlarının yaptıkları 773 çocuğu ve 19 çalışmayı içeren meta analizde ACE inhibitörlerinin proteinüriyi azalttığı (157), bir başka çalışmada da proteinüriyi azaltmasının yanında renal tübüler hasarı da hafiflettiği gösterilmiştir (158). Çalışmamızda da SDBY ve KBY grubunda daha fazla kullanım oranlarının olması antiproteinürik etkisi ile açıklanabilir.

Hastalarımızın %57,5'inde gerek hastalık gerekse tedavi kaynaklı komplikasyonlar gelişti. En sık görülen komplikasyon %42,5 oranı ile kronik

böbrek hasarı olurken, %29,2 ile dislipidemi, %28,3 ile gelişme geriliği, %16,3 ile ko enfeksiyonlar, %6,7 ile akut böbrek hasarı, %5 oranları ile osteoporoz ve tromboz onu takip etti. Tüm bu komplikasyonlar remisyonunda olan grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük oranda tespit edildi ($p<0,05$). Bu durum prognozu kötü olan SDBY ve KBY grubundaki hastaların daha uzun süreli ve daha yüksek dozlarda tedaviye maruz kalması sebebi ile beklediğimiz bir sonuçtur. Akut böbrek yetmezliği NS'un önemli bir komplikasyonudur ve çoğu çalışmada SDBY için risk faktörü olarak gösterilmiştir (102) - (113). 999 hasta ile yapılan çalışmada hastaların %24'ünde akut böbrek yetmezliği saptanmış ve KBY ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (114). Çalışmamızda da akut böbrek hasarı olan hastaların KBY ve SDBY gruplarında, remisyonunda olan gruba göre anlamlı derecede yüksek çıkması literatür ile uyumludur. NS'da gelişen akut böbrek yetmezliği KBY açısından kötü prognostik faktör olarak kabul edilebilir.

Hastalarımızın 55'inde (%45,8) tek gen mutasyonu tespit edildi. En sık görülen mutasyonlar COQ6 (%58,2), NPHS1 (%50,9) ve NPHS2 (%38,2) idi. Çalışmamızda NPHS2 gen mutasyonu SDBY grubunda %71,4 oranında görülürken remisyonunda olan grupta bu oran %8,3 idi ve aradaki fark anlamlıydı ($p<0,001$). 1354 çocuğun değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, %48,6 oranı ile en sık görülen tek gen mutasyonu NPHS2 olurken, ikinci olarak %20,3 oranı ile WT1 olmuştur (4). Çalışmamız ile aradaki bu farklılığın bölgesel ve coğrafik genetik çeşitlilikten kaynaklı olduğu düşünüldü. Aynı çalışmada 10 yıllık SDBY'liksiz renal sağkalım oranı NPHS2 gen mutasyonu olanlarda %28 gibi düşük bir oran bulunmuştur (4) ve bu sonuç çalışmamızın verilerini desteklemektedir.

Çalışmamızdaki hastaların %50,8'i steroid dirençli seyir gösterirken, %29,2'si steroid duyarlı, %13,3'ü steroid bağımlı ve %6,7'si sık relaps gösteren NS grubuna dahil oldu. 631 NS'lu çocuğun katıldığı bir çalışmada hastaların %62,1'i steroid duyarlı, %31,2'si sık relaps gösteren, %6,6'sı ise steroid dirençli seyir göstermiştir (109). Ülkemizde 372 hasta çocuk ile yapılan bir başka çalışmada hastaların %73'ü steroid duyarlı, %19,6'sı steroid dirençli, %7,4'ü sık relaps gösteren ve steroid bağımlı NS grubuna dahil olmuştur (101). Bu çalışmalar ve daha birçok çalışmanın sonucuyla kıyaslandığında, bizim çalışmamızda steroid

dirençli hasta oranı oldukça fazladır (92) - (105) - (107). Bu durumun hastanemizin 3. basamak sağlık hizmeti vermesi ve bölgedeki referans hastane olması sebebi ile steroid dirençli ve komplike vakaların merkezimizde toplanması sonucu olduğu düşünülebilir.

Hastalarımızın uzun dönem sonuçları incelendiğinde, %57,5'inin remisyonda olduğu, %12,5'inde KBY ve %30'unda SDBY geliştiği gözlemlendi. Carter ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların uzun süreli izleminde %56,7'sinde tam remisyona gözlemlenirken, %80'inde remisyona görülmüş, %1,7'sinde ise SDBY gelişmiştir (109). Skrzypczyk ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 61 NS'lu hasta erişkin döneme kadar izlenmiş, hastaların %84'ü tam remisyona ulaşırken, çocukluk döneminde relaps sayısı fazla olan %16'sında erişkin dönemde de relapslar devam etmiş ve hiçbirinde SDBY gelişmemiştir (105). Başka bir çalışmada hastaların %13,6'sında SDBY görülmüştür (112). 112 hasta ile yapılan bir çalışmada da KBY gelişme oranı %10,7 iken, SDBY gelişme oranı %5,4 bulunmuştur (110). 294 çocukla yapılan çalışmanın sonucunda da hastaların %10,2'sinde KBY gelişmiştir (107). Literatürdeki sonuçlarla karşılaştırıldığında hastalarımızda daha yüksek oranlarda SDBY geliştiği görüldü. Komplike hasta profilimiz sebebi ile bu beklediğimiz bir sonuçtu.

Çalışmamızdaki KBY ve SDBY gelişenlerin %96'sını steroid dirençli NS'lular oluştururken, %4'ünü steroid bağımlı NS'lu hastalar oluşturmaktaydı. Steroid duyarlı ve sık relaps gösteren NS'lu hastaların hepsi uzun dönem takipte remisyona ulaştı ve hiçbirinde KBY ya da SDBY gelişmedi. İdris ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde KBY gelişen hastaların %92'si steroid dirençli, %8'i ise sık relaps gösteren NS'lu hastalardan oluşmuştur (110). Çalışmamızdaki steroid dirençli NS'lu hastaların sadece %19,7'si tam remisyona ulaşırken, %23'ünde KBY, %57,3'ünde ise SDBY gelişti. Ülkemizde 372 hasta ile yapılan çalışmada steroid dirençli hastaların %46,6'sında tam remisyona görülmüş, %11'inde KBY, %4,1'inde SDBY gelişmiştir. Aynı çalışmada steroid duyarlı, steroid bağımlı ve sık relaps gösteren hastalardan hiçbirinde KBY gelişmemiştir (101). Steroid dirençli NS'lu hastalarla yapılan başka çalışmalarda SDBY gelişme oranları %21,7, %29, %35,

%42 olarak bulunmuştur (95) - (104) - (3) - (106). Tüm bu sonuçlar göstermektedir ki steroid dirençli NS'lu hastalar içerisinde de en yüksek SDBY gelişme oranları bizim çalışmamıza aitti. Bu da hastanemizin ülke genelinde böbrek nakil merkezi olması sebebi ile nakil amaçlı SDBY hasta başvurularımızın çok olmasından kaynaklanabilir.

Hastalarımızın ortalama $6,91 \pm 4,58$ yıllık izlem süresi sonunda SDBY'liği olmadan renal sağkalım oranı %70 olarak bulundu. 66 FSGS tanılı çocukla yapılan çalışmada 10 yıllık renal sağkalım, tedaviye yanıtılılarda %94, tedaviye yanıtızsızlarda ise %48 olarak bulunmuştur (90). 4083 NS'lu çocuğun incelendiği çalışmada ise $3,14 \pm 2,77$ yıllık ortalama izlem süresi sonrası renal sağkalım oranları, 5 yılda %96,9, 10 yılda ise %95,7 olarak saptanmıştır (102). Mekahli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 5 yıl sonraki renal sağkalım %75, 10 yıl sonraki %58, 15 yıl sonraki renal sağkalım ise %53 olarak gösterilmiştir (104). 56 steroid dirençli NS'lu çocukla yapılan çalışmada 5 ve 10 yıllık renal sağkalım oranları sırası ile %90,9 ile %85,8 olarak bulunmuştur (111). Podonet tarafından yapılan çalışmada ise SDBY'liksiz sağkalım oranları 5 yılda %74, 15 yılda %48 olarak tespit edilmiştir (4). Oranlardaki farklılıkların, merkezler ve hasta profilleri arasındaki farklılıklara bağlı olduğu düşünülebilir. NS tanılı hastaların yaklaşık %90'ını steroid tedavisine cevap verir ve bu hastaların 10 yıl içinde KBY'ne ilerleme oranları %5'in altındadır. Hastaların sadece %10'u steroid tedavisine yanıtızsızdır ve bunların da sadece %50'sinin SDBY'e ilerleme ihtimali vardır (2). Bu bilgiler ışığında NS, uzun dönem prognozu iyi olan bir hastalıktır. Hastaların ve hasta yakınlarının bu doğrultuda bilgilendirilmesi tedaviye uyum açısından önem arz etmektedir.

UMOD, KBY ile ilgili genetik çalışmalarda tanımlanan, böbrek fonksiyonları ve GFR ile yakından ilişkili bulunan bir gen bölgesidir (8). UMOD geni tarafından kodlanan ve vücutta sadece böbrekte üretilen üromodulin proteini (THP), idrar yolu enfeksiyonları ile böbrek taşlarına karşı koruyucudur, immünmodülatör fonksiyonları vardır, su ve elektrolit homeostazında rol oynayarak kan basıncı üzerinde etkilidir. 4-16 yaş aralığında, böbrek hastalığı olan 168 çocuk ile 32 sağlıklı çocuğun değerlendirildiği çalışmada, böbrek hastalığı olanlarda kontrollerine göre daha düşük serum THP düzeyi saptanmıştır

(137). THP gen eksikliği olan fareler ile normal farelerin karşılaştırıldığı çalışmada, THP eksik olan farelerin kreatinin klirensi %63 daha düşük bulunmuştur (159). UMOD genindeki mutasyonların KBY'ne ilerleyen ODTBH'na sebep olduğu da bilinmektedir. Tüm bu sebeplerden UMOD genindeki varyasyonların NS'lu hastalarda da böbrek fonksiyonlarının bozulması ve KBY gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda incelediğimiz varyantlardan birisi UMOD rs12917707 idi, çünkü bu varyant ve böbrek fonksiyonları ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttu. Yetişkin grubunu ele alan çalışmada, 952 kişi ortalama 14,7 yıl takip edilmiş ve UMOD rs12917707'deki minör T alelini taşıyanlar %20 azalmış KBY riski ile ilişkilendirilmiştir (142). Benzer şekilde 26.308 kişilik daha yüksek bir popülasyonla yapılan çalışmada KBY riskindeki azalma her bir UMOD rs12917707 minör T aleli kopyası için %24 bulunmuştur ve UMOD rs12917707 yüksek GFR düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (160). UMOD rs12917707 varyantı ile GFR'deki artışı ve serum kreatinin düzeylerini ilişkili bulan başka çalışmalar da mevcuttur (161) - (162). Diyabetli hasta popülasyonu ile de benzer çalışmalar yapılmıştır. Deshmukh ve arkadaşları Tip 2 DM tanılı 3028 hastada GFR ile ilişkili 16 aday gen polimorfizmini değerlendirmişler ve UMOD rs12917707 varyantı yüksek GFR ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada UMOD varyasyonu etkisinin yaşla değişmediği ama albüminürisi olanlarda olmayanlara göre 2 kat daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir (163). 133.413 diyabetli hasta ile yapılan çalışmada GFR ile ilişkili 24 yeni gen bölgesi bulunurken, daha önce bulunan 29 gen bölgesi doğrulanmıştır ve bunlardan birisi de UMOD rs12917707 olmuştur (145).

UMOD rs12917707 varyantının T aleli birçok çalışmada böbrek fonksiyonları açısından koruyucu alel olarak tanımlanırken, C aleli ise KBY açısından risk aleli olarak bulunmuştur. 10.884 katılımcı ile yapılan çalışmada UMOD rs12917707 C aleli, idrarda 2 kat yüksek üromodulin seviyesi, düşük GFR değeri ve yüksek KBY riski ile ilişkilendirilmiştir (143). Trudu ve arkadaşları da UMOD rs12917707 C alelini taşıyanlarda daha yüksek miktarlarda üromodulin tespit etmişler. Yüksek üromodulin seviyelerinin de tuza duyarlı HT'a ve yaşlı bireylerde görülen yaşa bağlı böbrek lezyonlarına yol açtığını fareler üzerinde

göstermişlerdir (120). Risk aleli ve KBY ilişkisi yaşlılık gibi ek komorbid durumlarda artmaktadır. Koruyucu olarak gösterilen T aleliyle ilgili olarak ise, Delgado ve arkadaşları 3057 kişilik, koroner arter hastalığı olanlardan oluşan çalışma grubunda serum üromodulin konsantrasyonuna bakmışlar, serum üromodulin düzeyi ile serum kreatinin ve sistatin c düzeyini ters orantılı, GFR'yi ise doğru orantılı olarak bulmuşlardır. Yüksek serum üromodulin düzeyi daha iyi metabolik profil, daha düşük komorbidite, daha düşük 10 yıllık mortalite riski ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada UMOD rs12917707 varyantı T aleli taşıyanlarda daha düşük serum üromodulin düzeyi tespit edilmesine rağmen beklenenin aksine genç yaştaki hasta grubunda daha düşük ölüm oranı saptamışlardır (134). Koroner arter hastalığı olanlarla yapılan başka bir çalışmada ise, UMOD rs12917707 T/T genotipi olanlarda daha düşük idrar üromodulin düzeyi olmasına rağmen daha önceki çalışmalardan farklı olarak idrar üromodulin düzeyi ile KBY arasında ilişki bulunmamıştır. Bu durumun da koroner arter hastalığı olanlarda KBY'ni tetikleyen damarsal mekanizmaların üromodulin mekanizmasına kıyasla daha baskın olmasından kaynaklanabileceğini savunmuşlardır (164).

Yapılan çalışmalar UMOD rs12917707 varyantının sadece T ve C alelleriyle sınırlı değildir. Karşı iplikçikte yer alan A ve G allelerini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Chanrat ve arkadaşlarının Tayland'da yaptıkları, 1015 diyalize giren KBY hastası ile GFR'si $>60\text{mg/dk/1,73m}^2$ ve proteinürisi olmayanlardan oluşan 3695 kişilik kontrol grubunu içeren çalışmada sadece UMOD rs12917707 varyantı minör A aleli düşük KBY riski ile ilişkili bulunmuştur (165). 648.593 kişinin verileri ile yapılan başka bir çalışmada ise UMOD rs12917707 varyantı G alelini taşıyanlarda nefrolitiazis riski %18 oranında daha düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada UMOD rs12917707 varyantının piyelonefrite karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (166).

Çalışmamızda incelediğimiz UMOD rs12917707 varyantı ve patolojik A aleli dağılımı hasta ve kontrol grubunda benzer olarak bulundu. Literatürde çalışmamız dışında UMOD rs12917707 varyantını NS'lu hastalarda inceleyen başka çalışma yoktur. Sadece Reznichenko ve arkadaşlarının 1142 SDBY olan hasta ve 1184 kişilik renal donörden oluşan kontrol grubu ile yaptıkları çalışma,

NS'lu hastalardan oluşmasa da hasta gruplandırması açısından benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada UMOD rs12917707 varyantı minör alel frekansı donör grubunda %18,2, SDBY grubunda %16,5 olarak bulunmuş; gen varyantının yaş, cinsiyet, SDBY etiyolojisi ile etkileşimi olmadığı görülmüştür. UMOD rs12917707 varyantı minör alelinin daha düşük SDBY riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (167). Çalışmamızda UMOD rs12917707 varyantı patolojik A aleli frekansı kontrol grubunda %20,9, SDBY grubunda %17 olarak bulundu. Hastalar klinik tiplerine göre, KBY, SDBY gelişme ve remisyonunda olma durumlarına göre ayrılıp değerlendirildiğinde varyant ve alel dağılımı açısından gruplar arasında farklılık gözlenmedi. UMOD rs12917707 varyantını SDBY ve KBY ile ilişkili bulan çalışmaların aksine aradaki ilişkiyi tespit edemememizin sebebi hasta ve kontrol grubumuzun sayıca azlığı olabilir. Daha büyük popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda incelediğimiz bir diğer varyant UMOD rs11864909 idi. Bu varyant yakın zamanlı yapılan çalışmalarda dikkatleri çektiği için, hakkında literatürde sadece birkaç çalışma bulunmaktadır.

UMOD geni ile ilgili yapılan önceki çalışmalar hep Avrupa, Amerika ve Afrika kökenli popülasyonlarla yapılmış olup, Asya popülasyonunu yansıtmamaktadır. Asya popülasyonu ile yapılan çalışmalarda UMOD rs12917707 gen polimorfizmi son derece düşük saptanırken, UMOD rs11864909 varyantı dikkat çekmiştir. 39 merkezin katıldığı, 2731 Çinli erişkin hasta ile yapılan çalışmada UMOD rs11864909 varyantı T alelini taşıyanlarda serum üromodulin düzeyi düşük, GFR ise yüksek bulunmuştur. UMOD rs11864909 T aleli ile GFR arasındaki bu ilişkinin HT'u olmayanlarda, <65 yaş olanlarda ve GFR>60 mL/min/1.73 m² olanlarda daha güçlü olduğu tespit edilmiştir (168). 71.149 Asyalı bireyi kapsayan 18 çalışmanın metaanalizinde, UMOD rs11864909 varyantının kreatinin ve GFR düzeyi ile anlamlı ilişki gösterdiği ve KBY için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (148). 648.593 kişinin verileri ile yapılan başka bir çalışmada da UMOD rs11864909 varyantı C/T alel değişimi SDBY ve proteinüri ile ilişkilendirilmiştir (166). Zywiec ve arkadaşları tarafından, 109 hasta ve onların ebeveynleri ile yapılan çalışmada, tüm KBY hastalarında UMOD rs11864909 varyantı dağılımı; CC %54,1, CT %42,2, TT %3,7 olarak

gözlemlenmiştir. Farklı KBY etiyojisine sahip alt gruplarda gen varyant dağılımlarında farklılıklar görülmüştür. UMOD rs11864909 varyantı C aleli, kronik tübülointerstisyel nefrite sekonder gelişen KBY için risk faktörü olarak bulunurken, aynı ilişki kronik glomerülonefrite sekonder gelişen KBY’nde gözlenmemiştir (147).

Çalışmamızda incelediğimiz UMOD rs11864909 varyantı ve patolojik T aleli dağılımı hasta ve kontrol grubunda benzer olarak bulundu. Hastalar klinik tiplerine göre ayrılıp değerlendirildiğinde de varyant ve alel dağılımı açısından gruplar arasında farklılık gözlenmedi. Hastalar SDBY gelişenler, KBY gelişenler ve remisyonda olanlar şeklinde gruplara ayrıldığında UMOD rs11864909 varyantı CT heterozigot tip oranı SDBY grubunda daha yüksek saptandı ($p=0,029$). SDBY gelişenler gelişmeyenlerle, steroid dirençli hastalar içerisinde SDBY olanlar olmayanlarla karşılaştırıldığında da UMOD rs11864909 varyantı CT heterozigot tip oranı SDBY grubunda daha yüksek idi ($p<0,05$). Tüm bu analizlerde patolojik T aleli dağılımı gruplar arasında benzer idi. Bu durum hasta ve kontrol gruplarının sayıca azlığından kaynaklanabilir. Literatürde çalışmamız dışında UMOD rs11864909 varyantını NS’lu hastalarda inceleyen başka çalışma yoktur. Hastanemizde halen devam etmekte olan, 25 steroid dirençli NS tanılı çocukla yapılan çalışmanın ön raporunda, SDBY gelişen hastalarla böbrek fonksiyonu normal olan hastaların UMOD rs11864909 varyantı alel frekanslarının anlamlı olarak farklı olduğu bildirilmiş, bu sonuç da çalışmamıza ilham kaynağı olmuştur. Hasta popülasyonları farklı olsa da sonuçlarımız, UMOD rs11864909 varyantını böbrek fonksiyonları, KBY ve SDBY ile ilişkili bulan çalışmalarla benzerlik göstermektedir (148) - (166).

Çalışmamızda hastaları hematüri durumuna göre gruplandırıp gen analizi yaptığımızda UMOD rs11864909 varyantı patolojik T aleli dağılımı gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi. UMOD rs11864909 varyantı patolojik T alel frekansı, hematüri olanlarda %38,8, hematüri olmayanlarda ise %19,3 olarak tespit edildi ($p=0,003$). UMOD genindeki mutasyonların büyük çoğunluğunun sistein rezidüsündeki bağ yapısını bozarak mutant protein üretimine sebep olduğu, oluşan mutant proteinin de tübül hücrelerinde birikerek yapısal ve fonksiyonel hasar oluşturduğu, tübüler atrofi ve renal fibrozis meydana geldiği bilinmektedir

(7). UMOD rs11864909 varyantı patolojik T alelinin de benzer mekanizma ile renal hasara ve hematüriye sebep olabileceğini düşündük.

Çalışmamızın amacı, UMOD genindeki rs12917707 ve rs11864909 varyantlarının NS kliniği ile renal sağkalıma olan etkisini değerlendirmek ve hastalık prognozunu öngörebilmektir. Çalışmamızdan elde edilen verilerin; NS'lu çocuklarda UMOD gen varyantlarının klinik öneminin anlaşılmasına, klinik bulgular ve böbrek fonksiyonları ile ilişkili genetik özelliklerin belirlenmesine, tanıda hastalık seyrini öngörmeyi sağlayacak bilgilerin elde edilmesine katkı sağlayacağını düşündük. Çalışmamızda hastalar ve sağlıklı grupta incelenen UMOD rs12917707 ve rs11864909 varyantlarını taşımanın NS'a özgü bir durum olmadığı görülürken, rs11864909 varyantı SDBY ve hematüri varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamız iki varyant ile sınırlandırılmıştır. UMOD geninin NS ve renal prognoz üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için; hasta ve kontrol grubu popülasyonunu arttırarak, renal fonksiyonlarla ilişkili bulunan UMOD geninin diğer varyasyonlarını da inceleyen, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya 120 NS tanıli hasta, 48 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 168 kişi dahil edildi.
- Hastaların 73'ü erkek (%60,8), 47'si kız (%39,2); tanı yaşı ortalaması $5,49 \pm 3,75$ yıl; izlem süresi $6,91 \pm 4,58$ yıldır.
- Hastaların 61'i steroid dirençli NS, 35'i steroid duyarlı NS, 16'sı steroid bağımlı NS, 8'i sık relaps NS tanısı aldı.
- İzlem süresince steroid dirençli olan 61 hastanın 12'si remisyona girerken, 14'ünde KBY gelişti, 2'si diyalize, 33'ü ise böbrek nakline gitti. Steroid bağımlı olan 16 hastanın 14'ü remisyona girerken, 1'inde KBY gelişti, 1'i böbrek nakli oldu. Steroid duyarlı olan 35 hasta ile sık relaps olan 8 hastanın tamamı remisyona girdi.
- Son poliklinik kontrolündeki verilerine göre hastalar 3 gruba ayrıldı. SDBY (grup 1) diyalize giren ve nakil olan hastaları, KBY (grup 2) GFR'si 90'ın altında olan ya da GFR'si 90'ın üzerinde olup proteinürisi olan hastaları, grup 3 ise GFR'si 90'ın üzerinde olan ve proteinürisi olmayan yani ilaçlı ya da ilaçsız remisyonda olan hastaları kapsadı. 36 hasta SDBY grubuna, 15 hasta KBY grubuna, 42 hasta ilaçsız, 27 hasta ise ilaçlı remisyonda olmak üzere toplam 69 hasta grup 3'e dahil edildi.
- SDBY olan grupta yaş ortalaması daha büyük; izlem süresi daha uzun; ebeveynler arası akraba evliliği oranı daha fazla; ailede NS ve KBY görülme oranı daha sık; tanı anında HT görülme oranı daha fazla; başlangıç anındaki kreatinin ve sistatin c değerleri daha yüksek, GFR değeri daha düşük; esas tedavi olarak steroid dışında MMF ve ritüksimab kullanımı diğer iki gruba göre daha sık; destek tedavisi olarak antihipertansif ve antikoagülan kullanımı daha fazla; koenfeksiyon, tromboz, osteopeni+osteoporoz, hipovolemi komplikasyonlarının görülme oranı daha fazlaydı ($p < 0,05$).

- 3. grupta, ebeveynler arası akraba evliliği oranı daha düşük; ailede NS ve KBY görülme oranı daha az; diğer iki gruba göre esas tedavi olarak siklosporin ve takrolimus kullanımı; destek tedavisi olarak ise ACE inhibitörü, omega 3, statin, koenzim q kullanımı daha düşüktü. 3. grupta akut böbrek hasarı, dislipidemi ve gelişim geriliği gibi komplikasyonlar daha az; son poliklinik kontrolündeki sistatin c ve trigliserit değerleri ile spot idrar protein/kreatinin oranı daha düşük; GFR değeri ise daha yüksekti ($p<0,05$).
- İncelenen UMOD rs12917707 ve rs11864909 varyantlarının patolojik alel dağılımları hasta ile kontrol grubunda; steroid dirençli, steroid duyarlı, steroid bağımlı ve sık relaps grupları ile tam remisyon gruplarında benzer bulundu.
- SDBY gelişenler gelişmeyenlerle, steroid dirençli hastalar içerisinde SDBY olanlar olmayanlarla karşılaştırıldığında, UMOD rs11864909 varyantı CT heterozigot tip oranı SDBY grubunda daha yüksek saptandı ($p<0,05$).
- Hastaların tamamı; steroid dirençli olanlar ve tanı anında hematürisi olan hastalar 3 gruba ayrılıp incelendiğinde, UMOD rs11864909 varyantı CT heterozigot tip dağılım oranı SDBY grubunda KBY grubuna göre daha yüksek saptandı ($p<0,05$).
- Tanı anında hematürisi olan grupta rs11864909 varyantı patolojik T aleli sıklığı olmayan gruba göre daha yüksekti ($p<0,05$).

7. ÖZET

İdiopatik Nefrotik Sendromlu Çocuklarda UMOD Gen Varyantlarının Klinik Bulgular ve Böbrek Fonksiyonları ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Nefrotik sendrom (NS), glomerüllerin hasarlanması ile glomerüler filtrasyon bariyer geçirgenliğinin artması sonucu ortaya çıkan nefrotik düzeyde proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir böbrek hastalığıdır. NS tanılı hastaların yaklaşık %10-35'inde kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişmekte olup, hastalığın geç başlangıç yaşı, steroid ve immünsüpresif ajanlara direnç, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), altta yatan genetik podositopatiler hastalık kötü prognozu ve KBY ile ilişkilendirilmiştir. NS'un genetik etiyolojisi aydınlatılmaya başlanmış olmasına rağmen, NS ve KBY ilişkisinde rol oynayan genetik faktörlerle ilgili az sayıda veri mevcuttur. Bu çalışmanın amacı NS tanılı çocuklarda renal prognoz ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi ve UMOD gen varyantlarının klinik bulgular ve böbrek fonksiyonları ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Kliniğimizde NS tanısıyla takipli olan hastalar poliklinik başvuru sırasına göre araştırmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verileri hastanenin tıbbi kayıt sisteminden elde edildi. UMOD NG_008151.1:g.1348C>A (rs12917707) ve NC_000016.10:g.20389517C>T (rs11864909) varyantları incelendi. Hastalar klinik olarak 3 gruba ayrıldı. Grup 1 (SDBY) hemodiyalize giren ve nakil olan hastaları, grup 2 (KBY) GFR'si 90'ın altında olan ya da GFR'si 90'ın üzerinde olup proteinürisi olan hastaları, grup 3 ise GFR'si 90'ın üzerinde olan ve proteinürisi olmayan yani ilaçlı ya da ilaçsız remisyonda olan hastaları kapsıyordu.

Araştırmaya 120 NS tanılı hasta, 48 sağlıklı çocuk dahil edildi. Hastaların 73'ü erkek (%60,8), 47'si kız (%39,2); tanı yaşı ortalaması 5,49±3,75 yıl; izlem süresi 6,91±4,58 yıldır. Hastaların 61'i steroid dirençli NS, 35'i steroid duyarlı NS, 16'sı steroid bağımlı NS, 8'i sık relaps NS tanısı aldı. İzlem süresince steroid dirençli olan 61 hastanın 12'si remisyona girerken, 14'ünde KBY gelişti, 2'si diyalize, 33'ü ise böbrek nakline gitti. Steroid bağımlı olan 16 hastanın 14'ü

remisyona girerken, 1'inde KBY gelişti, 1'i böbrek nakli oldu. Steroid duyarlı olan 35 hasta ile sık relaps olan 8 hastanın tamamı remisyona girdi. Son poliklinik kontrolündeki verilerine 36 hasta SDBY grubuna (grup 1), 15 hasta KBY grubuna (grup 2), 42 hasta ilaçsız, 27 hasta ise ilaçlı remisyonda olmak üzere toplam 69 hasta grup 3'e dahil edildi. SDBY olan grupta yaş ortalaması daha büyük; izlem süresi daha uzun; ebeveynler arası akraba evliliği oranı daha fazla; ailede NS görülme oranı daha sık saptandı ($p<0,05$). Ailede KBY görülme oranı hem SDBY grubunda, hem de KBY grubunda diğer gruba göre daha sık idi ($p<0,05$). SDBY grubunda tanı anında HT görülme oranı daha fazla, başlangıç anındaki kreatinin ve sistatin c değerleri daha yüksek, GFR değeri ise daha düşüktü ($p<0,05$). 3. grupta koenfeksiyon, tromboz, osteoporoz, dislipidemi, gelişim geriliği, akut böbrek hasarı gibi komplikasyonlar daha düşük saptandı ($p<0,05$). İncelenen UMOD rs12917707 ve rs11864909 varyantlarının patolojik alel dağılımları hasta ile kontrol grubunda; steroid dirençli, steroid duyarlı, steroid bağımlı ve sık relaps grupları ile tam remisyon gruplarında benzer bulundu. SDBY gelişenler gelişmeyenlerle, steroid dirençli hastalar içerisinde SDBY olanlar olmayanlarla karşılaştırıldığında, UMOD rs11864909 varyantı CT heterozigot tip oranı SDBY grubunda daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Hastaların tamamı; steroid dirençli olanlar ve tanı anında hematürisi olan hastalar 3 gruba ayrılıp incelendiğinde, UMOD rs11864909 varyantı CT heterozigot tip dağılım oranı SDBY grubunda KBY grubuna göre daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Tanı anında hematürisi olan grupta rs11864909 varyantı patolojik T aleli sıklığı olmayan gruba göre daha yüksekti ($p<0,05$).

Araştırmamızın sonuçları UMOD rs12917707 varyantının NS'la ilişkili olmadığını, UMOD rs11864909 varyantının ise NS'da SDBY ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Önceki çalışmalarda bu varyantlar, SDBY, glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek fonksiyonları ile ilişkili bulunmuştur; ama NS'lu hasta popülasyonunda hiç araştırılmamış olup, çalışmamız bu yönüyle de özgünlük taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nefrotik Sendrom, Son Dönem Böbrek Yetmezliği, UMOD

8. ABSTRACT

Evaluation of Association Between UMOD Gene Variants, Clinical Findings and Renal Outcomes in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome

Nephrotic syndrome (NS) is a renal disease characterised by nephrotic proteinuria, hypoalbuminemia, edema and hyperlipidemia resulting from damage to glomeruli and increased glomerular filtration barrier permeability. Approximately 10-35% of patients with NS develop chronic kidney disease (CKD) and late age of onset, resistance to steroids and immunosuppressive agents, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and underlying genetic podocytopathies have been associated with poor prognosis and CKD. Although the genetic etiology of NS has been elucidated, there are few data on the genetic factors involved in the association between NS and CKD. The aim of this study was to determine the factors associated with renal prognosis in children with NS and to evaluate the association of UMOD gene variants with clinical findings and renal function.

Patients who were followed up with the diagnosis of NS in our clinic were included in the study according to the order of outpatient clinic admission. Demographic, clinical and laboratory data were obtained from the hospital's medical record system. UMOD NG_008151.1:g.1348C>A (rs12917707) and NC_000016.10:g.20389517C>T (rs11864909) variants were analyzed. Patients were clinically divided into 3 groups. Group 1 (ESRD) included patients on hemodialysis and transplantation, group 2 (CKD) included patients with a GFR below 90 or with a GFR above 90 and proteinuria, and group 3 included patients with a GFR above 90 and no proteinuria, that is, in remission with or without medication.

The study included 120 patients with NS and 48 healthy children. The mean age at diagnosis was 5.49 ± 3.75 years and the mean follow-up period was 6.91 ± 4.58 years. 73 of the patients were male (60.8%), 47 were female (39.2%). Of the patients, 61 were diagnosed as steroid-resistant NS, 35 as steroid-sensitive NS, 16 as steroid-dependent NS, and 8 as frequent relapse NS. During the follow-

up period, 12 of 61 steroid-resistant patients went into remission, 14 developed CKD, 2 went to dialysis and 33 went to kidney transplantation. Of the 16 steroid-dependent patients, 14 went into remission, 1 developed CKD and 1 underwent renal transplantation. All 35 steroid sensitive patients and 8 patients with frequent relapses went into remission. At the last outpatient clinic visit, 36 patients were included in the ESRD group (group 1), 15 patients in the CKD group (group 2), 42 patients in remission without medication and 27 patients in remission with medication, totaling 69 patients in group 3. In the group with ESRD, the mean age was older, the follow-up period was longer, the rate of consanguineous marriage between parents was higher, and the rate of NS in the family was more frequent ($p<0.05$). Family history of CKD was more frequent both in the ESRD group and in the CKD group compared to the other group ($p<0.05$). The rate of HT at the time of diagnosis was higher, creatinine and cystatin c values at baseline were higher, and GFR values were lower in the ESRD group ($p<0.05$). In the 3rd group, complications such as coinfection, thrombosis, osteoporosis, dyslipidemia, developmental delay, acute kidney injury were found to be lower ($p<0.05$). Pathologic allele distributions of UMOD rs12917707 and rs11864909 variants were found to be similar in steroid resistant, steroid sensitive, steroid dependent, steroid dependent, frequent relapse and complete remission groups. When those who developed ESRD were compared with those who did not develop ESRD and those with ESRD among steroid-resistant patients were compared with those without ESRD, the rate of CT heterozygous type of UMOD rs11864909 variant was found to be higher in the ESRD group ($p<0.05$). When all patients; steroid resistant patients and patients with hematuria at the time of diagnosis were divided into 3 groups, the rate of UMOD rs11864909 variant CT heterozygote type distribution was higher in the ESRD group compared to the CKD group ($p<0.05$). The frequency of rs11864909 variant pathologic T allele was higher in the group with hematuria at the time of diagnosis compared to the group without hematuria ($p<0.05$).

The results of our study suggest that UMOD rs12917707 variant is not associated with NS, whereas UMOD rs11864909 variant is associated with ESRD in NS. In previous studies, these variants have been found to be associated with

ESRD, glomerular filtration rate and renal function; however, they have never been investigated in the patient population with NS and our study is unique in this respect.

Key Words: Nephrotic Syndrome, End Stage Renal Disease, UMOD



9. KAYNAKLAR

1. Warshaw BL. Nephrotic syndrome in children. *Pediatr Ann* 1994; 23(9): 495-7, 500-4. doi: 10.3928/0090-4481-19940901-08
2. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 2018; 392(10141): 61–74. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30536-1
3. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(3): 344–9. doi: 10.1007/s00467-005-2097-0
4. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziğtkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, et al. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(10): 3055–65. doi: 10.1681/ASN.2016101121
5. Stern-Zimmer M, Calderon-Margalit R, Skorecki K, Vivante A. Childhood risk factors for adulthood chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(6): 1387–96. doi: 10.1007/s00467-020-04611-6
6. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(11): 1802–13. doi: 10.1093/ndt/gfv355
7. Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(9): 525–44. doi: 10.1038/nrneph.2017.101
8. Wuttke M, Li Y, Li M, Sieber KB, Feitosa MF, Gorski M, et al. A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals. *Nat Genet* 2019; 51(6): 957–72. doi: 10.1038/s41588-019-0407-x
9. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: Pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health* 2017; 37(4): 248–58. doi: 10.1080/20469047.2017.1374003

10. Pal A, Kaskel F. History of nephrotic syndrome and evolution of its treatment. *Frontiers in Pediatrics*. Vol. 4. Frontiers Media S.A.; 2016 [cited 2021 Jan 5]. p. 1. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00056>
11. Bright R (1789-1858). Reports of Medical Cases, selected with a view of illustrating the symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy. London: Richard Taylor for Longman, Rees, Orme, Brown, and Green, 1827-31.
12. Cameron JS, Hicks J. The origins and development of the concept of a “nephrotic syndrome.” *Am J Nephrol* 2002; 22(2-3): 240–7. doi: 10.1159/000063768
13. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362(9384): 629–39. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14184-0
14. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, editors. *Pediatric Nephrology, Seventh Edition*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015; 1–2730.
15. Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(12): 1313–8. doi: 10.1007/s00467-004-1676-9
16. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13(2): 159–65. doi: 10.1038/ki.1978.23
17. Borges FF, Shiraichi L, Silva MPH, Nishimoto EI, Nogueira PCK. Is focal segmental glomerulosclerosis increasing in patients with nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007; 22(9): 1309–13. doi: 10.1007/s00467-007-0516-0
18. Wang C-S, Greenbaum LA. Nephrotic Syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66(1): 73–85. doi: 10.1016/j.pcl.2018.08.006
19. Dossier C, Delbet JD, Boyer O, Daoud P, Mesples B, Pellegrino B, et al. Five-year outcome of children with idiopathic nephrotic syndrome: the NEPHROVIR population-based cohort study. *Pediatr Nephrol* 2019; 34(4): 671–8. doi: 10.1007/s00467-018-4149-2

20. Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. Abstract. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(2): 142. doi: 10.1038/kisup.2012.12
21. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Blum NJ, Shah RT, Erkan E. Nephrotic Syndrome. In: Wilson K, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics* 2. 21th Edit. Philadelphia: Elsevier; 2020; 2752–60.
22. Akchurin O, Reidy KJ. Genetic causes of proteinuria and nephrotic syndrome: Impact on podocyte pathobiology. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(2): 221–33. doi: 10.1007/s00467-014-2753-3
23. Lin CY, Hsu HC. Histopathological and immunological studies in spontaneous remission of nephrotic syndrome after intercurrent measles infection. *Nephron* 1986; 42(2): 110–5. doi: 10.1159/000183647
24. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, Sotto JJ, Delmer A, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: Report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 2006; 69(12): 2251–60. doi: 10.1038/sj.ki.5000341
25. Uy N, Graf L, Lemley KV, Kaskel F. Effects of gluten-free, dairy-free diet on childhood nephrotic syndrome and gut microbiota. *Pediatr Res* 2015; 77(1–2): 252–5. doi: 10.1038/pr.2014.159
26. Reiser J, Von Gersdorff G, Loos M, Oh J, Asanuma K, Giardino L, et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 113(10): 1390–7. doi: 10.1172/JCI20402
27. Teh YM, Lim SK, Jusoh N, Osman K, Mualif SA. CD80 Insights as Therapeutic Target in the Current and Future Treatment Options of Frequent-Relapse Minimal Change Disease. *BioMed Res Int* 2021; 2021: 6671552. doi: 10.1155/2021/6671552
28. Elie V, Fakhoury M, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: Lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(8): 1249–56. doi: 10.1007/s00467-011-1947-1

29. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5((11): 2115–21. doi: 10.2215/CJN.03800609
30. Brenchley PEC. Vascular permeability factors in steroid-sensitive nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 6) vi21-5. doi: 10.1093/ndt/gfg1057
31. Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(12): 2051–9. doi: 10.1681/ASN.2012030302
32. Gbadegesin RA, Adeyemo A, Webb NJA, Greenbaum LA, Abeyagunawardena A, Thalgahagoda S, et al. HLA-DQA1 and PLCG2 are candidate risk loci for childhood-onset steroid-sensitive nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(7): 1701–10. doi: 10.1681/ASN.2014030247
33. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(6): 1279–89. doi: 10.1681/ASN.2014050489
34. Caridi G, Trivelli A, Sanna-Cherchi S, Perfumo F, Ghiggeri GM. Familial forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(2): 241–52. doi: 10.1007/s00467-008-1051-3
35. Philippe A, Nevo F, Esquivel EL, Reklaityte D, Gribouval O, Tête MJP, et al. Neph rin Mutations Can Cause Childhood-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(10): 1871–8. doi: 10.1681/ASN.2008010059
36. Santín S, García-Maset R, Ruíz P, Giménez I, Zamora I, Pêa A, et al. Neph rin mutations cause childhood-and adult-onset focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2009; 76(12): 1268–76. doi: 10.1038/ki.2009.381

37. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008; 40(10): 1175–84. doi: 10.1038/ng.226
38. Kronenberg F. APOL1 variants and kidney disease. There is no such thing as a free lunch. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(3): 775–8. doi: 10.1093/ndt/gfq753
39. Mele C, Iatropoulos P, Donadelli R, Calabria A, Maranta R, Cassis P, et al. MYO1E Mutations and Childhood Familial Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(4): 295–306. doi: 10.1056/NEJMoa1101273
40. Boyer O, Benoit G, Gribouval O, Nevo F, Tête MJ, Dantal J, et al. Mutations in INF2 are a major cause of autosomal dominant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(2): 239–45. doi: 10.1681/ASN.2010050518
41. Ruf RG, Schultheiss M, Lichtenberger A, Karle SM, Zalewski I, Mucha B, et al. Prevalence of WT1 mutations in a large cohort of patients with steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2004; 66(2): 564–70. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00775.x
42. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary Proteinuria Syndromes and Mechanisms of Proteinuria. *N Engl J Med* 2006; 354(13): 1387–401. doi: 10.1056/NEJMra052131
43. Berkovic SF, Dibbens LM, Oshlack A, Silver JD, Katerelos M, Vears DF, et al. Array-Based Gene Discovery with Three Unrelated Subjects Shows SCARB2/LIMP-2 Deficiency Causes Myoclonus Epilepsy and Glomerulosclerosis. *Am J Hum Genet* 2008; 82(3): 673–84. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.12.019
44. Atmaca M, Gulhan B, Korkmaz E, Inozu M, Soylemezoglu O, Candan C, et al. Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(8): 1369–75. doi: 10.1007/s00467-017-3634-3

45. Benoit G, MacHuca E, Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: A systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(9): 1621–32. doi: 10.1007/s00467-010-1495-0
46. Yamauchi H, Hopper J Jr. Hypovolemic Shock and Hypotension as a Complication in The Nephrotic Syndrome. Report of Ten Cases. *Ann Intern Med* 1964; 60: 242–54. doi: 10.7326/0003-4819-60-2-242 doi: 10.7326/0003-4819-60-2-242
47. Anderson S, Komers R BB. Brenner and Rector's The Kidney. 8th ed. BM B, editor. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. Chapter 26.
48. Saland JM, Ginsberg H, Fisher EA. Dyslipidemia in pediatric renal disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14(2): 197–204. doi: 10.1097/00008480-200204000-00009
49. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; 13(2): 159–65. doi: 10.1038/ki.1978.23
50. Looscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 956–8. doi: 10.1056/NEJMcibr1209459
51. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, Zhao S, Lehman A, Blanchong C, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr* 2009; 155(1): 105-110. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.01.070
52. Citak A, Emre S, Sairin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(2): 138–42. doi: 10.1007/s004670050029.
53. Mittal BR, Singh S, Bhattacharya A, Prasad V, Singh B. Lung scintigraphy in the diagnosis and follow-up of pulmonary thromboembolism in children

- with nephrotic syndrome. *Clin Imaging* 2005; 29(5): 313–6. doi: 10.1016/j.clinimag.2005.01.026
54. Wu HM, Tang JL, Sha ZH, Li YP. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *Cochrane database Syst Rev* 2004; (2): CD003964. doi: 10.1002/14651858.CD003964.pub2
 55. Goonewardene ST, Tang C, Tan L T-H, Chan K-C, Lingham P, Lee L-H, et al. Safety and Efficacy of Pneumococcal Vaccination in Pediatric Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2019; 7: 339. doi: 10.3389/fped.2019.00339
 56. Agarwal N, Phadke KD, Garg I, Alexander P. Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(12): 1289–92. doi: 10.1007/s00467-003-1259-1
 57. Bohman SO, Jaremko G, Bohlin AB, Berg U. Foot process fusion and glomerular filtration rate in minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1984; 25(4): 696–700. doi: 10.1038/ki.1984.76
 58. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, Derkx FH, Joles JA, Koomans HA. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolemic symptoms. *Lancet* 1995; 346(8968): 148–52. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91210-x
 59. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, et al. Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 2009; 124(2): 747–57. doi: 10.1542/peds.2008-1559
 60. 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* (London, England) 1970; 760(1): 1299–302. doi: 10.1016/s0140-6736(70)91905-7
 61. Doucet A, Favre G, Deschenes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(12): 1983–90. doi: 10.1007/s00467-007-0521-3

62. Haws RM, Baum M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1993; 91(6): 1142-6. PMID: 8502517
63. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(6): 989–97. doi: 10.1007/s00467-013-2525-5
64. Zaffnello M, Franchini M. Thromboembolism in childhood nephrotic syndrome: a rare but serious complication. *Hematology* 2007; 12(1): 69–73. doi: 10.1080/10245330600940048
65. McCaffrey J, Lennon R, WWebb NJA. The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(9): 1383–402. doi: 10.1007/s00467-015-3241-0
66. Prescott Jr WA, Streetman DD, Streetman DS. The potential role of HMG-CoA reductase inhibitors in pediatric nephrotic syndrome. *Ann Pharmacother* 2004; 38(12): 2105–14. doi: 10.1345/aph.1D587
67. Bak M, Serdaaroglu E, Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(3): 350–4. doi: 10.1007/s00467-005-2118-z
68. Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M. Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(6): 2171–5. doi: 10.1093/ndt/gfr665
69. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(5): 824–32. doi: 10.1681/ASN.V85824
70. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(8): 1529–61. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1
71. Ekka BK, Bagga A, Srivastava RN. Single-versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997; 11(5): 597–9. doi: 10.1007/s004670050344

72. Lombel R, Gipson DS, Hodson EM, Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(3): 415–26. doi: 10.1007/s00467-012-2310-x
73. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993; 152(4): 357–61. doi: 10.1007/BF01956754 doi: 10.1007/BF01956754
74. Leisti S, Koskimies O. Risk of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome: effect of stage of post-prednisone adrenocortical suppression. *J Pediatr* 1983; 103(4): 553–7. doi: 10.1016/s0022-3476(83)80582-4
75. Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? *Pediatr Nephrol* 2005; 20(1): 10–4. doi: 10.1007/s00467-004-1615-9
76. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD002290. doi: 10.1002/14651858.CD002290.pub3
77. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight- and 12-week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 65(10): 1147–50. doi: 10.1136/adsc.65.10.1147
78. Latta K, vonn Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(3): 271–82. doi: 10.1007/s004670000523
79. Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5(10): 1820–5. doi: 10.1681/ASN.V5101820
80. Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, et al. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic

- syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(11): 2073–9. doi: 10.1007/s00467-012-2228-3
81. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AGB. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(7): 1848–54. doi: 10.1093/ndt/gfi274
 82. Iijimaa K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, Miura K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384(9950): 1273–81. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60541-9
 83. Larkins N, Kim S, Craig J, Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child* 2016; 101(4): 404–8. doi: 10.1136/archdischild-2015-308924
 84. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017; 24(6): 348–56. doi: 10.1053/j.ackd.2017.09.011
 85. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int* 2020; 97(6): 1117–29. doi: 10.1016/j.kint.2020.02.010
 86. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann Jr CM. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(5): 769–76. doi: 10.1681/ASN.V85769
 87. Carl S, Wiesel M, Wühl E, Mehls O, Schaefer F, Staehler G. Outcome of children and adolescents with recurrent nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29(7): 2795–6. doi: 10.1016/s0041-1345(97)00681-7

88. Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2000; 105(3 Pt 1): 492–5. doi: 10.1542/peds.105.3.492
89. Yap HK, Han EJS, Heng CK, Gong WK. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(12): 1049–52. doi: 10.1007/s004670100024
90. Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA, Dillon J, Rees L, Hoff WV, et al. Predictors of long-term outcome of children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(2): 215–21. doi: 10.1007/s00467-006-0264-6
91. Martinelli R, Okumura AS, Pereira LJ, Rocha H. Primary focal segmental glomerulosclerosis in children: prognostic factors. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(8): 658–61. doi: 10.1007/s004670100639
92. Sureshkumar P, Hodson EM, Willis NS, Barzi F, Craig JC. Predictors of remission and relapse in idiopathic nephrotic syndrome: A prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(6): 1039–46. doi: 10.1007/s00467-013-2736-9
93. Boyer O, Moulder JK, Somers MJG. Focal and segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(8): 1159–66. doi: 10.1007/s00467-007-0493-3
94. Abrantes MM, Cardoso LSB, Lima EM, Penido Silva JM, Diniz JS, Bambirra EA, et al. Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(7): 1003–12. doi: 10.1007/s00467-006-0138-y
95. Paik KH, Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong H Il, et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 22(3): 389–95. doi: 10.1007/s00467-006-0301-5
96. Aydin M, Franke I, Kurylowicz L, Ganschow R, Lentze M, Born M, et al. The long-term outcome of childhood nephrotic syndrome in Germany: a

- cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(5): 676–88. doi: 10.1007/s10157-019-01696-8
97. Vivarelli M, Moscaritolo EE, Tsalkidis A, Massella L, Emma F. Time for initial response to steroids is a major prognostic factor in idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 2010; 156(6): 965–71. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.12.020
98. Sozeri B, Mir S, Mutlubas F, Sen S. The long-term results of pediatric patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21(1): 87–92. PMID: 20061699
99. Otukesh H, Otukesh S, Mojtahedzadeh M, Hoseini R, Fereshtehnejad S-M, Riahi Fard A, et al. Management and outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Iran J Kidney Dis* 2009; 3(4): 210–7. PMID: 19841524
100. Chang J-W, Tsai H-L, Wang H-H, Yang LY. Clinicopathological features and prognosis of Chinese children with idiopathic nephrotic syndrome between different age groups. *Eur J Pediatr* 2009; 168(10): 1189–94. doi: 10.1007/s00431-008-0902-z
101. Özlü SG, Demircin G, Tökmeci N, Çaltık Yılmaz A, Aydoğ Ö, Bülbül M, et al. Long-term prognosis of idiopathic nephrotic syndrome in children. 2015; 37(4): 672–7. doi: 10.3109/0886022X.2015.1010940
102. Chang J-W, Tsai H-L, Yang L-Y, Chen T-J. Epidemiology and Predictors of End-stage Renal Disease in Taiwanese Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Epidemiol* 2012; 22(6): 517–22. doi: 10.2188/jea.JE20120033
103. Andersen RF, Thrane N, Noergaard K, Rytter L, Jespersen B, Rittig S. Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(7): 1299–304. doi: 10.1007/s00467-010-1537-7
104. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, Yu A, Bessenay L, Girardin E, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: A

- multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(8): 1525–32. doi: 10.1007/s00467-009-1138-5
105. Skrzypczyk P, Pańczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M, Wawer Z, Bieniaś B, Zajackowska M, et al. Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clin Nephrol* 2014; 81(3): 166–73. doi: 10.5414/CN108044
 106. Zagury A, Oliveira AL de, Montalvão JAA, Novaes RHL, Sá VM de, Moraes CAP de, et al. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease. *J Bras Nefrol* 2013; 35(3): 191–9. doi: 10.5935/0101-2800.20130031
 107. Mendonça ACQ, Oliveira EA, Fróes BP, Faria LDC, Pinto JS, Nogueira MMI, et al. A predictive model of progressive chronic kidney disease in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(11): 2011–20. doi: 10.1007/s00467-015-3136-0
 108. Abdel-Hafez MA, Abou-El-Hana NM, Erfan AA, El-Gamasy M, Abdel-Nabi H. Predictive risk factors of steroid dependent nephrotic syndrome in children. *J Nephropathol* 2017; 6(3): 180–6. doi: 10.15171/jnp.2017.31
 109. Carter SA, Mistry S, Fitzpatrick J, Banh T, Hebert D, Langlois V, et al. Prediction of Short- and Long-Term Outcomes in Childhood Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Reports* 2020; 5(4): 426-34. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.015
 110. Idris SSM, Nasir A, Ismail NZAN, van Rostenberghe HA, Ilias MI. Timing and predictive factors of developing chronic kidney disease in childhood-onset idiopathic nephrotic syndrome: an Asian experience. *Singapore Med J* 2020; 61(9): 483-6. doi: 10.11622/smedj.2019096
 111. Ying D, Liu W, Chen L, Rong L, Lin Z, Wen S, et al. Long-Term Outcome of Secondary Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Chinese Children. *Kidney Int Reports* 2021; 6(8): 2144–50. doi: 10.1016/j.ekir.2021.05.001

112. Pokrajac D, Hodzic Kamber A, Karasalihovic Z. Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Single-Center Experience. 2018; 30(2): 84–8. doi: 10.5455/msm.2018.30.84-88
113. Yaseen A, Tresa V, Lanewala AA, Hashmi S, Ali I, Khatri S, et al. Acute kidney injury in idiopathic nephrotic syndrome of childhood is a major risk factor for the development of chronic kidney disease. *Ren Fail* 2017; 39(1): 323-7. doi: 10.1080/0886022X.2016.1277743
114. Sato M, Ishikura K, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Hamada R, et al. Prognosis and acute complications at the first onset of idiopathic nephrotic syndrome in children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(3): 475–81. doi: 10.1093/ndt/gfz185
115. Fogazzi GB, Testanera G. The Farsighted Studies of the Italian Carlo L. Roviola (1844–1877) on the Nature of Urinary Casts. *Am J Nephrol* 2002; 22(2–3): 300–8. <https://doi.org/10.1159/000063778>
116. Tamm I, Horsfall Jr FL. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 74(1): 106–8. PMID: 15430405
117. Devuyst O, Pattaro C. The UMOD locus: Insights into the pathogenesis and prognosis of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(3): 713–26. doi: 10.1681/ASN.2017070716
118. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80(4): 338–47. doi: 10.1038/ki.2011.134
119. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, Shirts B, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002; 39(12): 882–92. doi: 10.1136/jmg.39.12.882
120. Trudu M, Janas S, Lanzani C, Debaix H, Schaeffer C, Ikehata M, et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive

- hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med* 2013; 19(12): 1655–60. doi: 10.1038/nm.3384
121. Steubl D, Block M, Herbst V, Nockher WA, Schlumberger W, Satanovskij R, et al. Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(10): e3011. doi: 10.1097/MD.0000000000003011
 122. UMOD Gene - Uromoduli (Protein Coding). GeneCards. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=UMOD>
 123. Zimmerhackl LB, Rostasy K, Wiegele G, Rasenack A, Wilhelm C, Lohner M, et al. Tamm-Horsfall protein as a marker of tubular maturation. *Pediatr Nephrol* 1996; 10(4): 448–52. doi: 10.1007/s004670050137
 124. Scherberich J, Gruber R, Nockher WWA, Christensen EI, Schmitt H, Herbst V, et al. Serum uromodulin-a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(2): 284–95. doi: 10.1093/ndt/gfw422
 125. Torffvit O, Melander O, Hulten UL. Urinary excretion rate of Tamm-Horsfall protein is related to salt intake in humans. *Nephron Physiol* 2004; 97(1): 31-6. doi: 10.1159/000077600
 126. Youhanne S, Weber J, Beaujean V, Glaudemans B, Sobek J, Devuyst O. Determination of uromodulin in human urine: influence of storage and processing. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(1): 136–45. doi: 10.1093/ndt/gft345
 127. Ying WZ, Sanders PW. Dietary salt regulates expression of Tamm-Horsfall glycoprotein in rats. *Kidney Int* 1998; 54(4): 1150–6. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00117.x
 128. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ, Kumar S, Bates JM, Raffi HS, et al. Validation of uromodulin as a candidate gene for human essential hypertension. *Hypertens* 2014; 63(3): 551–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01423

129. Padmanabhan S, Graham L, Ferreri NR, Graham D, McBride M, Dominiczak AF. Uromodulin, an emerging novel pathway for blood pressure regulation and hypertension. *Hypertens* 2014; 64(5): 918–23. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03132
130. Hallson PC, Choong SK, Kasidas GP, Samuel C. Effects of Tamm-Horsfall protein with normal and reduced sialic acid content upon the crystallization of calcium phosphate and calcium oxalate in human urine. *Br J Urol* 1997; 80(4): 533–8. doi: 10.1046/j.1464-410x.1997.00366.x
131. Wolf MTF, Wu X-R, Huang C-L. Uromodulin upregulates TRPV5 by impairing caveolin-mediated endocytosis. *Kidney Int* 2013; 84(1): 130–7. doi: 10.1038/ki.2013.63
132. Garimella PS, Bartz TM, Ix JH, Chonchol M, Shlipak MG, Devarajan P, et al. Urinary Uromodulin and Risk of Urinary Tract Infections: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(6): 744–51. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.08.022
133. Micanovic R, Chitteti BR, Dagher PC, Srour EF, Khan S, Hato T, et al. Tamm-Horsfall Protein Regulates Granulopoiesis and Systemic Neutrophil Homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(9): 2172–82. doi: 10.1681/ASN.2014070664
134. Delgado GE, Kleber ME, Scharnagl H, Kramer BK, Marz W, Scherberich JE. Serum Uromodulin and Mortality Risk in Patients Undergoing Coronary Angiography. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(7): 2201–10. doi: 10.1681/ASN.2016111162
135. Pruijm M, Ponte B, Ackermann D, Paccaud F, Guessous I, Ehret G, et al. Associations of Urinary Uromodulin with Clinical Characteristics and Markers of Tubular Function in the General Population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(1): 70–80. doi: 10.2215/CJN.04230415
136. Garimella PS, Biggs ML, Katz R, Ix JH, Bennett MR, Devarajan P, et al. Urinary uromodulin, kidney function, and cardiovascular disease in elderly adults. *Kidney Int* 2015; 88(5): 1126–34. doi: 10.1038/ki.2015.192

137. Yamamoto T, Miyata H, Fujiyama T, Kinoshita T, Maki S. Serum Tamm-Horsfall Glycoprotein Level in Children with Various Renal Diseases. *Nephron* 1991; 59(3): 440–4. doi: 10.1159/000186605
138. Torffvit O, Agardh CD. Tubular secretion of Tamm-Horsfall protein is decreased in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Nephron* 1993; 65(2): 227–31. doi: 10.1159/000187479
139. Garimella PS, Jaber BL, Tighiouart H, Liangos O, Bennett MR, Devarajan P, et al. Association of Preoperative Urinary Uromodulin with AKI after Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(1): 10–8. doi: 10.2215/CJN.02520316
140. Venkat-Raman G, Gast C, Marinaki A, Fairbanks L. From juvenile hyperuricaemia to dysfunctional uromodulin: an ongoing metamorphosis. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(11): 2035–42. doi: 10.1007/s00467-015-3308-y
141. Bollee G, Dahan K, Flamant M, Moriniere V, Pawttowski A, Heidet L, Lacombe D, et al. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(10): 2429–38. doi: 10.2215/CJN.01220211
142. Köttgen A, Glazer NL, Deghan A, Hwang S-J, Katz R, Li M, et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2009; 41(6): 712–7. doi: 10.1038/ng.377
143. Olden M, Corre T, Hayward C, Toniolo D, Ulivi S, Gasparini P, et al. Common Variants in UMOD Associate with Urinary Uromodulin Levels: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(8): 1869–82. doi: 10.1681/ASN.2013070781
144. Gudbjartsson DF, Holm H, Indridason OS, Thorleifsson G, Edvardsson V, Sulem P, et al. Association of variants at UMOD with chronic kidney disease and kidney stones-role of age and comorbid diseases. *PLoS Genet* 2010; 6(7): e1001039. doi: 10.1371/journal.pgen.1001039
145. Pataro C, Teumer A, Gorski M, Chu AY, Li M, Mijatovic V, et al. Genetic associations at 53 loci highlight cell types and biological pathways relevant

- for kidney function. *Nat Commun* 2016; 7: 10023. doi: 10.1038/ncomms10023
146. Ahluwalia TS, Lindholm E, Groop L, Melander O. Uromodulin gene variant is associated with type 2 diabetic nephropathy. *J Hypertens* 2011; 29(9): 1731–4. doi: 10.1097/HJH.0b013e328349de25
 147. Zywiec J, Kilis-Pstrusinska K, Toomaszewski M, Grzeszczak W. Analysis of the association between rs12917707 and rs11864909 single nucleotide polymorphisms in the region of the uromodulin gene and chronic kidney disease - a family-based study. *Ann Agric Environ Med* 2017; 24(3): 464–6. doi: 10.5604/12321966.1232091
 148. Okada Y, Sim X, Go MJ, Wu J-Y, Gu D, Takeuchi F, et al. Meta-analysis identifies multiple loci associated with kidney function-related traits in east Asian populations. *Nat Genet* 2012; 44(8): 904–9. doi: 10.1038/ng.2352
 149. Hussain N, Zello JA, Vasilevska-Ristovska J, Banh TM, Patel VP, Patel P, et al. The rationale and design of Insight into Nephrotic Syndrome: Investigating Genes, Health and Therapeutics (INSIGHT): a prospective cohort study of childhood nephrotic syndrome. *BMC Nephrol* 2013; 14(1): 25. doi: 10.1186/1471-2369-14-25
 150. Van A, İşlek İ, Dağdemir A, Koçak H, Kucukhoduk S. Çocukluk çağı nefrotik sendromu: 230 olgunun değerlendirilmesi. *Ondokuz Mayıs Üni Tıp Derg* 2001; 18: 71-90.
 151. Ovunc Hacıhamdioglu D, Kalman S, Gok F. İdiyopatik nefrotik sendrom tanılı çocukların uzun dönem sonuçları; tek merkez deneyimi. *Türk Ped Arş* 2015; 50: 37-44.
 152. Warejko JK, Tan W, Daga A, Schapiro D, Lawson JA, Shril S, et al. Whole exome sequencing of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(1): 53–62. doi: 10.2215/CJN.04120417
 153. Zaorska K, Zawierucha P, Świerczewska M, Ostalska-Nowicka D, Zachwieja J, Nowicki M. Prediction of steroid resistance and steroid

- dependence in nephrotic syndrome children. *J Transl Med* 2021; 19(1): 130. doi: 10.1186/s12967-021-02790-w
154. Jafar T, Prasad N, Agarwal V, Mahdi A, Gupta A, Sharma RK, et al. MDR-1 gene polymorphisms in steroid-responsive versus steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(12): 3968–74. doi: 10.1093/ndt/gfr150
 155. Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Heal* 2018; 2(12): 880–90. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30283-9
 156. Moorani KN, Hotchandani HM, Zubair AM, Lohana NC, Veerwani NR. Immunosuppressive therapy in children with primary nephrotic syndrome: single center experience, Karachi, Pakistan. *BMC Nephrol* 2019; 20(1): 239. doi: 10.1186/s12882-019-1347-5
 157. Hodson EM, Wong SC, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10(10): CD003594. doi: 10.1002/14651858.CD003594.pub5
 158. Yi Z, Li Z, Wu XC, He QN, Dang XQ, He XJ. Effect of fosinopril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(7): 967–72. doi: 10.1007/s00467-006-0096-4
 159. Bachmann S, Mutig K, Bates J, Welker P, Geist B, Gross V, et al. Renal effects of Tamm-Horsfall protein (uromodulin) deficiency in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288(3): F559-67. doi: 10.1152/ajprenal.00143.2004
 160. Böger CA, Gorski M, Li M, Hoffmann MM, Huang C, Yang Q, et al. Association of eGFR-Related Loci Identified by GWAS with Incident CKD and ESRD. *PLoS Genet* 2011; 7(9): e1002292. doi: 10.1371/journal.pgen.1002292
 161. Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, Fuchsberger C, Olden M, Glazer NL, et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2010 425 2010; 42(5): 376–84. doi: 10.1038/ng.568

162. Gorski M, Tin A, Garnaas M, McMahon GM, Chu AY, Tayo BO, et al. Genome-wide association study of kidney function decline in individuals of European descent. *Kidney Int* 2015; 87(5): 1017–29. doi: 10.1038/ki.2014.361
163. Deshmukh HA, Palmer CNA, Morris AD, Colhoun HM. Investigation of known estimated glomerular filtration rate loci in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013; 30(10): 1230–5. doi: 10.1111/dme.12211
164. Shlipak MG, Li Y, Fox C, Coresh J, Grunfeld C, Whooley M. Uromodulin concentrations are not associated with incident CKD among persons with coronary artery disease. *BMC Nephrol* 2011; 12(1): 2. doi: 10.1186/1471-2369-12-2
165. Chanrat E, Eu-ahsunthornwattana J, Thotsiri S, Sathirapongsasuti N, Kitiyakara C. POS-434 The Protective Effect of UMOD Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) rs12917707 on the Risk of Kidney Failure. *Kidney Int Reports* 2022; 7(2): S193 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.01.461>
166. Akwo EA, Chen H-C, Liu G, Triozzi JL, Tao R, Yu Z, et al. Phenome-Wide Association Study of UMOD gene variants and differential associations with clinical outcomes across populations in the Million Veteran Program a multiethnic biobank. *Kidney Int Reports* 2022; 7(8): 1802-18. doi: 10.1016/j.ekir.2022.05.011
167. Reznichenko A, Böger CA, Snieder H, van den Born J, de Borst MH, Damman J, et al. UMOD as a susceptibility gene for end-stage renal disease. *BMC Med Genet* 2012; 13(1): 78. <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-13-78>
168. Wang J, Liu L, He K, Gao B, Wang F, Zhao M, et al. UMOD polymorphisms associated with kidney function, serum uromodulin and risk of mortality among patients with chronic kidney disease, results from the C-STRiDE study. *Genes (Basel)* 2021; 12(11): 1687. doi: 10.3390/genes12111687



10. EKLER

Ek-1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında ilgili belge açık erişime kapatılmıştır”



Ek-2. Nefrotik Sendrom Değerlendirme Formu

NEFROTİK SENDROM DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI :..... TELEFON :.....

DOĞUM TARİHİ :..... ADRES :.....

DOSYA NO :..... PROTOKOL NO :.....

1. Cinsiyet: 1. erkek 2. kız

2. Yaş: yıl: ay:

3. İlk başvuru öykü ve klinik bulgular:

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

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

5. Anne-baba akrabalık: 1. var 2. yok

6. Anne baba kardeş öyküsü:

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

7. Antropometrik veriler (son kontrol):

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

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

9. Tanı yeri:.....

10. İzlem süresi:.....

11. Son kontrol tarihi (ay/yıl):.....

12. Tanı yaşı:.....(yazıyla)

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

13. Eşlik eden hastalık var mı?

1. var.....(yazınız) 2.yok

14. Klinik tip:

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

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

15a. Biyopsi yapıldı ise histopatolojik tip:

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

15b. Biyopsi tarihi (ay/yıl) / yeri :.....)

16. Almış olduğu tüm tıbbi tedavi/ler:

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

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

17a. Aldı ise hangi destek tedavi/ler:

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

18. Son kontrolde almakta olduğu tıbbi tedavi/ler:

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

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

19a. Gelişti ise neler?

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

20. Uzun dönem sonuç:

1. İlaçsız remisyonda

2. Sık tekrarlıyor

- 2a. Sık tekrarlıyor ise relaps sayısı;

- a) 1 b) 2 c) 3 d) ≥4

3. KBH gelişti

- 3a. KBH gelişti ise tanıdan sonra kaç yıl içinde;.....(süreyi belirtiniz)

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

4. Diyaliz ihtiyacı var

4a. Diyaliz ihtiyacı oldu ise tanıdan sonra kaç yıl içinde;(süreyi belirtiniz)

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

5. Böbrek nakli oldu

5a. Böbrek nakli oldu ise tanıdan sonra kaç yıl içinde;(süreyi belirtiniz)

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

21. Genetik çalışma:

1. Yapılmamış

2. Yapılmış (bulunan mutasyon:.....)

22. Çalışılan UMOD geni tek nükleotid polimorfizmleri:

rs12917707	SDNS	SRNS	SBNS	Sık tekrarlayan NS
CC				
CT				
TT				

rs11864909	SDNS	SRNS	SBNS	Sık tekrarlayan NS
TT				
TC				
CC				

23. UMOD geni tek nükleotid polimorfizmi saptanan hastaların alel frekansları:

rs12917707	SDNS	SRNS	SBNS	Sık tekrarlayan NS
C				
T				

rs11864909	SDNS	SRNS	SBNS	Sık tekrarlayan NS
T				
C				

24. Laboratuvar sonuçları:

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

Ek-3. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında ilgili belge açık erişime kapatılmıştır”



Ek-3. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında ilgili belge açık erişime kapatılmıştır”



Ek-3. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında ilgili belge açık erişime kapatılmıştır”

