



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

**İDİOPATİK NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA  
RELAPS GELİŞİMİNDE GLUKOKORTİKÖİD  
RESEPTÖR GEN (NR3C1) POLİMORFİZMİNİN ROLÜ**

**Dr. Özlem DUR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Ali ANARAT**

**ADANA-2013**



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

**İDİOPATİK NEFROTİK SENDROMLU ÇOCUKLARDA  
RELAPS GELİŞİMİNDE GLUKOKORTİKÖİD  
RESEPTÖR GEN (NR3C1) POLİMORFİZMİNİN ROLÜ**

**Dr. Özlem DUR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Ali ANARAT**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından  
TF2012LTP16 no' lu proje olarak desteklenmiştir.**

**ADANA-2013**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER	VII
ABSTRACT – KEYWORDS	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nefrotik Sendrom Tanımı	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyoloji ve Sınıflandırma	4
2.1.3. Nefrotik Sendromun Patofizyolojisi	6
2.1.4. Klinik ve Laboratuvar Bulguları	9
2.1.5. Nefrotik Sendromda Biyopsi Endikasyonları	10
2.1.6. Nefrotik Sendromun Tedavisi	11
2.1.6.1. Destek Tedavisi	11
2.1.6.2. Spesifik Tedavi	12
2.1.7. Nefrotik Sendromun Komplikasyonları	14
2.2. Steroid Yapısı ve Özellikleri	15
2.3. Glukokortikoid Reseptör Yapısı ve Özellikleri	17
2.4. Steroid ve Glukokortikoid Reseptör İlişkisi	18
2.5. Glukokortikoid Reseptör Polimorfizmi	19
2.6. Glukokortikoid Reseptörü ile Nefrotik Sendrom İlişkisi	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Araç ve Gereçler	22
3.1.1. Kimyasal Malzemeler	22
3.1.2. Aygıtlar	22
3.2. Örneklerin Sağlanması İçin Kullanılan Yöntemler	22
3.2.1. Genetik Çalışmalar	23
3.2.1.1. DNA İzolasyonu	23
3.2.1.2. Single Nükleotid Polimorfizm Aşaması	23
3.2.1.3. Single Nükleotid Polimorfizmlerin Genotiplenmesi	24
3.2.1.4. Single Nükleotid Polimorfizm Sonuçlarının Değerlendirmesi	25
3.3. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Karakteristik Özellikleri	27
4.2. Hasta Gruplarının Biyokimyasal Değerlendirmesi	29
4.3. Hasta Gruplarının NR3C1 Gen Polimorfizmi Açısından Değerlendirilmesi	31

5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	46
KAYNAKLAR	50
EKLER	
EK-1. Aydınlatılmış Onam Formu	55
EK-2. Etik Kurul Kararı	56
EK-3. Hasta Gruplarının Hastalık Başlangıç Demografik Verileri	57
EK-4. Hasta Gruplarının Hastalık Başlangıç Laboratuvar Bulguları	58
EK-5. Hasta Gruplarının NR3C1 Gen Polimorfizmi Sonuçları	59
EK-6. Kontrol Grubunun Demografik Verileri ve NR3C1 Gen Polimorfizmi Sonuçları	60
ÖZGEÇMİŞ	61

## TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Nefrotik sendrom nedenleri	4
Tablo 2. Glomerüler lezyonların histopatolojik sınıflandırması	5
Tablo 3. Normal ve nefrotik proteinüri tanımı	8
Tablo 4. Hazırlanan reaksiyon karışımının oranları	24
Tablo 5. Termal Cycler koşulları	24
Tablo 6. Bir örnekteki VIC ve FAM floresan sinyalleri ile sekans arasındaki karşılıklı ilişki	25
Tablo 7. Tüm olguların cinsiyet dağılımı	28
Tablo 8. Hastalığın başlangıç yaşı ortalamaları	28
Tablo 9. Hasta gruplarının biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması	30
Tablo 10. Çalışmada bakılan ‘single nükleotid polimorfizm (SNPs)’ bölgeleri	32
Tablo 11. NR3C1 geni ER22/23EK polimorfizmi genotip dağılımları	32
Tablo 12. NR3C1 geni N363S polimorfizmi genotip dağılımları	33
Tablo 13. NR3C1 geni I559N polimorfizmi genotip dağılımları	33
Tablo 14. Genotiplere göre alel frekans dağılımı	34
Tablo 15. rs56149945- N363S A/G polimorfizminin toplumlararası genotip dağılımı ve alel frekansları	42
Tablo 16. rs6189 - ER22/23EK G/A polimorfizminin çeşitli populasyonlarda genotip dağılımı ve alel frekansları	43
Tablo 17. rs6190-ER22/23EK G/A polimorfizminin çeşitli populasyonlarda genotip dağılımı ve alel frekansları	44

## ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Glomerüler filtrasyon bariyerinin şematik görüntüsü	7
Şekil 2. Steroidlerin hücre içi reseptöre bağlanması	17
Şekil 3. Glukokortikoidlerin hedef hücrede etki mekanizması	19
Şekil 4. Single nükleotid polimorfizm pozisyonu	25
Şekil 5. VIC ve FAM işaretli problemlerin DNA'ya bağlanması	26
Şekil 6A. Hasta gruplarının cinsiyet dağılımı	27
Şekil 6B. Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı	27
Şekil 7. Beşinci kromozomda NR3C1 gen bölgesi	31

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACE</b>	: Anjiotensin konverting enzim
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropin hormon
<b>APSGN</b>	: Akut poststreptokoksik glomerulonefrit
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>CBG</b>	: Kortikosteroid bağlayıcı globulin
<b>CRF</b>	: Kortikotropin salıverici faktör
<b>ÇÜTF</b>	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>DMP</b>	: Diffüz mezengial proliferasyon
<b>FSGS</b>	: Fokal segmental glomeruloskleroz
<b>GFR</b>	: Glomeruler filtrasyon hızı
<b>GR</b>	: Glukokortikoid reseptör
<b>hGR</b>	: İnsan glukokortikoid reseptörü
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HRE</b>	: Hormona cevaplı element
<b>hsp</b>	: Heat şok protein
<b>ITP</b>	: İmmun trombositopenik purpura
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LPL</b>	: Lipoprotein lipaz
<b>MDNS</b>	: Minimal değişiklik nefrotik sendrom
<b>MezPGN</b>	: Mezengial proliferatif glomerulonefrit
<b>MGN</b>	: Membranöz glomerulonefrit
<b>MN</b>	: Membranöz nefropati
<b>MPGN</b>	: Membranoproliferatif glomerulonefrit
<b>NR3C1</b>	: Nuclear receptor subfamily 3, group C, member1
<b>NS</b>	: Nefrotik sendrom
<b>NSAİD</b>	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
<b>Ort</b>	: Ortalama
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozis
<b>SRNS</b>	: Steroide dirençli nefrotik sendrom

- SS** : Standart sapma  
**SSNS** : Steroide duyarlı nefrotik sendrom  
**VLDL** : Çok düşük dansiteli lipoprotein



## ÖZET

### **İdiopatik Nefrotik Sendromlu Çocuklarda Relaps Gelişiminde Glukokortikoid Reseptör Gen (NR3C1 gen) Polimorfizminin Rolü**

**Amaç :** Bu çalışmada idiyopatik nefrotik sendromlu çocuklarda bir glukokortikoid reseptör gen olan NR3C1 gen polimorfizminin steroid cevabına ve relaps gelişimi üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem :** Çalışma Eylül 1996 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda nefrotik sendrom tanısıyla takip edilen 40 hasta ile prospektif olarak yapıldı. Sık relaps nefrotik sendrom tanısı ile takip edilmekte olan 20 hasta ile ilk başvuru ve tedaviden sonra en az 5 yıl boyunca hiç relaps gelişmeyen 20 hasta ve bu hastalara cinsiyet açısından uygun olan sağlıklı 20 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, aile öyküleri, hastalık başlangıç laboratuvar değerleri (kan üre azotu, kreatinin, total protein, albumin, total kolesterol, kompleman3, kompleman4) kaydedildi. DNA izolasyonu için EDTA'lı tüpe 2 ml kan alındı. Hasta gruplarında ve kontrol grubunda NR3C1 gen N363S, ER22/23EK, I559N polimorfizmlerinin genotip ve alel frekanslarına göre dağılımları incelendi, istatistiksel analizleri yapıldı.

**Bulgular :** İdiopatik nefrotik sendromlu 40 hasta ve kontrol grubunda NR3C1 gen N363S, ER22/23EK, I559N polimorfizmlerinin genotip dağılımı ve alel frekanslarına bakıldığında tüm olgularda (% 100) ER22/23EK single nükleotid polimorfizmlerinin (SNPs) genotip dağılımı GG, N363S SNPs genotip dağılımı AA, I559N SNPs genotip dağılımı TT olarak bulundu, hasta ve kontrol gruplarında NR3C1 gen polimorfizmine rastlanmadı. Gruplar arasında genotip dağılımı ve alel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1,0).

**Sonuç :** Sık relaps gelişen ve hiç relaps gelişmeyen idiyopatik nefrotik sendromlu çocuklarda ve kontrol grubunda bakılan NR3C1 geni N363S, ER22/23EK, I559N polimorfizmlerinin alel dağılımlarının birbirine benzer olduğu görüldü. Bu bulgulara dayanarak, çalışma grubunda idiyopatik nefrotik sendromlu çocuklarda NR3C1 gen polimorfizminin steroid cevabı ve relaps gelişimi üzerine rolü olmadığı sonucuna varıldı. Ancak hasta sayısının az olması ve araştırılan gende olası tüm polimorfizmlerin değerlendirilememesi nedeniyle bu konuda yorum yapmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler :** Nefrotik sendrom, NR3C1 gen, relaps NS, single nükleotid polimorfizm (SNPs).

## ABSTRACT

### **The Role of Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1 gene) Polymorphism on Relapsing of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children**

**Aim :** The objective of this study is to investigate the effect of glucocorticoid receptor gene (NR3C1 gen) polymorphism on steroid response and development of relapses in childhood idiopathic nephrotic syndrome.

**Material and Methods :** In this prospective study, it's included 40 patients following with a diagnosis of idiopathic nephrotic syndrome in Pediatric Nephrology Department of Cukurova University Hospital between the years of 1996 and 2012. 20 patients were treated for frequent relapsing NS and the other group of 20 patients were following with no relapses from the beginning of the first treatment since 5 years. Demographic characteristics, family story and laboratory findings (BUN, creatinine, total protein, albumin, total cholesterol, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>) analyzed at the beginning of the first diagnosis and treatment were recorded. 2 cc blood samples were taken in EDTA-containing tubes from each patient for DNA isolation. We performed 3 known single nucleotide polymorphisms (SNPs) (N363S, ER22/23EK, I559N) of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1 gene) in patients and healthy control groups.

**Results :** The genotype distribution and allele frequencies of NR3C1 gene N363S, ER22/23EK, I559N SNPs were analyzed and revealed that; ER22/23EK SNPs genotype distribution was GG, N363S SNPs genotype distribution was AA and I559N SNPs genotype distribution was TT in all of the patients with idiopathic nephrotic syndrome and healthy control groups (% 100). For each SNPs, allele frequencies in both groups were the same ( $p=1,0$ ). The study revealed that we did not see NR3C1 gene polymorphisms for all patients and control groups.

**Conclusion :** There was no difference in any genotype or allotype distribution between patient groups and control groups, the genotypes of N363S, ER22/23EK, I559N SNPs were homogenous and similar. These findings suggest that; NR3C1 gene polymorphisms doesn't play an important role on the response to glucocorticoid treatment and development of relapses in our patient and control groups. However, we need further studies those includes increasing number of patients and genotyping all single nucleotide polymorphisms of NR3C1 gene to confirm the study and think about the population diversity of this gene polymorphisms.

**Key words :** Nephrotic syndrome, NR3C1 gene, relapsing NS, single nucleotide polymorphisms (SNPs).

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nefrotik sendrom (NS) glomerül kapiller duvarının seçici geçirgen özelliğindeki değişiklikler sonucu oluşan; ağır proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi bulguları ile seyreden bir böbrek hastalığıdır. Proteinüriyle sonuçlanan artmış glomerüler geçirgenlik nefrotik sendrom gelişmesinden primer sorumlu patofizyolojik mekanizmadır.<sup>1</sup>

Çocukluk çağındaki nefrotik sendromların % 95'ini nedeni bilinmeyen NS oluşturmaktadır<sup>7</sup> ve büyük çoğunluğu başlangıçta uygulanan 4-8 haftalık steroid tedavisine yanıt vermektedir. Başlangıç steroid tedavisi ile remisyona giren hastalar 'steroide duyarlı nefrotik sendrom' olarak isimlendirilmekte, başlangıç steroid tedavisine yanıt vermeyen bir grup hasta ise 'steroide dirençli nefrotik sendrom' olarak kabul edilmektedir. Steroid yanıtı hastalığın prognozunu belirlemede önemli göstergelerden birisidir ve etnik ve genetik faktörlerden etkilenmektedir. Nefrotik sendromlu çocukların % 70-80'inde ise en az bir kez relaps olur.<sup>44,45</sup> İdiyopatik nefrotik sendromlu hastalarda relaps gelişiminde enfeksiyon ya da immunitenin rolü olduğu sanılmaktaysa da relaps sebepleri kesin olarak bilinmemektedir.

Nefrotik sendrom patofizyolojisi araştırılırken genetik faktörler önem kazanmış ve ilk olarak konjenital Fin tipi nefrotik sendromun geni bulunmuş, nefrin adı verilen proteini kodlayan NPHS1 genindeki değişimlerin hastalığa sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>80,81</sup> İlerleyen genetik çalışmalar, bir glukokortikoid reseptör gen olan NR3C1 gen (Nuclear receptor subfamily 3, group C, member1) polimorfizminin idiyopatik nefrotik sendromlu çocuklarda steroid cevabında ve relaps gelişiminde etkili bir faktör olabileceğini düşündürmüştür.<sup>66-69</sup>

Steroidler etkilerini glukokortikoid reseptörlerini aktive ederek gösterirler. Glukokortikoid resistansı görülen birçok olguda steroid reseptörünü kodlayan NR3C1 geninde mutasyon ya da polimorfizm bulunmuştur.<sup>62</sup> Gendeki nokta mutasyonlar ve delesyonlar steroidlerin intraselüler konsantrasyon veya hedef dokudaki biyolojik aktivitesini azaltır.<sup>36</sup> Glukokortikoid reseptör geninde fonksyonu azaltan polimorfik değişiklikler toplumdaki steroid duyarlılığındaki değişkenliklerin muhtemel sebebi gibi gözükmektedir. Bazı polimorfizmler herhangi bir fonksyon kaybına yol açmazken bazıları ekzojen steroid tedavisinin yanıtını azaltmaktadır.<sup>63</sup>

Bu çalışmanın amacı bir glukokortikoid reseptör gen olan NR3C1 geninde N363S, ER22/23EK, I559N single nükleotid polimorfizmlerinin (SNPs) genotip frekansı ve alel dağılımlarını inceleyerek , rastlanabilecek bu polimorfizmlerin idiopatik nefrotik sendromlu çocuklarda steroid cevabına ve relaps gelişimi üzerine etkinliğinin araştırılmasıdır. N363S, ER22/23EK SNPs ekzon 2’de, I559N SNP ekzon 5’te lokalize olup, yapılan bazı çalışmalarda bu bölgelerdeki varyasyonların çeşitli hastalıklarda steroid hassasiyeti ile ilişkisi gösterilmiştir.<sup>62,63,79</sup>

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Nefrotik Sendrom Tanımı

Nefrotik sendrom (NS) çocukluk çağının sık görülen, glomerül kapiller duvarının seçici geçirgen özelliğindeki değişiklikler sonucu oluşan, idrarda protein kaybı ile seyreden bir böbrek hastalığıdır. Ağır proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir klinik tablodur.<sup>1</sup> Nefrotik düzeyde proteinüri idrarla protein kaybının 50 mg/kg/gün ya da 40 mg/m<sup>2</sup>/saat' in üzerinde olması şeklinde tanımlanır. Plazma protein düzeyinin 50 g/L ve/veya albumin düzeyinin 25 g/L'nin altına düşmesi nefrotik düzeyde hipoproteinemi olarak tanımlanır.<sup>2,9</sup> Nefrotik sendrom tek başına olan ya da sistemik hastalıklara ikincil olarak gelişebilen bir böbrek hastalığıdır. Nefrit bulgularının veya böbrek dışı hastalığın eşlik etmediği nedeni bilinmeyen nefrotik sendrom en sık görülen biçimdir.<sup>1,3</sup>

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Nefrotik sendrom, her yaşta görülebilen ve her yaş grubunda da aynı bulguları gösteren bir antitedir, çocukluk çağında erişkinlerden 15 kat daha fazla görülür. Çocuklarda büyük bir grup primer sebeplerle, bu grubun da büyük çoğunluğu idiyomatik iken, erişkinlerde sıklıkla sekonder nedenlerle oluşmaktadır.<sup>7</sup>

İdiyomatik nefrotik sendromun görülme sıklığı coğrafi bölge, ırk ve yaşa göre farklılık göstermektedir. İngiltere'de 15 yaşın altındaki her 100.000 çocukta görülme sıklığı 2-4, ABD'de 2-2.7/100 000 çocuk düzeyindedir.<sup>4</sup> Asyalı çocuklarda daha yüksek oranda görülmekte olup 9-16/100.000 çocuk sıklığındadır.<sup>10</sup> Afrika'da ise hastalık daha nadir olarak görülmektedir. Etnik köken hastalığın histolojik tipini ve immunsupresif yanıtı etkilemektedir. Siyah ırkta beyazlara göre steroide dirençli NS daha fazla görülmektedir.<sup>5</sup> Nedeni bilinmeyen NS erişkin hastalarda görülen NS'ların % 25'ini, çocukluk çağındaki hastaların ise % 95'ini oluşturmaktadır.<sup>7</sup> Erkek çocuklarda kızlara göre yaklaşık iki kat fazla, bazı serilerde ise benzer oranda görülmektedir.

Hastalığın ortaya çıkma yaşı genelde altta yatan histopatolojik değişiklikler ile ilişkilidir. Yaşamın ilk 3 ayında başlayan nefrotik sendrom anne karnındaki

enfeksiyonlara (örn sifiliz, toxoplazma, sitomegalovirüs) ya da otozomal resesif geçiş gösteren Fin tipi konjenital nefrotik sendroma bağlı olabilir.

Minimal değişiklik nefrotik sendrom (MDNS) genellikle 2-6 yaşlarda başlar. Fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) tüm çocukluk döneminde görülebilir, fakat 8 yaşın altında daha siktir. Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) ise tipik olarak büyük çocuk ve ergenlerde görülür.<sup>7</sup> Hasta çocukların % 2-8 kadarında aile bireylerinde, en sık da kardeşlerde nefrotik sendrom öyküsü vardır. Tüm bu veriler hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülen genetik ve çevresel faktörlerin varlığına dikkati çekmektedir.<sup>6,7</sup>

### 2.1.2 . Etyoloji ve Sınıflandırma

Nefrotik sendrom klinik görünüm, histopatolojik lezyon ve tedaviye verdiği cevaba göre sınıflandırılabilir.<sup>1</sup> Nefrotik sendrom oluşumuna göre primer NS, sekonder NS ve konjenital NS olarak üç ana grupta incelenir. Tablo 1’de çocukluk çağı nefrotik sendromunun nedenleri görülmektedir.<sup>8</sup>

**Tablo 1. Nefrotik Sendrom Nedenleri**

#### I- Primer NS

1. İdiopatik NS
  - Minimal değişiklik nefrotik sendrom (MDNS)
  - Mezengial proliferatif glomerulonefrit (MezPGN)
  - Fokal segmental glomerulosklerozis (FSGS)
2. İmmünkompleks glomerulonefrit
  - Membranöz glomerulonefrit (MGN)
  - Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN)
  - Akut poststreptokoksik glomerulonefrit (APSGN)

#### II-Sekonder NS

1. Sistemik hastalıklar: Henoch-Schönlein purpurası, sistemik lupus eritematozis (SLE), vaskülitler, Goodpasture sendromu, dermatomyozit, amiloidoz, sarkoidoz, romatoid artrit.
2. Sistemik infeksiyonlar: Hepatit B, konjenital ve sekonder sifiliz, sant infeksiyonu, bakteriyel endokardit, sıtma, varisella, AIDS, poststeroptokoksik glomerulonefrit, lepra, sistozomiazis, İnfeksiyöz mononükleoz
3. Heredofamilyal hastalıklar: Orak hücreli anemi, diabetes mellitus, Alport sendromu, nail patella sendromu.
4. İlaçlar: Altın tuzları, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ,tridion,kaptopril,eroin,dpenisilamin,civa
5. Neoplaziler: Hodgkin hastalığı, lenfomalar, lösemiler, karsinomalar, melanomlar, Wilms tümörü

#### III-Konjenital NS

Primer nefrotik sendrom içerisinde idiyopatik nefrotik sendrom ve immünkompleks glomerulonefritler yer alır. Nefrotik sendromlu çocukların yaklaşık % 90’ında idiyopatik nefrotik sendrom vardır, çocuklarda en sık karşılaşılan tip minimal değişiklik nefrotik

sendromdur (MDNS) ve steroide iyi cevap verir. MDNS dışı nefrotik sendromlar da steroide yanıt verebilmektedirler, ancak yanıt oranı MDNS' dan düşüktür.

Sekonder nefrotik sendrom sistemik hastalıklar, enfeksiyonlar, heredofamiliyal hastalıklar, neoplazilere ikincil olarak gelişir veya ilaç kullanımına bağlı olarak gelişebilir. Konjenital nefrotik sendrom ise hayatın ilk üç ayında gelişir, primer veya sekonder nedenlerden (konjenital enfeksiyonlar; sifiliz, toksoplazma, suçiçeği, sitomegalovirus) kaynaklanabilir. En sık nedeni otozomal resesif geçiş gösteren Fin tipi konjenital nefrotik sendromdur.<sup>8</sup>

Nedeni bilinmeyen nefrotik sendrom sınıflandırması iki şekilde yapılmaktadır. İlk sınıflandırma hastaların histopatolojik bulgularına göre yapılan sınıflandırmadır.<sup>2</sup> Çocukluk çağında hastaların yaklaşık ¾'ünde minimal değişiklik nefrotik sendrom görülür. Histopatolojik olarak ışık ve immüno Floresan mikroskopik bulguları normal olan bu hasta grubunun kendine özgü tanı koydurucu elektronmikroskopik bulguları vardır.<sup>2</sup> Bunun dışında çocukluk çağı nedeni bilinmeyen nefrotik sendromları içinde daha az oranlarda FSGS, mezangial proliferatif glomerulonefrit (MezPGN), MPGN, membranöz nefropati (MN) gibi diğer böbrek patolojileri görülür.<sup>2,3</sup> Primer nefrotik sendromun histopatolojik sınıflandırması Tablo-2'de verilmiştir.<sup>15</sup>

**Tablo 2. Glomerüler Lezyonların Histopatolojik Sınıflandırması<sup>15</sup>**

1. Minimal Değişiklik Nefrotik Sendrom (MDNS)
2. Fokal Glomerülosklerozis (FGS)  
Fokal Segmental Glomerülosklerozis (FSGS)  
Fokal Global Glomerülosklerozis (FGGS)
3. Mezangial Proliferasyon (MezPGN)  
Pür Diffuz Mezangial Proliferasyon  
Sklerozan Glomerülonefrit
4. Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)  
Tip-I MPGN; Subendoteliyal depolanma  
Tip-II MPGN; İntramembranöz dens depozitler  
Tip-III MPGN; Transmembranöz depolanma
5. Membranöz Glomerülonefrit (MGN)
6. Kronik Glomerülonefrit

İkinci sınıflandırma ise hastaların steroid tedavisine verdiği yanıtı göre yapılmaktadır. Çocukluk çağı nefrotik sendromlarının büyük çoğunluğu başlangıçta uygulanan 4-8 haftalık steroid tedavisine yanıt verir. Başlangıç steroid tedavisi ile remisyonla giren hastalar *steroid duyarlı NS (SSNS)* olarak isimlendirilmektedir.<sup>5</sup>

Yapılan çalışmalarda MDNS'un % 93'ünün, FSGS' nin % 30'unun, diffüz mezangial proliferasyon (DMP)'nun % 55'inin, MPGN'nin % 7'sinin başlangıç steroid tedavisine yanıt verdiği bildirilmiştir.<sup>3</sup> Buna karşın bir grup hasta ise başlangıç steroid tedavisine yanıt vermemektedir. Bu grup *steroid dirençli NS (SRNS)* olarak isimlendirilmektedir.<sup>8</sup> Steroide direnç, düzenli olarak 6–8 hafta boyunca alınan 60 mg/m<sup>2</sup>/gün prednisolon tedavisine rağmen halen masif proteinürinin devam etmesi durumudur. Steroide dirençli nefrotik sendrom hastalarının bir kısmında, podosit proteinlerini kodlayan genlerde (NPHS2, NPHS1, WT1) mutasyon saptanmıştır.<sup>6</sup>

Steroide duyarlı nefrotik sendrom tanımı genellikle minimal değişiklik nefrotik sendrom hastaları için kullanılır. Buna karşın diğer histopatolojik alt grupların da daha az oranlarda olsa da başlangıç steroid tedavisine yanıt verebileceği ya da steroid dirençli nefrotik sendrom hastaları içerisinde MDNS hastalarının da bulunabileceği unutulmamalıdır. Steroid yanıtı hastalığın prognozunu belirlemede önemli göstergelerden birisidir. Steroide dirençli hastalarda sıklıkla diğer immünsüpresiflere de yanıt alınamamakta ve kronik böbrek yetmezliği gelişme riski artmaktadır.<sup>6,11</sup>

### **2.1.3. Nefrotik Sendromun Patofizyolojisi**

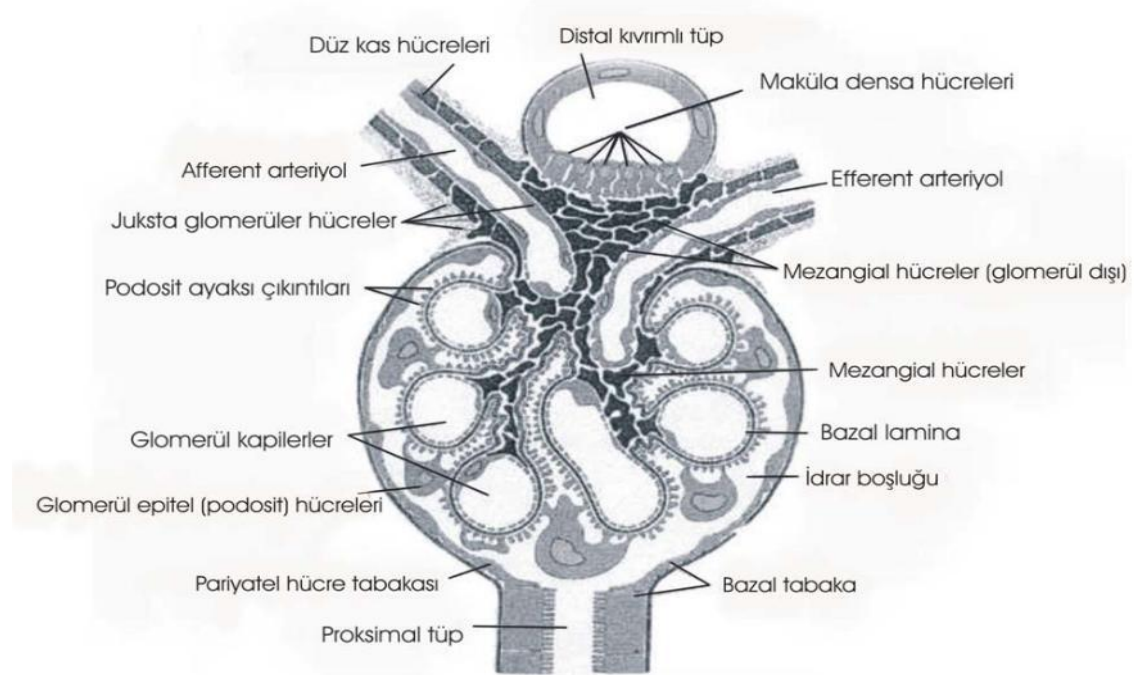
Nefrotik sendromda (NS) gözlenen klinik ve laboratuvar bulguların tümünü başlatan mekanizma proteinüridir. Masif proteinüri ile sonuçlanan artmış glomeruler permeabilite primer renal anomali iken, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi sekonder patofizyolojik bulgulardır.<sup>1,6</sup> İdrarla kaybedilen protein albümin olmakla birlikte, immunglobulinler gibi diğer plazma proteinleri, çeşitli koagülasyon faktörleri, vitamin D bağlayan protein ve metalloproteinler de idrarla kaybedilmektedir. Nefrotik sendromda görülen ödem albuminüri ve hipoalbumineminin bir sonucudur.<sup>12</sup> Bu patofizyolojik değişiklikler etyoloji ne olursa olsun tüm NS'lu hastalarda gözlenmektedir.

Plazma proteinlerinin glomerüler lümeninden geçişi, glomerüler filtrasyon bariyerinin kompleks anatomik ve elektrostatik özellikleri ile engellenir (Şekil-1). Proteinüri glomerul bazal membranının permeabilitesindeki artış nedeniyle ortaya çıkar. Glomerül kapiller duvarı endotelial hücre, glomerüler bazal membran ve epitelyal hücre olmak üzere 3 tabakadan oluşmuştur. Epitel hücrelerine podosit adı da verilmekte ve podositlerin ayaklı kısımları çok ince iplikçikler halinde bir yapı ile birbirleri ile birleşerek ve glomerül bazal membranı ile çok yakın bir konumda süzme aralıkları



oluşturmaktadır. Bazı ilaçlar, toksinler, antijenler ve enfeksiyonlar bu oluşumu etkileyerek geçirgenliği bozabilmektedir. Filtrasyon bariyerinde, özellikle glomerüler bazal membran ve epitel hücresi, içerdiği sialoglikoprotein ve proteoglikanların varlığına bağlı olarak anyonik elektrostatik yüke sahiptir. Bu bariyerdeki negatif elektrostatik yük elektrostatik itme etkisi ile, plazma proteinleri gibi negatif yüklü anyonik moleküllerin geçişini engeller. Glomerüler filtrasyon bariyerinin anyonik yükteki azalmasının, nefrotik sendromdaki artmış glomerüler geçirgenlik ve proteinürinin oluşumunda primer faktör olduğu kabul edilir.<sup>12,14</sup>

Minimal lezyonlu nefrotik sendromda T lenfosit fonksiyonlarındaki bozukluk sonucu salgılanan sitokinlerin glomerül kapiller duvarında negatif yüklü glikoproteinlerin kaybına yol açarak proteinüriye neden olduğu düşünülmektedir. FSGS'da ise lenfositler tarafından salgılandığı düşünülen bir faktörün plazmada dolaşarak glomerül kapiller duvar permeabilitesini bozduğu bilinmektedir. Bazı herediter nefrotik sendromlarda, örneğin herediter FSGS olgularında ve Fin tipi nefrotik sendromda podosit proteinlerinin yapımını düzenleyen genlerdeki mutasyonlar sonucu bu proteinler yapılamamakta ve buna bağlı olarak glomerül bazal membranında oluşan yapısal kusur nedeniyle protein kaybı olmaktadır.<sup>14</sup>



**Şekil-1. Glomerül filtrasyon bariyerinin şematik görüntüsü**

**Proteinüri:** Nefrotik sendromda görülen proteinüri şiddetli olup, glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulması sonucu ortaya çıkar. Çocuklarda 40 mg/m<sup>2</sup>/st veya 50mg/kg/gün üstünde, yetişkinlerde ise 3,5 gr/gün'den fazla protein atılımı nefrotik proteinüri olarak kabul edilir. Normal ve nefrotik proteinüri tanımı Tablo 3'de verilmiştir.<sup>13</sup> MDNS'da glomerül kapillerindeki yük dengesinin bozulması sonucu albumin atılımı fazladır (selektif proteinüri). Diğer glomerul lezyonlarında albuminin yanı sıra molekül ağırlığı yüksek proteinler de atılır (nonselektif proteinüri).<sup>13,16</sup>

**Tablo 3. Normal ve Nefrotik Proteinüri Tanımı<sup>13</sup>**

**1. Kalitatif**

- Dansitesi 1015'in altında olan üç idrar örneğinin ikisinde dipstik yöntemiyle 1+ ( 30 mg/dl ) protein varlığı.
- Dansitesi 1015'in üzerinde olan idrar örneklerinde 2+ ( 100mg/dl ) protein varlığı

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

- 0.2'in altında normal
- 0.2–2.0 hafif
- 2.0'in üzerinde ağır proteinüri

**3. Kantitatif**

- Normal: 12–24 saatlik idrar örneklerinde <4 mg/m<sup>2</sup>/st
- Anormal: 12–24 saatlik idrar örneklerinde 4–40 mg/m<sup>2</sup>/st
- Nefrotik sınır: 12–24 saatlik idrar örneklerinde > 40 mg/m<sup>2</sup>/st

**Hipoalbuminemi:** Masif proteinüriye ikincil olarak ortaya çıkan hipoalbuminemi nefrotik sendromda sık görülen bir laboratuvar bulgusudur. Tedaviye cevapsız uzun süre proteinürisi devam eden çocuklarda protein ekskresyon hızında değişiklik olmaksızın serum albumin seviyesi normal veya normale yakın bulunabilmektedir. Nefrotik sendrom'da hepatic albumin sentez hızı normal veya artmış olabilir. Hipoalbumineminin şiddeti hastadan hastaya değişiklik göstermektedir. Relaps sırasında serum albumin seviyesi 0.5 gr/dl ile 2.5 gr/dl arasında değişmektedir.<sup>15,19</sup>

Plazmadaki diğer protein anormallikleri  $\gamma$ -globülinde azalma, normal veya düşük  $\alpha_1$ -globülin,  $\alpha_2$  ve  $\beta$ -globülin ile fibrinojen seviyesinde artış olarak görülmektedir. Minimal değişiklik nefrotik sendrom başta olmak üzere nefrotik sendromlu hastalarda IgG seviyesi azalırken IgM seviyesi artmaktadır.<sup>22</sup>

**Ödem:** Hem yetişkin hem de çocuk hastalarda ödem, nefrotik sendromun temel klinik bulgusudur.<sup>1,6,15</sup> Sıklıkla 2 gr/m<sup>2</sup>/gün üzerinde bir proteinüri ve serum albumin seviyesi 2.5 gr/dl'nin altında ise gözlenir. Klasik olarak NS'da görülen ödem,

hipoalbuminemi sonucu plazma onkotik basıncında azalma ve buna sekonder su ve solütlerin intertisyel mesafeye geçmesi sonucu oluşmaktadır. Bu olaya ikincil intravasküler volümde azalma meydana gelmekte, sonraki aşamada ise renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olmaktadır. Sonuç olarak su ve tuz tutulumu artmaktadır. Bazı NS olgularında intravasküler volümün normal veya artmış ve plazma renin aktivitesinin artmamış olduğunun görülmesi, nefrotik sendrom ödeminin oluşumunda başka faktörlerin de rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu olgularda sodyum tutulumunun intrarenal mekanizmalarla meydana geldiği düşünülmektedir.<sup>13,15</sup>

**Hiperlipidemi ve Hiperlipoproteinemi:** Hiperlipidemi nefrotik sendromun iyi bilinen bir bulgusudur. NS' da kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve yağ asitlerinin plazma konsantrasyonu artmıştır. Proteinüri hipoalbuminemiye yol açıp karaciğerden lipoprotein sentezini stimüle ederek lipoprotein anomalilerine yol açar.<sup>6,17</sup>

Plazmada yeterli albumin olmadığı için serbest yağ asitleri artar, bu da lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinin inhibe olmasına yol açar. Ayrıca LPL aktivitesi stimülatörü olan apolipoprotein-CII idrarla kaybedilir. Lipoproteinler ve albumin birbirine çok yakın metabolik yollarla karaciğerde sentezlenmektedir. Lipoprotein lipaz aktivitesindeki azalmayla giden azalmış lipoprotein katabolizması da hiperlipidemiye katkıda bulunur. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri artar, HDL kolesterol düzeyi değişmez ya da azalır. Ağır hipoalbuminemisi olan hastaların trigliserid ve VLDL düzeyleri de artar.<sup>12,18,20</sup>

#### **2.1.4. Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

Nefrotik sendrom genellikle ani başlar, ödem en sık görülen bulgudur. Sıvı tutulumu vücut ağırlığının % 3-5'ni geçtiğinde ödem klinik olarak belirgin hale gelir. Genellikle başlangıçta sadece göz çevresinde görülen ödem giderek artarak tüm vücuda yayılır ve anazarka ödem olarak isimlendirilen, tüm vücut yanısıra seröz boşluklarda da sıvı tutulumu ile karakterize NS'a özgü ödem gelişir.<sup>13,15</sup> Nefrotik sendromda görülen ödem yumuşak kıvamda ve gode bırakan şekildedir. Ödem pozisyonla yer değiştirir, sabah göz kapaklarında sınırlandırılmış iken gün boyu ayakta durmakla alt ekstremitelere kayar. Asit, labial ve skrotal şişlik ve plevra efüzyonu çok ileri ödem tablosunda görülür.

Kan basıncı genel olarak normaldir, fakat MDNS dışındaki diğer histopatolojik durumlardan kaynaklanan nefrotik sendromda yükselebilir.<sup>8,21</sup> Karındaki

asite bağlı karın ağrısı ve halsizlik görülebilir. Hastalarda ciddi hipovolemi, peritonit, pankreatit, tromboz ve ilaçların neden olduğu karın ağrısı da olabilir. Hızlı albümin düşüşü karın ağrısı ve dolaşım yetmezliği ile beraber şok tablosuna neden olabilir. Nefrotik sendrom nadiren rutin idrar incelemesi sırasında saptanabileceği gibi, bazen komplikasyonlarla da ortaya çıkabilir. Peritonit tablosu ile başlayabileceği gibi ilk veya tekrarlayan ataklarda derin ven trombozu, arteriyal trombozlar veya pulmoner emboli görülebilir.<sup>19</sup>

Mikroskopik hematüri steroide duyarlı nefrotik sendrom hastalarının % 20'sinde, steroide dirençli olgularda özellikle FSGS'li hastaların üçte ikisinde görülebilmektedir. Makroskopik hematüri nadir görülür.<sup>21</sup>

İdrarda artmış protein atılımı temel bulgu olup hastanın takibinde en önemli diagnostik kriterdir. MDNS'da görülen proteinüri selektif proteinürüdür ve idrar yüksek oranda albumin içerir. Kantitatif proteinüri için zamanlı (tercihen 24 saatlik) idrar toplanması gereklidir. Çocuklarda normal değerler 4 mg/m<sup>2</sup>/st, nefrotik sınır ise 40 mg/m<sup>2</sup>/st olarak tanımlanmıştır. İdrar protein/kreatinin oranı (mg/mg) normalde 0,2 iken nefrotik sendromda bu oran 2,0 seviyesine çıkmaktadır. Nefrotik sendromlu hastaların serum albumin değeri 2,5 mg/dl'nin altındadır. Hepatik sentez artışına bağlı  $\alpha_2$  ve  $\beta$ -globülin seviyesi artmıştır.<sup>6,17</sup> Serum IgG seviyesi azalırken, IgM ve IgE seviyesi artar. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri artar, HDL kolesterol düzeyi değişmez ya da azalır. İdrarda protein ile birlikte idrar sedimentinde hyalen, granüler silendirler, serbest lipid damlacıkları, yağ silendirleri saptanabilir.<sup>6,13,19</sup>

Serum kompleman düzeylerinin değerlendirilmesi hipertansiyon, makroskopik hematüri veya azalmış renal fonksiyon varsa çok önemlidir. Minimal değişiklik nefrotik sendromda kompleman seviyesi normal iken, APSGN, MPGN, SLE, poststreptokokkal nefrit, şant nefritinde C<sub>3</sub> seviyeleri düşüktür.<sup>13</sup>

### **2.1.5. Nefrotik Sendromda Biyopsi Endikasyonları**

Çocukluk çağı nefrotik sendromlarının büyük bir kısmı MDNS olup, spesifik bulguların olduğu aşağıdaki durumlarda biyopsi yapılır.

**Steroide Cevapsızlık:** 60 mg/m<sup>2</sup>/gün prednizolon tedavisinden 4–8 hafta sonra halen idrarda protein atılımı devam ediyorsa steroide cevapsız kabul edilir.

**Yaş:** Bir yaş altı ve sekiz yaş üstü çocukta nefrotik sendrom bulgusu ortaya çıkmışsa biyopsi yapılmalıdır. Çünkü bu yaş sınırları dışında MDNS olasılığı oldukça azalmaktadır.<sup>24</sup>

**C<sub>3</sub> Düşüklüğü:** C<sub>3</sub> düşüklüğü genellikle SLE, MPGN, APSGN, şant nefritinde görüldüğünden bu hastaların renal patolojileri biyopsi ile gösterilmelidir.<sup>13</sup>

**Makroskopik hematüri, ciddi hipertansiyon ve GFR düşüklüğü:** Bazı MDNS vakalarında mikroskopik hematüri, ve GFR düşüklüğü gözlenmesine rağmen bu oran diğer nefrotik sendrom yapan patolojilerle karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Bu nedenle kliniğinde makroskopik hematüri ve GFR azlığı olan tüm hastalarda biyopsi yapılması önerilmektedir. MDNS'da hipertansiyon görülebilir ancak ciddi hipertansiyon varlığı biyopsi yapılmasını gerektirir.<sup>24</sup>

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

## 2.1.6. Nefrotik Sendromun Tedavisi

Nefrotik sendromlu hastalarda destek tedavisi ve spesifik tedavi olmak üzere iki tedavi yaklaşımı uygulanır.<sup>1,6,19,24</sup>

### 2.1.6.1. Destek Tedavisi

Nefrotik sendromlu çocukların destek tedavisinde önemli olan faktörler diyet, aktivite ve diüretik tedavisidir.

**Diyet:** Hastanın yaşına uygun miktarlarda protein ve enerji alması gerekmektedir. Tuz kısıtlaması ödemin önlenmesi ve tedavisinde gereklidir. Sıvı alımı hastanın isteğine bırakılmalıdır. Sıvı kısıtlaması orta-ağır hiponatremide (serum sodyum değeri 125 mEq/L'nin altında ise) ve özellikle relaps dönemlerinde önerilmektedir. Protein alımında artış ya da kısıtlamaya gerek yoktur.<sup>15</sup>

**Diüretik Tedavisi:** Diüretikler sadece ağır ödem tablosunda, hipovolemi düzeltildikten sonra kullanılmaktadır. Anazarka tarzında ödemi olan hastalara furosemid (1-2 mg/kg) ve eğer gerekiyorsa albumin (1 g/kg) infüzyonu önerilmektedir. Bu tedavi hızla etkili olsa da, etkisi kısa sürelidir. Diüretikler, intravasküler volumü azaltarak

hipovolemi ve tromboemboli riskini arttırdıklarından, fonksiyonel renal yetmezlik riskini arttırdıklarından dolayı dikkatli kullanılmalıdır.<sup>25,26</sup>

**Aktivite:** Aktivite kısıtlamasının hastalığın ilerlemesine veya prognozuna etkisi olmadığından önerilmemektedir. Hastaların normal aktivitelerine devam etmeleri önerilir.<sup>6,19</sup>

### 2.1.6.2. Spesifik Tedavi

#### 1) Kortikosteroidler

İlk nefrotik sendrom atağını geçiren ve hafif-orta derecede ödemi olan çocuklar ayaktan tedavi edilir. Plevral efüzyon, asit veya genital ödemle birlikte ciddi semptomatik ödemi olan çocuklar hastaneye yatırılmalıdır. Nefrotik sendromun 1-8 yaş arasında başladığı çocuklarda genellikle steroide hassas minimal değişiklik nefrotik sendrom vardır, böbrek biyopsisi yapılmadan steroid tedavisine başlanabilir.<sup>28</sup> MDNS'dan uzaklaştıran özellikleri olan çocuklara (hematüri, hipertansiyon, böbrek yetersizliği, hipokomplementemi, < 1 yaş veya >8 yaş) tedaviden önce biyopsi yapılması düşünülmelidir.

Minimal değişiklik nefrotik sendrom olduğu düşünülen çocuklara, tüberküloz ve diğer enfeksiyon hastalıklarından biri mevcut değil ise, 60 mg/m<sup>2</sup>/gün (maksimum günlük doz 60 mg) prednizon ya da prednizolon 2-3 doza bölünerek 4-6 hafta süre ile verilir.<sup>43</sup> Hastaların % 80-90'ı ortalama 10 günlük tedaviden sonra **remisyona** (3 gün arka arkaya idrarda protein eser veya negatif) girer.<sup>27,29</sup> Steroid tedavisine yanıt veren hastaların büyük bir çoğunluğu tedavinin ilk 4 haftasında remisyonda kalır.

İlk 4-6 haftalık tedaviden sonra prednizon tedavisi 40 mg/m<sup>2</sup>/gün gūnaşırı tek dozda 4 hafta daha sürdürülür, daha sonra steroid dozu giderek azaltılır ve 4-6 hafta içinde kesilir.<sup>27,29,30</sup> Sekiz haftalık steroid tedavisinden sonra remisyona girmeyen, proteinüri (2+ veya daha fazla) devam eden hastalar **steroide dirençli** kabul edilir ve tanısal böbrek biyopsisi yapılmalıdır.<sup>31</sup>

Nefrotik sendromlu çocukların % 70-80'inde en az bir kez **relaps** (daha önce remisyonda olan hastanın 3 gün arka arkaya idrarda protein atılımının 40 mg/m<sup>2</sup>/saatten fazla olması, çubuk yöntemi ile +3-4 proteinüri olması) olur. Bir grup hasta gūnaşırı steroid tedavisi altındayken veya prednizon kesildikten sonra 28 gün içinde relaps olur, bu hastalara **steroide bağımlı** denir. Prednizon tedavisine iyi cevap veren ancak

ilk 6 aylık izlemde en az iki kez relaps gelişen veya yılda dört ve/veya daha fazla relaps olan hastalara **sık relaps** geçiriyor denilir.<sup>43</sup>

Relaps olan hastalarda uygulanan steroid tedavisi; proteinüri kaybolana kadar 60 mg/m<sup>2</sup>/gün (2 mg/kg/gün) 3-4 eşit dozda verilmesi, ardından 40 mg/m<sup>2</sup>/gün gūnaşırı tek doz en az 4 hafta süre ile verilip azaltılarak kesilmesi şeklindedir.<sup>32,33,43</sup> Sık relaps ve steroide bağımlı olan hastalar başlangıç tedavisi dozunda oral steroid ile remisyona sokulduktan sonra steroid dozu giderek azaltılıp çok düşük dozlarda uzun süre (1-2 yıl) kullanılarak remisyonda tutulmaya çalışılır.

Komplike nefrotik sendromlu çocuklarda diğeri bir tedavi seçeneği de yüksek doz aralıklı metilprednizolon tedavisidir. Metilprednizolon genellikle 30 mg/kg bolus (maksimum:1000 mg) gūnaşırı 6 dozda verilir, ardından oral steroid tedavisi ile 18 aylık bir sürede azaltılır.<sup>3,6,21</sup>

## 2) Sitotoksik Tedavi

Uzun süre steroid kullanan hastalarda steroid toksisitesi açısından dikkatli olunmalıdır. Steroide bağımlı hastalar, sık relaps geçirenler ve steroide dirençli vakalar, özellikle de ciddi steroid toksisitesi varsa (cushingoid yüz görünümü, hipertansiyon, katarakt ve/veya büyüme geriliği) başka tedaviler için adaydır.

Siklofosfamid alkilleyici bir ajan olup, steroide bağımlı ve sık relaps geçiren çocuklarda remisyon süresini uzattığı ve relaps sayısını azalttığı gösterilmiştir. Tedaviye başlamadan önce aileye ilacın yan etkileri (nötropeni, dissemine varisella, hemorajik sistit, alopesi, artmış malignensi riski) anlatılmalıdır. Siklofosfamid 2-3 mg/kg/24 saat, kümülatif doz 200 mg/kg tek doz olarak 8-12 hafta boyunca verilir. Siklofosfamid verilirken genellikle gūnaşırı prednizon tedavisine devam edilir. Siklofosfamid tedavisi sırasında haftalık kan sayımı yapılmalı ve ilaç beyaz küre sayısı 5000/mm<sup>3</sup> altına düşerse kesilmelidir.<sup>48</sup>

Uzun süreli siklosporin tedavisi de (3-6 mg/kg/24 saat) uzun süreli remisyon sağlamada etkilidir ve steroid koruyucu ajan olarak kullanışlıdır. Hastalar hipertansiyon, nefrotoksisite, hirsutizm ve gingival hiperplazi gibi yan etkiler açısından takip edilmelidir. Ancak, siklosporin tedavisine cevap veren çocukların çoğu, ilaç kesilince relaps olurlar.<sup>55,56</sup>

Klorambusil, azotiopirin, levamizol, siklosporin A, takrolimus, mikofenolat mofetil gibi immunsupresifler de nefrotik sendrom tedavisinde seçilmiş hastalarda kullanılabilen sitotoksik ilaçlar olup, hastalar ilaçların yan etkileri açısından da izlenmelidir.<sup>46,47</sup>

### **3) Anjiotensin-konverting enzim (ACE) inhibitörleri**

Antihipertansif etkiye sahip ACE inhibitörlerinin kullanılmasıyla hayvan modellerinde proteüürinin azaldığı gösterilmiştir. Proteinüriyi azaltma etkisi yavaş ancak süreklilikle yakından ilişkilidir. Etki mekanizması bilinmemekle birlikte hemodinamik değişiklikler üzerinden etkili olduğu sanılmaktadır.<sup>49</sup>

#### **2.1.7 ) Nefrotik Sendromun Komplikasyonları**

**1 - Enfeksiyonlar:** Kompleman komponentlerinden faktör B ve I' nın idrarla kaybına bağlı olarak komplemana bağımlı opsonizasyonun bozulması kapsüllü mikroorganizmalarla, özellikle Streptococcus pneumonea ile enfeksiyonlara yatkınlık sağlar. En sık görülen enfeksiyon spontan peritonit olup, riski % 2-6 kadardır, solunum yolu enfeksiyonları ve deri enfeksiyonları da görülebilir. Öte yandan Gram (-) organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar daha sık görülür. Enfeksiyona yatkınlık sağlayan diğer nedenler arasında IgG ve subgruplarının seviyesinin azalması, lökosit bakterisid aktivitesinde azalma, asit ve ödem gibi mekanik faktörler ve immunsupressif ilaç kullanımı bulunmaktadır. Bu hastaların remisyonda iken pnömokok ve varisella aşısı yaptırmaları önerilmektedir.<sup>6,17</sup>

**2 – Tromboembolik komplikasyonlar:** Nefrotik sendromda tromboz riski % 1.8-5.0 oranında bildirilmektedir. Artmış tromboz riskinin nedenleri arasında pıhtılaşma faktörlerinin (faktör 2,5,7,8,10,13) düzeyinde artış, antikoagülanların (antitrombin 3, protein C, S) idrarla kaybı, trombositoz ve trombosit agregasyonunda artış, hiperviskozite ve hiperlipidemi bulunmaktadır.<sup>6,19</sup> Diğer faktörler arasında da immobilizasyon, kortikosteroid kullanımı, diüretik uygulanması sayılabilir. Normal koşullarda profilaktik tedavi önerilmemektedir. Ancak bir trombotik olay gelişti ise 6 ay süre ile varfarin kullanımı önerilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin ve aspirin de kullanılabilir. En çok pulmoner, femoral ve serebral arterleri tutmaktadır.



**3 - Kardiyovasküler hastalıklar:** Uzun süreli nefrotik sendromlu hastalarda kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Bunun nedenleri arasında hiperlipidemi, hipertansiyon, steroid tedavisi, oksidan stres, hiperkoagülabilite ve anemi bulunmaktadır. Erişkinlerde HMG-CoA redüktaz inhibitörleri kullanılmakla birlikte, çocuklarda tedavinin gerekliliği tartışmalıdır.<sup>1</sup>

**4 – Büyüme Geriliği:** Nefrotik sendromlu hastalarda , özellikle tedaviye yanıtız vakalarda iştahsızlık, idrarla fazla protein kaybı, barsak mukoza ödemi nedeniyle oluşan malabsorbsiyon büyüme geriliğine yol açar. Steroid tedavisinin yüksek dozda ve uzun süre uygulanması da büyüme geriliğine neden olabilir.<sup>15</sup>

**5 - Diğer tıbbi komplikasyonlar:** İlaçlara bağlı toksisite, hipotiroidizm, akut böbrek yetmezliği, diüretik ve albumin tedavilerine bağlı hipervolemi veya hipovolemi medikal komplikasyonlar arasında yer alır. Kemik dansitesinde azalma riski söz konusu olup, steroid kullanımı yanısıra vitamin D bağlayan proteinin idrarla kaybı da vitamin D eksikliğine veya daha nadiren sekonder hiperparatiroidizme neden olabilir. Nefrotik sendromlu hastalarda hafif anemi olabilir.<sup>34</sup> Anemi dilüsyonel olabildiği gibi, bazen de hipokrom mikrositer ve demir tedavisine dirençli anemi ortaya çıkabilir. NS seyri esnasında ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği şiddetli oligüri ile karakterize olup, diüretik tedavisine dirençlidir. Nadir olgularda hemodializ gerekebilir. Diğer akut böbrek yetmezliği yapan nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir.<sup>19</sup>

## 2.2. Steroid Yapısı ve Özellikleri

Glukokortikoidlerin (GC) sentez ve salınımları, ön hipofiz hormonu adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından kontrol edilir. ACTH'un salınımı da kortikotropin salıverici faktör (CRF) tarafından düzenlenir. Ayrıca dolaşımdaki kortikosteroidler tarafından feedback mekanizma ile kontrol edilir. Kortizol böbreküstü bezin zona fasikulata tabakasındaki hücrelerden salgılanan bir hormondur. Plazma kortizolunun yaklaşık % 90'ı kanda kortikosteroid bağlayıcı globulin (CBG) veya transkortin adı verilen spesifik bir alfa globuline gevşek bağlı olarak taşınır ve inaktiftir; serbestleştikten sonra aktif olur. Plazma kortizolu yaklaşık 4 saatlik yarı ömre sahiptir; % 70'i idrarla, % 20'si feçesle, geri kalanı deri yoluyla vücuttan atılır.<sup>38,50</sup>

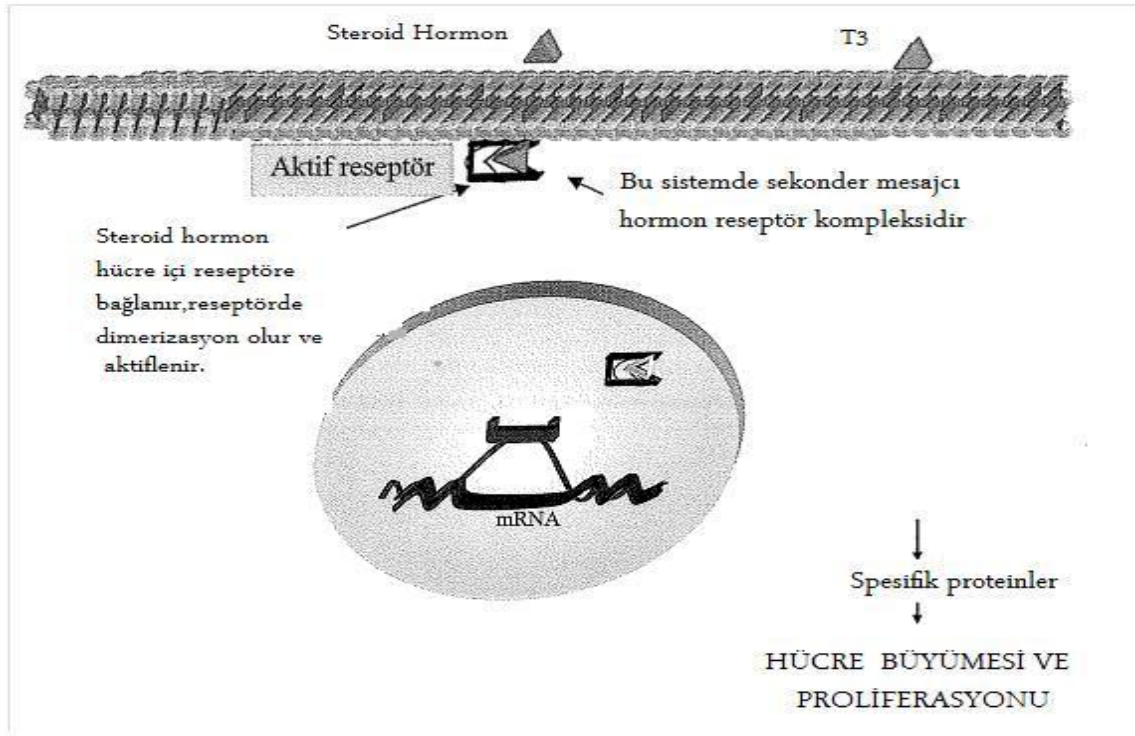
Glukokortikoidler metabolik, antiinflamatuvar, immunsupresif, sekretuar etkilerinin yanısıra eritropoetik sistemi uyarıcı etkilere sahiptirler. Glukokortikoidlerin metabolik etkileri insüline antagonisttir. Dolaşımdaki glukozu, yağ asitlerini ve aminoasitleri arttırmaları. Karaciğerde anabolik etkili; kas, lenfoid doku, deri, bağ dokusu, yağ dokusu gibi periferik dokularda katabolik etkili; kalp, beyin ve eritrositlerde oldukça inaktiftirler. Glukokortikoidler, karaciğerde aminoasitlerden glukoz oluşumunu (glukoneogenez) uyarır ve glikojenden glukozun açığa çıkışını artırır. Periferik dokularda ise hücrelere glukoz alımını azaltarak kan glukoz seviyesini artırır. Yağ dokusunda yağların parçalanmasını artırır. Protein metabolizmasına etkileri, karaciğerde total protein sentezini artırır; periferik dokularda ise protein sentezini azaltma ve protein yıkımını artırma şeklindedir. Glukokortikoidler sıvı elektrolit metabolizmasına su ve sodyum tutucu, potasyum ve kalsiyum atılımını artırıcı yönde etki ederler.<sup>38,50</sup>

Glukokortikoidler yüksek konsantrasyonlarda hücrel koruyucu sistem reaksiyonlarını azaltarak, lökositlerin inflamasyon alanına göç etmelerini geciktirerek antiinflamatuvar etki gösterirler. Bu etkinin bir kısmı kortizolün spesifik prostaglandinlerin sentez ve salgılanmasını azaltmasına bağlı olabilir. Kortizol enfeksiyonlar, alerjik durumlar ve anafaksi ile ilişkili immun yanıtı azaltır. Steroid etkilerinin çoğu, timusa bağımlı lenfositler (T lenfositler) düzeyindedir. Glukokortikoidler kanda lenfosit, bazofil ve eozinofil sayısında azalmaya neden olurlar, hemoglobin, eritrosit ve trombosit yapımını ise arttırmaları. Glukokortikoidlerle kronik tedavi, mide tarafından hidroklorik asit ve pepsinojen salgılanmasını, pankreastan tripsinojen salgılanmasını artırır. Glukokortikoidler, kemiğin osteoid matriksini azaltarak osteoporoza ve vücuttan aşırı derecede kalsiyum kaybına neden olurlar.<sup>38,50</sup>

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

### 2.3. Glukokortikoid Reseptör Yapısı ve Özellikleri

Glukokortikoid reseptör (GR), steroid reseptörler ailesine bağlı, 98 kD'luk sitoplazmik bir proteindir. Glukokortikoidler etkilerini glukokortikoid reseptörlerini aktive ederek gösterirler.<sup>35</sup> Glukokortikoid reseptörü insanda NR3C1 geni tarafından sentezlenir. NR3C1 (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1) geni beşinci kromozomdadır ve 9 ekzondan oluşur. Bu reseptör vücudumuzda hemen tüm hücrelerde yer alır ve immun cevabı, hücre proliferasyonunu ve hedef dokudaki farklılaşmayı kontrol eder. Özellikle damarlarda, nöroendokrin sistem (hipofizden) ve lenf nodunda yüksek düzeyde; sindirim sisteminde (özofagus), endokrin sistemde (pankreas, paratiroid), sinir sisteminde, plasentada, testiste ve böbreklerde orta düzeyde ifade edildiği gösterilmiştir.<sup>35</sup>



Şekil-2. Steroidlerin hücre içi reseptöre bağlanması

Bütün hücre içi reseptörlerde olduğu gibi glukokortikoid reseptörlerinde de amino terminalinde değişken transaktivasyon bölgesi, iki adet 'zinc finger' taşıyan

DNA'ya bağlanma bölgesi ve karboksi terminalinde ligand bağlayan bölge olmak üzere üç fonksiyonel kısım (domain) bulunur. Transaktivasyon bölgesi reseptör cinsine göre değişir ve görevi tam olarak bilinmemekle birlikte transkripsiyon regülasyonunda rol aldığı düşünülür. DNA bağlayan bölge bütün hücre içi reseptör ailesinde birbirine benzer ve DNA'nın hormona yanıtı elemanına (HRE- hormone responsive element) bağlanır. Reseptörün karboksil ucunda bulunan ligand bağlayan bölge inaktif formda şaperon proteinler de denilen 90 kDa 'heat shock protein' (hsp), p23 ve doku spesifik protein gibi proteinlerle, aktif formda ise hormonla etkileşen kısımdır.<sup>36,37</sup>

İnsan glukokortikoid reseptörünün (hGR); hGR-alfa (fonksiyonel) ve hGR-Beta (hormon bağlayamayan) olmak üzere iki yapısal izoformu vardır. Her iki izoform 5. kromozomun uzun kolunda (5q31-32) kodlanan tek bir genden üretilir (NR3C1 geni)<sup>39</sup>. Ancak bunlardan sadece hGR-alfa hormona bağlanma özelliği gösterir iken hGR-beta'nın fonksiyonu henüz anlaşılamamıştır. hGR-beta'nın, hGR-alfa üzerinde dominant negatif etkisi olduğu düşünülmektedir. hGR-beta'nın yapısındaki tek farklılık reseptör proteininde 9. ekson yerine 10. eksonun temsil edilmiş olmasıdır. hGR-alfa toplam 777 aminoasitten (481 aminoasit transaktivasyonda rol alır, 66 aminoasit DNA bağlar, 230 aminoasit ligand bağlar), hGR-beta ise 742 aminoasitten oluşur. Her iki reseptörün de 727 aminoasiti ortak olmasına karşın hGR-beta'nın hormon bağlama özelliği bulunmaz.<sup>36,37</sup>

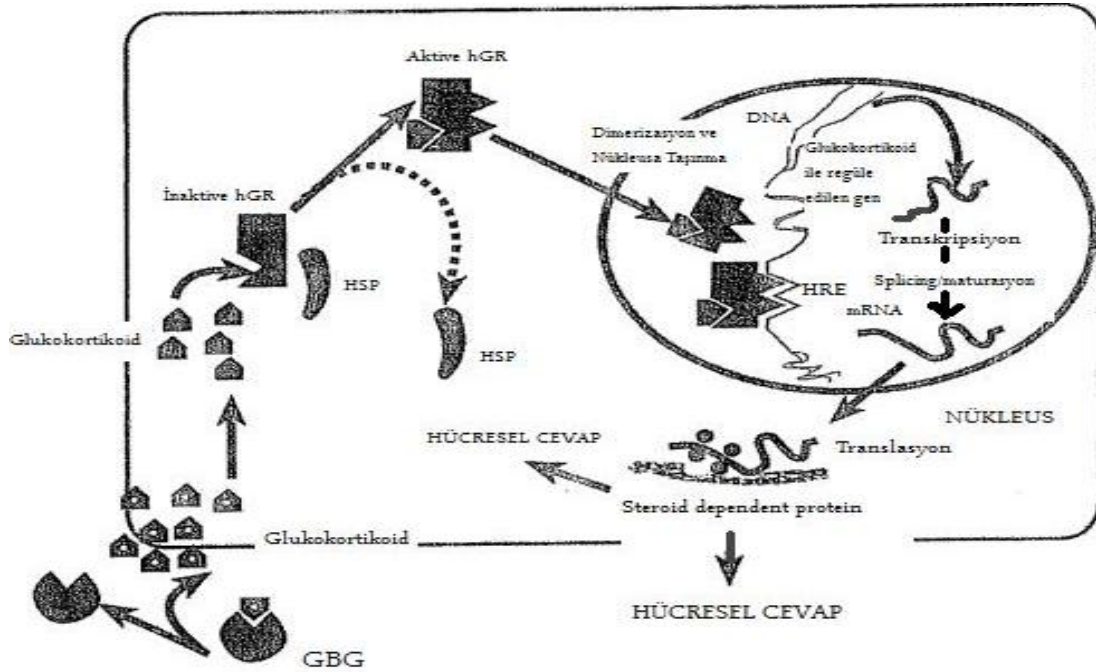
#### **2.4. Steroid ve Glukokortikoid Reseptör İlişkisi**

Steroidler etkilerini glukokortikoid reseptörlerini aktive ederek gösterirler. Glukokortikoidler (kortizol) membrandan diffüze olarak hücre içine girerler. Kortizol intrasitozolik taşınma sırasında 11-beta hidrosisteroid dehidrogenaz enzimi aracılığıyla kortizona dönüştürülür. Transformasyona uğrayan ya da aktive edilen hormon, kendisine spesifik 8S oligomerik reseptörle etkileşir. Hücre içinde inaktif halde olan reseptörün ligand bağlayan kısmına iki adet 90 kDa hsp ve dokuya spesifik proteinler bağlıdır. Ortamda herhangi bir glukokortikoid hormon yokken, glukokortikoid reseptör (GR) hücre sitoplazmasında bu proteinlere (hsp90, hsp70, p23 vb.) bağlı halde bulunmaktadır. Bu proteinler, reseptörün inaktif haldeyken nükleusa geçmesini engellemektedir.<sup>36,40</sup>

Aktif hormon- reseptör kompleksi nükleusa geçerek DNA'nın hormona yanıtı elemanına bağlanır. Bu bağlanmanın olabilmesi için reseptörün dimer yapması gerekir. Bundan sonra transkripsiyon kompleksi oluşur ve hedef genden mRNA, ardından da istenilen protein sentezlenir<sup>40</sup> (Şekil-3).

## 2.5. Glukokortikoid Reseptör Polimorfizmi

Glukokortikoid resistansı görülen birçok olguda NR3C1 gen mutasyonu ya da polimorfizmi bulunmuştur. Mutasyonlar toplumda görülme sıklıkları az olan (alel sıklığı % 0,01'den az) ve genetik hastalıklara yol açan değişikliklerdir. Mutasyon genetik yapıdaki değişiklikler anlamına da gelir. Polimorfizm ise yine mutasyona benzer olarak genetik materyaldeki bir değişikliği gösterir, her zaman fenotipik bir değişiklikle sonlanmaz. Bir başka deyişle gen polimorfizmleri aminoasit değişikliği yapmamakla birlikte mRNA'yı yapısal olarak etkileyerek ya da genleri inaktive ederek fenotipik varyasyonlar yapabilmektedir.<sup>41</sup>



Şekil-3. Glukokortikoidlerin hedef hücrede etki mekanizması. hGR: İnsan glukokortikoid reseptörü, hsp: Heat şok protein, HRE: Hormona cevaph element, GBG: Glukokortikoid bağlayan globulin.

Glukokortikoid reseptör geni (NR3C1 geni) birden çok mutasyon ve polimorfizm gösterir. Gendeki nokta mutasyonlar ve delesyonlar steroidlerin intraselüler konsantrasyon veya hedef dokudaki biyolojik aktivitesini azaltır.<sup>51,52</sup> Glukokortikoid reseptör geninde fonksiyonu azaltan polimorfik değişiklikler toplumdaki steroid sensitivitesi varyasyonlarının muhtemel sebebidir. Bazı polimorfizmler herhangi bir fonksiyon kaybına yol açmazken, bazıları ekzojen steroid tedavisinin yanıtını azaltmaktadır.<sup>42</sup>

İnsan glukokortikoid reseptöründe tanımlanan mutasyonlar genellikle iki bölgede yoğunlaşmıştır. İnsan glukokortikoid reseptörü mutasyonları ya reseptör sayısında azalmaya ya da reseptörün ligand bağlama kapasitesinde ve/veya DNA'ya bağlanmasında anormalliğe neden olabilir. Mutasyon gösterilemeyen vakalarda ya transkripsiyon kompleksinin oluşumu ya da protein sentezinde (translasyon) bir defekt vardır. İnsan glukokortikoid reseptöründe tanımlanmış mutasyonların çoğu mikrolelesyon, nokta mutasyonu, 'frame shift' (çerçeve kayması) mutasyonu şeklindedir.<sup>51,53,54</sup>

## **2.6. Glukokortikoid Reseptörü ile Nefrotik Sendrom İlişkisi**

Nefrotik sendromlu çocuklarda, glukokortikoid reseptör genindeki polimorfizmler klinik prezentasyon ve glukokortikoid tedavisine olan yanıtın farklılığını etkilemektedir. NR3C1 gen varyasyonları idiopatik nefrotik sendromlu çocuklardaki glukokortikoid yanıtının spektrumuna ve relaps gelişimine etki etmektedir.

Hastalığın genetik geçişi tam olarak aydınlatılamamış, fenotip ile genotip arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Glukokortikoid resistansı uzun süre steroid kullanan kişilerde yüksek glukokortikoid düzeylerinin, insan glukokortikoid reseptörünün mRNA'sı üzerine yaptığı 'down regülasyon' ile açıklanır. Bu da başlangıçta steroid tedavisine iyi yanıt alınsa bile zamanla tedavide başarısızlığa uğrayan vakaları açıklar. NR3C1 gen polimorfizminin glukokortikoid sensitivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>62,63,68</sup> Nefrotik sendromlu hastalarda relaps gelişiminde ise enfeksiyon ya da immünitenin rolü olduğu sanılmaktaysa da relaps sebepleri kesin olarak bilinmemektedir. Steroid hassasiyetinde genetik faktörler araştırılırken glukokortikoidlerin transport, metabolik ve sinyalizasyon yolları ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır.<sup>35,36,54,62,63</sup>

Bizim çalışmamızın amacı idiopatik nefrotik sendromlu çocuklarda bir glukokortikoid reseptör gen olan, NR3C1 gen polimorfizminin relaps gelişimi üzerine etkisini araştırmaktır. Bakılan polimorfizmlerin relaps gelişiminde etkili olup olmadığının belirlenmesi, hastalığın patogenezi ve tedavisi ile ilgili araştırma ve uygulamalara yeni açılımlar sağlayabilecektir. Ayrıca ulaşılacak veriler ile, çocukların yaşam kalitelerini etkileyen bu hastalıkların gen yapısı ile ilişkilendirilmesi durumunda, daha ileri aşamalarda yeni tedavi hedeflerinin oluşmasına katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

## 3. GEREÇ ve YÖNTEM

### 3.1. Araç ve Gereçler

#### 3.1.1. Kimyasal Malzemeler

- DNA izolasyon kiti (GF-1, Vivantis)
- TaqMan Universal PCR Master Mix 2X (Applied Biosystems)
- 20X SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems)
- Distile su

#### 3.1.2. Aygıtlar

- RT-PCR cihazı (Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System)
- 96 Kuyucuklu Plate (Abbott)
- Plate Kaplama Filmi (Abbott)
- Santrifüj (Eppendorf)
- Derin Dondurucu (Altus)
- Buzdolabı (Altus)
- Su Banyosu (Gen-Probe)
- Vorteks (Nüve)
- Otomatik mikropipetler (Gilson, Biohit ve Socorex)
- Steril mikropipet uçları (Eppendorf)

### 3.2. Örneklerin Sağlanması İçin Kullanılan Yöntemler

Çalışma, Kasım 2011- Aralık 2012 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. ÇÜTF çocuk nefroloji polikliniğinde sık relaps nefrotik sendrom tanısı ile takip edilmekte olan 20 hasta ile ilk başvuru ve tedaviden sonra en az 5 yıl boyunca hiç relaps gelişmeyen 20 hasta ve bu hastalara cinsiyet açısından uygun olan sağlıklı ve ailesinde nefrotik sendrom öyküsü olmayan 20 çocuktan (kontrol grubu) aile etik onayı alındıktan sonra, çalışmamızın amacı doğrultusunda DNA izolasyonu için EDTA'lı tüpe 2 ml kan alındı. DNA izolasyonu, DNA izolasyon kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Araştırma ve kontrol gruplarından elde edilen veriler kendi aralarında karşılaştırıldı. Çalışma için 01.03.2012 tarihinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu kararıyla etik kurul onayı



alındı (Ek 2). Ailelere ekteki onay formu imzalatılarak çalışma için rızaları alındı (Ek 1).

### **3.2.1. Genetik Çalışmalar**

Hasta ve kontrol gruplarından alınan kanların DNA izolasyonu ve genetik çalışması, ÇÜTF Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilimdalı'nda, Prof. Dr. Osman Demirhan'ın çalışma laboratuvarında, doktora öğrencisi Nihal İnandıklioğlu tarafından yapıldı.

#### **3.2.1.1. DNA İzolasyonu**

DNA izolasyonu için GF-1 Blood DNA Extraction (Vivantis) DNA izolasyon kiti kullanıldı. Bunun için sırası ile şu işlemler yapıldı:

- Steril mikrosantrifüj tüpe 200 µl kan üzerine 200 µl buffer bb ve 20 µl proteinaz K ilave edildi ve vortekslendi. 65 °C'de 10 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonunda 200 µl absolut etanol ilave edildi ve vortekslendi. Örnek kolonlu collection tüpe aktarıldı. 5000xg'de 1 dakika santrifüj edildi ve altta kalan sıvı atıldı.
- Kolon 500 µl wash buffer 1 ile yıkandı ve 5000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. Altta kalan sıvı atıldı.
- Kolon 500 µl wash buffer 2 ile yıkandı ve 5000xg'de 1 dakika santrifüj edildi. Altta kalan sıvı atıldı.
- Kolon 500 µl wash buffer 2 ile yıkandı ve maksimum hızda 3 dakika santrifüj edildi. Altta kalan sıvı atıldı.
- Kolon steril bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Daha önceden 65 °C'de ısıtılan elution bufferdan 100 µl ve 2 dakika bekletildikten sonra 5000xg'de 1 dakika santrifüj edildi.
- Elde edilen DNA -20 °C'de muhafaza edildi.

#### **3.2.1.2. Single Nükleotid Polimorfizm Aşaması**

RT-PCR cihazına örnekler 96 kuyulu plate ile yüklendi. Her bir kuyucuğa her bir örnek için 25 µl reaksiyon karışımı yüklendi (Tablo-4). Daha sonra üzeri plate kaplama filmi ile kapatılarak cihaza yerleştirildi. 50 döngülük termal cycler sonucunda (Tablo-5) örneklerin değerlendirilmesi yapıldı.

**Tablo-4 : Hazırlanan reaksiyon karışımının oranları**

Bileşimde Bulunan Maddeler	96-Kuyulu Plate
TaqMan Universal PCR Master Mix (2X)	12.5 µl
20X SNP Genotyping Assay	1.25 µl
DNase-free su	10.25 µl
DNA	1 µl
Her Bir Kuyucuk İçin Toplam Hacim	25 µl

**Tablo-5: Termal Cyclus Koşulları**

Zamanlar ve Sıcaklıklar		
	50 devirin her birinde	
	Denature	Anneal
HOLD	DEVİR	
10 dakika 95 °C	15 saniye 92 °C	90 saniye 60 °C

### 3.2.1.3. Single Nükleotid Polimorfizmlerin Genotiplenmesi

NR3C1 geninin çalışmamızda bakılan polimorfizmlerinin primerleri:

- **dbSNP rs6189 :**

**Forward primer:** 5'-AGAAGAAAACCCCAGCAGTGT-3'

**Reverse primer:** 5'-CAGTAGCTCCTCCTCTTAGGGTTT-3'

**rs6189\_V VIC:** CACATCTCCCCTTTCCTGA

**rs6189\_M FAM:** CACATCTCCCCTCTCCTGA

- **dbSNP rs6190 :**

**Forward primer:** 5'-AGAAGAAAACCCCAGCAGTGT-3'

**Reverse primer:** 5'-CAGTAGCTCCTCCTCTTAGGGTTT-3'

**rs6190\_V VIC:** CATCTCCCCTTCTCCTG

**rs6190\_M FAM:** CATCTCCCCTCTCCTG

- dbSNP rs104893909 :

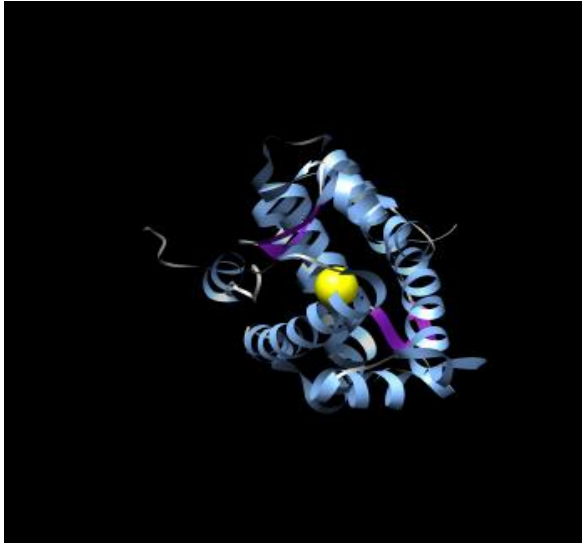
**Forward primer:**

CTACCCTGGTGTCACTGTTGGAGGTTATTGAACCTGAAGTGTTATATGCA  
GGATATGATAGCTCTGTTCCAGACTCAACTGGAGGA[T/A]CATGACTAC  
GCTCAACATGTTAGGAGGGCGGCAAGTGATTGCAGCAGTGAAATGGGC

- dbSNP rs56149945 :

**Reverse primer:**

TCCAGATCCTTGGCACCTATTCCAA[C/T]TTTCGGAACCAACGGGAATTG



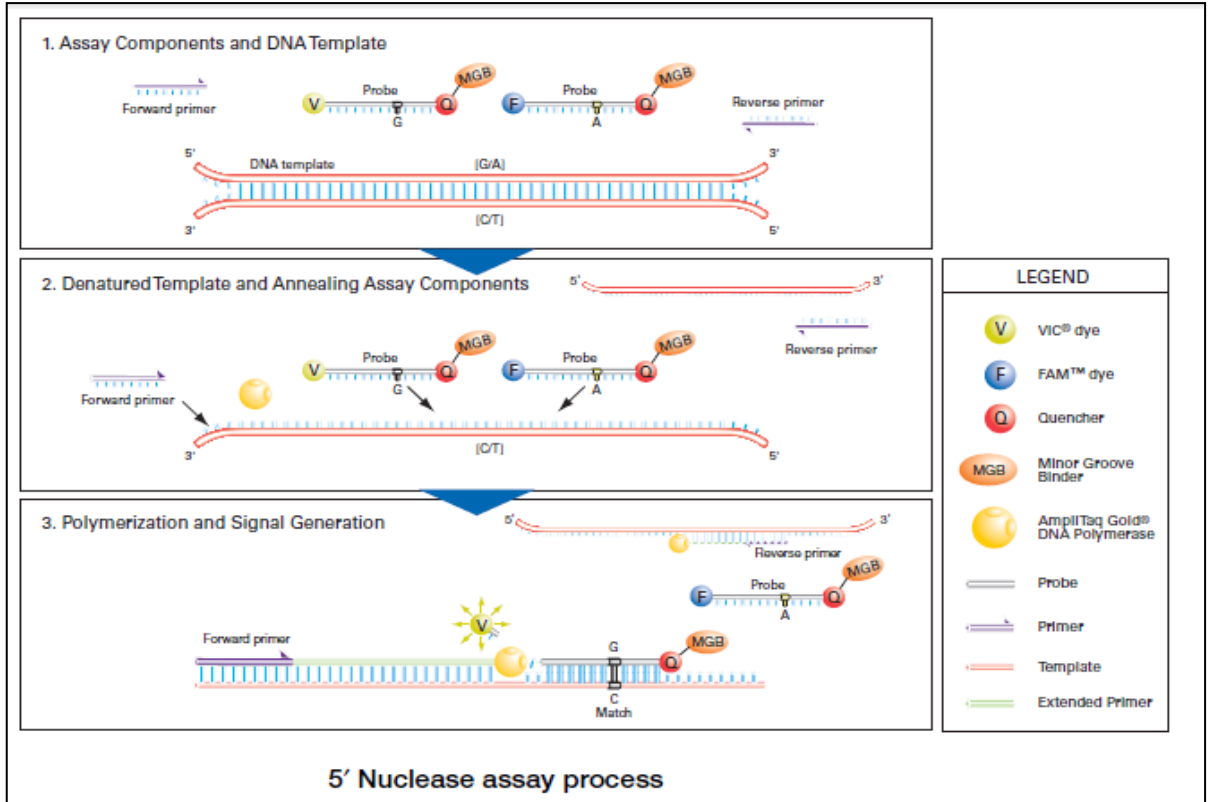
Şekil 4:  SNP pozisyonu

#### 3.2.1.4. Single Nükleotid Polimorfizm Sonuçlarının Değerlendirmesi

SNP sonuçları, VIC ve FAM işaretli propların verdiği ışımalara bağlı olarak değerlendirildi (Tablo-6).

**Tablo-6: Bir örnekteki VIC ve FAM floresan sinyalleri ile sekans arasındaki karşılıklı ilişki**

İşaretli Boyalar	İşaret Ettiği
Sadece VIC-floresan boyası	Allel 1 için Homozigot
Sadece FAM-floresan boyası	Allel 2 için Homozigot
VIC ve FAM-floresan boya(lar)ı birlikte	Allel 1 ve Allel 2 Heterozigot



Şekil-5: VIC ve FAM işaretli problemlerin DNA'ya bağlanması

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan (min-max), n ve yüzde olarak ifade edilmiştir. p değerinin  $<0,05$  olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Karakteristik Özellikleri

Çalışmaya 28'i erkek , 12'si kız olan toplam 40 idiopatik nefrotik sendromlu hasta ile, 12'si erkek 8'i kız olan 20 sağlıklı kontrol grubu alındı. İdiopatik nefrotik sendromlu hastalar ilk tanı ve tedavi sonrası takipte sık relaps gelişen (hasta grubu A) ve; ilk tanı ve tedavi sonrası en az 5 yıl boyunca hiç relaps gelişmeyen (hasta grubu B) hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki hasta grubunda 20'şer hasta mevcuttu.

Hasta gruplarının 28'i (% 70) erkek , 12'si (% 30) kızdı. Bu değerler toplumdaki kız-erkek dağılımının eşit olduğu beklentisi ile karşılaştırıldığında, beklenen değerlere göre gözlenen değerlerde erkek hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $\chi^2=6,40$ ,  $p= 0,01$ , Şekil 6A).



Şekil 6A: Hasta gruplarının cinsiyet dağılımı

Şekil 6B: Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Sık relaps gelişen grup A 'daki hastaların 15'i (% 75) erkek, 5'i (% 25) kız iken ( $p= 0,02$ , Tablo 7) , relaps gelişmeyen grup B'deki hastaların 13'ü (% 65) erkek, 7'si (% 35) kızdı ( $p=0,17$ ). Bu iki grup arasında kız-erkek dağılım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $\chi^2 =0,47$ ,  $p=0,49$ ). Kontrol grubundaki hastaların 12'si erkek (% 60) 8'i kız (% 40) olup, hasta grubu A, hasta grubu B ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, bu 3 grup arasında arasında kız-erkek dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $\chi^2 = 1,05$ ,  $p= 0,59$ , Şekil 6A-B)

**Tablo 7: Tüm olguların cinsiyet dağılımı**

	Cinsiyet n (%)		Toplam	p değeri
	Erkek	Kız		
Hasta grubu A	15 (% 75)	5 (% 25)	20 (% 100)	0,59
Hasta grubu B	13 (% 65)	7 (% 35)	20 (% 100)	
Kontrol grubu	12 (% 60)	8 (% 40)	20 (% 100)	

Çalışmaya alınan toplam 40 hastanın hastalığın başlangıç yaşlarına bakıldı, tüm hastaların yaş dağılımı 1,5-10,0 yıl arasında olup, ortalama (ort)  $\pm$  standart sapması (SS)  $4,15 \pm 2,07$  yıl, sık relaps gelişen hasta grubu A'nın başlangıç yaşları 1,5-10 yıl arasında ort  $\pm$  SS'ı  $4,07 \pm 2,27$  yıl, hiç relaps gelişmeyen hasta grubu B'nin başlangıç yaşları 1,5-8 yıl arasında ort  $\pm$  SS'ı  $4,22 \pm 1,90$  yıl bulundu (Tablo 8). Hastalığın başlangıç yaşı dikkate alınarak bakılan yaş dağılımı açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,82$ ).

**Tablo 8. Hastalığın başlangıç yaşı ortalamaları**

	Sayı	Ortalama yaş (yıl)	SS $\pm$	p değeri
Hasta grubu A	20	4,07	2,27	0,82
Hasta grubu B	20	4,22	1,90	
Toplam	40	4,15	2,07	

Sık relaps gelişen grup A'daki hastaların başlangıç ağırlıkları 12-44,5 kg arasında ortalama  $20,3 \pm 7,45$  kg, hiç relaps gelişmeyen grup B'deki hastaların başlangıç ağırlıkları 11,5-27,8 kg arasında ortalama  $\pm$  standart sapması  $18,03 \pm 4,93$  kg idi. Hastaların başlangıç boylarına bakıldığında Grup A'daki hastaların başlangıç boyları 79-141 cm arasında ortalama  $\pm$  standart sapması  $103,67 \pm 16,63$  cm, Grup B'deki hastaların başlangıç boyları 76-124 cm arasında ortalama  $100,47 \pm 14,64$  cm idi. Bu iki grup arasında başlangıç ağırlık - boy değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p$  değerleri sırasıyla 0,26 , 0,52)

Hastaların ebeveyn akrabalığı öyküsü incelendiğinde sık relaps gelişen hasta grubu A'da 4 hastada (% 20) anne - baba arasında akrabalık mevcut, 16 hastada (% 80) akrabalık öyküsü yok iken, hiç relaps gelişmeyen hasta grubu B'de 2 hastada (% 10) anne – baba arasında akrabalık var, 18 (% 90) hastada akrabalık yoktu. Toplam 40 hastanın 34'ünde (% 85) anne-baba arası akrabalık yok, 6'sında (% 15) anne-baba arasında akrabalık mevcut idi. Türkiye İstatistik Kurumu 2012 yılı toplum istatistikleri verilerine göre ülkemizde akraba evliliği oranının % 23,3 olduğu öğrenildi<sup>57</sup>. Hasta gruplarında gözlenen değerler ile ülkemizdeki akraba evliliği oranları doğrultusunda beklenen değerler karşılaştırıldığında, iki grupta toplum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,29).

Ailede böbrek hastalığı öyküsü sorgulandığında hasta grubu A'da 7 hastada (% 35) aile öyküsü mevcut ; hasta grubu B'de ise 4 hastada (% 20) aile öyküsü mevcuttu. Bu iki grup arasında aile öyküsü varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $\chi^2=1,12$  , p= 0,28). Toplam 40 hastanın 11'inde aile öyküsü var (% 27,5), 29'unda aile öyküsü yoktu (%72,5).

#### **4.2. Hasta Gruplarının Biyokimyasal Değerlendirmesi**

Hastaların ÇÜTF çocuk nefroloji poliklinik takip dosyaları incelenerek, hastalığın ilk kez ortaya çıktığı dönemdeki laboratuvar bulguları retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Hasta gruplarının başlangıç böbrek fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde serum BUN (kan üre azotu) düzeyleri hasta grubu A'da 5,0-63,0 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı  $15,97 \pm 13,57$  mg/dl, hasta grubu B'de 7,0-81,0 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı  $16,47 \pm 15,72$  mg/dl idi. İki grup arasında BUN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,91, Tablo 9).

Başlangıç serum kreatinin değerleri hasta grubu A'da 0,1-0,6 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı  $0,33 \pm 0,15$  mg/dl, hasta grubu B'de 0,1-0,9 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı  $0,44 \pm 0,21$  mg/dl bulundu. Başlangıç serum kreatinin değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,07, Tablo 9).

Sık relaps gelişen ve hiç relaps gelişmeyen idiopatik nefrotik sendromlu hastaların laboratuvar sonuçlarının değerlendirmesinde başlangıç serum total protein, serum albumin düzeyleri karşılaştırıldı. Total protein düzeyi sık relaps gelişen A grubunda 3,0 - 5,2 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS 4,18  $\pm$  0,64 mg/dl, hiç relaps gelişmeyen B grubunda ise 3,1-5,3 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS 4,31  $\pm$  0,62 mg/dl idi. İki grup arasında serum total protein değerleri açısından anlamlı fark yoktu (p=0,53, Tablo 9).

Serum albumin değerleri sık relaps gelişen grupta 1,3-2,4 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı 1,86  $\pm$  0,34 mg/dl, relaps gelişmeyen grupta 1,4-3,3 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı 1,88  $\pm$  0,43 mg/dl bulundu. Serum albumin düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,87 , Tablo 9).

Çalışmaya alınan hastaların başlangıç serum total kolesterol düzeyleri, hasta grubu A'da 204,0-1030,0 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı 474,65  $\pm$  203,13 mg/dl; hasta grubu B'de 243,0-1181,0 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı 467,25  $\pm$  237,38 mg/dl bulundu. Serum total kolesterol değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,91, Tablo 9).

**Tablo 9. Hasta gruplarının biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması**

	Hasta grubu A		Hasta grubu B		p
	Ort.	SS $\pm$	Ort.	SS $\pm$	
<b>BUN (mg/dl)</b>	15,97	13,57	16,47	15,72	0,91
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,33	0,15	0,44	0,21	0,07
<b>Tot. protein (mg/dl)</b>	4,18	0,64	4,31	0,62	0,53
<b>Albumin (mg/dl)</b>	1,86	0,34	1,88	0,43	0,87
<b>Total kolesterol(mg/dl)</b>	474,65	203,13	467,25	237,38	0,91
<b>C3 düzeyi (mg/dl)</b>	153,10	32,05	144,62	38,21	0,47
<b>C4 düzeyi (mg/dl)</b>	39,78	30,82	32,51	14,04	0,59



Hasta gruplarının kompleman değerlerine bakıldığında kompleman3 düzeyi sık hasta grubu A'da 102,0-213,0 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı  $153,105 \pm 32,05$  mg/dl iken hasta grubu B'de C<sub>3</sub> düzeyi 103,0-270,0 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS  $144,62 \pm 38,21$  mg/dl olarak bulundu. Kompleman4 düzeyleri sık relaps gelişen grup A'da 14,6-128,0 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı  $39,78 \pm 30,82$  mg/dl, relaps gelişmeyen grup B'de 19,0-53,0 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı  $32,51 \pm 14,04$  mg/dl idi. İki hasta grubu arasında C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırası ile 0,47 - 0,59, Tablo 9).

#### 4.3. Hasta Gruplarının NR3C1 Gen Polimorfizmi Açısından Değerlendirilmesi

Çalışmamızda bir glukokortikoid reseptör gen olan NR3C1 genine ait üç SNPs (single nucleotide polymorphisms) bölgesinde genotip frekanslarına ve alel dağılımlarına bakıldı. Hastalar N363S, ER22/23EK, I559N SNPs varlığı açısından karşılaştırıldı. NR3C1 geni (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1) kromozom 5q31.3 bölgesinde yer almaktadır ve 9 ekzondan oluşur (Şekil 7).



Şekil 7. Beşinci kromozomda NR3C1 gen bölgesi

Dokuz ekzonlu olan bu gende bakılan iki SNPs (N363S, ER22/23EK) bölgesi ekzon 2'de farklı pozisyonlarda lokalize, bir SNPs (I559N) bölgesi ise ekzon 5'te lokalizedir. Bu bölgelerde rastlanacak polimorfizmlerin gende nükleotid değişimine ve sonuçta aminoasit değişimine yol açması beklenmektedir<sup>62,63</sup> (Tablo 10).

Hastalar NR3C1 geni ER22/23EK polimorfizmi genotip dağılımları açısından değerlendirildi. Sık relaps gelişen hastalar (Hasta grubu A) ve hiç relaps gelişmeyen hastaların (Hasta grubu B) tümünde homozigot GG genotipine rastlanırken (% 100) , hasta gruplarında GA ve AA polimorfizmlerine rastlanmadı (% 0, Tablo 11). Kontrol grubunda tüm olgular GG genotipinde idi (% 100).

**Tablo 10. Çalışmada bakılan ‘single nucleotide polymorphisms (SNPs)’ bölgeleri**

SNP ADI	BÖLGE	POZİSYON	NÜKLEOTİD DEĞİŞİMİ	AMİNO ASİT DEĞİŞİMİ	KROMOZOM POZİSYONU
<b>RS104893909</b>	EKZON 5	1808	ATC-AAC	I 559 N	142680121
<b>RS56149945</b>	EKZON 2	1220	AAT-AGT	N 363 S	142779317
<b>RS6189</b>	EKZON 2	198	GAG-GAA	E 22 E	142780339
<b>RS6190</b>	EKZON 2	200	AGG-AAG	R 23 K	142780337

Olgular NR3C1 geni ER22/23EK polimorfizmi alel frekansları açısından incelendiğinde G alel frekansı sık relaps gelişen grupta 20 (% 100), hiç relaps gelişmeyen grupta 20 (% 100) ve kontrol grubunda 20 (% 100) iken tüm gruplarda A alel frekansı 0 (% 0) idi. İki grup arasında genotip dağılımları ve alel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=1,00 , Tablo 14).

**Tablo 11. NR3C1 geni ER22/23EK polimorfizmi genotip dağılımları**

Genotip Dağılımı	Hasta grubu A n (%)	Hasta grubu B n (%)	Kontrol grubu n (%)	p değeri
<b>GG</b>	20 (% 100)	20 (% 100)	20 (% 100)	1,00
<b>GA</b>	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	
<b>AA</b>	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	

NR3C1 geni N363S polimorfizmi genotip dağılımına bakıldığında sık relaps gelişen 20 hastada (Hasta grubu A) AA genotipi (% 100), hiç relaps gelişmeyen 20 hastada (Hasta grubu B) AA genotipi (% 100) ve kontrol grubunun tümünde AA genotipi (% 100) mevcut idi, hasta grubu ve kontrol gruplarında hiçbir olguda AG ve GG genotiplerine rastlanmadı (% 0, Tablo 12). N363S polimorfizmi alel frekansları açısından değerlendirildiğinde sık relaps gelişen hasta grubunda A alel frekansı 20 (% 100) G alel frekansı 0 (% 0) , hiç relaps gelişmeyen hasta grubunda A alel frekansı 20 (% 100) G alel frekansı 0 (% 0) , kontrol grubunda ise A alel frekansı 20 (% 100)

G alel frekansı 0 (% 0) idi. Bu üç grup arasında genotip dağılımı ve alel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=1,00$  Tablo 14).

**Tablo 12. NR3C1 geni N363S polimorfizmi genotip dağılımları**

Genotip Dağılımı	Hasta grubu A n (%)	Hasta grubu B n (%)	Kontrol grubu n (%)	p değeri
AA	20 (% 100)	20 (% 100)	20 (% 100)	1,00
AG	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	
GG	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	

Hasta grupları ve kontrol grubunda NR3C1 geni I559N polimorfizminin genotip dağılımına bakıldı. Hasta grubu A ve hasta grubu B'deki olguların tümünde TT genotipine rastlandı (% 100). Kontrol grubundaki tüm olgular TT genotipinde (% 100) idi. Hasta ve kontrol gruplarında TA ve AA genotiplerine herhangi bir olguda rastlanmadı (% 0, Tablo 13).

Olgular NR3C1 geni I559N polimorfizmi alel frekansları açısından incelendiğinde T alel frekansı hasta grubu A'da 20 (% 100), hasta grubu B'de 20 (% 100) ve kontrol grubunda 20 (% 100) iken; A alel frekansı hasta grubu A'da 0 (% 0), hasta grubu B'de 0 (% 0) ve kontrol grubunda 0 (% 0) idi. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında genotip dağılımı ve alel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=1,00$  Tablo 14).

**Tablo 13. NR3C1 geni I559N polimorfizmi genotip dağılımları**

Genotip Dağılımı	Hasta grubu A n (%)	Hasta grubu B n (%)	Kontrol grubu n (%)	p değeri
TT	20 (% 100)	20 (% 100)	20 (% 100)	1,00
TA	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	
AA	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	

**Tablo 14. Genotiplere göre alel frekans dağılımı**

	<b>ALEL</b>	<b>Hasta grubu A n (%)</b>	<b>Hasta grubu B n (%)</b>	<b>Kontrol grubu n (%)</b>	<b>P değeri</b>
<b>ER22/23EK SNPs</b>	<b>G</b>	20 (% 100)	20 (% 100)	20 (% 100)	1,00
	<b>A</b>	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	
<b>N363S SNPs</b>	<b>A</b>	20 (% 100)	20 (% 100)	20 (% 100)	1,00
	<b>G</b>	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	
<b>I559N SNPs</b>	<b>T</b>	20 (% 100)	20 (% 100)	20 (% 100)	1,00
	<b>A</b>	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	

## 5. TARTIŞMA

Nefrotik sendrom (NS) çocukluk çağının sık görülen, glomerül kapiller duvarının seçici geçirgenliğinin artması sonucu oluşan, idrarda protein kaybı ile seyreden bir böbrek hastalığıdır.<sup>1</sup> Ağır proteinüri, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi ile karakterize bir klinik tablodur. Kortikosteroidler nefrotik sendromlu çocuklarda remisyon sağlamak için öncelikle kullanılan ilaçlardır, sitotoksik ilaçlar steroidlere yanıt vermeyen vakalar ile steroidle bağımlı veya sık tekrarlayan vakalarda kullanılmaktadır. Son 50 yılda bu iki grup ilacın kullanıma girmesiyle nefrotik sendromlu çocukların klinik seyrinde büyük iyileşme sağlanmıştır.

Çocukluk çağındaki nefrotik sendromların % 95'ini nedeni bilinmeyen NS oluşturmakta ve büyük çoğunluğu başlangıçta uygulanan 4-8 haftalık steroid tedavisine yanıt vermektedir.<sup>7</sup> Steroid yanıtı hastalığın prognozunu belirlemede önemli göstergelerden birisi olup etnik ve genetik faktörlerden etkilenmektedir. En sık görülen idiopatik nefrotik sendrom nedeni olan minimal lezyon hastalığı steroidle % 85-90 oranında cevap verirken, bu oran fokal segmental glomerulosklerozda % 30, membranöz glomerulonefritte ise % 5 civarına kadar gerilemektedir.<sup>3</sup>

Nedeni bilinmeyen nefrotik sendrom patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Klinisyenler 1950'lerden sonra steroidle dirençli nefrotik sendromların bazı ailelerde daha fazla olduğunu gözlemlemeye başlamışlardır. Özellikle son yıllarda bu ailelerde yapılan genetik incelemeler nefrotik sendrom patofizyolojisinde önemli yer tutan bazı genlerdeki değişimlerin gösterilmesini sağlamıştır.<sup>80</sup> İlk olarak konjenital Fin tipi nefrotik sendromun geni bulunmuş, 'nefrin' adı verilen proteini kodlayan NPHS1 genindeki değişimlerin hastalığa sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>81</sup>

Nefrotik sendromlu çocuklarda steroid cevabına ve relaps gelişimine etkili faktörler kesin olarak bilinmemektedir. Steroidle cevabı etkileyen faktörler arasında enfeksiyon ve immunitenin rolü olduğu sanılmakta ise de son yıllarda genetik faktörlerin rolü üzerinde önemle durulmaktadır. Steroid hassasiyetinde genetik faktörler araştırılırken glukokortikoidlerin transport, metabolik ve sinyalizasyon yolları ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Steroid etkisinde önemli rolü olan glukokortikoid

reseptörlerini kodlayan genlerdeki mutasyon veya polimorfizmlerin steroid cevabında belirleyici olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>62,63</sup>

Steroidler etkilerini glukokortikoid reseptörlerini aktive ederek gösterirler. Glukokortikoid reseptör (GR), steroid reseptörler ailesine bağlı, 98 kD'luk sitoplazmik bir proteindir. Glukokortikoid reseptörü insanda NR3C1 geni (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1) tarafından sentezlenir. NR3C1 geni beşinci kromozomdadır ve 9 ekzondan oluşur. Glukokortikoid resistansı görülen bazı olgularda steroid reseptörünü kodlayan NR3C1 geninde mutasyon ya da polimorfizmler bulunmuştur. Bu gendeki değişimler steroidlerin intrasellüler konsantrasyonunu veya hedef dokudaki biyolojik aktivitesini azaltır.

Glukokortikoid reseptör geninde (NR3C1) gözlenen polimorfizmler steroid resistansı ve duyarlılığındaki değişkenlerin muhtemel sebebi olabilir. Bazı polimorfizmler herhangi bir fonksiyon kaybına yol açmazken bazıları ekzojen steroid tedavisinin yanıtını azaltmaktadır. Huizenga ve ark.<sup>58</sup> NR3C1 geni N363S varyantının glukokortikoidlerdeki sensitivite artışıyla ilişkili olduğunu, Stevens ve ark.<sup>59</sup> ise glukokortikoid sensitivitesinin spesifik glukokortikoid reseptör haplotipiyle ilişkili olduğunu gözlemlemiştir.

Yapılan bazı çalışmalar NR3C1 genindeki mutasyonların hem familial steroid resistansı hem de kazanılmış steroid resistansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. İlk olarak 1976'da Vingerhoeds ve ark.<sup>60</sup> yüksek kortizol düzeyleri ile seyreden kortikosteroid resistansı olan bir olgu tanımlamışlar ve bu durumun glukokortikoid reseptöründeki afinite azalmasına bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. 1986'da Lipsett ve ark.<sup>61</sup>, Vingerhoeds ve ark.<sup>60</sup>'ın olgu ailesini 4 kuşak izleyerek otozomal dominant geçişli glukokortikoid direncini tanımlamışlar ve bundan glukokortikoid reseptöründeki bir mutasyonun sorumlu olabileceğini söylemişlerdir.

1990'lı yıllarda genetik çalışmalar önem kazanmış ve steroid hassasiyetinde glukokortikoid reseptör gen polimorfizminin etkisi üzerinde durulmuştur. NR3C1 gen polimorfizminin bazı hastalıklarda glukokortikoid resistansı ile ilişkisine bakılmıştır. 2003 yılında Bray J. ve Cotton<sup>62</sup>, glukokortikoid resistansı ile ilişkili olarak tanımlanmış NR3C1 genine ait 16 polimorfizm, 15 missense, 3 nonsense, 3 frameshift, 1 splice site mutasyon bildirmiştir.

9 ekzonlu NR3C1 geninin çeşitli kromozom bölgelerinde değişik mutasyon ve polimorfizmler tanımlanmış olup, bunların bir kısmı steroid resistansı ile ilişkili bulunmuş, bir kısmının ise henüz etkisi bulunamamıştır. DeRijk ve ark.<sup>63</sup> hazırladığı bir derlemede; NR3C1 geninde bazı polimorfizmlerin kortikosteroid dirençli sendromlar, cushing hastalığı, Nelson sendromu, lösemi, multipl myelom, romatoid artrit gibi hastalıklarla ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Biz de çalışmamızda NR3C1 geni **N363S**, **ER22/23EK**, **I559N** polimorfizmlerinin idiopatik nefrotik sendromlu çocuklarda steroid cevabı ve relaps gelişimi üzerine etkisini araştırdık.

İlk kez 1996 yılında Karl ve ark.<sup>64</sup> yaptığı bir çalışmada , 33 yaşında steroid direnci saptanan Cushing sendromlu bir hastanın genetik analizinde NR3C1 geninin 559'uncu nukleotidinde görülen heterozigot missens mutasyon olan (Bir kodonu değiştirerek farklı bir aminoasit kodlanmasına neden olan mutasyon ) **I559N** değişimini steroid direncinden sorumlu tutmuştur. Koper ve ark.<sup>54</sup> 1997 yılında NR3C1 geni ekzon 2- 1220 nukleotid pozisyonunda (AAT-AGT) asparagin - serin değişimi ile sonlanan **N363S** polimorfizmini tanımlamışlardır. Aynı çalışmada **ER22/23EK** polimorfizmi de tanımlanmış, daha sonra Van Rossum ve ark.<sup>65</sup> yaptıkları çalışmada ER22/23EK polimorfizminin relatif glukokortikoid resistansı üzerinde rolü olduğunu öngörmüştür.

2000'li yıllarda genetik bilimindeki gelişmeler birçok hastalığın tanı ve tedavisinde umut olmuştur. Glukokortikoid resptör geni ile ilgili yapılan ileri çalışmalar ışığında klinisyenler, nefrotik sendromlu hastalarda tedavide birincil ajan olarak kullanılan steroidlere karşı direnç gelişiminde NR3C1 gen polimorfizminin etkisini araştırmışlardır. Bu konu ile ilgili ilk çalışma 2003 yılında Ye JW ve ark.<sup>66</sup> tarafından 39 steroid dirençli, 69 steroid duyarlı nefrotik sendromlu çocuk hasta ve 62 neonatal kontrol grubunun kordon kanı alınarak yapılmıştır. Bu çalışmada NR3C1 geni varyasyonları ile sporadik nefrotik sendromdaki steroid direnci ilişkisi araştırılmış, steroid direnci ile incelenen mutasyolar arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak 6 tane daha önceden bilinen (198G/A, 200G/A, IVSD-16G/T, 1896C/T, 2166C/T, 2430T/C) ve 6 tane de yeni tanımlanan polimorfizm (1206C/T, 1374A/G, 2382C/T, 2193T/G, IVSG-68, IVSG63delAAAAAA, IVSH-9C/G) saptanmış ve bütün varyasyonlar hem hastalarda hem de kontrol grubunda gözlenmiştir.

Ye JW. ve arkadaşları<sup>67</sup> 2006 yılında yaptıkları diğer bir çalışmada sporadik nefrotik sendromlu çocuklarda NR3C1 gen varyasyonuna bakmışlar ve steroid cevabı ile ilişkisini araştırmışlardır. 35 steroid dirençli, 83 steroid duyarlı nefrotik sendromlu çocuk ve 100 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınmış ve önceden identifiye edilmiş olan 12 polimorfizme PCR yöntemi ile bakılmıştır. Sonuçta, nefrotik sendromlu çocuklarda bakılan NR3C1 gen polimorfizmlerinin ile steroid direncine etkisi gösterilememiş , daha geniş hasta popülasyonunu taramanın daha anlamlı olacağı sonucuna varılmıştır.

Literatürde glukokortikoid reseptör gen polimorfizminin nefrotik sendromlu hastalarda steroid cevabı ile olan ilişkisini araştıran çalışmalar oldukça sınırlı sayıda olup, konuyla ilgili yapılacak ileri çalışmalar hastalığın tedavisi açısından yeni açılımlar sağlayacaktır. Zalewski ve arkadaşları<sup>68</sup> 2007 yılında Polonya’da yaptıkları bir çalışmada, çocukluk çağı nefrotik sendromunda NR3C1 gen intron B polimorfizminin steroid cevabı üzerine etkisine bakmışlar, çalışmaya 118 steroid duyarlı NS’lu çocuk 136 sağlıklı kontrol grubu çocuk dahil etmişlerdir. Hasta ve kontrol gruplarında NR3C1 gen intron B’de Bcl I(C/G), rs33389C/T, rs33388A/T polimorfizmlerine bakılmış ve her üç polimorfizm için de genotip dağılımının sağlıklı kontrol grubu ve hasta grubunda benzer olduğu görülmüştür.

Türkiye’de NR3C1 geni N363S, ER22/23EK, I559N polimorfizmlerinin nefrotik sendromlu çocuklarda steroid cevabı ve relaps gelişimi üzerine etkisini araştıran bir çalışma daha önce yapılmamış olup, literatüre baktığımızda 2009 yılında Kore’de yapılan bir çalışmada Cho YH ve ark.<sup>69</sup> nefrotik sendromlu çocuklarda NR3C1 gen N363S, ER22/23EK, BclI polimorfizmlerini ve steroid cevabı ile ilişkisini araştırmıştır. Çalışmaya 190 nefrotik sendromlu çocuk, 100 sağlıklı kontrol grubu dahil etmişler ve nefrotik sendromlu hastaların 80’i başlangıç steroid tedavisine cevapsız iken 31’inde takipte son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş, 133’ünün böbrek biyopsi bulguları mevcut, bunların 36’sı minimal lezyon hastalığı 77’si ise fokal segmental glomeruloskleroz olarak raporlanmış. Hasta ve kontrol grupları arasında BclI polimorfizmi için G alel frekansı karşılaştırıldığında sonuçların neredeyse aynı olduğu gözlenmiş. N363S ve ER22/23EK polimorfizmlerine bakıldığında ise hasta ve kontrol grubundaki olguların hiçbirinde bu iki polimorfizme rastlanmamış. Sonuç olarak Kore’li çocuklarda NR3C1 geni N363S, ER22/23EK, BclI polimorfizmlerinin



nefrotik sendrom gelişimine, başlangıç steroid tedavisi yanıtına, renal patolojik lezyon ve hastalığın son döneme ilerlemesi üzerine etkisi olmadığı düşüncesine varılmış.

Biz de çalışmamızda benzer olarak , NR3C1 geni N363S, ER22/23EK , I559N single nukleotid polimorfizmlerinin idiopatik nefrotik sendromlu çocuklarda relaps gelişimi üzerine etkisini araştırdık. Çalışmaya dahil edilen 20 sık relaps gelişen hasta grubu, 20 hiç relaps gelişmeyen hasta grubu ve 20 sağlıklı kontrol grubunda N363S, ER22/23EK, I559N polimorfizmlerinin varlığına baktık. Hasta ve kontrol gruplarında her bir SNPs için genotip dağılımları ve alel frekansları homozigot ve birbirinin aynı idi. Toplam 60 olguda N363S, ER22/23EK, I559N polimorfizmlerine rastlamadık. Cho YH ve arkadaşlarının<sup>69</sup> 190'ı nefrotik sendromlu çocuk, 100'ü sağlıklı kontrol grubundan oluşan 290 kişilik çalışma grubunda da N363S , ER22/23EK polimorfizmlerine olguların hiçbirinde rastlanmamış idi. Elde edilen benzer sonuçlar ile çalışmamızda NR3C1 gen polimorfizmlerini idiopatik nefrotik sendromlu çocuklarda steroid cevabı ve relaps gelişimi ile ilişkilendiremedik.

Literatürde glukokortikoid reseptör gen polimorfizminin nefrotik sendromlu hastalarda steroid cevabı üzerine etkisini araştıran çalışma sayısı kısıtlı olsa da, NR3C1 gen polimorfizmi diğer birçok hastalıkla ilişkilendirilmiş ve bu yönde araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmaların çoğunda, bizim de çalışmamızda değerlendirdiğimiz, bilinen 3 single nükleotid polimorfizm olan N363S, ER22/23EK, I559N polimorfizmlerine bakılmıştır. 2009 yılında Otte ve ark.<sup>70</sup> glukokortikoid reseptör duyarlılığındaki azalmanın hastalarda depresyon görülme riskini arttırdığı hipotezinden yola çıkarak, koroner kalp hastalarında depresyon gelişimi ve glukokortikoid gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmış, 526 koroner kalp hastasında ER22/23EK, BclI C/G, N363S, 9 betaA/G polimorfizmlerine bakmış, 355 hastada herhangi bir polimorfizm görülmez iken 170 hastada bu polimorfizmlerden birkaçına rastlamışlar. Neticede, NR3C1 gen polimorfizminin koroner kalp hastalarında depressive disorder gelişiminde etkili olduğu sonucuna varmışlar ve bu çalışma ile 2009 yılı Curt Richter Ödülü'nü almışlardır (The Heart and Soul Study-2009 Curt Richter Award Winner).<sup>70</sup>

Xuan Min ve ark.<sup>71</sup> Çin populasyonunda immun trombositopenili hastalarda NR3C1 gen polimorfizmi ve glukokortikoid resistansı arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere; 473 immun trombositopenili hasta ve 160 sağlıklı kontrol grubunda

NR3C1 gen N363S, ER22/23EK, BclI single nukleotid polimorfizmlerine bakmış. Toplam 633 olgudan oluşan hasta ve kontrol gruplarında hiçbir olguda N363S ve ER22/23EK polimorfizmlerine rastlamamışlar, mevcut BclI polimorfizminin ise hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı derecede farklı olmadığını görmüşlerdir. Bu doğrultuda N363S, ER22/23EK, BclI polimorfizmlerinin ITP'li hastalarda steroid direnci üzerinde etkili olmadığı sonucuna varmışlardır. Biz de çalışmamızda benzer olarak, hasta ve kontrol gruplarında N363S ve ER22/23EK polimorfizmlerine hiçbir olguda rastlamadık, N363S için tüm olgularda genotip dağılımını AA, ER22/23EK için tüm olgularda genotip dağılımını GG olarak saptadık. Xuan Min ve arkadaşlarının<sup>71</sup> 633 kişiden oluşan genişletilmiş grubu ile karşılaştırıldığında bizim toplam 60 olgu içeren çalışma grubumuzda benzer sonuçlar elde etmemiz, genetik çalışmaların çok daha geniş populasyonlarda araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Panek ve arkadaşları<sup>72</sup> N363S ve ER22/23EK polimorfizmlerinin bronşial astım gelişiminde önemli rolü olabileceği düşüncesiyle, 221 bronşial astımlı hasta ve 207 sağlıklı kontrol grubunda NR3C1 gen N363S ve ER22/23EK single nukleotid polimorfizmlerinin varlığını araştırmışlar. Sağlıklı kontrol grubunda N363S genotip dağılımı AA/AG/GG 0,783/0,159/0,058, ER22/23EK genotip dağılımı GG/GA/AA 0,942/0,058/0,000 olarak gözlenirken; hasta grubunda N363S genotip dağılımı AA/AG/GG 0,810/0,122/0,068, ER22/23EK genotip dağılımı GG/GA/AA 0,941/0,059/0,000 olarak saptanmışlar. N363S polimorfizminin bronşial astımla ilişkili olduğu, orta veya ağır formlarının gelişimi üzerinde rolü olabileceği sonucuna varmışlar.

Panek ve ark.<sup>73</sup> Polonya'da yaptıkları diğer bir çalışmada, 234 bronşial astımlı hasta 210 sağlıklı kontrol grubunda NR3C1 gen N363S ve I559N single nukleotid polimorfizmlerine bakmışlar. 234 bronşial astımlı hasta grubunda N363S AA/AG/GG genotip dağılımı 0,875/0,083/0,041 iken I559N TT/TA/AA genotip dağılımı 1,000/0,000/0,000 olarak gözlenmiş. Bizim çalışmamızda da benzer olarak I559N TT/TA/AA genotip dağılımı 1,000/0,000/0,000 olarak saptandı. Panek ve arkadaşlarının<sup>73</sup> 234 kişilik hasta grubunda olduğu gibi bizim hasta ve kontrol grubumuzda da I559N polimorfizmine hiçbir olguda rastlanmadı.

Goracy ve ark.<sup>74</sup> NR3C1 gen polimorfizminin koroner arter hastalığı ve risk faktörleri ile ilişkisine bakmış, Tth111I, N363S, ER22/23EK polimorfizmlerinin varlığını 310 koroner arter hastasında araştırmış. Sonuçta N363S, ER22/23EK SNPs ile koroner arter hastalığı arasında ilişki bulunamamış, ancak Tth111I polimorfizminin koroner arter hastalığında koruyucu rolü olduğu görülmüş. N363S polimorfizminin Polonya’lı hastalarda artmış diyabet riski ile ilişkili olabileceği düşünülmüş. Çalışmada N363S AA genotipi hasta grubunda % 86,8 , kontrol grubunda % 87,6 iken, ER22/23EK GG genotipi hasta grubunda % 98,5, kontrol grubunda % 97,3 imiş.

61 myastenia gravesli hasta ve 57 sağlıklı kontrol grubunu dahil ederek yapılan çalışmada LL Wang ve ark.<sup>75</sup>, NR3C1 geni BclI ve ER22/23EK polimorfizmlerinin varlığını karşılaştırmış. Hasta ve kontrol gruplarında hiçbir olguda ER22/23EK polimorfizmine rastlanmamış, BclI polimorfizminin ise myastenia graves ile anlamlı ilişkisi gösterilememiş.

Çalışmamızda idiopatik nefrotik sendromlu çocuklarda relaps gelişiminde NR3C1 gen N363S, ER22/23EK, I559N polimorfizmlerinin rolünü araştırdık ve hasta ve kontrol gruplarında N363S AA/AG/GG genotip dağılımı 1,000/0,000/0,000 , ER22/23EK GG/GA/AA genotip dağılımı 1,000/0,000/0,000 , I559N TT/TA/AA genotip dağılımı 1,000/0,000/0,000 olarak saptadık. Konu ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırdığımızda benzer sonuçlar elde ettik.

Literatürde farklı hasta gruplarında benzer genotip dağılımlarına rastlanan çalışmalar mevcut olup, toplumlarda NR3C1 gen polimorfizmlerinin alel sıklığı hakkında fikir vermektedir. NCBI (National Center for Biotechnology Information) – dbSNP<sup>76</sup> verileri incelendiğinde, NR3C1 gen rs56149945-N363S (A/G) polimorfizminin çeşitli toplumlarda genotip dağılımları ve alel frekansları bir tabloda karşılaştırılmış ve bizim çalışma sonuçlarımıza benzer olarak birçok popülasyonda polimorfizme rastlanmamıştır.<sup>76</sup> Çalışmamızda olduğu gibi N363S AA genotip dağılımının 1,000/0,000/0,000 olduğu popülasyonlar tablo 15’te görülmektedir.<sup>76</sup>

**Tablo.15. rs56149945-N363S (A/G) polimorfizminin toplumlarasarı genotip dağılımı ve alel frekanslar<sup>76</sup>**

Population Diversity												
Sample Ascertainment					Genotype Detail				Alleles			
ss#	Population	Individual Group	Chrom. Sample Cnt.	Source	A/A	A/G	G/G	T	HWP	A	G	T
<a href="#">ss102664204</a>	<a href="#">MULTI</a>		356	IG	0.978	0.022			1.000	0.989	0.011	
<a href="#">ss105439856</a>	<a href="#">P1</a>		202	GF	0.990	0.010			1.000	0.995	0.005	
	<a href="#">CAUC1</a>		62	GF	0.968	0.032			1.000	0.984	0.016	
	<a href="#">AFR1</a>		46	GF	1.000				1.000			
	<a href="#">HISP1</a>		46	GF	1.000				1.000			
	<a href="#">PAC1</a>		48	GF	1.000				1.000			
	<a href="#">P2</a>		418	GF	0.990	0.010			1.000	0.995	0.005	
	<a href="#">CAUC2</a>		120	GF	0.967	0.033			1.000	0.983	0.017	
	<a href="#">AFR2</a>		118	GF	1.000				1.000			
	<a href="#">P3</a>		556	GF	0.978	0.022			1.000	0.989	0.011	
	<a href="#">CAUC3</a>		130	GF	0.908	0.092			1.000	0.954	0.046	
	<a href="#">AFR3</a>		150	GF	1.000				1.000			
	<a href="#">HISP3</a>		98	GF	1.000				1.000			
	<a href="#">PAC3</a>		178	GF	1.000				1.000			
	<a href="#">ASI2</a>		180	GF	1.000				1.000			
<a href="#">ss200960104</a>	<a href="#">BUSHMAN_POP2</a>		1	IG				1.000			1.000	
<a href="#">ss24388159</a>	<a href="#">AFD_EUR_PANEL</a>	European	48	IG	0.958	0.042			1.000	0.979	0.021	
	<a href="#">AFD_AFR_PANEL</a>	African American	44	IG	1.000				1.000			
	<a href="#">AFD_CHN_PANEL</a>	Asian	48	IG	1.000				1.000			
<a href="#">ss342192840</a>	<a href="#">ESP_Cohort_Populations</a>		4550	GF	0.959	0.040	0.000		1.000	0.979	0.021	
<a href="#">ss491875132</a>	<a href="#">CSAgilent</a>		1323	GF	0.956	0.044				0.978	0.022	
	<a href="#">AfAm</a>	African American	12	IG	1.000					1.000		
	<a href="#">Caucasian</a>	European	24	IG	0.833	0.167			1.000	0.917	0.083	
	<a href="#">Asian</a>	Asian	12	IG	1.000					1.000		
	<a href="#">CEPH</a>	European	10	IG	1.000					1.000		
	<a href="#">PDpanel</a>	Global	48	IG	0.958	0.042			1.000	0.979	0.021	

NCBI (National Center for Biotechnology Information) – dbSNP verilerine göre, NR3C1 gen rs6189-rs6190- ER22/23EK (G/A) polimorfizminin çeşitli populasyonlarda alel frekansları ve genotip dağılımları ise Tablo 16, Tablo 17’ de görülmektedir.<sup>77,78</sup>

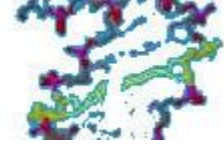
**Tablo16. rs6189-ER22/23EK (G/A) polimorfizmlerinin çeşitli populasyonlarda genotip dağılımı ve alel frekansları<sup>77</sup>**

Population Diversity										
ss#	Sample Ascertainment				Genotype Detail				Alleles	
	Population	Individual Group	Chrom. Sample Cnt.	Source	A/A	A/G	G/G	HWP	A	G
<a href="#">ss102664198</a>	<a href="#">MULTI</a>		356	IG	0.006	0.994	1.000	0.003	0.997	
<a href="#">ss105110606</a>	<a href="#">PA162048949</a>		526	AF				0.010	0.990	
<a href="#">ss14865728</a>	<a href="#">PDR90</a>	Global	154	IG	0.026	0.974	1.000	0.013	0.987	
	<a href="#">CEPH</a>		184	AF				0.030	0.970	
<a href="#">ss233177998</a>	<a href="#">pilot_1_CEU_low_coverage_panel</a>		120	AF				0.042	0.958	
<a href="#">ss342192853</a>	<a href="#">ESP_Cohort_Populations</a>		4550	GF	0.001	0.038	0.961	0.050	0.020	0.980
<a href="#">ss491875137</a>	<a href="#">CSAgilent</a>		1319	GF	0.002	0.036	0.962		0.020	0.980
<a href="#">ss86211774</a>	<a href="#">CHAKRAVARTI_CLINICAL_PANEL</a>		1092	AF				0.017	0.983	
	<a href="#">CHAKRAVARTI_CAUCASIAN_CLINICAL_PANEL</a>		532	AF				0.034	0.966	
	<a href="#">CHAKRAVARTI_AFRICAN_AMERICAN_CLINICAL_PANEL</a>		552	AF				0.002	0.998	

Tablo17. rs6190-ER22/23EK G/A polimorfizmlerinin çeşitli populasyonlarda genotip dağılımı ve alel frekansları<sup>78</sup>



**dbSNP**  
Short Genetic Variations



Population Diversity										
ss#	Sample Ascertainment				Genotype Detail				Alleles	
	Population	Individual Group	Chrom. Sample Cnt.	Source	A/A	A/G	G/G	HWP	A	G
<a href="#">rs102664199</a>	<a href="#">HapMap-CEU</a>	European	226	IG	0.097	0.903	1.000	0.049	0.951	
	<a href="#">HapMap-HCB</a>	Asian	86	IG	0.023	0.977	1.000	0.012	0.988	
	<a href="#">HapMap-JPT</a>	Asian	168	IG	0.012	0.988	1.000	0.006	0.994	
	<a href="#">HapMap-YRI</a>	Sub-Saharan African	226	IG	0.009	0.991	1.000	0.004	0.996	
	<a href="#">MULTI</a>		356	IG	0.006	0.994	1.000	0.003	0.997	
	<a href="#">HAPMAP-CHB</a>	Asian	82	IG			1.000		1.000	
	<a href="#">HAPMAP-GIH</a>		176	IG	0.045	0.955	1.000	0.023	0.977	
	<a href="#">HAPMAP-MEX</a>		100	IG	0.080	0.920	1.000	0.040	0.960	
	<a href="#">HAPMAP-TSI</a>		174	IG	0.046	0.954	1.000	0.023	0.977	
<a href="#">rs105110607</a>	<a href="#">PA162048949</a>		526	AF					0.010	0.990
<a href="#">rs14865729</a>	<a href="#">PDR90</a>	Global	152	IG	0.026	0.974	1.000	0.013	0.987	
	<a href="#">CEPH</a>		184	AF					1.000	
<a href="#">rs233177997</a>	<a href="#">pilot 1 CEU low coverage panel</a>		120	AF					0.042	0.958
<a href="#">rs342192852</a>	<a href="#">ESP Cohort Populations</a>		4548	GF	0.001	0.038	0.961	0.251	0.020	0.980
<a href="#">rs491875136</a>	<a href="#">CSAqilent</a>		1319	GF	0.002	0.036	0.962		0.020	0.980
<a href="#">rs86211775</a>	<a href="#">CHAKRAVARTI CLINICAL PANEL</a>		1092	AF					0.017	0.983

Sonuç olarak, idiopatik nefrotik sendrom ülkemizde ve dünyada sıklıkla görülen ve etyolojisi halen tam olarak aydınlatılmamış glomeruler bir hastalıktır. Tedavide birinci tercih olarak steroidler kullanılmakta, bu sayede remisyonun en kısa zamanda sağlanması, mümkün olduğu kadar relapsların önlenmesi, yan etkilerin en az düzeyde tutulması ve komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır. Nefrotik sendromlu çocuklarda tedavi devamında relapslar gelişmesi oluşabilecek ileri glomeruler hasarlara zemin hazırlamakta, steroidde yanıtızsızlık ise yan etkileri olan sitotoksik ilaç kullanımını gerektirmektedir. Nefrotik sendromlu hastalarda relaps gelişimine etki eden faktörler kesin olarak bilinmemekle birlikte enfeksiyonlar, immunolojik mekanizmalar ve genetik faktörlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Klinisyenler glukokortikoid reseptör afinitesindeki azalmanın steroid hassasiyetiyle ilişkili olabileceğini ileri sürmüşler glukokortikoidlerin etkilerini reseptör düzeyinde araştırmışlardır.

Son yıllarda genetik bilimindeki gelişmeler ile bir glukokortikoid reseptör gen olan NR3C1 geni polimorfizmleri ve mutasyonlarının, steroid duyarlılığı ile ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmış ve hastalıkların tanı ve tedavi aşamalarında yeni açılımlar sağlamak amaçlanmıştır. Biz de çalışmamızda idiopatik nefrotik sendromlu çocuklarda relaps gelişiminde glukokortikoid reseptör gen polimorfizminin rolünü araştırdık. Hasta gruplarında ve kontrol grubunda N363S, ER22/23EK, I559N polimorfizmlerinden herhangi birine rastlamadık. Bizim popülasyonumuzda, nefrotik sendromlu çocuklarda NR3C1 gen polimorfizminin steroid cevabına ve relaps gelişimi üzerine etkisi olmadığı sonucuna vardık.

Ancak özellikle genetik çalışmalar söz konusu ise, geniş popülasyonlu araştırmaların daha anlamlı bilgiler vereceği bilinen bir gerçektir. Hasta sayısının az olması ve araştırılan gende olası tüm polimorfizmlerin değerlendirilememesi nedeniyle bu konuda yorum yapmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışma, Kasım 2011- Aralık 2012 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. ÇÜTF çocuk nefroloji polikliniğinde sık relaps nefrotik sendrom tanısı ile takip edilmekte olan 20 hasta (Hasta grubu A) ile ilk başvuru ve tedaviden sonra en az 5 yıl boyunca hiç relaps gelişmeyen 20 hasta (Hasta grubu B) ve 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.
2. Toplam 40 ididopatik nefrotik sendromlu hastanın 28'i (% 70) erkek , 12'si (% 30) kızdı. Bu değerler toplumdaki kız-erkek dağılımının eşit olduğu beklentisi ile karşılaştırıldığında, beklenen değerlere göre gözlenen değerlerde erkek hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $\chi^2=6,40$ ,  $p= 0,01$ , Şekil 6A).
3. Sık relaps gelişen gruptaki hastaların (Hasta grubu A) 15'i (% 75) erkek, 5'i (% 25) kız iken ( $p= 0,02$ ), relaps gelişmeyen gruptaki hastaların (Hasta grubu B) 13'ü (% 65) erkek, 7'si (% 35) kızdı ( $p=0,17$ ). Bu iki grup arasında kız-erkek dağılım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $\chi^2 =0,47$  ,  $p=0,49$ , Şekil 7).
4. Kontrol grubundaki hastaların 12'si erkek (% 60), 8'i kızdı (% 40).
5. Sık relaps gelişen grup, hiç relaps gelişmeyen grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında bu 3 grup arasında kız-erkek dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $\chi^2 = 1,05$ ,  $p= 0,59$ ).
6. Çalışmaya alınan toplam 40 hastanın hastalığın başlangıç yaşlarına bakıldı, tüm hastaların yaş dağılımı 1,5-10,0 yıl arasında olup, ort  $\pm$  SS'ı  $4,15 \pm 2,07$  yıl , hasta grubu A'nın başlangıç yaşları 1,5 –10 yıl arasında ort  $\pm$  SS'ı  $4,07 \pm 2,27$  yıl, hasta grubu B'nin başlangıç yaşları 1,5 - 8 yıl arasında ort  $\pm$  SS'ı  $4,22 \pm 1,90$  yıl bulundu (Tablo 8). Hastalığın ilk kez görülme yaşı dikkate alınarak bakılan yaş dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p= 0,82$ ).
7. Hasta grubu A'nın başlangıç ağırlıkları 12-44,5 kg arasında ort.  $20,3 \pm 7,45$  kg, hasta grubu B'nin başlangıç ağırlıkları 11,5-27,8 kg arasında ortalama  $\pm$  standart sapması  $18,03 \pm 4,93$  kg idi. Hasta grupları arasında başlangıç ağırlık değerleri açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,26$ ).



**8.** Sık relaps gelişen hastaların başlangıç boyları 79-141 cm arasında ortalama  $\pm$  standart sapması  $103,67 \pm 16,63$  cm, relaps gelişmeyen gruptaki hastaların başlangıç boyları 76-124 cm arasında ortalama  $100,47 \pm 14,64$  cm idi. Hasta grupları arasında başlangıç boyları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,52$ ).

**9.** Hasta grubu A'da 4 hastada (%20) anne - baba arasında akrabalık mevcut, 16 hastada (% 80) akrabalık öyküsü yok iken hasta grubu B'de 2 hastada (% 10) anne – baba arasında akrabalık var, 18 (% 90) hastada akrabalık yoktu. Toplam 40 hastanın 34'ünde (% 85) anne-baba arası akrabalık yok, 6'sında (% 15) anne-baba arasında akrabalık mevcut idi. Hasta gruplarında gözlenen değerler ile ülkemizdeki akraba evliliği oranları (% 23,3) doğrultusunda beklenen değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,29$ ).

**10.** Hasta grubu A'da 7 hastada (% 35) aile öyküsü mevcut ; hasta grubu B'de ise 4 hastada (% 20) aile öyküsü mevcuttu. Toplam 40 hastanın 11'inde aile öyküsü var (% 27,5), 29'unda aile öyküsü yoktu (% 72,5). Bu iki grup arasında aile öyküsü varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $\chi^2=1,12$  ,  $p= 0,28$ ).

**11.** Başlangıç serum BUN düzeyleri hasta grubu A'da 5,0-63,0 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı  $15,97 \pm 13,57$  mg/dl, hasta grubu B'de 7,0-81,0 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı  $16,47 \pm 15,72$  mg/dl idi. İki grup arasında BUN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,91$ ).

**12.** Serum kreatinin değerleri başlangıçta, hasta grubu A'da 0,1-0,6 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı  $0,33 \pm 0,15$  mg/dl, hasta grubu B'de 0,1-0,9 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı  $0,44 \pm 0,21$  mg/dl bulundu. Başlangıç serum kreatinin değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,07$ , Tablo 9).

**13.** Başlangıç serum total protein düzeyi hasta grubu A'da 3,0-5,2 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS  $4,18 \pm 0,64$  mg/dl, hasta grubu B'de ise 3,1-5,3 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS  $4,31 \pm 0,62$  mg/dl idi. İki grup arasında başlangıç serum total protein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,53$ , Tablo 9).

**14.** Serum albumin değerleri hasta grubu A'da 1,3-2,4 mg/dl arasında ort.  $\pm$  SS'ı  $1,86 \pm 0,34$  mg/dl, hasta grubu B'de 1,4-3,3 mg/dl arasında ort.  $\pm$  SS'ı  $1,88 \pm 0,43$  mg/dl bulundu. Serum albumin düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,87$  , Tablo 9).

**15.** Başlangıç serum total kolesterol düzeylerine bakıldı. Serum total kolesterol düzeyleri hasta grubu A'da 204,0-1030,0 mg/dl arasında ort.  $\pm$  SS 474,65  $\pm$  203,13 mg/dl; hasta grubu B'de 243,0-1181,0 mg/dl arasında ort.  $\pm$  SS'ı 467,25  $\pm$  237,38 mg/dl bulundu. Serum total kolesterol değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,91, Tablo 9).

**16.** Kompleman3 düzeyi hasta grubu A'da 102,0-213,0 mg/dl arasında ort.  $\pm$  SS'ı 153,105  $\pm$  32,05 mg/dl iken hasta grubu B'de C<sub>3</sub> düzeyi 103,0-270,0 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı 144,62  $\pm$  38,21 olarak bulundu İki hasta grubu arasında C<sub>3</sub> düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p =0,47 , Tablo 9).

**17.** Kompleman4 düzeyleri hasta grubu A'da 14,6-128,0 mg/dl arasında ort. $\pm$  SS'ı 39,78  $\pm$  30,82 mg/dl, hasta grubu B'de 19,0-53,0 mg/dl arasında ortalama  $\pm$  SS'ı 32,51  $\pm$  14,04 mg/dl idi (p=0,59). İki hasta grubu arasında C<sub>4</sub> düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p =0,59, Tablo 9).

**18.** NR3C1 geni ER22/23EK polimorfizmi genotip dağılımları açısından bakıldığında, sık relaps gelişen idiopatik nefrotik sendromlu hasta grubu (20 hasta) ve hiç relaps gelişmeyen gruptaki hastaların (20 hasta) tümünde homozigot GG genotipine rastlanırken (% 100) , hasta gruplarında GA ve AA polimorfizmlerine rastlanmadı (% 0, Tablo 11). Kontrol grubunda tüm olgular GG genotipinde idi (%100).

**19.** Olgular NR3C1 geni ER22/23EK polimorfizmi alel frekansları açısından incelendiğinde G alel frekansı sık relaps gelişen hasta grubunda 20 (% 100), hiç relaps gelişmeyen hasta grubunda 20 (% 100) ve kontrol grubunda 20 (% 100) iken tüm gruplarda A alel frekansı 0 (% 0) idi. İki grup arasında genotip dağılımları ve alel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=1,00 , Tablo 14).

**20.** NR3C1 geni N363S polimorfizmi genotip dağılımına bakıldığında sık relaps gelişen 20 hastada AA genotipi (% 100), hiç relaps gelişmeyen 20 hastada AA genotipi (% 100) ve kontrol grubunun tümünde AA genotipi (% 100) mevcut idi, hasta grubu ve kontrol gruplarında hiçbir olguda AG ve GG genotiplerine rastlanmadı (%0, Tablo 12).

**21.** N363S polimorfizmi alel frekansları açısından değerlendirildiğinde sık relaps gelişen hasta grubunda A alel frekansı 20 (% 100) G alel frekansı 0 (% 0) , hiç relaps gelişmeyen hasta grubunda A alel frekansı 20 (% 100) G alel frekansı 0 (% 0) , kontrol grubunda ise A alel frekansı 20 (% 100) G alel frekansı 0 (% 0) idi. Bu üç grup

arasında genotip dağılımı ve alel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=1,00$ , Tablo 14).

**22.** NR3C1 geni I559N polimorfizminin genotip dağılımı incelemesinde sık relaps gelişen idiopatik nefrotik sendromlu hasta grubu (Hasta grubu A) ve relaps gelişmeyen hasta grubundaki (Hasta grubu B) olguların tümünde TT genotipine rastlandı (% 100). Kontrol grubundaki tüm olgular TT genotipinde (% 100) idi. Hasta ve kontrol gruplarında TA ve AA genotiplerine herhangi bir olguda rastlanmadı (% 0, Tablo 13).

**23.** Olgular alel frekansları açısından incelendiğinde T alel frekansı sık relaps gelişen hasta grubunda 20 (% 100), hiç relaps gelişmeyen hasta grubunda 20 (% 100) ve kontrol grubunda 20 (% 100) iken; A alel frekansı sık relaps gelişen hasta grubunda 0 (% 0), hiç relaps gelişmeyen hasta grubunda 0 (% 0) ve kontrol grubunda 0 (% 0) idi. Hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımı ve alel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=1,00$ , Tablo 14).

## KAYNAKLAR

1. **Eddy AA, Symons JM.** Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* **2003**; 362:629-639.
2. **Niaudet P.** Steroid - sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*. Philadelphia,USA: Lippincott Williams&Wilkins, **2004**; 543-556.
3. **International Study of Kidney Disease in Children.** The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* **1981**; 98: 561-564
4. **McEnery PT, Strife CF.** Nephrotic syndrome in childhood. Management and treatment in patients with minimal change disease, mesangial proliferation, or focal glomerulosclerosis. *Pediatr Clin North Am* **1982**; 29:875-894
5. **Ingulli E, Tejana A.** Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol* **1991**; 5:393-397
6. **Kher KK.** Nephrotic Syndrome. *Clin Pediatr Nephrol* **1992**; 7:137-168
7. **Bagga A, Mantan M.** Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* **2005**; 122:13-28
8. **Avner ED, Harmon WE, Niaudet P.** Pediatric Nephrology. USA, Lippincott Williams and Wilkins, **2004**; 501-664
9. **Niaudet P.** Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*. Philadelphia,USA: Lippincott Williams&Wilkins, **2004**; 557-573
10. **Sharples PM, Poulton J, White RHR.** Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* **1985**; 60:1014-1017
11. **Özçakar ZB.** Ailevi ve sporadik steroide dirençli nefrotik sendrom olgularında podosin gen değişimleri. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, **2010**.
12. **Kaysen GA, Gambertoglio J, Felts J, Hutchinson FN.** Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients. *Kidney Int*, **1987**; 31:1368-1376
13. **Kher KK.** Nephrotic syndrome. In: Clinical Pediatric Nephrology, Kher KK Eds. 1<sup>st</sup> Edition, New York: McGraw-Hill Inc, **1992**; 137-174.
14. **Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci E.** Temel Pediatri, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010: 898-901.
15. **Martin AN, Edelmann CM, Berstein J, Barnett H.** The nephrotic syndrome. In: pediatric Kidney Disease, Edelman CM Eds. 2<sup>nd</sup> Edition, Boston: Little Brown and Company, **1992**; 1274-1290.
16. **Kaysen GA.** Plasma composition in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* **1993**; 13:347-359.
17. **Salcedo JR, Thabet MA, Latta K, Chan JCM.** Nephrosis in childhood. *Pediatr Nephrol*. **1995**; 71:373-385.
18. **Thabet MAEH, Salcedo JS, Chan JCM.** Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. **1993**; 7:559-566.

19. **Martin AN, Edelman CM, Berstein J, Barnett H.** The nephrotic syndrome in; *Pediatric Kidney Disease* (2<sup>nd</sup> ed). Boston; Little Brown and Company, **1992**;1274-1290.
20. **Cohen JJ, Harrington JT, Kassirer JP, Madias NE.** Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int.* **1991**; 39:163-183.
21. **Holmberg C, Tryggvason K, Kestila MK, Jalanko HJ.** Glomerular disease. In: *Pediatric Nephrology*, Avner E, Eds. 5th Edition, New York: Lippincott Williams and Wilkins, **2004**; 501-664.
22. **Kaysen GA, Gambertoglio J, Felts J, Hutchhinson FN.** Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients. *Kidney Int.* **1987**; 31:1368-1376.
23. **Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK.** Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatr Nephrol.* **2000**; 83(1): 45-51.
24. **International Study of Kidney Disease in Children.** Nephrotic syndrome: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int.* **1978**; 13:159-165.
25. **International Study of Kidney Disease in Children.** Nephrotic syndrome: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int.* **1978**; 13:159-165.
26. **Flister D, Zurbruggen I, Mutschler E.** Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* **1999**; 55:629-634.
27. **Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC.** Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arc DS Child.* **2000**; 83(1): 45-51.
28. **Haycock G.** *Clinical Pediatric Nephrology* (3<sup>rd</sup> ed). New York,Oxford University Press; **2003**; 341-366.
29. **Ehrich JC, Brodehl J.** Long versus standart prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: *Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr.* **1993**; 152(4):357-361.
30. **Ksiazek J, Wyszynska T.** Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Pediatr* **1995**; 84(8): 889-893.
31. **Cohen J, Harrington JT, Kassirer JP.** Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* **1983**; 24:561-575.
32. **Ekka BK, Bagga A, Srivastava RN.** Single-versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **1997**; 11(5):597-599.
33. **Filler G.** Treated of nephrotic syndrome in children and controled trials. *Nephrol Dial Transplant.* **2003**; 18(suppl 6): 75-78.
34. **Vogt BA, Avner ED.** Conditions particularly associated with proteinuria. Berhman RE, Kligeman RM, Jenson HB, Saunders. *Philedelphia. Nelson Textbook of Pediatrics 17 th Ed.* **2004**;1751- 1757.
35. **McMaster A, Ray DW.** Modelling the glucocorticoid receptor and producing therapeutic agents with anti-inflammatory effects but reduced side-effects. *Exp Physiol* 2007; 92(2):299-309.
36. **Guiochon MA, Milgrom E.** Hormonal regulation of gene expression. *Pediatric Endocrinology*, Baltimore, William and Wilkins.**1993**;3-18.

37. **Encio IJ, Detera-Wadiegh SD.** The genomic structure of the human glukokortikoid receptor. *J Biol Chem.* **1991**; 266:7182-7188.
38. **Behrman ER, Kliegman MR, Jenson HB.** Nelson Pediatri. İstanbul: Nobel TıpKitabevleri, **2008**: 1899- 1904.
39. **Francke U, Foellmer BE.** The glucocorticoid receptor gene is in 5q31-q32(corrected). *Genomics* **1989**; 4:610-612.
40. **Ökten A, Kalyoncu M.** Glukokortikoidlerin hücresele etki mekanizmaları ve glukokortikoid resistansı. *T Klin Pediatri.* 2003;12:132-137.
41. **Shen JP, Basilion VP, Stanton JR.** Single nucleotide polymorphisms ca cause different structural folds of mRNA. *Proc. Natl. Acad. SCI. USA.* 1999; 96:7871-7876.
42. **Kino T, De Martino MU, Charmandari E, Mirani M, Chrousos GP.** Tissue glucocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;85:457-467.
43. **KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis.** Steroid sensitive nephrotic syndrome in children. **2012**; Chapter 3:163-171.
44. **Koskimies O, Vilska J, Rapola J et al.** Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* **1982**; 57: 544–548.
45. **Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J et al.** 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: 769–776.
46. **Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A.** Long term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* **1996**; 7:543-549.
47. **Meyrier A.** Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A. *J Nephrol* **1997**; 10(1): 14-24.
48. **Clark AG, Barratt TM.** Steroid responsive nephrotic syndrome. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, Lipincott Williams and Wilkins, Baltimore. *Pediatr Nephrol* 4<sup>th</sup> Ed, **1999**; 731-748.
49. **Remuzzi A, Perticucci E, Ruggenti P, Mosconi L, Limonta M, Remuzzi G.** Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* **1991**; 39 (6): 1267-1273.
50. **Gündoğdu M.** Steroid duyarlı ve steroid dirençli nefrotik sendromlu hastalarda NR3C1 glukokortikoid reseptör gen polimorfizmlerinin rolü. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep, **2009**.
51. **Malchoff DM, Brufsky A, Reardon G.** A mutation of the glucocorticoid receptor in primary cortisol resistance. *J Clin Invest* **1993**; 9:1918-1925.
52. **Karl M, Lamberts SW, Detera SD, Encio IJ, Stratakis CA.** Familial glucocorticoid resistance caused by a splice site deletion in the human glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrine Metab* **1993**;76:683-689.
53. **Wener S, Bronnegard M.** Molecular basis of glucocorticoid resistance syndromes. *Steroids* **1996**; 61:216-21.
54. **Koper JW, Stolk RP, de Lange P, Huizenga NA, Molijn GJ, Pols HA, Grobbee DE, Karl M, de Jong FH, Brinkmann AO, Lamberts SW.** Lack of association between five polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene and glucocorticoid resistance. *Hum. Genet* **1997**; 99: 663-668.

55. **Meyrier A.** Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A. *J Nephrol* **1997**; 10:14-24.
56. **Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barratt TM.** Long term cyclosporin A treatment of minimal change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* **1994**; 8:401-403.
57. **Türkiye İstatistik Kurumu. Haber Bülteni.** İstatistiklerle Kadın, **2012**.  
Erişim: (<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13458>) 08.03.2013.
58. **Huizenga NA, Koper, JW, de Lange P, Pols HA, Stolk RP, Burger H, Grobbee DE, Brinkmann AO, de Jong FH, Lamberts SW.** A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with an increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocr Metab* **1998**;83: 144-151.
59. **Stevens A, Ray DW, Zeggini E, John S, Richards HL, Griffiths CE, Donn R.** Glucocorticoid sensitivity is determined by a specific glucocorticoid receptor haplotype. *J Clin Endocr Metab* **2004**;89: 892-897.
60. **Vingerhoeds, AC, Thijssen JH , Schwarz F.** Spontaneous hypercortisolism without Cushing's syndrome. *J Clin Endocr. Metab* **1976**; 43: 1128-1133.
61. **Lipsett MB, Tomita M, Brandon DD, De Vroede, MM, Loriaux DL, Chrousos GP.** Cortisol resistance in man. In: Chrousos GP, Loriaux DL, Lipsett MB: Steroid Hormone Resistance: Mechanisms and Clinical Aspects. New York:**1986**; 97-109.
62. **Bray PJ, Cotton RGH.** Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *Hum Mutat* **2003**; 21: 557-568.
63. **DeRijk RH, Schaaf M, de Kloet ER.** Review: Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* **2002**;81: 103–122.
64. **Karl M, Lamberts SW, Koper JW, Katz DA, Huizenga NE, Kino T, Haddad BR, Hughes MR, Chrousos GP.** Cushing's disease preceded by generalized glucocorticoid resistance: clinical consequences of a novel, dominant-negative glucocorticoid receptor mutation. *Proc Assoc Am Phys* **1996**; 108: 296-307.
65. **van Rossum EF, Koper JW, Huizenga NA, Uitterlinde AG, Janssen JA, Brinkmann AO, Grobbee DE, de Jong FH, van Duyn CM, Pols HA, Lamberts SW.** A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes* **2002**; 51: 3128-3134.
66. **Ye JW, Ding J, Huang JP, Chen Y, Yao Y, Xiao HJ, Yang JY, Shen Y, Meng Q.** Analysis on association of glucocorticoid receptor gene polymorphism with steroid-resistance in idiopathic nephrotic syndrome of children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.***2003**; 41(9):661-5.
67. **Ye JW, Yu Z, Ding J, Chen Y, Huang J, Yao Y, Xiao H, Yang J, Shen Y, Meng Q.** Genetic variations of the NR3C1 gene in children with sporadic nephrotic syndrome. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2006**; 348: 507–513.
68. **Zalewski G, Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Chyczewski L.** Response to prednisone in relation to NR3C1 intron B polymorphisms in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **2008**; 23:1073–1078.
69. **Cho HY, Choi HJ, Lee SH, Lee HK, Kang HK, Ha IS, Choi Y, Cheong HI.** Polymorphisms of the NR3C1 gene in Korean children with nephrotic syndrome. *Korean Journal of Pediatrics* **2009**; Vol. 52, No.11.

70. **Otte C, Wüst S, Zhao S, Pawlikowska L, Kwokd PY, Whooley MA.** Glucocorticoid receptor gene and depression in patients with coronary heart disease: The Heart and Soul Study—2009 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology* **2009**; 34(10): 1574–1581.
71. **Xuan M, Li H, Fu R, Yang Y, Zhang D, Zhang X, Yang R.** Lack of association between NR3C1 polymorphism and glucocorticoid resistance in Chinese patients with immune thrombocytopenia. <http://informahealthcare.com/plt> ISSN: 0953-7104 (print), 0953-7104 (electronic) *Platelets* Early Online:1–4.
72. **Panek M, Pietras T, Antczak A, Gorski P, Kuna P, Szemraj J.** The role of functional single nucleotide polymorphisms of the human glucocorticoid receptor gene NR3C1 in Polish patients with bronchial asthma. *Mol Biol Rep* **2012**; 39:4749–4757.
73. **Panek M, Pietras T, Antczak A, Fabijan A, Przmecka M, Gorski P, Kuna P, Szemraj J.** The N363S and I559N single nucleotide polymorphisms of the h-GR/NR3C1 gene in patients with bronchial asthma. *Int J Mol Med* 2012; 30(1):142-50.
74. **Goracy I, Goracy J, Safranow K, Skonieczna-Zydecka K, Ciechanowicz A.** Association of Glucocorticoid Receptor Gene NR3C1 Genetic Variants with Angiographically Documented Coronary Artery Disease and Its Risk Factors. *Archives of Medical Research* 2013; 44:27e33.
75. **Wang LL, Xie YC, Hou SF, Feng K, Yin J, Xu XH, Li ZB, Wang YP, Xiong T, Liu JJ, Shen DG.** Association of glucocorticoid receptor gene polymorphism with myasthenia graves. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* **2009**; 24:89(43):3035-7.
76. **NCBI - dbSNP Short Genetic Variations, Population Diversity**, Erişim: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs56149945&SITE=NcbiHome>)
77. **NCBI - dbSNP Short Genetic Variations, Population Diversity**, Erişim: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs6189&SITE=NcbiHome>)
78. **NCBI - dbSNP Short Genetic Variations, Population Diversity**, Erişim: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs6190>)
79. **Galecka E, Szemraj J, Malgorzata Bienkiewicz M, Majsterek I, Przybyłowska-Sygut K, Galecki P, Lewinski A.** Single nucleotide polymorphisms of NR3C1 gene and recurrent depressive disorder in population of Poland. *Mol Biol Rep* **2013**; 40:1693–1699.
80. **Pollak MR.** The genetic basis of FSGS and steroid resistant nephrosis. *Seminars in Nephrol* **2003**; 23:141-146.
81. **Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaalo H, Ruotsalainen V, Morita T, Nissinene M, Herva R, Kashtan CE, Peltonen L, Holmerg C, Olsen A, Tryggvason K.** Positionally cloned gene for a novel glomerular protein –nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* **1998**;1:575-582.



## **EK-1: Aydınlatılmış Onam Formu**

### **ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİMDALİ**

### **BİLGİLENDİRME VE RIZA FORMU**

Sayın veli,

Çocuğunuz nefrotik sendrom tanısı ile tedavi görmüş olup , takip edilmektedir.Bu hastalık tedavi sonrası hiç tekrarlamayacağı gibi relapslarla da seyredebilir.Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilimdalı tarafından yürütülmekte olan “ **İdiopatik nefrotik sendromlu çocuklarda relaps gelişiminde glukokortikokoid reseptör gen (NR3C1) polimorfizminin rolü** ” adlı çalışmaya dahil edilmek üzere ; hastanıza fizik muayene yapılması , kan ve idrar örneklerinin alınarak laboratuvar tetkiki yapılması ve çalışma devamında , hastanızın adı-soyadı geçirilmeden, çalışmayla ilgili yapılacak olan yayınlara dahil edilmesi planlanmaktadır.

Bu araştırma bilimsel amaçlı olup, sizden ek herhangi bir talepte bulunulmayacaktır. Araştırmaya katılma veya katılmama haklarına sahipsiniz, her durumda çocuğunuza uygulanan tıbbi hizmet devam edecektir. Ayrıntılı bilgi tarafımızca sözel olarak da sizlere verilecektir. Araştırmaya katılmayı kabul ediyorsanız aşağıdaki bölüme adınızı soyadınızı yazıp imzanızı atınız.

Yukarıda belirtilen koşullar altında araştırmaya katılmayı kabul ediyorum.

Annesi/Babası Adı-Soyadı:

Doktor:

Tanık:

Tarih :

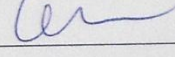
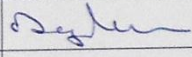
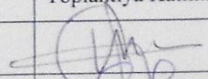
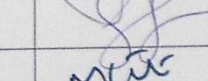
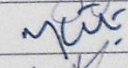
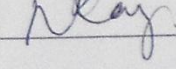
İmza:

## EK-2: Etik Kuruk Kararı

### T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
6	1 Mart 2012

KARAR 10- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nın bilimsel işbirliğiyle, Prof. Dr. Ali Anarat yönetiminde, Prof. Dr. Osman Demirhan'ın, Prof. Dr. Aysun Karabay Bayazıt'ın Uzm. Dr. Sercan Aynacı'nın katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Özlem Dur tarafından yürütülmesi öngörülen, "İdiopatik nefrotik sendromlu çocuklarda relaps gelişiminde glukokortikoid reseptör gen (NR3C1 gen) polimorfizminin rolü" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Yar Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Mülkiye Kasap Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Doç Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Doç Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Mehmet Akif Kütükçü Hukuk Fakültesi	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana  
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

**EK-3 : Hasta gruplarının hastalık başlangıç demografik verileri**

NO	YAŞ yıl	CİNSİYET	AĞIRLIK kg	BOY cm	RELAPS SIKLIĞI	AKRABALIK	AİLE ÖYKÜSÜ
1	2	Erkek	15,9	87,0	Sık	Yok	Yok
2	2,5	Erkek	16,0	91,0	Sık	Yok	Yok
3	3	Erkek	17,8	96,5	Sık	Yok	Yok
4	7	Kız	23,0	128,0	Sık	Var	Yok
5	3,5	Erkek	14,6	94,0	Sık	Var	Yok
6	2	Kız	15,5	88,0	Sık	Yok	Var
7	7	Erkek	29,0	125,0	Sık	Yok	Yok
8	6,5	Erkek	24,5	121,0	Sık	Yok	Var
9	5	Erkek	30,0	117,0	Sık	Yok	Yok
10	3	Erkek	16,0	101,0	Sık	Yok	Yok
11	3	Erkek	14,8	91,0	Sık	Yok	Var
12	7	Erkek	22,8	119,0	Sık	Var	Var
13	2,5	Kız	19,8	104,0	Sık	Yok	Yok
14	4	Erkek	22,0	110,0	Sık	Yok	Yok
15	1,5	Erkek	12,0	79,0	Sık	Yok	Yok
16	3	Kız	17,7	98,0	Sık	Yok	Var
17	10	Erkek	44,5	141,0	Sık	Yok	Var
18	3	Kız	18,0	98,0	Sık	Yok	Yok
19	4	Erkek	17,0	101,0	Sık	Yok	Var
20	2	Erkek	15,1	84,0	Sık	Var	Yok
21	4	Erkek	15,0	90,0	Yok	Yok	Yok
22	3	Erkek	17,0	102,0	Yok	Yok	Yok
23	2	Erkek	11,5	85,0	Yok	Yok	Yok
24	8	Kız	24,0	121,0	Yok	Yok	Yok
25	5	Kız	20,7	114,0	Yok	Yok	Yok
26	7	Erkek	27,8	124,0	Yok	Yok	Var
27	1,5	Erkek	10,8	76,0	Yok	Yok	Var
28	6	Erkek	19,2	103,0	Yok	Var	Yok
29	2	Erkek	14,0	88,0	Yok	Yok	Var
30	1,5	Kız	13,0	80,0	Yok	Yok	Yok
31	4,5	Erkek	16,8	93,0	Yok	Yok	Yok
32	5	Erkek	17,8	114,0	Yok	Yok	Yok
33	2,5	Kız	13,5	89,5	Yok	Yok	Yok
34	6	Kız	27,1	116,0	Yok	Yok	Yok
35	6	Kız	18,6	114,0	Yok	Yok	Yok
36	3	Erkek	15,4	87,0	Yok	Yok	Yok
37	5	Erkek	24,8	113,0	Yok	Var	Yok
38	6	Erkek	21,5	113,0	Yok	Yok	Yok
39	3	Kız	16,1	91,0	Yok	Yok	Yok
40	3,5	Erkek	16,0	96,0	Yok	Yok	Var

**EK-4 : Hasta gruplarının hastalık başlangıç laboratuvar bulguları**

NO	BUN mg/dl	KREATİNİN mg/dl	TOT,PROTEİN g/dl	ALBUMİN g/dl	TOT,KOLESTEROL mg/dl	C <sub>3</sub> mg/dl	C <sub>4</sub> mg/dl
1	9,0	0,2	3,9	1,9	471	171,1	31,2
2	5,0	0,2	5,0	2,3	431	102,0	27,0
3	11,0	0,4	4,8	2,1	316	159,7	16,9
4	8,0	0,3	4,9	1,8	448	182,7	70,8
5	21,0	0,21	4,0	2,0	452	111,6	23,5
6	63,0	0,4	4,0	1,4	662	105,6	19,6
7	8,0	0,3	3,5	1,5	1030	—	25,0
8	9,0	0,2	3,4	1,3	724	124,5	26,4
9	39,4	0,38	5,2	2,4	368	199,0	36,0
10	20,0	0,4	3,5	2,1	410	122,0	—
11	10,0	0,2	4,2	1,9	287	154,0	14,6
12	7,0	0,3	4,7	2,0	354	186,0	—
13	9,0	0,3	4,0	2,1	204	—	—
14	21,0	0,6	4,8	2,1	539	158,3	50,3
15	8,0	0,6	4,4	2,3	858	213,0	128,0
16	17,0	0,3	3,0	1,3	369	132,2	—
17	9,0	0,49	4,1	1,5	428	148,6	—
18	13,0	0,12	3,9	1,4	349	147,0	—
19	13,0	0,1	5,0	2,0	299	165,6	47,9
20	19,0	0,6	3,4	1,8	494	173,0	—
21	17,0	0,21	4,9	1,9	925	118,0	19,0
22	9,0	0,5	3,1	1,5	1181	160,0	—
23	8,0	0,42	4,0	1,8	654	114,0	—
24	81,0	0,5	4,2	2,6	263	149,5	22,8
25	18,0	0,3	4,0	2,0	385	—	—
26	12,0	0,5	3,8	1,8	243	122,1	37,3
27	7,0	0,1	4,2	1,7	366	—	—
28	21,0	0,5	3,8	1,5	373	172,0	20,0
29	16,0	0,9	4,4	1,7	321	103,0	—
30	11,0	0,8	4,7	2,0	520	153,0	53,0
31	10,1	0,41	3,4	2,1	378	136,6	—
32	9,0	0,8	5,2	1,4	317	270,0	—
33	12,1	0,43	5,3	3,3	326	111,0	43,0
34	10,0	0,2	4,9	1,7	728	115,0	—
35	20,0	0,51	4,6	1,7	298	173,0	—
36	11,1	0,3	3,6	1,4	393	152,0	—
37	18,0	0,37	4,1	1,8	428	159,0	—
38	11,0	0,5	4,2	1,8	494	137,0	—
39	13,2	0,16	4,5	2,2	336	144,0	—
40	15,0	0,38	5,3	1,7	416	114,0	—

**EK-5 : Hasta gruplarının NR3C1 gen polimorfizmi sonuçları**

<b>NO</b>	<b>RS104893909</b>	<b>RS56149945</b>	<b>RS6189</b>	<b>RS6190</b>
1	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
2	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
3	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
4	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
5	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
6	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
7	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
8	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
9	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
10	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
11	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
12	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
13	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
14	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
15	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
16	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
17	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
18	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
19	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
20	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
21	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
22	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
23	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
24	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
25	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
26	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
27	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
28	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
29	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
30	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
31	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
32	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
33	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
34	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
35	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
36	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
37	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
38	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
39	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG
40	VIC-TT	VIC-AA	VIC-GG	VIC-GG

**EK-6 : Kontrol grubunun demografik verileri ve NR3C1 gen polimorfizmi sonuçları**

<b>NO</b>	<b>YAŞ</b>	<b>CİNSİYET</b>	<b>RS104893909</b>	<b>RS56149945</b>	<b>RS6189</b>	<b>RS6190</b>
<b>1</b>	4	Kız	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>2</b>	10	Erkek	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>3</b>	4	Erkek	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>4</b>	14	Erkek	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>5</b>	8	Erkek	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>6</b>	6,5	Kız	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>7</b>	11	Erkek	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>8</b>	8	Kız	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>9</b>	7	Erkek	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>10</b>	6	Erkek	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>11</b>	9	Kız	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>12</b>	3,5	Kız	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>13</b>	6	Erkek	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>14</b>	10	Erkek	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>15</b>	5	Erkek	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>16</b>	13	Kız	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>17</b>	12	Kız	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>18</b>	7	Erkek	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>19</b>	6	Kız	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG
<b>20</b>	8	Erkek	VIC- TT	VIC- AA	VIC-GG	VIC-GG

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Özlem Dur  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 23.03.1983 , Adana  
**Medeni Durumu** : Bekar  
**Adres** : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı  
**Telefon** : ( 0322 ) 3386060  
**E- posta** : dur.ozlem@yahoo.com  
**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
**Görev Yerleri** : -  
**Yabancı Dil(ler)** : İngilizce, Almanca