



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

PRİMER VE SEKONDER GLOMERULONEFRİTLERDE PROTEİN
ELEKTROFOREZİ

Dr. Ahmet Bilgehan ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2018



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

PRİMER VE SEKONDER GLOMERULONEFRİTLERDE PROTEİN
ELEKTROFOREZİ

Dr. Ahmet Bilgehan ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

BURSA – 2018

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özetiv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	22
Bulgular	24
Tartışma ve Sonuç	30
Kaynaklar	33
Teşekkür	36
Özgeçmiş	37

ÖZET

Glomerüler hastalıklar etiyojilerine (primer veya sekonder), patogeneze ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılabilir. En iyi tedavi yanıtının alınması ve en uygun hastalık takibinin planlanması için glomerülonefritlerin primer-sekonder ayrımının yapılması çok önemlidir. Bu ayırmada klinik prezentasyon, çeşitli laboratuvar belirteçleri, böbrek biyopsisinin histopatolojik bulguları yardımcı olmaktadır. Fakat klinik pratikte birçok vakada primer-sekonder ayrımında zorluklar yaşanmaktadır. Protein elektroforezi, plazmadaki proteinleri fiziksel özelliklerine göre ayırma yöntemidir. Protein elektroforezi birçok kronik inflamatuvar sistemik hastalığın tanı ve takibinde kullanılmaktadır. Birçok biyokimyasal ve serolojik testlere göre çok daha ucuz ve pratik bir tanı yöntemidir. Çalışmamızda bu yöntemin glomerülonefritlerin etiyojilerinin aydınlatılmasında yardımcı olup olamayacağının belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmamızda 2008-2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğinde proteinüri, hematuri, böbrek yetmezliği gibi çeşitli nedenler ile yapılan böbrek biyopsileri tarandı. Tanı anında protein elektroforezi olan ve primer veya sekonder glomerülonefrit tanısı kesinleştirilen hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Yapılan biyopsilerin 258'inde (%59,7) primer glomerülonefrit tanısı kondu. En sık membranöz glomerülonefrit saptanırken (%32,2). Sekonder glomerülonefritler hastaların %40,3'ünde saptandı. En sık sekonder glomerülonefrit nedeni amiloidoz olarak bulundu (%28,1). Serum protein elektroforezi bantları primer ve sekonder glomerülonefritlerde karşılaştırıldığında albümin fraksiyonunun primer glomerülonefritlerde; α_2 ve gama fraksiyonlarının sekonder glomerülonefritlerde daha yüksek olduğu saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyleri sekonder glomerülonefritlerde daha yüksekti.

Primer ve sekonder glomerülonefritlerin ayrımında çeşitli zorluklar yaşanmaktadır. Yeni bulunan moleküllerin ve genetik testlerin daha zamana

ihityaları vardır. Serum protein elektroforezi ucuz, basit ve ulaşımı çok daha kolay bir test olması hasebiyle; özellikle gama bandının hastanın diğer laboratuvar ve klinik özellikleri ile birlikte yorumlanması klinisyene primer sekonder glomerülonefrit ayırımında yardımcı olabilir. Sekonder glomerülonefrit için kabul görecek gama yüzdesi eşik değeri çalışmamızı destekleyen yayınlar ile mümkün olabilir.

Anahtar kelimeler: primer glomerülonefrit, sekonder glomerülonefrit, protein elektroforezi, poliklonal gamopati.



SUMMARY

PROTEIN ELECTROPHORESIS PATTERNS IN PRIMARY AND SECONDARY GLOMERULONEPHRITIS

Glomerular diseases can be classified according to etiology (primary or secondary), pathogenesis and clinical features. It is very important to distinguish the primary-secondary glomerulonephritis for the best treatment response and to plan the most appropriate follow-up. Clinical presentation, various laboratory markers, histopathological findings of kidney biopsy are helpful in this distinction. However, there are difficulties in distinction between primary and secondary in many cases in clinical practice, Protein electrophoresis is a method of separating proteins in the plasma according to their physical properties. Protein electrophoresis is used in the diagnosis and follow-up of many chronic inflammatory systemic diseases. It is a much cheaper and more practical diagnostic method than many biochemical and serological tests. In our study, it was aimed to determine whether this method could be helpful in elucidating the etiology of glomerulonephritis.

In the present study, kidney biopsies which were performed in Nephrology Clinic, Uludag University Medical Faculty between the years 2008-2016 for various reasons such as proteinuria, hematuria, renal failure etc, were evaluated. Patients who had protein electrophoresis at the time of diagnosis and who had absolute diagnosis with primary or secondary glomerulonephritis were included in the study.

Primary glomerulonephritis was diagnosed in 258 of the biopsies (59.7%). The most common glomerulonephritis was membranous glomerulonephritis (32.2%). Secondary glomerulonephritis was observed in 40.3% of patients. The most common secondary cause of glomerulonephritis was found as amyloidosis (28.1%). When the serum protein electrophoresis bands were compared in primary and secondary glomerulonephritis, the albumin fraction was higher in primary glomerulonephritis; α_2 and gamma

fractions were higher in the secondary glomerulonephritis. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels were higher in secondary glomerulonephritis.

There are various difficulties in distinguishing primary and secondary glomerulonephritis. Newly found molecules and genetic tests require more time to be used in clinical practice. Due to the fact that serum protein electrophoresis is cheap, simple and much easier to access; interpretation of the gamma band in conjunction with other laboratory and clinical features of the patient may help to distinguish primary secondary glomerulonephritis. The threshold value of the percentage for secondary glomerulonephritis may be possible with publications supporting our study.

Key words: primary glomerulonephritis, secondary glomerulonephritis, protein electrophoresis, polyclonal gammopathy.

GİRİŞ

1. Glomerüler Hastalıklar

Glomerül, böbreğin temel filtreleme birimidir. Her glomerül, esas olarak afferent arteriolün dallanması ile oluşturulan, mezengium adı verilen bir yapısal matris tarafından desteklenen kapillerlerden oluşur. Glomerüler bazal membran (GBM), dolaşımdaki makromoleküllerin plazmadan geçişine hem boyut hem de yük seçici bir bariyer sağlar. GBM'nin idrar tarafında, hücreler arası bağlantılara sahip özel epitel hücreleri olan podositlerden oluşan tabaka bulunur. Podositlerin ayaksı çıkıntıları arasında filtrasyon yarıkları bulunan çok ince bir membran olarak Slit diyafram, plazma makromoleküllerinin süzülmesine bir başka engel oluşturur. Glomerüler kapiller kümeler, tek katlı parietal epitel hücrelerinden oluşan, tübüller ile kesintisiz devam eden ve glomerüler kapillerlerden gelen filtratın toplandığı, kupa benzeri bir kese olan Bowman kapsülü ile çevrilidir (1,2).

Glomerülün yapı ve işlevini etkileyen hastalıklara glomerüler hastalıklar (glomerülonefrit, glomerülopati) denir. Glomerüler hastalıklar; etyolojilerine (primer veya sekonder), patogenezeğine, histopatolojik tiplerine, klinik özelliklerine göre sınıflandırılır.

Glomerüler disfonksiyonuna neden olabilen çeşitli mekanizmalar mevcuttur (2). Podosit disfonksiyonu genetik hastalıklarda görülebilir. Örneğin Alport Sendromunda bazal membrandaki anahtar proteinlerden kollajen IV mutasyonu ile Minimal Değişiklik Hastalığı ve Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS) gibi hastalıklarda, varsayılan dolaşımdaki faktörlerin doğrudan podosit fonksiyonunu etkilediği ve proteinüriye yol açtığı düşünülmektedir (3). Diabetes mellitus ve amiloidozda hem glomerülün hem de mezengiumun kapiller damarlarında normal veya anormal yapıdaki proteinlerin birikimine bağlı olarak glomerül mekaniğinin bozulması söz konusudur. İmmün mekanizmalar birçok glomerülonefritte başroldedir. Membranöz glomerülopatide immün komplekslerin in-situ oluşumu (4), Goodpasture

Hastalığında anti-GBM antikollarının lokalize etkileri; Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) hastalığında immün aracılı böbrek yaralanmasına dolaşımdaki immün komplekslerin neden olması (5) immünitinin glomerülopatilerdeki önemine örnektir. Ayrıca, aktive edilmiş nötrofiller ve makrofajlar, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülit gibi hastalıklarda glomerüle doğrudan hasar verebilir (2).

Glomerülonefritlerde patogenez, morfoloji ve klinik tablo arasında bir ilişki bulunmakla beraber, aynı patogenetik mekanizmanın farklı histopatolojik lezyonlara yol açabileceği veya aynı histopatolojik lezyonun farklı klinik tablolarla seyredebileceği unutulmamalıdır.

1.A. Glomerüler Hastalıkların Klinik Manifestasyonları

Glomerüler hastalıkların klinik manifestasyonları şu şekilde sıralanabilir:

Hematüri ve/veya Proteinüri: İdrar tahlilinde hematüri ve/veya proteinüri görüldüğünde glomerüler hastalıktan şüphelenilmelidir. Glomerüler hematüri, üriner eritrosit silendirlerinin görülmesi veya idrardaki eritrositlerin önemli kısmının akantosit olması durumunda düşünülmelidir. Renal interstisyel ve vasküler bozukluklar da bu anormalliklere neden olsa da dismorfik eritrositlerin, eritrosit silendirlerinin ve/veya nefrotik düzeyde proteinürinin ($\geq 3,5$ g/gün) olması glomerüler köken için daha spesifiktir.

Böbrek yetmezliği: Akut başlangıçlı nefrotik sendromlu hastalar tipik olarak akut böbrek hasarı (ABH) ile birlikte görülmez. Bununla birlikte, ABH minimal değişiklik hastalığı (MDH) veya Primer Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS) gibi podositopatili hastalarda hastaneye başvuru anında görülebilir. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği (akut veya kronik) glomerülonefritli hastalarda sık görülür:

ABH, akut glomerülonefrit, özellikle de ANCA ilişkili vaskülit veya anti-Glomerüler Bazal Membran (GBM) Hastalığına bağlı kresentik glomerülonefrit hastalarında ortaya çıkabilir.

Kronik glomerül hastalığı olan hastalarda glomerüler filtrasyon hızında ilerleyici bir düşüş gözlenir.

Hipertansiyon: Daha önceden normal kan basıncına sahip kişideki akut hipertansiyon başlangıcı ya da önceden kontrol edilmiş hipertansiyonu olan bir kişide hipertansiyonun şiddetli şekilde kötüleşmesi, özellikle de diğer bulguların (örneğin hematüri, ödem) mevcut olması durumunda glomerüler hastalık için şüphe uyandırmalıdır.

Ödem: Hematüri veya proteinüri bulunan hastalarda periferik ve/veya periorbital ödem görülmesi glomerüler hastalığın bir sonucu olarak primer sodyum retansiyonunun işareti olabilir.

Hiperkoagülabilité: Bazı glomerüler hastalık tipleri, özellikle membranöz nefropati veya daha seyrek olarak nefrotik sendroma neden olan diğer nedenler hiperkoagülasyona neden olabilir. Bu nedenle, pulmoner emboli gibi tromboz olayları, glomerüler hastalığın bir belirtisi olabilir.

Sistemik bulgular: Glomerüler hastalıklar, sadece böbrekle sınırlı kalabileceği gibi; enfeksiyonlar, otoimmün bozukluklar, malignite ve ilaç reaksiyonları gibi sistemik durumlarla da ilişkili olabilir. Dolayısıyla, glomerüler hastalık şüphesi olan hastalarda muayene, semptom süresi, tarihi ve başlangıç laboratuvar çalışmaları sistemik bir bozukluğun değerlendirilmesini de içermelidir. Örneğin:

- Konstitüsyonel semptomlar: ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, yorgunluk
- Göz: retinit veya üveit
- Kulak burun boğaz: epistaksis, sinüzit, oral ülserler
- Kardiyovasküler: üfürümler, ağrı (perikardit) veya kalp yetmezliği
- Akciğerler: hemoptizi, infiltratlar veya nodüller
- Batın: enterit, kolit veya pankreatit
- Sinir sistemi: nöbetler veya periferik nöropati
- Ekstremité: dijital iskemi veya enfarktüs
- Cilt: purpura veya döküntü
- Kas-iskelet sistemi: artrit, artralji, myaljialar
- Enfeksiyonlar: özellikle Staphylococcus, Streptococcus, hepatit virüsü, HIV.

1.B. Glomerüler Prezantasyonlar ve Değerlendirilmesi

Glomerüler hastalıklar; tipik olarak üriner anormallikler, sistemik bulguların varlığı ve böbrek fonksiyon bozukluğu derecesine dayalı olarak sınıflandırılır.

Nefrotik sendrom ve glomerülonefrit, glomerüler hastalıkların prototipik prezentasyonlarıdır (6). Nefrotik sendromda, inflamasyon olmaksızın plazma proteinlerinin sızıntısı, birincil patojenik mekanizmadır. Glomerülonefritte ise; glomerül içindeki inflamasyon sadece plazma proteinlerinin değil inflamatuvar hücrelerin (lökositler) ve eritrositlerin de renal tübül içine geçmesine neden olur. Bununla birlikte, bazı hastalıklarda iki patern birlikte ortaya çıkabileceğinden veya bazılarında bir paternden diğerine geçiş görülebileceğinden bu sınıflamalar hastalıkları ayırt etmede her zaman kesin yargılara ulaştırılamayabilir. Üstelik buna ek olarak, hastalar izole proteinüri veya izole hematüri gibi hafif bulgularla da prezente olabilir.

1.B.a. Proteinüri

Proteinüri, albuminürinin olduğu glomerüler hastalıklar ya da diğer nedenlerden dolayı oluşur (**Tablo-1**)

Tablo-1: Proteinüri tiplerinin karakterizasyonu ve sınıflaması (6)

Proteinüri Tipi	Klinik Özellikleri	Proteinüri Düzeyi
<i>Geçici Proteinüri</i>	Ateş, ağır egzersiz, vasopresör infüzyonu, albumin infüzyonu	≤1 g/gün
<i>Ortostatik Proteinüri</i>	30 yaş üzerinde seyrek, adölesanların %2-5'inde görülür	≤1-2 g/gün
<i>Taşma Proteinürisi</i>	Myelom (monoklonal hafif zincirler), hemoliz (hemoglobinüri), rabdomiyoliz (myoglobinüri)	Değişken, nefrotik olabilir
<i>Glomerüler Proteinüri</i>	Primer ve sekonder glomerüler hastalıklar	Genellikle nefrotik düzeyde
<i>Tübülointerstisyel Proteinüri</i>	Ağır metal zehirlenmeleri, otoimmün veya allerjik interstisyel inflamasyon, ilaç	<3 g/gün
<i>Post-renal Proteinüri</i>	Üriner sistem enfeksiyonları, nefrolitiasis, genitoüriner tümörler	<1 g/gün

Glomerüler hastalığa bağlı görülen proteinüri/albuminüri, dipstik ile veya idrar albümin ekskresyonunun niceliksel ölçümü ile tanımlanır.

Glomerüler hastalıktan kaynaklanmayan proteinüri, üç mekanizmadan birine bağlı olabilir:

- Glomerül boyunca filtrelenen düşük molekül ağırlıklı proteinlerin renal

tübülden tamamının geri emilemediği *tübüler proteinüri*

- Düşük molekül ağırlıklı proteinlerin aşırı sekresyonuna (örneğin multipl myelom) bağlı olarak bu proteinlerin filtrasyon ve eksresyonunun artması ile oluşan *taşma proteinürisi*
- Tipik olarak üriner sistem enfeksiyonu ve buna sekonder lökositüri ile ilişkili *postrenal proteinüri*.

1.B.a.1. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom aşağıdaki özelliklerle karakterize edilir:

- İdrar proteini atılımının 24 saatte 3500 mg'dan yüksek olması veya spot idrarda protein/kreatinin oranının 3000 mg/g'dan yüksek olması.
- Hipoalbuminemi, albümin düzeyinin ölçüm yöntemine bağlı olarak değişse de genellikle 3,5 g/dL'den düşük olması.

Nefrotik sendromlu hastalarda görülen diğer yaygın bulgular; ödem (periferik veya periorbital, bazen asit veya plevral efüzyonlar), hiperlipidemi ve lipidüridir.

Nefrotik sendrom primer olabilir (**Tablo-2**) veya sistemik bir hastalığa sekonder olabilir (**Tablo-3**). Örneğin diyabet, enfeksiyon veya otoimmün hastalık nedeniyle sekonder nefrotik sendrom, primer nefrotik sendroma göre daha yaygındır. Genel olarak, diyabetik nefropati, nefrotik sendromun en yaygın nedenidir.

Çocuklarda primer nefrotik sendromun en sık görülen nedeni MDH olmasına rağmen, Membranöz nefropati ve FSGS erişkinlerde primer nefrotik sendromun en sık nedenleridir. Yetişkinlerde, beyaz ırkta membranöz nefropati, siyah ırkta ise FSGS baskındır (6).

Tablo-2: Primer nefrotik sendrom nedenleri (6)

Minimal Değişiklik Hastalığı
Fokal Segmental Glomerüloskleroz
Membranöz Nefropati
Membranoproliferatif Glomerülonefrit

Bazı hastalıklar (örneğin, C3 glomerülonefriti veya diğer membranoproliferatif patern nedenleri) hem nefrotik sendrom hem glomerülonefrit olarak prezente olabilirler.

Tablo-3: Sekonder nefrotik sendrom nedenleri (6)

❖ Podositopatiler; MDH ve FSGS paterni
<ul style="list-style-type: none">▪ <u>Enfeksiyonlar</u>; HIV, makrofaj aktivasyon sendromu, CMV, polyoma virüs▪ <u>İlaçlar</u>; interferon, pamidronate, NSAİİ, lityum, aşular, arı sokması▪ <u>Maligniteler</u>; timoma, Hodgkin lenfoma▪ <u>Diğer</u>; Orak hücreli anemi, MDS, Hepatit C, obezite, Fabry Hastalığı
❖ Membranöz nefropati paterni
<ul style="list-style-type: none">▪ <u>Otoimmün hastalık</u>; Lupus▪ <u>Enfeksiyonlar</u>; Hepatit B, sıtma, sifiliz▪ <u>Maligniteler</u>; Solid organ kanserleri, lösemi▪ <u>İlaçlar</u>; altın, civa, kaptopril, penisillamin, NSAİİ▪ <u>Diğer</u>; Sarkoidoz, Sjögren sendromu, graft versus host hastalığı
❖ Membranoproliferatif patern
<ul style="list-style-type: none">▪ <u>Otoimmün hastalık</u>; bağ dokusu hastalıkları▪ <u>Enfeksiyonlar</u>; kronik bakteriyel enfeksiyonlar (endokardit, şantlar), Hepatit C▪ <u>Kronik trombotik mikroangiopati</u>▪ <u>Maligniteler</u>; monoclonal gamopati, kriyoglobunemi▪ <u>Diğer</u>; POEM sendromu▪ <u>Transplant glomerülopati</u>
❖ Glomerüler depo hastalıkları
<ul style="list-style-type: none">▪ <u>Amiloidoz</u>; AL, AA, herediter amiloidoz▪ <u>Diğer monoklonal depo hastalıkları</u>; immunoglobulin depo hastalığı, immünotaktik glomerülopati
❖ Diğer hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">▪ Diyabetüs mellitüs▪ İdiopatik nodüler glomerüloskleroz▪ Fibriller glomerülonefrit▪ Gebelik ilişkili

1.B.a.2. Nefrotik Sendrom Olmadan Proteinüri

Nefrotik sendrom bulunmayan glomerüler proteinürinin şiddeti, günde birkaç yüz miligramdan nefrotik düzeye kadar değişebilir. Bu tür hastalar değişken derecelerde böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve hematüriye de sahip olabilirler. Glomerüler proteinüri, sistemik hastalık, hipertansiyon, hematüri veya azotemi yokluğunda ortaya çıktığı zaman izole proteinüri olarak adlandırılır.

İzole Proteinüri; asemptomatik veya belirgin bir nedene bağlı olmayan izole proteinürisi olan hastalar, geçici proteinüri açısından değerlendirilmeli ve eğer hasta 30 yaşından küçük ise ortostatik proteinüri ön planda

düşünülmelidir.

Geçici proteinüri, özellikle genç bireylerde yaygındır. Geçici proteinüri, tekrarlanan kalitatif testin proteinüri için pozitif olmaması durumunda düşünülür. Bu hastaların daha fazla tetkik edilmesi lüzumu yoktur ve bu kişilere böbrek hastalığına sahip olmadıkları konusunda güven verilmelidir.

Ortostatik (aynı zamanda postural olarak da bilinir) proteinüri; dik pozisyondayken idrarda yüksek, supin pozisyonda normal protein atılımıyla karakterizedir. Çocuklarda, özellikle de ergenlerde izole proteinürinin en sık nedenidir ve bölünmüş idrar toplanması ile teşhis edilebilir.

İzole olmayan proteinüri; hematüri veya azalmış böbrek fonksiyonu ile birlikte proteinürisi olan hastalar bir nefrolog tarafından değerlendirilmeli ve böbrek biyopsisine tabi tutulmalıdır. Genellikle proteinüri etiyolojisinin açık olduğu (örn. Diyabetik nefropati), kronik olarak fonksiyon bozukluğu olan böbreklerin radyolojik görüntüleme ile atrofik bulunduğu ve biyopsinin tedaviyi etkileme ihtimalinin düşük olduğu durumlarda böbrek biyopsisi sıklıkla ertelenir. Ayrıca, monoklonal gammopatisi olan bir hastada amiloidoz şüphesi varsa, subkutan yağ bezi biyopsisi alınarak nispeten daha az invaziv işlem ile tanı konması sağlanabilir.

1.B.b. Hematüri

Glomerüler hematürinin ayırt edici özelliği, eritrosit silendirlerinin ve/veya dismorfik eritrositlerin bulunmasıdır. Glomerüler hematüri, proteinüri, hipertansiyon, azalmış glomerüler filtrasyon hızı veya yukarıda belirtilen sistemik özellikler gibi diğer belirtilerle ilişkili olabilir. Aksine, glomerüler hematüri, bu diğer anormalliklerin hiçbiri olmadan izole olarak ortaya çıkabilir.

1.B.b.1. Nefritik Sendrom (Glomerülonefrit)

Nefritik sendrom (yani, glomerülonefrit), hematüri, proteinürinin değişken dereceleri (bazen nefrotik düzeyde olabilir) ve idrar yolu enfeksiyonu yokluğunda lökositüri ile sonuçlanan glomerüler inflamasyondan kaynaklanır. Bu hastalar ayrıca hipertansiyona, böbrek yetmezliğine ve enflamasyonun böbrek ile sınırlı değilse, diğer organ sistemlerinin tutulumunu gösteren bulgulara da sahip olabilirler. Glomerüler inflamasyon tipik olarak üç ana mekanizmadan birisidir (**Tablo-4**) (7).

Tablo-4: Üç ana patojenik tipte glomerulonefritin histolojik görünümü ve klinik ilişkileri

<u>İmmün-kompleks GN</u>	<u>Anti-GBM hastalığı</u>	<u>ANCA/küçük damar vaskülit</u>
➤ Granuler depositler • Enfeksiyon ilişkili • Otoimmün • MPGN • İgA Nefropatisi • Membranöz Nefropati	➤ Lineer depositler • Böbreğe limitli • Akciğere limitli • Goodpasture Hastalığı	➤ Deposit az ya da yok • Wegener Granülomatosis • Mikroskopik Polianjitis • Eozinofilik Granülomatosis

Glomerulonefrit, birçok klinik ile kendini gösterebilir; serum kreatininde ve proteinüride yavaş yükselme ve progresyon ile seyredebilir, akut, kendini sınırlayan bir klinik ile prezente olabilir ya da akut ve progressif böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ile karakterize fulminan bir klinikle gelebilir. Bu son prezentasyon "hızlı ilerleyen glomerulonefrit" olarak adlandırılır ve tipik olarak böbrek biyopsisinde kresentler ile saptanır.

Glomerulonefritli tüm hastalar bir nefrolog tarafından değerlendirilmeli ve kesin tanı koymak için birçoğuna böbrek biyopsisi yapılmalıdır.

1.B.b.2. İzole Glomerüler Hematüri

Persistan glomerüler hematüri, haftalar ila aylar arasında idrar tahlili tekrarlanarak geçici hematüriden ayrılır. Geçici hematüri erişkinlerde zaman içinde göreceli olarak yaygın bir bulgudur, egzersiz veya enfeksiyon gibi faktörlerle indüklenebilir.

Persistan glomerüler hematüri, eğer hasta asemptomatikse, kan basıncı ölçümü normale ve laboratuvar incelemelerinde idrar albümin atılımı hızı, glomerüler filtrasyon hızı, glomerulonefrit için istenen tipik testleri normal ise izole glomerüler hematüri olarak adlandırılır.

Ayırıcı tanıda; İnce Bazal Membran Hastalığı, Alport Sendromu, İgA Nefropatisi düşünülmelidir.

1.C. Glomerulonefrit Tipleri

1.C.a. Primer Glomerulonefritler

1.C.a.1. Minimal Değişiklik Hastalığı (MDH)

Lipoid nefroz olarak da isimlendirilir. En sık çocukluk çağında görülür. Erişkinlerde ise primer nefrotik sendromun %10-15'ini oluşturur. Işık

mikroskopisi genellikle normaldir ancak minimal bir fokal segmental mezengial belirginlik görülebilir. İmmünfloresan mikroskopide sıklıkla boyanma yoktur. Mezengial IgM veya C3 için düşük dereceli boyanma olabilir. Tipik histolojik bulgusu, elektron mikroskopide visseral epitel hücrelerindeki ayaksı çıkıntılardaki silinmedir ancak bu bulgu spesifik değildir. MDH'nın patogenezi belirsiz olmakla birlikte T hücre alt kümesinin anormal regülasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir. Steroid ve alkilleyici ajanlara iyi yanıt vermesi, Hodgkin Hastalığı ve MDH'nın patogenezlerinde T hücrelerinin ortak rolü olduğunu desteklemektedir. Bazı ilaçlar (interferon, rifampisin, NSAİİ, ampisilin, altın tuzları), enfeksiyonlar (viral, parazitik), tümörler (Hodgkin lenfoma, lösemiler, solid tümörler) ve besin allerjileri MDH'ye neden olabilir. Nefrotik sendrom ile prezente olur, hematüri ve hipertansiyon genellikle beklenmez ancak erişkinlerde klinik prezentasyon farklılık gösterebilir. Relaps ve remisyonlarla seyreder, özellikle çocuklarda steroide iyi yanıt verir (8).

1.C.a.2. Membranöz Glomerülonefrit (MGN)

Erişkin çağda görülen nefrotik sendromun en sık nedenlerinden biridir. MGN, M-tipi anti-fosfolipaz A2 reseptör antikoru aracılığıyla gelişen primer glomerülonefrit formu olabileceği gibi otoimmün hastalıklar (SLE, otoimmün tiroidit vb), enfeksiyonlar (HBV, HCV, malarya vb), ilaçlar (penisilamin, altın vb) ve maligniteler (kolon kanseri, akciğer kanseri vb) gibi ekstrarenal hastalıklara sekonder olarak da gelişebilir (8). Anti-fosfolipaz A2 reseptör antikoru primer MGN'lerin %70-80'inde görülebilirken, sekonder MGN'de nadiren saptanır (9). Sekonder MGN formu çocuklarda daha çok hepatit B ve SLE ilişkili iken özellikle >60 yaş bireylerin %20-30'unda malignite ile ilişkilidir. MGN genellikle nefrotik sendromla prezente olmakla birlikte vakaların %10-20'sinde proteinüri 2g/gün'den azdır. Işık mikroskopisinde diffüz kapiller duvar kalınlaşması ve glomerüller hiperselülarite görülür. İmmünfloresan mikroskopide, kapiller duvarda özellikle IgG ile C3 ile boyanma dikkati çeker. Daha düşük yoğunlukta IgM ve IgA boyanması görülebilir. C1q ile boyanma primer formda beklenmezken SLE'ye sekonder MGN formunda sıklıkla görülür. Elektron mikroskopisinde

"subepitelyal immün depozitler" mevcuttur. Hastaların %30'unda ağır proteinüri (>10 g/gün) görülebilir. %25 kadar olguda tedavisiz spontan remisyon görülebilir. Erkek cinsiyet, ileri yaş, tanı konduğunda serum kreatinin düzeyinin ve proteinüri miktarının yüksek olması kötü prognoza işaret eder.

1.C.a.3. Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS):

FSGS terimi aslında tek bir hastalığı değil pek çok sebep ve patojenik mekanizma sonucu oluşan klinikopatolojik bir sendromu tanımlar. FSGS siyah ırkta en sık erişkin nefrotik sendrom nedenidir. Primer bir hastalık olarak saptanabileceği gibi HIV ile infekte kişilerde, intravenöz madde kullananlarda, obezlerde, orak hücre anemisi olanlarda, taş hastalığı ve obstrüktif üropatisi olanlarda veya genetik faktörlere (NPH1, NPH2, R229Q, CD2AP, α aktinin-4, transiyent reseptör potansiyel katyon kanal mutasyonu) bağlı olarak gelişebilir. FSGS histopatolojik olarak klasik (başka türlü sınıflandırılmayan), selüler, varyant, kollapsing varyant ve perihiler olmak üzere beş alt gruba ayrılır. İmmunflorasan mikroskopide genel olarak Ig ve kompleman boyanması görülmez. Hastaların az bir kısmında düşük derecede mezengial IgM ve daha nadir olarak da C3 birikimi görülebilir. Sklerotik segmentlerde ise düzensiz C3, C1q ve IgM birikimi görülebilir.

FSGS'de non-nefrotik düzeyden >10 g/gün'e kadar değişen derecelerde proteinüri görülebilir. Hastaların yaklaşık yarısında hematüri ve üçte birinde hipertansiyon (HT), renal yetmezlik görülebilir. Kollapsing varyant FSGS'de proteinüri ve hipoalbuminemi daha belirgin, renal fonksiyon bozukluğu daha sıktır.

FSGS'li hastaların önemli bir oranı (yaklaşık %40-70) tanı anından itibaren 10-20 yıl içinde SDBH'ye ilerler. Bu nedenle FSGS diyaliz popülasyonunda en sık görülen primer glomerüler bozukluktur (%4).

1.C.a.4. Membranoproliferatif Glomerülonefrit (MPGN)

MPGN veya mezengiokapiller glomerülonefrit, proliferatif lezyonlar, lökosit infiltrasyonu ve intrinsek glomerüler hücre proliferasyonu sonucu oluşan hipersellülarite ve kapiller lupların genişlemesi ile karakterize bir hastalıktır. Primer olabildiği gibi kronik immün kompleks hastalığı, kronik

enfeksiyon, kriyoglobulinemi, HCV enfeksiyonu, parsiyel lipodistrofi ve orak hücre anemisine ikincil olabilir. MPGN klasik olarak Tip 1, Tip 2, Tip 3 MPGN olarak sınıflandırılmakta iken altta yatan patogenetik mekanizmaların daha iyi anlaşılması yeni bir sınıflamayı gündeme getirmiştir. Bu yeni sınıflama MPGN'yi immunflorasan ve elektron mikroskopisi ile ayıt edilebilen iki gruba ayırır: İmmunkompleks birikimi ve klasik kompleman yolu aktivasyonu sonucu oluşan immun-kompleks aracılı MPGN ve alternatif kompleman yolağının düzensiz aktivasyonu sonucu oluşan kompleman aracılı MPGN. MPGN'de düşük kompleman düzeyleri ve bazen kriyoglobulinler görülebilir. MPGN'de öncelikle tedavi hedefi; etyolojinin tanımlanması, proteinürinin azaltılması ve yüksek kan basıncının kontrolü temeline dayanır. Spesifik ve etkili bir tedavi yoktur. Kortikosteroidler, immün süpresif ajanlar, antikoagülanlar, antitrombolitikler, plazmaferez ve plazma değişimi tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

1.C.a.5. IgA Nefropatisi (Berger Hastalığı, IgAN)

IgA nefropatisi özellikle enfeksiyon insidansı düşük ülkelerde en sık glomerülonefrit tiplerinden biridir. Tüm yaşlarda görülebilmekle birlikte ikinci ve üçüncü dekatta daha siktir. Hastaların %80'i 16-35 yaş arasındadır. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür. Hastaların %40-50 kadarında ilk başvuruda makroskopik hematüri mevcuttur. Hematüri epizodları farenjit, tonsillit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları ile yakın zamansal ilişki gösterir. Daha az sıklıkla üriner sistem enfeksiyonu veya gastroenterit sonrası makroskopik hematüri görülebilir. Hastaların %30-40'ı asemptomatik izole mikroskopik hematüri veya mikroskopik hematürinin eşlik ettiği proteinüri ile başvurur. Hipertansiyon eşlik edebilir. Böbrek fonksiyonlarının bozulduğu akut glomerülonefrit ile prezentasyon hastaların %10'undan azında görülür. Vakaların bir kısmı da son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ile başvurabilir. Daha önce benign hematüri nedenleri arasında kabul edilmekte iken günümüzde IgA nefropatili hastalarda %40'a ulaşan oranlarda SDBH geliştiği bilinmektedir. Hipertansiyon, persistan proteinüri (özellikle >1 g/24 saat proteinüri), böbrek fonksiyonlarında bozulma ve nefrotik sendrom varlığı kötü prognoz belirteçleridir.

Sıklıkla idiopatik olmakla birlikte çeşitli sebeplere bağlı sekonder IgAN de gelişebilir. Örneğin IgA vaskülitli olan hastalarda karın ağrısı, artrit, vaskülitik bir döküntü ve primer IgA nefropatisi ile ayırt edilemeyen glomerülonefrit görülür. IgAN için tanı koydurucu spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Tipik bulgu üriner analizde saptanan mikroskobik hematüridir.

Proteinüri eşlik edebilir ancak genellikle <1 g/gün düzeyindedir. Hastaların yaklaşık yarısında serum IgA düzeyinde hafif-orta derecede artış gözlenir. IgAN ışık mikroskobik görünüm olarak proliferatif glomerülonefrite yol açmakla beraber, histolojik incelemede oldukça değişken lezyonlar saptanabilir. Tanı immunflorasan mikroskopide IgG ve IgM'e göre daha belirgin mezengial IgA birikimlerinin gösterilmesi ile konulur.

1.C.a.5. Akut Post-Streptokoksik Glomerülonefrit (APSGN)

APSGN, A grubu beta-hemolitik streptokokların bazı suşları ile geçirilen bir üst solunum yolu enfeksiyonu veya deri enfeksiyonunu takiben, karakteristik bir latent dönemden sonra ortaya çıkan ve tipik olarak akut nefritik sendromla seyreden bir hastalıktır. En sık 6-10 yaş arası erkek çocuklarda görülür. 2 yaş öncesinde ve 40 yaş sonrasında görülmesi nadirdir. Tipik olgularda hastalık, bir üst solunum yolu enfeksiyonundan 1-3 hafta sonra veya cilt enfeksiyonundan 2-6 hafta sonra ani başlayan akut glomerülonefrit tablosu ile kendini gösterir. Hematüri en tipik bulgudur ve olguların yarısından fazlasında makroskopiktir. Hastalarda sıklıkla idrar miktarında bir azalma gözlenirken, oliguri hastaların %30'unda, anüri ise %10'undan azında görülür. Hastaların %75'inden fazlasında hafif-orta derecede hipertansiyon görülür ve nefrit başlangıcında daha şiddetli iken diürezin başlaması ile şiddeti giderek azalır.

APSGN'de hematüri varlığı kuraldır. Mikroskobik incelemede dismorfik eritrositlerin yanısıra lökositler ile hyalen ve granüler silindirler saptanabilir. GFR'de hafif-orta derecede azalma sıktır. Hastalığın tanısında yakın dönemde geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun kanıtlanması önemlidir. Akut atak sırasında ilk hafta içinde C3 düzeyi genellikle düşük, C4 düzeyi ise normaldir. Kompleman düzeyleri sıklıkla 8 hafta içinde normale döner.

Tipik histolojik özellik, hemen tüm glomerüllerin tüm segmentlerini

etkileyen nötrofil ve monositlerden oluşan lökosit infiltrasyonu ile mezengial ve endotel hücre proliferasyonuna bağlı belirgin bir hiperselülaritedir. Glomerüller normalden büyük ve kapiller lümenler sıklıkla daralmış ve tıkanmıştır. Seyrek olarak az sayıda glomerülü etkileyen kresentler görülebilir. İmmunflorasan mikroskopide mezengiumda ve bazal membran boyunca değişken derecelerde C3 ve IgG'den oluşan granüler tarzda birikim saptanır. IgM ve IgA birikimi daha seyrek ve daha az yoğundur. Elektron mikroskopisinde subepitelyal hörgüç görünümü oluşturan birikimler görülür. Daha küçük subendotelyal, intramembranöz ve mezengial birikimler de görülebilir.

Tedavi büyük oranda su ve tuz dengesini korumaya yönelik konservatif yaklaşımlardan oluşur. APSGN kendini sınırlayan bir hastalıktır. Konservatif yaklaşımla çocukların %95'inde tam iyileşme gözlenir. Erişkinlerde ise prognoz daha kötüdür (8).

1.C.b. Sekonder Glomerülonefritler

1.C.b.1. Lupus Nefriti (LN)

Lupus nefriti (LN) SLE'nin böbrekte glomerüler, tübülointerstisyel ve vasküler patolojilere yol açabilen, tedavi edilmediği takdirde morbidite ve mortaliteye neden olabilen ciddi bir komplikasyonudur. SLE'de renal tutulum erişkinlerin yaklaşık %60'ında görülebilir, hastaların %25-50'sinde tanı sırasında klinik böbrek hastalığı görülür. SLE kadınlarda daha sık olmakla birlikte erkek hastalarda böbrek tutulumu oranı daha yüksektir ve daha kötü prognozludur. LN, SLE erken döneminde ortaya çıktığı zaman kötü prognozun önemli bir göstergesidir. Olguların yaklaşık %5'inde LN SLE'nin başlangıcından 5 yıl sonra (gecikmiş LN) ortaya çıkabilir. Gecikmiş LN, erken LN'ye kıyasla Sjogren sendromu (SS), akciğer tutulumu ve antifosfolipid sendromu ile daha yüksek bir ilişkiye sahiptir. Etiyolojisi açık olmamasına rağmen genetik, hormonal ve çevresel faktörler muhtemelen hastalığın gelişmesinde ve ciddiyetinde rol oynar. Klinik ve labaratuvar bulguları ile histopatolojik bulgular her zaman korele değildir. Bazı olgularda, "sessiz lupus nefriti" görülebilir. Sessiz LN, klinik bulguların yokluğunda histopatolojik hastalığı ifade eder. LN'de renal sağkalım oranı güncel tedavi

yaklaşımları ile %96'ya yükselmiştir (10).

1.C.b.2. Diyabetik Nefropati (DMN)

Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Tüm diyabetik bireylerin %20-30'unda diyabetik nefropati gelişir. Tip 1 DM'de nefropati gelişme oranı daha fazladır. Tip 2 diyabetin sıklığı nedeniyle renal replasman tedavileri için başvuran hastaların büyük bölümünü Tip 2 DM oluşturmaktadır. Diyabetik nefropati gelişimi için başlıca risk faktörü hipergliseminin derecesi ve süresidir ancak genetik yatkınlığın rolüne dair de kanıtlar mevcuttur. Örneğin diyabetik veya non-diyabetik böbrek hastalığı aile öyküsü olanlarda diyabetik nefropati gelişme riski daha fazladır. Diyabetik nefropatinin belirleyici özelliği, glomerüler bazal membranın geçirgenliğinde değişiklik ve intraglomerüler basıncın artması nedeniyle proteinürinin gelişimidir. Mikroalbuminüri evresi sırasında GFR korunur, ancak artan proteinüri ile paralel olarak GFR azalmaya başlar ve anormal albumin atılımının ilk tespit edilmesinden 5-15 yıl sonra SDBH'ye neden olur. Bununla birlikte, yeni kanıtlar, DM'de görülen kronik böbrek hastalığının, daha önce düşünülenenden daha heterojen olduğunu düşündürmektedir; bazı hastalar albuminüri yokluğunda kronik böbrek hastalığının ileri safhalarına doğru ilerlemektedir. Non-albuminürik diyabetik böbrek hastalığı, tip 2 diyabetli yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir ve kısmen, hipertansiyon, obezite ve dislipidemi de dahil olmak üzere birden fazla renal risk faktörünün varlığını yansıtabilir. Ayrıca, mikroalbuminüri kaçınılmaz olarak ilerlemez; bazı hastalar normale geri dönerler ya da küçük ancak stabil albuminüri miktarlarını korurlar. Bununla birlikte, devam eden ve artan albuminüri, klinik nefropatiye ilerleme riski için bir göstergedir. Diyabetik nefropatinin tipik patolojik değişiklikleri arasında glomerüler bazal membran kalınlığında bir artış ve mesangial genişlemeye yol açan hücre dışı matriks birikimi artışı ve klasik Kimmelstiel-Wilson nodüler lezyonları yer alır (11).

1.C.b.3. Vaskülit İlişkili Glomerüler Hastalıklar

Wegener Granülomatozu: Üst ve alt solunum yollarında granülomatoz inflamasyon, glomerülo nefrit ve sistemik vaskülit triadı ile tanımlanır. Erkeklerde daha sık görülür ve 4-6. dekatta pik yapar. Klinik, üst ve alt

solunum yolu hastalığı belirti ve bulguları, deri döküntüleri ve ülserleri, ateş, kilo kaybı, hipertansiyon ve diğer sistemlerdeki tutulumlarla seyreder. Hastalığın daha fazla bilinmesine, böbrek biyopsisinin daha yaygın şekilde kullanılmasına ve ANCA serolojik testlerin yaygınlaşmasına rağmen, tanı sıklıkla gecikmektedir. ANCA, hastaların %85-95 kadarında pozitif saptanır. Histopatolojik incelemede; fokal segmental nekroz, kresent formasyonu ve interstisyel granülom oluşumları mevcuttur. İmmünfloresan incelemede depozisyon bulunmamaktadır (12).

Mikroskopik Polianjitis: Küçük arter, ven, arteriol, venül ve kapiller sistemlerde nekrotizan inflamasyon ile karakterizedir. Romatolojik tutulum, nörolojik tutulum, pulmoner sistem tutulumu gibi yaygın sistemik tutulum gösterir ve böbrekte kresentik glomerülonefrit yapar. Genellikle pauci-immün glomerülonefrit tanımı ile uyumlu olarak immunflorasanda boyanma görülmez veya düşük dereceli boyanma olur. Glomerüler hastalıkların tüm belirti ve bulgularını gösterir. Mikroskopik hematüri, renal foksiyonlarda bozulma, oliguri görülebilir. Nadiren nefrotik düzeyde proteinüri gözlenebilir, p-ANCA pozitifliği sıktır. Hastaların %20–40 kadarında HBsAg pozitif olarak tespit edilebilir (12).

Henoch-Schönlein Purpurası: IgA vaskülitisi olarak da adlandırılan Henoch-Schönlein purpura (HSP), karakteristik glomerülonefrit ile birlikte cilt, gastrointestinal sistem ve eklemlerin tutulumuyla giden sistemik bir vaskülit sendromudur. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. HSP'deki bulguların klasik tetradı dermal tutulum, gastrointestinal hastalık, eklem tutulumu ve glomerülonefrittir, ancak tüm hastalar tüm bu bulguları göstermez. Renal tutulum %40-60 oranında görülür. Aktif böbrek hastalığının başlangıcı genellikle sistemik bulguların başlangıcından günler-haftalar sonra ortaya çıkar ve mikroskopik hematüri, aktif idrar sedimenti ve proteinüri ile karakterize edilir. Bazı hastalarda nefrotik sendrom gelişirken bazılarında nefritik bir görüntü vardır. Ekstrarenal organ tutulumunun şiddeti ile renal lezyonların ciddiyeti arasında herhangi bir ilişki yoktur (12).

Goodpasture Sendromu: Glomerül bazal membranındaki tip 4 kollajene karşı oluşmuş otoantikolar (Anti-GBM Ab) ile gelişir. Alveolar tutulum ile birlikte

glomerülonefrit tablosuna Goodpasture sendromu denir. Renal prezentasyon genellikle akut nefritik sendrom şeklindedir. Hastalarda kresentik glomerülonefrit kliniği hakimdir ve oldukça agresif seyirlidir. Hastaların %90'ından fazlasında dolaşımda anti-GBM antikoru bulunur, ancak antikor titreleri her zaman pulmoner veya renal hastalığın bulguları ile korele değildir. Diğer Vaskülitik Sendromlar ve Böbrek: Temporal arterit, Takayasu arteriti, Lenfomatoid granülomatozis, Churg–Strauss sendromu gibi diğer sistemik vaskülitik sendromlarda da böbrek tutulumları gözlenebilir.

1.C.b.4. Amiloidoz

Sistemik amiloidoz, protein yapıda moleküllerin çözünmeyen fibriller şeklinde ekstrasellüler alanda birikmesi sonucu oluşan ve ciddi organ disfonksiyonuna neden olabilen bir grup hastalığa verilen genel bir isimdir. Sistemik amiloidoz genellikle kronik enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak amiloid A (AA) proteinin artışı ile ilişkili reaktif AA amiloidozu (AAA) veya klonal plazma hücre hastalığına bağlı hafif zincir sentezi artışı sonucu oluşan AL amiloidozu (AAL) şeklinde gelişir (13,14). Kronik inflamatuvar hastalıklar (tüberküloz, ostemomyelit gibi kronik enfeksiyonlar; romatoid artrit, ankozan spondilit gibi kronik inflamatuvar hastalıklar vb) sonucu oluşan AA amiloidoz etyolojik dağılım açısından coğrafi farklılık gösterir. AL amiloidoz, genellikle küçük bir plazma hücresi klonundan salgılanan fibril oluşturan monoklonal immünoglobülin (Ig) hafif zincirlerinin (çoğunlukla lambda izotipi) hücre dışı birikiminden kaynaklanır. AL amiloidoz, gelişmiş ülkelerde sistemik amiloidozu ait en yaygın tiptir.

Sistemik amiloidozda en önemli morbidite ve mortalite nedeni böbrek tutulumu olup tedavisiz olgularda kısa sürede SDBH gelişir. Böbrek bulguları tutulan nefron segmentine bağlı olarak asemptomatik idrar bulguları, nefrotik sendrom, fanconi sendromu, diabetes insipitus veya aşikâr üremi şeklinde görülür. Tanı etkilenen organdan doku biyopsisi yapılması ile konur. Tüm amiloid fibrilleri “Kongo Red” ile boyanır. Amiloid fibrilleri böbrekte glomerüller başta olmak üzere tüm anatomik yapılarda birikir ve normal dokuyu kollapsa uğratar. Ağır proteinüri, ciddi hipoalbuminemi, ödem, halsizlik ve kilo kaybına yol açmaktadır. Diğer nefrotik proteinüri yapan nedenlerden dislipidemiye yol

açmaması ve ortostatik hipotansiyona neden olması ile ayrılabilir.

2. Protein Elektroforezi

Plazmada çok farklı yapı ve fonksiyona sahip farklı protein vardır. Plazma proteinleri olarak adlandırılan bu proteinlerin bazıları basit polipeptid yapıya, bazıları ise immünglobulinler gibi büyük ve karmaşık bir yapıya sahiptir.

Elektroforez, proteinleri fiziksel özelliklerine göre ayırma yöntemidir. Serum belirli bir ortama yerleştirilir ve bir yük uygulanır. Proteinin pozitif veya negatif net yükü, proteinin büyüklüğü ve proteinin şekli, serum proteinlerini ayırımında yaygın olarak kullanılır (15).

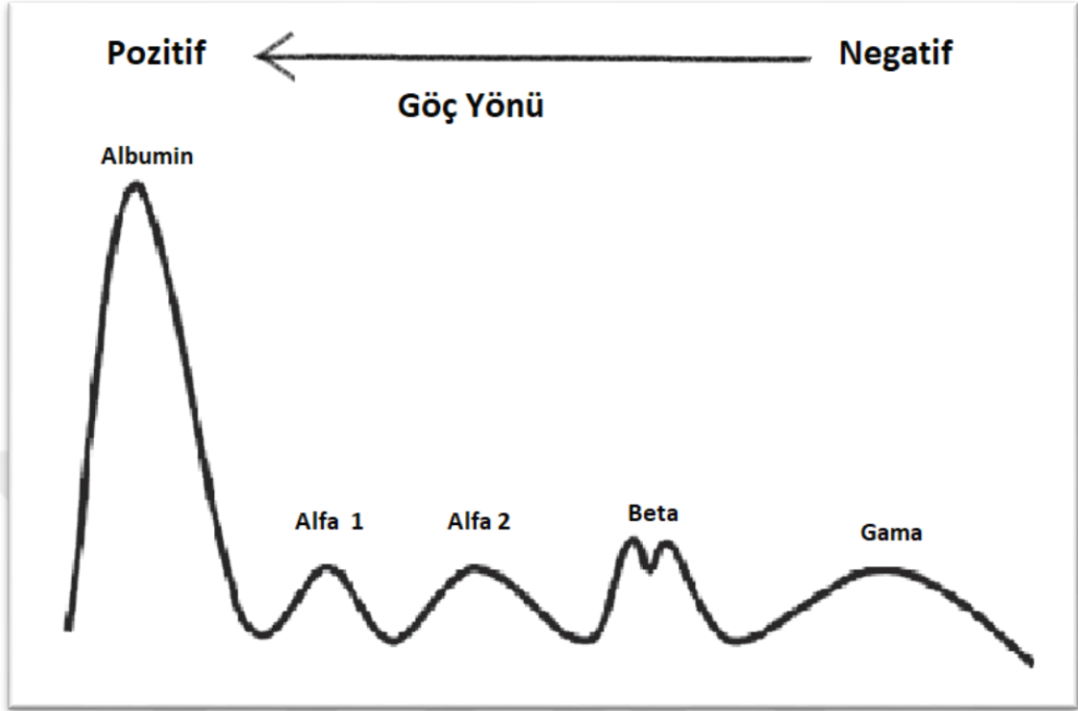
2.A. Protein Elektroforezi Fraksiyonları

Serum proteini elektroforezi, iki ana protein tipinin fraksiyonlarına bağlıdır: albümin ve globulinler. Serumun ana protein bileşeni olan albümin, normal fizyolojik koşullar altında karaciğer tarafından üretilir. Globulinler, toplam serum protein içeriğinin çok daha küçük bir kısmını oluşturur. Bu proteinlerin alt kümeleri ve bunların nispi miktarı, serum protein elektroforezinin yorumlanmasının birincil odak noktasıdır (16). En büyük zirve olan albümin, pozitif elektroda en yakın olandır. Sonraki beş bileşen (globulinler), alfa1, alfa2, beta1, beta2 ve gama olarak etiketlenmiştir. Gama negatif elektroda en yakındır. **Şekil-1** normal serum protein elektroforezinde protein dağılımlarını göstermektedir.

Albümin bandı, serum en büyük protein bileşenini temsil eder. Albümin düzeyi, karaciğer tarafından proteinin daha az üretildiği, bu proteinin daha fazla kaybı veya degradasyonunun olduğu koşullar altında azalır. Yetersiz beslenme, önemli karaciğer hastalığı, böbrekten kaybı (örn, Nefrotik sendrom), hormon tedavisi ve hamilelik düşük bir albümin seviyesine neden olabilir. Yanıklar ayrıca düşük albümin seviyesi ile sonuçlanabilir.

Alfa1-protein fraksiyonu, alfa1-antitripsin, tiroid bağlayıcı globulin ve transkörtin'den oluşur. Malignite ve akut inflamasyon (akut faz reaktanlarından kaynaklanan) alfa1-protein bandını arttırabilir. Alfa1-antitripsin eksikliği veya

karaciğer hastalığının bir sonucu olarak globulin üretiminin azalması nedeniyle azalmış bir alfa1-protein bandı oluşabilir.



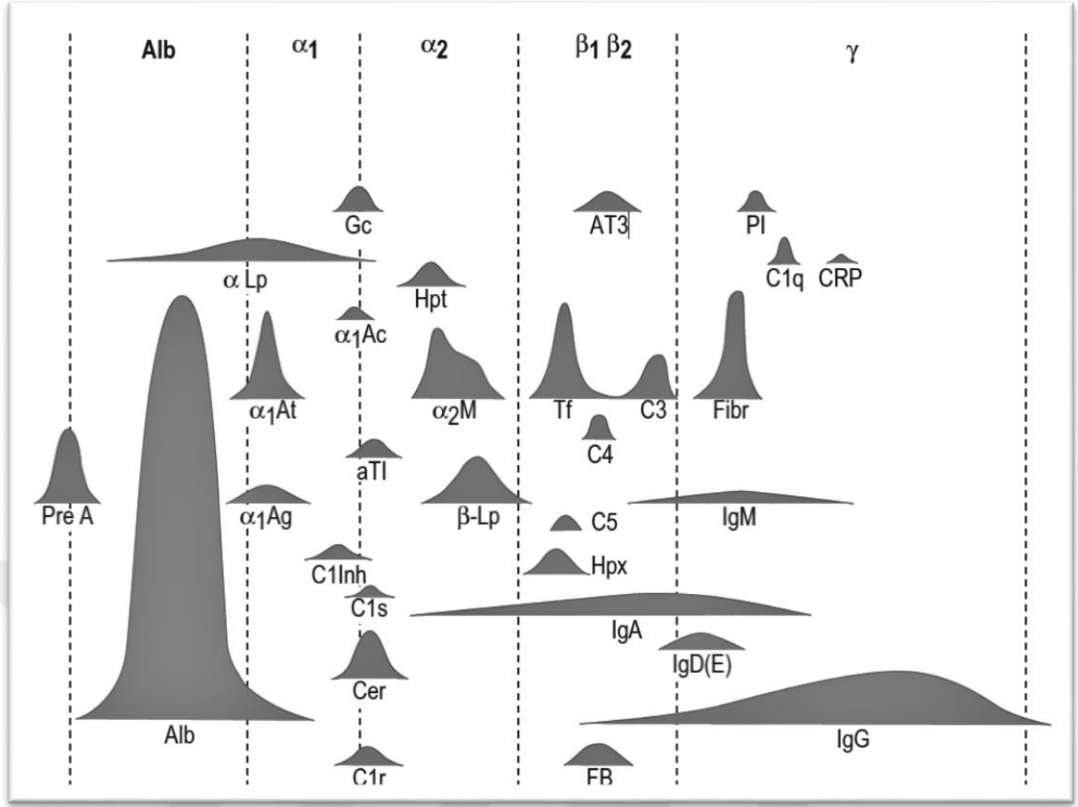
Şekil-1: Normal protein elektroforezi

Alfa2-protein bandını temel olarak seruloplazmin, alfa2-makroglobulin ve haptoglobin oluşturur. Alfa2 bileşeni, bir akut faz reaktanı olarak artar.

Beta fraksiyonu, beta1 ve beta2 olarak etiketlenmiş iki zirveye sahiptir. Beta1, çoğunlukla transferrinden oluşurken; beta2 beta-lipoprotein içerir. Kompleman proteinleriyle birlikte IgA, IgM ve bazen IgG de beta fraksiyonunda tanımlanabilir.

Gama fraksiyonu, serum protein elektroforezinde klinik ilginin çoğunun odaklandığı bölgedir, çünkü immüoglobulinler bu bölgeye göç eder. C-reaktif protein (CRP) beta ve gama bileşenleri arasındaki bölgede bulunur.

Şekil-2'de bu bantları oluşturan diğer proteinler ayrıntılı olarak gösterilmiştir (17).



Şekil-2: Protein elektroforezinin bandlarını oluşturan major ve minor komponentler (17)

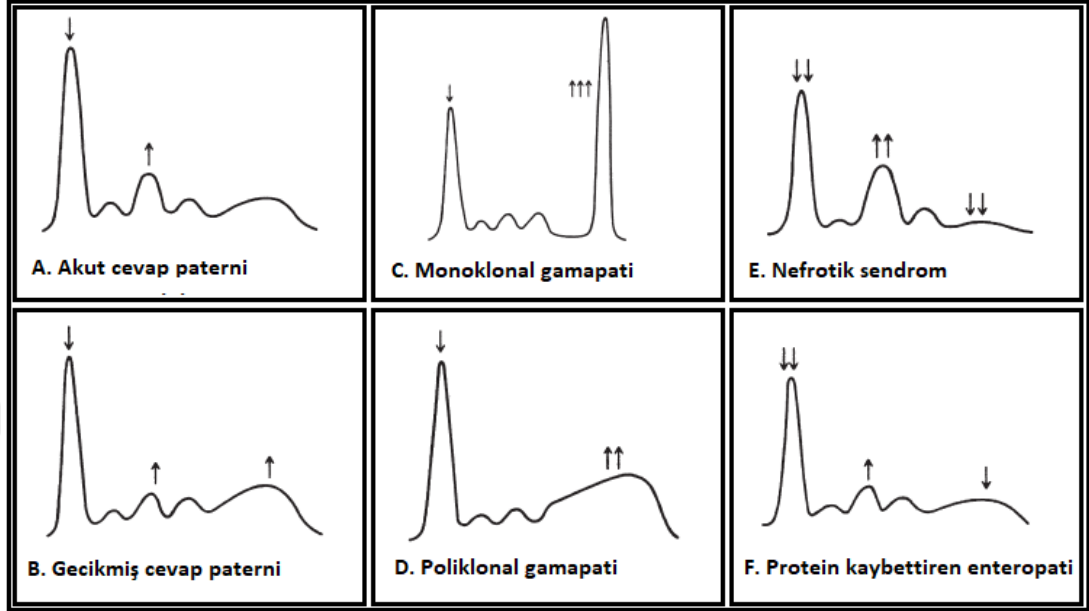
Pre A: Prealbumin; **Alb:** Albumin; **α-Lp:** α-lipoprotein; **α₁At:** α₁-antitripsin; **α₁Ag:** α₁-asit glikoprotein; **Gc:** Vitamin D bağlayıcı protein; **α₁Ac:** α₁-antikimotripsin; **C11nh:** C1 estera z inhibitörü; **C1q/C1r/C1s/C3/C4/C5:** komplemanlar; **Cer:** Seruloplasmin; **Hpt:** Haptoglobulin; **α₂M:** α₂-makroglobulin; **β-Lp:** β- lipoprotein; **AT3:** Antitrombin III; **Tf:** Transferrin; **Hpx:** Hemopoksin; **IgA/D/E/G/M:** İmmünglobulinler; **FB:** Faktör B; **PI:** Plazminojen; **Fibr:** Fibrinojen.

2.B. Protein Elektroforezinin Değerlendirilmesi

Elektroforezde en sık karşılaşılan protein anormalliklerinden bazıları **Şekil-3**'te dansitometrik çizimler olarak gösterilmiştir (18). Çizimler, elektroforetik şeridin görsel olarak incelenmesi sağlar. Bu sayede bireysel proteinler hakkında daha ayrıntılı bilgiye ulaşılabilir (19). Elektroforetik sonuçların yorumlanması, anormal paternleri veya anormal bantları tanımlamak için görsel muayeneye ve tek tek fraksiyonların göreceli miktarlarını nicelleştirmeye bağlıdır.

Akut cevap paternleri, serum protein elektroforezi üzerinde büyük etkiye sahiptir. Bu etkiyi özellikle haptoglobin miktarını artırarak ve kısmen albümin konsantrasyonunu azaltarak yapmaktadır. Haptoglobindeki artışlar, ister akut isterse kronik olsun, genellikle stres uyaranlara bir cevaptır. Alfa1-

antitripsin (AAT) gibi diğer proteinler bu cevaba katkıda bulunabilir; C-reaktif protein (CRP) gibi minör komponentler, akut cevapta 1000 kat yüksekliğe çıkarsa da bu paterne önemli ölçüde katkıda bulunmaz (**Şekil-3/A**) (18).



Şekil-3: Protein elektroforezi paternleri¹⁸

Gecikmiş cevap paterni, akut faz cevabının bir uzantısıdır (haptoglobinde artma, albuminde hafif bir azalma) ve γ -bölgesini genişleten immünoglobülinlerde poliklonal artışa neden olur (**Şekil-3/B**).

Birçok durum gama bandında bir artışa yol açabilse de multipl myelom, soliter plazmasitom, plazma hücreli lösemi, Waldenström makroglobunemisi gibi birkaç hastalık gamma globülinin fokal bölgesinde homojen pike neden olmaktadır. Genellikle hipoalbumemi eşlik etmektedir (**Şekil-3/C**). Bu "monoklonal gammopatiler" olarak adlandırılan hastalıkları, homojen bir M proteini üreten tek bir plazma hücresi klonunun proliferasyonu ile karakterize edilen bir grup bozukluk oluşturur.

Poliklonal gammopatiler herhangi bir reaktif veya inflamatuvar süreçten kaynaklanabilir ve genellikle non-malign durumlarla ilişkilidir. Ya kompensatuvar olarak ya da inflamasyona sekonder non-spesifik globülin sentezinde artış söz konusudur (**Şekil-3/D**). Poliklonal gamopatinin ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken durumlar **Tablo-5**'de listelenmiştir.

Nefrotik sendromda olduğu gibi idrara proteinlerin spesifik atılımı, küçük proteinlerin büyüklerden daha hızlı kaybolmasıyla gerçekleşir. Yani,

protein-kaybettirici nefropatilerin seyrinde önplanda albümin azalırken, ilerledikçe ATT, transferrin ve nihayetinde immünoglobulinlerin kaybedildiği görülür. Büyük miselli β -lipoprotein, α_2 -makroglobulin (AMG) gibi çok büyük moleküller korunur. Sonuç, tüm bandlar düşerken AMG ve β -lipoproteininin oluşturduğu α_2 fraksiyonu artar (**Şekil-3/E**).

Tablo-5: Poliklonal gamopati nedenleri (19)

<u>Enfeksiyonlar</u>	<u>İnflamatuvar Hastalıklar</u>
<ul style="list-style-type: none">• Viral enfeksiyonlar, özellikle hepatit, HIV enfeksiyonu, mononükleoz ve varisella• Fokal veya sistemik bakteriyel enfeksiyonlar• Tuberküloz	<ul style="list-style-type: none">• Bronşiektazi, Kistik Fibrosis, kronik bronşit ve pnömonit gibi akciğer hastalıkları• Ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi gastrointestinal hastalıkları• Haşimato ve Graves
<u>Bağ Dokusu Hastalıkları</u>	<u>Maligniteler</u>
<ul style="list-style-type: none">• Sistemik lupus eritematoz• Temporal arterit• Romatoid artrit• Sarkoidoz	<ul style="list-style-type: none">• Over kanseri• Akciğer kanseri• Hepatoselüler kanser• Böbrek tümörü• Mide kanseri
<u>Karaciğer Hastalıkları</u>	<u>Hematolojik Hastalıklar</u>
<ul style="list-style-type: none">• Siroz• Otoimmün hepatit• Birincil sklerozan kolanjit• Primer biliyer siroz• Viral kaynaklı hepatit	<ul style="list-style-type: none">• Lenfoma• Lösemi• Talasemi• Orak hücreli anemi

Malnütrisyon veya protein kaybına bağlı hipoproteineminin paterninde tüm fraksiyonlarda azalma görülür, ancak en dramatik redüksiyon sıklıkla albumin bandındadır. Ciddi açlık, malabsorpsiyon veya ciddi kronik hastalıkla ilişkili yetersiz beslenme durumlarında albumin bandında belirgin azalma görülür. β -lipoprotein boyanmasında azalma serum kolesterol konsantrasyonundaki azalmaya paralellik gösterir. Ciddi açlıkta immun sistem immunglobulin yapımında azalmadan dolayı etkilenir. Protein kaybettiren enteropati, akut faz cevabı olarak haptoglobulinin yükselmesi ve büyük molekül olan AMG'nin retansiyonu nedeniyle α_2 bandı hariç diğer fraksiyonlarda azalma ile giden bir hipoproteinemi paternine sahiptir (**Şekil-3/F**).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2008-Kasım 2016 tarihleri arasında perkütan böbrek biyopsisi yapılan 809 biyopsi sonucu retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, başvuru anındaki laboratuvar verileri (üre, kreatinin, albümin, lipid profili, hemoglobin, tam idrar tahlili, 24 saatlik idrarda protein ölçümü, serum protein elektroforezi, eritrosit sedimentasyon hızı, C3, C4 düzeyleri) ve patoloji sonuçları değerlendirildi. Hasta verilerine hastane elektronik dosya sistemi ve arşiv kayıtlarından ulaşıldı. Malignite ön tanısı ile biyopsi yapılmış olan hastalar, transplant böbrek biyopsileri ve hastane arşivi ve elektronik dosya sisteminden verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yapılan biyopsiler klinik laboratuvar ve histopatolojik olarak değerlendirildi. Hastalar temel olarak iki kategoriye ayrıldı:

1. Primer glomerülonefritler: Minimal değişiklik hastalığı (MDH), Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS), Membranöz Glomerulonefrit (MGN), Membranoproliferatif Glomerulonefrit (MPGN), Kresentik Glomerulonefrit (KresGN), Post-Streptokal Glomerulonefrit (PSGN), IgA nefropatisi (IgAN), Kronik Glomerulonefrit (KrGN).

2. Sekonder glomerülonefritler: Lupus nefriti (LN), diyabetik nefropati (DMN), hipertansif nefropati (HTN) amiloidoz, kast nefropatisi, böbrek dışı enfeksiyona ikincil glomerulonefrit, vaskülit ilişkili glomerüler hastalıklar, neoplazmlara sekonder glomerülonefrit.

Bu hastalıklar dışında kalan;

- Tübülointersisyel Nefrit (TİN) olanlar
- Primer-sekonder ayrımı yapılamayanlar
- Tanı konulamayan patoloji ile uyumlu biyopsiler
- Yetersiz biyopsi materyali alınanlar
- Başvuru anında serum protein elektroforezi bakılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu araştırma, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03 Ekim 2017 tarihli ve 2017-14/30 no'lu karar ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

İstatistiksel Analizler:

Verilerin analizi SPSS 22.0 İstatistik paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler için raporlanan tanımlayıcı istatistikler arasında ortalama, standart hata, minimum ve maksimum değerler yer almaktadır. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler %95 güven sınırları ile birlikte verilmiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde değerler olarak rapor edilmiştir. Parametrik ve non-parametrik verilerin değerlendirilmesinde sırasıyla Bağımsız Gruplar T Testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Protein elektroforezinden toplanan veriler ile ROC eğrileri oluşturularak primer ve sekonder glomerülonefrit ayrımı için geçerli eşik değer araştırılmıştır. Yapılan analizlerde anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2008-Kasım 2016 yılları arasında yapılmış olan ve hastane elektronik kayıt sistemi ile hastane arşivinden verilerine ulaşılabilen 809 böbrek biyopsi sonucu retrospektif olarak değerlendirildi.

Biyopsi sonucu tübülointersitisyel nefrit olan hastalar; tanı için yetersiz material olarak değerlendirilen hastalar; klinik, laboratuvar ve histopatolojik olarak değerlendirildiği halde tanı konamayan hastalar; yine bu değerlendirme sonucu kronik nefrit olarak yorumlanıp primer-sekonder glomerülofrit ayrımı yapılamayan hastalar; tekrarlayan biyopsiler ve tanı anında protein elektroforezi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bu kriterler sonrasında kalan 432 hastanın verileri istatistiksel analize tabi tutuldu.

Hastaların %56,9'u erkekti, 186 kadın hastadan biyopsi yapıldı. Hastaların ortalama yaş 43,05 (14-84) yılı (**Tablo-6**).

Hastaların tanı anında ortalama serum üresi 43,0 mg/dl (10-277); serum kreatinini 1,1 mg/dl (0,2-13,0); serum total proteini 5,7 mg/dl (2,8-8,7); serum albumin 3,0 mg/dl (0,3-4,9); serum total kolesterolü 237,0 mg/dl (73-892); hemoglobin 12,1 ± 2,2 mg/dl; 24 saatlik idrar proteini 4,5 g/gün (0,0-49,8) olarak bulundu (**Tablo-6**).

Tablo-6: Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik ve laboratuvar verileri

<i>Cinsiyet, nK; nE (%)</i>	186; 246 (%42,5-%57,5)
<i>Yaş, median (min-max)</i>	43,05 (14-84) yıl
<i>Serum üre, median (min-max)</i>	43,0 (10-277) mg/dl
<i>Serum kreatinin, median (min-max)</i>	1,1 (0,2-13,6) mg/dl
<i>Serum total protein, median (min-max)</i>	5,7 (2,8-8,7) mg/dl
<i>Serum albumin, median (min-max)</i>	3,0 (0,3-4,9) mg/dl
<i>Serum total kolesterol, median (min-max)</i>	237,0 (73-892) mg/dl
<i>Serum hemoglobin, mean ± SD</i>	12,1 ± 2,2 mg/dl
<i>24 saatlik idrar, median (min-max)</i>	4,5 (0,0-49,8) g/gün

Yapılan biyopsilerin 258'inde (%59,7) primer glomerülonefrit tanısı kondu. En sık membranöz glomerülonefrit saptanırken (%32,2); onu fokal segmental glomerüloskleroz (%29,8) ve IgA nefropatisi (%17,8) izlemekteydi (**Tablo-7**).

Tablo-7: Primer glomerülonefritler

Glomerülonefrit	n (%)
<i>Membranöz glomerülonefrit</i>	83 (%32,2)
<i>Fokal segmental glomerüloskleroz</i>	77 (%29,8)
<i>IgA nefropatisi</i>	46 (%17,8)
<i>Membranoproliferatif glomerülonefrit</i>	25 (%9,7)
<i>Minimal değişiklik hastalığı</i>	24 (%9,3)
<i>Fibriller glomerülonefrit</i>	2 (%0,8)

Sekonder glomerülonefritler hastaların %40,3'ünde saptandı. En sık sekonder glomerülonefrit nedeni amiloidoz olarak bulundu (%28,1). Amiloidoz vakaların %87,7'sinde AA amiloidoz saptanırken sadece 6 hastada AL amiloidoz tanısı kondu. Amiloidozu %19,5 ile lupus nefriti ve %14,4 ile kresentik glomerülonefritler izledi. **Tablo-8**'de sekonder glomerülonefritlerin dağılımı belirtilmiştir.

Tablo-8: Sekonder glomerülonefritlerin histopatolojik dağılımı

Glomerülonefrit	n (%)
<i>Amiloidoz</i>	
<i>AA Amiloidoz</i>	43 (%24,7)
<i>AL amiloidoz</i>	6 (%3,4)
<i>Lupus Nefriti</i>	34 (%19,5)
<i>Kresentik Glomerülonefrit</i>	25 (%14,4)
<i>Sekonder FSGS</i>	15 (%8,6)
<i>Sekonder MGN</i>	11 (%6,3)
<i>Sekonder MPGN</i>	9 (%5,2)
<i>Diyabetik Nefropati</i>	8 (%4,6)
<i>Hipertansif Nefropati</i>	5 (%2,9)

FSGS: Fokal segmental glomerüloskleroz; **MGN:** Membranöz glomerülonefrit, **MPGN:** Membranoproliferatif glomerülonefrit.

Tabloda belirtilen sekonder glomerülonefritlerin dışında vaka

düzeyinde sekonder MDH, sekonder IgA nefropatisi, trombotik mikroangiopati ve kast nefropatisi saptanan hastalar oldu.

Sekonder glomerülonefrite sebep olan hastalıklar içinde en sık görüleni Sistemik lupus eritematosustu (SLE). 36 hastada (%20,6) SLE saptandı. En sık glomerulopatiye neden olan 2. neden vaskulitti. 26 hastada (%14,9) vaskulitin renal tutulumu belirlendi. Maligniteler, Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), Hepatit B, multipl myelom, diyabetüs mellitüs ve hipertansiyon glomerulopatiye sebep olan diğer sistemik hastalıklardandı. Hastaların %11,5'i hem histopatolojik hem de klinik özellikleri ile birlikte değerlendirildiğinde sekonder glomerülonefrit düşünüldü. Fakat bu 20 hastada altta yatan hastalıklar tam olarak ortaya konamadı. (**Tablo-9**).

Tablo-9: Sekonder glomerülonefritlerin altta yatan hastalıkları

Hastalıklar	n (%)
<i>SLE</i>	36 (%20,6)
<i>Vaskülitler</i>	26 (%14,9)
<i>Solid Organ Maligniteleri</i>	12 (%6,9)
<i>FMF</i>	10 (%5,7)
<i>Otoimmüne Hastalıklar (RA, Behçet, AS, İBH vb)</i>	13 (%7,4)
<i>Enfeksiyonlar (Tbc, İE, Hep B vb)</i>	11 (%6,3)
<i>Multipl Myelom</i>	8 (%4,6)
<i>Diyabetüs Mellitüs</i>	8 (%4,6)
<i>Hipertansiyon</i>	7 (%4,0)
<i>Obezite</i>	5 (%2,9)
<i>Myeloproliferatif/Lenfoproliferatif Hastalıklar</i>	5 (%2,9)
<i>Bilinmeyen</i>	20 (%11,5)
<i>Diğer (Bronşiektazi, TTP, HUS, Fabry hastalığı vb)</i>	13 (%7,4)

Primer ve sekonder glomerülonefritlerin demografik verileri, biyokimyasal laboratuvar sonuçları, protein elektroforezleri ve immünolojik markerlarının karşılaştırılması **Tablo-10**'da verilmiştir.

Tablo-10: Primer ve Sekonder glomerülonefritlerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Primer Gn	Sekonder Gn	P değeri
<i>Yaş, yıl, median (min-max)</i>	42,1 (14,0-84,0)	45,3 (14,0-78,7)	0,034
<i>Kreatinin, mg/dl, median (min-max)</i>	1,0 (0,2-13,6)	1,4 (0,4-13,0)	<0,001
<i>T. protein, mg/dl, median (min-max)</i>	5,6 (2,8-8,3)	5,9 (2,9-8,7)	0,054
<i>Albumin, mg/dl, median (min-max)</i>	3,0 (0,3-4,9)	3,0 (0,7-4,9)	0,736
<i>T. kolesterol, mg/dl, median (min-max)</i>	255 (80-892)	201 (73-642)	<0,001
<i>Hemoglobin, mg/dl, mean ± SD</i>	12,9 ± 1,9	11,1 ± 2,1	<0,001
<i>Proteinuri, g/gün, median (min-max)</i>	4,93 (0,00-49,80)	3,93 (0,00-29,10)	0,082
<i>PE-Albumin, %, median (min-max)</i>	51,1 (6,6-79,0)	47,25 (6,20-64,88)	<0,001
<i>PE-α1, %, median (min-max)</i>	5,6 (1,7-15,5)	6,2 (1,3-14,2)	0,002
<i>PE-α2, %, median (min-max)</i>	15,6 (2,9-39,7)	14,0 (1,45-46,24)	0,138
<i>PE-β1, %, median (min-max)</i>	6,5 (2,8-28,0)	6,2 (2,80-26,6)	0,103
<i>PE-β2, %, median (min-max)</i>	6,2 (1,53-12,6)	5,9 (1,7-24,9)	0,888
<i>PE-gama, %, median (min-max)</i>	13,1 (3,84-27,6)	15,9 (3,2-42,7)	<0,001
<i>ESR, mm/saat, median (min-max)</i>	26 (2-120)	42 (2-133)	<0,001
<i>CRP, mg/dl, median (min-max)</i>	0,35 (0,20-18,00)	0,78 (0,03-26,80)	<0,001
<i>C3, mg/dl, median (min-max)</i>	126 (13-223)	114 (13-260)	<0,001
<i>C4, mg/dl, median (min-max)</i>	29,3 (6,5-138)	25,9 (1,6-74,0)	0,021
<i>IgG, mg/dl, median (min-max)</i>	742 (143-2320)	987 (190-3380)	<0,001
<i>IgM, mg/dl, median (min-max)</i>	98,3 (16,0-434,0)	96,2 (16,0-1070,0)	0,993

Primer glomerülonefritli (PGn) hastaların yaşı sekonder glomerülonefritli (SGn) hastaların yaşına göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü (42,1 yıla 45,3 yıl; p=0,034). Sekonder glomerülonefritli hastaların başvuru anındaki kreatininleri primer glomerülonefritli hastalara göre daha yüksek bulundu (p=<0,001).

Sekonder glomerülonefrit grubunda total kolesterol düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=<0,001). Yine hemoglobin düzeyleri sekonder glomerülonefritlerde daha düşük saptandı (p=<0,001).

Primer ve sekonder glomerülonefrit hastalarında protein elektroforezi bandları karşılaştırıldığında albümin yüzdesinin PGn olan grupta daha yüksek olduğu gözlemlendi (p=<0,001). α₁ fraksiyonu SGn grubunda yüksek saptanırken

($p=0,002$); α_2 , β_1 , β_2 fraksiyonlarında primer ve sekonder grupta anlamlı fark bulunmadı.

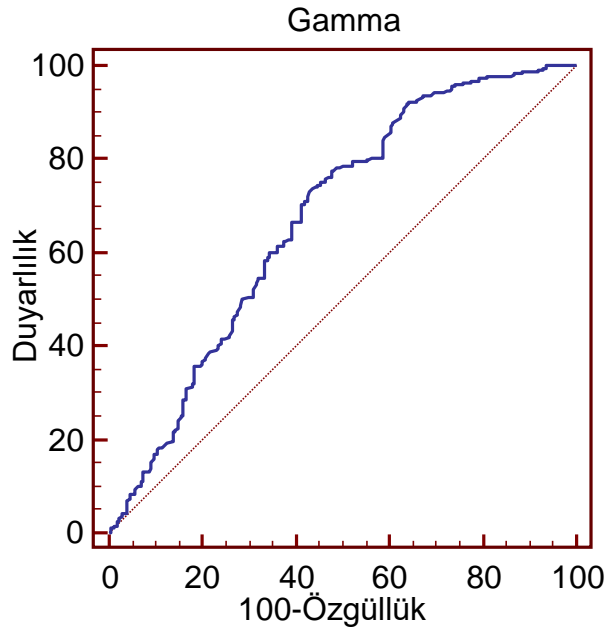
Gama bandı karşılaştırıldığında sekonder grubun anlamlı bir şekilde gama yüzdelерinin primer gruba göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (PGn için 13,1 (3,84-27,6), SGn için 15,9 (3,2-42,7); $p<0,001$).

Hastaların eritrosit sedimentasyon hızları (ESR) ve C-reaktif proteinleri (CRP) sekonder glomerülo nefritli hastalarda istatistiksel anlamlı daha yüksek bulundu; p değerleri her ikisi içinde $p<0,001$ saptandı. Kompleman düzeyleri karşılaştırıldığında PGn olan hastalarda C3 ve C4 düzeyleri daha yüksek bulundu (sırasıyla p değerleri, $<0,001$; 0,021).

Ayrıca primer ve sekonder grupta immünglobulin düzeylerine bakıldı. SGn olan hastalarda IgG düzeyleri yüksek bulundu ($p<0,001$). IgM düzeylerinde gruplar arasında fark saptanmadı.

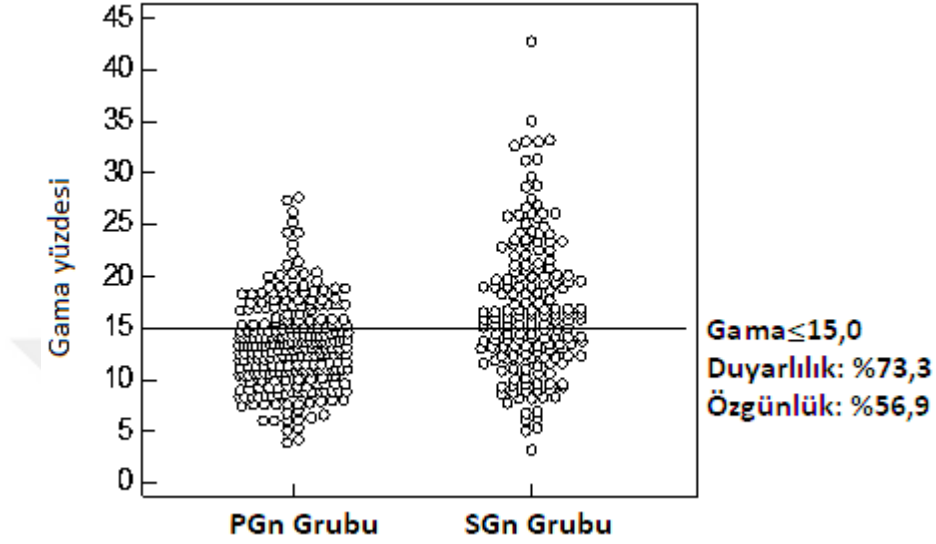
Gama düzeylerinin primer ve sekonder glomerülo nefrit ayırımında test olarak kullanılıp kullanılmayacağına belirlenmesi için Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrileri ile analiz yapıldı (**Şekil-4**).

Analiz sonucunda eğri altında kalan alan 0,674 olarak saptandı ($p<0,001$), test orta düzeyde başarılı olarak yorumlandı.



Şekil-4: Protein elektroforezinde gama fraksiyon yüzdesinin sekonder glomerülo nefrit prediksyonu için yapılan ROC analizi

Testin ulaştığı en yüksek duyarlılık ve özgüllük gama yüzdesi 15,0 olduğunda sağlandı. Gama yüzdesi 15,0'ın üzerindeki hastalara sekonder denilecek Şekilde test değerlendirildiğinde duyarlılığı %73,3; özgüllüğü de %56,9 olarak saptandı (**Şekil-5**).



Şekil-5: Primer ve sekonder glomerülonefrit grubunda özgüllük ve duyarlılık diyagramı

TARTIŞMA VE SONUÇ

Glomerülonefrit tanısı alan hastaların bir kısmının primer veya sekonder olduğu bazı patognomonik patolojik özellikleri ile tanımlanabilmektedir. Ama günlük pratikte glomerülonefritin primer mi yoksa sekonder mi olduğu konusunda hastaların çoğunda arada kalınmaktadır. Birçok glomerülonefrit tipinde, glomerülonefritin primer veya sekonder olması tedaviyi değiştirmekte, glomerülonefrit sekonder ise tedavi amaçlı altta yatan hastalığa odaklanmak gerekmektedir. Bu nedenle glomerülonefritlerin primer-sekonder ayrımının yapılabilmesi için yeni moleküller bulunmaya çalışılmakta, glomerülonefritlerin genetik alt yapıları incelenmektedir (20-23). Fakat bu çalışmalara rağmen hala birçok glomerülonefrit tipi için kesin ayrımı sağlayacak yöntemlere ulaşılamamıştır.

Protein elektroforezi, proteinlerin fiziksel özelliklerini; yük, şekil ve büyüklüklerini temel alarak ayırmasını sağlayan yöntemdir. Serum protein elektroforezi Multipl Myelom gibi monoklonal hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir yere sahip olduğu gibi (24); tüberküloz, hepatik siroz, otoimmün hastalıklar gibi birçok poliklonal hastalıkta tanıya yardımcı tetkik olarak kullanılmaktadır (25). Fakat tıp alanında teknolojinin hızla gelişimiyle, özellikle yeni sunulan tetkiklerin içinde; son derece basit, erişimi kolay ve ucuz olan bu yöntem unutulmaya yüz tutmuştur.

Çalışmamızda protein elektroforezi fraksiyonlarının primer ve sekonder glomerülonefritlerde nasıl değiştiği analiz edildi. Albumin bandındaki düşme sekonder glomerülonefritlerde daha fazla bulundu. α_2 ve gama fraksiyonlarında ise primer glomerülonefritlere göre sekonder glomerülonefritlerde daha fazla yükselme saptandı.

Sekonder glomerülonefritlerin çoğunluğunun patogeneğinde immünolojik cevap ve immünolojik cevap ile aktive olan kompleman sistemi, koagülasyon sistemi, lökosit infiltrasyonu, büyüme faktörleri ve sitokin deşarjı bulunmaktadır (26). Yani kronik inflamasyona sekonder glomerülde çeşitli mekanizmalar ile hasar oluşur ve glomerülonefrit kliniği ortaya çıkar. Albumin

en önemli plazma proteindir. Albuminin glomerülo nefritlerde kaybı ve hipoalbünemi oluşması, hastalarda onkotik basıncın azalmasına bağlı ödem, plevral ve perikardial efüzyon gelişmesi hem primer hem de sekonder glomerülo nefritlerde beklenen klinik tablodur. Ama albümin yarı ömrü yaklaşık 20 gün olan ve kronik inflamasyonda düşmesi beklenen bir negatif akut faz reaktanıdır (27). Akut inflamasyonun özellikle erken döneminde albüminin düşmesi beklenmez, daha çok uzun ve kronik inflamasyonlarda azaldığı görülmüştür (28). Bu nedenle, kronik inflamasyona bağlı oluşan sekonder glomerülo nefritlerde çalışmamızda bulduğumuz gibi albümin düzeyinin primer glomerülo nefritlere göre daha fazla azalması beklenebilir. Yani sekonder glomerülo nefritlerde hipoalbünemide renal kaybın yanında albümin sentezinin azalması da etkili olabilir.

Kronik inflamatuvar sistemik hastalıklarda poliklonal gamopati gözlenmektedir. Serum protein elektroforezi gama bandının majör bileşenleri IgG, IgM ve fibrinojendir. Fibrinojen bir pozitif akut faz proteindir, IgG inflamasyonun geç döneminde en önemli etkilere sahip globülinlerdir. Çalışmamızda gama bandının sistemik hastalıklara sekonder gelişen glomerülo nefrit grubunda daha yüksek bulunmasının nedeni devam eden inflamasyona bağlı artmış fibrinojen ve IgG yapımı olabilir. CRP ve IgG düzeylerinin sekonder glomerülo nefrit grubunda primer glomerülo nefrit grubuna göre daha yüksek bulunması bunu desteklemektedir.

Gama fraksiyonu ROC eğrileri ile değerlendirildi. Eğri altında kalan alan 0,674 olarak saptandı, orta düzeyde güvenilir olarak yorumlandı. Protein elektroforezinde gama yüzdesi %15,0 alındığında testin duyarlılığı %73,3; özgüllüğü ise %56,9'du. Özgüllüğü düşük olan testin duyarlılığının %73 olması glomerülo nefritlerin primer ve sekonder ayrımında ekstra bilgi sağlayabileceği düşündürmüştür.

Literatür tarandığında glomerülo nefritler ile protein elektroforezi hakkında yapılan çalışmaların çok kısıtlı olduğu görüldü. Bunların birçoğu da uzun süre önce yapılmış yayınlardı. Bu yayınların bir kısmında serum protein elektroforezi araştırılırken (29-34), bir kısmında da üriner protein elektroforezi çalışıldığı görüldü (35-39). Hiçbir makalede serum protein elektroforezi

bulgularının primer ve sekonder glomerülonefrit ayrımında kullanımı ile ilgili veri ve yoruma rastlanmadı.

Ong-Ajyooth ve arkadaşlarının 1991 yılında yaptığı çalışmada 10 normal, 100 IgM nefropatili ve SLE'li hasta alınmış. Serum protein elektroforezindeki gama/albumin oranının IgM nefropatisinde lupus nefritine oranla anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmış. Gama/albumin oranının bu hastalıkları ayırt etmekte kullanılabileceği rapor edilmiştir (33).

Chew ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı çalışmada proteinurisi 3g/günden fazla olan 165 hastada serum protein elektroforezi değerlendirilmiş. Hastaların %11,5'inde M-spike; %1,2'sinde multipl myelom saptanmış. Kolay ulaşılabilir ve ucuz bir teknik olması hasebiyle serum protein elektroforezinin glomerülonefrit araştırmasında kullanılmasını önerilmiştir (34).

Çalışmamıza hastaların bir kısmının serum protein elektroforezlerinin olmaması nedeniyle dâhil edilememesi, hasta seçimi açısından bias nedenli çalışmamızın kısıtlılıklarındandı. Ayrıca başlangıçta primer olduğu düşünülen glomerülonefritlerin belli bir süre sonra alttan sistemik bir hastalık çıktığında sekonder kabul edildiği bilinen bir gerçektir. Bu nedenle biyopsi tarihinden itibaren belirli bir süre geçtikten sonra hastaları çalışmaya dâhil etmek daha uygun olabilir.

Protein elektroforezinin bulgularının primer sekonder glomerülonefrit ayrımında kullanılabilmesi için özellikle gama fraksiyonunun çalışıldığı, çalışmamızın bulgularını destekleyen büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, primer ve sekonder glomerülonefritlerin ayrımında çeşitli zorluklar yaşanmaktadır. Yeni bulunan moleküllerin ve genetik testlerin rutin klinik kullanıma girmesi için daha zamana ihtiyacı vardır. Ayrıca bu testlerin ulaşımı zor ve maliyeti yüksektir. Bu anlamda, serum protein elektroforezi ucuz, basit ve ulaşımı çok daha kolay bir test olması hasebiyle; özellikle gama bandının hastanın diğer laboratuvar ve klinik özellikleri ile birlikte yorumlanması klinisyene primer sekonder glomerülonefrit ayrımında yardımcı olabilir. Sekonder glomerülonefrit için kabul görecektir gama yüzdesi eşik değeri çalışmamızı destekleyen yayınlar ile mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ellis EN, Mauer SM, Sutherland DE, Steffes MW. Glomerular capillary morphology in normal humans. *Lab Invest* 1989;60:231–6.
2. Dickinson BL. Unraveling the immunopathogenesis of glomerular disease. *Clin Immunol* 2016;169:89–97.
3. Nagata M. Podocyte injury and its consequences. *Kidney Int* 2016;89:1221–30.
4. Ronco P, Debiec H. Membranous nephropathy: A fairy tale for immunopathologists, nephrologists and patients. *Mol Immunol* 2015;68:57–62.
5. Vinen CS, Oliveira DBG. Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J* 2003;79:206-13.
6. Radhakrishnan J. Glomerular disease: Evaluation and differential diagnosis in adults. Available from: www.uptodate.com/contents/glomerular-disease-evaluation-and-differential-diagnosis-in-adults.
7. Jarrot PA, Kaplanski G. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: An update. *Autoimmun Rev* 2016;15:704–13.
8. William RP, Patrick N, Charles J, Falk. Primary Glomerular Disease. In: Karl AS, Glenn C, Philip M, Maarten T (eds). *Brenner and Rector's The Kidney*. 10th edition. Stanford: Elsevier; 2016. 1012–90.
9. Ponticelli C, Glassock RJ. Glomerular diseases: Membranous nephropathy-a modern view. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:609–16.
10. Imran TF, Yick F, Verma S, et al. Lupus nephritis: an update. *Clin Exp Nephrol* 2016;20:1–13.
11. Crandall J, Shamoon H. Diabetes Mellitus. In: Goldman L, Schafer AI (eds). *Goldman-Cecil Medicine*. 25th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016. 1527–48.
12. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary Glomerular Disease. In: Karl AS, Glenn C, Philip M, Maarten T (eds). *Brenner and Rector's The Kidney*. 10th edition. Stanford: Elsevier; 2016. 1091–160.
13. Pettersson T, Kontinen YT. Amyloidosis-recent developments. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:356–68.
14. Dember LM. Amyloidosis-Associated Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3458–71.
15. O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician* 2005;71:105–12.
16. Jacoby R, Cole C. Molecular diagnostic methods in cancer genetics. In: Abeloff M (ed). *Clinical oncology*. 2nd edition. New York: Elsevier; 2000. 119–21.
17. Abraham SR, Barnidge D, Lanza I. Assessment of proteins of the immune system. In: Rich R (ed). *Clinical Immunology*. 5th edition. Birmingham: 2013. 1145–59.
18. McPherson R. Specific Proteins. In: McPherson R, Pincus M (eds). *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22th edition. Virginia: Saunders; 2011. 253–66.
19. Ritzmann S. Serum Electrophoresis and Total Serum Proteins. In:

- Ritzmann SE, Daniels JC (eds). Serum protein abnormalities: diagnostic and clinical aspects. 1st edition. Winconsin: A.R. Liss; 1975. 340–56.
20. Appel GB, Appel AS. New diagnostic tests and new therapies for glomerular diseases. *Blood Purif* 2013;35:81–5.
 21. Hogan J, Mohan P, Appel GB. Diagnostic tests and treatment options in glomerular disease: 2014 update. *Am J Kidney Dis* 2014;63:656–66.
 22. Schlumberger W, Hornig N, Lange S, et al. Differential diagnosis of membranous nephropathy with autoantibodies to phospholipase A2 receptor 1. *Autoimmun Rev* 2014;13:108–13.
 23. Neary JJ, Conlon PJ, Croke D, et al. Linkage of a gene causing familial membranoproliferative glomerulonephritis type III to chromosome 1. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2052–7.
 24. Tripathy S. The role of serum protein electrophoresis in the detection of multiple myeloma: an experience of a corporate hospital. *J Clin Diagn Res* 2012;6:1458–61.
 25. Aziz S, Agha F, Lodi TZ. Protein electrophoresis in tuberculosis. *J Pak Med Assoc* 1991;41:58–60.
 26. Niaudet P. Overview of the pathogenesis and causes of glomerulonephritis. Available from: www.uptodate.com/contents/overview-of-the-pathogenesis-and-causes-of-glomerulonephritis-in-children
 27. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005;6:1045–56.
 28. Vavricka SR, Burri E, Beglinger C, Degen L, Manz M. Serum protein electrophoresis: An underused but very useful test. *Digestion* 2009;79:203–10.
 29. Lewis L. Electrophoresis of serum and urinary proteins in renal disease. *Biochem Clin* 1963;2:25–40.
 30. Bernstein SH, Allerhand J, Berkman JI. Diagnostic Significance of Serum and Urinary Protein Electrophoresis in Acute and Chronic Renal Disease. *Ann Intern Med* 1964;60:337–8.
 31. Bernstein S, Berkman J. The diagnostic significance of serum electrophoresis in acute renal disease. *Am J Med Sci* 1968;256:97–106.
 32. Brocklebank T, Cooper EH, Richmond K. Sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis patterns of proteinuria in various renal diseases of childhood. *Pediatr Nephrol* 1991;5:371–5.
 33. Ong-Ajyooth S, Malasit P, Ong-Ajyooth L, Srisuwan C. Analysis of serum urinary proteins in normal and renal diseases by cellulose acetate electrophoresis. *J Med Assoc Thai* 1991;74:280–7.
 34. Chew STH, Fitzwilliam J, Indridason OS, Kovalik EC. Role of urine and serum protein electrophoresis in evaluation of nephrotic-range proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1999;34:135–9.
 35. Boesken WH. Diagnostic significance of SDS-PAA-electrophoresis of urinary proteins: different forms of proteinuria and their correlation to renal diseases. *Curr Probl Clin Biochem* 1979;9:235–48.
 36. Hara M, Higuchi A, Tanizawa T, Suzuki Y, Okada T. Clinical usefulness of cellulose acetate electrophoresis as a screening of proteinuria in childhood. *Int J Pediatr Nephrol* 1985;6:111–6.
 37. Bianchi-Bosisio A, D'Agrosa F, Gaboardi F, Gianazza E, Righetti PG. Sodium dodecyl sulphate electrophoresis of urinary proteins. *J Chromatogr B*

Biomed Sci Appl 1991;569:1–2.

38. Marshall T, Williams KM. Clinical analysis of human urinary proteins using high resolution electrophoretic methods. *Electrophoresis* 1998;19:1752–70.

39. Zajczkowska M, Borzecka H, Zinkiewicz Z, Biadun U. Electrophoresis patterns of proteinuria in various renal diseases of childhood. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med* 2003;581:362–6.



TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecinde gece gündüz demeden emeğini ve desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Nefroloji Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa Güllülü'ye,

Özellikle başasistanlık döneminde daha yakından tanıma fırsatı bulduğum ve birçok konuda görüşleri ile yol gösteren Hematoloji Bölümü Öğretim Üyesi ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan, şahsıma hekimlik sanatını sevdiren, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli bölüm hocalarıma,

Hayatımın her aşamasında kayıtsız şartsız daima yanımda olan anneme, beni destekleri ile her seferinde ayağa kaldıran rahmetli babama,

Hayattaki en büyük enerji kaynağım olan kızım Zeynep Gülce ve eşim Zülfiye'ye,

Birçok konudaki desteklerinden ötürü değerli arkadaşlarım Dr. Safiye Orhan'a, Dr. Saide Elif Güllülü'ye,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm çalışma arkadaşlarıma, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılı haziran ayında Samsun'un Bafra ilçesinde doğdum. İlköğretimi Bafra Atatürk İlköğretim Okulu'nda tamamladıktan sonra liseyi Bafra Anadolu Lisesi'nde okudum. 2005 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2011 yılında mezun oldum. Eylül 2011 ile Eylül 2013 yılları arasında Ondokuzmayıs İlçe Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmetimi tamamladım. Eylül 2013'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. Ahmet Bilgehan ŞAHİN
Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı