



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**PRİMER GLOMERÜLONEFRİTLERDE, OKSİDATİF STRESİN SERUM
İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (İMA) DÜZEYİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşegül ORUÇ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

BURSA 2012



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**PRİMER GLOMERÜLONEFRİTLERDE, OKSİDATİF STRESİN SERUM
İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (İMA) DÜZEYİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşegül ORUÇ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

BURSA 2012

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	2
İngilizce Özet.....	4
Giriş.....	6
Gereç ve Yöntem.....	24
Bulgular.....	29
Tartışma ve Sonuç.....	40
Kaynaklar.....	45
Teşekkür.....	52
Özgeçmiş.....	53

ÖZET

Glomerülonefritler (GN) etyopatogenezi farklılıklar gösteren bir hastalık grubudur. Güncel tedavi seçeneklerine rağmen ülkemizde ve dünyada son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında GN 3. sırada yer almaktadır.

GN etyopatogenezi halen tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen otoimmünite, enfeksiyonlar, ilaçlar, genetik yatkınlık gibi sorumlu tutulan çeşitli faktörler vardır. Oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan maddeler lehine bozulması olarak tanımlanan oksidatif stresin (OS), GN patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir.

OS'in göstergesi olarak birçok belirteç tanımlanmıştır. İskemik olaylar sonucunda N terminal ucunda metal bağlama kapasitesi azalan albümin fraksiyonu İskemi Modifiye Albümin (İMA) olarak adlandırılır. Birçok çalışmada OS göstergesi olarak tanımlanmış ve kullanılmış olan İMA, akut koroner sendrom, diabetik nefropati gibi patogenezinde iskeminin olduğu birçok hastalıkta artmış olarak tespit edilmiştir. Ancak literatürde daha önce GN hastalarında çalışılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda OS'in GN patogenezindeki rolünü, İMA ile değerlendirmeyi amaçladık.

Böbrek biyopsisi ile primer GN tanısı konulan 45 hasta çalışmaya alındı. Histopatolojik tanıya göre proliferatif GN (PGN) (n: 17, %37,5) ve non-proliferatif GN (NPGN) (n: 28, %62,2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İMA, albümin kobalt bağlama yöntemi ile çalışıldı. GN hastalarında serum albümin değerleri sıklıkla düşük olduğundan serum albümin konsantrasyonuna göre düzeltilmiş İMA (dİMA) hesaplaması yaptık. Bazal değerler kontrol grubu (n: 50) ile karşılaştırıldığında gruplar arasında İMA değerleri açısından fark yoktu. PGN grubunda dİMA, kontrol ve NPGN gruplarına göre anlamlı (p: 0.009, 0.037) olarak yüksekti. Özellikle tedavi uygulanan 34 hastanın tedavinin 8-12. haftalarındaki İMA ve dİMA (p:0.011, 0.009) değerleri bazale göre anlamlı olarak düşük bulundu. PGN ve NPGN hastalarının tedavi sonrası (TS) İMA ve dİMA değerlerindeki yüzde değişim, gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bulunmadı. Sadece PGN grubunda TS'da dİMA

değerinde anlamlı azalma tespit edildi. Serum albümin konsantrasyonu ve İMA arasında negatif korelasyon tespit edildi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Primer GN patogenezinde OS'in önemli rol oynadığını düşündürmektedir. PGN seyrinde daha belirgin olan OS bu hastalarda ilerleyici böbrek hasarı ile ilişkili olabilir. Çalışmamız primer GN hastalarında OS etkisini desteklemekle birlikte PGN'lerde oksidatif stres NPGN'lere göre daha belirgindir.

Anahtar Kelimeler: Glomerülonefrit, oksidatif stres, iskemi modifiye albümin (İMA)

SUMMARY

İngilizce başlık

Glomerulonephritis, are a group of diseases with different etiopathogenesis. Despite current therapeutic options GN is the third most common causes of end-stage renal insufficiency in our country and in the world.

The etiopathogenesis is not yet fully understood but there are factors which are thought to be responsible such as autoimmunity, infections, drugs, genetic predisposition. It has been shown that oxidative stress (OS) which is described as the imbalance of oxidative and antioxidative systems towards oxidant materials plays role in the pathogenesis of GN.

A lot of factors have been described as signs of OS. The albumin fraction with a decreasing capacity of binding metals in the N terminal end is called Ischemia Modified Albumin (IMA). It has been identified as a sign of OS in many studies. IMA has been shown to be high in many diseases like acute coronary syndrome and diabetic nephropathy in which ischemia is a part of pathogenesis. But it has not been studied in patients with GN in the literature. We aimed to determine the role of IMA in the pathogenesis of GN in our study.

Fortyfive patients diagnosed with primary GN by biopsy were included in the study. They were divided into two groups as proliferative GN (PGN) (n: 17, %37,5) and non-proliferative GN (NPGN) (n: 28, %62,2) according to histopathological diagnosis. IMA was studied by cobalt binding method. Since serum albumin levels are commonly low in patients with GN, we calculated corrected IMA according to serum albumin concentrations. There was no difference between the two groups in terms of IMA values when basal levels were compared with controls (n: 50). dIMA was significantly higher in the PGN group compared with the control and NPGN groups (p: 0.009, 0.037). İMA and dİMA (p:0.011, 0.009) levels of 34 patients treated with special therapy in weeks 8 and 12 were significantly lower than basal levels.

The percentage difference of IMA and dIMA levels in PGN and NPGN patients after treatment was not significantly different between the two groups. There was significant difference in dIMA levels only in the PGN group after treatment. There was negative correlation between serum albumin concentration and IMA.

The results in our study supports the important role of OS in the pathogenesis of primary GN. OS which is more prominent in PGN may be related with progressive renal damage. Our study supports the role of OS in patients with primary glomerulonephritis while oxidative stress is more prominent in patients with PGN compared to NPGN.

Key Words: Glomerulonephritis, oxidative stress, ischemia modified albumin (IMA)

GİRİŞ

I. Glomerülonefritler

Glomerülonefritler (GN) etyopatogenezi farklılıklar gösteren bir hastalık grubudur. Glomerüler tutulum ön planda olduğundan *glomerülonefrit* olarak adlandırılırlar. Genellikle immünolojik mekanizmalarla glomerül ağırlıklı olmak üzere, tubüluslar, intertisyum gibi nefron yapılarının inflamasyon ve/veya proliferasyon ile etkilenmesi söz konusudur. Klinik olarak asemptomatik idrar bulguları ya da ciddi böbrek yetmezliği gibi çeşitli bulgularla hasta başvurabilir. Kesin tanı ve tiplendirme için böbrek biyopsisi ile histopatolojik inceleme gereklidir.

GN'ler için çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. Etyolojiye göre primer ya da sekonder olarak iki ana gruba ayrılabilirler. Primer GN'de altta yatan herhangi bir neden olmadan genellikle immünolojik mekanizmaların rol aldığı glomerüler hastalıklardır. Primer GN'ler; minimal değişiklik hastalığı (MDH), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), Ig A nefriti, membranöz glomerülonefrit (MGN), membranoproliferatif GN (MPGN) olarak sıralanabilir. Sekonder GN ise otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, maligniteler, metabolik hastalıklara bağlı glomerül ve diğer nefron yapılarının etkilendiği GN'lerdir. Lupus nefriti, post-enfeksiyöz GN, diyabetik nefropati sekonder GN'ler arasındadır.

Glomerülonefritlerin Etyolojiye göre Sınıflandırılması

A. Primer GN

1. Minimal değişiklik hastalığı
2. Fokal segmental glomerüloskleroz
3. Membranöz glomerülonefrit
4. Membranoproliferatif glomerülonefrit
5. Ig A nefriti

B. Sekonder GN

1. Lupus nefriti
2. Post-enfeksiyöz GN

3. Diyabetik nefropati
4. Amiloidosis
5. Vaskülitler
6. Trombotik mikroanjiopatiler
7. Malignite ve enfeksiyon ilişkili glomerülofritler

Asemptomatik hematüri ve/veya proteinüri, makroskopik hematüri, nefrotik sendrom, nefritik sendrom, hızlı ilerleyen GN ya da kronik GN klinik bulgularından biri ile hasta başvurabilir. Nefrotik sendrom, proteinüri (> 3.5 g/gün), hipoalbuminemi, ödem, hiperlipidemi ve lipidüri olarak tanımlanır. Nefritik sendrom oligüri, hematüri, proteinüri (genellikle < 3 g/gün), ödem, hipertansiyon bulgularını içerir. Hızlı ilerleyen GN ise klinik bir tanımlamadır ve günler, haftalar içinde böbrek fonksiyonlarında kayıpla seyreden genellikle kresentik GN'lerdir.

Etyolojik, klinik, histopatolojik farklılıklar ile birlikte glomerülofrit tedavisinde genel tedavi benzerlikleri olsa da özellikli tedavi açısından farklılıklar vardır. Modern tedavi yaklaşımlarına rağmen azalmakla birlikte günümüzde halen son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenlerindedir.

Sıklıkla nefrotik ya da nefritik sendrom ile seyreden GN tipleri yaş gruplarına göre farklılık gösterir. Erişkin yaş grubunda sıklıkla nefrotik sendrom ile seyreden GN'ler MGN, FSGS, MDH, MPGN tip I'dir. Aynı yaş grubunda sıklıkla nefritik sendrom ile seyreden GN'ler Ig A nefriti, post enfeksiyöz GN, lupus nefriti'dir. Sıklıkla hızlı ilerleyen GN ile seyreden GN'ler ise anti-glomerüler bazal membran hastalığı, ANCA ilişkili vaskülitler, Ig A nefriti, post enfeksiyöz GN, lupus nefritidir.

Etyolojik ve klinik sınıflamanın yanında en önemli sınıflama histolojik sınıflamadır. Histolojik sınıflama özellikle tedavide yol göstericidir. Bir histolojik sınıflama farklı klinikler ile karşımıza çıkabileceği gibi, aynı klinik tabloyu farklı histolojik GN tipleri de oluşturabilir. Hastalara, glomerüler hastalık ön tanısı ile yapılan böbrek biyopsisi ile histolojik tanı ve tanımlama yapılır. Kesin histolojik tanımlama için en az 10 adet glomerülün izlenebildiği böbrek biyopsi örneğinin ışık mikroskopik incelemesi, immunfloresan mikroskopik incelemesi ve elektron mikroskopik incelemesi gereklidir.

Histopatolojik incelemede ışık mikroskopik incelemede, glomerüler tutulum, hücresel yapılardaki değişiklik ve intertisyum gibi hücresel olmayan nefron yapılarının incelenmesine göre tanımlama yapılır. Tüm glomerüllerin tutulumu *diffüz*, bazı glomerüllerin tutulumu *fokal*, etkilenen glomerüllerin bir kısmında yapısal değişiklik olması ise *segmental* tutulum olarak değerlendirilir. Glomerül yapısındaki endotel, epitelyal ya da mesengial hücrelerin sayıca artmaları durumunda *proliferatif GN*, inflamatuvar hücrelerin (lökosit) glomerül yapısını infiltre etmesi durumunda *eksudatif GN* olarak tanımlanır. Ciddi hızlı gelişen inflamasyon glomerüler nekroza neden olabilir. Glomerüler bazal membran, mezengiyum, intertisyum ve tubülüs yapıları da ışık mikroskopik inceleme ile değerlendirilir.

İndirekt immunfloresan ve immunperoksidaz inceleme ile immunglobulinler, komplemanlar, fibrin birikimi incelenir. Elektron mikroskopik inceleme ise özellikle bazal membran yapısını, fibril birikimini, tubüloretiküler hücre içi yapıların değerlendirilmesinde kullanılır. Ayrıca immun birikimlerin yerleri *subepitelyal*, *subendotelyal* ya da *mezengiyal* birikim şeklinde doğru şekilde tespit edilebilir.

I.1. Glomerül Anatomisi

GN'ler ağırlıklı olarak glomerül tutulumu ile karakterize olmakla birlikte nefronun diğer yapıları olan mezengiyum, tubülüsler, intertisyum da etkilenir. Glomerül yapısında endotel, podosit, mezengiyal hücreler olmak üzere 3 tip hücre vardır.

Glomerül, *Bowman kapsülünün* çevrelediği, özelleşmiş kapiller yumaktır. Afferent arteriyol, kapiller yumağı yani glomerülü oluşturduktan sonra efferent arteriyol olarak devam eder. Mezengiyum içindeki kapiller yapı *podosit* olarak da adlandırılan epitel hücreleri ile çevrelenmiştir. Podositler Bowman kapsülünün iç tabakasını yani *visseral epitel* oluştururlar. Epitel hücreleri, glomerülün damarsal kutup kısmında *Bowman kapsülünün pariyetal epitel* olarak devam ederler. Pariyetal epitel, glomerülün üriner kutup kısmından sonra devam ederek tubülüs yapısını oluşturur. GN patogenezinde önemli rolü olan *glomerüler bazal membran (GBM)*, visseral epitel hücreleri ile endotel ve mezengiyum arasında yer alan özellikli bir yapıdır (1).

GBM, glomerülün iskeletini oluşturur. Dış kısmı visseral epitel hücreleri, iç kısmı endotel ve mezengiyum hücreleri ile çevrenmiştir. *Lamina rara interna, lamina rara eksterna ve lamina densa* olmak üzere 3 katmandan oluşan yapısı vardır. GBM'nin ana bileşenleri, tip IV kollajen, laminin, heparan sülfat proteoglikanlardır. Tip V ve VI kollajen, nidogen de BM yapısında gösterilmiştir. *Heparan sülfat proteoglikan, perlecan ve agrin* gibi polianyonik proteoglikanlar nedeni ile GBM yüzeyi negatif elektriksel yüklüdür (1). Glomerüler kapillerler fenestralı endotel hücreleri içerirler. Endotelin luminal yüzeyi yapısındaki podokaliksin gibi polianyonik glikoproteinler nedeniyle negatif elektriksel yüklüdür.

Bowman kapsülünün visseral epitelini oluşturan özelleşmiş hücreler podosit olarak adlandırılır. GN patogenezinde de rol alan podokaliksin, nefrin, podosin, synaptopodin ve GLEPP1 gibi podosite özel proteinler tanımlanmıştır (2, 3). Podositlerin insanda rejenerasyon özelliği yoktur. Podositler ayaklı çıkıntı olarak adlandırılan yapıları ile glomerüler kapiller yumağa tutunurlar. Podositler ile endotel hücreleri arasında GBM yer alır. Podositlerin ayaklı çıkıntıları birbirleri ile de ilişkidir ve aralarında özel proteinler içeren *slit diyafram* bulunur. Podositlerin negatif elektriksel yükünü, luminal yüzeyleri ve slit diyaframı çevreleyen podokaliksin, podoendin içeren siyaloglikoproteinler oluşturur (1).

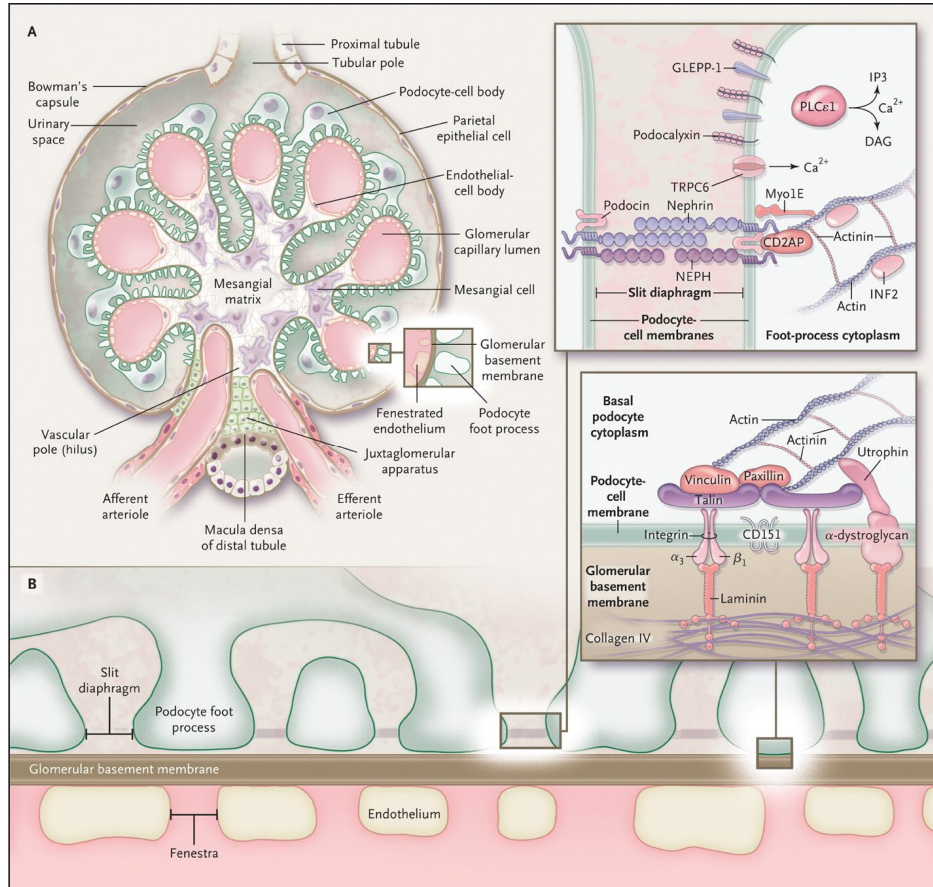
Mezengiyal hücreler ve mezengiyal matriks mezengiyumu oluşturur. Mezengiyal hücrelerden GBM'a doğru aktin, myosin, α -aktinin içeren mikroflamanlardan oluşan yapılar uzanır (4). Bu yapıların kontraktilite yetenekleri olup GBM komşuluğu nedeni ile glomerül içindeki kapillerleri etkilerler.

Mezengiyal hücreler ve perimezengial GBM arasındaki düzensiz aralık mezengiyal matriks ile doldurulmuştur. Mezengiyal matriks yapısında tip IV, V, VI kollajen, çeşitli mikrofibriler proteinler, glikoproteinler ve proteoglikanlar vardır.

Pariyetal epitel hücreleri, aktin flamanlar içeren squamöz epitel hücreleridir. Pariyetal epitel bazal membranı GBM'dan farklıdır. Kondroitin sülfat proteoglikan başta olmak üzere yoğun proteoglikan içerir. Ayrıca yapısında ek olarak tip XIV kollajen bulunur (1).

Glomerüler kapillerlerden filtrasyon; endotel, GBM ve slit diyafram boyunca gerçekleşir. Bu bariyer su, küçük molekül ağırlıklı solütler ve iyonlara karşı oldukça geçirgendir. Filtrasyon bariyerin makromoleküller için geçirgenliği elektriksel yük ve boyut seçicidir (5). Filtrasyon aralığından visseral epitele doğru sıvı geçişi olur. Bu aralığın genişliği 30-40 nm olup ayaklı çıkıntılar arasındaki slit diyaframlar ile çaprazlaşmıştır. Slit diyafram nefrin, P-kaderin, FAT1, NEPH1-3 ve podosin gibi proteinler içerir (6).

Filtrasyon bariyeri, endotel, GBM ve slit diyafram, yapısındaki proteoglikanlar nedeniyle negatif yüklü olduğundan, plazma proteinleri gibi negatif yüklü moleküllerin geçişine izin vermez. Boyut seçicilikte özellikle slit diyafram rol oynar (7). Filtrasyon bariyerinden 1.8 nm'ye kadar olan nötr moleküller serbestçe filtre olurlar. Molekül boyutu arttıkça filtrasyon azalır ve 4 nm'den büyük moleküllerin geçişi sağlam filtrasyon bariyeri varlığında beklenmez.



Şekil-1. Glomerül anatomisi (8)

I.2. Patogenez

GN patogenezini halen tamamen anlamamış olmasına rağmen otoimmünite, enfeksiyonlar, ilaçlar, genetik yatkınlık gibi sorumlu tutulan çeşitli faktörler vardır. Sekonder GN olarak sınıflandırılan glomerüller hastalıkların etyopatogenezinde enfeksiyon, malignite, otoimmünite, ilaç kullanımı gibi tespit edilebilen bir neden vardır. Ortak olan nokta ise glomerüller inflamasyonda rol alan antikorlar, immün kompleksler, sitokinler, komplemanlar, kemokinler, büyüme faktörleri ve hücrelerdir.

Glomerüller hasarının en önemli bulgusu proteinürüdür. Negatif yüklü endotelin glikokaliks yapısı, GBM ve podositler, proteinlerin filtrasyon ile Bowman kapsülüne geçmesini engellemekle birlikte esas etkili olan slit diyaframdır. Slit diyafram yapısındaki proteinlerin mutasyonu bir çok herediter nefrotik sendrom ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanında podosit hasarlanması birçok GN'de proteinürinin nedenidir (9).

I.2. i. Antikor Aracılı Mekanizma

Antikor birikimi, birçok GN patogenezinde inflamasyonu başlatan mekanizmadır. Antikorlar kompleman komponentleri ve antijen ile birlikte *immün kompleksler (İK)* oluşturarak hasarlanmaya neden olurlar. İK oluşumu iki şekilde açıklanmaktadır. Mezengiyal proliferatif GN, MPGN ve lupus nefritinde dolaşımdaki İK'lerin böbrek mezengiyum ve/veya subendotelial alanda birikimi ile immün hasarlanma tetiklenebilir. Molekül boyutları büyük olan İK'ler, GBM'dan geçemezler. Özellikle MGN'de podositlerde yapısal olarak var olan ya da subepitelial alanda biriken antijene karşı oluşan antikorlar ile immün hasarlanma tetiklenebilir (10).

İK'ler normal koşullarda eritrositlerin yapısındaki C3b reseptörüne bağlanırlar. Eritrositler, karaciğer ve dalaktan geçerken İK'ler dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Sürekli antijenemi varlığında ya da kronik karaciğer hastalığı gibi İK'lerin eliminasyonunun bozulduğu durumlarda İK'ler mezengiyum hücrelerinin Fc kısmına bağlanarak ya da mezengiyum ve subendotelial alana geçerek glomerül yapısında birikebilirler (9).

İK birikimi ile başlayan immün yanıt, lokal hasarlanma ile yeni antijenlerin ortaya çıkmasına neden olarak immün yanıt şiddetlenir.

I.2. ii. Komplemanlar

Patogenezde önemli rolü olan bir diğer bileşen kompleman sistemidir. Çoğu GN seyrinde kompleman sisteminin aktivasyonu söz konusudur. Kompleman sistemi klasik yolak, alternatif yolak ve mannoz bağlayıcı yolak olmak üzere 3 yolak üzerinden aktive olabilir. İK yapısındaki Ig G ve Ig M'nin Fc kısmına C1q'nun bağlanması ile kompleman sistemi klasik yolak ile aktive olur. Serum C3 ve C4 düzeyleri düşük olarak tespit edilir. Lupus nefriti, MPGN tip I ve kriyoglobulinemik MPGN seyrinde kompleman sistemi klasik yolak ile aktive olur (9).

Alternatif yolak üzerinden endotoksin, hücre hasarlanması, polisakkarid yapısındaki antijenler ve polimerik Ig A ile kompleman sistemi aktive olur. Ig A nefriti, dense depo hastalığı ve post streptokokal GN ile MGN seyrinde görülür. Serum C4 düzeyi normalken, C3 düşük ya da normaldir. Yapısal olarak C1q'ya benzerliği olan mannoz bağlı lektin aracılığı ile de kompleman sistemi aktive olabilir. Bu yolak bazı Ig A nefriti vakalarında önemlidir.

Kompleman sisteminin aktivasyonu sonucunda kemotaktik faktör olan C5a, opsonin olan C3b etkisi ile inflamatuvar hücre penetrasyonu uyarılarak inflamasyon şiddetlenir. Yine C5b-9 etkisi ile hücrelerin sitokin, oksidan ve ekstraselüler matrix üretimi uyarılır ya da hücre ölümü gerçekleşir. Ayrıca proteinürik idrarda da İK uyarısı olmadan, kompleman sisteminin aktifleştiği ve tubülointerstisyel hasarlanmaya neden olduğu gösterilmiştir (11). Kompleman sisteminin kontrolünden sorumlu faktör H ya da diğer kontrol basamağı moleküllerinin genetik olarak yokluğu da ailesel MPGN gibi bazı glomerüler hastalıkların patogenezinde sorumlu tutulmuştur.

I.2. iii. Yangı (İnflamasyon)

İK oluşumu, kompleman sisteminin aktivasyonu ile başlatılan yangı, hücresel aktivasyon ve çoğalma ile belirginleşir. Glomerüler, tubüler ve interstisyel hasar ile sonuçlanır. Lökosit infiltrasyonu, özellikle mezengiyal hücrelerin aktivasyonu ile ortaya çıkan sitokinler, büyüme faktörleri, kemokinlerin salınımı ve nefron yapısındaki hücrelerin farklılaşması ve çoğalması ile hasarlanma ilerler.

Akut dönemde nötrofil, trombosit ve monosit infiltrasyonu söz konusu iken kronik dönemde monosit-makrofaj ve T-lenfosit infiltrasyonu ön plandadır.

Bazı glomerüler hastalıkların patogenezinde direk hücre sel aracılı immun yanıt öncelikli olarak sorumludur.

Epitel, endotelyal ve mezengiyal hücrelerin farklılaşması ve çoğalması da patogeneizde önemlidir. Mezengiyal hücreler aktive olarak miyofibroblast benzeri hücrelere farklılaşırlar ve çoğalarak ekstraselüler matriks yapımı ile fibrozis gelişimine katkıda bulunur. Nitrik oksit ve diğer anti-inflamatuar proteinlerden zengin olan endotelyal hücre hasarlanması lökosit adezyon molekül ekspresyonunun artmasına ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonuna neden olur. Podosit hasarlanması ile proteinüri ve glomerüloskleroz ile sonuçlanır (9).

Yangının devam etmesi ile glomerüloskleroz, tubüler atrofi, intertisyel fibrozis gibi GN'ler için kötü seyir bulguları olan değişikliklere neden olur.

I.3. Tedavi

Klinik başvuru bulguları ve histopatolojik tiplendirmeye göre tedavi prensipleri belirlenir. Tedavideki amaç GN progresyonunu önleyerek son dönem böbrek yetmezliğine gidişi durdurmaktır. Genel tedavi prensipleri benzerlikler gösterirken, özelliği tedavi farklılıkları gösterir. Ödem için diüretikler, proteinüri için renin anjiyotensin aldosteron sistemi blokajı yapan ilaçlar, hiperlipidemi tedavisi, kan basıncı kontrolü, protein kısıtlı diyet genel tedavi bileşenleridir (12).

Patogeneizde immünolojik mekanizmalar ön planda olduğundan primer GN için spesifik tedavinin ana ilaçları immünsupresif ilaçlardır. GN histopatolojisine göre kortikosteroidler, sitotoksik ajanlar, alkilleyiçi ajanlar, kalsinörin inhibitörleri gibi immünsupresif ilaçlar kullanılır.

Asemptomatik hastalar genel tedavi prensipleri ile takip edildiği gibi hızlıca etkili immünsupresif tedavinin yapılması gereken olgular da vardır. Tedavi prensipleri klinik bulgular, histopatolojik tip ve eşlik eden başka hastalık varlığına göre hasta için özelleştirilmelidir. Sekonder GN tedavisi için öncelik altta yatan hastalığın tedavisi olmalıdır. Tanı sırasında böbrek fonksiyon bozukluğunun olması, masif proteinüri, hipertansiyon, biyopside

intertisyel fibrozis ve tubüler atrofi bulgularının olması kötü seyir göstergelerindedir (12). Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen dünyada ve ülkemizde GN'ler son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında 3. sıradadır.

II.Oksidatif Stres

Pro-oksidan ve anti-oksidan enzimlerin arasındaki dengenin bozulması ile reaktif oksijen partiküllerinin (ROP) artmış konsantrasyonu ile ortaya çıkan hücre ve doku hasarlanması mekanizmalarına katkısı olan duruma oksidatif stres (OS) adı verilir (13).

II.1. Reaktif Oksijen Partikülleri

Oksijen canlılar için hayati önemi olan bir moleküldür ve hücre fonksiyonları için enerji üretim süreçlerinde kullanılır. Serbest oksijen radikalleri (SOR), enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olup yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir.

Serbest radikal (SR), atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş, tek elektron bölümlerine verilen isimdir. SR, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere oksidan moleküller ya da reaktif oksijen partikülleri (ROP) adı verilir (14). Hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorid (HOCl) ve radikal yapısındaki süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH^-) ve nitrik oksit (NO) molekülleri önemli ROP'dendir (15).

ROP ilk olarak fagositlerde immün sistemin bir parçası olarak tanımlanmıştır (16-19). Daha sonraki çalışmalarda ROP'nin fagositik olmayan hücrelerde özellikle sinyal iletiminde önemli rol oynadıkları gösterilmiştir (20-23).

ROP Oluşumu

Mitokondrilerdeki oksidatif solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada ROP oluşur.

ROP'nin kaynakları

A. Normal biyolojik işlemler

1. Oksidatif solunum
2. Katabolik ve anabolik işlemler

B. Oksidatif stres yapıcı durumlar

1. İskemi, hemoraji, travma, radyoaktivite, intoksikasyonlar
2. Ksenobiyotik maddeler
3. Pro-oksidan enzimlerKsantin oksidaz, indolamin dioksijenaz, triptofan dioksijenaz, galaktoz oksidaz, sikloosijenaz, lipooksijenaz, monoamino oksidaz
4. Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
5. Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma
6. Uzun süreli metabolik hastalıklar

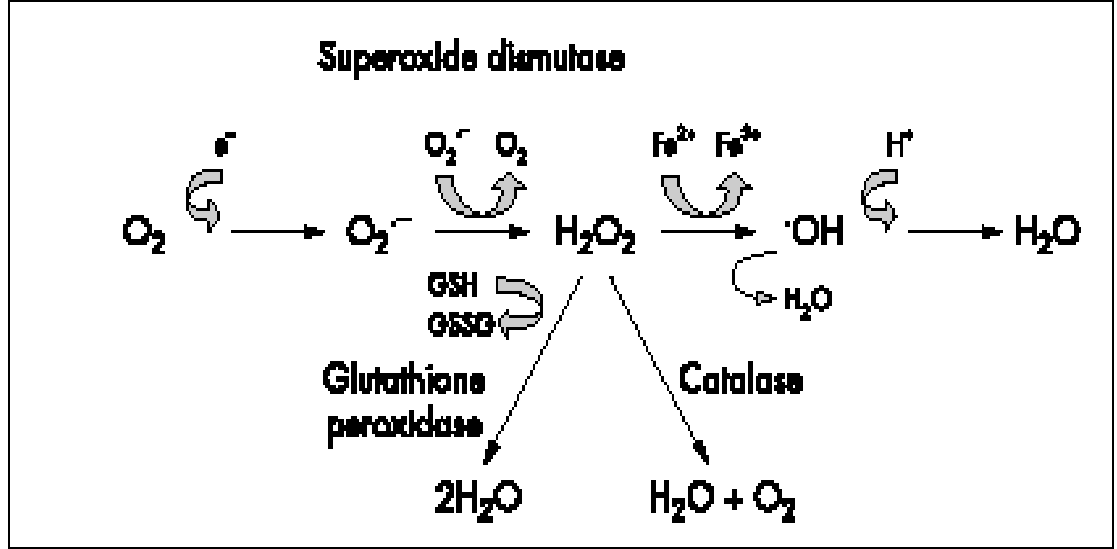
C. Yaşlanma süreci

Mitokondride oksidatif fosforilasyon sırasında oksijen'in (O_2) %95-98'lik kısmı 4 elektron alarak suya indirgenir. Geri kalan %2-3 O_2 tek elektron alarak yüksek reaktiviteye sahip bir radikal olan süperoksit (O_2^-)'e indirgenir. Süperoksit yüksek reaktivitesi nedeniyle diğer oksijen radikallerinin (OH^- , H_2O_2 , $ONOO^-$, $HOCl^-$) oluşumuna neden olur (24).

Mitokondri gibi, mikrozomal ve nükleer membranlar da taşıdıkları elektron transfer proteinleri ile süperoksit oluşumuna katılırlar. *Bu reaksiyona katılan Nikotinamid dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH), ksantin oksidaz, sikloksijenaz, lipooksijenaz, sitokrom p450 enzimleri pro-oksidanlar olarak adlandırılır (15).* Normal şartlarda antioksidan enzimler, endojen ve diyetset antioksidan maddelerle dengelenen, ROP'ların aşırı üretimi doku zedelenmesi ve fonksiyon bozukluklarına neden olur.

Fizyolojik olarak O_2^- oluşuktan sonra antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) 'ın katalizlediği reaksiyon ile Hidrojen Peroksit

(H₂O₂)'e dönüşür. H₂O₂ antioksidan enzimlerden katalaz veya glutatyon peroksidaz (GPx) ile H₂O'ya indirgenir. Normalde H₂O 'ya indirgenen H₂O₂, GPx veya katalaz aktivitesinin azaldığı veya SOD aktivitesinin bu enzimlere göre arttığı durumlarda, iyonik metallerin (Fe²⁺, Cu²⁺) varlığında sitotoksik olan ROP oluşumuna neden olur (24-27). (Şekil 2, Fenton reaksiyonu)



Şekil-2. Fenton Reaksiyonu: Moleküler O₂ bir e⁻ alarak O₂⁻ anyona indirgenir. Süperoksit, SOD enzimi ile hidrojen H₂O₂'e indirgenir. H₂O₂ yüksek reaktiviteye sahip hidroksil(OH⁻) radikaline dönüşür veya glutatyon peroksidaz ve katalaz enzimleri ile H₂O'ya detoksifiye edilir

ROP'nin diğer önemli reaksiyonu, yüksek miktarda O₂⁻'in detoksifiye edilememesi veya aşırı üretimi sonucunda endotel ilişkili vazodilatasyon'dan sorumlu NO ile reaksiyona girmesidir. Bu reaksiyon sonucu NO 'in biyoyararlılığı azalır ve NO + O₂⁻ → ONOO⁻ reaksiyonu ile toksik bir reaktif nitrojen türü olan peroksinitrit (ONOO) oluşur. NO sentetaz enzimi aynı zamanda NO sentezi için gerekli olan tetrahidrobiopterin ve L-arginine gibi kofaktörlerin yokluğunda veya eksikliğinde süperoksit oluşumunu neden olur (25, 26).

II.2. Anti-oksidan Mekanizmalar

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere *antioksidan* ve bu olaya *antioksidan savunma* denir. ROP'ların zararlı etkilerinden korunmak için etkilerini nötralize eden antioksidanlar, endojen

(doğal) ve ekzojen kaynaklı olmak üzere iki ana gruba ayrılabilirdi gibi, enzim ve enzim olmayanlar şeklinde yapılarına göre; çözünürlük özelliklerine ve organizmadaki dağılımlarına göre de sınıflandırılabilirler (28).

İnsanda bulunan en önemli hücre içi antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, NO sentetaz ve glutatyon peroksidazdır. SOD, süperoksitin hidrojen peroksite dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir. İnsan hücrelerinde özellikle sitozolde bulunan bakır (Cu) ve çinko (Zn) iyonu içeren SOD (Cu-ZnSOD) , manganez (Mn) iyonu içeren mitokondrial SOD (MnSOD) ve hücre dışında etkili Cu-ZnSOD olmak üzere SOD'un 3 izoenzimi bulunur (15).

Tiyol Grupları

Tiyol (SH) grupları, reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerine karşı önemli bir koruyucudur (29). Antioksidan etkilerini başlıca hücre içi ortamda gösteren serbest tiyol (-SH) bileşikleri içerisinde en önemlisi redükte glutatyon (GSH)'dur (28). Tiyollerin plazmada yüksek düzeyde olması; glutatyonun yanı sıra, başta albümin olmak üzere, plazma proteinlerinde bulunan sistein ve metiyonine bağlıdır (28). Serbest radikallerin proteinlerdeki tiyol (-SH) gruplarının oksidasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (30, 31). -SH gruplarının disüfitlere ve oksiasitler gibi diğer oksitlenmiş türevlere dönüşümü, radikal araçlı protein oksidasyonunun en erken gözlenebilen belirtisidir (32).

Hücre dışı ortamda etkili antioksidanlar E ve C vitamini, transferrin, haptogloblin, seruloplasmin, albümin, bilirubin, P-karoten ve α 1 anti-tripsindir (14). ROP'ların oluşum hızı ve antioksidanlar tarafından nötralize edilme hızları arasında bir denge bulunması beklenir. Böylece hücre ROP'ların olumsuz etkilerinden korunur. Oksidatif denge korunduğu sürece organizma, ROP'lardan etkilenmemektedir. Organizmada ROP'ların aşırı miktarda üretildiği ya da antioksidan mekanizmaların yetersiz kaldığı durumlarda; oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan maddeler lehine bozulması oksidatif stres olarak adlandırılır (33).

ENDOJEN		EKZOJEN	
ENZİMLER	ENZİM OLMAYANLAR		
Süperoksit dismutaz (SOD)	<u>1.Lipid fazda çözünenler:</u> α -tokoferol, β -karoten		Melatonin (MEL)
Seruloplazmin	<u>2. Sıvı fazda çözünenler:</u>		Rekombinant antioksidan (r-SOD)
Tiyol spesifik peroksidaz (RSH-Px)	Askorbat	Albümin	Ksantin oksidaz inhibitörleri
Glutasyon redüktaz (GSSG-Rd)	Glutasyon (GSH)	Hemoglobin	NADPH-oksidad inhibitörleri
Metiyonin sülfoksit redüktaz (MSR)	Ürat	Miyoglobin	Nötrofil adzyon inhibitörleri
Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	Sistein	Transferin	Fe redoks döngüsünün inhibitörleri
Tiyoredoksin redüktaz (TR)	Metiyonin	Metal iyonları (Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+})	Fe şelatörleri (Desferroksamin)
Katalaz (CAT)	Bilirubin	NAD(P) ⁺ / NAD(P)H	Sitokinler
Glutasyon-S-transferaz	Lipoik asit	Laktoferrin	Lokal anestezipler

Şekil-3. Antioksidan sistemler

III. Oksidatif Stres ve Böbrek

Birçok çalışma ile renal hasar gelişiminde OS'in patolojik rolü ortaya konulmuştur (34-39). OS'in sadece böbrek hasarlanmasında değil aynı zamanda fibroproliferatif böbrek hastalıklarının gelişimine neden olan çeşitli immunoinflamatuar ve fibrojenik molekülleri aktive ettiği gösterilmiştir (40). Makrofaj gibi inflammatuar hücrelerin aktivasyonu ve birikimi çoğu böbrek hastalığının klinik seyrini belirleyen önemli patolojik olaydır (41). Makrofaj infiltrasyonu ve aktivasyonu ile açığa çıkan proinflammatuar sitokinler, sitotoksik mediatörler böbrek hastalıklarının patogeneğinde önemli rol oynar. Bu etkilerinin yanında makrofajlar önemli ROP kaynaklarıdır. Makrofaj ve diğer inflammatuar hücrelerin infiltrasyonu ile ROP oluşumu, inflammatuar ve fibrojenik moleküllerin üretimi sonucunda renal fibroproliferatif lezyonlar gelişir. ROP'nin aşırı üretimi, reaktif azot partikülleri, hücresele antioksidan enzim aktivitesinde azalmanın böbrek hasarlanmasının erken evresinde rol

oynadığı düşünülmektedir (42-47). Ayrıca uyarılabilir nitrik oksit sentetaz aracılı oluşan süperoksit (O_2^-) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) moleküllerinin de makrofaj ilişkili böbrek hasarlanmasında görev aldığı gösterilmiştir (48). Süperoksit ve nitrik oksitin reaksiyonu ile oluşan peroksinitritin monositlerin kemotaktik aktivitelerini etkileyerek bazı böbrek patolojilerinin inflamatuvar fazında etkili olduğu gösterilmiştir (49, 50). Aşırı ROP üretimi özellikle sitotoksik etki ile böbrek hasarlanmasında etkilidir.

OS'in böbrek hasarlanmasında etkisinin yanında deneysel ve klinik çalışmalarla vitamin E, alfa lipoik asit gibi anti oksidan tedavinin siklosporin toksisitesi (15), nefrit (40), diyabetik nefropati (51, 52), iskemik akut böbrek hasarı (53) gibi böbrek hastalıkları seyrinde koruyucu etkisi de gösterilmiştir.

Son zamanlarda hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında da üremi ile OS arasında ilişki gösterilmiştir. Kullanılan membranlar ile ilişkili makrofaj aktivitesi ve antioksidan aktivitedeki azalma, artmış OS nedeni olarak düşünülmektedir (25, 54, 55).

IV. Oksidatif Stres ve Glomerüler Hastalıklar

Proliferatif ya da non-proliferatif glomerülonefrit patogenezinde OS'in rol oynadığı gösterilmiştir. OS kaynağı olarak nötrofiller, monosit/makrofajlar, mezengiyal hücreler ve epitelyal hücreler olmak üzere pek çok odak olabildiği gösterilmiştir (56). Glomerülonefrit patogenezinde etkili olan kompleman komponentleri, immün kompleksler, immün globülinler gibi birçok immün uyarının özellikle nötrofiller ve monosit/makrofajları uyarak ROP üretimine neden olduğu gösterilmiştir (57). Özellikle proliferatif ve eksudatif GN'lerde ROP kaynağı uyarılmış nötrofiller ve monositlerdir (56).

Bunun yanında çalışmalar eksudatif olmayan GN'lerde ROP kaynağı olarak epitelyal ve mesengial hücreler gibi inflamatuvar olmayan glomerüler hücreleri işaret etmektedir (56). İn vitro ortamlarda mesengial ve epitelyal hücrelerin çeşitli uyarımlarla süperoksit ve hidrojen peroksit ürettiği gösterilmiştir (58-61).

Proliferatif ya da non-proliferatif GN patogenezinde aşırı üretilen ROP, böbrek hasarlanması ile proteinüri, GFR'de azalma, morfolojik değişiklikler gibi sonuçlara neden olur (56).

Glomerül yapısındaki GBM proteinüri için en önemli koruyucu bariyerdir. GBM hasarlanması ise GN seyrinde proteinüriye neden olan en önemli hasarlanmadır. Uyarılmış nötrofillerdeki hipoklorik asit ya da miyeloperoksidaz-hidrojen peroksit sistemi ile latent haldeki jelatinaz gibi metalloenzimlerin aktivasyonu ile GBM hasarlanması olduğu gösterilmiştir (56). Yine ROP'den lipid peroksit, mesengial hücrelerdeki jelatinaz aktivasyonu ile PÜ gelişimine neden olur (62). GBM yapısında bozulma (57, 63), de novo glomerüler proteoglikan üretiminde azalma (64), glomerüler c-AMP içeriğinde artma (65, 66) ve glomerüler eikozonoid üretiminde artma (67, 68) ile GFR'de azalma OS'in GN patogenezindeki diğer etkilerindedir.

Gerek klinik gerekse hayvan ve insan deneysel çalışmalarında nötrofil, monosit-makrofaj, epitelyal, mezengiyal hücrelerde artmış ROP üretiminin fonksiyonel ya da morfolojik böbrek hasarlanması ile GN patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir.

V. İskemi Modifiye Albümin (İMA)

İnsan serum albümini karaciğerde sentezlenir ve kanda en fazla bulunan proteindir. Serum albümin konsantrasyonu 3.5-5.3 g/dL'dir ve plazma proteinlerinin %60' ını oluşturur. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albümini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir (69).

Akut iskemik durumlarda, albüminin N-terminal bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir varyant metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve iskemi modifiye albümin (İMA) olarak bilinir (70). David Bar ve Bhagavan gibi araştırmacılar tarafından 90'lı yılların sonunda miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albüminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan çalışmalar yapılmıştır. Bu test insan serum albümininin N terminal bölgesinin miyokard iskemisi sırasında kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktaydı (71, 72).

İskemik olaylar sonucunda N terminal ucunda metal bağlama kapasitesi azalan albümin fraksiyonu **iskemi modifiye albümin (İMA)** olarak adlandırılır. Albümin kobalt bağlama testi (ACB) olarak adlandırılan test; serum albümini ile geçiş metali olan kobaltın bağlanması esasına dayanır. Endotel ve ekstrasellüler hipoksi, asidosiz, serbest radikal hasarı ve sodyum kalsiyum pompası bozukluğu ile oluşan iskemik olaylarda, albüminin N-terminal bölgesi ve buna bağlı olarak albümin kobalt bağlanması çok kısa süre içerisinde değişmektedir.

David Bar ve ark. (73) 2001 yılında yaptıkları çalışmada perkütan koroner anjioplasti ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjioplasti ile de reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat kadar bir süre sonrasında İMA kan konsantrasyonlarının beklenen iskemisi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edildi.

Koroner iskemi sırasında albüminin İMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da yapılan iki çalışmayla bu modifikasyonun albüminin N terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması, asidoz, sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücresel değişimler N terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olarak suçlanmıştır (72, 74).

Asidozla ilişkili iskemide yeterli oksijen desteği dokulara sağlanamadığından anaerobik hücresel metabolizma meydana gelir, laktik asit ortamda artarken Na-K ATPaz pompası da çalışmayarak ortamdaki ATP azalır. Zweier ve ark. (75) yaptıkları çalışmalarında kardiyak fonksiyon bozuklukları sonucunda meydana gelen iskemi durumunda kan dolaşımında serbest radikallerin arttığını göstermişlerdir.

Bakır ve demir kanda normalde fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir ve dolaşımda transferrin, albümin, seruloplasmin gibi taşıyıcılarına bağlı olarak ya da hücre içi ortamda bulunurlar. Vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra hücre içi ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları

proteinlerden veya hücre içi ortamdan dolaşıma salınarak serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (76).

Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda ROP meydana gelir. Dolaşımda bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında Cu^{2+} bir elektron alarak Cu^+ ya indirgenir. Oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksit radikallerine dönüşmesine neden olur. Süperoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri hidrojen peroksit H_2O_2 ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde bu oluşan H_2O_2 ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında süperoksit/ metal/ H_2O_2 arasında meydana gelen Fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest OH radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (77).

Oluşan bu serbest OH radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynar. Albümin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albümin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albümin de bir taraftan İMA oluşturmaya devam eder (77, 78).

Yapılan bir çok çalışmada albüminin N terminal bölgesinin geçiş metalleri için bağlanmaya spesifik aminoasit dizisi gösterilmeye çalışılmıştır. Özellikle kobalt, nikel ve bakır gibi geçiş metallerinin bağlanmasında önemli olan N terminal bölgenin ilk 3 aminoasidi aspartik asit, alanin ve histidindir (79).

David Bar ve ark. (71) yaptıkları çalışmada bu bölgenin 4. aminoasidinin Lizin olduğunu göstermişlerdir. Özellikle 3. pozisyondaki Histidinin bakırın bağlanmasında en önemli aminoasit oldukları gösterilmiştir (79). Sokolowska ve ark. (80, 81) tarafından yapılan başka çalışmalarda albüminin başka kısımlarında ikinci ve zayıf bağlanma bölgeleri de bulunmuş fakat bu bölgelerin fizyolojik fonksiyonları ve önemi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Kobaltın bu bölgelere zayıf bağlanması deneysel olarak da gösterilmiştir.

Özetle; iskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı gibi nedenler kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metalllerinin albümin yapısındaki son amino terminaline bağlanmalarını azaltır. Artan ROP serum albümininin N-terminal ucunu etkilemekte ve İMA oluşumunu arttırmaktadır (82).

Literatürde, primer GN hasta grubunda OS göstergesi olarak kullanılan İMA ile ilgili yapılmış bir çalışma tespit edilmemiştir. Çalışmamızda GN patogenezinde önemli rolü olduğu gösterilmiş OS'in İMA düzeyi ile değerlendirilmesini amaçlamaktayız. Ayrıca proliferatif ve non-peroliferatif GN alt tiplerinde İMA düzeylerinin histopatolojik patern ile korelasyonunu ve tedavi sonrası İMA düzeylerindeki değişikliği araştırarak tedavi seçiminde değerini belirlemeyi amaçlamaktayız.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Uludağ Üniversitesi etik kurul komisyonundan 27 Eylül 2010 tarihinde 2010-8/16 karar numarası ile etik kurul onayı alan çalışmaya UÜTF Nefroloji BD polikliniğine başvuran, primer glomerülonefrit ön tanısı ile böbrek biyopsisi yapılmış ya da böbrek biyopsisi planlanan 50 hasta dahil edilmesi planlandı ve toplam 54 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra onamları alınarak serum örnekleri için kanları alındı. Tüm hastalardan bazal değerler için ve immunsupresif tedavi başlanan hastalardan da tedavilerinin 8. ile 12. haftaları arasında, tedavi sonrası kan örnekleri alındı.

Sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak UÜTF personel ve yakınları ile UÜTF genel dahiliye polikliniğine genel sağlık kontrolü için başvurmuş ve herhangi bir sağlık sorunu saptanmamış 50 gönüllü alındı.

Son 1 ayda geçirilmiş kardiyovasküler olay, vitamin kullanımı, antioksidan kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca böbrek biyopsisi ile primer glomerülonefrit tanısı dışlanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma hastaları ve sağlıklı gönüllülere ait serum örneklerinden UÜTF Biyokimya AD'da ve UÜTF Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Merkez Laboratuvarında ACB yöntemi ile İMA düzeyleri ve albümin çalışıldı. Böbrek fonksiyonu MDRD formülü ile glomerüler filtrasyon değeri (GFR) hesaplanarak değerlendirildi. Başvuru sırasında proteinüri ve hipoalbüminemi nedeni ile ödemi olan hastaların kilo tespiti sağlıklı olmayacağından Cockcroft –Gault formülü kullanılmadı. Ayrıca idrar toplama zorluğu ve kreatininin artmış tubüler sekresyonu düşünülerek 24 saat idrar toplama yöntemi kullanılmadı.

Hasta ve gönüllülerin klinik ve ek laboratuvar bilgilerine hastane arşiv sisteminden ulaşılarak kaydedildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaşını doldurmuş olmak
- Proteinüri, nefrotik sendrom, nefritik sendrom, akut hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği gibi nedenlerle nefroloji polikliniğine başvuran ve böbrek biyopsisi yapılmış ya da planlanan hastalar
- Böbrek biyopsisi ile glomerülonefrit tespit edilen hastalar
- Çalışmaya katılmak için onay vermiş olan hastalar

Sağlıklı gönüllü kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaşını doldurmuş olmak
- Herhangi bir böbrek hastalığı öyküsü olmayan kişiler
- Daha önceki tetkiklerinde proteinüri, üre, kreatinin yüksekliği tespit edilmeyen kişiler
- Diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan kişiler
- Çalışmaya katılmak için onay vermiş olan kişiler

Böbrek biyopsisi ile primer glomerülonefrit tanısı konulan hastaların tedavileri ilgili öğretim üyesi ile birlikte planlandı. İmmüsupresif tedavi endikasyonu klinik ve laboratuvar bulgulara göre karar verildi. Nefrotik düzeyin altında proteinürisi olan ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan, böbrek biyopsisinde proliferasyon-infiltrasyon bulguları olmayan hastalara immüsupresif tedavi verilmedi. Bu hastalar renin anjiyotensin sistemi blokörleri, diğer antihipertansifler, hiperlipidemi ilaçları ve protein kısıtlı diyet gibi özellikli olmayan tedavi ile takip edildiler.

Nefrotik düzey ve üzerinde proteinürisi olan ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu eşlik eden NPGN hastaları ile PGN hastalarına non-spesifik tedavi ile birlikte immüsupresif tedavi uygulandı. MDH, FSGS tanılı hastalara tek

başına 0,5-1 mg/kg metilprednisolon başlanıp, 6-8 hafta sonra doz azaltılarak toplamda 6-24 ay olacak şekilde immunsupresif tedavi planlandı.

PGN, MGN ve dirençli FSGS olgularına ise 0,5-1 mg/kg metilprednisolon, 3-5 mg/kg siklosporin veya 2 g/gün mikofenolat mofelit ya da 1,5-2 mg/kg/gün oral siklofosfamid ya da 500-750 mg/m² siklofosfamid başlanıp, 6-8 hafta sonra kortikosteroid dozu azaltılarak, siklofosfamid azatiyopurin ile idameye geçirilerek toplamda 6-24 ay olacak şekilde immunsupresif tedavi planlandı.

Tedavi başlanan hastalar başlangıçta 7-10 günde bir, 1. ay sonunda 2 haftada bir, remisyona girdikten sonra ise ayda bir olmak üzere UÜTF Nefroloji polikliniğinde takip edildiler. Hastalar enfeksiyon, lökopeni (lökosit < 3000/mm³), trombositopeni (< 100.000/mm³), kan şekeri yüksekliği açısından izlendiler. Gerekli durumlarda immunsupresif tedavi dozları azaltıldı ya da kesildi.

En az 2 ay uygun dozda immunsupresif tedaviye rağmen proteinüride azalma olmaması, artma olması ve/veya kreatinin değerinde artma *tedaviye yanıtlosigkeit*; serum kreatinin değeri stabilken ya da düşerken proteinürinin ≤ 0,3 g/gün olması *tam yanıt*; serum kreatinin değeri stabilken ya da düşerken proteinürinin 0,3-3,5 g/gün'e düşmesi ya da bazal değere göre %50 azalması (< 3,5 g/gün) *kısmi yanıt* olarak tanımlandı.

Yöntem

Hasta ve kontrol gruplarından alınan venöz kanlar 4°C'de 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar tüplere konularak analiz gününe kadar derin dondurucuda -80° C'de muhafaza edildi.

İMA düzeylerinin ölçümlerinde, Sigma ve Merck marka analitik saflıkta kimyasal maddeler, spektrofotometre (Shimadzu U.V. Visible 1601), hassas tartı (OHAUS analytical plus), santrifüj (Sanyo Mistral 2000 R ve Hettich Rotofix 32), Karıştırıcı (vorteks) (Elektro-mag SPEED M16), değişik ölçülerde otomatik pipetler (Eppendorf), cam pipetler, balon jöjeler, mezür, polistren tüpler ve beherler kullanıldı. Analiz aşamasında günde 70 örnek çalışıldı.

Çalışmalarda kullanılan çözeltiler tridistile su ile hazırlandı. Dayanıklılık süresi sınırlı olan çözeltiler her çalışmadan önce taze olarak hazırlandı.

Çalışmalarda kullanılan tüm cam malzemeler deiyonize su ile yıkandıktan sonra 1 gün boyunca % 20'lik HNO₃ içerisinde bekletildi ve sonrasında tekrar deiyonize su ile yıkanarak tekrar kullanıldı. Albümin düzeyi ise ARCHITECT c16000 (Abbott) otoanalizör cihazında Bromcresol Green (BCG) metodu ile spektrofotometrik olarak ölçüldü.

İskemi Modifiye Albümin (İMA) Tayini

İMA tayininde Bar- Or ve ark. (71) tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı. Albümin kobalt bağlama testi (ACB) olarak adlandırılan test; albüminde iskemiye bağlı oluşan yapısal değişikliğin dışarıdan kobalt eklenmesi ve bağlanmamış kobaltların spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Yöntemin prensibi ise kısaca şöyledir: İskemi modifiye albümin konsantrasyonu serum örneğine bilinen bir miktarda Co (II) eklenmesi ve bağlanmamış Co (II) iyonlarının ditiyotreitol (DTT) kullanılarak 470 nm' de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenir.

İMA konsantrasyonları standart olmadığından absorbans birimi (ABSU) cinsinden verildi.

Reaktifler:

1. Kobalt klorür (1g/L)
2. Ditiyotreitol (DTT) (1,5 g/L)
3. %0,9 NaCl çözeltisi

Yapılışı

	<u>Kör Tüpü</u>	<u>Örnek Tüpü</u>
Kobalt klorür	50 µL	50 µL
Örnek	200 µL	200 µL
	Vorteksle karıştırıldı, 10 dk oda sıcaklığında inkübe edildi	
DTT	-	50 µL
	Vorteksle karıştırıldı, 2 dk oda sıcaklığında inkübe edildi.	
%0,9 NaCl	1000 µL	1000 µL

470 nm' de her örnek için hem numune körünün hem de numunelerin absorbansları ölçülüp, aradaki fark o örneğe ait İMA değeri (birimi ABSU) olarak verildi. (Veya her örneğin absorbansı o örneğe ait kör tüpüne karşı alındı)

Ayrıca albümin düzeyi ile İMA arasında negatif korelasyon olduğu için albümine göre İMA değerlerinde düzeltme yapılması önerilmektedir. Bu bağlamda Lippi ve ark. (83) önerdiği formülü kullanarak örneklerde düzeltilmiş İMA (albumin adjusted İMA) değerleri tespit edildi.

$$\text{düzeltilmiş İMA (Albumin adjusted İMA)} = \frac{[\text{örnek İMA}] \times [\text{örnek albumin}]}{[\text{grupun median albumin}]}$$

İstatistiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS 13.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi 2'den fazla grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veri için eşleştirilmiş t-testi normal dağılmayan veri için Wilcoxon işaret sıra testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin analizinde ölçümlerin ilk ölçüme göre yüzde değişimleri ((son ölçüm-ilk ölçüm)/ilk ölçüm) hesaplanarak karşılaştırmalar gerçekleştirildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Hastaların Genel Özellikleri

Primer glomerülonefrit ön tanısı ile böbrek biyopsisi yapılan 54 hasta çalışmaya dahil edildi. Dokuz hasta böbrek biyopsisinde primer glomerülonefrit tespit edilmediğinden çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınmayan hastalardan 4'ünde amiloidoz, 1'inde tübülointerstisyel nefrit, 3'ünde hipertansif ve diabetik glomerüloskleroz tespit edildi. 1 hastada histopatolojik tanı netleştirilemedi. Toplam 45 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Cinsiyet Dağılımı

Hastaların 28'i (%62,2) erkek, 17'si (%37,8) kadındı. Kontrol grubunda ise 26 (%52) kişi kadın, 24 (%48) kişi erkekti. Kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu.

Yaş

Hastaların yaşları 19 ile 71 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş ise $41,1 \pm 14,7$ olarak tespit edildi. PGN grubunun yaş ortalaması $39,1 \pm 15,5$, NPGN grubunun yaş ortalaması ise $42,3 \pm 14,3$ şeklindeydi. Her iki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark yoktu.

Kontrol grubu yaşları 21 ile 73 arasında değişmekteydi. Kontrol grubu yaş ortalaması $34,9 \pm 10,2$ idi. Kontrol ve hasta grupları arasında yaş dağılımı açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Klinik Başvuru

Nefrotik sendrom ile 22 (%48,9), nefritik sendrom ile 7 (%15,6), asemptomatik idrar değişiklikleri (hematüri, proteinüri) ile 15 (%33,3), hızlı ilerleyen GN ile 1 (%2,2) hasta başvurdu. NPGN hastalarının başvuru

klitikleri ise 18 hastada nefrotik sendrom (%64,3) ve 10 hastada asemptomatik proteinüri (%35,7) idi. PGN hastalarının başvuru klinikleri 4 hastada nefrotik sendrom (%23,5), 7 hastada nefritik sendrom (%41,2), 4 hastada asemptomatik hematüri (%23,5), 1 hastada asemptomatik proteinüri (%5,9) ve 1 hastada hızlı ilerleyen GN (%5,9) şeklindeydi.

Tanı ve Histopatolojik Dağılım

Hastalar histopatolojik tanılarına göre tanımlandılar. Çalışmaya alınan 23 (%51,1) hastada membranöz nefropati, 5 (%11,1) hastada Ig A nefriti, 2 (%4,4) hastada fokal segmental glomerüloskleroz, 4 (%8,9) hastada membranoproliferatif GN, 8 (%17,8) hastada kresentik GN ve 3 (%6,7) hastada minimal değişiklik hastalığı tespit edildi. Kresentik GN, 4 hastada ANCA ilişkili pauci-immun GN, 2'sinde Ig A nefritine bağlı olarak değerlendirildi. İki hastada da altta yatan neden tespit edilemedi.

Primer GN tanısı ile çalışmaya dahil edilen 45 hasta böbrek biyopsi sonuçlarına göre proliferatif ya da non-proliferatif GN olarak iki gruba ayrıldı. Membranöz nefropati, fokal segmental glomerüloskleroz, minimal değişiklik hastalığı non-proliferatif GN; Ig A nefriti, membranoproliferatif GN ve kresentik GN proliferatif GN olarak değerlendirildi. Yirmisekiz (%62,2) hasta non-proliferatif GN, 17 (%37,8) hasta ise proliferatif GN olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldılar.

Tablo-1: Histopatolojik dağılım

	Proliferatif GN (n: 17, %37,5)	Non-Proliferatif GN (n:28, %62,2)	Tüm Hastalar
MGN n (%)		23 (82,1)	23 (51,1)
FSGS n (%)		2 (7,1)	2 (4,4)
MDH n (%)		3 (10,7)	3 (6,7)
IgA nefriti n (%)	5 (29,4)		5 (11,1)
MPGN n (%)	4 (23,5)		4 (8,9)
Kresentik GN n (%)	8 (47,1)		8 (17,8)

GN: Glomerülo nefrit, MGN: membranöz glomerülo nefrit, FSGS: fokal segmental glomerüloskleroz, MPGN: membranoproliferatif glomerülo nefrit

Laboratuvar Değerleri

Primer GN hastalarının ve kontrol grubunun bazal laboratuvar değerleri tabloda belirtilmiştir. Kontrol grubunda hiğbir gönüllüde dipstik testi ile proteinüri tespit edilmedi. Kontrol grubunda hipoalbüminemi olmadığından İMA ile düzeltilmiş İMA değerleri eşitti.

Tablo-2: Hastaların bazal laboratuvar değerleri

	Minimum	Maximum	Ortalama±SD
Yaş (yıl)	19	71	41,4±14,7
Serum re (mg/dL)	15	268	51,9±45,1
Serum kreatinin (mg/dL)	0,30	13,70	1,7±2,6
eGFR (MDRD) (ml/dak/1,73 m ²)	4,5	182,6	90,2±48,6
Serum Na (mmol/L)	131	143	137,7±2,95
Serum K (mmol/L)	3,80	6,10	4,4±0,62
Serum Tprot (g/dl)	3,00	8,30	5,5±1,3
Serum Alb (g/dl)	1,40	4,50	2,9±0,8
Serum T.koll(mg/dL)	111	581	256±99,2
Serum LDL(mg/dL)	79,00	490,00	183,2±88
Lökosit (/mm ³)	2480	35700	9474±5328
Hb (g/dl)	6,40	16,50	11,9±2,2
Hct (%)	18,00	49,60	35,5±6,4
Plt (/mm ³)	103000	640000	267000±103695
ESBACH (g/gün)	0,40	20,00	5,4±4,8
CRP (mg/dL)	0,30	25,00	2,2±5,1
ESH (mm/saat)	5	120	55±31,7
İMA (ABSU)	0,175	0,934	0,512±0,150
d-İMA (ABSU)	0,242	1,305	0,516±0,186

eGFR: estimated (hesaplanmış) glomerüler filtrasyon değeri, Na: sodyum, K: potasyum, Tprot: total protein, alb: albümin, Tcoll: total kollesterol, LDL: low density lipoprotein, Hb: hemoglobin, Hct: hematokrit, Plt: platalet, CRP: C- reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, İMA: iskemi modifiye albümin, dİMA: düzeltilmiş iskemi modifiye albümin, ABSU: absorbans birimi, SD: standart deviasyon

Tablo-3: Kontrol grubunun bazal laboratuvar değerleri

	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Ortalama ± SD</i>
<i>Yaş (yıl)</i>	21	73	34,9 ±10,2
<i>Serum Üre (mg/dL)</i>	12,00	46,00	26,7±7,6
<i>Serum kreatinin (mg/dL)</i>	,50	1,10	0,7±0,1
<i>eGFR (MDRD) (ml/dak/1,73 m²)</i>	87,4	147,6	118,2±17,3
<i>İMA (ABSU)</i>	0,229	0,840	0,488±0,111

eGFR: estimated (hesaplanmış) glomerüler filtrasyon değeri, İMA: iskemi modifiye albümin, ABSU: absorbans birimi, SD: standart deviasyon

Hasta ve kontrol grubu bazal laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında serum üre (p: <0.001), kreatinin (p: 0.002) değerleri hasta grubunda anlamlı yüksek, eGFR (p: 0.001, 0.002) ise anlamlı düşük bulundu. Serum İMA değeri hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo-4: Kontrol ve hasta grubunun bazal laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol	Hasta grubu	p
	(n: 50,ort±SD)	(n: 45, ort±SD)	
Yaş	34,9 ±10,2	41,4±14,7	0.031
Cinsiyet (e/k)	24/26	28/17	0.167
Serum Üre (mg/dL)	26,7±7,6	51,9±45,1	<0.001
Serum kreatinin (mg/dL)	0,7±0,1	1,7±2,6	0.002
eGFR (MDRD) (ml/dak/1,73 m²)	118,2±17,3	90,2±48,6	0.002
İMA (ABSU)	0,488±0,111	0,512±0,150	0.612
dİMA (ABSU)	0,488±0,111	0,516±0,186	0.304

eGFR: estimated (hesaplanmış) glomerüler filtrasyon değeri, İMA: iskemi modifiye albümin, dİMA: düzeltilmiş iskemi modifiye albümin, ABSU: absorbans birimi, SD: standart deviasyon

Kontrol grubu ile PGN ve NPGN hasta grupları bazal laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı.

Tablo-5: Kontrol grubu ile PGN ve NPGN gruplarının bazal değerlerinin karşılaştırılması

	<i>Kontrol</i> (n: 50, ort±SD)	<i>PGN</i> (n: 17, ort±SD)	<i>NPGN</i> (n: 28, ort±SD)
Yaş	34,9 ±10,2	39,1±15,5	42,3±14,3***
Cinsiyet (e/k)	24/26	10/7	18/10
Serum Üre (mg/dL)	26,7±7,6	76,2±63,1*	37,2±19***
Serum kreatinin (mg/dL)	0,7±0,1	2,9±3,9*	0,9±0,4
eGFR (MDRD) (ml/dak/1,73 m²)	118,2±17,3	63,4±52,4*	106,5±38,7
İMA (ABSU)	0,488±0,111	0,548±0,175	0,490±0,133
dİMA (ABSU)	0,488±0,111	0,579±0,227***	0,478±0,149

eGFR: estimated (hesaplanmış) glomerüler filtrasyon değeri, İMA: iskemi modifiye albümin, dİMA: düzeltilmiş iskemi modifiye albümin, ABSU: absorbans birimi, SD: standart deviasyon
*p<0,001 , **p = 0.001 , *** p < 0,05

Hastalar bazal İMA düzeylerine göre karşılaştırıldıklarında kontrol, NPGN ve PGN grupları arasında bazal İMA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı (p: 0.258) fark tespit edilmedi. Serum albümin değerine göre düzeltilmiş bazal İMA değerleri karşılaştırıldığında düzeltilmiş İMA değeri PGN grubunda NPGN ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek (p: 0.032) tespit edildi. Gruplar kendi aralarında da karşılaştırıldığında PGN ile kontrol (p: 0.009) grupları arasında ve PGN ile NPGN grupları arasında düzeltilmiş bazal İMA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark (p: 0.037) vardı. Kontrol ile NPGN grupları arasında ise anlamlı fark (p: 0.662) yoktu.

Bazal laboratuvar değerleri PGN ve NPGN grupları arasında karşılaştırıldı. Serum üre, kreatinin ve düzeltilmiş İMA değerleri PGN grubunda anlamlı olarak yüksek; eGFR (MDRD), serum total protein, serum albümin, hemoglobin, hematokrit değerleri PGN grubunda anlamlı olarak düşük tespit edildi (Tablo 6)

Tablo-6: PGN ve NPGN gruplarının bazal laboratuvar değerleri

	Proliferatif GN (n: 17, ort±SD)	Non-Proliferatif (n: 28, ort±SD)	p
Yaş	39,1±15,5	42,3±14,3	0.446
Serum Üre (mg/dL)	76,2±63,1	37,2±19	0.016
Serum kreatinin (mg/dL)	2,9±3,9	0,9±0,4	0.006
eGFR (MDRD) (ml/dak/1,73 m ²)	63,4±52,4	106,5±38,7	0.005
Serum Na (mmol/L)	138±3,6	137,6±2,5	0.532
Serum K (mmol/L)	4,5±0,8	4,3±0,5	0.33
Serum Tprot (g/dl)	5,9±1,4	5,3±1,3	0.121
Serum Alb (g/dl)	2,6±0,9	2,2±1,1	0.136
Serum alb1ebru (g/dl)	3,1±0,8	2,8±0,8	0.337
Serum T.koll(mg/dL)	195,3±55,7	293,4±102,3	0.001
Serum LDL (mg/dL)	130,9±47,5	213,4±92,6	0.001
Lökosit (/mm ³)	14865,9±7246	9057,5±3830,2	0.888
Hb (g/dl)	10,5±2,2	12,8±1,8	0.001
Hct (%)	31,5±6,6	37,9±4,9	0.001
Plt (/mm ³)	285000±141826	255392,9±72523,9	0.898
ESBACH (g/gün)	4,1±4,5	6,1±4,9	0.083
CRP (mg/dL)	4,5±7,8	0,8±1,1	0.101
ESH (mm/saat)	59,4±38,1	52,2±27,9	0.743
İMA (ABSU)	0,548±0,175	0,490±0,133	0.150
d-İMA (ABSU)	0,579±0,227	0,478±0,149	0.037

eGFR: estimated (hesaplanmış) glomerüler filtrasyon değeri, Na: sodyum, K: potasyum, Tprot: total protein, alb: albümin, Tkoll: total kollesterol, LDL: low density lipoprotein, Hb: hemoglobin, Hct: hematokrit, Plt: platalet, CRP: C- reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, İMA: iskemi modifiye albümin, dİMA: düzeltilmiş iskemi modifiye albümin, ABSU: absorbans birimi, SD: standart deviasyon

Tedavi

Hastaların 34 tanesine özellikli immunsupresif tedavi başlandı. Tedavi grubundaki 5 hasta kontrolden çıktığı için, 1 hasta da öldüğü için 28 hastanın kontrol değerleri çalışıldı.

Tedavi endikasyonu olan 34 hastanın hepsi proteinürinin önlenmesi amacıyla renin anjiyotensin sistemi blokajı yapan ilaç alıyordu. Onsekiz (%53) hasta Anjiyotensin reseptör blokörü (ARB), 16 (%47) hasta ACE inhibitörü kullanıyordu. Hiperlipidemisi olan 27 hasta statin kullanıyordu. Özellikle tedavi dağılımı tabloda belirtilmiştir. (Tablo-7)

Tablo-7: Kullanılan tedavi protokolü ve dağılımı

Tedavi protokolü	Hasta sayısı (%)
Prednisolon	10 (%10,5)
Prednisolon+siklofosfamid (idamede azatiopürin)	6 (%6,3)
Prednisolon + siklosporin	9 (%9,5)
Prednisolon + azatiopürin	5 (%5,3)
Prednisolon+siklosporin+ azatiopürin	2 (%2,1)
Prednisolon+siklosporin+ mikofenolat mofetil	1 (%1,1)
Prednisolon+mikofenolat mofetil	1 (%1,1)

Özellikli tedavi uygulanan 34 hastanın izlemlerinde 19 hasta tam remisyonda, 5 hasta kısmi remisyonda, 5 hasta yanıtız olarak değerlendirildi. İki hasta eksitus oldu, 5 hastaya ise ulaşamadı.

Özellikli tedavi uygulanan primer GN hastalarının tedavi öncesi bazal laboratuvar değerleri ve tedavinin 8-12 haftasındaki, tedavi sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Serum total protein, serum albümin, hemoglobin, trombosit değerleri tedavi sonrasında anlamlı olarak yüksek; Esbach, İMA ve düzeltilmiş İMA ise anlamlı olarak düşük tespit edildi (Tablo 8).

Tablo-8: Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n: 34, ort±SD)	Tedavi sonrası (n: 28, ort±SD)	p
Serum Üre (mg/dL)	53,9±47,3	52,8±52,2	0.657
Serum kreatinin (mg/dL)	1,5±2,1	1,1±0,7	0.678
eGFR (MDRD) (ml/dak/1,73 m ²)	92,1±49,9	99,7±37,1	0,726
Serum Tprot (g/dl)	5,3±1,2	6,2±0,8	0.004
Serum Alb (g/dl)	2,1±0,8	3,4±0,6	<0.001
Serum alb1ebru (g/dl)	2,7±0,7	3,7±0,5	<0.001
Serum T.koll(mg/dL)	276,8±103,2	257,5±72,7	0.577
Serum LDL(mg/dL)	200,5±92,4	158,9±60	0.151
Lökosit (/mm ³)	9776,5±6062,7	5231,3	0.011
Hb (g/dl)	12,1±2,2	13±1,9	0.014
Hct (%)	35,8±6,3	38,1±5,9	0.063
Plt (/mm ³)	252441±100945,9	272234±81199,2	0.017
ESBACH (g/gün)	6,3±4,9	3,1±3,2	<0.001
ESH (mm/saat)	58,8±30,5	33,1±20,9	0.011
İMA (ABSU)	0,499±0,144	0,395±0,155	0.011
d-İMA (ABSU)	0,457±0,117	0,372±0,129	0.009

eGFR: estimated (hesaplanmış) glomerüler filtrasyon değeri, Na: sodyum, K: potasyum, Tprot: total protein, alb: albümin, Tkoll: total kollesterol, LDL: low density lipoprotein, Hb: hemoglobin, Hct: hematokrit, Plt: plâtalet, CRP: C- reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, İMA: iskemi modifiye albümin, dİMA: düzeltilmiş iskemi modifiye albümin, ABSU: absorbans birimi, SD: standart deviasyon

Gruplar Arası Karşılaştırma

Özellikli tedavi yapılmış hastaların bazal değerleri ile kontrol değerlerinin yüzde değişimleri PGN ve NPGN grupları arasında karşılaştırıldığında serum total protein, albümin, total kollesterol, LDL, lökosit, trombosit, esbach, eritrosit sedimentasyon hızı değerlerinde anlamlı fark tespit edildi. serum İMA ve düzeltilmiş İMA değerleri arasında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo-9: Bazal ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinin gruplar arasında yüzde değişimlerinin karşılaştırılması

	Proliferatif GN (n: 9, ort yd±SD)	Non-Proliferatif (n: 19, ort yd±SD)	p
Serum Üre (mg/dL)	0,16±1,1	0,26±0,51	0.188
Serum kreatinin (mg/dL)	-0,06±0,37	0,07±0,32	0.664
eGFR (MDRD) (ml/dak/1,73 m ²)	0,99±3,29	0,03±0,29	0.711
Serum Na (mmol/L)	0,01±0,31	0,01±0,02	0.498
Serum K (mmol/L)	-0,06±0,19	0,02±0,16	0.383
Serum Tprot (g/dl)	0,08±0,17	0,24±0,26	0.0,82
Serum Alb (g/dl)	0,27±0,30	0,49±0,42	0.156
Serum T.koll(mg/dL)	0,22±0,25	-0,11±0,28	0.011
Serum LDL(mg/dL)	0,29±0,22	-0,26±0,31	0.002
Lökosit (/mm ³)	0,23±0,49	0,69±0,79	0.172
Hb (g/dl)	0,17±0,20	0,05±0,14	0.142
Hct (%)	0,13±0,18	0,05±0,17	0.383
Plt (/mm ³)	0,32±0,29	0,36±0,52	0.117
ESBACH (g/gün)	-0,25±0,35	-0,56±0,41	0.028
İMA (ABSU)	-0,14±0,46	-0,12±0,41	0.699
d-İMA (ABSU)	-0,27±0,31	-0,08±0,37	0.243

eGFR: estimated (hesaplanmış) glomerüler filtrasyon değeri, Na: sodyum, K: potasyum, Tprot: total protein, alb: albümin, Tkoll: total kollesterol, LDL: low density lipoprotein, Hb: hemoglobin, Hct: hematokrit, Plt: plakalet, CRP: C- reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, İMA: iskemi modifiye albümin, dİMA: düzeltilmiş iskemi modifiye albümin, ABSU: absorban birimi, SD: standart deviasyon
ort yd: ortalama yüzde değişim

Grup İçi Karşılaştırma

Özellikli tedavi edilen PGN hastalarının grup içi karşılaştırmasında tedavi sonrasında serum albümin, hemoglobin değerlerinde anlamlı yükselme, LDL ve düzeltilmiş İMA değerlerinde anlamlı azalma tespit edildi. NPGN grubunun grup içi karşılaştırmasında ise tedavi sonrasında serum total protein, albümin, değerlerinde anlamlı yükselme; lökosit, trombosit, esbachda anlamlı azalma tespit edildi.

PGN ve NPGN gruplarının grup içi karşılaştırmasında tedavi sonrasında İMA değerlerinde azalma gözlemlendi. Ancak değişiklik anlamlı değildi. Sadece PGN grubunda tedavi sonrasında düzeltilmiş İMA değerinde azalma (p: 0.015) anlamlıydı.

Tablo-10: PGN grubunun grup içi karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (ort±SD)	Tedavi sonrası (ort±SD)	p
Serum Üre (mg/dL)	76,2±63,1	74,4±86,2	0.406
Serum kreatinin (mg/dL)	2,9±3,9	1,5±1,03	0.553
eGFR (MDRD) (ml/dak/1,73 m ²)	63,4±52,4	72,8±45,2	0.886
Serum Na (mmol/L)	138±3,6	139,6±2,5	0.372
Serum K (mmol/L)	4,5±0,8	4,3±0,5	0.313
Serum Tprot (g/dl)	5,9±1,4	6,3±1,0	0.310
Serum Alb (g/dl)	3,1±0,8	3,9±0,7	0.036
Serum T.koll(mg/dL)	195,3±55,7	241,2±75,1	0.051
Serum LDL (mg/dL)	130,9±47,5	158,3±74,1	0.046
Lökosit (/mm ³)	14865,9±7246	9731,1±3249,3	0.441
Hb (g/dl)	10,5±2,2	12,3±1,7	0.024
Hct (%)	31,5±6,6	36,1±5,8	0.051
Plt (/mm ³)	285000±141826	2,48±68942,8	0.859
ESBACH (g/gün)	4,1±4,5	3,4±4,6	0.513
İMA (ABSU)	0,548±0,175	0,393±0,163	0.086
d-İMA (ABSU)	0,579±0,227	0,359±0,099	0.015

eGFR: estimated (hesaplanmış) glomerüler filtrasyon değeri, Na: sodyum, K: potasyum, Tprot: total protein, alb: albümin, Tkoll: total kolesterol, LDL: low density lipoprotein, Hb: hemoglobin, Hct: hematokrit, Plt: platelet, CRP: C- reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, İMA: iskemi modifiye albümin, dİMA: düzeltilmiş iskemi modifiye albümin, ABSU: absorbans birimi, SD: standart deviasyon

Tablo-11: NPGN grubunun grup içi karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (ort±SD)	Tedavi sonrası (ort±SD)	p
Serum Üre (mg/dL)	37,2±19	42,6±16,7	0.171
Serum kreatinin (mg/dL)	0,9±0,4	0,8±0,2	0.979
eGFR (MDRD) (ml/dak/1,73 m ²)	106,5±38,7	112,5±24,9	0.698
Serum Na (mmol/L)	137,6±2,5	137,8±2,8	0.532
Serum K (mmol/L)	4,3±0,5	4,2±0,4	0.896
Serum Tprot (g/dl)	5,3±1,3	6,1±0,6	0.14
Serum Alb (g/dl)	2,8±0,8	3,6±0,4	<0,001
Serum T.koll(mg/dL)	293,4±102,3	265,0±70,1	0.061
Serum LDL(mg/dL)	213,4±92,6	159,4±50,7	0.008
Lökosit (/mm ³)	9057,5±3830,2	13100±5572,1	0.013
Hb (g/dl)	12,8±1,8	13,4±1,9	0.144
Hct (%)	37,9±4,9	39,0±5,8	0.355
Plt (/mm ³)	255392,9±72523,9	305000±80929,4	0.003
ESBACH (g/gün)	6,1±4,9	2,8±2,4	0.001
İMA (ABSU)	0,490±0,133	0,394±0,155	0.058
d-İMA (ABSU)	0,478±0,149	0,378±0,144	0.171

eGFR: estimated (hesaplanmış) glomerüler filtrasyon değeri, Na: sodyum, K: potasyum, Tprot: total protein, alb: albümin, Tkoll: total kollesterol, LDL: low density lipoprotein, Hb: hemoglobin, Hct: hematokrit, Plt: platalet, CRP: C- reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, İMA: iskemi modifiye albümin, dİMA: düzeltilmiş iskemi modifiye albümin, ABSU: absorbans birimi, SD: standart deviasyon

Korelasyon analizinde serum İMA değerleri ile serum albümin değeri arasında negatif korelasyon (r: -0.349; p:0.019), serum düzeltilmiş İMA değerleri ile serum albümin değeri ile pozitif (r: 0.472; p: 0.001), esbach ile negatif (r: -0.404; p: 0.007) korelasyon tespit edildi. Ayrıca serum albümin konsantrasyonu ile esbach değeri arasında da negatif (r:-0,556; p<0.001) korelasyon vardı. Korelasyon analizinde serum İMA düzeyleri ile böbrek fonksiyonunu yansıtan üre, kreatinin ya da hesaplanmış GFR değerleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Primer glomerülonefritler farklı patofizyolojiye sahip heterojen bir hastalık grubudur. Patogeneizde immun mekanizmalar, ekzojen ve endojen uyarılar, enfeksiyöz ajanlar gibi farklı nedenler sorumlu tutulmaktadır. Son zamanlarda oksidatif stres ve ROP'nin böbrek hastalıkları patofizyolojisinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (84). Çeşitli çalışmalarda kronik böbrek hastalıklarında OS'in arttığı belirtilmiştir (65, 85-88). OS ayrıca GN gelişiminde de önemli faktör olarak belirtilmiştir. Artmış OS, GBM değişiklikleri ile proteinüri gelişimi, böbrek yapısında morfolojik değişiklikler ve glomerüler hemodinamik değişikliklerden sorumlu tutulmaktadır (89, 90).

Artmış ROP düzeyleri, GN seyrinde nötrofil, monosit ve mesengial hücrelerin aktivasyonu sonucu oluşan ciddi oksidatif hasarın göstergesi olabilir. ROP, kritik aminoasitlerin oksidasyonu ile protein yapısında hasarlanmaya neden olur. Artmış OS, protein yapısındaki hasarlanma ile enzimatik aktivite kaybı, yapısal bütünlükte bozulma, membran bütünlüğünde bozulma ve sonuçta transepitelyal geçirgenlikte artma ile ilişkilidir (84).

Böbrek hastalıklarının patogenezinde OS'in önemli rolü olduğu bilinmektedir. Ancak primer GN patogenezindeki etkisi çok iyi bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları ile deneysel GN modellerinde in vitro olarak ve klinik çalışmalarla ise in vivo olarak GN patogenezinde OS rolü gösterilmeye çalışılmıştır.

Çeşitli hayvan çalışmalarında geliştirilen GN modellerinde süperoksit, hidrojen peroksit gibi endojen ROP yapımında artış; SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim aktivitesinde azalma gösterilmiştir. Bu çalışmalarla in vitro olarak glomerüler hasarlanmada oksidatif mekanizmaların etkisi gösterilmiştir (91, 92).

Markan ve ark. (93) primer GN hastalarında, kontrol gruba göre pro-oksidan göstergeler (nitrik oksit, total homosistein düzeyi) anlamlı yüksek, antioksidan göstergeler (malondialdehit, 8-isoprostan) ise anlamlı düşük bulmuşlardır. Hastalar PGN ve NPGN olarak gruplandırıldıklarında OS'in PGN grubunda NPGN grubuna göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Elde

edilen sonuçlarla primer GN patogenezinde OS'in rolü olabileceği yorumu yapılmıştır. Başka bir çalışmada da tekrarlayan MDH, lupus nefriti, post-streptokokal GN ve Ig A nefropatisi olan hastalarda da ROP düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (94). Aynı çalışmada remisyon ile OS aktivitesinde azalma tespit edilirken kullanılan immüsupresif ajanlar ile OS göstergeleri olan MDA, glutatyon düzeyleri ya da hemoglobin oksidasyonu arasında ilişki tespit edilmemiş (94).

Kuo ve ark. (90) FSGS olan hastalarda glomerüloseklozun derecesine göre plazma malondialdehit (MDA) seviyelerinin MDH olan hastalara göre yüksek olduğunu göstermişlerdir. Glomerüloskloz patogenezinde OS'in önemli bir rolü olduğunu düşündürmüştür. Çalışmalarda, nefrotik sendrom, lupus nefriti ve Ig A nefritinde de antioksidan sistemde yetersizlik olduğu belirtilmiştir (95, 96). Bunun yanında Poelstra ve ark. (97) MDH, FSGS ve MGN gibi proliferatif olmayan GN olan hastalarda anti oksidan enzim aktivitesinde bir farklılık olmadığını göstermişlerdir.

Albümin en önemli anti-oksidan moleküllerdendir. Nefrotik sendromu olan hastalarda albüminin masif oksidasyona uğradığı gösterilmiştir (98). Albüminin OS ile önemli yapısal değişikliğe uğradığı in vivo olarak da gösterildikten sonra yine aynı grup tarafından aktif FSGS ve böbrek nakli sonrası FSGS rekürensi olan hastalarda okside albümin tespit edilirken, remisyondaki FSGS'li hastalarda ise normal yapıda albümin tespit edilmiştir (99).

ACB yöntemi ile İMA tayini, albümine bağlanmayan kobalt miktarını tespiti esasına dayanır. Bu durumda serum albümin değeri düşük kişilerde kobaltın bağlanma oranı da azalacağından, albümine bağlanmayan serbest kobalt yüksek tespit edilecektir. Dolayısıyla İMA da yüksek bulunacaktır. Serum albümin konsantrasyonunun düşük ya da yüksek olduğu durumlarda İMA sonucunun değerlendirilmesinin yanıltıcı olabileceği belirtilmektedir (83, 100, 101). İMA ile serum albümin konsantrasyonu arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bunun üzerine çeşitli araştırmacılar serum albümin konsantrasyonlarına göre düzeltilmiş İMA formülleri geliştirilmiştir (83, 102).

Son zamanlarda çalışmalarda İMA, OS belirteci olarak kullanılmıştır ve değerli bir OS belirteci olarak yorumlanmıştır (103-109).

Primer GN proteinüri ve hipoalbüminemi ile seyreden hastalık grubudur. Çalışma grubumuzda da serum albümin konsantrasyonu düşük değerdeydi. Literatürle uyumlu olarak İMA ile serum albümin konsantrasyonları arasında anlamlı negatif korelasyon tespit ettik. Çalışmalarda serum albümin konsantrasyonu düşük olduğunda değerlendirme zorluğu belirtildiğinden Lippi ve ark. (83) tarafından belirtilen düzeltilmiş İMA formülünü kullandık.

Çalışmamızda İMA ve düzeltilmiş İMA değerleri primer GN grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastalar PGN ve NPGN olarak gruplara ayrıldıklarında PGN grubunda dİMA, NPGN ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Elde edilen sonuç PGN patogenezinde OS'in rolü olabileceğini düşündürmektedir.

PGN'lerde mezengiyal hücrelerin proliferasyonu ve mezengiyal matriks yapısında genişleme varken NPGN seyrinde hücresel ya da mezengiyal matriks proliferasyonu beklenmez. Çalışmamızda da gösterilen PGN'de artmış OS'in nedeni ROP kaynağı olan glomerüler hücrelerin (mezengiyal ve endotelial hücreler, podositler) hızlı proliferasyonu ya da makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu olabilir.

Böbrek fonksiyon kaybının göstergesi olan serum kreatinin değerlerinde yükseklik PGN seyrinde beklenen bir bulgudur. Böbrek yetmezliği de OS nedeni olabilir. Akut GN ile başvuran çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada OS göstergesi MDA ve SOD ile böbrek fonksiyonları arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (110). Markan ve ark. (93) bu durumu göz önüne alarak serum kreatinin değerine göre düzeltilmiş ek değerlendirmede de PGN gurunda OS göstergeleri NPGN grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Artmış oksidatif stresin PGN seyrinde böbrek hasarının ilerlemesine katkı sağladığını düşündürmüştür.

Çalışmamızda da İMA ve dİMA düzeyleri ile serum kreatinin ya da hesaplanmış GFH değerleri arasında ilişki tespit edilmedi. PGN grubunda bazal serum kreatinin değeri anlamlı olarak yüksek, hesaplanmış GFH anlamlı olarak düşük tespit edilmesine rağmen korelasyon analizinde İMA ve dİMA ile böbrek fonksiyonunu gösteren parametreler arasında bir ilişki bulunmadı.

Ames ve ark. (111), kortikosteroid almayan SLE hastalarında oksidatif stres göstergesi olan plazma 8epiPGF2 düzeyini kortikosteroid alan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptamışlar. Literatürde primer GN seyrinde tedavi sonrasında OS durumunu değerlendiren çok az çalışma vardır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada da akut GN hastalarında remisyon sağlandıktan sonra artmış olan OS'de anlamlı gerileme olduğu gösterilmiştir (110).

Primer GN tespit edilerek uygun immunsupresif tedavi başlanan hastalarımızda tedavi sonrası kontrol İMA ve dİMA değerlerinde bazale göre anlamlı düşme tespit edildi. PGN ve NPGN grupları karşılaştırıldığında tedavi sonrasında İMA ve dİMA yüzde değişimleri açısından anlamlı fark yoktu. Gruplar kendi içinde karşılaştırıldıklarında ise NPGN grubunda anlamlı azalma yokken, PGN grubunda dİMA değerinde tedavi sonrasında anlamlı azalma bulundu.

Tedavi sonrasında İMA ve dİMA değerlerinde bazale göre anlamlı düşme tespit edilmesi hücrel proliferasyonun, inflamatuvar hücre göçü ve aktivasyonunun ROP oluşumu ve OS gelişimde etkili olduğunu desteklemektedir. Ayrıca uygun immunsupresif tedavi ile inflamasyon ve proliferasyonun baskılanması ile OS'in de azalması ile iyileşmenin sağlanması OS'in GN patogenezindeki etkisini gösterebilir.

OS göstergesi olarak çalıştığımız İMA ile ilişkili olabilecek parametreler korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olarak sadece İMA ile serum albümin konsantrasyonu arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Çoğunlukla hipproalbuminemi olan GN hasta grubunda dİMA değerinin kullanılmasının daha doğru olacağını düşünmekteyiz.

Elde ettiğimiz bulgular ışığında primer GN hastalarında PGN ve NPGN alt tiplerinin ayırımında dİMA bir gösterge olarak kullanılabilir. Ayrıca tedavi ile elde edilecek yanıt ve prognoz tayini ile ilgili olarak da dİMA düzeyi bilgi verebilir. OS'in özellikle PGN patogenezindeki rolü olabileceğini çalışmamızda da gösterdik ve PGN tedavisinde antioksidan ajanların kullanımını olumlu katkı sağlayabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular primer GN patogenezinde OS'in önemli rol oynadığını düşündürmektedir. PGN seyrinde

daha belirgin olan OS bu hastalarda ilerleyici böbrek hasarı ile ilişkili olabilir. Çalışmamız primer GN hastalarında oksidatif stres etkisini desteklemekle birlikte PGN'lerde oksidatif stres NPGN'lere göre daha belirgindir.

KAYNAKLAR

1. Kriz W, Elger M. Essential Renal Anatomy and Physiology. In: Floege J, Johnson RJ, and Feehally J(eds). Comprehensive Clinical Nephrology. 4th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier. 2010. 3-14.
2. Endlich K, Kriz W, Witzgall R. Update in podocyte biology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:331-40.
3. Neal CR, Crook H, Bell E, *et al.* Three-dimensional reconstruction of glomeruli by electron microscopy reveals a distinct restrictive urinary subpodocyte space. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1223-35.
4. Kriz W, Elger M, Mundel P, *et al.* Structure-stabilizing forces in the glomerular tuft. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1731-9.
5. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003;83:253-307.
6. Mundel P, Kriz W. Structure and function of podocytes: an update. *Anat Embryol (Berl)* 1995;192:385-97.
7. Drumond MC, Deen WM. Structural determinants of glomerular hydraulic permeability. *Am J Physiol* 1994;266:1-12.
8. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:2398-411.
9. Johnson RJ, Feehally J. Introduction to Glomerular Disease. In: Floege J, Johnson RJ, and Feehally J(eds). Comprehensive Clinical Nephrology. 4th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier. 2010., 208-17.
10. Couser WG. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 Suppl 1:10-5.
11. Sheerin NS, Risley P, Abe K, *et al.* Synthesis of complement protein C3 in the kidney is an important mediator of local tissue injury. *FASEB J* 2008;22:1065-72.
12. Floege J FJ. Introduction to glomerular Disease: Clinical Presentation. In: Floege J, Johnson RJ, and Feehally J(eds). Comprehensive Clinical Nephrology. 4th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier. 2010. 193-207.
13. Abid MR, Razzaque, M. S., Taguchi, T. . Oxidant Stress In: Renal Pathophysiology. In: Ronco C, (ed). *Contributions to Nephrology, Cellular Stress Responses in Renal Diseases*: Karger; 2005, 135-53.
14. Halliwell B. Drug antioxidant effects. A basis for drug selection? *Drugs* 1991;42:569-605.
15. Satyanarayana PS, Singh D, Chopra K. Quercetin, a bioflavonoid, protects against oxidative stress-related renal dysfunction by cyclosporine in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2001;23:175-81.
16. Nauseef WM, Volpp BD, Clark RA. Immunochemical and electrophoretic analyses of phosphorylated native and recombinant neutrophil oxidase component p47-phox. *Blood* 1990;76:2622-9.
17. Okamura N, Babior BM, Mayo LA, *et al.* The p67-phox cytosolic peptide of the respiratory burst oxidase from human neutrophils. Functional aspects. *J Clin Invest* 1990;85:1583-7.

18. Cassatella MA, Bazzoni F, Flynn RM, *et al.* Molecular basis of interferon-gamma and lipopolysaccharide enhancement of phagocyte respiratory burst capability. Studies on the gene expression of several NADPH oxidase components. *J Biol Chem* 1990;265:20241-6.
19. Heyworth PG, Cross AR, Curnutte JT. Chronic granulomatous disease. *Curr Opin Immunol* 2003;15:578-84.
20. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species in non-phagocytic cells. *J Leukoc Biol* 1999;65:337-40.
21. Wang S, Leonard SS, Ye J, *et al.* The role of hydroxyl radical as a messenger in Cr(VI)-induced p53 activation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;279:C868-75.
22. Sauer H, Wartenberg M, Hescheler J. Reactive oxygen species as intracellular messengers during cell growth and differentiation. *Cell Physiol Biochem* 2001;11:173-86.
23. Barbieri SS, Eligini S, Brambilla M, *et al.* Reactive oxygen species mediate cyclooxygenase-2 induction during monocyte to macrophage differentiation: critical role of NADPH oxidase. *Cardiovasc Res* 2003;60:187-97.
24. Fenster BE, Tsao PS, Rockson SG. Endothelial dysfunction: clinical strategies for treating oxidant stress. *Am Heart J* 2003;146:218-26.
25. Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol* 2004;24:469-73.
26. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:29-38.
27. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J* 2003;79:195-9.
28. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;82:291-5.
29. Haenen GR, Vermeulen NP, Timmerman H, *et al.* Effect of thiols on lipid peroxidation in rat liver microsomes. *Chem Biol Interact* 1989;71:201-12.
30. Bindoli A, Rigobello MP. Mitochondrial thioredoxin reductase and thiol status. *Methods Enzymol* 2002;347:307-16.
31. Netto LE, Kowaltowski AJ, Castilho RF, *et al.* Thiol enzymes protecting mitochondria against oxidative damage. *Methods Enzymol* 2002;348:260-70.
32. Dean RT, Fu S, Stocker R, *et al.* Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997;324:1-18.
33. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991;91:14-22.
34. Al-Ghamdi SS, Chatterjee PK, Raftery MJ, *et al.* Role of cytochrome P4502E1 activation in proximal tubular cell injury induced by hydrogen peroxide. *Ren Fail* 2004;26:103-10.
35. Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, *et al.* Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1803-7.

36. Goligorsky MS, Brodsky SV, Noiri E. NO bioavailability, endothelial dysfunction, and acute renal failure: new insights into pathophysiology. *Semin Nephrol* 2004;24:316-23.
37. Kaushal GP, Liu L, Kaushal V, *et al.* Regulation of caspase-3 and -9 activation in oxidant stress to RTE by forkhead transcription factors, Bcl-2 proteins, and MAP kinases. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287:1258-68.
38. Zhang JJ, Bledsoe G, Kato K, *et al.* Tissue kallikrein attenuates salt-induced renal fibrosis by inhibition of oxidative stress. *Kidney Int* 2004;66:722-32.
39. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension* 2004;44:248-52.
40. Cochrane AL, Ricardo SD. Oxidant stress and regulation of chemokines in the development of renal interstitial fibrosis. *Contrib Nephrol* 2003;139:102-19.
41. Nikolic-Paterson DJ, Lan HY, Hill PA, *et al.* Macrophages in renal injury. *Kidney Int Suppl* 1994;45:79-82.
42. Lee HB, Yu MR, Yang Y, *et al.* Reactive oxygen species-regulated signaling pathways in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:241-5.
43. Li JM, Shah AM. ROS generation by nonphagocytic NADPH oxidase: potential relevance in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:221-6.
44. Thevenod F. Nephrotoxicity and the proximal tubule. Insights from cadmium. *Nephron Physiol* 2003;93:87-93.
45. Hammes HP. Pathophysiological mechanisms of diabetic angiopathy. *J Diabetes Complications* 2003;17:16-9.
46. Kovacic P, Sacman A, Wu-Weis M. Nephrotoxins: widespread role of oxidative stress and electron transfer. *Curr Med Chem* 2002;9:823-47.
47. Davila-Esqueda ME, Vertiz-Hernandez AA, Martinez-Morales F. Comparative analysis of the renoprotective effects of pentoxifylline and vitamin E on streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Ren Fail* 2005;27:115-22.
48. Xia Y, Zweier JL. Superoxide and peroxynitrite generation from inducible nitric oxide synthase in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:6954-8.
49. Noiri E, Nakao A, Uchida K, *et al.* Oxidative and nitrosative stress in acute renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281:948-57.
50. Heigold S, Bauer G. RAW 264.7 macrophages induce apoptosis selectively in transformed fibroblasts: intercellular signaling based on reactive oxygen and nitrogen species. *J Leukoc Biol* 2002;72:554-63.
51. Hahn S, Kuemmerle NB, Chan W, *et al.* Glomerulosclerosis in the remnant kidney rat is modulated by dietary alpha-tocopherol. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2089-95.
52. Hahn S, Krieg RJ, Jr., Hisano S, *et al.* Vitamin E suppresses oxidative stress and glomerulosclerosis in rat remnant kidney. *Pediatr Nephrol* 1999;13:195-8.

53. Takaoka M, Ohkita M, Kobayashi Y, *et al.* Protective effect of alpha-lipoic acid against ischaemic acute renal failure in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:189-94.
54. Toborek M, Wasik T, Drozd M, *et al.* Effect of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure. *Metabolism* 1992;41:1229-32.
55. Epperlein MM, Nourooz-Zadeh J, Jayasena SD, *et al.* Nature and biological significance of free radicals generated during bicarbonate hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:457-63.
56. Shah SV. Oxidants in Progressive Kidney Disease. In: Alpern. RJ, Hebert. SC, (eds). *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. 4 ed; 2008, 2601- 13.
57. Fantone JC, Ward PA. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 1982;107:395-418.
58. Baud L, Fouqueray B, Philippe C, *et al.* Reactive oxygen species as glomerular autacoids. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:132-8.
59. Kawaguchi M, Yamada M, Wada H, *et al.* Roles of active oxygen species in glomerular epithelial cell injury in vitro caused by puromycin aminonucleoside. *Toxicology* 1992;72:329-40.
60. Radeke HH, Meier B, Topley N, *et al.* Interleukin 1-alpha and tumor necrosis factor-alpha induce oxygen radical production in mesangial cells. *Kidney Int* 1990;37:767-75.
61. Shah SV. Role of reactive oxygen metabolites in experimental glomerular disease. *Kidney Int* 1989;35:1093-106.
62. Kakita N, Sasaguri Y, Kato S, *et al.* Induction of gelatinolytic neutral proteinase secretion by lipid peroxide in cultured mesangial cells. *Nephron* 1993;63:94-9.
63. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982;47:412-26.
64. Gopalakrishna R, Anderson WB. Reversible oxidative activation and inactivation of protein kinase C by the mitogen/tumor promoter periodate. *Arch Biochem Biophys* 1991;285:382-7.
65. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, *et al.* The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002;62:1524-38.
66. Horie K, Miyata T, Maeda K, *et al.* Immunohistochemical colocalization of glycoxidation products and lipid peroxidation products in diabetic renal glomerular lesions. Implication for glycoxidative stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1997;100:2995-3004.
67. Ha H, Yu MR, Choi YJ, *et al.* Activation of protein kinase c-delta and c-epsilon by oxidative stress in early diabetic rat kidney. *Am J Kidney Dis* 2001;38:204-7.
68. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 1990;186:1-85.
69. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, *et al.* Crystal structure of human serum albumin at 2.5 A resolution. *Protein Eng* 1999;12:439-46.

70. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol* 2006;108:410-1.
71. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311-5.
72. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, *et al.* Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003;49:581-5.
73. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, *et al.* Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001;141:985-91.
74. Levine RL. Ischemia: from acidosis to oxidation. *FASEB J* 1993;7:1242-6.
75. Zweier JL. Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart. Evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem* 1988;263:1353-7.
76. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, *et al.* Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1102-6.
77. Wardman P, Candeias LP. Fenton chemistry: an introduction. *Radiat Res* 1996;145:523-31.
78. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albumin by free radicals. Reaction with copper(II) and ascorbate. *Biochem J* 1986;236:397-400.
79. Laussac JP, Sarkar B. Characterization of the copper(II)- and nickel(II)-transport site of human serum albumin. Studies of copper(II) and nickel(II) binding to peptide 1-24 of human serum albumin by ¹³C and ¹H NMR spectroscopy. *Biochemistry* 1984;23:2832-8.
80. Bal W, Christodoulou J, Sadler PJ, *et al.* Multi-metal binding site of serum albumin. *J Inorg Biochem* 1998;70:33-9.
81. Sokolowska M, Krezel A, Dyba M, *et al.* Short peptides are not reliable models of thermodynamic and kinetic properties of the N-terminal metal binding site in serum albumin. *Eur J Biochem* 2002;269:1323-31.
82. Roy D, Quiles J, Gaze DC, *et al.* Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart* 2006;92:113-4.
83. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, *et al.* Standardization of ischemia-modified albumin testing: adjustment for serum albumin. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:261-2.
84. Araujo M, Welch WJ. Oxidative stress and nitric oxide in kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:72-7.
85. Vaziri ND. Roles of oxidative stress and antioxidant therapy in chronic kidney disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:93-9.

86. Ikizler TA, Morrow JD, Roberts LJ, *et al.* Plasma F2-isoprostane levels are elevated in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002;58:190-7.
87. Himmelfarb J, Hakim RM. Oxidative stress in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:593-8.
88. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, *et al.* Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65:1009-16.
89. Wojcicka G, Beltowski J. [Oxidative stress in glomerulonephritis]. *Postepy Hig Med Dosw* 2001;55:855-69.
90. Kuo HT, Kuo MC, Chiu YW, *et al.* Increased glomerular and extracellular malondialdehyde levels in patients and rats with focal segmental glomerulosclerosis. *Eur J Clin Invest* 2005;35:245-50.
91. Gaertner SA, Janssen U, Ostendorf T, *et al.* Glomerular oxidative and antioxidative systems in experimental mesangioproliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2930-7.
92. Binder CJ, Weiher H, Exner M, *et al.* Glomerular overproduction of oxygen radicals in Mpv17 gene-inactivated mice causes podocyte foot process flattening and proteinuria: A model of steroid-resistant nephrosis sensitive to radical scavenger therapy. *Am J Pathol* 1999;154:1067-75.
93. Markan S, Kohli HS, Sud K, *et al.* Oxidative stress in primary glomerular diseases: a comparative study. *Mol Cell Biochem* 2008;311:105-10.
94. Turi S, Nemeth I, Torkos A, *et al.* Oxidative stress and antioxidant defense mechanism in glomerular diseases. *Free Radic Biol Med* 1997;22:161-8.
95. Bulucu F, Vural A, Aydin A, *et al.* Oxidative stress status in adults with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2000;53:169-73.
96. Chen HC, Tomino Y, Yaguchi Y, *et al.* Detection of polymorphonuclear cells, superoxide dismutase and poly C9 in glomeruli of patients with IgA nephropathy. *Nephron* 1991;59:338.
97. Poelstra K, Hardonk MJ, Koudstaal J, *et al.* Intraglomerular platelet aggregation and experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990;37:1500-8.
98. Musante L, Bruschi M, Candiano G, *et al.* Characterization of oxidation end product of plasma albumin 'in vivo'. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;349:668-73.
99. Musante L, Candiano G, Petretto A, *et al.* Active focal segmental glomerulosclerosis is associated with massive oxidation of plasma albumin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:799-810.
100. Apple FS, Wu AH, Mair J, *et al.* Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005;51:810-24.
101. Gaze DC, Crompton L, Collinson P. Ischemia-modified albumin concentrations should be interpreted with caution in patients with low serum albumin concentrations. *Med Princ Pract* 2006;15:322-4.

102. Lee YW, Kim HJ, Cho YH, *et al.* Application of albumin-adjusted ischemia modified albumin index as an early screening marker for acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2007;384:24-7.
103. Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, *et al.* Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem* 2009;42:666-71.
104. Awadallah SM, Atoum MF, Nimer NA, *et al.* Ischemia modified albumin: An oxidative stress marker in beta-thalassemia major. *Clin Chim Acta* 2012;413:907-10.
105. Piva SJ, Duarte MM, Da Cruz IB, *et al.* Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity. *Clin Biochem* 2011;44:345-7.
106. Kurban S, Mehmetoglu I, Yerlikaya HF, *et al.* Effect of chronic regular exercise on serum ischemia-modified albumin levels and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Res* 2011;36:116-23.
107. Kazanis K, Dalamaga M, Kassi E, *et al.* Serum levels of ischemia modified albumin in overweight/obese postmenopausal women: a potential biomarker of atherosclerotic burden associated with oxidative stress. *Maturitas* 2011;70:182-7.
108. Aran T, Unsal MA, Guven S, *et al.* Carbon dioxide pneumoperitoneum induces systemic oxidative stress: a clinical study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:80-3.
109. Borderie D, Allanore Y, Meune C, *et al.* High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis. *Clin Chem* 2004;50:2190-3.
110. Bulbul M, Oner A, Demircin G, *et al.* Oxidative stress in children with acute glomerulonephritis. *Ren Fail* 2008;30:209-14.
111. Ames PR, Alves J, Murat I, *et al.* Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and allied conditions with vascular involvement. *Rheumatology* 1999;38:529-34.

TEŞEKKÜR

Yandal ihtisasım boyunca bana destek olan, eşsiz bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleğimde en iyi beceri ve başarıyı kazanmamda çok büyük emekleri olan, ileriki yaşamımda da kendime örnek almaktan onur duyacağım değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN, Prof. Dr. Kamil DİLEK, Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ, Prof. Dr. Mahmut YAVUZ ve Prof. Dr. Alparslan ERSOY'a; tezimin şekillenmesinin her aşamasında her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen canım kardeşim Dr. Ebru AÇIKGÖZ'e; istatistik aşamasında beni hiç geri çevirmeyen Güven Özkaya'ya; birlikte çalışmaktan tarif edilmez mutluluk duyduğum ve onları tanımakla kendimi şanslı hissettiğim sevgili dostlarım Dr. Nimet AKTAŞ'a, Dr. Abdülmecit YILDIZ'a ve Dr. Bülent Gül'e teşekkür ederim.

Beraber çalıştığımız ve çalışırken büyük keyif aldığım diğer doktor arkadaşlara, hemşirelerimize, personelimize, kliniğimizde görev almış tüm çalışanlara teşekkür ederim.

Benim bu günlere gelmemi, başarıyı tatmamı sağlayan, yaşadığım her zorlukta kayıtsız ve şartsız sürekli yanımda olan, desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşime sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Canım kızım, sen olmasaydın herhalde başaramazdım. Yaşama sevincim kızım Şule'ne yürek dolusu sevgilerimle.

ÖZGEÇMİŞ

04.06.1977 Bursa doğumluyum. İlkokulu Bursa Dörtçelik ilk okulunda tamamladıktan sonra Aliğa TED kolejinde hazırlık sınıfını bitirerek orta öğretimimi TED Ankara Kolejinde tamamladım. 1995 yılında Özel Arı Fen lisesinden mezun olarak aynı yıl Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım. Tıp fakültesinden 2001 yılında mezun olarak 2002 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında iç hastalıkları ihtisasına başladım. Aralık 2006 'da " Karaciğer Transplantasyonu Öncesi ve Sonrası Sürviyi Belirlemede MELD (Model For End-stage Liver Disease) ve CTP (Child-Turcotte-Pugh) Skorlarının Karşılaştırılması" isimli tez çalışmam ile iç hastalıkları uzmanı oldum. Mecburi hizmet ataması ile Nisan 2007'de Yozgat'ın Boğazlıyan ilçesinde iç hastalıkları uzmanı olarak mecburi hizmet görevine başladım. Şubat 2008'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Nefroloji Bilim Dalında yan dal ihtisasına başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim.