

T.C.
DOKUZ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI

**GLOMERÜLER KAYNAKLI
PROTEİNÜRİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
24 SAATLİK İDRAR VE SPOT İDRAR
TETKİKLERİNİN UYUMUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. DİLARA KARACAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI

**GLOMERÜLER KAYNAKLI
PROTEİNÜRİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
24 SAATLİK İDRAR VE SPOT İDRAR
TETKİKLERİNİN UYUMUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. DİLARA KARACAN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Ali Rıza Şişman

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET	1
SUMMARY	3
1 GİRİŞ VE AMAÇ	5
2 GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. PROTEİNÜRİ	6
2.1.1. Tanımlamalar	6
2.1.2. Proteinüri tipleri	6
2.1.3. Hastalıklarda Proteinüri Mekanizmaları	10
2.1.4. Proteinürinin Saptanması ve Ölçüm Metodları	13
2.1.5. Proteinürlili Hastaya Yaklaşım	15
2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE ÖNEMİ	18
2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi.....	18
2.2.2. Fonksiyonel Böbrek Hasarı	19
2.2.3. Yapısal Böbrek Hasarı	19
2.2.4. Evreleme.....	21
2.2.5. KBH'nin Etiyolojisi	23
2.2.6. KBH'nin Fizyolojisi	24
2.2.7. KBH'nin SDBY'ye İlerlemesini Kolaylaştıran Risk Faktörleri	26
2.3. GLOMERÜLONEFRİTLERE GENEL BAKIŞ	26
2.3.1. Türkiye'de Primer Glomerüler Hastalıklar; Güncel Durum	26
2.3.2. Primer Glomerüler Hastalıklarda İmmünopatogenez	28
2.3.3. Glomerülonefritlerde Klinik ve Laboratuvar Bulgular	30

2.3.4.	Primer Glomerülonefritler	31
2.3.5.	Glomerülonefritlerde Semptomatik Tedavi	32
3	GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1.	ARAŞTIRMANIN TİPİ	35
3.2.	ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI	35
3.3.	ETİK KURUL ONAYI	35
3.4.	ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ	35
3.5.	OLGULARIN SEÇİMİ, ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI	35
3.6.	BİYOKİMYASAL ANALİZLER	36
3.7.	İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	36
4	BULGULAR	38
4.1.	ÇALIŞMA GRUBUNU TANIMLAYICI BULGULAR	38
4.1.1.	Cinsiyet	40
4.1.2.	Biyokimyasal Testlerin Sonuçları	40
4.2.	KORELASYON ANALİZLERİ SONUÇLARI	40
4.3.	ROC ANALİZİ	42
4.4.	24 Saatlik İdrar Protein Değerlerinin Tahmin Edilebilmesi İçin Regresyon Analizi ve Modeli	45
5	TARTIŞMA	49
6	KAYNAKLAR	57
7	EKLER	65

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Nefrotik sendroma yol açan hastalıklar	11
Tablo 2. KBH prevalansı.....	19
Tablo 3. Nedene yönelik sınıflama	22
Tablo 4. GFH'ye göre sınıflama	22
Tablo 5. KBH'nin ortaya çıkışı veya ilerleyişi ile ilgili faktörler.....	26
Tablo 6. Ülkelerin kayıt sistemi çalışmalarında sıklıklara göre PGH ve nefrotik sendrom nedenleri	27
Tablo 7. Türkiye'de yapılmış çalışmalar PGH ve nefrotik sendrom nedenleri...	28
Tablo 8. Hastaların biyokimya, 24h ve spot idrar sonuçları.....	40
Tablo 9. Spot idrar P/K değeri ile 24 saatlik idrar protein değerleri arasındaki korelasyon.....	41
Tablo 10. Spot idrar P/K oranı için kesim değerleri	42
Tablo 11. P/K için kesim noktası 0,655 olarak seçildiğinde diyagnostik performans sonuçları.....	43
Tablo 12. Proteinüri tanısında spot P/K oranı 3,530 üstünde olanların 24h proteinüriye göre değerlendirilmesi	43
Tablo 13. Tekli regresyon modelinin istatistik özeti	45
Tablo 14. 24 saatlik idrar toplam protein için tekli regresyon modeli	46
Tablo 15. Çoklu regresyon modelinin istatistik özeti	47
Tablo 16. 24 saatlik toplam protein için çoklu regresyon modeli.....	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Proteinürisi olan hastaya yaklaşım.....	17
Şekil 2. Kronik böbrek hastalığının tanımı.....	20
Şekil 3. KBH evrelemesi	21
Şekil 4. KBH patofizyolojisi.....	24
Şekil 5. Hastaların KBH evrelerine göre dağılımı	38
Şekil 6. Hastaların glomerulonefrit tiplerine göre dağılımı.....	39
Şekil 7. Hastaların proteinüri miktarına göre dağılımı	39
Şekil 8. ROC eğrisinde tüm hastalar için 300 mg/gün eşik değer olarak kabul edildiğinde spot idrar P/K oranının değerlendirilmesi.....	44
Şekil 9. ROC eğrisinde tüm hastalar için 1 g/gün eşik değer olarak kabul edildiğinde spot idrar P/K oranının değerlendirilmesi.....	44
Şekil 10. ROC eğrisinde tüm hastalar için 4 g/gün eşik değer olarak kabul edildiğinde spot idrar P/K oranının değerlendirilmesi.....	45
Şekil 11. 24 saatlik idrarda protein ve spot idrarda P/K korelasyon grafiği.....	48

KISALTMALAR

ACEi	Anjiyotensin Çevirici Enzim İnhibitörü
AİA	Aseptomatik İdrar Anomalileri
ANA	Antinükleer Antikor
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
AUC	Area Under the ROC Curve (Eğri Altında Kalan Alan)
A/K	Albümin/Kreatinin Oranı
BUN	Kan Üre Nitrojen
C3GP	C3 Glomerülopatisi
CKD-EPI	“Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration”
CREDIT	Kronik Böbrek Hastalığı Prevelansı Araştırması
DEÜTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
DM	Diabetes Mellitus
e-GFH	Estimated GFH
FGS	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GBM	Glomerüler Bazal Membran
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GN	Glomerülofritler
HDL	High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
HT	Hipertansiyon
IgAN	IgA Nefropatisi
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	“Kidney Disease: Improving Global Outcomes”
KGn	Kronik Glomerülofrit
LCAT	Lesitin-Kolesterol Açıltransferaz
LDL	Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
LPL	Lipoprotein Lipaz
MDH	Minimal Değişiklik Hastalığı
MN	Membranöz Glomerülofrit
MPGN	Membranoproliferatif Glomerülofrit
NPD	Negatif Prediktif Değer
NS	Nefrotik Sendrom
PGH	Primer Glomerüler Hastalıklar
PPD	Pozitif Prediktif Değer
P/K	Protein/Kreatinin Oranı
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SLE	Sistemik Lupus Eritamatozis
TND	Türk Nefroloji Derneği
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu (dansiteli) Lipoprotein



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel birikimlerini ve manevi desteklerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimimde emeği geçen başta Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Sezer UYSAL olmak üzere tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı değerli öğretim üyelerine;

Tez çalışmamın en başından sonuna kadar her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel birikimleriyle bana her konuda destek olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Ali Rıza ŞİŞMAN'a;

Tezin planlama aşamasından sonuç aşamasına kadar her konuda bilgi birikiminden yararlandığım Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Uzm. Dr. Serkan YILDIZ'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca arkadaşlık ve dostluklarını esirgemeyen uzman ve asistan arkadaşlarım Dr. Gülsüm Feyza TÜRKEŞ Dr. Müge Gül GÜLEÇOĞLU ÖNEM, Dr. Mehmet Oğuz ERBAĞCI, Dr. Zeynep KORKMAZ, Dr. Alper KUTLU'ya

Uzmanlık eğitimimiz boyunca tüm işlerimizi kolaylaştıran anabilim dalı sekreterimiz Sayın Eda OLUM'a;

Beni bugünlere getiren ve her daim arkamda duran sevgili annem, babam ve kardeşime en içten dileklerle teşekkür ederim.

ÖZET

Proteinüride referans yöntem 24 saatlik idrarda protein ölçümüdür. Ancak, 24 saatlik idrar toplama zahmetli ve hataya açıktır. Çalışmamızda kronik glomerülonefrit hastalarında 24 saatlik idrarda total protein ile spot idrardaki protein/kreatinin oranının uyumunun karşılaştırılması hedeflendi.

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Tip 2 Diyabetes Mellitus, amiloidoz, kresantik nefropati, membranöz nefropati, IgA nefropatisi, C3 glomerülopatisi, fokal segmental glomeruloskleroz ve sistemik lupus eritamatozis tanıları ile 2016-2020 yılları arasında takip edilen glomerüler proteinürisi biyopsi ile konulmuş 210 kronik glomerülonefritli hastanın verileri retrospektif incelenerek yapıldı. Biyopsiden hemen önce alınan 24 saatlik idrarlarda protein, spot idrarda protein/kreatinin oranı belirlendi. Hastalar kronik böbrek hastalığı evrelerine, glomerülonefrit gruplarına ve proteinüri miktarına göre sınıflandırıldı. Her bir sınıfta 24 saatlik idrar proteini ve spot idrardaki protein/kreatinin oranı arasındaki korelasyon belirlendi. Hastalar, klinik karar noktalarındaki proteinüri miktarına göre hafif proteinüri (<1 g /24h), ılımlı proteinüri (1-4 g /24h) ve ağır proteinüri (>4 g /24h) olarak 3 gruba ayrılarak spot protein/kreatinin'nin 24 saatlik idrar proteinini tahmin etmedeki diyagnostik performansı ROC analiziyle değerlendirildi. 24 saatlik idrarda toplam protein değeri baz alınarak spot idrarda protein/kreatinin oranı için bir kesim değeri ROC eğrisiyle belirlendi.

Tüm olgular değerlendirildiğinde, spot idrar protein/kreatinin değeri ile 24 saatlik idrar protein değerleri arasında yüksek düzeyde anlamlı ilişki bulundu ($r=0,77$). Hastalar evrelere göre ayrı ayrı sınıflandırıldığında tüm evrelerde yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Glomerülonefrit tiplerine göre sınıflandırıldığında; Tip 2 Diyabetes Mellitus, IgA nefropatisi, fokal segmental glomeruloskleroz, amiloidoz ve lupus nefritinde yüksek ilişki saptanırken; kresantik nefropati, membranöz nefropati ve C3 glomerülopatisinde orta düzeyde ilişki saptandı. Protein atılımı miktarına göre sınıflandırma yapıldığında hafif proteinürisi olanlarda korelasyon saptanmazken, protein atılımının artmasıyla birlikte korelasyonlarda orta düzeye doğru bir artış gözlemlendi. ROC analizinde, patolojik

proteinüri ayrımı için 24 saatlik idrarda 300 mg/gün protein eşik değeri olarak kabul edildiğinde, eğri altında kalan alan 0,821, spot idrar protein/kreatinin oranının $\geq 0,655$ olduğu hastalarda duyarlılık %89,2, özgüllük %50 olarak belirlendi.

İlımlı miktarda patolojik proteinüri ayrımı için 24 saatlik idrarda 1 g/gün, ağır miktarda patolojik proteinüri ayrımı için 4 g/gün protein miktarı eşik değeri olarak kabul edildiğinde; spot idrarda protein/kreatinin oranı için eğri altında kalan alan sırasıyla 0,883 ve 0,889 olarak saptandı.

Ağır miktarda patolojik proteinüri ayrımı için 3,53 “cut-off” olarak seçildiğinde spot idrar protein/kreatinin oranı 3,53’in üstünde olan hastaların 24 saat idrar protein değeri %88,9 olasılık, % 85,5 duyarlılık ve % 83,5 özgüllük ile 4 g’ın üstünde olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.

24h protein düzeyi ile ilişkisi olabilecek yaş, spot protein/kreatinin oranı, albümin arasındaki ilişkinin incelendiği bir çoklu regresyon analizi yapıldı. 24 saatlik idrar proteinin tahmin etmek için kullanmamız gerek model $y = 14,78 + (0,339 \times \text{spot protein/kreatinin}) - (2,646 \times \text{albümin}) - (0,065 \times \text{yaş})$ bulundu.

Sonuç olarak hastalarda spot idrar protein/kreatinin ve 24h protein değeri arasında yüksek bir korelasyon saptadık. Literatürde, glomerülonefrit hastalarında yapılan çalışmalar çok azdır. Bu konuda yapılan tüm çalışmalar değerlendirildiğinde, spot idrarda protein/kreatinin oranının günlük protein atılımı ile ilişkisi kabul görmesine karşın halen ortak karar verilmiş bir eşik değeri bulunmamaktadır. Bu nedenle ölçüm değerleri standardize edilene kadar spot idrar protein/kreatinin oranı taramaları ile tespit edilen proteinüri varlığının 24 saatlik idrar örneklerinde onaylanması gerektiğini düşünmekteyiz. 24 saatlik idrar proteini atılımını tahmin etmek için daha ileri çalışmalarda; spot idrarda protein/kreatinin oranı, yaş, cinsiyet ve kronik böbrek hastalığı evresini içeren non-lineer regresyon analizi modellerinin kullanılması ve valide edilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Spot idrarda protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda protein, glomerüler kaynaklı proteinüri

SUMMARY

The reference method for proteinuria is the measurement of the level of protein in the urine for 24 hours. However, collecting urine for 24 hours is difficult and error-prone. In our study, we aimed to compare protein levels in the 24 hours urine and ratio of protein/creatinine in the spotting urine in patients with chronic glomerulonephritis.

Two hundred ten patients diagnosed with Type 2-DM, amyloidosis, crescentic nephropathy, membranous nephropathy, IgA nephropathy, C3 nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis and systemic lupus erythematosus between 2016-2020 in Dokuz Eylul University Hospital were included in the study. Protein levels in 24-hour urine and protein/creatinine ratio were determined before the biopsy. Patients were classified according to the stage of chronic kidney patients, subgroups of glomerulonephritis, and amount of proteinuria. The correlations between 24-hour urine protein and protein/creatinine ratio were determined in each stage. Patients were divided into 3 groups as mild proteinuria (<1 g/24h), moderate proteinuria (1-4 g/24h), and severe proteinuria (>4g/24h) according to the amount of proteinuria at clinical decision points. The diagnostic performance of predicting urine protein was evaluated by ROC analysis. A cut-off value for protein/creatinine ratio in spot urine was determined by the ROC curve based on the total protein value in 24-hour urine.

A significant correlation was found between protein/creatinine ratio and 24-hour urine protein levels in whole group. The significant high correlations were found in whole stages. When patients were classified according to their glomerular pathologies, high correlations in type 2-DM, IgA nephropathy, systemic lupus erythematosus, amyloidosis and focal segmental glomerulosclerosis; moderate in membranous nephropathy, C3 nephropathy and crescentic nephropathy. When classification based on the amount of protein excretion, there was no correlation in those with mild proteinuria, whereas there was an increase in the correlations with

the increase in protein excretion. By ROC analysis, When taken the 300 mg/day protein threshold in 24-hour urine for pathological proteinuria, the sensitivity and specificity were determined as 89,2% and 50% in patients with protein/creatinine ratio $\geq 0,655$.

When a protein amount of 1 g/day for 24 hours urine and 4 g/day for severe pathological proteinuria separation is accepted as the threshold value for a moderate amount of pathological proteinuria. The AUC for the protein/creatinine ratios in spot urine were 0,883 and 0,889, respectively.

When 3,53 cut-off is selected for the severity of pathological proteinuria differentiation, patients with a spot urine protein/creatinine ratio above 3,53 have a 24-hour urinary protein value of 88,9% probability, 85,5% sensitivity, and 83,5% specificity. It is concluded that is above 4 g.

A multiple regression analysis was performed that examined the relationship between age, spot protein/creatinine ratio and albumin, which may be related to 24h protein level. The model we need to use to estimate the 24-hour urine protein was found $y = 14,78 + (0,339 \times \text{spot protein/creatinine}) - (2,646 \times \text{albumin}) - (0,065 \times \text{age})$.

As a result, we found a high correlation between spot urine protein/creatinine and 24h protein values. In the literature, studies in patients with glomerulonephritis is very few. When all the studies on this subject are evaluated, although the relationship between protein/creatinine ratio and daily protein excretion in spot urine is accepted, there is still no common threshold value. For this reason, we think that the presence of proteinuria detected by spot urine protein/creatinine should be confirmed in 24-hour urine samples until the measurement values are standardized. In further studies to estimate 24-hour urine protein excretion; We think that it may be necessary to use and validate non-linear regression analysis models, including protein/creatinine ratio, age, gender, and stage of chronic kidney disease in spot urine.

Keywords: Protein/creatinine ratio in spot urine, protein in 24-hour urine, glomerular proteinuria

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Proteinüri, renal ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü ve organ hasarını gösteren bir belirteçtir. Mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu hastalıklarda proteinüri varlığı ve miktarını doğru bir biçimde saptamak büyük önem taşımaktadır. Proteinürinin saptanmasında yaygın kullanılan ve altın standart olarak kabul gören yöntem, 24 saatlik idrarda bakılan protein miktarı tayinidir. Ancak hastaların idrarı toplama biçimindeki yanlışlık, idrar miktarı ve konsantrasyonundaki farklılık, hasta uyumundaki güçlük, 24 saat süresince idrar toplamamanın zahmetli ve pahalı olması nedeniyle spot idrarda protein/kreatinin oranı (P/K) kullanımı gündeme gelmiştir. Kreatinin kas metabolizmasının bir ara ürünüdür ve vücutta sabit bir oranda üretilir. Spot idrarda P/K oranı, 24 saatlik idrar proteini ile korelasyon gösterir. Proteinüriyi saptamada 24 saatlik idrar toplamak yerine spot idrarda P/K oranının kullanımı ile hastalara ve laboratuvara zaman ve ekonomik açıdan yarar sağlanacaktır.

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran Tip 2 Diabetes Mellitus (DM), amiloidoz, kresantik nefropati, membranöz nefropati, IgA nefropatisi (IgAN), C3 glomerülopatisi (C3GP), fokal segmental glomeruloskleroz, sistemik lupus eritematozis (SLE) tanıları olan kronik böbrek yetmezliği ile takip edilen glomerüler proteinürisi biyopsi ile konulmuş kronik glomerülonefritli (KGN) hastalarda 24 saatlik idrarda total protein ile spot idrardaki P/K oranının uyumunun karşılaştırılması hedeflendi.

2 GENEL BİLGİLER

2.1. PROTEİNÜRİ

Proteinüri, renal ve kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir prognostik belirteç olarak bilinmektedir (1). Özellikle idrarda artmış protein atılımının renal hastalığın başlangıcının saptanmasında tanı koydurucu değere sahip olduğu bilinmekte olup (2); atılan protein miktarından hastalığın sürecini ve tedavinin etkinliğini değerlendirmekte yararlanılmaktadır (3)(4). National Kidney Foundation, renal hastalık oluşma riski olan hastalarda idrarda protein atılımının düzenli olarak taranmasını önermektedir (5). Pratikte tarama testi olarak sıklıkla spot idrarda çubuk (stick) ile proteinüri saptanması kullanılmakla birlikte, kantitatif değerlendirme için 24 saatlik idrar örneklerinde protein saptanması altın standart olarak kullanılmaktadır (6).

2.1.1. Tanımlamalar

İzole proteinüri; hematüri veya GFH'de düşme olmaksızın saptanan proteinüridir. Pek çok vakada rastlantı sonucu idrar çubuğu yöntemiyle saptanır ve genellikle asemptomatiktir. Proteinüri 3 g/gün'den daha az olup, ödem ve sistemik hastalıkların serolojik belirteçleri negatiftir. Ortostatik ya da egzersiz ilişkili proteinüri bu grupta yer alır.

2.1.2. Proteinüri tipleri

Proteinüri nedeniyle incelemeye alınan hastalarda idrar tetkikinin yanısıra ayrıntılı bir anamnez ile DM, vasküler hastalıklar, hipertansiyon gibi sistemik bir hastalığın varlığı ve proteinüriye yol açabilecek ilaç öyküsü sorgulanmalıdır. Proteinürili hastaların çoğu asemptomatiktir ve proteinürinin varlığı tesadüfen saptanır. Bu durumda proteinüri tipleri aşağıdaki kriterlere göre belirlenebilir (7)(8)(9)(10).

2.1.2.1. Atılan protein miktarına göre proteinüriler

Proteinürili bir hastada mutlaka 24 saatte atılan protein miktarı, 24 saatlik idrarın toplanması ile ya da spot idrar örneğinde P/K oranı ile hesaplanmalıdır.

Ağır proteinüri (>4 g/gün): Karakteristik olarak nefrotik sendromda (NS) görülür. NS tipik olarak glomerüler disfonksiyon ya da hasarla ilişkilidir. Tüm NS tiplerinde albümine karşı glomerül geçirgenlik arttığı için proteinüri (albüminüri) ortak bulgudur. Klasik olarak proteinüri miktarının artması ile düşük serum albümin düzeyi, yaygın ödem ve artmış serum lipidleri (kolesterol, trigliserid) tabloyu oluşturur. LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol serumda artarken, HDL-kolesterolün idrarla atılımının arttığı gösterilmiştir (8). İdrarla lipoprotein lipaz kaybının yüksek serum trigliserid düzeylerinden sorumlu olduğu öne sürülmüştür. İdrardaki gamma globulin kaybı da NS hastalarında yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlara eğilime katkıda bulunuyor olabilir.

İlımlı proteinüri (1-4 g/gün): En sık nefroskleroz, multiple myelom ve toksik nefropatide görülür. Ayrıca, alt üriner sisteminin dejeneratif, malign ve inflamatuvar hastalıklarında ve taş gibi iritan varlığında görülebilir (8).

Hafif proteinüri (<1 g/gün): Nefroskleroz, kronik intersitisyel nefrit, polikistik böbrek, medüller kistik hastalık gibi konjenital hastalıklar ve renal tübüler hastalıklarla birlikte görülebilir. Tübüler hastalıklarda genelde idrar sedimentinde bir anormallik yoktur, ancak intersitisyel nefritlerde eritrositler, lökositler ve tübüler hücreler görülebilir. Ayrıca postural ve fonksiyonel proteinürilerde de hafif proteinüri görülebilir (8).

Mikroalbüminüri: Normal düzeyin üzerinde olan ancak idrar çubuğu ile saptanamayan bir albümin atılımı söz konusudur. İdrarda 20-200 µg/ml (mg/L) (7) (8) veya 30-300 mg/gün (11) albümin veya albümin/kreatinin (A/K) oranının; kadında ≥ 32 mg/g, erkekte ≥ 23 mg/g bulunmasıdır (7). Beş yıldan uzun süreli diyabetik olan hastaların %4-15'inde mikroalbüminüri görülmektedir. Tip 1 DM'de nefropatinin en erken ve muhtemelen geri dönüşümlü glomerüler hasar göstergesi olarak görülmektedir (8). Diyabetik hastalarda, 5-6 kat artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir ve DM dışında esansiyel hipertansiyonda da yaygın görülür (8). Mikroalbüminürinin, kardiyovasküler risk göstergesi olduğu kabul edilmektedir (12). Mikroalbüminürinin herhangi bir klinik belirtisi yoktur; ancak, önlem alınmazsa bu dönemdeki hastaların yarısında 3-5 yıl içinde "klinik nefropati" gelişir.

Mikroalbüminürinin görüldüğü diğer hastalıklar içinde hipertansiyon, gebelik (preeklampsi, maternal morbidite, fetal mortalite), non-diyabetik renal hastalık, idrar yolları enfeksiyonu, ağır egzersiz ve kalp yetmezliği sayılabilir (7)(8).

2.1.2.2. Devam etme süresine göre proteinüriler

Proteinürinin hangi koşullarda ortaya çıktığı, sürekli olup olmadığı önemlidir. Klinikte proteinüri iki şekilde ortaya çıkabilir:

Geçici (transient) proteinüri: Proteinürinin bir idrar numunesinde saptanırken, sonrakinde saptanmaması olarak tanımlanır. En sık rastlanan proteinüri şeklidir. Erkeklerde %5, kadınlarda %7 oranında görülür (13). Geçici proteinüri; fonksiyonel, intermitant ya da ortostatik olabilir.

Fonksiyonel proteinüri: Fizyolojik olarak egzersiz, ateş, konjestif kalp yetmezliği, soğuğa maruziyet gibi stres yaratan faktörler geçici olarak artmış protein atılımına yol açabilir. Mekanizmasında norepinefrin ya da anjiyotensin-II artışına bağlı ortaya çıkan geçirgenlik değişikliği olduğu düşünülmektedir (13)(14). Egzersize bağlı proteinürinin 1,5 mg/dak'ya ulaştığı görülebilir.

İntermittant proteinüri: Arada normal dönemler olan ataklar halinde proteinüri görülmesidir. Bu hastalar, hipertansiyon veya diğer sebepler açısından altı haftada bir takip edilmelidir; ancak, genelde iyi prognozludurlar. Gebelikte de geçici proteinüri görülebilmekte olup; mutlaka ileri araştırmayı gerektirir.

Ortostatik (postural) proteinüri: Genç erişkinlerin %2-5'inde görülen bir durumdur. Genellikle günde 1 gramın altında bir protein atılımı vardır. Proteinüri, renal konjesyon ve iskemiyle sonuçlanan abartılı lordotik pozisyona bağlıdır (8). Ayakta durur pozisyonda protein atılımının artmasına karşın yatar pozisyonda proteinürinin bulunmaması ile karakterizedir. Tanı için kişi yatmadan önce mesanesini boşaltması konusunda bilgilendirilmeli, sabah kalkar kalkmaz ilk idrarı alınmalı, yürüyerek ve ayakta geçirilen iki saat sonrasında tekrar idrar örneği alınarak her iki örnekte protein ölçümü yapılmalıdır. İlk örnekte protein negatif, ikincisinde pozitif saptanmasıyla tanı konabilir.

Ortostatik proteinüri benign bir durum olarak değerlendirilir. Ancak bu sağlıklı kişilerin bazılarında ileride sürekli postural proteinürinin geliştiği ve birkaç vakada renal biyopside glomerüllerde anormallikler bulunduğu gösterilmiştir (8).

Sürekli (persistan) proteinüri: Proteinürinin devamlı olarak saptanması altta yatan sistemik veya renal bir hastalık göstergesidir ve mutlaka yakın izlem gerektirir. Altmış yaş üzeri hasta popülasyonunda altmış yaş altındakilere göre proteinüri insidansı belirgin olarak daha yüksektir. Yaşlılarda glomerülonefrit insidansının 3-4 kat fazla olduğu tahmin edilmektedir. Bunun dörtte biri steroid tedavisine yanıt veren

minimal değişiklik hastalığıdır. Ayrıca gizli maligniteler membranöz glomerülo nefritlerde artışa sebep olabilir (8).

2.1.2.3. Oluşum mekanizmasına göre proteinüriler:

Glomerüller, tübüler ve 'overflow' (taşma) proteinüri olmak üzere üç grupta incelenir. Sadece glomerüler proteinüri (albüminüri) idrar stripleri kullanılarak tanınabilir. Post-renal proteinüri de bu grupta değerlendirilebilir. Klinikte karşılaşılan sürekli proteinürinin en sık sebebi glomerüler proteinüridir (7)(8)(9)(10).

Glomerüler proteinüri: Glomerüler hastalıklarda, proteinlere karşı glomerüller geçirgenliğinin artması proteinüri ile sonuçlanır. Başlıca albümin ve transferrin, α -1 asid glikoprotein, α -1 antitripsin, prealbümin, antitrombin gibi büyüklük ve elektriksel yük olarak albümine benzer proteinlerin, daha az oranda IgG gibi yüksek moleküler ağırlıklı proteinlerin ve çok az oranda da düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin idrarla atılımı söz konusudur. Tübüler fonksiyon normaldir ve düşük molekül ağırlıklı plazma proteinleri büyük oranda geri emilir. Glomerüller selektivite korunduğu sürece, α -2 makroglobulin ve β -lipoprotein gibi büyük moleküller idrarda görülmezler. Bu proteinler idrarda görüldüğünde, selektivitenin düştüğü ve daha büyük glomerüller hasar olduğu anlaşılır.

Tübüler proteinüri: Bu durum düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (α -1 mikroglobulin, β -2 mikroglobulin, aminoasitler, retinol bağlayıcı protein, immünglobulinler (ağır ve hafif zincirleri), ribonükleaz, lizozim, insulin) idrarla atılımı ile ortaya çıkmaktadır. Proteinüri miktarı nadiren 2 g/gün üzerine çıkar. Sağlıklı bireylerde bu proteinler, glomerüllerden filtre edildikten sonra tamamına yakını geri emilmektedir, ancak varolan bir tübülointerstisiyel hasar bu geri Emilimi bozabilir. Tübülointerstisiyel proteinüri zaman içerisinde, altta yatan hastalığa bağlı nefron kaybı nedeniyle glomerüler proteinüriye dönebilir. İdrar stripleri düşük molekül ağırlıklı proteinleri tanımadıklarından tanıda faydalı değildir.

Overflow proteinüri (prerenal, taşma): Bu durum, nefronun normal geri emme kapasitesini aşacak miktarda düşük molekül ağırlıklı protein üretilmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (multiple myeloma, makroglobulinemi, malign lenfomalarda görülebilen Bence-Jones proteinürisi, kas travmalarında görülen myoglobinüri, hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında görülen hemoglobinüri, Dissemine

intravasküler koagülopatide artan fibrin yıkım ürünleri, lösemilerde görülebilen lizozimüri).

Bence-Jones proteinürisi: İdrarda immünglobulin hafif zincirlerin bulunmasıdır ve multiple myelom, malign lenfoma, makroglobulinemi ile ilişkilidir. Myelom vakalarının %20'sinde serumda paraprotein bandı yokken görülebilir. Myelomdaki insidansı %50-80 arasındadır, ancak gösterilmesi büyük oranda kullanılan tekniğe bağlıdır (7).

Postrenal proteinüri: Böbreklerin aşağısındaki idrar yollarından kaynaklanan proteinüriyi yansıtır ve genellikle inflamasyon, kanama ve malignensi nedeniyle olur. İnflamatuvar, kan ve malign hücreler için idrar sedimentinin mikroskopik incelenmesiyle tanı konur.

2.1.3. Hastalıklarda Proteinüri Mekanizmaları

2.1.3.1. Nefrotik sendrom:

Her yaşta görülebilen, birçok nedenle oluşan proteinüri, hipoalbüminemi, ödem ve hiperkolesterolemi ile karakterize bir hastalıktır. Günümüzde NS, çocuklarda sık görülen kronik bir hastalık olarak kabul edilir. Hastalığın insidansı her 100 000 çocukta 2-7 olup (15); erkek/kız görülme oranı 1,5-2/1'dir (16). Çocuklarda büyük bir grup primer sebeplerle oluşurken, bu grubun da büyük çoğunluğu idiyopatik iken, erişkinlerde sekonder nedenlerle oluşmaktadır. Nefrotik sendromun, HLA-DR7, HLA-B8 doku grupları ile ilişkisi gösterilmiştir. Atopik bünyeli çocuklarda, HLA-B12 doku grubu birlikteliği olduğunda NS riskinin 13 kat arttığı bildirilmiştir (17).

2.1.3.2. Nefrotik Sendromun Etyolojisi:

Nefrotik Sendrom nedenlerini, primer ve sistemik hastalıklara sekonder olarak sınıflandırmak mümkündür (18).

Tablo 1. Nefrotik sendroma yol açan hastalıklar

Primer glomerüler hastalıklar	Sistemik hastalıklar
• Minimal değişiklik hastalığı (MDH) • Membranöz glomerülo nefrit (MN) • Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) • Membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN) • IgA nefropatisi • Diğer	• Diyabet • Amiloidoz • Sistemik lupus eritematozus • Enfeksiyonlara, ilaçlara, tümörlere sekonder glomerülo nefritler • Diğer

2.1.3.3. Nefrotik Sendromun Patofizyolojisi

NS'de gözlenen klinik ve laboratuvar bulguların hepsini başlatan mekanizma, proteinüridir. Proteinüri ile sonuçlanan artmış glomerüler permeabilite primer renal anomali iken, hipoalbuminemi, ödem ve hiperlipidemi sekonder patofizyolojik olaylardır (19).

Plazma proteinlerinin glomerüler lümeninden geçişi, glomerüler filtrasyon bariyerinin kompleks anatomik ve elektrostatik özellikleri ile engellenir. Endotelial hücre, glomerüler bazal membran (GBM) ve epitelyal hücre olmak üzere 3 tabakadan oluşmuş bir glomerüler filtrasyon bariyeri vardır. Normalde proteininin filtrata geçmesi bu bariyer tarafından engellenir. Filtrasyon bariyeri, özellikle glomerüler bazal membran ve epitel hücresinin içerdiği siyaloglikoprotein ve proteoglikanların varlığına bağlı olarak anyonik elektrostatik yüke sahiptir. Bu bariyerdeki negatif elektrostatik yük, elektrostatik itme ile plazma proteinleri gibi anyonik yüklü moleküllerin geçişini engellerken, katyonik ve nötral yüklü moleküllerin filtrasyonuna izin verir. Bu bilgiler ışığında, glomerüler filtrasyon bariyerinin anyonik yükteki azalmasının, nefrotik sendromdaki artmış glomerüler permeabilite ve proteinürinin oluşumunda primer faktör olduğu kabul edilir (20).

Nefrotik sendromda; atılan proteinler albumin, IgG, transferin gibi molekül ağırlığı küçük olan proteinlerdir. Nefrojen proteinüri için 24 saatlik idrarda kantitatif olarak 2 g/m²'den fazla bir proteinürinin olması gerekir (20).

24 saatlik idrarın toplanamadığı olgularda, saatte 40 mg/m²'den fazla proteinüri veya herhangi bir andaki P/K oranının 2'den fazla olması da masif proteinürinin olduğunu gösterir (20).

Ödem ise; 2 g/m²/gün üzerinde bir proteinüri ve serum albümin seviyesi 2,5 g/dL'nin altında ise gözlenir.

Hiperlipidemi, nefrotik sendromun başlıca bulgularından biridir. Proteinüri hipoalbüminemiye yol açıp karaciğerden lipoprotein sentezini stimüle ederek lipoprotein anormalliklerine yol açar. Plazmada yeterli albümin olmadığı için serbest yağ asitleri artar, bu da lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesinin inhibe olmasına yol açar. Ayrıca LPL aktivitesi stimülatörü olan apolipoprotein-CII idrarla kaybedilir. Lesitin-Kolesterol açıltransferaz (LCAT) enzim aktivitesi de inhibe olmuştur (23)(24).

2.1.3.4. Nefrotik Sendrom Klinik ve Laboratuvar Bulguları

NS, yaygın ödem, yoğun proteinüri ve hipoalbüminemi ile karakterize bir sendromdur. Ödem, sıvı birikiminin vücut ağırlığının %3-5'ini geçtiğinde fark edilebilir; ilk olarak göz kapaklarında şişlik ile kendini belli eder; yerçekimine bağlı olarak gün içinde yer değiştirir. Ödem, periorbital bölgeden başlayıp, ekstremitelere (pretibial), presakral bölgeye yayılır. Asit, plevral, skrotal-labial sıvı toplanması (anazarka) şeklinde ağırlaşabilir (29).

İyi tedavi edilmeyen hastalarda şiddetli ödemle birlikte, hipovolemi-kollaps, asitin basıncına bağlı olarak dispne, umbilikal, inguinal, skrotal, labial herni gibi komplikasyonlar görülebilir. Enfeksiyonlara eğilimin artması ile pnömokok peritoniti, Hemafilus İnfluenza enfeksiyonu, stafilokokal selülit gibi enfeksiyonlar; trombo-embolik olaylara yatkınlık nedeni ile pulmoner, serebral, mezenterik, renal ve periferik damarlarda trombus ve emboliler dikkatle irdelenmelidir.

İdrarda artmış proteinüri, hastanın takibinde en önemli diagnostik bulgudur. MDH'da görülen proteinüri ise selektif proteinürüdür ve idrar yüksek oranda albümin içerir (20).

Selektivite İndeksi: yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin, düşük molekül ağırlıklı proteinlere oranı

IgG/ Transferrin : <0,1 ise selektif proteinüri

>0,3 ise nonselektif proteinüri

Sabah idrarında P/K oranının >2.0 mg/mg veya A/K oranının >200 mg/mmol veya idrarda

4 mg/m ² /saat veya 150 mg/gün	↑	→	<i>Proteinüri</i>
40 mg/m ² /saat veya 1 gr/m ² /gün	↑	→	<i>Nefrotik Proteinüri (Masif)</i>

Nefrotik sendrom tanısı için bu değerlerin kantitatif olarak gösterilmesi esastır. İdrar çubuğu ile bakılıp kalitatif olarak verilen sonuçlar, tanı kriteri olarak kullanılmaz. Başlangıçta ve hastanın izleminde proteinüri derecesine aynı parametre ile bakmaya özen gösterilmelidir. Ancak relaps tanısında saatlik veya 24 saatlik idrar toplamaya gerek yoktur; çubuk yöntemi yeterlidir.

Nefrotik sendromlu hastalarda hipertansiyon, makroskopik hematüri veya renal fonksiyonlarda azalma varsa mutlaka serum kompleman (C3) seviyesini incelemek gerekir. MDH'da serum kompleman seviyesi normaldir, ancak MPGN'de, SLE'de, poststreptokokal nefritte, şant nefritinde serum C3 seviyeleri düşüktür (19). Hematüri ve düşük C3 seviyeleri varlığında, antinükleer antikor (ANA) ve anti-DNA için serolojik testler, SLE nefritine sekonder nefrotik sendrom açısından yapılmalıdır (30).

Hipoalbuminemi, major bulgulardan birisidir. Albümin sentezi artmıştır, fakat kaybı karşılamak için yeterli düzeyde olmadığı için normal düzeyi sürdüremez. Tanı kriteri olarak 2,5 g/dL veya düşük değerler alınmaktadır (20).

Hiperlipidemi, nefrotik sendromun önemli bulgularından biridir. Bu durum trigliserit, total kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol seviyelerinde yükselme ile karakterizedir (24).

Total kan proteinleri 5 g/L'nin, albümin 2,5 g/L'nin altına düşmüştür. Alfa-2 globulinler artmış, gama globulinler azalmıştır.

Nefrotik sendromlu hastalarda, ödemli dönemlerde hemokonsantrasyona bağlı olarak hemoglobin ve hematokrit düzeyleri yüksek bulunabilir. Akut atakla gelen hastalarda serum kreatinin ve kan üre nitrojen (BUN) düzeyleri geçici olarak yüksek olabileceği gibi, nadiren birlikte gelişen akut böbrek yetmezliğine de bağlı olabilir.

2.1.4. Proteinürinin Saptanması ve Ölçüm Metodları

İdrar proteini referans aralığı 1-14 mg/dL'dir. Dinlenme durumunda günlük 50-80 mg protein atılımı olur; ancak, birçok laboratuvarında referans olarak <150 mg/gün kullanılır. Sağlıklı insanlarda idrar protein konsantrasyonları egzersiz sonrası 300

mg/gün'e ulaşabilir. Sağlıklı bir insanda idrarda, albümin ve α -1 mikroglobulin (~5 mg/L), retinol bağlayıcı protein, β -2 mikroglobulin, sistatin-C ve IgG (~0,1 mg/L) gibi proteinler; daha düşük miktarlarda ise α -1 asid glikoprotein, α -1 antitripsin, transferrin, α -2 makroglobulin ve lizozimler bulunabilir (7).

Proteinüri saptanmasında yarı-kantitatif ve kantitatif yöntemler kullanılmaktadır.

2.1.4.1. Yarı-kantitatif ölçüm:

Proteinürinin gösterilmesinde iki yarı-kantitatif yöntem bulunmaktadır. Bunlar; standart idrar çubuğu ve sülfosalisilik asit ile çöktürme yöntemleridir. Bu yöntemler, kantitatif olmamakla beraber anormal proteinüri varsa idrar toplayarak proteinüri bakılması için yol göstericidirler.

Standart idrar çubuğu yöntemi: Esas olarak albümini ölçer ve non-albümin proteinlere daha az hassastır. Pozitif sonuç vermesi, glomerüler proteinüriyi yansıtır. Bu yöntem çok spesifik ancak albüminin düşük miktarlarına fazla hassas değildir. Yalancı pozitiflik; iyot içeren radyokontrast kullanımı, yüksek düzeyde alkali idrar, gros hematüri ve üriner antiseptik kullanımında görülür.

Sülfosalisilik asit testi: İdrar çubuğu yönteminin aksine idrarda tüm proteinleri saptar. İdrar çubuğu yöntemine göre saptanamayan proteinler (immünglobulin hafif zinciri gibi) bu yöntemle saptanır. Yanlış pozitiflik görülen durumlar; penisilin kullanımı ve gros hematüridir (33).

2.1.4.2. Kantitatif ölçüm:

Yarı-kantitatif yöntemlerle inatçı proteinüri saptanmış hastalar ya da akut/kronik böbrek hastalıklarında proteinürinin miktarı saptanması klinik açıdan önem taşımaktadır:

- Çoğu hasta günlük 1-2 gram benign izole proteinüri'ye sahiptir.
- Primer ve sekonder glomerüler hastalığı olan hastalarda proteinürinin derecesi prognostik önem taşımaktadır. Yüksek miktarda proteinüri böbrek yetmezliğinde hızlı progresyona neden olur.

- Proteinüri miktarı tedaviye yanıtı incelemede kullanılmaktadır.

İdrarda protein atılımı gün içinde %100-500 oranında değişkenlik gösterir. Gün boyunca idrarda protein atılımı etkileyen nedenler arasında günlük sıvı alımı ve atılımı, idrar çıkış hızı, diyet ve istirahat bulunmaktadır. GFH sabit iken protein ve kreatinin atılımının gün içinde sabit olduğu gösterilmiştir. Hastaların idrarı toplamasındaki yanlışlık, idrar miktarı ve konsantrasyonundaki farklılık, 24 saat

süresince idrar toplamanın zahmetli ve pahalı olması nedeniyle sorunlar görülebilmektedir (34). Son zamanlarda proteinüriyi saptamada spot idrarda A/K ve P/K oranlarının kullanımı gündeme gelmiştir. Spot idrarda albümin ölçümü yanlış sonuç verebileceği için idrar kreatininin de ölçülmesi ve albümine oranının kullanılması önerilmektedir. Kadınların idrardan kreatinin atılımı kas kitleleri nedeniyle daha az olup A/K oranı için kesim değerleri farklıdır (35). Ancak bazı araştırmacılar, spot idrarda P/K değerine alternatif olarak oranlamada kreatinin yerine idrar ozmolaritesinin kullanılabileceğini savunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda gün içinde idrarda albümin ve protein atılımındaki değişkenliğin kreatinin veya idrar ozmolaritesi ile oranladığında çok az olduğunu saptanmıştır (36).

A/K ve P/K oranı ölçümünde sabah ilk veya ikinci idrar önerilmektedir. Bu oranlamalarda, idrarda protein, albümin ve kreatinin mg/dL olarak alınır, sonuç gram veya mg başına protein veya albümin olarak verilir.

P/K oranının non-diyabetik kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda renal fonksiyonlardaki azalmayı önceden gösterdiği saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda spot idrar P/K ile 24 saat idrardaki proteinüri arasında güçlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır (37).

Spot idrarda A/K ve P/K oranı kullanımında bazı sınırlamalar vardır. Bunlar;

- A/K ve P/K değerleri üriner kreatinin miktarından etkilenmektedir. Günlük ortalama kreatinin atılımı 1000 mg'dır. Kas kitlesi fazla olan kişilerde bu miktar artarken, kaşektik hastalarda ise kas kitlesi azaldığı için kreatinin atılımı azalmaktadır.
- Üriner protein atılımı gün içinde değişkenlik göstermektedir.
- Fiziksel aktivite, protein atılımını artırmakta olup, artış iki gün içinde kendini göstermektedir.

2.1.5. Proteinürili Hastaya Yaklaşım

Proteinüri saptanan hastada dikkatli bir şekilde öykü ve fizik muayene yapılmalıdır. Eritrosit, eritrosit kümesi, enfeksiyon olmaksızın lökosit, lökosit kümesi,

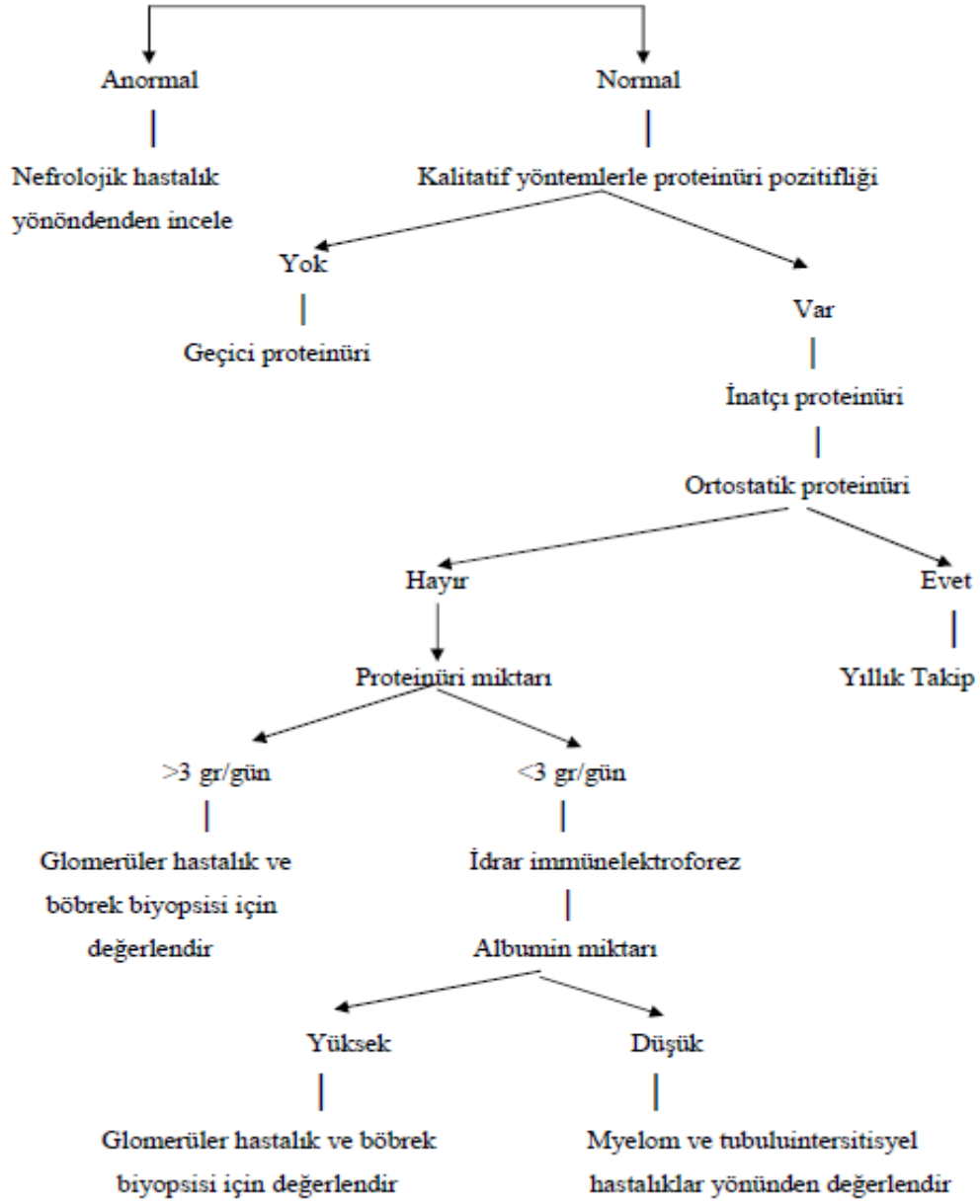
akantosit varlığı glomerüler patolojiye işaret edebileceği için idrar sedimenti bakılmalıdır. Hastanın izole proteinürisi varsa geçici ve ortostatik proteinüri yönünden değerlendirilmelidir.

Geçici ve ortostatik proteinüri tanıları dışlanırsa hastada inatçı izole proteinüri varlığından bahsedilebilir. Geçici proteinüri genç erişkinlerde sıkça görülmektedir. Ateş ve egzersizle artar. Renal biyopsi nefrotik düzeyde proteinürisi (3 g/gün) olan tüm hastalara, non-nefrotik proteinüri ile beraber GFH'de azalma veya aktif idrar sedimenti olan hastalara yapılmalıdır.

Sağlıklı bireylerde proteinürinin yıllık taraması, 60 yaş altında ekonomik bulunmazken; DM, hipertansiyon (HT) gibi yüksek riskli hastalarda düşük maliyetli olabileceği saptanmıştır. Buna neden olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) ve anjiyotensin 2 reseptör blokeri (ARB) erken dönemde proteinürik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatması gösterilmektedir (38).

Proteinürisi olan hastaya yaklaşım aşağıda gösterilmiştir.

Şekil 1. Proteinürisi olan hastaya yaklaşım



2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE ÖNEMİ

Kronik böbrek hastalığı; Ulusal Böbrek Vakfı-Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi tanımlama sisteminde, böbreğe ait bozukluk olmaksızın GFH'nin 3 aydan uzun bir sürede 60 ml/dk/1,73m²'den düşük olması veya GFH'de azalma olsun olmasın böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal ve işlevsel bozukluk olarak tanımlanmaktadır (45)(47).

Son zamanlarda nefroloji otoriterleri KBH'ya neden olan faktörlerin erken tanımlanmasının önemine ve özel girişimlerle hastalık sürecinin yavaşlatıp durdurulabileceğine dikkat çekmektedirler. Çünkü KBH tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Diğer taraftan KBH'ye neden olan birçok böbrek hastalığının da erken yakalandığında tamamen iyileştirilebileceği ya da ilerlemesinin yavaşlatılıp durdurulabileceği üzerinde durulmaktadır (48).

2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi

Türkiye'de genel yetişkin popülasyonundaki KBH oranı %15,7'dir. Diğer bir deyişle yetişkin 6 kişiden birisinde KBH vardır. GFH'si <60 mL/dk olan hasta oranı %5,1 olup her 20 yetişkinin birisinde kritik düzeyde KBH olduğu saptanmıştır. Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevelansı Araştırması (CREDIT) çalışmasında KBH'nın bayanlarda erkeklerden daha yüksek olduğu (sırasıyla %18,4 ve %12,8); yaşla birlikte riskin belirgin bir şekilde arttığı, kırsal kesimde yaşayanlarda riskin daha fazla olduğu, ayrıca Marmara ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşayanlarda KBH riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (50). Tablo 2'de 18 yaşın üstündeki popülasyonda KBH prevelansı verilmiştir. Bu tabloda Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (K/DOQI) 2002 ile CREDIT çalışmasının karşılaştırması yapılmıştır (51).

2012 yıl sonu itibarıyla 61,667 hastanın renal replasman tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) prevelansı milyon nüfus başına (per million population -pmp) 816, insidansı ise 139 olarak hesaplanmıştır. Hemodiyaliz tedavisi alan hasta sayısı 48,900 olup yıllık artış devam etmektedir. Periton diyalizi tedavisi alan hasta sayısı 4,777 olup hasta sayısında bir önceki yıla göre (5,105) azalma dikkati çekmektedir (52).

Tablo 2. KBH Prevalansı

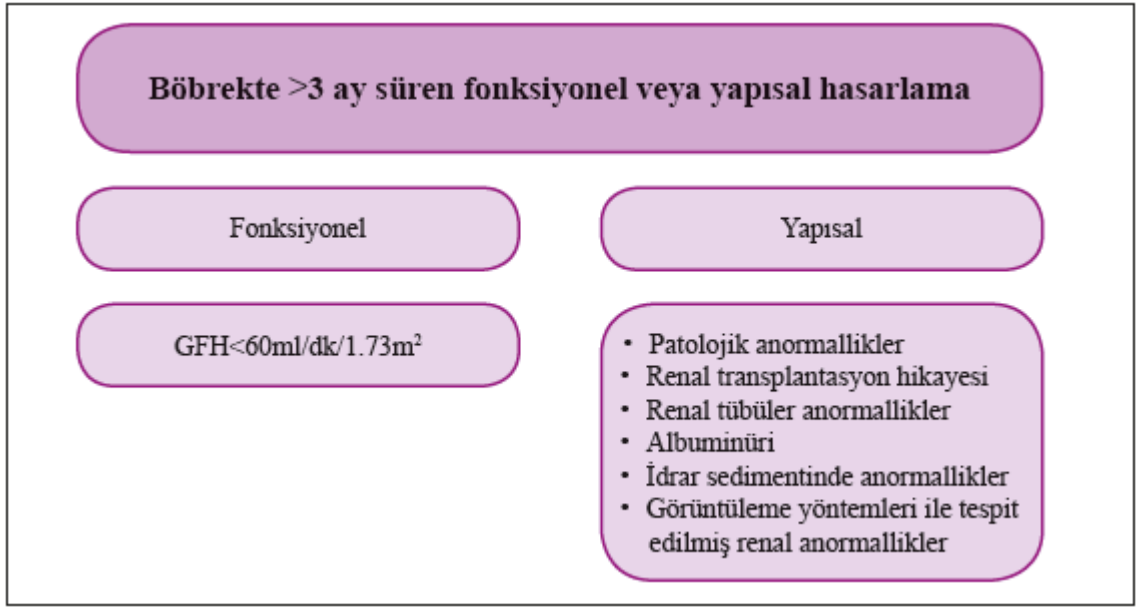
GFH	ABD 2002, n	Türkiye 2009, n (%)
<15 mL/dak/1,73m ²	300,000	68,815 (%0.15)
15-29 mL/dak/1,73m ²	400,000	125,667 (%0.27)
30-59 mL/dak/1,73m ²	7,600,000	2,173,577 (%4.67)
60-89 mL/dak/1,73m ²	5,300,000	2,396,985 (%4.67)
>90 mL/dak/1,73m ²	5,900,000	2,527,307 (%4.67)

2.2.2. Fonksiyonel Böbrek Hasarı

GFH'nin; böbrek fonksiyonunun en iyi göstergesi olduğu düşünülür. GFH'nin inulin veya iothalamide ile ölçümü daha doğru sonuç vermesine rağmen, pratik değildir. Başlangıçta GFH, kreatinin veya e-GFH (estimated GFH) kullanılarak hesaplanabilir. Ancak kreatinin bazlı e-GFH 'nin doğrulanması gerektiği durumlarda diğer klirens ölçümleri kullanılabilir. Kronik böbrek yetmezliği için eşik değer 60 mL/dk/1,73 m²'dir. GFH <60 mL/dk/1,73 m² olan kişilerde; GFH > 60 mL/dk/1,73 m² olanlara göre, mortalite, son dönem böbrek yetmezliğine progresyon ve akut böbrek yetmezliği gelişme riski daha yüksek bulunmuştur.

2.2.3. Yapısal Böbrek Hasarı

Nativ veya transplant böbrekte oluşan patolojik anormalliklerin sonucu olarak ortaya çıkan belirtilerdir. Albüminüri: Makromoleküllere karşı glomerüler geçirgenliğin arttığını gösteren bir belirteçtir. Klinik pratikte proteinüriden ziyade albüminüriye odaklanmanın sebepleri; albüminin üriner proteinin en önemli komponenti olması, ayrıca çalışmalarda, albüminüri, KBH ve kardiyovasküler hastalıklar arasında önemli ilişkilerin saptanmasıdır. Ayrıca glomerüler hastalığın en erken bulgusudur. Beraberinde primer böbrek hastalığının veya sistemik hastalıkların böbrek tutulumunun bulgusu olarak ortaya çıkabilir (**Şekil 2**).



Şekil 2. Kronik böbrek hastalığının tanımı

İdrar sediment anormallikleri: Mikroskopik hematuri, dismorfik eritrositler, lökosit silendirleri, oval yağ cisimcikleri ve yağlı kümeler, granüler silendirler ve renal tübüler hücreleri kapsamaktadır.

Renal tübüler bozukluklar: Tübüler sekresyon ve reabsorbsiyon bozukluklarına bağlı elektrolit ve solüt anormalliklerini kapsar. Genetik olabileceği gibi, ilaç ve toksinlere bağlı olarak sonradan gelişebilir. Renal tübüler asidoz, Fanconi sendromu, renal K ve Mg kaybı, nefrojenik diyabetes insipidus, non-albümin proteinüri ve sistinüri tübüler bozuklukların kapsamı içine girmektedir.

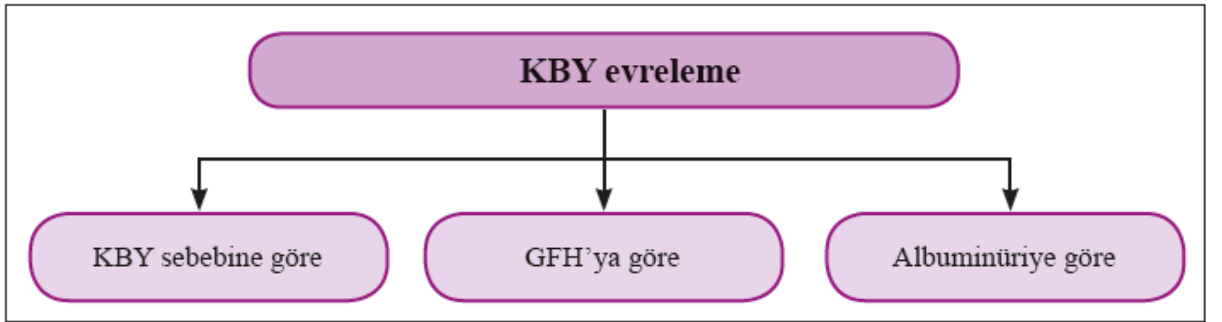
Biyopsi ile saptanmış patolojik anormallikler: Biyopsi KBH hastalarının çok az bir kısmına yapılmaktadır. Bu tanımlama biyopsi ile saptanan, glomerüller, tübüler, vasküler, kist ve konjenital hastalıkları kapsamaktadır.

Görüntüleme yöntemleri ile testleri ile tespit edilmiş renal anormallikler: Görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş anormallikleri kapsar. Basit kistler bu kapsamın dışındadır. Polikistik böbrekler, hidronefroz, renal arter stenozu, küçük, hiperekoik böbrekler, displastik veya kitle nedeni ile büyümüş böbrekler bu gruba girer.

Böbrek nakli öyküsü: Böbrek nakli yapılmış hastaların çoğunda, GFH’de azalma ve albüminuri olmadan patolojik anormallikler saptanmaktadır. Bu grup hastalar, normal popülasyona göre, böbrek yetmezliği ve mortalite için artmış riske sahiptir.

2.2.4. Evreleme

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 sınıflamasında, önceki sınıflamalara ilave olarak, GFH dışında, KBH sebebi ve albüminüri de eklenerek 3 kategoride evreleme yapılmıştır. (**Şekil 3**).



Şekil 3. KBY evrelemesi

Sebebe yönelik sınıflama

KBH sebebinin eklenme nedeni, hastalığın sebebinin prognozda ve verilecek tedavinin de önemli olmasıdır (Tablo 3).

KBH nedenleri coğrafi bölgelere göre farklılık gösterebilir. Gelişmiş ülkelerde DM ve HT en sık sebep iken, diğer ülkelerde bunların yanında diğer hastalıklar etyolojide sıklıkla rol oynayabilir.

GFH'ye göre sınıflama

GFH'ye göre sınıflandırma yapılırken, referans alınan kaynaklarda, genç erişkinler kullanılmıştır. Diğer bir nokta da diğer markerlerin yokluğunda G2'nin KBH olarak değerlendirilemeyeceğidir. Ayrıca KDIGO 2012 kılavuzunda, eski kılavuzlarından farklı olarak evre 3, 3a ve 3b olarak ikiye ayrılmıştır (Tablo 4).

Tablo 3. Nedene yönelik sınıflama

NEDENE YÖNELİK SINIFLAMA		
	Böbreği etkileyen sistemik hastalıklar	Primer böbrek hastalıkları
Glomerüler hastalıklar	DM, sistemik otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, neoplaziler, ilaçlar	Fokal, diffüz ve kresentik glomerülonefrit, FSGS, MDH,
Tübülointersitsiyel hastalıklar	Sistemik enfeksiyonlar, sistemik otoimmün hastalıklar, ilaçlar, sarkoidoz, ürik asit, çevresel toksinler, neoplazi	Nefrolitiazis, üriner enfeksiyonlar, obstrüksiyon
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon, ateroskleroz, iskemi, kolesterol embolisi, sistemik vaskülitler, sistemik skleroz, mikroangiopati	ANCA ilişkili böbrek sınırlı vaskülit, fibromusküler displazi
Kistik ve konjenital hastalıklar	PKBH, Fabry hastalığı, Alport sendromu	Renal displazi, medüller kistik hastalık, podositopatiler

ANCA: antinötrofilik sitoplazmik antikor, PKBH: polikistik böbrek hastalığı

Tablo 4. GFH'ye göre sınıflama

GFH kategori	GFH (mL/dk/1,73 m²)	İsimlendirme
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

2.2.5. KBH'nin Etiyolojisi

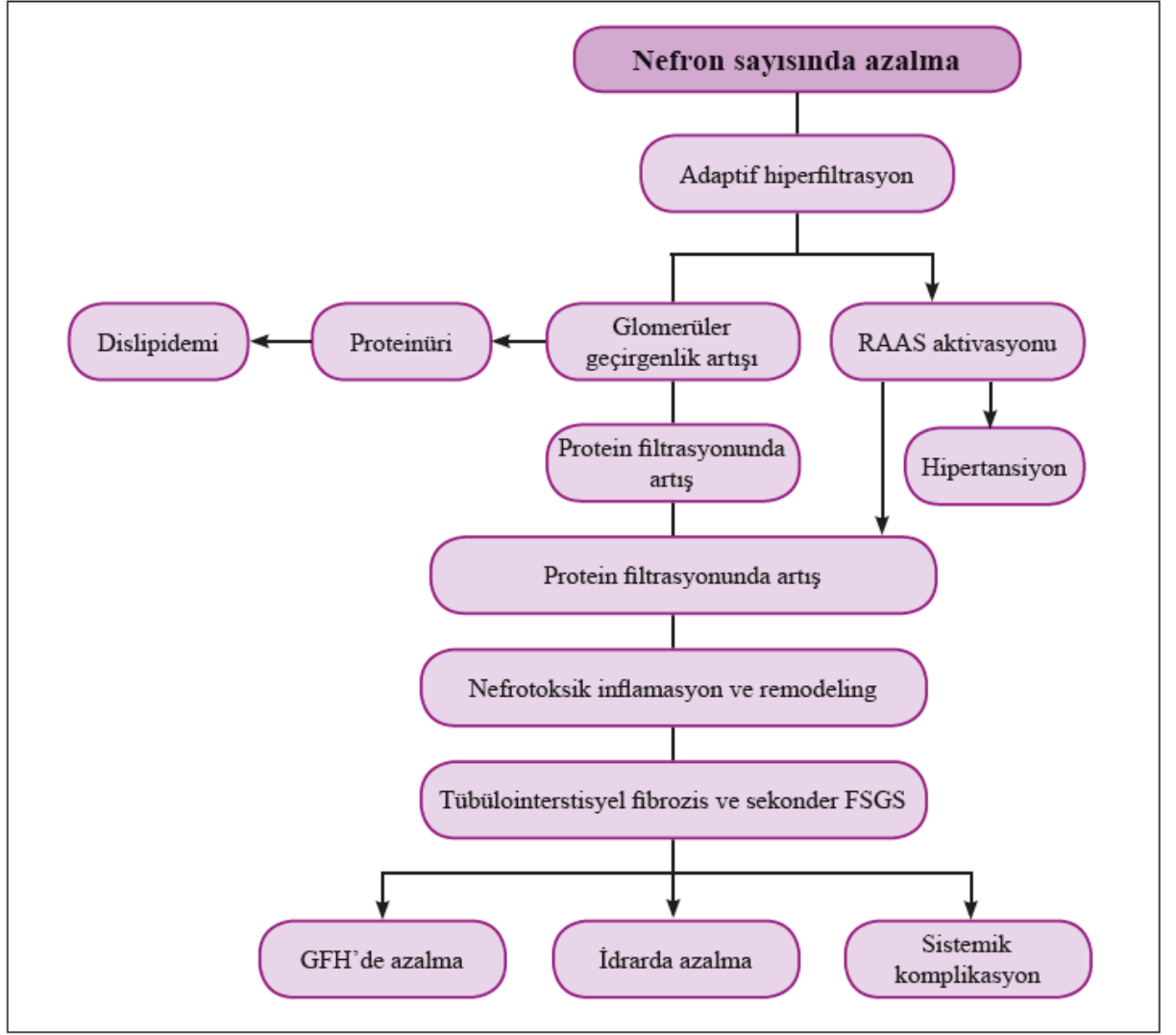
KBH, DM ve HT gibi sistemik hastalıkların komplikasyonu olarak veya polikistik böbrek hastalığı gibi primer böbrek hastalıklarının sonucu olarak da gelişebilmektedir.

DM, %33'luk oranla KBH'nin en sık sebebidir. Diyabetik hastaların takibi boyunca %20-40'ında diyabetik nefropati gelişmektedir. Diyabetik hasta sayısının tüm dünyada arttığı düşünüldüğünde, DM'ye bağlı KBH'nin artabileceği söylenebilir. Hem Tip 1 hem Tip 2 DM'de KBH gelişebilmesine rağmen, bu oran Tip 2 DM hastalarında genellikle daha fazladır.

Primer hipertansiyon, erişkinlerde %21'lik bir oranla KBH'nin ikinci en sık sebebidir. Ancak gelişmiş ülkelerdeki aksine, bazı gelişmekte olan ülkelerde, daha genç hastalarda glomerülonefrit ve sebebi bilinmeyen durumlar etyolojide daha sık rol oynamaktadır. Örneğin, Çin, Moğolistan ve Nepal'i kapsayan bir çalışmada KBH'li hastaların %43'ünde etyolojide DM veya HT tespit edilememiştir.

Türkiye'de, Türk Nefroloji Derneği 2014 kayıt raporuna göre, hemodiyalize giren hastalarda etyolojide ilk üç neden sıra ile DM, HT ve glomerülonefrit iken, periton diyalizi alan hastalarda, ilk sırada HT, ikinci sırada DM ve üçüncü sırada glomerülonefrit yer almaktadır.

Tüm dünyayı kapsayan bir kayıt ve rapor sistemi olmadığından net bir insidans ve prevalans verilememektedir.



Şekil 4. KBH patofizyolojisi

2.2.6. KBH'nin Fizyolojisi

Her bir böbrekte, GFH'ye katkısı olan 1 milyon nefron bulunmaktadır. Olayı başlatan neden ne olursa olsun, bu nefronlarda oluşan herhangi bir hasarın sonucu olarak, sağlam kalan nefronların (single nefron) GFH'sinde artış olmaktadır. Sağlam nefronlardaki bu intraglomerüler basıncın artmasına bağlı olarak, hem glomerüler hem tübüler hipertrofi indüklenmektedir. Bu, rat çalışmalarında ve soliter böbreği olan insanların böbreklerinde de gösterilmiştir.

Spesifik veya non-spesifik üremi ilişkili vaskülotoksik ve inflamatuvar toksinler endotelial ve podosit hücre hasarına yol açmakta, progresif glomerüler hasar oluşmakta ve lokal inflamasyon ve fibrozisi indüklemektedir. Ayrıca proteinüri direk

olarak, intraselüler lizozomal hasarı, oksidatif stresi arttırmakta, büyüme faktörlerinin ekspresyonunu ve kemotaktik faktörlerin salınımını arttırmaktadır. Sonuç olarak tübülointerstisyel inflamasyon ve fibrozisi indüklemektedir, beraberinde renal parankimde makrofaj infiltrasyonu da artmaktadır.

Glomerül ve tübüllerde kronik inflamatuvar süreç, ekstraselüler matriks degradasyonunu azaltmakta ve aşırı tübülointerstisyel kollajen birikimi olmaktadır. Sonuçta, glomerüler skleroz, tübülointerstisyel fibrozis ve tübüler atrofi oluşmaktadır. Bu süreç fonksiyonel renal dokunun azalması ile sonuçlanmaktadır.

Anjiotensin II, güçlü bir vazokonstriktördür, öncelikle efferent arterioler tonusu arttırarak inraglomerüler basıncı arttırmaktadır. Podositlerde intraselüler kalsiyum aktivitesini arttırmaktadırlar. Protein ultrafiltrasyonu ile podosit fonksiyonu değişmekte ve sitoskelette değişiklikleri indüklemektedir. Düz kas hücre proliferasyonunu arttırır. Çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler ve kemokinlerin tübüler ve glomerüler ekspresyonunu arttırmaktadır. Ayrıca, oksidatif stresi tetiklemekte, sitokinleri, adezyon moleküllerini ve kemoatraktanları arttırmaktadır.

Glomerülonefritlerde renal hasarlanma mekanizmaları:

Glomerüler hasar, inflamatuvar veya noninflamatuvar yolla olabilir.

Noninflamatuvar tip; MDH, FSGS ve MN gibi podositopatiler bu grup hasarlanmaya dahildir. Patolojik incelemede herhangi bir inflamasyona rastlanmaz ama glomerüler geçirgenlik ciddi düzeyde artmıştır. IL-13 gibi sitokinler, C3, C5b-9 kompleman yolu aktive olmuştur ve bu markerler, glomerüler bazal membranda kalınlaşmaya, podosit hasarına, apoptozise yol açar ve glomerülosklerozis indüklenir.

İnflamatuvar tip; Post-streptokoksik glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit, lupus nefriti, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, IgAN, hemolitik üremik sendrom ve vaskülitler bu gruba örnektir. C5a gibi bazı kompleman komponentleri aktive olur ve sonuç olarak, antikor depolanması artar, polimorfonükleer lökositler, nötrofiller, makrofajlar, monositler, platelet ve T hücreleri artış gösterir. Bu hücreler, proteazlar ve oksidanları oluşturarak, fibrin depolanmasına, kapiller duvar hasarı ve proteinüriye neden olur. Glomerüler endotelial ve mezengial hücreler immün hasara

belirgin yanıt verirler, bu durum hücrelerde proliferasyona ve belirgin patolojik değişikliklere yol açar (39).

2.2.7. KBH'nin SDBY'ye İlerlemesini Kolaylaştıran Risk Faktörleri

KBH ve SDBY gelişiminde etkili olabilecek risk faktörleri mevcuttur (40). (Tablo 5)

Tablo 5. KBH'nin ortaya çıkışı veya ilerleyişi ile ilgili faktörler

İleri yaş	Hiperlipidemi
Etnik köken ve ırk	İnsülin direnci
Cinsiyet	Anemi
Düşük sosyoekonomik düzey	Proteinüri
Sigara içmek	Yüksek kan basıncı
Alkol alışkanlığı	Tıbbi bakım yetersizliği
Aile öyküsü	Yoksulluk
Analjezik bağımlılığı	Oksidatif stres
Uyuşturucu alışkanlığı	Kurşun ve diğer ağır metallere maruziyet

2.3. GLOMERÜLONEFRİTLERE GENEL BAKIŞ

2.3.1. Türkiye'de Primer Glomerüler Hastalıklar; Güncel Durum

Primer glomerüler hastalıklar (PGH), SDBY'nin önemli nedenlerinden biridir. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği (TND) 2017 ortak raporuna göre glomerülo nefritler (GN), hemodiyaliz hastalarının %6'sında, böbrek nakli hastalarının ise %11,7'sinde SDBY nedeni olarak görülmektedir. Ancak etiyojisi HT olarak bildirilen SDBY hastalarının önemli bir kısmının kronik GN hastaları olduğu düşünülmektedir; bu nedenle bildirilen oranlar beklenenden daha düşük çıkmış olabilir.

Dünya çapında yapılmış epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde en sık böbrek biyopsi endikasyonu genellikle NS iken, ikinci sırayı asemptomatik idrar anomalileri (AİA) almaktadır. Hastalıkların sıklıklarına bakıldığında Avrupa ve Asya'da halen en sık görülen PGH, IgAN'dır. İkinci sık görülen PGH, değişmekle birlikte Avrupa ülkelerinde genellikle MN yer almaktadır. Türkiye'nin de içinde olduğu ülkelerin kayıt

sistemi çalışmalarına göre en sık görülen PGH ve NS nedenleri Tablo 6'da sıralanmıştır.

Türkiye'de farklı merkezlerin kendi biyopsi sonuçlarını sundukları tek merkezli çalışmalardan çıkarılabildiği kadarı ile 2000 yılından önceki dönemde MPGN tip 1 ve 2, 2000 yılından sonra ise MN ve IgAN'nin daha sık olduğu söylenebilir (Tablo 7). Hür ve arkadaşlarının çalışmasında ise FSGS ilk sırada yer almıştır. TND Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu'nun gerçekleştirdiği çok merkezli PGH çalışmasına göre Türkiye'de en sık görülen PGH, MN'dir (%28,8). İkinci sırayı %19,3 ile FSGS, üçüncü sırayı %17,2 ile IgAN almaktadır.

Tablo 6. Ülkelerin kayıt sistemi çalışmalarında sıklıklara göre PGH ve nefrotik sendrom nedenleri

Ülke	PGH'nin görülme yüzdelerine göre sıralama			Nefrotik sendrom nedenlerinin yüzdelerine göre sıralama		
	1.	2.	3.	1.	2.	3.
Türkiye	MN (%28.8)	FSGS (%19.3)	IgAN (%17.2)	MN (%43.2)	FSGS (%19.7)	MDH (%10.3)
İtalya	IgAN (%43.5)	MN (%23.4)	FSGS (%13.1)	MN (%44.1)	FSGS (%16.9)	MDH (%16.7)
İspanya	-	-	-	MN	MDH	FSGS
İngiltere	IgAN (%38.8)	MN (%29.4)	MDH (%9.8)	-	-	-
Çekya	IgAN (%34.5)	MDH (%12.5)	MezGN (%11.3)	IgAN*	MN	FSGS
Japonya	IgAN (%50)	-	-	MDH (%40)	MN (%35.6)	FSGS (%13)
Kuzey Kore	IgAN (%38.2)	MDH	MN	MDH (%38.5)	MN (%25.7)	IgAN (%11.1)
Çin	IgAN (%45.2)	MezGN (%25.6)	MN (%9.9)	-	-	-
Brezilya	FSGS (%29.7)	MN (%20.7)	IgAN (%17.8)	-	-	-
A.B.D.**	FSGS	IgAN	MN	FSGS	MN	MDH

MezGN: Mezangiyoproliferatif glomerülonefrit

*Çekya'da erişkinlerde görülen en sık nefrotik sendrom nedeni IgA nefropatisidir. Tüm yaş grupları baz alınır ise MDH ilk sırada, IgA nefropatisi ikinci sıradadır.

**Bu sonuçlar A.B.D.'deki kayıt çalışması sonuçları değil, iki farklı çalışmanın sonuçlarının kombinasyonudur.

Tablo 7. Türkiye’de yapılmış çalışmalar PGH ve nefrotik sendrom nedenleri

Merkez	Yazar	PGH’ın görülme yüzdelere göre sıralama			Nefrotik sendrom nedenlerinin yüzdelere göre sıralama		
		1.	2.	3.	1.	2.	3.
İstanbul Tıp Fakültesi	Ecder ve ark.	IgAN	Kres. GN	MN	-	-	-
Ankara Numune EAH	Pişkinpaşa ve ark.	MN (%33)	FSGS (%18)	IgAN (%16)	-	-	-
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	Altıparmak ve ark.	MPGN	MN	IgAN	MN	MPGN	-
Van YY Tıp Fakültesi	Sayarlıoğlu ve ark.	MPGN	MN	IgAN	-	-	-
Ege Tıp Fakültesi	Hür ve ark.	FSGS (%19.6)	MN (%17.5)	IgAN (%16.2)	MN	FSGS ve Kres GN	-
TND*	Oztürk ve ark.	MN (%28.8)	FSGS (%19.3)	IgAN (%17.2)	MN (%43.2)	FSGS (%19.7)	MDH (%10.3)

*Türk Nefroloji Derneği Primer Glomerüler Hastalık Çalışma Grubu

2.3.2. Primer Glomerüler Hastalıklarda İmmünopatogenez

Klinik, immünopatolojik ve deneysel veriler pek çok GN formunun immünolojik mekanizmalardan kaynaklandığını göstermektedir. Enfeksiyon, ilaç ve toksin maruziyeti gibi çeşitli tetikleyici faktörler, ortak yollar üzerinden benzer immün yanıtlar oluşturarak GN’ye neden olurlar. GN’ye sebep olan immün yanıtın doğasını bireyin immünogenetik fenotipi belirler.

Glomerüler hastalıklarda hasar, daha çok endotel, GBM ve podositin oluşturduğu filtrasyon bariyerinde görülür. Endotelde çok sayıda fenestre bulunduğundan sitokinler, kemokinler, antikorlar, kompleman ve 50-100 nm’den küçük çaplı diğer moleküller bu tabakayı geçebilir.

Doğal ve Adaptif İmmün Sistemin Rolü

Glomerüler hastalıktaki hücrel hasara hem doğal hem de adaptif immün sisteme ait elemanlar katkıda bulunur. Özellikle kompleman her üç aktivasyon yolağı ile glomerüler hastalıklarda hasar gelişiminde rol oynayabilir. Alternatif yolak kompleman C3 komponentinin spontan hidroliziyle, klasik yolak IgG veya IgM aracılığıyla, mannoz-bağlayan lektin yolağı, dimerik IgA ile aktive olabilir. Bu olay glomerülü hücrel ve yapısal hasara açık hale getirir. Kompleman aktivasyonunun ikinci bir sonucu da oluşan terminal membran atak komplekslerinin hücre membranında perforasyona yol açarak lizise sebep olmasıdır. Doğal immün sistemin verdiği hızlı yanıtın tersine, adaptif immün yanıt daha yavaş başlar, ortalama 5-7 gün sürer. T ve B lenfositleri ve onların soluble mediatörleri adaptif immün sistemi oluşturur. Yapıları, zamanlamaları ve etki mekanizmaları farklı olsa da doğal ve adaptif immün sistem uyum içinde çalışır. Doğal immünitede olduğu gibi adaptif immün hücreler de genellikle sağlıklı glomerüllerde bulunmazlar. Glomerüllerde immün hücrelerin ve mediatörlerinin bulunması enfeksiyonun ve gelişmekte olan patolojik olayın güçlü bir belirteçidir.

Nefritik ve Nefrotik Sendromlar

Nefritik ve nefrotik sendromlar, glomerüler yapılarda hasara yol açan immün mekanizmalara göre de sınıflandırılırlar. İmmün hasar, immün hücrelerin varlığına göre “inflamatuvar” veya “non-inflamatuvar” olarak ikiye ayrılır. İnflamatuvar hasar daha çok nefritik sendromda rol alır ve bölgeye göç eden nötrofil ve makrofaj gibi hematopoietik hücrelere ve/veya prolifer glomerüler hücrelere bağlı olarak gelişen glomerüler hiperselülarite ile karakterize bir patolojidir. Bu efektör hücreler, trombozu, nekrozu, kresent formasyonunu ve HİGN gelişimini tetikleyebilirler. İmmün-aracılı GN’in en sık görülen nedenleri arasında IgAN, lupus nefriti ve postenfeksiyöz veya enfeksiyon ile ilişkili GN’ler sayılabilir.

Nefritik sendromun ana özelliği mezengial ve subendotelyal alanlarda antijen depozitlerinin olmasını takiben inflamatuvar hücrelerin bu bölgelere göç etmesidir. Egzojen non-renal antijenlerin pek çoğu mezengium ve subendotelyal alanda birikir ve burada dolaşımdaki antikorlara bağlanabilir, kompleman aktive olur. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu sonucu, mezengium ve subendotelyumda hızlıca toplanarak

eksudatif lezyonlar gelişir. Mezengial hücreler glomerüler inflamasyonun başlamasında kritik bir rol oynarlar.

Non-inflamatuvar hasar daha çok NS'de rol alır ve immün hücrelerin glomerülü infiltre etmediği bir immün-aracılı hasar nedeniyle oluşur. Bunun tipik örnekleri MDH, FSGS ve MN'dir. Glomerüle inflamatuvar hücrelerin toplanıp toplanmaması, primer olarak immünkomplekslerin oluşup oluşmaması ve bu komplekslerin glomerülde birikip birikmemesine bağlıdır.

2.3.3. Glomerülonefritlerde Klinik ve Laboratuvar Bulgular

GN, klinik olarak *asemptomatik idrar anomalileri, akut böbrek hasarı, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, nefritik sendrom* gibi çok farklı tablolarla karşımıza çıkabilen, tanı için çeşitli analizlerin yapıldığı ve böbrek biyopsisi ile kesin tanıya ulaşabildiğimiz bir grup hastalıktır.

Başvuruda tüm GN'li hastalara tam idrar analizi, tam kan sayımı ve serum biyokimyasal analizleri yapılmalı. Tanı konulan vakalarda ise GN etiyolojisine yönelik analizler de ayırıcı tanı için planlanmalıdır.

Serum Biyokimya Analizi: Glukoz, üre, kreatinin, elektrolitler, total protein, albümin, lipit düzeyleri, transaminazlar, serum protein elektroforezi ve CRP düzeyleri değerlendirilmelidir.

Tam idrar analizi: İdrar çubuğu ile kimyasal, semi-kantitatif olarak proteinüri tayini yapılır. İdrar çubuğu sadece albümine duyarlıdır; ancak düşük miktarlarda albüminüriyi saptama şansı yoktur. Tam idrar analizi mutlaka mikroskopik inceleme ile tamamlanmalı; hematüri, lökositüri, silendirüri varlığı kaydedilmelidir.

Proteinüri: İdrarda 300 mg/gün üzerinde protein olmasıdır. Kantitatif olarak 24 saatlik idrarda proteinüri tayini ya da spot idrarda P/K ile tayin edilebilir. Sabah ilk idrar ya da erken idrar tercih edilir. Ayrıca ileri yaş grubunda, olası paraproteinemilerin dışlanması için serum ve idrar immünelektroforezleri bakılmalıdır.

Serolojik testler: GN düşünülen tüm hastalardan viral hepatit (HBs Ag, anti-HBc IgG, anti-HCV, anti-HIV) ve otoimmün (ANA, ANCA, RF, serum C3 ve C4 analizleri) serolojilerin bakılmalıdır. Klinik duruma göre ASO vb ek serolojiler istenebilir.

Proteinüri ile başvuran ve böbrek biyopsisi planlanan her hastaya üriner sistem ultrasonografisi yapılmalıdır.

2.3.4. Primer Glomerülonefritler

MDH: TND verilerine göre ülkemizde erişkin idiyopatik NS olan hastaların yaklaşık %10'undan MDH sorumludur (bk. Tablo 6). Podosit hasarı sonucu negatif yük bariyerinin kaybı ile albümin ağırlıklı proteinüri olur. NS kliniği mevcut olup, Ig kaybı ve T hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı sistemik enfeksiyon, koagülopati nedeni ile trombozlar ile komplike olabilir. Şiddetli hipoalbüminemisi olanlarda tromboz riski yüksektir ve antikoagülasyon önerilir. İdrar mikroskobisinde sıklıkla hücre yoktur.

FSGS: Tüm dünyada prevalansı artmakla birlikte ülkemizde erişkin idiyopatik NS'li hastaların yaklaşık %20'sinden sorumludur (bk. Tablo 6). Sekonder sebeplerin dışlanması önemlidir. Patogeneizde geçirgenlik faktörleri, genetik ve viral etkenler sorumlu tutulabilir. Bunlara bağlı olarak gelişen podosit hasarı ve glomerüler hiperfiltrasyon vardır.

Ülkemizde biyopsiyle tanı konulan hastalarda en sık başvuru tablosu %61 ile NS'dir. SDBY riski genellikle yüksektir.

MN: Gelişmiş ülkelerde çoğunluğu idiyopatikdir. Ülkemizde erişkin idiyopatik NS'lerin %43,2'sinde MN saptanır (bk. Tablo 6). Subepitelyal immün-kompleks birikimi ile oluşan otoimmün glomerüler hastalık olup ülkemizde %84,2'sinde başvuru kliniği NS şeklindedir. Tanı sırasında GFH sıklıkla normaldir. Hiperlipidemi, tromboza eğilim, artmış kardiyovasküler hastalık riski söz konusudur. Serum albümin < 3 g/dL ise tromboz riski yüksektir.

İdrar mikroskobisinde sıklıkla özellik beklenmez. Diğer serolojik ve virolojik testler primer MN'de negatiftir.

Primer MN hastalarının %70-80'ninde podosit üzerinde anti-PLA2R vardır; negatif olması primer MN'yi dışlamaz. Mezangiyal IgM birikimi olanlarda sekonder nedenler araştırılmalıdır.

IgAN: Asemptomatik hematüri nedeni ile yapılan böbrek biyopsilerinde en sık tespit edilen GN'dir. Galaktozilasyon defektli dolaşan IgA1'e karşı oluşan antikorların ikinci bir uyarı ile sentezlenmesi ve immün-kompleks birikimi ile ortaya çıkan mezangiyal IgA depolanması ile karakterli mezangiyoproliferatif bir GN'dir.

Genellikle AİA, NS veya nefritik sendrom bulgularıyla başvurmakla birlikte hastalar her türlü GN başvuru kliniği ile gelebilir. Hastaların 1/3'ünde serum IgA düzeyi yüksektir, ancak tanısal değeri yoktur.

MPGN: TND verilerine göre tüm erişkin idiyopatik NS biyopsilerin yaklaşık %13'ünde MPGN saptanır. İmmün florasan boyanma özelliklerine göre immün-kompleks aracılı MPGN ve kompleman aracılı MPGN (C3 glomerülopatisi) olarak ikiye ayrılır. C3GP'nin C3 glomerülopatisi ve dens depozit hastalığı olarak iki alt tipi vardır. AİA, üremik bulgular, NS, HT gibi çeşitli klinik bulgular görülebilir. Altta yatan hastalıkla ilişkili bulgular görülebilir.

Hematüri ve/veya proteinüri, idrar mikroskopisinde aktif sediment bulguları, düşük GFH ve hipokomplementemi görülebilir. İmmün-kompleks aracılı MPGN'de C3 ve C4, kompleman aracılı MPGN'de C3 düşük olabilir. Normal C3 düzeyleri C3GP'yi dışlamaz. Erişkin yaşta tanı koyulan MPGN'li hastalarda paraproteinemi açısından serum protein elektroforezi, serum ve idrar immünelektroforezi ve hafif zincir düzeylerinin incelenmesi önerilmektedir. Ayrıca diğer sekonder nedenler açısından serolojik incelemeler yapılmalıdır. C3GP'de kompleman sistem defektleri açısından mümkün olan her hastada yukarıda bahsedilen genetik incelemeler yapılmalıdır.

2.3.5. Glomerülopatilerde Semptomatik Tedavi

Hipertansiyon Tedavisi

GN hastalarında hem sistolik hem de diyastolik HT sık görülür. KB'nin kontrol edilmesinin amacı, HT'nin kardiyovasküler risklerine karşı korunmak ve GFH'nin progresif kaybını yavaşlatmaktır.

KB için ideal bir hedef kesin olarak belirlenememekle birlikte tüm hastalarda tedavi ile kan basıncının 130/80 mmHg'nin altında olmasını önerilmektedir.

Tedavide; ACEİ ve ARB tedavide ilk seçenek olarak kullanılmalıdır. HT, GN'li hasta grubunda volüm ilişkili olabileceğinden tedavide diüretikler de kullanılabilir.

Hayat tarzı değişikliği (tuz kısıtlaması, kilonun ideal düzeye çekilmesi, düzenli egzersiz ve sigaranın bırakılması), tüm HT'li hastalara önerilmelidir.

Proteinüri Tedavisi

Proteinürideki azalma, primer hastalığın kontrolünü, intraglomerüler basıncın düşmesini ve ayrıca podosit hasarının gerilemesini sağladığı için önemlidir.

Bir hastada proteinüri takibine hangi ölçüm yöntemiyle başlandıysa o yöntemle devam edilmelidir. Ancak ilk tanı konması sürecinde, biyopsi/rebiyopsi süreçlerinde veya tedavi değişikliği gibi kritik kararlarda 24 saatlik idrar proteinürisine bakılarak karar verilmesi önerilmektedir.

Antiproteinürik tedaviler: ACEi ya da ARB grubu ilaçlar ilk seçenek olarak kullanılmalıdır. Hastanın diyetle tuzu kısıtlamasına uyum ile birlikte bu ilaçlar proteinüriyi (doz bağımlı olarak) %40-50'ye kadar azaltabilirler. Doz, hastanın tolere etmesi ve hedef kan basıncına ulaşmaya kadar kademeli olarak artırılmalıdır. Bu ilaçların antiproteinürik etkileri, antihipertansif etkilerinden bağımsızdır. ACEi'leri ve ARB'lerin benzer antiproteinürik etkileri olduğunu kabul edilmektedir. ACEi ve ARB'ler GFH'yi azalttığı için, başlangıçta serum kreatininde sıklıkla %10-20'lik bir artış gözlenir. sKre yükselmeye devam etmedikçe bu ılımlı artış ilacın böbrek hemodinamikleri üzerindeki etkisini yansıtmaktadır ve hastalığı daha da kötüleştirmez. Bu nedenle bu ilaçlardan biri başlandığında veya doz artırımı yapıldıktan sonraki 1-4 haftada sKre kontrolü yapılmasını önerilmektedir. Eğer bu kontrollerde sKre'de %30'dan fazla bir artış varsa o ilacın kesilmesi ve takip değerlendirmeler yapılması gerekir. GFH düşük olanlarda, yüksek ateroskleroz riski olanlarda (diyabetikler, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler veya periferik arter hastalığı gibi aterosklerotik hastalık bulguları olanlar, >55 yaş hastalar vb.) ACEi ve ARB'lerin kombinasyonu riskli olabileceğinden bu durumlarda kombinasyon önerilmemektedir.

Hiperlipidemi Tedavisi

NS'ye bağlı lipid bozuklukları, NS'nin spontan veya medikal tedaviyle remisyonuyla geriler. Dislipideminin düzeltilmesi sistemik aterosklerozu ve böbrek hastalığının progresyonunu yavaşlatır.

Koroner arter hastalığı olan veya koroner hastalık eşdeğeri risk faktörü olan KBH'de LDL-K'nin 70 mg/dL altında olması önerilmektedir.

Diyet

Glomerüler hastalıkların yönetiminde diyet düzenlemeleri; hem hastalığın doğal seyri sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesinde hem de hastalık sonucu ortaya çıkabilecek mortalite ve morbiditeyi engellemede önemli yere sahiptir. Glomerüler hastalıklar geniş bir yelpazeye sahip olmaları nedeniyle önerilebilecek tek bir diyet yaklaşımı mevcut olmayıp hastanın durumuna göre değerlendirilmelidir.

GN hastalarında, özellikle hipertansif olanlarda, yaşam tarzı değişiklikleri (tuz kısıtlaması, kilonun normal sınırlara çekilmesi, düzenli egzersiz programı ve sigaranın bırakılması) önerilmektedir.



3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu tez çalışması, tanımlayıcı - metodolojik bir araştırmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Bu çalışma; Mart 2016 – Ocak 2020 tarihleri arasında DEÜTF Hastanesi Nefroloji Polikliniğinde Tip 2 DM, amiloidoz, kresentik nefropati, MN, IgAN, C3GP, FSGS ve SLE tanıları ile takip edilen glomerüler proteinürisi biyopsi ile konulmuş 210 KGN'li hastanın verileri retrospektif incelenerek yapılmıştır.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma öncesinde DEÜTF Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açıdan sakınca olmadığına dair onay alındı (4186-GOA/02.08.2018) (Ek-1).

3.4. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

Bağımlı Değişken; hastaların 24h idrar proteini, spot idrar P/K oranı, serum kreatinini, serum kolesterol ve e-GFR değerleridir.

Bağımsız Değişken; hastaların yaşı, cinsiyeti, primer hastalık alt grupları (FSGS, Ig A nefriti vb), KBH evreleri ve proteinüri miktarıdır.

3.5. OLGULARIN SEÇİMİ, ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI

Bu çalışmanın evrenini DEÜTF Nefroloji Bilim Dalında 2016-2020 yılları arasında takip edilen glomerüler proteinürisi biyopsi ile kanıtlanmış hasta sonuçları oluşturmaktadır. Güç analizi G Power programında Korelasyon test ailesi seçildiğinde, etki büyüklüğü orta (0,3) kabul edildiğinde, alfa 0,05, power %80 olacak biçimde en az 84 kişinin çalışmaya alınması planlanmıştır. On sekiz yaşından büyük bireyler çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmanın dışlama kriterleri, renal transplantasyon ve tübüler kaynaklı proteinüri olarak belirlendi.

3.6. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Hastaların biyopsiden önceki en son alınan 24 saatlik idrarlarında protein düzeyleri, spot idrarda P/K oranı ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) kayıtları değerlendirmeye alındı. Spot ve 24 saatlik idrarda protein “pirogallol kırmızısı” yöntemiyle, idrar ve serum kreatinini “alkali pikrat kinetik jaffe” kolorimetrik yöntemiyle, serum albümini “brom kresol yeşili” ve kolesterol ise “kolesterol oksidaz” yöntemiyle orijinal kitleriyle Beckman Coulter oto-analizöründe çalışıldı (Beckman Coulter Chemistry Analyzer AU5800, Japan). KBH hastalarının eGFR’si Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülüne göre hesaplandı.

CKD-EPI Hesabı:

$$GFH = 141 \times \min(S_{cr}/k, 1)^\alpha \times \max(S_{cr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{yaş} \times 1,018 \text{ (kadınsa)} \times 1,159 \text{ (siyah ırkta)}$$

Scr=serum kreatinin (mg/dL),

k=kadınlar için 0,7 ve erkekler için 0,9,

α =kadınlar için -0,329 ve erkekler için -0,411.

Min=Scr/k minimumu ya da 1,

Max=Scr/k maksimumu ya da 1.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS for Windows 22.0 (Chicago, Illinois U.S.A.)” programı ile yapıldı. Ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov testi” ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan parametreler için non-parametrik testler kullanıldı.

Sonuçlarının merkezi ve dağılım özellikleri; ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değer olarak belirlendi.

Hastalar KBH evrelerine, glomerülo nefrit gruplarına ve proteinüri miktarına göre sınıflandırıldı. Her bir sınıfta 24 saatlik idrar proteini ve spot idrardaki P/K oranı arasında ilişki için Spearman korelasyonu kullanıldı.

Korelasyon analizinde 0-0,25 çok zayıf, 0,26-0,49 zayıf, 0,5-0,69 orta, 0,7-0,89 yüksek ve 0,9-1 çok yüksek korele kabul edildi.

Hastalar, klinik karar noktalarındaki proteinüri miktarına göre hafif proteinüri (<1 g /24h), ılımlı proteinüri (1-4 g /24h) ve ağır proteinüri (>4 g /24h) olarak 3 gruba

ayrıldı. Spot P/K'nın 24 saatlik idrar proteinini tahmin etmedeki diyagnostik performansı, ROC analiziyle değeriendirildi. 24 saatlik idrar proteini referans alınarak, spot idrarda P/K oranı için bir kesim değeri ROC eğrisiyle belirlendi.

Hastalar, CKD-EPI formülüne göre GFH düzeylerine göre 5 evreye (evre1=GFH>90 ml/dk, evre2=GFH 60-89 ml/dk, evre3=GFH 30-59, evre4=GFH 15-29 ml/dk ve evre5= GFH<15 ml/dk) ayrıldı.

Tüm testlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



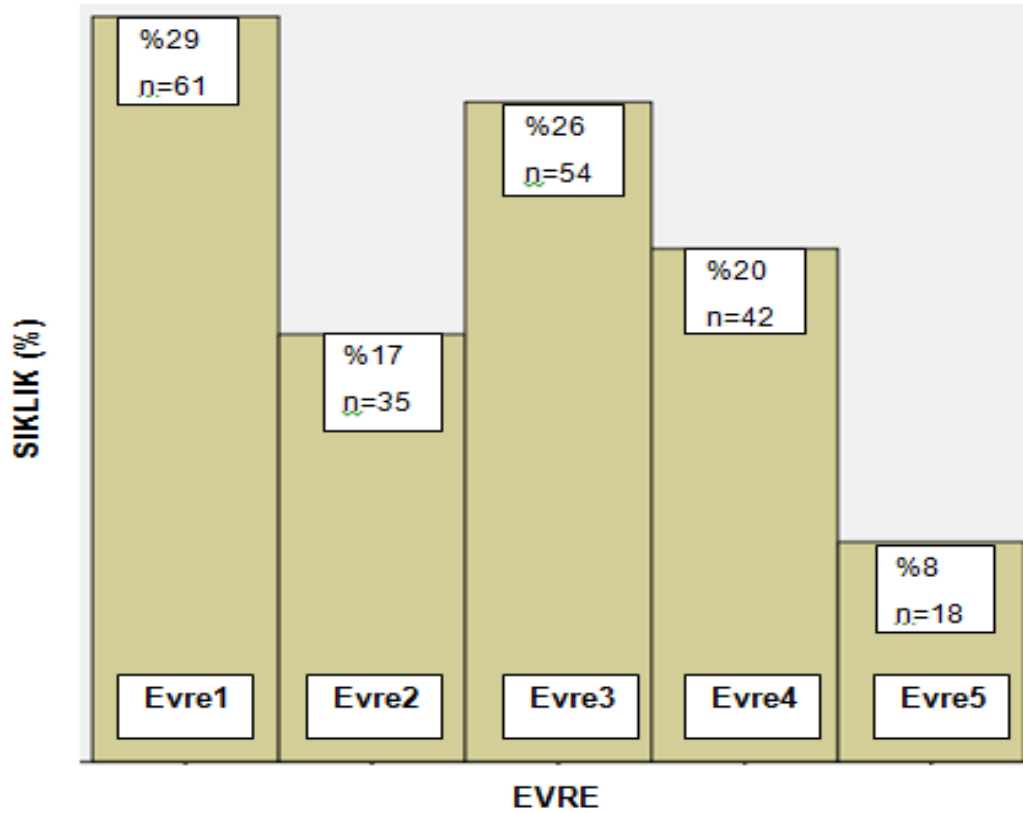
4 BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUBUNU TANIMLAYICI BULGULAR

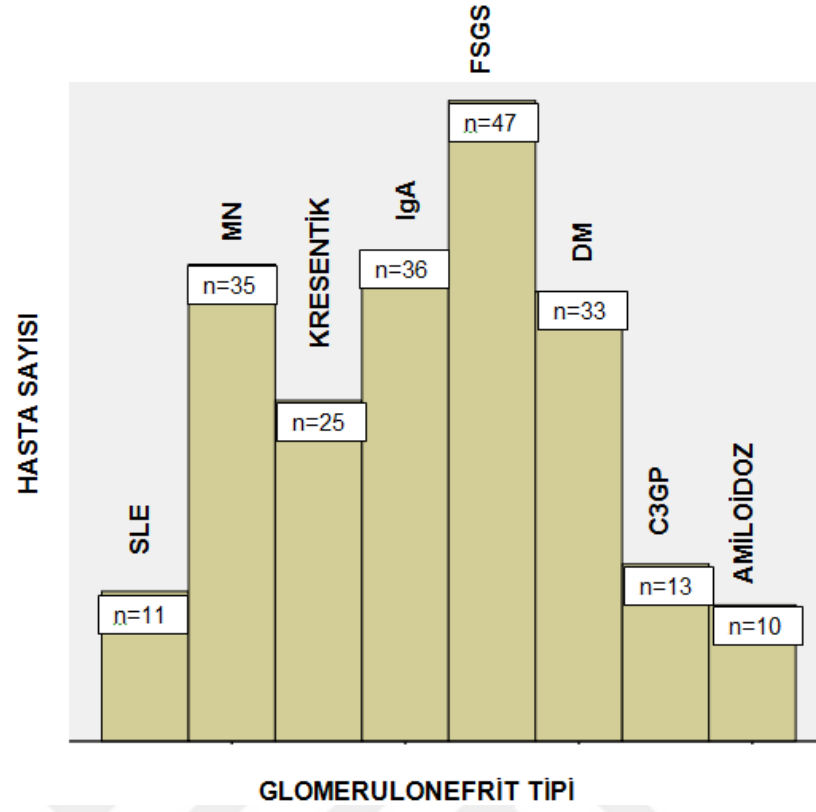
Çalışma grubu toplam 210 erişkinden oluşmaktadır. Yaş ortalamaları 48 olup en küçük birey 18 en büyük birey 84 yaşında idi. Pediyatrik yaş grubu çalışmaya dahil edilmedi.

Evre 1'den 5'e doğru sırasıyla yaş ortalaması 41, 43, 51, 54, 62 idi.

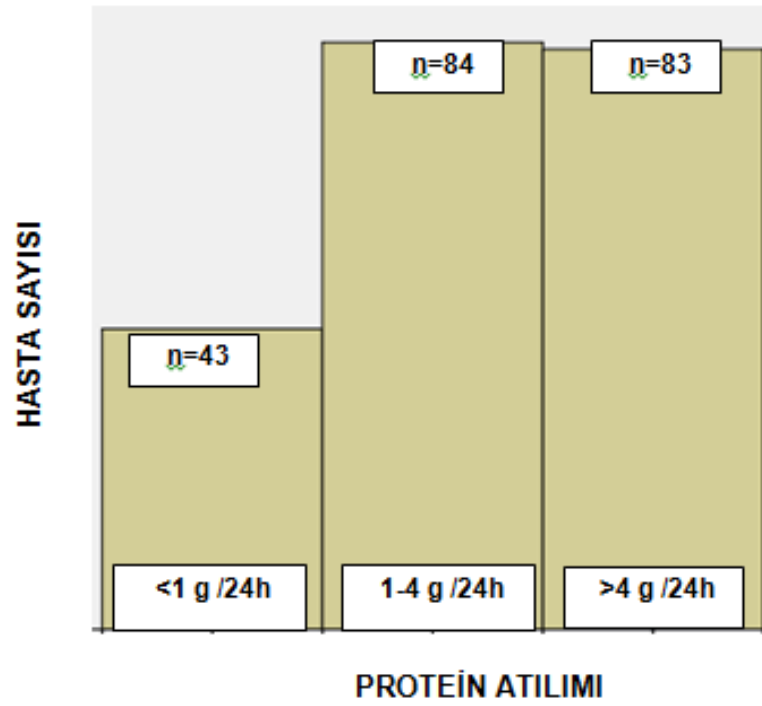
Hastaların; KBH evrelerine, glomerülonefrit gruplarına ve proteinüri miktarına göre dağılımı Şekil 5-6-7'de gösterilmiştir.



Şekil 5. Hastaların KBH evrelerine göre dağılımı



Şekil 6. Hastaların glomerulonefrit tiplerine göre dağılımı



Şekil 7. Hastaların proteinüri miktarına göre dağılımı

4.1.1. Cinsiyet

Grupların cinsiyet dağılımları incelendiğinde hastaların %44'ü (n=93) kadın olup yaş ortalamaları 49, %56'sı (n=117) erkek olup yaş ortalamaları 47 idi.

4.1.2. Biyokimyasal Testlerin Sonuçları

Çalışmamıza alınan hastalara ait biyokimya, 24h ve spot idrar sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Tablo 8. Hastaların biyokimya, 24h ve spot idrar sonuçları

	N	Ortalama $\pm$ SS	Medyan(Min-Max)
<i>Kanda yapılan ölçümler</i>			
Açlık kan şekeri (mg/dL)	210	109 $\pm$ 39	97(57-320)
Albümin (g/dL)	210	3,2 $\pm$ 0,7	3,4(1,45-4,89)
BUN (mg/dL)	210	31,3 $\pm$ 19,8	26,3(8,3-114,8)
Kreatinin (mg/dL)	210	1,8 $\pm$ 1,3	1,4(0,37-9,21)
eGFR (mL/dk/1.73 m ²)	210	60,8 $\pm$ 38	54(5-149)
Total kolesterol (mg/dL)	210	244 $\pm$ 92	229(85-596)
Trigliserit (mg/dL)	210	216 $\pm$ 147	179(52-865)
LDL (mg/dL)	210	153 $\pm$ 68	144(33-417)
<i>İdrarda yapılan ölçümler</i>			
Spot P/K (mg/mg)	210	5,5 $\pm$ 9,1	2,9(0,1-112,4)
24h prot (g/gün)	210	4,8 $\pm$ 5,7	2,8(0,1-36,2)

4.2. KORELASYON ANALİZLERİ SONUÇLARI

Spot idrar P/K değeri ile 24 saatlik idrar protein değerleri arasındaki korelasyon analizleri, çalışma grubuna dahil edilen tüm bireylere, glomerüler patolojilerine, proteinüri miktarına ve KBH evrelerine göre sınıflandırılan alt gruplara göre ayrı ayrı yapıldı.

Tüm olgular değerlendirildiğinde spot idrar P/K değeri ile 24 saatlik idrar protein değerleri arasındaki korelasyon yüksek bulundu. Hastalar glomerulonefrit tiplerine göre ayrıldığında genel olarak yüksek korelasyon olmasına rağmen C3GP, Kresentik ve MN alt tiplerinde korelasyon orta düzeyde bulundu. Evrelere göre

hastaları sınıfladığımızda tüm evrelerde korelasyon yüksek bulundu. Protein atılımı miktarına göre sınıflandırma yapıldığında, hafif proteinürisi olanlarda korelasyon saptanmazken, protein atılımının artmasıyla birlikte korelasyonlarda orta düzeyde bir artış gözlemlendi. Elde edilen veriler Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Spot idrar P/K değeri ile 24 saatlik idrar protein değerleri arasındaki korelasyon

		n	r	düzy	p
Tüm olgular		210	0,77	yüksek	<0,0001
Glomerulonefrit tipine göre	Amiloidoz	10	0,84	yüksek	0,002
	DM	33	0,78	yüksek	0,000
	C3GP	13	0,67	orta	0,011
	FSGS	47	0,74	yüksek	0,000
	IgA	36	0,7	yüksek	0,000
	Kresentik	25	0,51	orta	0,009
	MN	35	0,55	orta	0,001
	SLE	11	0,76	yüksek	0,006
KBH evrelerine göre	Evre 1	61	0,75	yüksek	<0,0001
	Evre 2	35	0,80	yüksek	<0,0001
	Evre 3	54	0,77	yüksek	<0,0001
	Evre 4	42	0,77	yüksek	<0,0001
	Evre 5	18	0,80	yüksek	<0,0001
Protein atılım miktarına göre	Hafif proteinüri (<1 g /24h)	43	Korelasyon yok		0,09
	İlimli proteinüri (1-4 g /24h)	84	0,43	zayıf	<0,0001
	Ağır proteinüri (>4 g /24h)	83	0,54	orta	<0,0001

4.3. ROC ANALİZİ

ROC analizinde 24 saatlik idrarda toplam protein değeri baz alınarak, spot idrar P/K oranı için diyagnostik bir kesim değeri oluşturuldu.

İdrarda proteinüri saptanması için 24 saatlik idrarda toplam protein ölçümü referans test olarak kabul edildi ve patolojik proteinüri ayrımı için 24 saatlik idrarda 300 mg/gün protein miktarı eşik değeri olarak kabul edildi. 24 saatlik idrar sonuçları referans olarak alınarak yapılan ROC eğrisi incelendiğinde ise spot idrarda P/K oranı için eğri altında kalan alan 0,821 olarak saptandı. Bu verilere göre spot idrar P/K oranı %82,1 oranında doğru sonuç vermekte olduğu sonucuna ulaşıldı (Tablo 10).

Tablo 10. Spot idrar P/K oranı için kesim değerleri

Protein atılım miktarına göre	AUC	Kesim Değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
0,3 g/24h	0,821	0,645	89	50
		0,655	88	66
		0,810	87	66
1 g/24h	0,883	1,425	81	74
		1,440	81	76
		1,495	80	76
4 g/24h	0,889	3,465	85	81
		3,530	85	82
		3,560	84	82

Örnek olarak, Tablo 10'daki değerlerden 0,655 cut-off (kesim değeri) olarak seçildiğinde; Ki-Kare tablosuna göre, spot idrar P/K oranı kesim değerinin üstünde olan hastaların, 24 saat idrar protein değeri %82,1 olasılık, %89,2 duyarlılık ve %50 özgüllük ile 300 mg'ın üstünde olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Pozitif prediktif değer %98,4 iken negatif prediktif değer %12 bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. P/K için kesim noktası 0,655 olarak seçildiğinde diyagnostik performans sonuçları

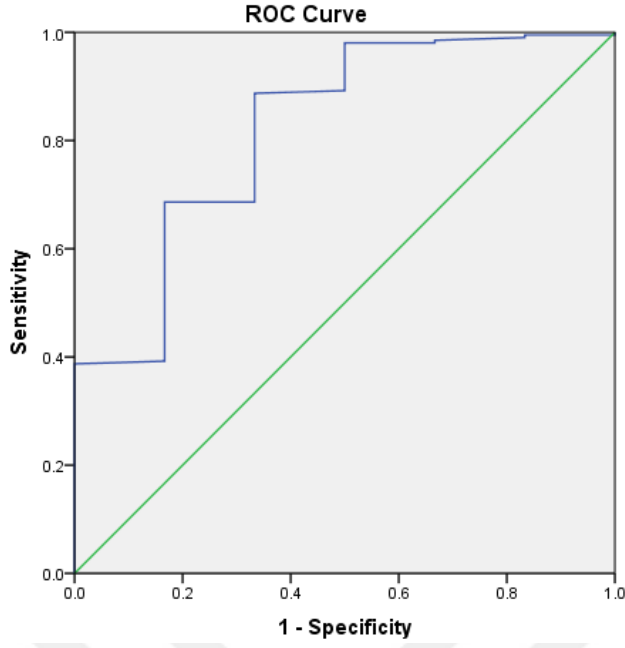
Spot P/K	24h protein		Toplam	
	Pozitif	Negatif		
Pozitif	182	3	185	PPD(%) : 98,4
Negatif	22	3	25	NPD(%) : 12
Toplam	204	6	210	
	Duyarlılık% 89,2 (182/204)x100	Özgüllük% 50 (3/6)x100		

İlımlı miktarda patolojik proteinüri ayrımı için 24 saatlik idrarda 1 g/gün protein miktarı eşik değer olarak kabul edildiğinde; spot idrarda P/K oranı için eğri altında kalan alan 0,883 olarak saptandı.

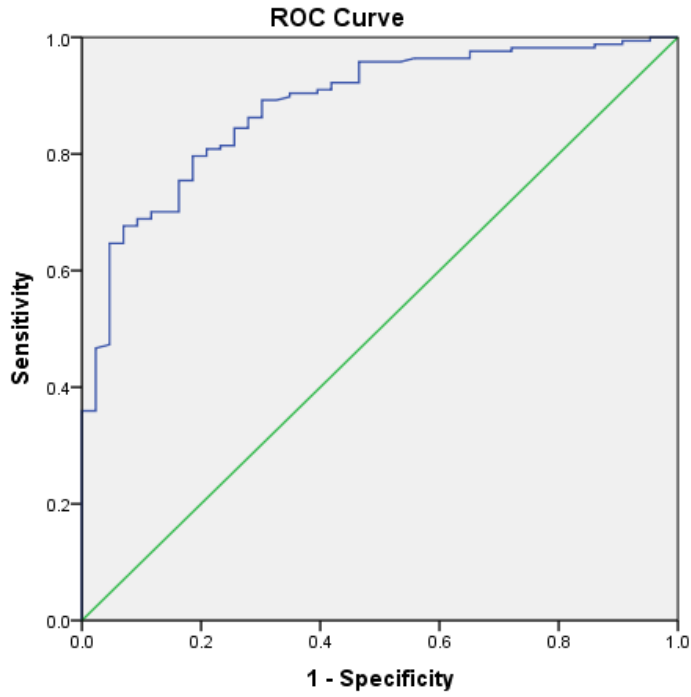
Ağır miktarda patolojik proteinüri ayrımı için 24 saatlik idrarda 4 g/gün protein miktarı eşik değer olarak kabul edildiğinde; spot idrarda P/K oranı için eğri altında kalan alan 0,889 olarak saptandı (Tablo 10, Şekil 10). Cut-off 3,53 olarak seçildiğinde Ki-Kare tablosuna göre; spot idrar P/K oranı 3,53'in üstünde olan hastaların 24 saat idrar protein değeri %88,9 olasılık, %85,5 duyarlılık ve %83,5 özgüllük ile 4 g'ın üstünde olduğu sonucuna ulaşılmaktadır (Tablo 12). Pozitif prediktif değer %77,2 negatif prediktif değer ise %89,8 olarak bulunmuştur.

Tablo 12. Proteinüri tanısında spot P/K oranı 3,530 üstünde olanların 24h proteinüriye göre değerlendirilmesi

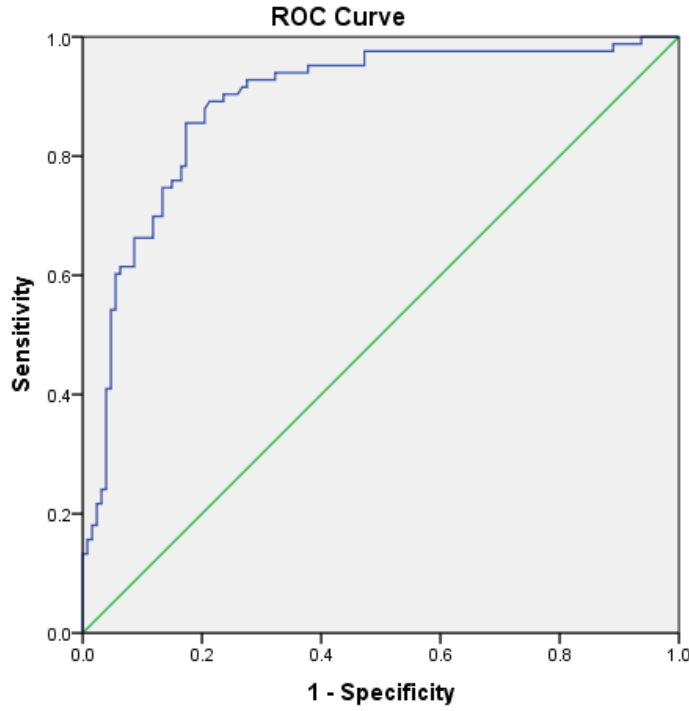
Spot P/K	24h protein		Toplam	
	Pozitif	Negatif		
Pozitif	71	21	92	PPD(%) : 77,2
Negatif	12	106	118	NPD(%) : 89,8
Toplam	83	127	210	
	Duyarlılık %85,5 (71/83)x100	Özgüllük %83,5 (106/127)x100		



Şekil 8. ROC eğrisinde tüm hastalar için 300 mg/gün eşik değer olarak kabul edildiğinde spot idrar P/K oranının değerlendirilmesi



Şekil 9. ROC eğrisinde tüm hastalar için 1 g/gün eşik değer olarak kabul edildiğinde spot idrar P/K oranının değerlendirilmesi



Şekil 10. ROC eğrisinde tüm hastalar için 4 g/gün eşik değeri olarak kabul edildiğinde spot idrar P/K oranının değerlendirilmesi

4.4. 24 SAATLİK İDRAR PROTEİN DEĞERLERİNİN TAHMİN EDİLEBİLMESİ İÇİN REGRESYON ANALİZİ VE MODELİ

Bireyin 24h protein miktarını öngörmeye çalışan doğrusal bir regresyon çözümlemesinde “y” 24h idrar protein düzeyini, “a” regresyon sabitini, “b” ise regresyon katsayısını göstermektedir. R^2 'nin 0,480 olması, spot P/K oranındaki değişikliklerin, 24h idrar proteinindeki değişikliklerin %48'ini açıklayabildiği anlamına gelmektedir (Tablo 13-14).

Tablo 13. Tekli regresyon modelinin istatistik özeti

Model	R	R^2	Düzeltilmiş R^2	Tahmini Standart Hatası
	.693 ^a	.480	.477	4.17101

Tablo 14. 24 saatlik idrar toplam protein için tekli regresyon modeli

Model	Katsayılar		Standartlaştırılmış katsayılar	t	p	B için %95 güven aralığı	
	B	Standart	Beta			Alt limit	Üst limit
		hata					
sabit	2.405	.337		7.137	0.000	1.741	3.069
P/K	.439	.032	.693	13.851	0.000	.376	.501

Bağımlı Değişken: Toplam 24 Saatlik İdrar Protein

Öngörülen 24h idrar protein değeri formülden hesaplanabilir: **$y = 2,4 + (0,439 \times \text{spot P/K})$**

Doğrusal regresyon modeli bizim çalışmamız için tutarlı bulunmamıştır. Çünkü 24h protein atılımı üzerinde etkili olan başka bağımsız değişkenlerde (yaş, cinsiyet, spot P/K, albümin, eGFR, serum kreatinin, spot idrar proteini vb.) bulunmaktadır. Diğer değişkenlerin etkisini ortaya koyabilmek için 24h idrar protein düzeyini etkileyebileceği düşünülen bağımsız değişkenlerin tümünü içeren bir çoklu regresyon çözümlemesi yapma gereği ortaya çıkmıştır. Modelimizi oluştururken yaş, spot P/K oranı, albümin dışındaki parametrelerin 24 saatlik toplam protein için risk faktörü olmadığı saptandı ve modelimizin R katsayısını düşürdüğü için modelden çıkarıldı. 24h idrar protein düzeyi ile ilişkisi olabilecek yaş, spot P/K oranı, albümin arasındaki ilişkinin incelendiği bir çoklu regresyon analizi yapıldı.

Gün boyunca toplanan idrar protein değerini etkileyen risk faktörlerini ve 24 saatlik protein değerini anlık değerlerle tahmin etmek için oluşturduğumuz modelin R² katsayısı 0,57 olarak bulundu. Bu veriler, modelin %57 oranında 24 saatlik idrar protein değerini tahmin yeteneğine sahip olduğu anlamına gelmektedir (Tablo 15).

Tablo 15. Çoklu regresyon modelinin istatistik özeti

Model	R	R ²	Düzeltilmiş R ²	Tahmini Standart Hatası
	.760 ^b	.577	.571	3.77954

Bağımlı Değişken: Toplam 24 Saatlik İdrar Protein

Oluşturulan çoklu regresyon modeline göre 24 saatlik idrar proteini tahmin etmek için kullanılan model (Tablo16);

$$y = 14.78 + (0.339 \times \text{spot P/K}) - (2.646 \times \text{albümin} + 0.065 \times \text{yaş})$$

Tablo 16. 24 saatlik toplam protein için çoklu regresyon modeli

Model	Katsayılar		Standartlaştırılmış katsayılar	t	p	B için %95 güven aralığı	
	B	Standart hata	Beta			Alt limit	Üst limit
sabit	14.781	1.833		8.065	.000	11.168	18.394
pro/kre	.339	.034	.536	9.990	.000	.272	.406
Albümin	-2.646	.413	-.350	-6.409	.000	-3.460	-1.832
bx yaşı	-.065	.018	-.171	-3.659	.000	-.100	-.030

Bağımlı Değişken: Toplam 24 Saatlik İdrar Protein

24h idrar protein değerleri, <1000 mg, 1000-4000 mg ve >4000 mg olarak gruplandı. Protein değeri <1000 mg düzeylerinde modelin R katsayısı 0,3; 1000-4000 mg arasında 0,33 ve >4000 mg düzeylerinde 0,65 olarak belirlendi.

Örnek vaka 1

45Y,E

Mevcut tanı: Amiloidoz

P/K oranı: 2,98

24 saatlik protein hesabı= $14.78 + (0.339 \times 2,98) - (2.646 \times 4,11 + 0.065 \times 45) = 2001 \text{ mg/gün}$

Laboratuvar tarafından hesaplanan 24 saatlik protein değeri=6090 mg/gün

Örnek vaka 2

67Y,E

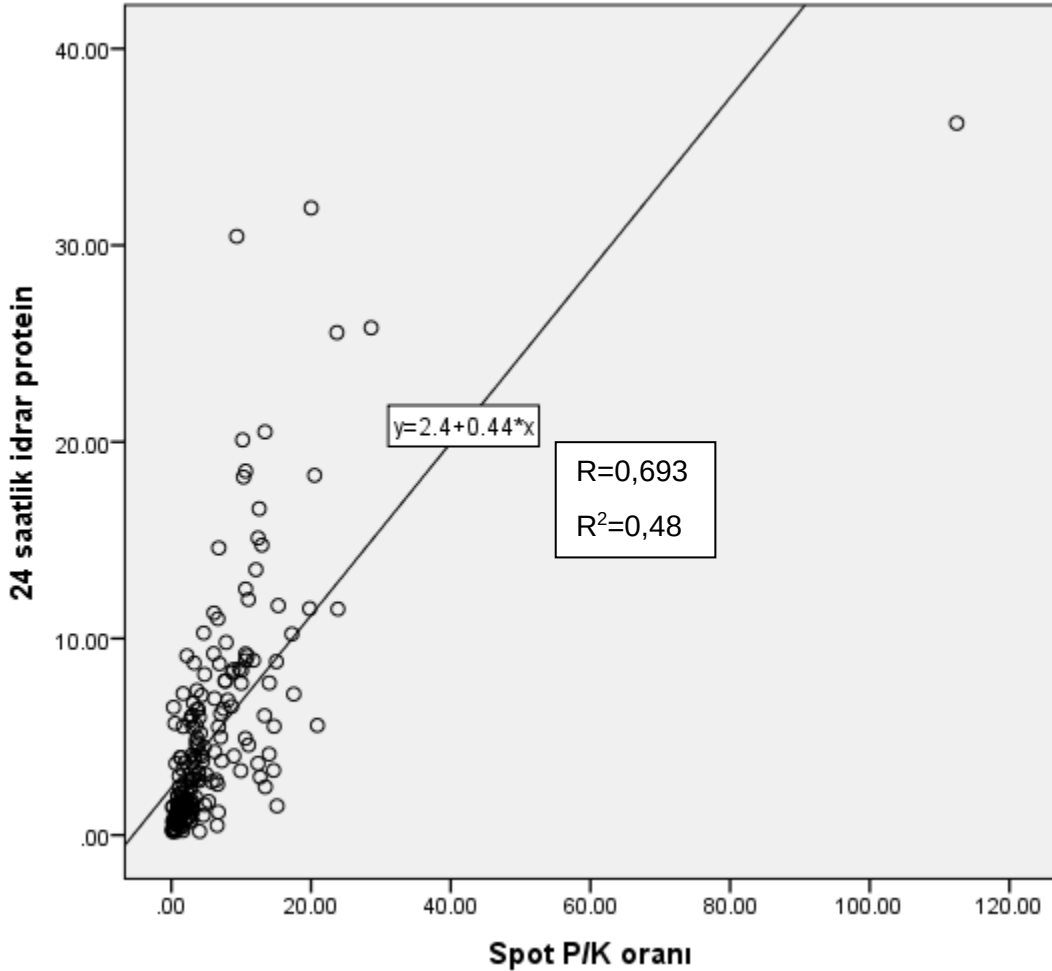
Mevcut tanı: Membranöz nefropati

P/K oranı: 12,57

24 saatlik protein hesabı= $14.78 + (0.339 \times 12,57) - (2.646 \times 2,09 + 0.065 \times 67) = 9156 \text{ mg/gün}$

Laboratuvar tarafından hesaplanan 24 saatlik protein değeri=16600 mg/gün

Regresyon grafiği incelendiğinde spot idrarda ölçülen P/K oranı ile 24 saatlik idrar protein değerleri arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu görülmektedir ($r=0,775$). Doğrusal regresyon modeli ile elde edilen regresyon belirleme katsayıları R ve R^2 grafikte verilmiştir (Şekil 11).



Şekil 11. 24 saatlik idrarda protein ve spot idrarda P/K korelasyon grafiği

5 TARTIŞMA

Nefroloji polikliniğine başvuran ve poliklinik takibinde bulunan hastaların büyük çoğunluğunu beraberinde proteinüri bulunabilen KGN, DM, HT, KBH ve NS tanılı hastalar oluşturmaktadır. Mortalite ve morbiditesi bulunan bu hastalıklarda proteinüri varlığı ve miktarını doğru bir biçimde saptamak büyük önem taşımaktadır. İdrarda protein atılımının olup olmadığının değerlendirilmesinde dipstik testi yaygın kullanılan bir yöntemdir. Ancak bu test hastanın hidrasyon durumundan etkilendiği için güvenilirliği düşük ve sensitivitesi %50 nin altında olduğu saptanmıştır (42).

Proteinürinin saptanmasında yaygın kullanılan ve altın standart olarak kabul gören yöntem 24 saatlik idrarda bakılan protein miktarı tayinidir. Ancak hastaların idrarı toplama biçimindeki yanlışlık, özellikle kadın hasta uyumundaki güçlük ve 24 saat süresince idrar toplamanın zahmetli ve pahalı olması nedeniyle spot idrarda P/K oranının kullanımı gündeme gelmiştir. Proteinüriyi saptamada 24 saatlik idrar toplamak yerine spot idrarda P/K oranının kullanımı, hastalara ve laboratuvara zaman ve ekonomik açıdan yarar sağlanacaktır.

Nefropatili hastalar takip edilirken; yaş, cinsiyet, kas kütlesi ve böbrek fonksiyon derecesi gibi P/K oranını etkileyebilecek bazı özellikler dikkate alınmalıdır. Erkeklerde P/K oranı gerçek değerine göre daha düşük hesaplanırken, kadınlarda, yaşlılarda ve kas kütlesi zayıf olanlarda daha yüksek hesaplandığı bilinmektedir. Fakat Morales ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bu faktörlerin anlamlı derecede spot P/K oranını etkilemediğini göstermiştir (56). Biz de çalışmamızda spot P/K üzerindeki bu etkenleri dikkate almadık.

Türkiyede %28,8 oranıyla en sık görülen primer glomerülonefrit MN iken bizim hasta grubunda FSGS en sık görülen glomerülonefritti. Fakat; biz çalışmamız için hastaları belli kriterlere göre seçtiğimiz için bu durum bizim hastanemizdeki gerçek durumu yansıtmamaktadır.

Her ne kadar spot idrarda P/K oranı, diyabetik nefropatide çok düşük dereceli proteinüri saptanmasında önemli bir tarama aracı olarak kabul edilse de spot idrarda P/K oranını ile 24 saatlik idrar proteini arasındaki ilişki, genelde protein atılımı >1 g/gün olan glomerülonefrit hastalarında iyi belirlenmemiştir. Rastgele alınan P/K örneğindeki protein atılımını etkileyen faktörler; spot idrarın alınma zamanı, böbrek

hastalığının histolojik alt tipi, proteinürinin derecesi ve renal fonksiyondur. Bu da dolayısıyla iki yöntem arasındaki korelasyonu etkilemektedir. Bu kısıtlılıklara rağmen yetişkin ve çocuklarda normal ve proteinürik hastalarda yapılan bir çok çalışma spot idrarda P/K ve protein/osmalalite oranlarının 24 saatlik idrar atılımını tahmin etmekte kullanılabileceğini göstermektedir (43)(44). Fakat bu ilişki KGN hastalarında henüz doğrulanmamıştır.

24 saat idrarda protein değerinin tahmin etmek için lupus nefriti (45), preeklampsi (46), glomerüler hastalıklar (47), böbrek transplantasyonu (48) ve KBH (49) gibi farklı hasta gruplarında spot P/K'nın kullanımıyla ilgili 1983'den beri birçok çalışma yapılmaktadır (50)(51). Tip 1 diyabet (52) ve pediatrik (53) hastalarda 24 saatlik idrarda protein ve spot idrarda P/K oranı arasında yüksek korelasyon olduğu bildirilmektedir. Price ve arkadaşlarının (54) yaptıkları çalışmalarında ise korelasyon iyi olmasına rağmen, farklı hasta gruplarında farklı kesim noktaları bulmuşlardır. Ubukata ve arkadaşlarının (55) çalışmasında; düşük (<1.0 g/gün) ve yüksek (>3.5 g/gün) proteinürisi olan gruplarda anlamlı korelasyon saptanırken, orta derecede ($1.0-3.5$ g/gün) proteinürisi olan gruplarda korelasyon daha düşük bulunmuştur. Özetle bu çalışmaların sonuçları yetersiz kalmaktadır. Bunun nedeni ise hasta sayıları, proteinürinin derecesi, renal fonksiyon, yaş, kas kütlesi, sirkadiyen ritim, diyet, hastalıkların heterojenitesi ve idrar toplama prosedüründeki farklılıklardır (56)(57). Özellikle KGN hastalarında, spot P/K ve 24 saat idrar proteini arasındaki korelasyon ve uyum tamamen açıklığa kavuşturulmamıştır.

NS olan veya NS olmayan glomerülonefrit hastalarının tedaviye yanıtını değerlendirmek, hastalığın gidişatını belirlemek ve uygun klinik takip için idarda protein ölçümleri sürekli tekrarlanır. Ayrıca, bu hastalarda proteinürinin derecesini belirlemek tedaviye tam veya kısmi cevap alındığının ya da tedaviye dirençli olduğunu anlamamız için gereklidir. Biz de bu nedenden dolayı KGN hastalarında 24 saat idrar proteini ve spot idrar P/K ile ölçülen günlük idrar proteini atılımının farkını değerlendirmeyi amaçladık.

Bizim çalışmamızda tüm hastalarda 24 saat protein değeri ile spot idrar P/K değerinin yüksek korelasyon gösterdiği saptandı ($r=0,77$). Benzer olarak, ağır proteinüriyle seyreden glomerüler bir hastalık olan nefrotik sendromlu 40 pediatrik hastada yapılan bir çalışmada (58), iki yöntem arasında yüksek korelasyon ($r=0,833$)

olduğu ve bu yaş grubunda güvenle kullanılabileceği savunulmaktadır. Bu çalışmanın önemi, pediatrik yaş grubunda 24 saatlik idrar toplamının daha zor olmasından kaynaklanmaktadır. Buna dayanarak, özellikle bu yaş grubunda, spot idrarın doğruluğunu kanıtlayacak daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki olgular alt gruplara ayrıldığında; IgAN, FSGS, Amiloidoz, DM ve SLE'de spot idrar P/K'nın 24 saat idrar protein değeri ile yüksek bir korelasyon; C3GP, kresentik nefropati ve MN'de orta düzeyde korelasyon saptandı.

SLE hastalarında 2016 yılında yapılan bir metanalizde (59), spot P/K'nın 24 saatlik idrar ile karşılaştırıldığında doğru sonucu yansıtmadığı; lupus hastalarında P/K oranının proteinüri taramasında kullanılabileceği; ancak, anormal sonuçların 24 saatlik idrarda protein ölçümü ile doğrulanması gerektiği savunulmuştur. Bizim çalışmamızda, lupus hastalarında yüksek korelasyon saptandı; fakat, hasta sayımız 11 olduğu için bu sonucun gerçeği yansıtmayabileceği düşünüldü. İleriki çalışmalarda bu ilişkiyi daha doğru anlamak için lupus hasta sayıları artırılarak değerlendirilme yapılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

Biradar ve arkadaşları, 42 hastadan oluşan diyabetik nefropati grubunda yaptığı çalışmada (60) 24 saatlik idrar protein değeri ile spot idrar P/K oranı arasında yüksek korelasyon ($r=0,925$) saptamışlar ve spot P/K'nın güvenle kullanılabileceğini savunmuşlardır. Benzer şekilde bizde çalışmamızda 33 hastadan oluşan diyabetik nefropati grubumuzda yüksek korelasyon ($r=0.78$) saptadık.

Çalışmamızın en çarpıcı bulguları; IgAN, FSGS, Amiloidoz, DM, SLE'li hastalarda spot idrar P/K ve 24 protein değeri arasında belirlenen yüksek korelasyonlardır. Literatürde, KBH veya normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda bu korelasyonu gösteren çalışmalar mevcuttur (61)(62); ancak, KGN hastalarında yapılan çalışmalar çok azdır. Kobayashi ve arkadaşlarının 2019'da IgAN, MDH ve MN'li 161 kişiden oluşan kronik glomerülonefrit hastaları üzerinde yaptıkları korelasyon analizinde; IgAN'li hastalarda yüksek korelasyon ($r=0,86$) saptanırken, MDH ve MN'li hastalarda korelasyon saptanmamıştır (63). Bu durumun MN hastalarında NS sonucu oluşan doku hasarına bağlı olarak "Megalin" adlı proteinin eksikliğinden kaynaklandığı iddia edilmiştir. Megalin, proksimal tübül epitel hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen, düşük dansiteli lipoproteindir; büyük bir transmembran proteini olup glomerüler filtrasyona uğramış proteinlerin geri emiliminden sorumludur (64)(65). Nefrotik

sendromda dehidrasyon ve sodyum geri emiliminin artmasına (66) bağılı olarak böbrek fonksiyonları ile birlikte megalin fonksiyonu da azalmaktadır. Bunun sonucu olarak, protein atılımında aşırı miktarda bir artış olmasına rağmen bu artış, 24 saatlik idrarda saptanırken, spot idrarda günün her saati aynı oranda artış görülmediğinden, aralarında ilişki bulunamamıştır.

Proteinürinin, immünosupresif tedavinin başlatılması veya ara verilmesi gibi kararlar için önemi göz önüne alındığında, istatistiksel olarak anlamlı bulduğumuz “yüksek” korelasyon, günlük tıbbi pratikte önemlidir. Örneğin IgAN'nin prognozu proteinüri miktarıyla belirlenir. 24 saatlik idrar proteinindeki küçük değişimler, böbrek fonksiyonlarındaki büyük değişimlerin habercisi olabilir (67)(68). Bu yüzden bizim IgAN'de bulduğumuz 0,7 düzeyindeki korelasyon, prognozu güvenle tahmin etmek ve immunoterapiyle ilgili kararlar vermek için yeterli olmayabilir. Benzer şekilde, FSGS ve MN'si olan hastalarda immünosupresif tedaviyle ilgili kılavuzlar proteinürideki küçük değişikliklere bağılıdır ve bu yüzden spot P/K'nın korelasyonu mükemmel düzeyde olmalıdır. Fakat bu düşünce 24 saatlik idrar toplamının zorluğu ve hataları da düşünülerek tekrar yorumlanabilir.

Bazı çalışmalar nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalarda spot P/K ile 24 saatlik protein değeri arasında ilişki olmadığını göstermiştir (69)(70). Ağır proteinüriyle karakterize pre-eklampsili 220 kadında yapılan bir çalışmada, 5000 mg/g'lik bir idrar P/K oranının zayıf bir pozitif prediktif değere (%61,9) ve duyarlılığa (%72,2) (70) sahip olduğu saptanmasına rağmen, başka az sayıda çalışmalarda ise bunun tersine, idrarda protein düzeyi yüksek olan hastalarda spot P/K ile 24 protein değeri arasında ilişki olduğu bulunmuştur (71). Bu tutarsızlıkların nedeni tam aydınlatılamamıştır. Fakat önceki çalışmaların sonuçlarındaki tutarsızlıklarının nedeninin ırk, yaş, hastalık tipleri ve spot idrarın alınma zamanına bağılı olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızda ise hafif proteinürisi (<1 g/gün) olan hastalarda korelasyon saptanmazken, protein atılımının artmasıyla birlikte korelasyonun arttığı gözlenmiş olup orta düzeyde bir ilişki ($r=0,54$) saptanmıştır.

Hafif proteinürisi (<1 g/gün) olan hastalarda korelasyon olmadığı için hastaları 24h idrarla takip etmek gereklidir. Proteinüri miktarı arttıkça korelasyonun da arttığını saptamış olduk. Yaptığımız ROC analizine göre ise spot idrar P/K oranı 3,53'in üstünde olan hastaların 24 saat idrar protein değerinin, Ki-Kare tablosuna göre;

%88,9 olasılıkla, %85,5 duyarlılık ve %83,5 özgüllük ile 4 g'ın üstünde olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Burada önemli olan negatif prediktif değerin yüksek olmasıdır. Böylece >4 g proteinürisi olan hastalar atlanmamış olacaktır.

KBH evresi kısmen hastalığın proteinüri derecesini etkileyebilir. Montero ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastalar MDRD formülüne göre GFH düzeylerine göre 3 gruba (grup 1=GFH>60 mL/dk, grup 2=GFH 30-60 mL/dk, grup 3=GFH <30 mL/dk) ayırdıklarında; her 3 grupta yüksek korelasyon saptanmış ve gruplar arası korelasyonda farklılık gözlenmiştir (72). Chen ve arkadaşları ise (73) tüm evrelerde yüksek korelasyon saptamalarına rağmen evre 3b'de daha düşük bir korelasyon ($r=0,745$, $p<0,001$) saptamışlardır. Bunun nedeni olarak, hastaların etyolojisinin çok çeşitli olmasına bağlı olarak, proteinüri düzeylerinin de geniş bir yelpazede dağılmasının olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda, hastalar, CKD-EPI formülü ile hesaplanan GFH düzeylerine göre 5 evreye (evre 1=GFH>90 mL/dk, evre 2=GFH 60-89 mL/dk, evre 3=GFH 30-59 mL/dk, evre 4=GFH 15-29 mL/dk ve evre 5=GFH <15 mL/dk) ayrıldı ve tüm evrelerde yüksek korelasyon saptandı.

Günlük protein atılımını belirlemede P/K oranının kullanılabilmesi için gerekli eşik değerin belirlenmesi gerekmektedir. Ancak, birçok çalışmada farklı eşik değerleri saptanmıştır. Bunun sebebi de araştırmacıların farklı klinik durumlar için farklı eşik değerleri saptamaya çalışmalarıdır. Şentürk ve arkadaşlarının farklı böbrek hastalıkları olan 60 hasta ile yaptığı çalışmada 24 saatlik idrar ile gün içinde randomize spot idrarları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 24 saatlik idrarda protein miktarı için 150 mg eşik kabul edilmiştir. 24 saatlik idrar ile gün içinde randomize alınmış spot idrarlar P/K için bakılan ROC eğrisinde eğrinin altında kalan alan 0,946 bulunmuştur. Bu sonuçlara göre 0,56 değeri cut-off olarak alındığında, spot idrar P/K oranı 0,56 ve üzeri değerlerde 24 saatlik idrarda protein miktarını %95 olasılıkla, %90 özgüllük ve %82 duyarlılıkla 150 mg/güne karşılık geldiği saptanmıştır (74). Benzer bir çalışmada, Ünal ve arkadaşları proteinüri için eşik değeri 300 mg/gün kabul etmişler; spot idrar P/K oranı 0,480'in üstünde olan hastaların 24 saat idrar protein değerinin, %95,4 olasılıkla, %98 özgüllük ve %88 duyarlılıkla 300 mg'ın üstünde olabileceğini belirlemişlerdir (75). Bizim çalışmamızda, proteinüri için eşik değer 300 mg/gün alındığında, spot idrar P/K oranı 0,655'in üstünde olan hastaların 24 saat idrar protein değerinin %82,1 olasılıkla, %89,2 duyarlılık ve %50 özgüllük ile 300 mg'ın üstünde olabileceği saptandı. Pozitif prediktif değer %98,4 iken NPD %12

bulundu. PPD'sinin yüksek olması bize spot P/K oranı tarama testi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Bu konuda yapılan tüm çalışmalar değerlendirildiğinde, spot idrarda P/K oranının günlük protein atılımı ile ilişkisi kabul görmesine karşın (76)(77), halen ortak karar verilmiş bir eşik değeri bulunmamaktadır. Bu nedenle ölçüm değerleri standardize edilene kadar spot idrar P/K oranı taramaları ile tespit edilen proteinüri varlığının 24 saatlik idrar örneklerinde onaylanması gerektiğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte 24 saatlik idrara göre pratikteki uygulama kolaylıkları nedeniyle, spot idrardaki P/K oranının proteinüri tanılı hastaların izlenmesinde kullanılmasının daha uygun olacağı düşünüyoruz.

Antunes ve arkadaşları, 41 primer glomerülonefrit hastalarında spot idrardaki P/K oranının basit ve düşük maliyetli olduğundan kullanımına yönelik longitüdüal olarak yaptıkları çalışmanın daha önce kesitsel olarak yapılan çalışmaları desteklediğini belirtmişlerdir. Yüksek düzeyde proteinürisi olanlarda daha düşük uyum olmasına rağmen, spot idrardaki P/K oranının proteinürisi olan hastaları kategorize edebileceğini savunmuşlardır. Sonuç olarak, primer glomerülonefrit hastalarındaki proteinüri değişimlerini yüksek doğrulukla yansıttığı öne sürülmüştür (77).

Hogan ve arkadaşları (47) biyopsi ile kanıtlanmış glomerüler hastalığı olan hastalarda yaptıkları çalışmada; spot idrarda P/K oranı ile 24 saat protein arasında orta derecede korelasyon saptamışlar. Bunun nedeni olarakta yaş, obezite ve P/K oranının logaritmik transformasyonun korelasyonu etkilediğini savunmuşlardır.

Böbrek hastalığı olan hastaların tedavi ve izlemini kolaylaştırmak için günlük proteinüriyi spot idrarlardan doğru ve hızlı olarak tahmin etmek gereklidir. Chen ve arkadaşları (73) bunun için bir formül [$\text{Log}_{10}24\text{hUP (g)} = 0,814 \times \text{Log}_{10}\text{UPCR (mg/mg)} + 0,110 \times \text{cinsiyet} - 0,004 \times \text{yaş} + 0,004 \times \text{kilo (kg)} + 0,002 \times \text{CKD evre} - 0,018$] geliştirmişler ve bu formülü validasyon grubunda deneyip gerçek 24 saatlik idrar proteini ile tahmini değer arasında yüksek korelasyon ($r=0,915$) saptamışlardır. Formülün 3 g'ın altında proteinürisi olanlarda kullanılabileceğini, ağır proteinürisi olanlarda ise 24 saatlik idrar toplanmasını önermişlerdir.

Çalışmamızda; 24 satlik idrarda protein atılımını tahmin etmek için başlangıçta doğrusal regresyon modeli oluşturuldu; fakat bu model bizim çalışmamız için tutarlı bulunmamıştır. Çünkü 24h idrar protein atılımı üzerinde etkili olan başka bağımsız

değişkenler de (yaş, cinsiyet, albümin, eGFR, serum kreatinin, spot idrar proteini vb.) bulunmaktadır. Diğer değişkenlerin etkisini ortaya koyabilmek için, 24h idrar protein düzeyini etkileyebileceği düşünülen bağımsız değişkenlerin tümünü içeren bir çoklu regresyon çözümlemesi gereği ortaya çıkmıştır. Modelimizi oluştururken yaş, spot idrarda P/K oranı ve albümin dışındaki parametrelerin 24 saatlik toplam protein için risk faktörü olmadığı saptandı, bu nedenle R katsayısını düşürdüğü için modelden çıkarıldı. 24h idrar protein düzeyi ile ilişkisi olabilecek; yaş, spot idrar P/K oranı, albümin arasındaki ilişkinin incelendiği bir çoklu regresyon analizi yapıldı.

Gün boyunca toplanan idrar protein değerini etkileyen risk faktörlerini ve 24 saatlik idrar protein değerini anlık değerlerle tahmin etmek için oluşturduğumuz modelin R katsayısı, 0,76 olarak bulundu. Böylece modelin %76 oranında 24 saatlik idrar protein değerini tahmin ettiği belirlendi. Bu model yeterli doğruluğa sahip olmadığından, 24 saatlik idrar proteini atılımını tahmin etmek için daha ileriki çalışmalarda; spot idrarda P/K oranı, yaş, cinsiyet ve KBH evresini içeren non-lineer regresyon analizi modellerinin kullanılması ve valide edilmesinin gerekli olduğunu düşündük.

Sonuç olarak, KGN hastalarında yaptığımız bu çalışmada, spot idrarda P/K oranı ve 24h idrar proteini arasında tüm hastalarda yüksek korelasyon ($r=0.77$) saptadık. Her laboratuvarın, maksimum sensitivite ve spesifiteye sahip P/K oranının kesme değerini belirlemesi gerektiğini düşündük.

Çalışmamızdaki başlıca kısıtlılığımız, hastaları retrospektif taradığımız için herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadığını sorgulayamamış olmamızdır. Bazı renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen antiproteinürik ilaçlar ya da pentoksifilin protein atılımını etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz. Ama bizim amacımız kesitsel olarak spot idrarda P/K oranı ve 24h idrar proteini arasındaki ilişkiyi saptamak ve antiproteinürik ilaç alsın ya da almasın hastalarımızı değerlendirmek olduğu için bu durumu gözardı ettik.

Çalışmamızın diğer kısıtlılıklarından biri ise 24 saatlik idrar örneğini toplamada örnekleme hatası olasılığının olması ve bunu saptayamamış olmamız da sayılabilir. Bunu anlamak için, kreatinin miktarı tayin edilir. Çünkü idrar kreatinini besinsel kaynaklı olmayıp kişinin vücut kas kütlesiyle orantılıdır. 24 saatlik idrarda, kg vücut ağırlığı başına düşen kreatinin miktarı kadınlarda 14-22 mg, erkeklerde 20-26 mg'dır.

Bu değerler, kişinin vücut ağırlığı ile çarpılarak 24 saatte atılması gereken kreatinin miktarı hesaplanır. Fakat, biz hastaların vücut ağırlığını da bilmediğimiz için bu durumu saptayamadık.

Spot idrarın verilme zamanının ve idrarın bekleme sresinin bilinmemesi başka bir kısıtlılığımızdı. Bu durum prospektif çalışmalarda daha standardize edilerek idrar verilme zamanları ve bekleme süreleri karşılaştırılarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı araştırılabilir.

Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı ise örneklemin niversite hastanesinde belli grup hastalar üzerinden seçilmiş olması sayılabilir. Bu yüzden bulgular ve sonuçlar diğer etnik veya yaş gruplarına genelleme yapılamaz.

Elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak başlıca nerilerimiz:

- Günlük protein atılımını belirlemede P/K oranının kullanılabilmesi için her laboratuvarın, maksimum sensitivite ve özgüllüğe sahip P/K oranının kesme değerini belirlemesi
- lm değerleri standardize edilene kadar spot idrar P/K oranı taramaları ile tespit edilen proteinüri varlığının 24h idrar örneklerinde onaylanması
- 24h idrarda protein atılımını tahmin etmek için daha ileriki çalışmalarda; spot idrarda P/K oranı, yaş, cinsiyet ve KBH evresini içeren non-lineer regresyon analizi modellerinin kullanılması ve valide edilmesi
- Özellikle kronik glomerülonefritli hasta gruplarında 24 saatlik idrarda protein atılımını tahmin etmekte spot P/K oranının kullanılabileceğine dair çalışma sayısı az olduğu için bu alanda daha fazla çalışma yapılmasıdır.

6 KAYNAKLAR

1. Barnas U, Schmidt A HM et al. Parameters associated; with chronic renal transplant failure. *Nephrol Dial Transpl.* 1997;12(Parameters associated; with chronic renal transplant failure.):82–5.
2. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int.* 1998;53(5):1209–16.
3. Redon J. Renal protection by antihypertensive drugs: Insights from microalbuminuria studies. *J Hypertens.* 1998;16(12 SUPPL.):2091–100.
4. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: Significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(6):973–95.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. In 2002. p. 1–266.
6. Koopman MG, Krediet RT, Koomen GCM, Strackee J, Arisz L. Circadian rhythm of proteinuria: Consequences of the use of urinary protein:Creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4(1):9–14.
7. Burtis CA, Ashwood ER BD. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th Editio. Missouri; 2006. 575–7, 812–8, 1686–9 p.
8. Fuller CE, Threatte GA HJ. Basic Examination of Urine. In John Bernard Henry editors. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.* 20th Editi. 2001. 373–6 p.
9. Tural E SS. Proteinuria: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Off J Turkish Sociey Nephrol.* 2003;12(3):127-33.
10. Gonzalez-Buitrago JM, Ferreira L LI. Urinary proteomics. *Clin Chim Acta.* 2007;375:49–56.
11. Gimeno-Orna JA, Molinero-Herguedas E, Sánchez-Vaño R, Lou-Arnal LM, Boned-Juliani B, Castro-Alonso FJ. Microalbuminuria presents the same

- vascular risk as overt CVD in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;74(1):103–9.
12. Cao JJ, Barzilay JI, Peterson D, Manolio TA, Psaty BM, Kuller L, et al. The association of microalbuminuria with clinical cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis.* 2006;187(2):372–7.
 13. Robinson RR. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. *Kidney Int* [Internet]. 1980;18(3):395–406. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1980.151>
 14. Poortmans JR, Brauman H, Staroukine M, Verniory A, Decaestecker C, Leclercq R. Indirect evidence of glomerular/tubular mixed-type postexercise proteinuria in healthy humans. *Am J Physiol - Ren Fluid Electrolyte Physiol.* 1988;254: F277.
 15. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 2003;362(9384):629–39.
 16. RG K. Nephrotic syndrome. *Pediatr Child Heal.* 2012;22(8):337–40.
 17. Ruder H, Schärer K, Opelz G, Lenhard V, Waldherr R, Müller-Wiefel DE, et al. Human leucocyte antigens in idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 1990;4(5):478–81.
 18. Kumar V, Abbas AK, Fausto N MR. *Robbins Basic Pathology.* 8. basım. U Ç editörü: Ç, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2008. 549–554 p.
 19. KK K. *Clinical Pediatric Nephrology.* Singapore: Nc Graw-Hill Inc; 1992. 137–168 p.
 20. GA. K. Plasma composition in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 1993;13:347–59.
 21. Chimica C, Cohen SL, Cramp DG. The Mechanism Of Hyperlipidaemia In Nephrotic Syndrome Role Of Low Albumin And The Lcat Reaction Summary Diminished autologous LCAT activity was found in patients with protein- uria . This was due to substrate limitation and albumin appeared the most like. 1980;104:393–400.

22. Border WA. Distinguishing minimal-change disease from mesangial disorders. *Kidney Int.* 1988;34(3):419–34.
23. Apel GB, Valeri A AA. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Am J Med.* 1989;87:45–50.
24. Vermelyen C, Levin m, Barrat TM et a. Inhibition of lipoprotein lipase by plasma from children with the steroid responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Res.* 22 (2):197–200.
25. Metz DK, Kausman JY. Childhood nephrotic syndrome in the 21st century: What's new? *J Paediatr Child Health.* 2015;51(5):497–504.
26. Kumagai T, Mouawad F, Takano T. Pathogenesis of common glomerular diseases - Role of the podocyte cytoskeleton. *Cell Health Cytoskelet.* 2012;4:103–18.
27. GM K. Temel Patoloji. 1. basım. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti; 2007. 556–561 p.
28. Leeuwis JW, Nguyen TQ, Dendooven A, Kok RJ, Goldschmeding R. Targeting podocyte-associated diseases. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2010;62(14):1325–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2010.08.012>
29. Vogt BA AE. Nephrotic Syndrome. In: Behrman RE KR, HB J, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th editi. 2004. p. 1753–7.
30. Kassirer JP. Is renal biopsy necessary for optimal management of the idiopathic nephrotic syndrome? *Kidney Int.* 1983;24(4):561–75.
31. G. K. Trombotic complications in the Nephrotic Syndrome. *scweiz-medWockenschr.* 1989;119:31–2.
32. Baskin E BN. Katkı Pediatri Dergisi. *Katkı Pediatr Derg.* 1999;20(3):346–75.
33. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: A comprehensive review. *Am Fam Physician.* 2005;71(6):1153–62.
34. Shaw AB, Risdon P, Lewis-jackson JD, Infirmary BR, Bd B, Shaw AB. CLINICAL Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria

not used for patients previously classified as considerably obese or. 1983;287(October):929–32.

35. Årnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The framingham heart study. *Circulation*. 2005;112(7):969–75.
36. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein: Creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: A systematic review. *Clin Chem*. 2005;51(9):1577–86.
37. G. S. Böbrek Hastalıklarının Tanısında Kullanılan Laboratuar Testleri. In: Erol Ç İç Hastalıkları. 1.baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2008. p. 2713–27.
38. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for Proteinuria in US Adults: A Cost-effectiveness Analysis. *J Am Med Assoc*. 2003;290(23):3101–14.
39. Koçyiğit PDTADDÖG• DDİ. BöbrFizyopatolojisi [Internet]. 2017. Available from: <http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/bobrek-fizyopatolojisi-kitabi.pdf>
40. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(SUPPL. 2):65–70.
41. Savaş Öztürk. Primer Glomerüler Hastalıkların Tanısı Ve Tedavisi: Türk Nefroloji Derneği Ulusal Uzlaş Raporu. Ankara; 2019.
42. Lane C, Brown M, Dunsmuir W, Kelly J, Mangos G. Can spot urine protein/creatinine ratio replace 24 h urine protein in usual clinical nephrology? *Nephrology*. 2006;11(3):245–9.
43. Morgenstern BZ, Butani L WP. Validity of protein-osmolality versus protein-creatinine ratios in the estimation of quantitative proteinuria from random samples of urine in children. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:760–766.
44. Wilson DM AR. Protein-osmolality ratio for the quantitative assessment of proteinuria from a random urinalysis sample. *Am J Clin Pathol*. 1993;100:419–424.

45. Medina-Rosas J, Gladman DD, Su J, Sabapathy A, Urowitz MB TZ. Utility of untimed single urine protein/creatinine ratio as a substitute for 24-h proteinuria for assessment of proteinuria in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:296.
46. Bhide A, Rana R, Dhavilkar M, Amodio-Hernandez M, Deshpande D C V. The value of the urinary protein:creatinine ratio for the detection of significant proteinuria in women with suspected preeclampsia. *Acta Obs Gynecol Scand*. 2015;94(5):542–6.
47. Hogan MC, Reich HN, Nelson PJ, Adler SG, Cattran DC, Appel GB, et al. The relatively poor correlation between random and 24-hour urine protein excretion in patients with biopsy-proven glomerular diseases. *Kidney Int* [Internet]. 2016;90(5):1080–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.06.020>
48. Talreja H, Akbari A, White CA, Ramsay TO, Hiremath S KG. Predicting kidney transplantation outcomes using proteinuria ascertained from spot urine samples versus timed urine collections. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(6):962–8.
49. Stevens PE LA. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825–30.
50. Ginsberg JM, Chang BS MR. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*. 1983;(309):1543–1546.
51. Chitalia VC, Kothari J WE. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol*. 2001;(55):436–447.
52. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, Pohl MA, Bain RP LE. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(6):904–9.
53. Yang EM, Yoon BA, Kim SW KC. Clinical utility of spot urine protein-to-creatinine ratio modified by estimated daily creatinine excretion in children.

- Pediatr Nephrol. 2017;32(6):1045–51.
54. CP P. Use of Protein:Creatinine Ratio Measurements on Random Urine Samples for Prediction of Significant Proteinuria: A Systematic Review. Clin Chem. 2005;51(9):1577–86.
 55. Ubukata M, Takei T NK. Estimation of the 24-h urinary protein excretion based on the estimated urinary creatinine output. Clin Exp Nephrol. 2016;20(3):456–61.
 56. Rush EC, Freitas I PL. Body size, body composition and fat distribution: comparative analysis of European, Maori, Pacific Island and Asian Indian adults. Br J Nutr. 2009;102(4):632–41.
 57. Naresh CN, Hayen A, Weening A, Craig JC CS. Day-to-day variability in spot urine albumin:creatinine ratio. Am J Kidney Dis. 2013;62(6):1095–101.
 58. Richa Singh, Kapil Bhalla, Sanjiv Nanda, Ashish Gupta and SM. Correlation of spot urinary protein: Creatinine ratio and quantitative proteinuria in pediatric patients with nephrotic syndrome. J Fam Med Prim Care. 2019;8:2343–2346.
 59. Medina-Rosas J, Yap KS, Anderson M, Su J, Touma Z. Utility of Urinary Protein-Creatinine Ratio and Protein Content in a 24-Hour Urine Collection in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 68, Arthritis Care and Research. John Wiley and Sons Inc.; 2016. p. 1310–9.
 60. Biradar SB, Kallaganad GS, Rangappa M KS, R. R. Correlation of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urinary protein in type 2 diabetes mellitus patients: a cross sectional study. J Res Med Sci. 2011;16:634–9.
 61. Xin G, Wang M, Jiao LL, Xu G Bin, Wang HY. Protein-to-creatinine ratio in spot urine samples as a predictor of quantitation of proteinuria. Clin Chim Acta. 2004;350(1–2):35–9.
 62. Birmingham DJ, Rovin BH, Shidham G, Nagaraja HN, Zou X, Bissell M, et al. Spot urine protein/creatinine ratios are unreliable estimates of 24 h proteinuria in most systemic lupus erythematosus nephritis flares. Kidney Int. 2007;72(7):865–70.
 63. Kobayashi S, Amano H, Terawaki H, Ogura M, Kawaguchi Y, Yokoo T. Spot

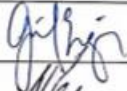
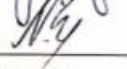
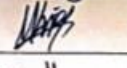
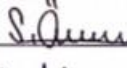
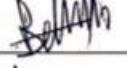
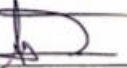
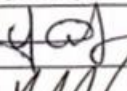
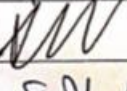
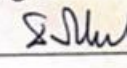
- urine protein/creatinine ratio as a reliable estimate of 24-hour proteinuria in patients with immunoglobulin A nephropathy, but not membranous nephropathy. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):1–7.
64. Christensen EI BH. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3:256-66.
 65. Saito A, Sato H, Iino N, Takeda T. Molecular mechanisms of receptor-mediated endocytosis in the renal proximal tubular epithelium. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:403272.
 66. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(3):342–70.
 67. Reich HN, Troyanov S SJ. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:3177–3183.
 68. Berthoux FC, Mohey H AA. Natural history of primary IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008;28:4–9.
 69. Al RA, Borekci B, Yapca O, Keles S KS. Albümin/creatinine ratio for prediction of 24-hour albümin excretion of $>$ or $=2$ g in manifest preeclampsia. *Clin Exp Obs Gynecol.* 2009;36(3):169–72.
 70. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(3):848–52.
 71. McIntyre NJ, Taal MW. How to measure proteinuria? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(6):600–3.
 72. Montero N, Soler M. J, Pascual M. J, Barrios C, Márquez E, Rodríguez E, Berrada A R, M, Coca L, Orfila M. A PJ. Correlation between the protein/creatinine ratio in spot urine and 24-hour urine protein. *Nefrologia.* 2012;(32):494–501.
 73. Chen YT, Hsu HJ, Hsu CK, Lee CC, Hsu KH, Sun CY, et al. Correlation between spot and 24h proteinuria: Derivation and validation of equation to estimate daily proteinuria. *PLoS One [Internet].* 2019;14(4):1–12. Available

from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0214614>

74. Arslan B, Üstüner F, Akgöl E, Arslan D. Böbrek Hastalar ında Proteinüri Göstergesi Olarak Spot ıdrarda Örneklerinde Protein / Kreatinin Oran ı Protein / Creatinine Ratio in Spot Urine : Proteinuria Indicator in Patients with Kidney Diseases. 2008;6(2):59–63.
75. Tez NU, Dani TEZ, Prof M, Seyrek NA. Spot ıdrarda protein/kreatinin ve albumin/kreatinin oranı ile 24 saatlik ıdrarda total protein ve albumin miktarının korelasyonu. 2012; sf 47.
76. Nagasako H, Kiyoshi Y, Ohkawa T KY, Koriyama C HK. Estimation of 24-hour urine protein quantity by the morning-urine protein/creatinine ratio. Clin Exp Nephrol. 2007;11:142–6.
77. Antunes VVH, Veronese FJV, Morales JV. Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: A longitudinal study. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(7):2242–6.

7 EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/20-05	Tarih:02.08.2018			
Prof.Dr.Ali Rıza ŞİŞMAN'ın sorumlusu olduğu "Glomeruler Kaynaklı Proteinürilerin Değerlendirilmesinde 24 Saatlik İdrar ve Spot İdrar Tetkiklerinin Uyumunun Karşılaştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Ali Rıza ŞİŞMAN (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Erkek	E ☒ H ☐	Katılmadı
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOŞMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatri	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐ H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu