

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilimdalı

**GLOMERÜLONEFRİTLİ HASTALARIN
SERUMLARINDA HYALURONİK ASİT DÜZEYİ
ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Özlem DEMİRPENÇE

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sabri Batun

DİYARBAKIR
2009

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim süresince yetişmemde büyük katkıları olan ve tez çalışmamın yürütülmesi konusunda yol gösterici, destekleyici olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Sabri Batun'a, Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Nuriye Mete'ye,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında ihtisasım boyunca geçirdiğim süre zarfında desteklerini esirgemeyen değerli tüm hocalarıma,

tezimin konusunun saptandığı, beraber çalıştığım Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğindeki değerli hocalarıma,

tezimin hazırlık ve yazım aşamasında güler yüzlerini ve yardımlarını hiç eksik etmeyen asistan arkadaşlarıma özellikle Dr. Revşa Evin Erkan'a ve tüm çalışanlara,

her konuda tam destek aldığım, sevgileriyle, emekleriyle beni bugünlere getiren babam Celal ve annem Saniye Demirpençe'ye; varlıklarından güç aldığım kardeşlerim Havin ve Cenan Bilgetekin'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Özlem DEMİRPENÇE

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İç Kapak	
Önsöz.....	I
İçindekiler Dizini.....	II
Şekiller Dizini.....	IV
Tablolar,Grafikler Dizini.....	IV
Kısaltmalar dizini	V
Türkçe Özet.....	VI
İngilizce Özet.....	VII
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1. Böbreğin Kısa Anatomisi ve Fizyolojisi	2
2.2.Glomerül ve Glomerüler Filtrasyon Bariyeri.....	4
2.3.Glomerülonefrit ve Glomerülopati Terimleri.....	6
2.4.Glomerülonefritlerle İlgili Önemli Klinikopatolojik Antiteler.....	9
2.5.Glomerülonefrit Epidemiyolojisi.....	11
2.6.Hangi Durumlarda Glomerülonefritten Şüphelenmeliyiz.....	12
2.7.Nefrotik Sendrom.....	13
2.8.Nefritik Sendrom.....	14
2.9.Akut ve Kronik Glomerülonefritler.....	14
2.9.1 Rapidly Progressif GN.....	15
2.9.2 İmmün Kompleks İlişkili Kresentrik Glomerülonefrit	16
2.9.3 Antiglomerüler Bazal Membran (Anti-GBM) Hastalığı.....	16
2.9.4 Pauci-İmmune Kresentik Glomerülonefrit	16
2.9.5 Poststreptokoksik Akut Glomerülonefrit	17
2.9.6 Sistemik Lupus Eritamatozus Nefriti	19
2.9.7 Henoch-Schönlein Purpura Nefriti	20
2.9.8 Minimal-Change Nefropati	21
2.9.9 Fokal Segmental Glomerülosklerosis	21
2.9.10 Membranöz Nefropati	22

	Sayfa
2.9.11 IgA nefropatisi (Berger Hastalığı)	23
2.9.12 Mesangiokapiller Glomerülonefrit	24
2.9.13 Fokal nekrotizan Glomerülonefrit	26
2.9.14 Alport Sendromu	27
2.9.15 Amiloidoz	28
2.9.16 Fibriller-İmmunotaktoid Glomerülopati	29
2.10 Glomerülonefritlerin Patogenezi	29
2.11 Glomerülonefritlerde Kompleman Sistemi	31
2.12 Glomerülonefritlerde İntristik Glomerüler Hücreler	32
2.13 Renal fibrozisin Moleküler Temelleri	33
2.14 Hyaluronik asit	34
2.14.1.Hyaluronik Asitin Kimyasal ve Fiziksel Yapısı	35
2.14.2.Hyaluronan Biyosentezi	36
2.14.3.Hyaluronan turnover ve makromoleküler fizyoloji	36
2.14.4.Hyaluronik Asit ve İnflamasyon	40
3.Gereçler ve Yöntemler	41
3.1.Gereçler	41
3.1.1.Kan örneklerinin elde edilmesi	41
3.1.2.Kullanılan cihazlar	43
3.2.Yöntemler	44
3.2.1.Kullanılan cihazlar ve çalışma prensipleri	44
3.2.2.Hyaluronik asit analiz yöntemi	44
3.2.3.Kullanılan Hyaluronik asit test kiti bileşimi	45
3.2.4.Corgenix Hyaluronic Acid test kiti ile hyaluronik asit düzeyi analiz yöntemi metodolojisi	46
3.3.İstatistiksel Analiz	46
4.Bulgular	47
5.Tartışma	53
6.Sonuç	58
7.Kaynaklar	59

ŞEKİLLER DİZİNİ**Sayfa**

Şekil 1. Böbreğin koronal bölümleri	3
Şekil 2. Nefron	4
Şekil 3. Glomerül yapısı	5
Şekil 4. Glomerül	6
Şekil 5. Anti GBM hastalığında lineer IgG birikimi	27
Şekil 6. FNGN'li hasta glomerülünde segmental nekrozun görünümü	27
Şekil 7. Elektron mikroskobide insan glomerüllerinde podositler	33
Şekil 8. Hyaluronanın yapısı	35
Şekil 9. Hyaluronik asitin disakkarit ünitesi	39
Şekil 10. Farelerde böbrek glomerüllerinde artmış hyaluronik asit	41

TABLolar DİZİNİ**Sayfa**

Tablo 1. Glomerülo nefritlerin sınıflaması	7
Tablo 2. Glomerulonefrit subtipleri	8
Tablo 3. Glomerülo nefrit belirti ve semptomları	11
Tablo 4. Glomerülo nefritlerle beraber görülebilen sistemik hastalıklar	13
Tablo 5. Çalışma popülasyonunu tanımlayıcı demografik, laboratuvar verileri	49
Tablo 6. GN'li hasta ve kontrol grubundaki olguların laboratuvar verileri	50
Tablo 7. Patolojik tanılara göre grupların serum HA düzeyleri	52

GRAFİKLER DİZİNİ**Sayfa**

Grafik 1. Grup I,II,III,IV olgularda serumda hyaluronik asit düzeyi	51
Grafik 2. Grup I,II,III,IV olgularda serumda HA, kreatinin, albumin düzeyi; BUN ve 24 saatlik idrarda proteinüri	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

HA: Hyaluronik asit	RPGN: Rapidly progressif GN
GN: Glomerülonefrit	MCGN: Mesangiokapiller GN
PSAGN: Poststreptokoksik akut GN	MPGN: Membranoproliferatif GN
EDTA: Etilendiamintetraasetik asit	FNGN: Fokal nekrotizan GN
kDa: Kilo dalton	IgAN: IgA nefropatisi
µl: Mikrolitre	RBC: Kırmızı kan hücresi
mg/dl: Miligram/desilitre	ESRD: Son evre böbrek yetmezliği
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu	MN: Membranöz nefropati
Rpm: Revolution per minute	ARB: Anjiyotensin 2 Reseptör Blokerleri
PMNL: Polimorfonükleer Lökositler	ANA: Antinükleer antikor
MCN: Minimal –change nefropati	ds-DNA: Anti çift sarmal DNA
FNGN: Fokal nekrotizan GN	NSAİ: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
HSP: Henoch-schönlein purpura nefriti	İK: İmmun kompleksler
DPGN: Diffüz proliferatif GN	HÜS: Hemolitik üremik sendrom
ANCA: Antinötrofil sitoplazmik antikor	ECM: Ekstrasellüler matriks
MCN: Minimal –change nefropati	GAG: Glikozaminoglikan
GBM: Glomerüler bazal membran	HAS: Hyaluronan sentaz
ACEİ: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü	
FSGS: Fokal segmental glomerulosklerosis	
GF: Growth faktör	
EGF: Epidermal growth faktör	
PDGF: Platelet derive growth faktör	
IL: İnterlökin	
IGF: İnsulin like growth faktör	
TGF: Transforming growth faktör	
TNF : Tümör nekrozis faktör	
MCP: Monosit kemotaktik peptid	
MCP: Monosit kemotaktik peptid	
M-CSF: Makrofaj koloni stimulan faktör	
IFNγ: Gama interferon	

ÖZET

(Glomerülonefritli hastaların serumlarında hyaluronik asit düzeyi araştırılması)

Glomerülonefritler (GN) böbreğin filtrasyon yapan ünitelerinin inflamasyonunu içeren durumlar kümesidir. GN primer olabilir veya ilaçlara, enfeksiyonlara, tümörlere ve sistemik hastalıklara sekonder olabilir.

GN renal yetmezliğin ve kardiyovasküler riskin önlenabilir nedenidir. GN mortalite ve morbiditenin önlenabilir nedenidir. Erken teşhis ve uzman merkezlere yönlendirme irriversibl hasardan korumada önemlidir.

GN ödem veya hipertansiyon, bozulmuş renal fonksiyonlar, proteinüri veya hematüri ile görülebilir. GN farklı patolojik gruplara ayrılabilir. GN teşhisi konulduğunda tedavi; semptom ve bulguların azaltılması, renal fonksiyonlardaki progresif kaybın düzeltilmesi amacını içerir. Bazı GN formlarının erken safhalarında glomerüller, granülositler, monositler-makrofajlar, daha az sıklıkla T hücreleri ve plateletler gibi kemik iliğinin inflamatuvar hücreleri ile invaze edilir. Bu inflamatuvar hücrelerden glomerül hücrelerinin çoğalmasını indükleyen, sekretuar kapaitelerini değiştirebilen bazı soluble mediatörler salınır.

GN’lerdeki glomerüllerde oluşan hasar glomerüler hücrelerde çeşitli reaksiyonlara ve ekstraselüler matriks (ECM) yapısında değişikliklere neden olur. Pekçok uzamış GN’te ECM yapısında değişiklikler bulunur. Mesengiumda ECM’deki değişiklikler glomerüler yumakta irreversible sklerotik değişikliklere ve glomerüler fonksiyonlarda kayıba neden olur.

Hyaluronan (HA, hyaluronik asit) lineer glukuronik asit ve N-asetilglukozamin ünitelerinin değişken şekilde tekrarlanmasıyla oluşmuş yüksek moleküler ağırlıklı bir polisakkarittir. Hyaluronanın interselüler matrikste su ve plazma protein hemostazı gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonları vardır. HA’in çoğalan hücrelerde yapımı artar ve bu polimerin mitozdada rolü vardır.

HA’tin hücrenin gelişme ve farklılaşmasında ve regülatör hücre aktivitelerinde de rolü vardır.

HA normal böbrekte renal medüller intertisyumda bolca bulunur. Böbrekteki HA çeşitli renal inflamatuvar durumlarda artar.

Bu çalışmadaki amacımız GN'li hastalarda noninvaziv bir marker olarak serum HA seviyesini değerlendirmektir.

Bu çalışmaya haziran 2008 ve aralık 2009 arasında Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğine başvuran 54 hasta ve 28 sağlıklı gönüllü dahil edildi. GN'li hastalar 24 saatlik idrar atılımına göre gruplandırıldı. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında serum hyaluronik asit, serum albumin, serum kreatinin, serum üre ve BUN, MDRD, eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre , hemoglobin ve trombosit seviyeleri karşılaştırıldı.

Sonuç olarak bu çalışmadan elde ettiğimiz bilgilere göre GN'li hastalarda HA düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulduk($p<0,05$).

Anahtar sözcükler: glomerülonefritler, hyaluronik asit, ekstraselüler matriks

ABSTRACT

(Investigation of serum hyaluronic acid levels in patients with GN)

Glomerulonephritis (GN) is a cluster of conditions characterised by inflammation in the filtering units of the kidney. GN may be primary; secondary to drugs, infections, tumours, systemic disease.

GN and is a preventable cause of renal failure and cardiovascular risk. GN is treatable cause of morbidity and mortality. Early diagnosis, including referral to a specialist centre, is key to preventing irreversible damage. GN can be precisely identified by renal biopsy that is undertaken in specialist nephrology centres.

GN may present with oedema or hypertension and impairment of excretory renal function; also in any patient with proteinuria with or without haematuria. GN categorised into several different pathological patterns. If GN is diagnosed, treatment can be aimed at: reducing symptoms and signs, preventing progressive loss of excretory renal function.

In early phases of some GN, one also finds the glomerular tuft invaded by bonemarrow derived inflammatory cells, such as granulocytes, monocyte-macrophages, and less frequently, T cells and platelets. The release of various soluble mediators by these inflammatory cells (such as autacoids and polypeptide cytokines) is thought to induce proliferation and changes of the secretory phenotypes of glomerular cells.

Damage to the glomeruli of the kidney in GN can cause various reactions of glomerular cells and changes of the extracellular matrix (ECM). In more protracted diseases, obvious ECM changes are found. In particular, it is the ECM of the mesangium that increases in extent, eventually leading to irreversible sclerotic changes of the glomerular tufts and to loss of glomerular function.

Hyaluronan (HA ,hyaluronic acid) is a high molecular mass polysaccharide, composed of linear polymers of a repeating disaccharide structure of alternating glucuronic acid and N-acetylglucosamine. Hyaluronan has been assigned various physiological functions in the intercellular matrix, e.g. in water and plasma protein homeostasis. Hyaluronan production increases in proliferating cells and the polymer may play a role in mitosis. Hyaluronan seems to play an important role during development and differentiation and has other cell regulatory activities.

In the kidney, HA is abundantly present as the main component of the renal inner medullary interstitium. HA in the kidney is upregulated during various renal inflammatory diseases.

In this study, we aimed to investigate the value of hyaluronic acid levels, a non-invasive biochemical marker, for the evaluation of patients with GN.

A total of 54 patients who had been admitted in Nephrology Clinics of Medical Faculty, Dicle University between june 2008 and december 2009, and 28 healty voluntary were included into this study.

Patients with GN were grouped according to the levels of 24-hour urinary protein. Serum hyaluronic acid, serum albumin, serum creatinine, serum urea and BUN, MDRD, erythrocyte sedimentation rate, white blood cell, hemoglobin and thrombocyte levels were compared between the patient groups and control group.

In conclusion, the results obtained in this study support the concept that the serum level of HA in the patient with GN, statistically higher than healty controle group ($p < 0,05$).

Key words:glomerulonephritis, hyaluronic acid, Extracellular matrix

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glomerülonefritler (GN) böbreğin idrar üreten filtresi olan glomerülü infiltre eden iltihabi durumlara verilen addır. Pekçok GN tipi vardır. Bazı GN tipleri böbrek transplantasyonu veya diyalizle tedavi edilebilecek böbrek yetmezliğine ilerleyebilir. Diğer GN tipleri ise idrarda protein kaybı, ödem, lipid bozuklukları, malnutrisyon, enfeksiyona eğilimin artmış olmasıyla seyreder (1).

GN'lerin gelişmesinde immün sistemin tüm komponentlerinin rolü vardır. Dolaşan immün kompleksler veya in-situ olarak oluşan kompleksler, kompleman sistemini aktive ederek böbrekte immün mekanizmayı başlatmaktadır. İmmün olayın başlaması ile dolaşımda artan miktarda bulunan inflamatuvar hücreler (bilhassa monositler, T ve B lenfositleri ve trombositler) immün olayın devamında da önemlidir.

Dolaşımdaki mononükleer hücreler tarafından salgılanan PDGF (Platelet derived growth factor) ve TGF (Transforming Growth Factor) kolaylıkla glomerüle, intertisyuma ve hatta kan damarlarının duvarına girebilirler. IGF1 (Insulin Growth Factor 1), İL-1 (interlökin-1), IL-6 (interlökin-6) ve TNF (tümör nekrotizan faktör) hem otokrin hemde parakrin etki gösterdiği gibi sistemik dolaşıma geçerek etki ederler. Bu olaylar esnasında monositler, makrofajlar ve T hücreleri birbirleriyle, intrasek glomerüler ve intertisyel hücreler ile etkileşirler. Bu etkileşim sonucu açığa çıkan sitokinler ve büyüme faktörleri hücre proliferasyonuna, matriksin genişlemesine ve sonuçta glomerüloskleroz ve intertisyel fibrosis, tübüler atrofinin oluşmasına neden olurlar (2).

HA, tekrarlayan glukuronik asit ve N-asetilglukozamin ünitelerinden oluşan hayvanlarda ekstraselüler alanda dağılan, non-sülfatlı glikozaminoglikandır (GAG) (3,4). HA Yara iyileşmesi, ECM stabilizasyonu, doku morfogenezi, tümör invazyonu gibi olaylarda görevleri olan bir GAG'dır (5).

HA glomerülde mezengial hücrelerden salgılanan potansiyel bir mitojen olup, ekstraselüler alanın önemli bir bileşenidir. Artmış hyaluronat düzeyi, kronik renal yetmezlikte , rat böbrek greft rejeksiyonunda, deneysel kresentrik GN'te, deneysel renal iskemide görülebilir (5,3).

Sağlıklı böbreklerde HA idrarın dilue, konsantre edildiği yer olan medüller intertisyumda bulunur. Korteksteki HA ekspresyonu inflamatuvar renal hastalıklarda,

immun renal hasarlanmada, allograft rejeksiyonunda, etilen glikol intoksikasyonunda artar (4).

Bizde bu çalışmada; böbrekte inflamatuvar hastalıklar grubu olan GN'lerde hastaların serumda HA düzeylerini incelemek ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmasını yapmak amacını taşıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Böbreğin Kısa Anatomisi ve Fizyolojisi

Böbrek abdominal kavitenin posterior duvarında yer alan retroperitoneal bir organdır (6). Böbreğin konumu T-12 - L-3 vertebralar arasındadır (7).

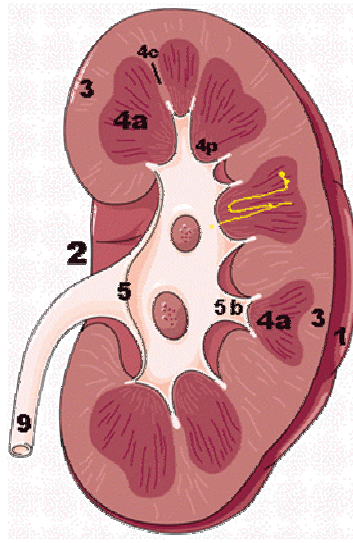
Koronal kesitte, böbrek yüzeyinde fibröz bir kapsül, kapsül altında korteks, iç kısımda medulla ve santral bölgede idrar toplanmasının ve transportunun olduğu yapı (kaliksler ve renal pelvis) bulunur (6).

Böbreğin temel fonksiyonel ünitesi nefrondur (7). Her bir böbrek yaklaşık bir milyon nefron içerir. Nefron glomerül ve onun tüplerinden oluşur (8). Nefron; afferent ve daha küçük olan efferent arteriolden meydana gelen bir kapiller yumağı olan glomerül ile başlamaktadır. Glomerül renal tübülün kör ve genişlemiş ucu tarafından oluşturulan bowman kapsülü ile sarılmıştır. Kortekste kıvrımlı tübül önce henle kulpunun inen kolunu, sonra çıkan kolunu oluşturmaktadır. Henle kulpunun kalın kısmı kortekse yeniden girerek, distal kıvrımlı tübülü meydana getirmektedir. İki veya daha fazla distal tübülün birleşmesi ile oluşan toplayıcı kanallar medulladan geçerken birleşmekte ve boyutları büyümektedir. Her bir piramidin kanalı, papilla aracılığı ile minör kalikse açılır ve en sonunda renal pelvise dökülen bir santral kanal oluşturmak üzere birleşmektedir (9).

Böbrekler vücut ağırlığının %0,5 kadarını oluşturur. Böbreklerden, kalp tarafından sistemik dolaşıma pompalanan kanın %25 kadarı geçer. Böbreklerde bazı kompleks fonksiyonlar gerçekleştirmektedir (9). Böbreğin fonksiyonları; vücudun su

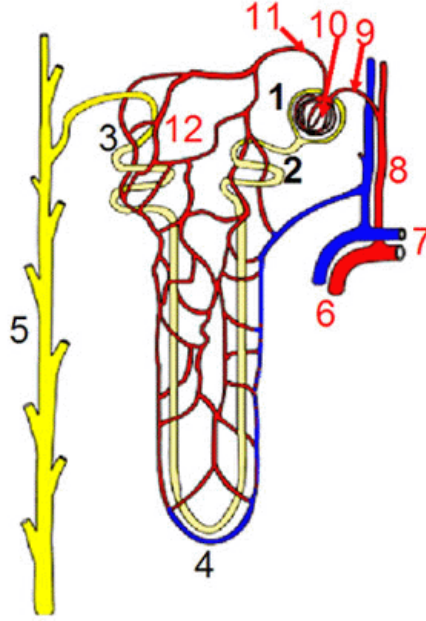
ve elektrolit içeriğini ayarlamak, glukoz, protein gibi vücut için önemli ögelerin geri emilimini sağlamak, asit-baz dengesini sağlamak, atık maddeleri, suda çözünen toksik maddeleri ve ilaçların atılımını sağlamak ve endokrin fonksiyondur (8).

Şekil.1 Böbreğin koronal bölümleri (6)



1.Renal Kapsül, 2.Hilus, 3.Renal Korteks, 4.Renal Medulla, 4a.Renal Piramit, 4c.Renal Kolon, 4p.Böbrek Papillası, 5.Böbrek Pelvisi, 5a.Major Kaliks, 5b.Minor Kaliks, 9.Üreter

Şekil 2.Nefron (6)



1.Böbrek Kapsülü, 2.Proksimal Kıvrımlı Tübül, 3.Distal Kıvrımlı Tübül, 4.Nefron Loop, 5.Papiller Kanal, 6.İnterlobar Damarlar, 7.Arcuat Damarlar, 8.İnterlobüler Damarlar 9.Afferent Arteriol, 10.Glomerüler Kapillerler, 11. Efferent Arteriol, 12.Peritübüler Kapillerler

2.2 Glomerül ve Glomerüler Filtrasyon Bariyeri

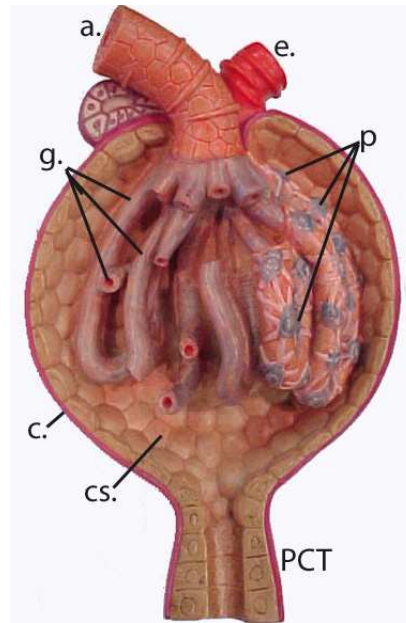
Glomerül nefronun ana süzgecidir ve bowman kapsülü içinde bulunur (6). Glomerül değişikliğe uğramış kapiller yumağıdır (1). Glomerül yarı geçirgen özelliktedir, suyun ve suda çözünen atıkların geçişine ve idrar olarak bowman kapsülü dışına atılımına izin verir (7).

Her iki olgun böbrekte yaklaşık 1.6 (0.5-2) milyon glomerül mevcuttur ve bunlar günlük 120-180 litre ultrafiltrat oluşturur. Glomerüler filtrasyon oranı (GFR) glomerüler kan akımına, ultrafiltrasyon basıncına ve yüzey alanına bağlıdır. Bu parametreler, aferent ve efferent arteriolar tonusdaki değişiklikler (kan akımı ve ultrafiltrasyon basıncı için) ve mesangial hücre kontraktibilitesi (filtrasyon yüzey alanı için) ile yakından ilintilidir. Glomerüler filtrasyon bariyerinin elektrostatik yükü ve fizyokimyasal özelliklerine dayalı olarak normalde plazma proteinleri ve

tüm kan hücrelerinin filtrasyonu önlenir (10).

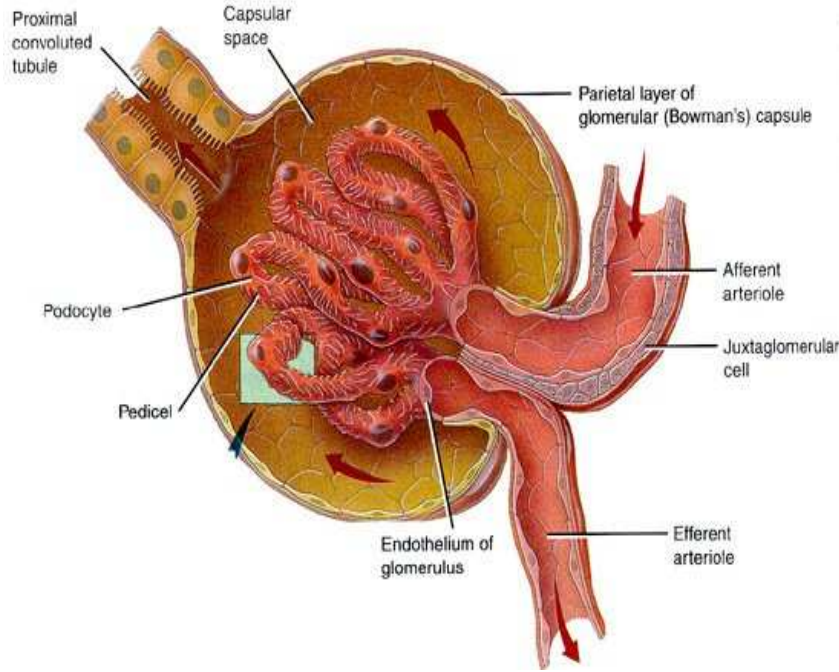
Filtrasyon bariyeri yarıklı glomerül endoteli, bazal membran, visceral epitel hücrelerinin (podositleri) ayakları çıkıntıları ve slit membrandan oluşur. Parietal epitel Bowman boşluğunun bütünlüğünü sağlayarak glomerül filtrasyonunu sağlar ve glomerülün fizyolojik fonksiyonunun devamını sağlar. Glomerüler hasar glomerüler filtrasyonda bozulma ile sonuçlanır ve plazma proteinleri ile kan hücreleri idrarda görülür (10).

Şekil 3. Glomerülün yapısı (6)



Cs:Kapsüler alan, C:Glomerüler kapsül (Bowman kapsülü), G:Glomerüler kapillerler A:Afferent arteriol, E:Efferent arteriol, P:Glomerüler kapillerler etrafındaki podositler

Şekil 4. Glomerül (6)



2.3 Glomerülonefrit ve Glomerülopati Terimleri

Glomerülonefrit primer olarak gelişebilen; bazende ilaçlara, enfeksiyonlara, tümörlere, sistemik hastalıklara sekonder gelişebilen, böbreğin filtrasyon yapan ünitelerinde inflamasyonla karakterize bir grup durumdur (11).

GN mortalite ve morbiditeye neden olabilen, önlenebilir bir renal yetmezlik ve kardiovasküler risk nedenidir (11).

GN ve glomerülopati terimleri genellikle glomerüler zararlanmayı tanımlamada birbirinin yerine kullanılabilir terimlerdir. Bazı yazarlar glomerülonefrit terimini lökosit infiltrasyonu, antikor depolanması ve/veya kompleman aktivasyonu gibi inflamasyon delilleri olan zararlanma için kullanır (10).

Tablo 1 Glomerülonefritlerin Sınıflaması (11)

Primer:

- İzole GN (IgA Nefropatisi gibi)
- Sistemik hastalığın bir parçası olarak GN (SLE Nefriti gibi)

Sekonder:

- İlaçlara bağlı olabilen (Nonsteroid antiinflamatuvar ,altın,penisillamin gibi)
- Enfeksiyonlara bağlı olabilen (Hepatit B, C, Sıtma gibi)
- Tümörlere bağlı olabilen (Bronşial karsinoma gibi)

Tablo.2 Glomerülonefrit subtipleri (12,13)

Minimal-change nefropati

Fokal segmental glomeruloskleroz

Poststreptokokal akut glomerulonefrit

IgA Nefropati

.IgA Nefropati(berger hastalığı)

.Henoch-Schönlein purpura nefriti

Membranoproliferatif glomerulonefrit

.İdyopatik (tip1,2,3)

.Sekonder (kronik bakteriyemi nefriti, hepatit B ve C, AAT eksikliği)

Membranöz nefropati

Alport sendromu

Antiglomerüler bazal membran hastalığı

Antinötrofil sitoplazmik otoantikor (ANCA) glomerülonefriti

Pauci-immun ANCA-negatif glomerülonefrit

Sistemik lupus eritematozus

2.4 Glomerülonefritlerle İlgili Önemli Klinikopatolojik Antiteler

Glomerülonefrit glomerülde tipik olarak hematüri ve proteinüri ile kendini gösteren inflamasyondur. Glomerülonefritlerde renal fonksiyonlar akut durumun şiddetine veya kronik glomerüler hasarın varlığına bağlı olarak normal veya azalmış olabilir. Hastalar sıklıkla normal fizik bulgulara ve kan basıncına sahiptir. Fakat bazen hastalarda oligoüri, hipertansiyon ve ödemin kombinasyonu görülebilir. Bazı GN tipleri vaskülitik rash, artrit, pulmoner hemoraji gibi diğer bulgularla birlikte dir.

Hematüri makroskobik veya mikroskobik olabilir. Üriner sedimentin mikroskobik incelemesinde, karakteristik olarak dismorfik eritrositler ve sıklıkla eritrosit kümeleri görülür. Dismorfik eritrositler rutin mikroskobide tespit edilebilir fakat; en iyi faz kontrast mikroskobide tespit edilir. %30 dan fazla dismorfik görünümde eritrosit glomerüler hastalığın yüksek sensitif belirteçdir. Proteinürinin derecesi normalden ($<4 \text{ mg/m}^2/\text{h}$) nefrotik orana ($>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$) kadar değişebilir (13).

Glomerüler hastalıklarda patoloji böbreğe sınırlı ise; her bir sistemik belirti (pulmoner ödem, hipertansiyon, üremik sendrom) direkt glomerüler fonksiyon bozukluğunun sonucu ise; primer olarak sınıflandırılmaktadır. En sık primer glomerulonefrit IgA nefropatisidir. Glomerül hastalıkları eğer multisistemik bozukluğun bir parçası ise sekonder olarak sınıflandırılır. Sekonder glomerülonefrite örnek olarak SLE nefriti örnek verilebilir (11).

Genel olarak glomerüler hasarlanma günler ve haftalar içerisinde ise akut, haftalar veya aylar içerisinde ise subakut veya hızlı ilerleyici, birkaç ay veya yıl içerisinde ise kroniktir (10).

GN akut ve kronik böbrek hastalığının önemli bir nedenidir. Ancak değişik özellikteki ortaya çıkışı nedeniyle teşhisi zor olabilir (14). GN kesin teşhisi ve tiplendirilmesi sadece nefrologistlerin yapacağı böbrek biyopsisi ile konur. Nefrolog olmayan hekimlerin temel görevi bu hastaları nefroloji merkezlerine yönlendirmektir (11).

Lezyonlar; glomerüllerin en az (<%50) veya en fazla (>%50) hasarlanmasına göre fokal ya da diffüz olarak sınıflandırılır. Lezyonlar glomerüler yumağın hemen tamamını veya bir parçasını kapsarsa sırasıyla global veya segmental olarak tanımlanır. Proliferatif, glomerüler hücre sayısının artışı tanımlamada kullanılır, bu lökosit infiltrasyonuna veya glomerül hücrelerinin proliferasyonuna bağlı olabilir. Normal glomerül hücrelerin proliferasyonu endotelial/mesangial hücrelere doğru ise intrakapiller veya endokapiller hücre proliferasyonu; Bowman boşluğuna doğru ise ekstrakapiller olarak sınıflandırılır.

Kresent hücrelerin Bowman boşluğunda yarım ay şeklinde birikmesidir. Bu birikim genellikle proliferatif olan parietal epitel hücrelerden ve infiltratif monositlerden oluşur. Kresentik glomerülonefrit sık olarak birkaç hafta-ay içinde gelişen böbrek yetmezliği ile birlikte olduğu için; klinik olarak hızlı ilerleyen GN ve patolojik olarak kresentik GN tanımları kullanılır. Glomerülonefritlerde membranöz tanımı immün depozitler ile glomerüler bazal membranda (GBM) genişlemenin belirgin olması ile konur.

Sklerozis, GBM ve mesangial matriksin kimyasal yapı ve ultrastrüktürel görünümüne benzer homojen nonfibriller ekstrasellüler materyal miktarının artışı olarak tanımlanır. Bu olay çoğu kez kresent veya tubulointerstitiyel inflamasyonun iyileşmesi sonucunda, kollagen tip I ve III depolanması ile gelişen fibrozisten farklıdır.

Önemli inflamatuvar glomerülopatiler fokal proliferatif glomerülonefrit (proliferatif hücreler özellikle mezangial hücreler ise mesangioproliferatif olarak adlandırılır), diffüz proliferatif glomerülonefrit ve kresentik glomerülonefrittir. Bu hastalıklar eritrositler, eritrosit silendirleri, lökositler ve subnefrotik proteinüri (<3 g/gün) ile karakterize nefritik tip aktif idrar sedimenti ile ortaya çıkar. Böbrek yetmezliğinin ağırlığı proliferasyon ve nekrozun derecesi ile orantılı olarak değişir.

Proteinler için glomerül filtrasyon bariyeri olarak adlandırılan GBM ve viseral epitel hücrelerini etkileyen majör morfolojik örnekler membranöz glomerülopati, minimal lezyon hastalığı, fokal segmental glomerulosklerozdur. Bu antitelerde tipik şekilde nefrotik düzeyde proteinüri (≥ 3 g/gün) ve az sayıda eritrosit,

lökosit veya hücre silendirleri görülür. Ağır proteinürinin sonucu olarak nefrotik sendrom, hipoalbuminemi, ödem, hiperlipidemi ve lipidüri birliktedir. Membranoproliferatif glomerülonefrit, adının da düşündürdüğü gibi, nefrotik ve nefritik bulguların kombinasyonu ile ortaya çıkan hibrit bir lezyondur (10).

Tablo 3. Glomerülonefrit belirti ve semptomları (13)

▪ Hematüri (makroskopik veya mikroskopik) ▪ Dismorfik eritrosit veya eritrosit kümeleri ▪ Proteinüri ▪ Hipertansiyon ▪ Ödem ▪ Renal yetmezlik (geçici veya progresif)
--

2.5 Glomerülonefrit Epidemiyolojisi

Primer glomerülonefritler diyaliz ve transplantasyon gerektiren son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedenlerinden biridir. 1999 verilerine göre ülkemizde kronik renal yetersizlik etyolojisinin en sık nedeni primer GN'lerdir (15).

Primer GN serilerinde histolojik tiplerin oranı ırk, coğrafi bölge, hasta grubunun genel özellikleri ve merkezin biyopsi endikasyonuna göre değişmektedir (15,12). 2001 yılında ülkemizde İstanbul ilinde yapılan böbrek biyopsilerinin değerlendirildiği bir çalışmada primer GN olgularının çoğunluğunu 3 GN tipinin (membranoproliferatif GN, membranöz GN, diffüz proliferatif GN) oluşturduğunu gözlemlenmiş. Batı ülkelerinde son yıllarda giderek azalan ve etyolojisinde infeksiyonların katkısı düşünülen membranoproliferatif GN'in (MPGN) artmış oranı dikkat çekici bir bulgu olarak belirtilmiş (15).

Gelişmekte olan ülkelerde MPGN'in yüksek oranda görülmesi sadece tanımlanamayan infeksiyonlara değil, aynı zamanda genetik ve çevresel bazı faktörlere de bağlanmıştır. Gelişmiş ülkelerde ise MPGN son yıllarda önemli oranda

gerilemiştir; bu durumun da infeksiyonlardaki azalma, sosyoekonomik durum ve hijyenle açıklandığı bilinmektedir (16).

2008 de Diyarbakır ilinde Üniversitemizde yapılan çalışmada; Türkiye’de farklı bölgelerde daha önce yapılan çalışmalarda primer GN’in en sık nedeninin MPGN olduğunun bildirilmesine karşın ilimizde en sık membranöz GN’ye rastlandığı gösterilmiş. İkinci sıklıkta görülen MPGN’in hâlâ yüksek oranda görülmesinde düşük sosyoekonomik düzey ve hijyenin kötü olması gibi çevresel ve genetik bazı faktörlerin rolü olabileceği belirtilmiş (17). Bu çalışmada fokal segmental glomeruloskleroz’un (FSGS) üçüncü sıklıkta görüldüğü belirlenmiştir. Bu durumun literatürde bildirilen görülme sıklığı ile uyumlu olduğu görülmüştür (17). Son on yılda, farklı ülkelerde, yapılan çalışmalarda FSGS insidansının arttığını görülmüştür (12).

2.6 Hangi Durumlarda Glomerülonefritten Şüphelenmeliyiz

GN son evre böbrek hastalığının en önemli nedenidir. Bu durum mortalite ve morbiditeye sebep olur ve sağlık harcamalarının uygunsuz bir şekilde tükenmesini sağlar. Glomerülonefritin geç teşhisi büyük sorunlara neden olur. Glomerülonefritten şüphelendiğinde uygun araştırma için nefrolojiste refere etmede pratisyen hekimlerin önemli bir rolü vardır.

Primer glomerüler hastalıklar; idrar anormallikleri, sıklıkla hipertansiyon, ödem veya bozulmuş renal fonksiyon varlığıyla beraberdir. Rutin sağlık kontrolleri yaygın olduğunda, uygun ucuzlukta idrar dipstik testleri ile asemptomatik idrar anormallikleri daha yaygın olarak tespit edilebilir. Nonspesifik hastalığı olan, hipertansiyonlu, ayak bileği ödemi olan hastalar her zaman idrar testlerine gitmelidir. Protein dipstikleri kısmi niceldir, 1+ den büyük olduğunda renal hastalıkların özellikle glomerülonefritlerin tespitinin temelini teşkil eder. Asemptomatik idrar yolu infeksiyonlarının proteinüriye neden olmaması önemli bir noktadır. Proteinüriyi bulmak için en yaygın yöntem, infeksiyonu test için orta akım idrarı göndermektir, fakat bu yeterli yöntem değildir. Proteinürinin miktarının belirlenmesi ve muhtemel sebeplerin araştırılması gerekir.

Santrifüj edilmiş taze idrarda hücresel castlar belirlenebilir. Bunlar böbrekteki akut inflamasyonu ,genellikle glomerülonefritten kaynaklanan enfeksiyonu gösterir. Taze idrar örneğindeki dismorfik eritrositler (irregüler şekilli) glomerüler kaynaklı hematüriyi düşündürür. İdrar analizi glomerüler hastalığın şiddeti hakkında bilgi verir. Ağır proteinüri, belirgin hematüri veya/ve kırmızı hücre castları genellikle izole mikroskopik hematüri veya düşük derecede proteinüriye göre daha şiddetli bir hastalığı belirtir. Proteinüri ve hematüri sistemik hastalık belirtileri ile beraberse, veya böbreğin fonksiyonlarında kayıp varsa, durum acil olabileceğinden nefrolojiste yönlendirilmelidir. Özellikle rapidly progresif GN'te (RPGN) irreversible böbrek hasarını önlemek için acil medikal tedavi gereklidir (12).

Tablo 4 Glomerülonefritlerle Beraber Görülebilen Sistemik Hastalıklar (12)

- Konnektif doku hastalıkları, özellikle sistemik lupus eritematozus
- Sistemik vaskülit
- İnfektif endokardit
- Diğer enfeksiyonlar, metisilin-resistant Staphylococcus aureus, malaria, hepatit B ve C virüsü, HIV
- İlaç reaksiyonları, özellikle non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar; altın, penicillamin örnek olarak verilebilir.
- Karsinoma, lenfoma, myeloma

2.7 Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom ağır proteinüri, hipoalbuminemi ve ödemle karakterize klinik bir sendromdur. Primer glomerülonefritler nefrotik sendromun en önemli nedenidir. Nefrotik sendrom; sekonder glomerüler hastalıklar ,diabetik nefropati ve

amiloidozdanda kaynaklanabilir. Ödemli her hastada idrar test edilmelidir (12). Nefrotik sendrom doku ödeminin olması, enfeksiyonlara eğilimin artması, trombotik olaylara eğilimin artması ve tedaviye dirençli hiperlipideminin olması nedeniyle, mortalite ve morbidite nedenidir (11).

Nefrotik sendromda protein atılımı günde 2-3 gram olabilmekte, hematüri veya oligoüri görülebilmektedir. Başta albumin olmak üzere proteinlerin idrar ile atılması sonucu plazma protein konsantrasyonu azalmakta ve plazma onkotik basıncı düşmektedir. Düşük plazma onkotik basıncı nedeniyle oluşan, vasküler alandan hücreler arası boşluğa sıvı hareketi, klinikte ödem ile ortaya çıkmaktadır (9). Eğer hastada proteinüri yoksa, ödemin nedeninin renal hastalık olması olasılık dışıdır (12).

2.8 Nefritik Sendrom

Nefritik sendrom glomerüler kapiller duvarın inflamatuvar hasarı ile karakterizedir. Klinik olarak; oligoüri, hematüri, eritrosit silendirleri, hipertansiyon ve nefrotik sendrom boyutlarına ulaşmayan proteinüri bulgularıyla birlikte ani başlayan böbrek fonksiyon bozukluğu şeklinde kendini gösterir.

Nefritik ve nefrotik sendrom arasındaki ayrım klinik ve laboratuvar özelliklere bakarak kolaylıkla yapılır. Nefritik sendrom tablosu gösteren hastalıklar poststreptokokal glomerulonefrit, IgA nefropatisi, lupus nefriti ve enfeksiyonlarda oluşan immün kompleks glomerulonefritidir (18).

2.9 Akut ve Kronik Glomerulonefritler

Akut glomerül inflamasyonunda oligoüri, hematüri, proteinüri, ödem, anemi, artmış BUN ve serum kreatinin düzeyi, azalmış GFR ve hipertansiyon görülmektedir. İdrarda yalnız eritrosit görülmesi akut glomerulonefriti kanıtlamamakta, eritrosit kümelerinin bulunması glomerüler inflamasyonu göstermektedir (9).

Bazı GN tipleri kronik veya persistan faza girebilir. Bu hastalar devam eden glomerüler hasar nedeniyle son evre böbrek yetmezliğine (ESRD) ilerleyebilirler (13).

Kronik glomerülonefrit tüm majör glomerülonefritlerin bir görünümü olabilir. Böbrek biyopsisi neden olan glomerülopatiye göre proliferatif, membranöz ve sklerotik değişikliklerin herhangi bir kombinasyonunu gösterir. Sekonder hipertansiyonun neden olduğu arterioskleroz böbrek damarlarında sık bulgulardan birisidir. Tübülointerstisyel inflamasyon ve skar olması kötü prognozu gösterir. Kalan nefronlarda glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyon son dönem böbrek yetersizliğine gidişi hızlandırabilir (10).

Böbreği korumaya dikkat etmekle ESRD'e gidiş geciktirilebilir veya kaçınılabilir. Bu dikkat etme hipertansiyonun kontrolü ve proteinürinin anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ) ve Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB) ile tedavisini içerir. Bu ajanlar bütün kronik GN'lerde proteinüriyi azaltır (13).

2.9.1 Rapidly Progressif GN

Hızlı ilerleyen glomerulonefrit (RPGN) sıklıkla oligoüri veya anüri ve GN bulguları (eritrosit silendirleri, proteinüri) ile birlikte böbrek fonksiyonlarında hızlı bir kayıp (günler, haftalar) ile karakterize klinik bir sendromdur (18).

Yorgunluk ve letarji gibi nonspesifik semptomlarda yaygındır. Glomerülonefritin tipik olarak RPGN içinde sınıflanması için, %50 den fazla glomerülde kresent oluşumu olmalıdır. Bütün immünolojik kaynaklı glomerulonefrit tiplerinde RPGN olabilir. Fakat en sık antiglomerül bazal membran hastalığı, ANCA glomerülonefriti, Henoch-Schönlein purpura (HSP) nefriti ile ilişkilidir. Poststreptokoksik glomerülonefritte kresent formasyonu olabilir ve bazı vakalar RPGN tanımına uygundur (13).

RPGN kliniği ve ışık mikroskobisinde kresentrik glomerülonefriti olan bir hastada hastalığın kesin tanısal sınıflaması klinik, serolojik, immunohistolojik ve elektron mikroskobik verilerin birlikte değerlendirilmesine dayanır. Kresentrik glomerülonefritin üç majör immünopatolojik sınıflaması aşağıdaki gibidir:

- . İmmün kompleks ilişkili GN
- . Pauci-immune (antinötrofil sitoplazmik antikor, ANCA, ile birlikte)
- . Antiglomerüler bazal membran (GBM) hastalığı (18).

2.9.2 İmmun Kompleks İlişkili Kresentrik Glomerülonefrit

Bu hastaların çoğunda özgün bir birincil glomerülonefritin klinik veya patolojik kanıtı vardır. Bununla beraber, hastaların az bir kısmında herhangi bir spesifik kategoriye koyulacak immün kompleks lokalizasyonu gözlenmez. Bu kategori bazen ‘idiopatik kresentrik immün kompleks glomerülonefriti’ olarak adlandırılır. Kresentrik immün kompleks glomerülonefritinin ışık mikroskopik görünümü, çoğunlukla alta yatan glomerülonefrit kategorisini (örn MPGN, PSGN veya IgA) yansıtır. İmmün kompleks glomerülonefritinin tedavisi alta yatan kategorinin doğasından etkilenir (18).

2.9.3 Antiglomerüler Bazal Membran Hastalığı

Antiglomerüler Bazal Membran (Anti-GBM) hastalığı genellikle RPGN ile kendini gösterir ve %60 hastada pulmoner kanama vardır. Nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen, teşhis edilmemişse fatal komplikasyonları olur. Tanısı böbrek biyopsisinde IgG’nin glomerüler kapiller loopta lineer depolanmasının gösterilmesiyle konabilir. Hastaların serumlarında spesifik Anti-GBM antikorları bulunur, fakat her zaman hastalığın aktivitesiyle orantılı değildir. Bu antikorlar tip 4 kollajenin alfa-3 zincirinin NC-1 alanındaki epitopuna karşı oluşmuştur. Bazı hastalar negatif seroloji gösterir ve tanı için biyopsi yapılmalıdır. Anti-GBM hastalığı tanısı konulduğunda; intravenöz kortikosteroidlerle ve plazma exchange ile tedavi başlamalı, oral kortikosteroidler ve siklofosfamid ile devam edilmelidir. Tedavinin amacı Anti-GBM antikorlarını uzaklaştırmak ve antikor formasyonunu baskılamaktır. Hastalık erken teşhis edilirse hastaların normal renal fonksiyonları korunmuş olur. Hastalığın ileri evresindeki hastalara Anti-GBM antikorları negatif olunca renal transplantasyon yapılır (13).

2.9.4 Pauci-İmmune Kresentik Glomerülonefrit

Pauci-immune kresentik glomerülonefritin karakteristik özelliği, dolaşan Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) varlığı ile birlikte fokal nekrotizan ve kresentik bir glomerülonefritir. Hastaların %80-90’ında dolaşan ANCA’lar saptanır. Hastalığın patogenezi tam anlaşılamamıştır. Hastaların çoğunda dolaşan ANCA’lar bulunmasına rağmen, ANCA’nın patogenezdaki yeri kanıtlanamamıştır. Genellikle

sistemik küçük damar vaskülitinin bir komponentidir. Fakat hastaların 1/3'ünde böbreğe sınırlı (primer) glomerülonefrit olur. Biyopsi örneğinde, arteritin varlığı mikroskopik polianjiit, Wegener granülomatozu veya Churg-Strauss sendromu gibi daha yaygın bir vaskülit işaret eder. Pauci-immune kresentik glomerülonefritinde idrar analiz bulguları, eritrosit silendirleri olsun yada olmasın hematüri ile birlikte dismorfik eritrositler ve proteinüridir. Serum kreatinini tanı anında yüksektir ve yükselmeye devam eder, ancak hastaların az bir kısmında daha sinsi bir gidiş gözlenebilir. Serum kompleman seviyeleri tipik olarak normal sınırlar içerisindedir. Tedavisi steroid ve siklofosfamid rejimlerinden oluşur (18).

2.9.5 Poststreptokoksik Akut Glomerülonefrit

Poststreptokoksik Akut Glomerülonefrit (PSAGN) streptokok antijenleri ve bunlara karşı oluşan antikorların meydana getirdiği immün komplekslerin glomerüler bazal membranda birikmesi ve kompleman aktivasyonu ile glomerüler zedelenme oluşması ile meydana gelir (19).

PSAGN'in erken tanımlanması pyodermi ile ilişkili epidemilerin tanımlamasına bağlıdır. Bazı vakalar asemptomatik olabilir. 4-5 yaşlarında pik yapar, az vaka adölesan yaşta tanı alır.

Son zamanlarda vakalar sporadik olma eğilimindedir. Farenjitten kaynaklanmış olması pyodermiden daha çoktur. Amerika ve diğer ülkelerde insidansı düşmektedir (13).

PSAGN tanısı, klinik bulgularla, serum C3 teki düşmeyle, grup A β -hemolitik streptokokal antikorlar ve enzimlerin varlığıyla konur. Klinik durum ortaya çıktığında boğaz kültürü sıklıkla negatiftir. Farenjit ile alakalı vakalarda antistreptolizin O titresi özellikle %50 den %80'e çıkabilir. Pyoderma ile ilgili vakalarda antihyaluronidaz ve antideoksiribonükleaz-b titreleri artar. %90 oranında hastada serum C3 konsantrasyonu düşer, 4-8 haftada seviye normale döner. PSAGN'li hastalarda renal biyopsi nadiren gerekir. Renal biyopsi atipik durumlarda, örneğin, C3'ün uzamış düşüşünde, rekürren gross hematüri, proteinürinin progressif artışında ve renal fonksiyonların progressif bozulmasında gerekir.

PSAGN'in klinik sunumu oldukça değişiktir. Hafif vakalar mikroskopik hematüriye sahiptir, diğer semptomlar yoktur. Ciddi vakalarda akut renal bozukluk

veya hipertansiyon görülebilir. Sıklıkla pulmoner ödemle beraber bulunur. Grup A β -hemolitik streptokokal ajanların nefritogenik türü ile olan enfeksiyon GN'in klinik başlangıcından bir hafta önce olur. Latent periyot, farenjitte 1-2 hafta sonra ve pyoderminin başlangıcından 3-6 hafta sonra kadardır. Tipik presentasyon, hematüri, hafif ödem, ve hipertansiyondur. Hastaların yarısında makroskopik hematüri olabilir. Dismorfik kırmızı kan hücresi (RBC) ve RBC castlarına ek olarak, idrar sedimenti, sıklıkla belirgin pyüriye sahiptir ve beyaz küreler görülür. Genellikle nefrotik oranda olmayan proteinüri görülür. %5'ten az hastada nefrotik sendrom bulunur. Hastaların yarısında geçici oligoüri olur, fakat renal yetersizliğin dializ gerektirmesi nadirdir. Ödem ve hipertansiyon sodyum retansiyonu ve artmış intravasküler volüm ve tuz kısıtlamasına yanıt ve diüretik tedavisi ile ilişkilidir. Bazı hastalarda hipertansif ensefalopati görülebilir. Buda başağrısı, bulantı, görmenin bulanıklaşması, nöbetler, ve koma ile karakterizedir. Hemodilüsyon nedeniyle hafif anemi, lökositoz yaygındır, sedimantasyon genellikle artmıştır. Tedavi destek tedavisidir. Düşük tuzlu diyet önerilir, fakat belirgin ödem ve hipertansiyon varsa; furosemid gibi kıvrım diüretikleri eklenir.

Farenjitte ilişkili PSAGN genellikle kış ve bahar başında tip 1,3,4,12,25,49 grup A β -hemolitik streptokok subtipleri ile oluşur. Pyoderma ile ilişkili PSAGN tip 2,49,55,57,60 grup A β -hemolitik streptokok subtipleri ile yaz sonlarında oluşur.

Tipik histolojik görünüm nötrofillerle infiltrate, endokapiller proliferasyondur. Glomerüller normalden büyüktür, kapiller lümenler sıklıkla daralmıştır. İmmunfloresan boyamada, mezengiumda kapiller duvar boyunca immün komplekslerin granüler depolanması görülür. Depozitler tipik olarak IgG, C3, ve properdinden oluşur, nadiren IgM ve IgA'dan oluşur. Elektron mikroskopta subepitelyal lokalizasyonda, büyük elektron-dens tümsekler şeklinde görülür. İmmün depozitler ve tümsekler akut fazın rezülosyonundan sonra kaybolur. İnflamasyonun sirkulasyondaki immün komplekslerdenmi, insutu oluşan komplekslerdenmi yada her ikisindenmi kaynaklandığı açık değildir. Antijenler, nefritogenik yanıtı tetikler ve spesifik nefritogenik M proteini ile ilişkili olarak, alternatif kompleman yolunu aktive ederler.

Ciddi kresentrik PSAGN'in nadiren ESRD'e ilerleyebilmesi haricinde PSAGN'in prognozu iyidir. Klinik bulgular birkaç haftada çözülür, bunu hematüri ve

proteinürinin durması izler. Mikroskopik hematüri birkaç hafta devam edebilir fakat idrar analizi 6-12 ayda normale gelir (13).

2.9.6 Sistemik Lupus Eritamatozus

Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE) etyoloji ve patogenezin tam olarak anlaşılamadığı, otoimmün kökenli, akut veya sinsi başlangıçlı, kronikleşebilen, cilt, eklem, böbrek, seroza zarlarının tutulumu ile seyreden multisistemik bir hastalıktır (13,20).

Böbrek tutulumu, SLE'lu hastaların tedavi ve seyrini belirleyen organ tutulumlarından biridir. Hastaların %15-75'inde asemptomatik idrar bulgularından, nefritik, nefrotik sendrom veya son dönem böbrek yetersizliğine kadar değişen böbrek tutulumu vardır. Renal tutulum sürekli 500 mg/gün üzerinde proteinüri ve idrar sedimentinde hücresel silendirlerin varlığı ile tanımlanır. SLE'da glomerüler tutulum, klasik immüno kompleks aracılı renal hasarlanmanın prototipidir. Aktif lupus nefritli hastalarda birçok serolojik anormallikler saptanır. SLE için spesifik olmamasına rağmen %95 hastada antinükleer antikor (ANA) pozitifdir.

Anti çift sarmal DNA (ds-DNA) SLE için oldukça spesifikdir. Antifosfolipid antikorlarının varlığı, tromboembolik olaylara eğilimi artırmakta ve böbrek tutulumunun prognozunu daha kötü olmasına neden olmaktadır (20). SLE adolesanda önemli bir GN nedenidir. Adolesanda SLE glomerülonefriti diğer SLE belirtileri; malar rash, artrit gibi; olmadan görülür. Kadınlar erkeklerden daha sık etkilenir. Serum C3, C4 teki belirgin düşüş, SLE'ü düşündürür. Çünkü oldukça düşük miktarda C4 diğer GN tiplerinde yaygın değildir. Anormal idrar analizi olan, belirgin üriner protein atılımı olan SLE'lu hastalarda renal biyopsi önerilir (13). Biyopside immünofloresan incelemede tipik olarak düzensiz granüler daha yoğun olarak IgG olmak üzere; IgA ve IgM birikimi ayrıca kompleman komponentleri birikimi söz konusudur (20).

2003 Dünya sağlık örgütü lupus nefriti sınıflaması şöyledir:

Klas 1-Minimal mezengial lupus nefriti

Klas 2-Mezengial proliferatif lupus nefriti

Klas 3-Fokal lupus nefriti

Kals 4-Diffüz lupus nefriti

Klas 5-Membranöz lupus nefriti

Klas 6-İlerlemiş skleroz lupus nefriti (13,21)

GN, SLE'deki uzun dönem morbitidenin en büyük nedenidir. GN kontrol altına alınamazsa ESRD'e ilerleyebilir. ESRD'e gidişte prognostik faktörler, böbrek histolojisindeki patolojinin şiddeti ve siyah ırk olmasıdır (13).

2.9.7 Henoch-Schönlein Purpura Nefriti

Dünyada çocuklarda ensik sistemik vaskülit nedenidir (22).

Henoch-Schönlein Purpura Nefriti (HSP) tipik olarak alt ekstremitelerde ve kalçada daha fazla olmak üzere simetrik palpabl peteşial ve purpurik lezyonlarla kendini gösteren vaskülitik bir hastalıktır (13,23). Nontrombositopenik purpura, romatizmal purpura veya alerjik purpura olarakta bilinir (23). Kutanöz, artriküler, gastrointestinal, renal bulguların; orşit, santral sinir sisteminin vaskülit ve nadir olarak pulmoner hemorajinin olduğu bir hastalıktır (23). Diğer bulgulardan sıklıkla görülenleri abdominal ağrı, dizlerde veya ayak bileğinde artrit veya artralji olmasıdır. İdrar analizi başlangıçta normaldir, takibeden 3 haftada mikroskobik hematüri ve proteinüri gelişir . HSPN'de bazı hastalarda üst respiratuar hastalığın seyri sırasında, rash, eklem ve abdominal semptomlar olmadan bir veya daha fazla makroskobik hematüri atakları olur .

HSP başlangıcı erken çocukluk (4-6 yaş) döneminde pik yapar ve HSP hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilir (13,24). HSP'lı bazı çocuklarda klinik olarak belirgin GN gelişmez .

HSP ve IgA Nefropatisi ortak patogenetik faktörlere sahiptir. Renal biyopside her iki durumdada IgA'nın belirgin mezengial depolanması vardır. Fakat HSP nefritinde IgAN'den daha çok kapiller loop immun depozit ve belirgin kresentrik yapı vardır. IgA Nefropatisinde olduğu gibi, HSP nefritinde de glikozillenmiş IgA1 molekülü bulunur.

HSP nefriti tedavisinde devam eden mikroskobik hematüri ve proteinüri durumu mevcutsa, tedavi IgAN'deki gibidir. ACEİ, ARB, steroidler kullanılır. Kresentrik yapılar varsa veya RPGN varsa, yüksek doz steroidler ve immünsupresifler kullanılır (13).

2.9.8 Minimal–Change Nefropati (MCN)

Lipoid nefroz, nil hastalığı, olarakta bilinir.

Tipik olarak nefrotik sendromla beraberdir ve çocuk ve erişkinlerin her ikisinde de görülür, ama çocuklarda daha sıktır. Gelişen dünyada 10 yaşın altındaki %80 den fazla primer nefrotik sendromlu çocukta ve yaklaşık %20 kadar erişkinde MCN vardır. Çok seyrek olarak hipertansiyon ile beraberdir. Hipokomplementemi, hematüri, idrarda selüler castlar veya devam eden (persistan) renal fonksiyon bozukluğu vardır. MCN bazen ilaç kullanımına (özellikle NSAİ ilaçlara) veya malignensilere (özellikle hodgkin hastalığı ve diğer lenfomalar) sekonder gelişir. İdyopatik formun T lenfositlerin anormallüğinden kaynaklandığı düşünülür. Fakat araştırmalarda lenfosit kaynaklı permeabilite faktörleri için uygun sonuçlar üretilmemiştir.

Renal biyopsi ışık mikroskopunda ve immünohistolojide normaldir fakat elektron mikroskopunda tipik anormallikler gösterir. Pekçok hasta (>90%) yüksek doz kortikosteroide yanıt verir. Remisyon genellikle 7 ve 14. günler arasında olur. Fakat bazı erişkin hastalar tam remisyona ulaşmak için 16 hafta tedaviye ihtiyaç duyabilirler.

Proteinürinin kaybolmasından sonra veya remisyondan bir hafta sonra, kortikosteroid dozu yavaşça azaltılır. 50% kadar hasta kortikosteroide bağlı kalır. Bu hastalarda alkileyici ajanlar bazen başarılı olur. Mikofenolat mofetil, takrolimus, levamisol kullanılabilecek diğer tedavi alternatifleridir (12).

2.9.9 Fokal Segmental Glomerülosklerosis

Fokal Segmental Glomerülosklerosis (FSGS) tipik olarak asemptomatik proteinüri veya nefrotik sendromla kendini gösterir. MCN'den daha sık olacak şekilde hipertansiyonla beraberdir, mikroskopik hematüri, bozulmuş renal ekskretuar fonksiyon veya kortikosteroid resistansı vardır. Proteinüri nonselektiftir (idrarda albumin ve yüksek moleküler ağırlıklı proteinleri içerir). Serumdaki kompleman

komponentlerinin konsantrasyonu normaldir. FSGS renal transplantasyondan sonra tekrarlama eğilimindedir. FSGS tanısı böbrek biyopsisi yapılmasını gerektirir. Histoloji glomerüldeki skarlaşmış alanları, fokal veya segmental sklerotik değişiklikleri gösterir. Benzer glomerül değişiklikleri fonksiyonel nefronların sayısının azaldığı bazı nedenlerde de (örneğin nefrektomi, iskemik, diğer primer renal hastalıklarda) görülür. Buda FSGS'un kalan nefronlara fazla yüklenilmesinden (hiperfiltrasyon) kaynaklandığı hipotezine yol açar. Bu teoriyi destekleyen hayvan deneyleri kanıtları vardır fakat insanlarda direkt bir kanıt yoktur.

Son yıllarda, FSGS'un bir varyantı HIV enfeksiyonunda tanımlanmıştır, buna 'collapsing FSGS' denir. Glomerülleri çevreleyen epitelyum hücrelerinin proliferasyonunun Bowman kapsülünün içini doldurması nedeniyle kollaps olur.

Primer FSGS de tedavide uzun süreli yüksek doz kortikosteroidler, siklosporin, anjiyotensin converting enzim inhibitörleri, statinler verilebilir. Bu hastalıkta sıklıkla 10 yıl içinde 50% hastada son dönem böbrek hastalığı gelişir.

Sekonder FSGS formunda kortikosteroidler ve diğer immünsupresif ajanların etkili olduğuna dair kanıt yoktur ve bunlar önerilmezler. Obez hastalara, kilo kaybetmelerini önerilmelidir (12).

2.9.10 Membranöz Nefropati

Membranöz Nefropati (MN) asemptomatik proteinüri veya nefrotik sendroma sebep olacak kadar ciddi proteinüri ile beraberdir. Mikroskopik hematüri, hipertansiyon veya bozulmuş renal ekskretuar fonksiyon olabilir. MN primer (idiyopatik) formda gelişebileceği gibi, ilaçlara (özellikle NSAID, altın, penisillamin), solid organ tümörlerine (özellikle kolon, meme, bronş kanseri), enfeksiyonlara (HBV, HCV), SLE'a (lupus nefriti class V) veya hipotiroidiye sekonder olarakta gelişebilir. Sekonder MN 60 yaşın üstündeki malignansisi olan hastaların %20 sinde görülür. İdiyopatik MN ve bazı sekonder MN formları, major histocompatibility (MHC) allel DR3, ile bağlantılıdır. Paylaşılmış immünolojik mekanizmaların olduğu kuvvetle düşünülür.

İnsandaki duruma benzeyen hayvan modelinde, hassas ratlarda, renal antikorlarla indüklenmiş Heymann nefritinde yapılan çalışmalarda; MN'nin immün komplekslerden kaynaklandığı hipotezine ışık tutulmuştur.

Sekonder MN prognozu altta yatan durumun prognozuna bağlıdır. İlaça bağlı oluşan MN'de ilaç kesildiği zaman dokunun iyileşmesi beklenebilir. Malignensi ile ilişkili MN' de tümör eradike edilmedikçe prognoz kötüdür.

İdiopatik MN' de ümmin supresif tedavi tartışmalıdır. Prednisolon ve klorambusil kombinasyonu, ACEI, ARB ve antikoagülanlar tedavide kullanılabilen seçeneklerdir.

MN'den kaynaklanan nefrotik sendromda hiperlipidemi ve artmış kardiyovasküler hastalık riski vardır. Yüksek proteinürlü ve hiperlipidemili hastalarda statinler faydalıdır (12).

2.9.11 IgA nefropatisi (Berger Hastalığı)

Dünya çapında en sık glomerülonefrit tipidir. Tipik olarak hastalarda makroskobik olabilen hematüri epizodları ve eşzamanlı üst solunum enfeksiyonu ile karakterizedir (12,13). Kesin tanısı nefrologistlerin yapacağı renal biyopsi ile konur.

IgA Nefropatisi, bazı yönleriyle PSAGN'den farklıdır, hastalar hematüri başladığında febril olabilirler, normotansif veya hafif hipertansif olurlar. Genellikle normal renal fonksiyonlara sahiptirler, normal veya artmış serum C3 konsantrasyonuna sahiptirler. Hastalık seyrinde veya makroskobik hematüri atakları sırasında renal fonksiyonlarda hafif veya geçici azalma görülebilir. IgA Nefropatisinin tanısı, böbrek biyopsisinde, IgA'nın dominant olarak mezengiumda depolanması ile konur. Depolanmış immün depozitler IgG, IgM, kompleman C3 ve alternatif kompleman yol proteini properdini içerebilir. Klasik kompleman yolu proteinlerinin (C1q, C4) depolanması %10 dan az hastada görülür. IgA Nefropatisi için spesifik olan serolojik test yoktur. Serum C3, C4 genellikle normaldir, serum IgA yükselmiş olabilir.

ESRD'e gidişte prognostik markerler; glomerülde sklerotik lezyon gibi ciddi biyopsi bulguları olması, idrar protein/kreatinin oranının 1'den büyük olması ve hastaların hipertansiyonu olmasıdır (13). Proteinürisi 1 gr/24 saat'ten fazla olan hastalarda, son evre böbrek hastalığı gelişmesi riski yaklaşık 25% oranındadır (12).

Nefroloji otörleri böbrek biyopsisini idrar protein/kreatinin oranı 0.5'ten büyük olursa önermektedirler (13). Proteinüri değişken durumdadır. Ağır proteinürisi, hipertansiyonu ve bozulmuş renal ekskretuar fonksiyonu olmayan hastalarda prognoz iyidir. Renal biyopside glomerülde polimerik IgA birikimi patognomoniktir ve genellikle intrinsik glomerül hücrelerinin proliferasyonu ile beraberdir. IgA Nefropatili hastaların çoğunda ailevi böbrek hastalığı hikayesi yoktur (13). Etyoloji bilinmiyor, fakat primer anormalliğin böbrekte değil, IgA sisteminde olduğunun işaretleri vardır. Hastalarda IgA konsantrasyonu artmış ve IgA'ların kimyasal yapısı değişmiştir. IgA'ların karbonhidrat içeren kısımları değişmiştir. IgA Nefropatili son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda transplantasyon bir seçenektir.

İmmünoşupresif ilaçların (siklofosfamid ve kortikosteroid) kullanımı yaygın değildir. Kan basıncını kontrol altına almak ve proteinüriyi azaltarak son dönem böbrek yetmezliğine gidişi engellemek için ACEI ve ARB kullanılır. Balık yağı kullanımı renal fonksiyonları koruduğu bazı vakalarda gösterilmiştir (12).

2.9.12 Mesangiokapiller (Membranoproliferatif) Glomerülonefrit

(MCGN, MPGN)

Yaygın bir glomerülonefrit tipi değildir (12). Primer (idiopatik) veya bazı hastalıkların seyri sırasında (sekonder) ortaya çıkar. İdiopatik form daha sık görülür (25). Histolojik olarak 3 tip MPGN tariflenmiştir (12,25). Subtipler, elektron mikroskopi görünümüne ve farklı patogeneze göre ayrılır (12). Tip I de glomerül kapillerlerinde subendotelyal madde birikimi vardır. Glomerüller bazal membran sağlamdır. Tip I MCGN düşük C4 ve C3 ünü içeren klasik patway aktivasyonu ile ilgilidir (12). tip II MCGN'te (dens depo hastalığı olarakta bilinir) bazal membranda kalınlaşma ve lamina densada dansite artması vardır, kanda düşük C3, normal C4

seviyeleri vardır (12,25). Tip III MCGN'te ise hem subendotelyal hemde supepitelyal depolanmalar görülür. tip III MCGN terminal pathway aktivasyonu ile ilgilidir (12,25).

Her 3 tiptede bazal membrana benzeyen ikinci bir membran ortaya çıkar (25). MPGN kliniğinde, proteinüri, hematüri, hipertansiyon, hipokomplementemi, bozulmuş renal fonksiyonlar bulunur. MCGN kompleman kaskadının aktivasyonu ile beraberdir.

Tip II MCGN parsiyel lipodistrofi ile beraberdir, yüzde ve üst gövdede yağ hücrelerinin kaybı, hastalara karakteristik kadavra görüntüsü verir. Tip II MCGN gözdeki anormalliklerle beraberdir. Gözde drusen (bruch's membranda depositler). varlığı ve ARMD'ye (age-related macular degeneration) predispozisyon görülür. Drusen ARMD'in işareti olan bir lezyondur. Bu lezyon histolojik olarak, lokal kompleman aktivasyonunun bir işaretidir. Drusen subretinal epitelyum pigment epitel tabakada kompleman aktivasyonunun disregulasyonundan kaynaklanır. Aynı durum alternatif yolun normal sıkı regülasyonunun bozulduğu glomerüler hasardada görülür (26,12).

MCGN'in sekonder formu genellikle tip I paternindedir ve kronik infeksiyonlardan (visseral apse, infektif endokardit, infekte prostetik şant materyali) veya kriyoglobülinemiden kaynaklanır.

Bütün MCGN tipleri progressif gidişe eğilimlidir. 50% kadar hastada, 10 yıl içinde kronik renal hastalık gelişebilir. Renal transplantasyon olanlarda histolojik olarak rekürrens görülmesine eğilim vardır ve sonuçta bu greftin kaybına yol açabilir. İdyopatik MCGN'te tedavi zordur. Kan basıncının kontrolünü sağlamak ve hiperkolesterolemi gibi komplikasyonları tedavi etmek gereklidir. Tedavide amaç kompleman aktivasyonunu bloke etmektir. Yüksek doz kortikosteroid kullanılan klinik çalışmalarda vardır (12).

2.9.13 Fokal Nekrotizan Glomerülonefrit

Fokal nekrotizan GN (FNGN) genellikle akut nefritik sendromla beraberdir. Akut renal yetmezlik, hematüri, proteinüri, idrarda hücresel castlar görülebilir. Bazen pulmoner hemoraji ile beraberdir; bu kombinasyona pulmoner renal sendrom veya Goodpasture sendromu denir. Goodpasture hastalığı anti-glomerüler bazal membran antikorları nedeniyle oluşur ve Goodpasture sendromunun bir nedenidir. Goodpasture sendromun daha sık nedeni küçük damar vaskülitidir (mikroskopik polyangiitis, Wegener granulomatosis) ve ANCA varlığıyla beraberdir. Diğer nedenler, SLE, kryoglobulinemi ve HSP'dır.

FNGN medikal bir acildir. Tedavi edilmemiş FNGN, RPGN'te ilerler ve hızla renal yetmezliğe sebep olur. Glomerüllerde ciddi akut inflamasyon olur, bazen kresent oluşumu ile beraberdir. Kresent bowman alanını dolduran inflamatuvar hücreler ve çoğalmakta olan hücreler tarafından oluşturulur. Akut renal yetmezlik, glomerüler nekroz yeterince şiddetliyse, kresent gelişmeksizinde oluşabilir.

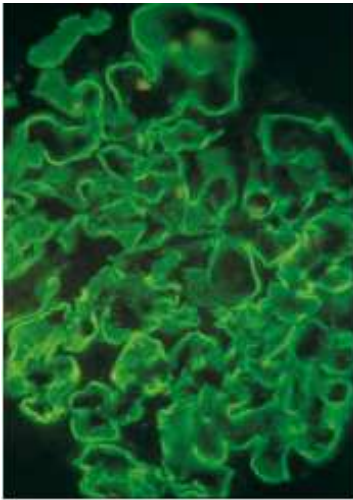
Anti-GBM hastalığının tanısı anti-GBM antikorlarının serumda ve renal biyopside tespiti ile konur. GBM antikorları varsa (Goodpasture hastalığı), glomerülde IgG'nin lineer depolanması vardır. Daha sık olarak, RPGN vakalarında glomerüllerde immünoglobulin olmaz bu durum 'pauci immune FNGN' olarak adlandırılır ve 80% kadar hastalarda sirkulasyonda ANCA bulunur. ANCA sistemik vaskülitlerle ilişkilidir ve pauci-immune FNGN muhtemelen böbreğe sınırlı küçük damar vaskülitinin bir formudur. Şayet FNGN'den şüphelenilmişse, ANCA ve anti-GBM antikorlarına tanıyı doğrulamak için bakılmalıdır. Doku harabiyeti hızlı olabilir, bu nedenle erken tanı tedaviye başlamak için önemlidir.

Çevresel faktörler (hidrokarbonlarla temas, sigara, viral ve diğer enfeksiyonlar) anti-GBM GN hastalığını presipite edebilir. Anti-GBM antikorları direkt olarak patojenik olarak bilinir.

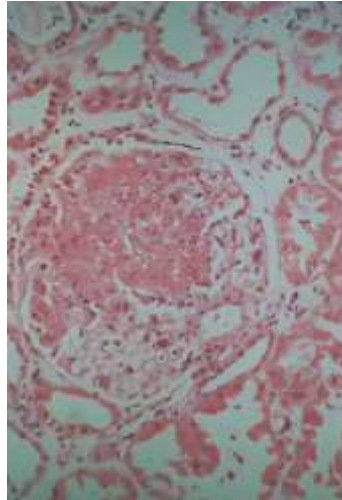
Anti-GBM hastalığı patogenezin tam anlaşılabilirdiği ve rasyonel tedavinin mevcut olduğu bir GN tipidir. Tedavide plazmadan antikorları uzaklaştırmak için plazma exchange, inflamasyonu baskılamak için kortikosteroidler, antikor sentezini

baskılamak için siklofosfamid kullanılır. Anti-GBM hastalığında relapslar nadirdir. Tedavinin başlangıcında, anti-GBM hastalığında prognoz glomerüler hasarla direkt ilişkilidir. Glomerüler hasar kresentlerin oranı, serum kreatinin konsantrasyonu veya kreatinin klirensi ile belirlenir. Anti-GBM hastalığında hastalığın başında, ANCA ile ilişkili renal vaskülitin aksine serum kreatinin $>500 \mu\text{m/l}$ tir. Anti-GBM hastalığında renal transplantasyon sadece antikorlar serumda kaybolduğunda uygulanabilir (12).

Şekil 5:



şekil 6:



Şekil 5. İmmunfloresan mikroskopide, Antiglomerüler bazal membran hastalığında lineer IgG birikimi (12)

Şekil 6. Antinötrofil sitoplazmik antikor ilişkili fokal nekrotizan glomerülonefritli hasta glomerülünde segmental nekrozun görünümü (12)

2.9.14 Alport Sendromu

Alport sendromu hematüriye ve progresif ESRD'e gidişe yol açan, bazal membran tip IV kollajen yapımında bozukluk ile karakterize, GBM'nın hereditör defektinin olduğu bir hastalıktır. Çocuklarda başlangıcı öncelikle ağır mikroskobik hematüri ile görülebilir, bunu daha sonra proteinürinin gelişmesi izler. Adölesanlarda ise IgAN'deki gibi araya giren enfeksiyonlar sırasında gelişen persistan makroskobik hematüri atakları görülebilir (13).

Alport sendromu genetik geçişli bazal membran hastalığının karakteristik ve önemli bir protipidir. Alport sendromunun X'e bağlı resesif formunun tip 4

kollajenin $\alpha 5$ zincirindeki bir mutasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Tip 4 kollajenin $\alpha 3$ ve $\alpha 4$ zincirindeki mutasyonlar daha nadir olarak görülen otozomal resesif geçişli hastalık formlarından sorumludur. Otozomal dominant formun varlığı tartışmalıdır (27).

Tabloya sıklıkla sensorinöral işitme kaybı ve göz lezyonları eşlik eder. Hematüri tipik klinik bulgu olmakla birlikte, bazen nefrotik sendrom şeklinde de prezente olabilir. Progresif nefrit için başlıca risk faktörleri makroskopik hematüri, nefrotik sendrom, sensorinöral işitme kaybı, anterior lentikonus ve elektron mikroskopik incelemede glomerül bazal membranında diffüz kalınlaşmadır (28).

2.9.15 Amiloidoz

Glomerüller depolanma hastalıkları; anormal proteinlerin, genellikle; immünglobulinler ve parçalarının glomerül içinde birikimiyle karakterizedir. Amiloidoz, hafif zincir hastalığı, kriyoglobulinemi ve fibriller/immunotaktoid glomerülonefriti kapsar.

Amiloidoz, ana fibrillerinin parçalarına göre sınıflandırılır, örneğin amiloid L (AL) amiloidozda immünoglobulin hafif zincirleri, AA amiloidozda serum amiloid A, birikimi olur. AA ve AL amiloidozda böbrekler sıklıkla tutulur, oysa amiloidozun diğer formlarında böbrek tutulumu nadirdir.

AL ve AA amiloidozda; böbrekle ilgili klinikopatolojik bulgulara benzerlik vardır. Glomerüller hastaların %75-90'ında tutulur, genellikle diğer organ katılımıyla birlikte. Glomerüller amiloid birikimi nefrotik düzeyde proteinüriyle klinik korelasyon gösterir. Ek olarak tanıda hastaların %50'sinden fazlasında glomerüller filtrasyon hızı azalmıştır. Hipertansiyon %20-25 civarında bulunur. Böbrek boyutları genellikle normal veya hafifçe artmıştır. Hastaların küçük bir kısmında böbrek damarlarında amiloid birikimi nedeniyle böbrek yetersizliği veya tübülointerstisyumun tutulumu nedeniyle fanconi sendromu, nefrojenik diabetes insipidus veya renal tübüler asidoz vardır. Hastaların %70'inde rektal biyopsi veya karın derisi yağ biyopsisiyle amiloid birikimi gösterilebilir.

Böbrek tutulumu varsa böbrek biyopsisi daha fazla bilgi vericidir. En erken patolojik bulgu amorf hiyalin materyalle mesangiumda genişleme ve GBM'nın kalınlaşmasıdır. Daha fazla amiloid birikimi büyük nodüler eozinofilik kitlelerin

gelişmesine neden olur. Kongo kırmızısıyla boyandığında polarize ışık altında yeşil elma ısırtığı görünümü verir.

Böbrek tutulumu olan AL amiloidozlu hastalarda 2-5 yıl içinde son dönem böbrek yetersizliği gelişir. Bu prognozu düzelten bir tedavi yoktur, ancak melphalan ve prednisolon kombinasyonu ile başarı sağlandığı bildirilmiştir. AA amiloidozda altta yatan hastalığın ortadan kaldırılmasıyla remisyona elde edilebilir. Son dönem böbrek yetersizliğine ulaşan hastalarda böbrek replasman tedavisi önerilir, ancak diyalizde 1 yıllık yaşam süresi diğer nedenlere bağlı olanlara göre düşüktür (%66). Çoğu hasta böbrek dışı nedenlerden, özellikle infeksiyonlar ve kardiyovasküler komplikasyonlardan ölürlür. Amiloidozun tekrarlaması sık olmakla birlikte nadiren greft kaybına neden olur (10).

2.9.16 Fibriller-İmmunotaktoid Glomerülopati

Büyük böbrek biyopsisi serilerinde olguların %1 den azında bu tanı konulur. Hemen tüm hastalarda proteinüri vardır, %50 sinden fazlasında ise nefrotik sendrom gelişir. Hastaların önemli kısmında ise hipertansiyon, hematüri ve böbrek yetersizliği vardır. Işık mikroskopta mesangiumda genişleme, PAS-pozitif materyalle bazal membran kalınlaşması ve proliferatif ve kresentik glomerulonefrit görülür. Elektron mikroskopta bu PAS pozitif materyal rastgele dizilmiş şekilde (fibriller glomerulonefrit) veya içeriği bilinmeyen mikrofibril ve mikrotübüller organize olmuş şekilde birikir (immunotaktoid glomerülopati). Fibriller-immunotaktoid glomerülopatinin etyolojisi bilinmemektedir. Herhangi bir immunotaktoid glomerülopatisi olan hastalarda lenfoproliferatif hastalık sıklığı artmıştır. Fibriller-immunotaktoid glomerülopatinin etkisi kanıtlanmış bir tedavisi yoktur çoğu hastada 1-10 yıl içinde son dönem böbrek yetersizliği gelişir. Transplantasyon bir tedavi seçeneği olabilir (10).

2.10 Glomerulonefritlerin Patogenezi

GN'ler immun mekanizma ile glomerüler yumakta ve intertisyumda oluşan bir dizi inflamatuvar olay sonucunda böbrekte gecici veya kalıcı hasar bırakan bir hastalık grubudur.

GN'lerin çoğu immun sistemdeki bozukluğun bir sonucu olarak gelişir. GN'lerin bir çoğu immun kompleks hastalığı olarak kabul edilmektedir. Glomerüler zedelenme dolaşımdaki immun komplekslerin glomerülde tutulması ile veya glomerüldeki hedef noktasına antikorun yapışması ile başlamaktadır. Glomerüllerde saptanan immun kompleksler (IK) immunglobulinleri, komplemanları içerir ve elektron yoğun birikimler olarak görülürler. IK'ler glomerülde subendotelyal, supepitelyal veya mezangial bölgede lokalize olabilirler. IK hasarının şiddeti birçok değişik faktöre, örneğin birikimin miktar ve hızına, kompleksin büyüklüğüne, kan akımı durumuna, kompleman aktivasyonuna, ve salınan ara maddelerin (sitokinlerin, kemokinler ve diğer mediatörlerin) tipi ve miktarına bağlıdır. GN'lerin çoğunda antijen bilinmemektedir .

Oluşan IK'ler dokulara çökebilme yeteneğindedir ve bu özellik doku hasarı yapmalarını etkiler. IK hastalığı gelişen birçok kişide, IK'in fagositer hücreler tarafından temizlenme fonksiyonu yeteri kadar işlemez. Bazı hastalıkların patogeneğinde ise, glomerülleri oluşturan yapılara karşı gelişen özgül antikorlar söz konusudur. Örneğin anti-GBM hastalığında, alfa 3 tip 4 kollejene karşı gelişen IgG yapısındaki antikorların glomerüllerin kapiller duvarına birikimi ile kompleman sistemi aktive olur ve glomerülde hasar oluşur. İmmunglobulin izotipleride doku hasarının oluşmasında önemlidir. İnsanlardaki immünkompleks nefritlerinde sırası ile, ençok IgG, IgM, IgA tipi immunglobulinlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir. İmmunkompleks hasarının ortaya çıkışında kompleman aktivasyonu önemlidir. Komplemana bağımlı doku hasarı C3'ün bazal membrana yapışması ile başlar ve daha sonra kompleman şalesinin diğer komponentleri aktive olur .

Komplemanın klasik ve alternatif yollarla aktivasyonu dışında bazı hastalarda, C3 ve C3 proaktivatör kompleksine karşı ortaya çıkan otoantikorlarda komplemanı aktive edebilir. Bu durumda glomerüllerde immun kompleks olmadan sadece kompleman birikimi olduğu saptanır. Bu birikim intramembranözdür ve bu antikora C3 nefritik faktör adı verilir. İmmunkomplekslerin, elektrik yükünde glomerülde hasarın oluşacağı bölgeyi belirlemede rolü vardır. Glomerüller inflamatuvar mediatörlerin etkisiyle hasara uğratılır. Kompleman, koagülasyon sistemi, araşidonik asit metabolitleri ve hücreler buna dahildir. Makrofajlar bilhassa

APSGN, SLE, kriyoglobulinemi, kresentik GN'de tespit edilmektedirler. Antikorların glomerülde depolanmasını takiben, 15-30 dakika içinde glomerül nötrofiller tarafından infiltre edilir, bunu takiben masif proteinüri başlar. Nötrofiller degranüle olur ve proteolitik enzimler açığa çıkarak bunlar ve GBM parçaları idrarda çıkmaya başlar. Kompleman aktivasyonu glomerüler kapiller yumakta immun kompleks veya antikorun fiksasyonunu takiben başlar ve PMNL, monositleri aktive ederek, kompleman sistemini aktif hale geçirir. Nefrit gelişiminde sadece hümmoral sistem rol oynamamakta, T hücreleride hümmoral cevabı etkilemekte ve kendileride nefrit gelişiminde direkt rol oynamaktadır (29).

Glomerülonefritteki immun reaksiyonlar, selüler immunité, (T lenfositler, makrofajlar) humoral immunité (antikorlar, immun kompleksler, kompleman) ve diğér inflamatuvar mediatörlerin (koagülasyon kaskadını içeren) katkısıyla oluşur. Bazı vakalarda immun yanıtın hedefi bilinir (glomerülonefrit infeksiyon ve tümörle komplikeyse) fakat pekçok vakada, hedef belli değildir, otoümmün etyolojiden şüphelenilir. Diğér otoümmün durumlarda primer glomerülonefrit, genetik hassasiyet ve çevresel etmenlerden kaynaklandığı düşünülür. İmmun cevabı kontrol eden tipik genler major histokompatibilite kompleksi ve insan lökosit antijen genleri (HLA) dir. Çevresel presipitanlar ise; ilaçlar, kimyasallar veya infeksiyon ajanlarıdır (12).

2.11 Glomerülonefritlerde Kompleman Sistemi

Renal hastalıklar ve kompleman sistemi arasındaki ilişki uzun süreden beri değerlendirilmektedir. Kompleman sistemi, glomerülonefritin başlangıcında, patogenezinde ve rezülosyonunda rol oynayabilir (30). Hipokomplementemi, bazı glomerülonefrit formlarında tanı markeri ve tedaviye yanıtı monitorize etmede kullanılır. Klinikte pratikte en sık ölçülen kompleman komponenti C3 ve C4 tür. Kronik bakteriyel durumlarda, PSGN'te veya lupus nefritinde klasik yolu aktive eden C4 proteininin ve beraberinde C3'ün azalması eşlik eder.

Lupus nefritinde hipokomplementemi hastalık aktivitesinin noninvaziv monitorizasyonunu sağlar. MCGN'tin farklı subtiplerinde kompleman azalması tanı için faydalıdır. Komplemanın özellikle C3'ün glomerüler depolanması, immunhistokimyasal teknik ile görülebilir. Komplemanın depolanması, dominant

şekilde olabilir veya immunglobulinlerle beraber olabilir. Kompleman komponentlerindeki bozukluklar, primer glomerülonefritle ilişkili olabilir veya renal hasarla beraber olabilen sistemik hastalıklarla, örneğin lupus nefriti gibi, beraber görülebilir.

Kompleman komponentlerine karşı çeşitli antikorlar tanımlanmıştır. Karakteristik olan C3Nef, alternatif yolda C3 konvertaz'a karşı bir antikordur. C3Nef, MCGN'li hastaların %50 sinde oluşur. Hemen hemen tip 2 MCGN'li bütün hastaların yüksek serum C3Nef vardır. Anti C1q otoantikoru lupus nefriti ile ilişkilidir. Lupuslu hastaların, üçte birinde yüksek titrede anti C1q otoantikoru vardır, bu otoantikor hipokomplemanemi ve ciddi lupus nefriti ile ilişkilidir.

Regulator protein Factor H daki bozuk HÜS ve MCGN'de izlenir (12).

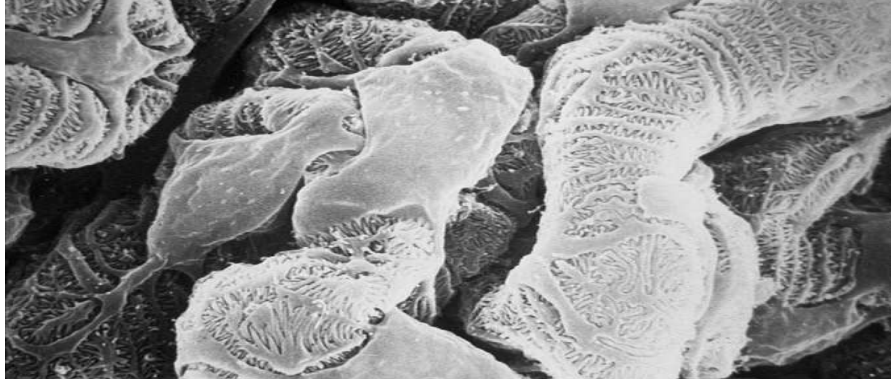
2.12 Glomerülonefritlerde İntristik Glomerüler Hücreler

İntristik glomerüler hücrelerin glomerüler hasarın başlangıcında ve ilerlemesinde önemli rolleri vardır. Podosit spesifik genlerdeki mutasyonun bazı konjenital veya erken başlangıçlı nefrotik sendroma sebep olabileceği tanımlanmıştır fakat podosit spesifik genlerdeki mutasyonun sporadik vakalarda önemleri şüphelidir. Podositler terminal farklılaşmış hücrelerdir, tamir ve rejenarasyon kapasiteleri oldukça sınırlıdır. Podosit kaybının diabetik nefropati gibi durumlarda glomerüler hasarın ilerlemesinde major faktör olduğu düşünülür.

Bowman kapsülünde uzanan hücrelere parietal hücreler denir. Bunlar ciddi GN'lerde kresent formasyonunda bulunabilirler.

Glomerüler endotel hücreleri, primer olarak preeklampsi ve HÜS'da hasarlanırlar. Mezengimal hücreler çeşitli glomerüler hastalıklarda sekonder olarak hasarlanmış olarak görülür. İntrinsik glomerüler hücreler tarafından sitokinlerin ve diğer mediatörlerin oluşumu, lökositlerin aktivasyonundan ve proteinüriyi içeren glomerüler hasardan sorumlu olabilir (12).

Şekil 7. Elektron mikroskobide insan glomerüllerinde podositlerin görünümü (12).



2.13 Renal Fibrozisin Moleküler Temelleri

Bütün renal hastalıklar dekstriktif fibrozis sürecinin bir sonucudur. Son çalışmalar intertisyel fibrozisin derecesi ile renal fonksiyonların kaybı arasındaki korelasyonun güçlü olduğunu göstermektedir.

Renal tübülointertisyel fibrozis dört evrede incelenebilir. İlk evre hücresel aktivasyon ve hasar fazıdır. Tübüller aktive edilir, peritübüler kapillerin endoteli makrofajlara mature olacak mononükleer hücrelerin, intertisyuma migrasyonunu kolaylaştırır. İntertisyumda myofibroblastların, fibroblastların aktivasyonu sağlanır. Bu hücrelerin her biri inflamasyona katkıda bulunan ve sonuçta fibrozise gidişi sağlayan maddeler salgılarlar.

İkinci evre fibrogenik sinyal fazıdır. Bu evre fibrozisi promote eden soluble faktörlerin salınması ile karakterizedir. Bu evrede pek çok GF (growth faktör) ve sitokin fibrozis ile sonuçlanan cevabı başlatır. Primer rolleri olan GF ve sitokinler, transforming growth faktör β (TGF β), konnektif doku büyüme faktörü, anjiotensin II ve endotelin I'dir. Ek faktörler olarak, platelet derive growth faktör (PDGF), basic fibroblast growth faktör, tümör nekrozis faktör α (TNF α), interleukin I (IL I) sayılabilir. İnterferon γ ve hepatosit growth faktör antifibrosit yanıtı ortaya çıkarır.

Üçüncü evre fibrojenik fazdır. Normal ve alışılmışın dışında renal intertisyum birikimi olur. Bu evrede artmış matriks protein sentezi ve bozulmuş matriks turnoveri bulunur. Proteaz inhibitörlerini örneğin, metalloproteaz doku inhibitörü ve renal proteazları inaktive eden plazminojen aktivatör inhibitörlerinin renal üretimi, matriks turnoverini regüle eder.

Dördüncü evre renal hasar fazıdır. Matriks akümüasyonu olur. Bu evrede tübüler ve peritübüler kapillerler oblitere olur. Bozulmamış nefronların sayısının progresif olarak azalışı, glomerüler filtrasyonda devam eden düşmeye neden olur (31).

2.14 Hyaluronik asit

Hyaluronat veya hyaluronik asit (HA) hemen hemen bütün dokularda bulunan, dallanmayan, lineer, sülfat içermeyen, yüksek moleküler ağırlıklı, bir glikozaminoglikandır. Hyaluronan ilk kez 1934'te Meyer ve Palmer tarafından; hexuronic asit, amino şeker, sulfo-ester içermeyen asetil grup içerdiği gösterilerek, gözün vitröz cisimciğinde tanımlanmıştır (32,33). HA, Meyer ve Palmer tarafından 1936'da umbilical kordan izole edilmiş, glukuronik asit ve glikozaminoglikan içeriği tanımlanmıştır. 1954'te Weissman ve Meyer tarafından tekrarlayan disakkarit motifleri (beta-1,4-glukuronik asit - beta-1,3-N-asetilglukozamin) tanımlanmış. HA yapısındaki tekrarlanan disakkaritlerin sayıları değişebilir, dokularda örneğin snovyal sıvıda 30000 e ulaşabilir (moleküler ağırlığı $10 \cdot 10^6$ Da). Normal dokularda fizyolojik işlevlerin ayarlamasına ek olarak HA doku incinmesi ve inflamasyonda dinamik regulasyon altına girer (32).

HA adult dokularda $0.05-3.0 \text{ mg ml}^{-1}$, bazı embriyonik dokularda $12-20 \text{ mg ml}^{-1}$ yoğunluklarında bulunmaktadır (34).

HA negatif yüklü yüksek moleküler ağırlıklı polisakkarittir. HA gelişmiş hayvanlarda ekstraselüler alanda dağılır, en yüksek konsantrasyonu yumuşak konnektif dokulardadır. En düşük konsantrasyonu serumdadır.

Biyolojik fonksiyonu bir bilmecedir fakat bu polimer, potansiyel terapötik bir ajan olarak ve hastalık sürecinde belirteç olarak tanımlanmıştır (35).

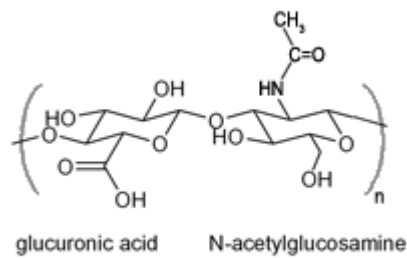
CD 44 tip I transmembran glikoproteini olan hücre zarı adezyon molekülüdür. Başta HA olmak üzere çeşitli hücre dışı matriks bileşenlerini bağlar. CD 44 asıl ligandı olan HA'tin dışında, fibronektin, kollajen, büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ve metalloproteinazlardaki etkileşebilmektedir (36,37).

2.14.1 Hyaluronik Asitin Kimyasal ve fiziksel Yapısı

HA elektron mikroskopunda Kleinschmidt tekniği ile gösterildiğinde ,yüzeyindeki negatif yükleri ile sitokrom c molekülüne bağlanmış, tek bir zincir olarak görülür.

Hyaluronan zincirinin sekonder yapısı scott tarafından gösterilmiştir. Zincir-zincir etkileşimine temel teşkil eden, hidrofobik grupların kümelenmesi mevcuttur. Scott'a göre, bu molekül zincir aksına paralel olan hidrojen bağları ile stabilize olur. Solusyonlarda halka şeklinde sertleşmiş helikal konfigürasyonu alır. Bu halka yüksek miktarda hidrate edilmiş küre olarak sayılabilir ve polimerin 1000 katı fazla su içerir. Suyun ana kısmı halka içinde mekanik olarak immobilizedir ve polisakkaride kimyasal olarak bağlı değildir (35).

Şekil.8. Hyaluronanın yapısı; iki monosakkaritten oluşmuştur: β (1,4)-N-asetil-D- glukozamin ve β (1,3)-D-glukuronik asit (38).



2.14.2 Hyaluronan Biyosentezi

Glikozaminoglikanların (GAG) golgide yapılıyor olmasına karşın, çeşitli çalışmalar HA'tin plasma membranında sentezlendiğini göstermiştir. Hyaluronan sentaz (HAS) enzimi plazma membranın iç yüzeyinde bulunur ve HA'ın büyüyen polimerini birleştirir. Memeli hücrelerinde üç farklı HAS proteini kodlayan, üç farklı HAS geni tanımlanmıştır. Bunlar HAS 1, HAS 2, HAS 3 olarak isimlendirilir (4). Prehm, HA sentezinin diğer GAG'lardan farklı olduğunu göstermiştir. HA zinciri, indirgeyici uçta UDP türevleriyle birleşmiş şeker rezidülerinin eklenmesiyle büyür. Bu olay plazma membranının içinde olur ve zincir periselüler alana transloke olur. Bazı durumlarda HA hücre yüzeyinden salınabilir. Fakat salınım mekanizması aydınlatılamamıştır. HA biyosentezinin moleküler mekanizması hakkında elde edilen bilgiler eksiktir. Fakat bazı stimulan faktörler bilinir. Örneğin, EGF (epidermal growth faktör), PDGF, TGF13 (transforming growth faktör 13), IGF-I (insulin like growth faktör), IL 1 ve diğer sitokinler, HA sentezi aktive eder (35).

HA diğer proteoglikanlarla, hücre membranıyla ve reseptörlerle yüksek spesifitede ilişki kurar (39).

2.14.3 Hyaluronan Turnoveri ve Makromoleküler Fizyoloji

Erişkin insanda hergün sirkulasyonda 10-100 mg miktarında HA turnoverinin olduğu tahmin edilir.

HA turnoveri eklem, deri, göz ve ince barsaktada çalışılmıştır. Deri ve eklemlere enjekte edilen polimerin yarı ömrü 12 saat, gözün ön kamerasında 1-1,5 saat, vitroz cisimde 70 gündür. Dokulardan genel dolaşıma gecen HA karaciğerde metabolize edilir . HA'tin büyük kısmı hiç sirkulasyona ulaşmaz. Lenf nodları HA uptake ve yıkımı için yüksek kapasiteye sahiptir. Buda lenf nodlarını karaciğerden daha önemli katabolik alan yapar. Sirkülasyondaki HA'tin küçük bir parçasının

böbrek ve dalakta metabolize edildiğinin bazı kanıtları vardır. HA'tin lokal olarak dokularda yıkımında vardır.

HA kıkırdak ve diğer dokularda yapısal rol oynar. Kıkırdak proteoglikanı spesifik olarak HA zincirine bağlanır, bu bağ bağlantı proteinleri ile stabilize edilir .

HA'tin ekstraselüler alanın hemostazında, su dengesini sağlamakta çeşitli rolleri vardır. HA ve benzer polimerlerin osmotik davranışı, onları etkili birer osmotik buffer yapar (35).

HA fizyolojik konsantrasyonda random zincir ağı oluşturur. Ağ diğer makromoleküllerle sterik olarak etkileşir (39,35). HA bu ağ içerisinde diğer makromolekülleri dışlar; özellikle büyük olanlar, ağ alanında bulunamazlar. Diğer maddelerin difüzyonunu geciktirir, ağ penetre edemezler. Bu özelliklerinden dolayı HA ve diğer polisakkaritler dokulardaki plazma proteinlerinin dağılımı ve transportunu ayarlarlar.

HA'in eklem ve dokularda yağlama yapmada rolü vardır. HA iskelet kaslarının fibrilleri gibi pek çok doku yüzeyinin birbirinin yüzeyinde kaymasında rol oynar.

Pek çok çalışmada hücre proliferasyonu sırasında HA üretiminin artışı belirtilmiştir. HA sentezi mitotik proses sırasında maksimal olur. HA'tin mitotik proste muhtemel fonksiyonu, hücre yüzeyine doğru çıkması ve hücrenin onu destekleyen matriksinden ayrılmasını sağlamaktır (35).

Bazı çalışmalar, düşük doz HA'tin bazı hücreleri örneğin: lenfoma hücre line gibi, agrege edebildiğini; akciğer makrofajlarını transforme edebildiğini göstermiş. Bu durum hücre yüzeyindeki HA binding proteinler vasıtasıyla olur. Underhill ve Toole hyaluronan-binding reseptörleri bazı hücrelerden izole edip tariflemişler. Bu reseptör glikoprotein yapıdadır. 1989'da Hermes HA'tin bağlandığı, lenfosit homig reseptörlerden CD44 reseptörünü göstermiş. Farklı afinite ile bağlanan CD44 formları vardır. Başka HA binding proteinlerde literatürde tariflenmiştir.

HA reseptörlerinin yaygın varlığı, HA'tin tanınmasının biyolojik foksionlar için önemli olduğuna işaret eder.

HA çeşitli morfogenezis ve diferansiasyon sırasındaki olaylarla ilişkilidir. Bu polisakkarit hücre migrasyon yolunda ortaya çıkar. Toole ve arkadaşları HA'tin selüler migrasyon alanında, örneğin nöral crest hücre migrasyonunda,

konsantrasyonun sıklıkla arttığını, belirtmişlerdir. Son çalışmalarda, Turley tarafından HA'tin lokomasyonu ilerlettiğini belirtilmiştir. Turley HA binding proteinini civciv fibroblast kültüründe izole etmiştir.

Hyaluronan binding protein hücre membranında aktin flamanları ile beraber yer alır. HA hücredeki metabolik değişiklikleri hyaluronan binding protein aracılığı ile yapar. Hyaluronan binding protein veya hyaluronidaz sindirimine karşı antikorlar lokomasyondaki stimulator etkileri bloke eder (35).

HA'tin lokomasyondaki bir rolünde tümör invazyonundadır Bazı tümörlerin invazyonu ile artmış HA seviyelerinin arasında korelasyon vardır (35,40). Tümör hücreleri, her zaman HA üretmezler, fakat diğer hücreleri, polisakkaridi üretmek için stimule edebilirler. Bazı hücreler tarafından taşınan, HA kabuğu, ilk olarak Clarris ve Fraser tarafından tanımlanmıştır. Bu kabuk sitotoksik lenfosit ve virüslere karşı hücreyi korumada görev yapar. Streptokoklar kendilerini makrofajlara karşı HA halo ile korurlar. HA çoğalan, migrasyona uğrayan hücrelerin remodelliginde, iyileşmesinde hücrelerin çevresini sarar.

HA tedavide, eklem hastalıklarında, oftalmik cerrahide, epitelyal migrasyonunu promote özelliği nedeniyle yara iyileşmesinde kullanılabilir.

HA karaciğer tarafından temizlendiği için, araştırmalar genellikle karaciğer hastalıklarında yapılmaktadır. Karaciğer sirozlu hastalarda serumda HA düzeyindeki 10-100 kat artış olması nedeniyle bu hastalarda kullanılması uygundur. HA'tin karaciğer transplantının başarısını değerlendirmekte kullanımı vardır. Artmış serum HA seviyesi, graft rejeksiyonunun erken işaretidir.

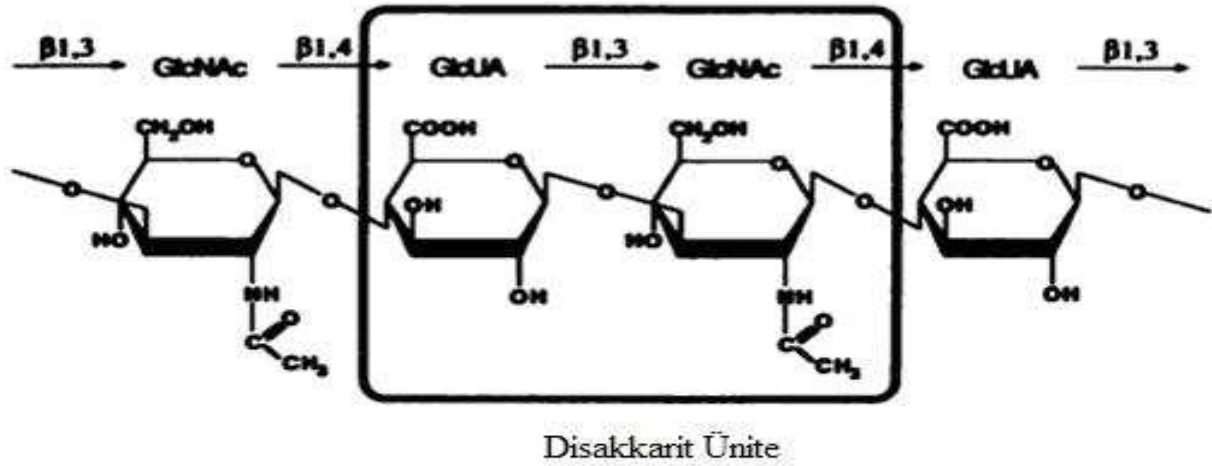
Artmış serum HA seviyesi polisakkaritin genel sirkulasyona çıkışının artmasında kaynaklanabilir. Bu durum romatoid artrit, psöriasis ve scleroderma gibi inflamatuvar durumlarda görülür. Romatoid artrit serum HA diurnal varyasyon gösterir. Sabahları en yüksek seviyededir. Gece HA dokularda birikir ve musküler aktivite ile lenf yoluyla sirkulasyona pompalanır. Septik durumlarda serumda HA seviyesi artar. Bazı malignansilerde örneğin, mezotelyoma, wilms tümörü gibi, serum HA seviyesi yüksektir.

HA varlığı doku sıvılarında görülür. HA; idrar, amniyon sıvısı, derideki kabarcıklar içindeki sıvıda, intestinal lavaj sıvısında bulunur. Hallgren ve collaborators'ın yaptığı çalışmada bronkoalveolar lavaj sıvısında HA seviyesi

araştırılmıştır. İnflamatuvar pulmoner durumlarda (sarkoidoz, çiftçi akciğeri gibi) ve erişkin respiratuvar distres sendromunda, fazlaca artmış artmış HA vardır.

İnflamasyon sırasında HA birikiminin osmotik aktivitesinden kaynaklanan ödem nedeniyle çeşitli organlarda spesifik disfoksiyon bulunabilir. Örneğin; akciğerlerdeki fazla HA, gaz değişimini engelleyen intertisyel ödemi promote eder. Romatoid eklemden biriken HA eklemde fleksibilitesini engeller. Biriken HA transplant böbrekteki rejekte olmuş dokudaki artmış intrakapsüler basınçta sorumludur (35).

Şekil.9. HA'in disakkarit ünitesi (35)



2.14.4 Hyaluronik Asit ve İnflamasyon

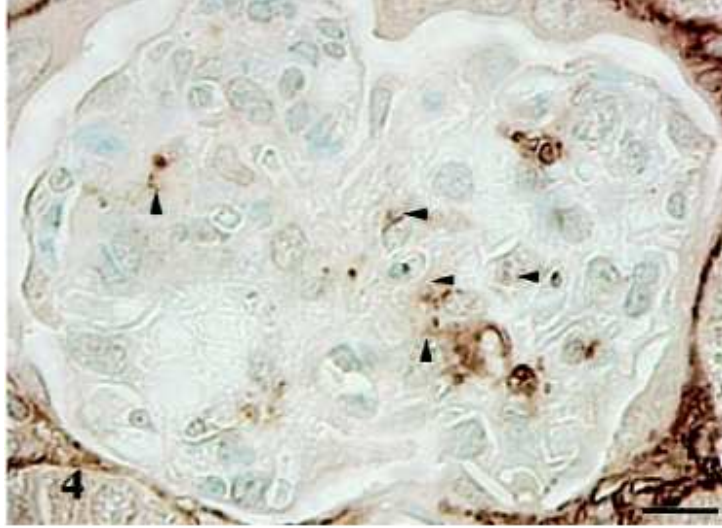
Ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerinin sentezi ve yıkımı kronik enflamasyonda önemli bir adımı temsil eder. İnflamasyonda değiştirilmiş ECM bileşenlerinden biri olan HA, tekrarlanan ünitelerden (beta1-4- D-glukuronik asit-beta1-3- N-asetil-D-glukozamin) oluşmuş, nonsülfatlı GAG'dır. Normal durumlarda HA yüksek moleküler ağırlıklı ekstrasellüler polisakkarit olarak sentezlenir. İnflamasyon durumunda, yüksek moleküler ağırlıklı HA tahminen, oksijen serbest radikallerinin etkisiyle veya inflamasyona spesifik hyaluronidazlarla, düşük moleküler ağırlıklı parçalara parçalanır. Hyaluronanın yüksek ve düşük moleküler ağırlıklı formlarının, dokularda ve hücrelerde farklı biyolojik etkileri vardır. Makrofajlarda, ana HA reseptörü CD44 bolca ifade edilir. HA'tin proinflamatuvar etkisi yoktur, fakat fagositler için inhibitördür. Oysa düşük moleküler ağırlıklı HA proinflamatuvar genleri, growth faktörleri, nitrik oksit sentazı indükler. Sentez ve parçalanma dengesine bağlı olarak, HA invivo makrofaj aktivasyonunda önemli rol oynar (41).

Küçük miktardaki HA'tin subkutan enjeksiyonu, invivo olarak granülositleri aktive eder. HA hümmoral immun cevabı artırabilir. HA interlökin I üretimini artırabilir (35).

Normal böbrekte HA çok az miktarda bulunur. İnflamatuvar durumlarda özellikle kresetrik GN, tübulointertisyel hasar ve allograft reddinde, böbrek korteksinde önemli derecede artar. İmmun renal hasarda HA birikmesi çok önemlidir, glomerüler kresentlerde ve özellikle hasarlı proksimal tübülüs epitelyum hücrelerine bitişik peritübuler intertisyumda hyaluronan reseptörü olan CD 44 de artar (41).

Böbrek korteksinde HA birikiminin fonksiyonel anlamı açıklanamamıştır. HA fragmanları intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule gibi adezyon moleküllerininin böbrek tübüler hücre kültüründe ekspresyonunu arttırabilir (42).

Şekil 10. Farelerde böbrek glomerüllerinde artmış HA birikimi (43)



3.GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1.GEREÇLER

3.1.1.Kan Örneklerinin Elde Edilmesi

Bu araştırmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Nefroloji Polikliniğine başvuran glomerülonefrit tanısı konmuş yaş ortalaması $36,50 \pm 13,84$ olan 32 kadın ve 22 erkek toplam 54 olgu, Anabilim Dalımız Merkez Laboratuvarında çalışılmak üzere, serum hyaluronik asit glikozamioglikanı açısından incelendi.

Bu çalışmaya dahil edilmek üzere 28 kişiden (15 erkek, 13 kadın) oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubu olarak, daha önce herhangi bir hastalık teşhisi almamış, rutin ilaç kullanım öyküsü olmayan, genel kontrol amacıyla polikliniğe başvuran olgular seçildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $36,68 \pm 9,36$ olarak tespit edildi. 28 olgudan oluşan kontrol grubu, Anabilim Dalımız Merkez Laboratuvarında serum hyaluronik asit glikozaminoglikanı açısından incelendi.

Hasta ve kontrol grubundan hyaluronik asit çalışmak için, jelli biyokimya tüpüne 2 cc olacak şekilde alınan kan örnekleri, satrifüj edilip, elde edilen serumlar

toplu çalışılmak amacıyla, çalışma gününe kadar, ependoflar içerisinde -80 °C'de saklandı.

Glomerülonefrit tanısı konmuş olguların tümünde ve kontrol grubunda serum albumin, üre, kreatinin düzeyleri, 24 saatlik idrar protein atılım düzeyleri, Anabilim Dalımız Tıbbi Biyokimya Merkez Laboratuvarımızda Arcitek otoanalizör cihazında spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Serum albümin, üre, kreatinin düzeylerini çalışmak için bir adet jelli biyokimya tüpüne 3 cc olacak şekilde kan örnekleri alındı. Çalışma popülasyonundaki olguların biriktirdiği 24 saatlik idrarlar, volüm ölçümü yapılarak analiz için jelsiz biyokimya tüpüne örnek alındı.

Hasta ve kontrol grubundan EDTA'lı tam kan tüpüne 2 ml olacak şekilde alınan bir adet kan örneklerinden tam kan ölçümleri (RBC, Htc, Hbg, WBC, PLT) CELL-DYN 3700 (Abbott, USA) cihazında empedans ve optic scatter yöntemiyle çalışıldı.

Hasta ve kontrol grubundan sedimentasyon hızı ölçümü için sodyum-sitratlı sedimentasyon tüpüne 1,6 ml olacak şekilde alınan bir adet kan örneklerinin ölçümleri Westergren metoduyla Sed Rate Screener Automatic Sed-Rate Analyzer (GREINER Labortechnik-Austria) cihazıyla yapıldı.

Glomerülonefrit tanısı almış hastalar, hastalık aktivitelerine göre tam remisyon, parsiyel remisyon ve aktif dönemde olmak üzere üç bölümde inceledi. 24 saatlik idrarda protein atılımı, 0,333 gr/L'nin altında olan hastalar tam remisyonda, 0,333-2,5 gr/L arasında olanlar parsiyel remisyonda, 2,5 gr/L üstünde olanlar aktif dönemde kabul edildi. Bu çalışmada;

Grup I olgular remisyondaki olguları,

Grup II olgular parsiyel remisyondaki olguları,

Grup III olgular aktif dönemdeki olguları,

Grup IV olgular kontrol grubundaki olguları oluşturmaktadır.

Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) belirlenmesi böbrek fonksiyonun en iyi göstergesidir. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülü serum kreatinin konsantrasyonu ölçümüne dayanan hesaplama formülüdür. Bu formüllerde yaş, cinsiyet ve etnik köken gibi bireysel özelliklere bağlı farklılıklar da dikkate alınmaktadır. Bu nedenle bu formül GFR hakkında tek başına serum kreatinin konsantrasyonu ölçümüne göre daha doğru ve kesin bilgi vermektedir (44,45,46).

Bizde çalışmamızda GFR değerini altı değişkenli MDRD formülü kullanarak hesapladık (47).

Hasta grubundaki 54 olgunun patolojik tanıları Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan sağlanan verilerle elde edilmiştir. Patoloji raporlarına göre 19 hasta SLE Nefriti, 3 hasta IgA Nefriti, 5 hasta fokal segmental glomerüloskleroz, 9 hasta membranöz nefropati, 7 hasta amiloid böbreği, 2 hasta poststreptokoksik GN, 2 hasta diffüz proliferatif GN, 1 hasta fibriller-immünotaktoid GN, 1 hasta minimal change nefropati, 1 hasta fokal proliferatif GN, 1 hasta membranoproliferatif GN, 2 hasta mezengoproliferatif GN, 1 hasta C1q nefropati tanıları almışlardır (tablo 7).

Bu çalışma için 12.06.2008 tarihinde 607 numaralı karar ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

3.1.2.Kullanılan Cihazlar

- 1.Otoanalizör (Architect C16000, cihaz seri numarası:C1600127)
- 2.Santrifüj (Beckman GS-15 Centrifuge cihaz seri numarası:96E-6817)
- 3.Vorteks (Karıştırıcı) (Jencons/Julabo Miximatic)
- 4.Derin Dondurucu (-80°C'de) (Heto Ultra Freze UF 4420)
- 5.Otomatik Pipet (Rainin 10-100 µl, 100-1000 µl ve 0,5-10 µl)
- 6.Spektrofotometre (ASYS Expert Plus cihaz seri numarası:28474)
- 7.Mikroelisa testi için yıkama cihazı (ASYS Atlantis Washer Cihaz seri numarası:81937)
8. Tam kan ölçümleri (CELL-DYN 3700 (Abbott, USA))
9. Sedimentasyon hızı ölçümü (Sed Rate Screener Automatic Sed-Rate Analyzer (GREINER Labortechnik-Austria))

3.2.YÖNTEMLER

3.2.1.Kullanılan cihazlar ve cihazların çalışma prensipleri

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden hyaluronik asit ve biyokimyasal parametreleri (glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, total protein, albumin, Ca, P) çalışmak üzere, 12 saat açlığı takiben saat 8:00 ile 10:00 arasında 10 dakika dinlenmeden sonra hasta supine pozisyonundayken brachial venden kan örnekleri alındı. Standart serum örnek tüplerine alınan kanlar 3500 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı, hemoliz ve lipemi olmamasına dikkat edildi. Hyaluronik asit çalışması için elde edilen serumlar toplu çalışılmak amacıyla, çalışma gününe kadar, ependoflar içerisinde -80 °C’de saklandı.

Biyokimyasal parametreler (glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, total protein, albumin, Ca, P) için ayrılan serumlar, bekletilmeden, enzimatik-kolorimetrik yöntemle Architect C16000 (Abbott, USA) otoanalizöründe spektrofotometrik olarak çalışıldı.

Hasta ve kontrol grubundan hyaluronik asit çalışmak üzere jelli biyokimya tüpüne 2 cc olacak şekilde alınan kan örnekleri, santrifüj edilip, elde edilen serumlar toplu çalışılmak üzere, çalışma gününe kadar, ependoflar içerisinde -80 °C’de saklandı.

24 saatlik idrardaki protein miktarı Architect C16000 (Abbott, USA) otoanalizöründe, benzethonium chloride kullanılarak, turbidimetrik olarak 404 nm de ölçüldü.

Tam kan ölçümleri (RBC, Htc, Hbg, WBC, PLT) için kanlar EDTA’lı tüplere alınarak CELL-DYN 3700 (Abbott, USA) cihazında empedans ve optic scatter yöntemiyle çalışıldı.

Sedimentasyon hızı ölçümü için kanlar sodyum-sitratlı tüplere alındı. Ölçümler Westergren metoduyla Sed Rate Screener Automatic Sed-Rate Analyzer (GREINER Labortechnik-Austria) cihazıyla yapıldı.

3.2.2 Hyaluronik Asit Analiz Yöntemi

Glomerülonefrit tanısı konmuş 54 olgunun ve daha önce herhangi bir hastalık teşhisi almamış genel kontrol amacıyla polikliniğe başvuran sağlıklı 28 olgunun her birinden jelli biyokimya tüpüne 2 ml olacak şekilde alınan kan örneklerinden 3500

rpm’de 5 dakika santrifüjle elde edilen serumlardan Dicle Üniversitesi Merkez Laboratuvarında, Corgenix Hyaluronic acid Quantative test kiti ile mikro eliza yöntemiyle hyaluronik asit düzeyi analiz edildi.

3.2.3.Kullanılan Hyaluronik Asit test Kitinin Bileşimi

Hyaluronik Asit Test Kiti:

Corgenix Hyaluronic Acid (HA) Quantitative test kit
(Kit Lot HAE-136)

Referans aralığı 0-75 ng/mL

✓ Kullandığımız Corgenix Hyaluronic acid Quantative test kiti içeriği:

- ✓ 96 adet HABP (hyaluronic acid binding protein) ile kaplı mikrokuyucuk
- ✓ 1 şişe (57 ml) reaction buffer
- ✓ 1 vial (0,5 ml) 50 ng/mL HA referans solusyonu
- ✓ 1 vial (0,5 ml) 100 ng/mL HA referans solusyonu
- ✓ 1 vial (0,5 ml) 200 ng/mL HA referans solusyonu
- ✓ 1 vial (0,5 ml) 500 ng/mL HA referans solusyonu
- ✓ 1 vial (0,5 ml) 800 ng/mL HA referans solusyonu
- ✓ 1 vial (0,5 ml) HA yüksek kontrol solusyonu
- ✓ 1 vial (0,5 ml) HA düşük kontrol solusyonu
- ✓ 1 şişe (13 ml) HRP (horseradish peroxidase) ile konjuge HABP solusyonu
- ✓ 1 şişe (13 ml) substate solusyonu (3,3',5,5' – tetrametilbenzidin ve hidrojen peroxid içerir)
- ✓ 1 şişe (15 ml) stop solusyonu (0,36 N sülfirik asit içerir)
- ✓ 1 şişe (30 ml) wash concentrate (33× Phosphate buffered saline, PBS, solusyonu)

3.2.4. Corgenix Hyaluronic Acid Quantative test kiti ile mikro eliza yöntemiyle hyaluronik asit düzeyi analiz yöntemi metodolojisi

Corgenix HA Test kit mikropate formatında hazırlanmış bir kittir. HA tayin yöntemi enzim bağlı bağlayıcı protein (enzyme-linked binding protein Assay) sandwic yöntemi olup, bu yöntemde spesifik olarak HA'i tutan hyaluronik asit bağlayıcı protein (HABP) ile kaplı mikrokuyucuklar kullanılır.

2 ml olacak şekilde alınmış kan örneklerinden santrifüjle elde edilen, -80 °C'de ependoflar içerisinde saklanmış serumlar oda ısısında çözünmeye bırakılır.

Blank water kuyucuğu hariç diğer mikrokuyucuklara dilue edilmiş hasta serumları konur ve 60 dakika oda ısısında inkube edilerek plazmadaki HA'tin kuyucuklara bağlanması sağlanır. Yıkama basamağından sonra kuyucuklara eklenen HABP ile konjuge olan horseradish peroxidase (HRP) kuyucuklara bağlı HA ile kompleks oluşturması için inkube edilir. İkinci yıkama basamağından sonra renk reaksiyonu meydana getirmek için kuyucuklara kromojenik substrat (one - component substrate solution) eklenir. 30 dakika oda ısısında inkubasyona bırakılır. Daha sonra Blank water kuyucuğu hariç diğer kuyucuklara stopping solusyon eklenerek enzimatik reaksiyonun durması sağlanır. Son aşamada çalışma sonucu materyalin spektrofotometrede 450 nm deki optik dansitesi okutulur. HA referans solusyonları (50, 100, 200, 500, 800 ng/mL) ve 0 ng/mL HA içeren kuyucukların 450 nm deki optik dansitesinden faydalanarak referans grafik çizilir ve bu grafiğe göre HA değerleri ng/mL olarak hesaplanır (48,49).

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Science) 15,0 paket programı ile gerçekleştirildi. Glomerülonefritli hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki ortalama değerler Student's t-test ile karşılaştırıldı. Glomerülonefritli hasta grubunda hastalığın remisyon, parsiyel remisyon, aktif dönemindeki hasta ve kontrol grubunda ortalama değerleri Oneway Anova testi ile değerlendirildi. Anlamlı olanlar arasındaki değerlendirme Tukey ve Tamhane testleriyle yapıldı. Glomerülonefritli hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki kesikli değişkenlere chi square testi ile analiz yapıldı. Korelasyon için pearson korelasyon analizi kullanıldı.

İstatistiksel analizler $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edildiler. Sonuçlar ortalama (mean) $\pm$ SD olarak verildi.

4.BULGULAR

Çalışma popülasyonumuzu tanımlayıcı demografik veriler ve labaratuvar verileri Tablo 5'te verilmiştir. GN'li hastaların yaş ortalaması $36,50 \pm 13,84$ iken kontrol grubunda $36,68 \pm 9,36$ olarak tespit edildi ($p > 0,05$).

Çalışmamızda GN'li hasta grubunun %59,26'sı kadınlardan, %40,74'ü erkeklerden oluşurken, kontrol grubunun ise %46,43'ü kadın %53,57'si erkeklerden oluşmaktadır. Yaptığımız Chi square testi ile cinsiyet açısından, gruplara dağılış arasında fark yoktur (Ki-kare=1,223, $P > 0,05$).

Yaptığımız korelasyon çalışmasında, GN'li hasta grubunda serum HA düzeyi ile yaş ($r = 0,510$, $p = 0,000$), serum kreatinin düzeyi ($r = 0,431$, $p = 0,001$), serum üre ve BUN düzeyi ($r = 0,449$, $p = 0,001$) arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilirken; serum HA düzeyi ile MDRD ($r = -0,622$, $p = 0,000$), serum albumin düzeyi ($r = -0,424$, $p = 0,001$) arasında negatif yönde korelasyon bulundu.

Glomerülonefritli hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki olguların serum HA düzeyi, serum albumin düzeyi, serum kreatinin, serum üre ve BUN düzeyi, 24 saatlik idrarda proteinüri, MDRD, sedimantasyon, beyaz küre sayısı, platelet sayısı, hemoglobin değerleri tablo 5'te verilmiştir. Serum HA düzeyi, serum albumin düzeyi, serum kreatinin, serum üre ve BUN düzeyi, 24 saatlik idrarda proteinüri, MDRD, sedimantasyon, beyaz küre sayısı, platelet sayısı, hemoglobin değerleri glomerülonefritli hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında Student's t-test ile değerlendirildi.

Serum HA düzeyi glomerülonefritli hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0,005$).

24 saatlik idrarda proteinüri, serumda üre, BUN, sedimantasyon, platelet sayısı glomerülonefritli hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0,005$).

Serum albumin düzeyi, MDRD, hemoglobin değeri glomerülonefritli hasta

grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Glomerülonefritli hastalar 24 saatlik proteinüri değerlerine göre; remisyonda parsiyel remisyonda, aktif dönemde (sırasıyla, grupI, grupII, grupIII) olacak şekilde ve sağlıklı kontrol grubundaki olgular, grupVI olacak şekilde sınıflandırıldı. Oluşturulan Grup I, II, III,VI olgularda serum HA düzeyi, serum albumin düzeyi, serum kreatinin, serum üre ve BUN düzeyi, 24 saatlik idrarda proteinüri, MDRD, sedimentasyon, beyaz küre sayısı, platelet sayısı, hemoglobin değerleri Oneway Anova testi ile değerlendirildi (değerler tablo 6'da verilmiştir). İstatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlara ileri değerlendirme amacıyla Tamhane (PLT değerleri için) ve Tukey (serum HA düzeyi, serum albumin düzeyi, 24 saatlik idrarda proteinüri, MDRD, sedimentasyon değerlendirmesi için) yapıldı.

HA düzeyi (ng/mL) grupIII olgularda grupVI olgulara göre yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,005$).

MDRD ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$) değeri, grupIV olgularda grupIII olgulara göre yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Serum albumin (g/dL) değeri grupI olgularda grupIII olgulara göre daha yüksek ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Serum albumin değeri grup II olgularda grup III olgulardan yüksek ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıdır ($p<0,05$) . Serum albumin değeri grup IV olgularda grup II ve grup III olgulardan yüksek ve aradaki fark istatistik olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

24 saatlik idrarda protein atılımı (g/L) grup III olgularda grup I, grup II ve grup IV olgulara göre yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Sedimentasyon (mm) değeri, grup III olgularda grup I ve grup II ve grup IV olgulara göre yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Sedimentasyon değeri Grup I olgularda grup IV olgulara göre yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Sedimentasyon değeri Grup II olgularda, grup IV olgulara yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Platelet sayısı ($\text{cell} \times 10^3/\mu\text{L}$), grup III olgularda grup IV olgulara göre yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.005$).

Tablo 5. Çalışma popülasyonumuzu tanımlayıcı demografik ve labaratuvar verileri

	GN(n=54)	Kontrol(n=28)	p
Yaş*	36,50±13,84	36,68±9,36	0,945
Erkek/Kadın	22/32	15/13	
Hyaluronik asit(ng/mL)	52,95±36,44	25,06±17,57	0,000**
Proteinüri (g/L) *	3,42±4,14	0,12±0,02	0,000**
albumin (g/dL)*	3,04±1,23	4,08±0,22...	0,000**
Kreatinin(mg/dL)*	1,08±0,92	0,88±0,16...	0,111
Üre(mg/dL) *	43,74±39,72	27,04±8,14	0,004**
BUN (mg/dL) *	20,44±18,56	12,63±3,80	0,004**
MDRD(mL/min/1.73 m ²) *	82,20±33,37	96,31±17,50	0,014**
Sedimentasyon (mm) *	41,37±27,35	6,28±3,58	0,000**
WBC(cell×10 ³ /µL) *	9,21±3,81	7,91±2,36	0,061
HGB(gr/dL) *	12,67±1,89	13,58±1,62	0,035**
PLT (cell×10 ³ /µL) *	292,26±83,09	245,75±44,68	0,001**

*Sonuçlar mean±SD olarak açıklanmıştır.

** p<0,05 anlamlı

Tablo 6. GN'li hasta ve kontrol grubundaki olguların labaratuvar verileri

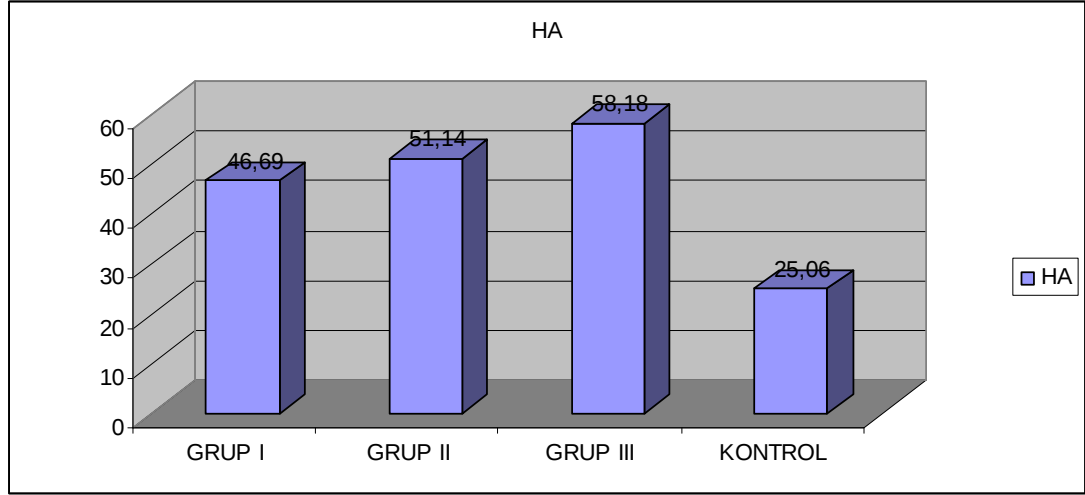
	Grup I GN (n=16)	Grup II GN (n=14)	Grup III GN (n=24)	Kontrol (n=28)	p
Yaş*	33,56±11,18	37,43±17,60	37,92±13,26	36,68±9,36	0,739
Erkek/Kadın	6/10	5/9	11/13	15/13	
Hyaluronik asit(ng/mL)	46,69±32,78 ab	51,14±41,14 ab	58,18±36,66 b	25,06±17,57 a	0,002**
Proteinüri (g/L) *	0,18±0,07 ^a	1,07±,54 ^a	6,95±3,95 ^c	0,12±0,02 ^{ab}	0,000**
albumin (g/dL)*	3,99±0,46 ^{ac}	3,24±1,22 ^a	2,29±1,13 ^b	4,08±0,22 ^c	0,000**
Kreatinin(mg/dL)*	0,87±0,25	1,40±1,56	1,05±0,65	0,88±0,16	0,161
Üre(mg/dL) *	40,62±36,11	53,64±58,79	40,04±27,38	27,04±8,14	0,097
BUN (mg/dL) *	18,98±16,88	25,07±27,48	18,71±12,79609	12,63±3,80	0,097
MDRD(mL/min/1.73 m ²) *	93,22±25,55 ab	81,52±44,33 ab	75,25±29,91 b	96,31±17,50 a	0,049**
Sedimantasyon (mm) *	25,88±25,56 a	36,50±23,52 a	54,54±24,94 b	6,28±,58 c	0,000**
WBC(cell×10 ³ /μL) *	8,39±2,71	9,53±4,12	9,58±4,29	7,91±2,36	0,268
HGB(gr/dL) *	12,76±1,75	12,72±2,26	12,58±1,83	13,58±1,62381	0,213
PLT (cell×10 ³ /μL) *	273,31±83,30 ab	268,78±77,72 ab	318,58±81,62 a	245,75±44,68 b	0,005**

*Sonuçlar mean±SD olarak açıklanmıştır.

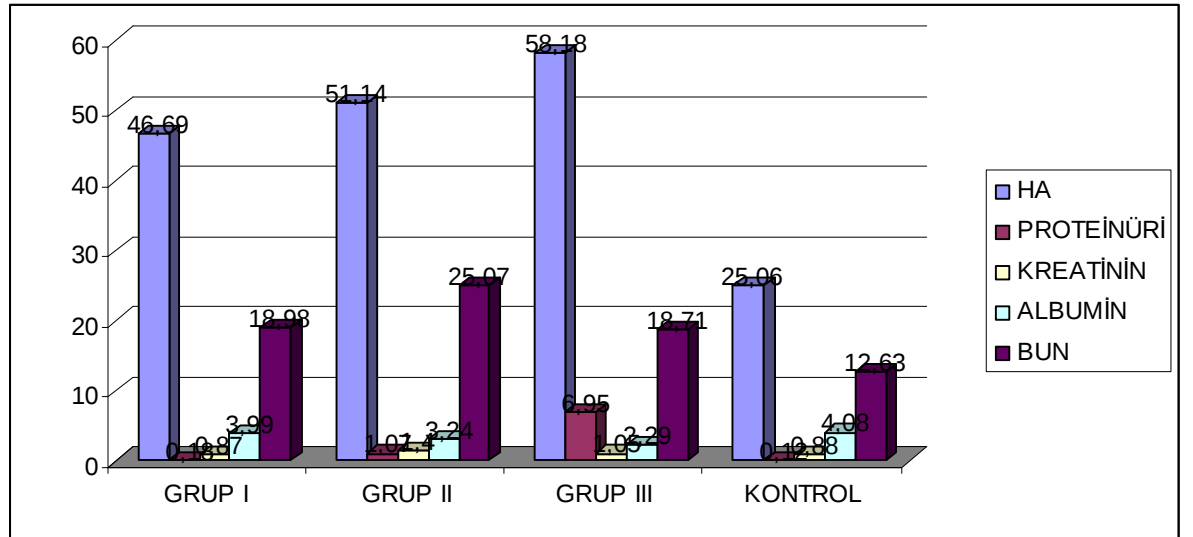
* *p<0,05 anlamlı

a, b, c, Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemlidir (p<0,05)

Grafik 1. Grup I,II,III GN'li hastalar ve kontrol grubundaki olgularda (grup IV) serumda hyaluronik asit düzeyi



Grafik 2. Grup I,II,III GN'li hastalar ve kontrol grubundaki olgularda (grup IV) serumda hyaluronik asit, kreatinin, albumin düzeyi; BUN ve 24 saatlik idrarda proteinüri



Böbrek biyopsisi sonuçlarına dayanarak hastaları tanılarına göre gruplayacak olursak;

Grup A.SLE nefriti

Grup B. IgA nefriti

Grup C.Fokal segmental glomerüloskleroz

Grup D.Membranöz nefropati

Grup E.Amiloid böbreği

Grup F. Diğerleri (diffüz proliferatif GN, fibriller-İmmunotaktoid GN, minimal change nefropati, fokal proliferatif GN, membranoproliferatif GN, mezengoproliferatif GN, C1q nefropati, poststreptokoksik glomerülonefrit),

olarak kabul edildiğinde, gruplar (A-G) arasında serum HA ortalama düzeyleri tablo 7 de verilmiştir. A-G Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo.7. Patolojik tanılarına göre hastalık gruplarının serum HA düzeyleri ortalama değerleri

Patolojik tanılarına göre Gruplar	Serum HA Düzeyi (ng/mL)*
Grup A (n=19)	51,32±37,91
Grup B (n=3)	33,47±21,71
Grup C (n=5)	41,52±19,04
Grup D (n=9)	69,21±39,88
Grup E (n=7)	48,75±24,68
Grup F(n=11)	55,67±46,15

*Sonuçlar mean±SD olarak açıklanmıştır.

5. TARTIŞMA

GN'ler mortalite ve morbiditenin önlenebilir nedenlerindendir. Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedeni haline gelmesine rağmen, tüm dünyada glomerülonefritler hala kronik böbrek yetersizliğinin sık görülme nedenidir. Pek çok çalışmaya göre son dönem böbrek yetmezliğinin %10'unun sebebi GN'lerdir. GN'ler hipertansiyon, hiperlipidemi ve artmış kardiyovasküler riskin tedavi edilebilir sebeplerinden olması nedeniyle erken teşhisin önemli olduğu hastalıklardır.

GN vakalarının çoğunda, immün mekanizmaların rol oynadığına dair çok sayıda kanıt bulunmaktadır. İmmün sistem değişiklikleri humoral ve hücrel immüniteyi kapsamaktadır. İmmünkompleksler, glomerüllere inflamatuvar hücrelerin yapışmasını, kompleman kaskadının aktivasyonunu sağlayarak veya glomerüler hücreleri aktive ederek vazoaaktif maddelerin, sitokinlerin ve pıhtılaşma aktivatörlerinin salınımına yol açarak glomerüllerde hasara neden olabilmektedir (11,50).

Böbrekte akut lezyonlarda glomerüler endotelial, mezangial hücreler ve parietal epitelyal hücrelerde hiperplazi görülebilir. Bazı glomerüler hastalıklarda erken safhada; granülositler, monositler, makrofajlar, T hücreleri ve plateletler gibi inflamatuvar kemik iliği hücrelerinin glomerülleri infiltre ettiği görülür. Bu inflamatuvar hücrelerden otakoidler, sitokinler (PDGF, TGF P, IGF, IL-1, IL-6, TNF α , MCP-1 (Monosit kemotaktik peptid) M-CSF (Makrofaj koloni stimulan faktör) İL-8, IFN γ (gama interferon)) gibi soluble mediatörler salınır. Salınan bu maddeler glomerüllerin proliferasyonunu indükler ve glomerül hücrelerinin sekretuar kapasitesitelerini değiştirir. Böbrek glomerüllerindeki hasar glomerüler hücrelerde çeşitli reaksiyonlara ve ekstraselüler matrikste değişikliklere neden olur (51).

Akut glomerülopatilerde ECM fazla bir değişiklik göstermez. Fakat uzamış hastalık durumlarında belirgin ECM değişiklikleri bulunur. ECM değişiklikleri en sonunda glomerüler yumakta geri dönüşümsüz sklerotik değişikliklere ve glomerül fonksiyonlarında kayıba neden olur. Fakat bu dönemde meydana gelen, ECM

regülasyonu, soluble mediatörler, glomerüler hücrelerinin davranışları ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır (51).

HA ekstraselüler matriksin yüksek moleküler ağırlıklı glukuronik asit ve N-asetilglukozamin üniteleri içeren polisakkaritidir (52,53).

Böbrekte ekstraselüler bir matriks elemanı olan HA, üriner konsantrasyonu sağlamak amacıyla, intertisyel onkotik basıncı oluşturmada yardımcı rol oynar (53,54). Ayrıca HA'in glomerülofritlerde kresent oluşumu evresinde, diğer ekstraselüler matriks elemanlarıyla beraber, lökosit migrasyonu oluşmasında görevi vardır (55). Nishikawa ve ark.'ı ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, GN progresyonunda, HA'in; CD44+ lenfosit, monosit/makrofaj, fibroblast ve epitelyal hücrelerin migrasyonunda, aktivasyonunda da rolü olduğunu göstermişler (56).

HA normal böbrekte medüller ve papiller intertisyumda sınırlı miktarda bulunur. Böbrekte artmış HA ekspresyonu hayvanlarda otoümmün kresentik GN'lerde, renal iskemide, renal allograft rejeksiyonunda artar. Korteksteki HA ekspresyonu çeşitli akut ve kronik inflamatuvar böbrek hastalıklarında artar (53).

HA eskiden sadece yapıyı desteklemekten sorumlu ekstraselüler matriksin inert komponenti olarak bilinirken, son zamanlardaki bilgiler HA'nın, hızlı turnover sahip, su ve plazma protein hemostazı, hücre proliferasyonu gibi pek çok biyolojik fonksiyonu olan bir polisakkarit olduğunu desteklemektedir. Artmış serum HA konsantrasyonu karaciğer hastalıklarında belirtilmiştir (42). Dr.Arhan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada kronik hepatitli hastalarda serum HA düzeyindeki artışın, karaciğer fibrozisinin potansiyel indeksi olmaktan çok karaciğer hasarının derecesini değerlendirmek için kullanılabileceği belirtilmiştir. Ayrıca ilerleyici karaciğer hasarında serum HA düzeyinin seri takibi ile hastalığın seyrinin izlenebileceği bildirilmiştir (57).

Benzer şekilde Dr.Yılmaz ve ark.'nın kronik hepatit B hastalarında yaptıkları çalışmada serum HA düzeylerindeki artışın karaciğer fibrozisi derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini, serum HA düzeyinin karaciğer biyopsisi yerine yol gösterebilecek bir belirteç olabileceğini belirtmişler (58).

Romatoid artrit gibi inflamatuvar durumlarda, inflamatuvar mediatörlerin HA sentez ve salınımını artırması nedeniyle HA düzeyi de artmaktadır (42).

G. Woodrow ve ark.'ı yaptığı çalışmada uzun dönem dializ tedavisi alan böbrek yetmezlikli hastalarda mortalite ile artmış HA konsantrasyonu arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu bulmuşlar. HA'in hemodiyaliz tedavisi alan hastaları monitörize etmekte kullanılabilecek uygun, prognostik ve bağımsız bir klinik belirteç olduğunu belirtmişler. Albumin düzeyi ve HA düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu HA'in albuminden daha önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişler (42). Dializ hastalarında işlem sırasında endotoksinlerle ve mikroorganizmalarla karşılaşılması nedeniyle inflamatuvar mediatörlerin (özelikle IL 1, IL 6, TNF alfa) üretimiyle HA konsantrasyonu artmış olur (42,59). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde albumin ve HA düzeyi arasında negatif bir korelasyon tespit ettik. Yine benzer şekilde HA düzeyini GN'li grupta kontrol grubuna göre artmış olarak bulduk. G. Woodrow ve ark.'nın yaptığı çalışmada belirgin bir korelasyon bulunmadığı halde (42), farklı olarak bizim yaptığımız korelasyon çalışmasında, GN'li hasta grubunda serum HA düzeyi ile yaş ($r=0,510$, $p=0,000$), serum kreatinin düzeyi ($r=0,431$, $p=,001$), serum üre ve BUN düzeyi ($r=0,449$, $p=0,001$) arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilirken; serum HA düzeyi ile MDRD ($r=-0,622$, $p=0,000$), serum albumin düzeyi ($r=-0,424$, $p=0,001$) arasında negatif yönde korelasyon bulduk.

Z jun ve ark.'nın yaptığı çalışmada deneysel kresentrik glomerulonefrit oluşturulan ratlarda CD44 ve HA ekspresyonunun arttığını bulmuşlar. Double immunohistochemistry, insutu hibridizasyon, immunoelektron mikroskopi, reverse transcriptase–polymerase chain reaction teknikleri kullanılarak yapılan çalışmada, CD44 ve HA ekspresyonunun lökosit aracılı renal hasarda; renal fibrozis, tübüler hasar ve onarım bölgelerinde arttığını bulmuşlar (36). Uyumlu olarak bizde HA düzeyinin glomerülonefritli hasta serumlarında yükselmiş olduğunu tespit ettik.

Tanaka ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, nefriti olan farelerin glomerülerinde immunohistokimyasal olarak tespit edilen; ET-1 ekspresyonunun (PDGF ve TNF α ile yapımı indüklenir), CD 44 ekspresyonunun ve HA birikiminin arttığını görmüşler. Glomerüler endojen ET-1'in CD 44 ekspresyonunu arttırdığını, CD44'ün major ligandı olan HA'in akümülyasyonunu uyardığını ve sonuçta mesengial hücre proliferasyonunun oluştuğunu belirtmişler. Farelerde nefritin progresyonu ve mesengial hücre proliferasyonu sonucu oluşan ECM birikiminde; ET-1'in, CD 44'ün, HA'in beraber rol oynadığını öne sürmüşler (43). Bizde çalışmamızda elde ettiğimiz

verilere göre glomerulonefritli hastalarda hastalığın progresyonunda HA'tin rolü olduğunu düşünmekteyiz.

Asselman ve ark.'nın, Madin-Darby canine böbreğinde (MDCK) ve primer insan renal tübül hücre kültürleri üzerinde yaptıkları çalışmada invivo inflame olmuş insan böbreğinde kortikal tübülo interstitiel alanda, rejenere olan renal tübüler hücrelerin luminal yüzeyinde HA'in aşırı miktarda arttığını bulmuşlar (4).

Sibalic ve ark.'ı yaptıkları çalışmada; otoümmün interstitial nefritli farelerde mononükleer hücre infiltrasyon alanında ve tübüler hasar alanlarında HA içeriğinin arttığını bulmuşlar. HA'teki bu artışın CD44-pozitif lökositleri tübüler inflamasyon alanına çektiğini, dilue konsantrasyonda düşük molekül ağırlıklı HA'in NF-kB (Nuclear factor-kB) aktivasyonu ile fagositler için stimulatör etkili olduğunu, visküz HA'in makrofaj fonksiyonları için inhibitör etkilerinin olduğunu belirtmişler. CD44 ve HA etkileşiminin makrofajlardan proinflamatuvar sitokin salınımı (TNF alfa gibi) stimule ettiğini ve bunun da hastalık prosesinde önemli olduğunu belirtmişler (52). Bu çalışmada sonuçları itibariyle bizim çalışmamızla benzemektedir.

S Yung ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, diffüz proliferatif SLE nefritinde böbrek biyopsilerinde HA ekspresyonu ve sirkulasyondaki HA seviyesini araştırmışlar. Böbrek biyopsilerinde mesengiumda HA ekspresyonunun arttığını bulmuşlar. Ayrıca hastalığın aktif döneminde sirkulasyondaki HA düzeyini artmış olarak bulmuşlar. Sonuç olarak HA'nın lupus nefriti patogeneğinde rol aldığını, glomerül hücrelerinin davranışlarını etkilediğini, kemokinlere, sitokinlere bağlandığını ya da bunların sentezini artırdığını, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığını, lenfositlerin inflamasyon alanlarında toplanmasını etkilediğini belirtmişler (53). Biz de benzer şekilde HA düzeyini GN'li hastalarda hastalığın aktif döneminde, remisyonundaki ve parsiyel remisyonundaki olgulara göre daha yüksek olduğunu bulduk.

Çalışmamızda hasta grupta serum HA ile yaş arasında yapılan istatistiksel analizde pozitif yönde bir korelasyon bulduk ($r=0,510$, $p=0,000$). Buna karşın Dr. Arhan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada serum HA düzeyi ve yaş arasında korelasyon saptanmamış, fakat HA ve trombosit düzeyi arasında ters yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır (22). Biz çalışmamızda HA ve trombosit düzeyleri arasında bir korelasyon tespit edemedik.

Çalışmamızda GFH değerini altı değişkenli MDRD formülü kullanarak hesapladık (49). GFH'daki düşüş progressif renal hastalıkların göstergesidir, literatürle (48) uyumlu olarak, çalışmamızda MDRD değeri GN'li hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük ve aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulduk. Ayrıca, GN'li hasta grubunda serum HA düzeyi ile MDRD arasında negatif yönde bir korelasyon tespit ettik ($r=-0,622$, $p=0,000$).

Proteinüri GN hastalarında hastalığın hızlı progresyonunda temel rolü oynayan unsurdur. Glomerüler filtrasyondaki düşüş ve üriner protein atılımındaki artış arasında belirgin bir ilişki vardır. Protein atılımındaki artış proksimal tübüler hücrelerde disfonksiyona ve kemokinlerin ve fibrojenik sitokinlerin üretiminin artmasına neden olur. Mezzano ve ark.'ı membranöz nefropatili hasta böbrek biyopsisi örnekleri üzerinde yaptıkları çalışmada, MCP-1, osteopontin, RANTES, gibi kemokin ve sitokinlerin, ayrıca PDGF-BB, TGF- β gibi fibrojenik sitokinlerin proteinürinin ciddiyetiyle ilişkili olarak arttığını bulmuşlar (60). Bizde çalışmamızda HA düzeyini proteinürinin en fazla olduğu grup olan aktif grupta diğer gruplara göre yüksek bulduk. Bu durumu hastalığın aktif döneminde salınımı artmış kemokin ve sitokinlerin HA salınımını arttırması hipotezi ile açıklamaktayız.

Serum kreatinin düzeyi, tek başına böbrek fonksiyonlarını test etmek için kullanılabilen bir test değildir (48,61) fakat serumda artmış değeri böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı değerlendirmek için diğer testlerle beraber kullanılabilir (61). Çalışmamızda GN'li hasta grubunda serum kreatinin düzeyi ile serum HA düzeyi arasında pozitif yönde ($r=0,431$, $p=,001$) korelasyon tespit ettik. Bu sonuçlar da serum HA düzeyi ile hastalığın aktivitesi arasında ilişki olabileceğini desteklemektedir.

Böbrek fonksiyonlarında bozulmanın bir göstergesi de serum üre ve BUN değerlerindeki artıştır (62). Çalışmamızda serum HA düzeyi ile serum üre ve BUN düzeyi arasında pozitif ($r=0,449$, $p=0,001$) yönde korelasyon tespit ettik. Serumda üre ve BUN değerlerini, glomerülonefritli hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ve aradaki farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulduk ($p<0.005$).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) enfeksiyon, enflamasyon, neoplazi ve doku hasarı gibi patolojik durumlarda artmakta ve bu artış genellikle hastalığın aktivasyonu ile paralellik göstermektedir. GN'li hastalardada ESR değerinin artmış

olmasını bekleriz (63). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda sedimantasyon hızını glomerülonefritli hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ve aradaki farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulduk ($p<0.005$).

Akut glomerulonefritli olguların 2/3'sinde plazma volüm artışı ve hematüri sonucunda gelişen hafif bir anemi, lökositoz ve lökositlerde kemotaksis bozuklukları görülür. İleri derecede azotemik olanlarda ise, Akut GN'de oldukça nadir gelişen trombositopeni görülebilir. Nefrotik Sendromla seyreden olgularda trombosit sayısını artmış olarak görebiliriz (64). Biz çalışmamızda hemogloblin değerini glomerülonefritli hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ve aradaki farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulduk ($p<0.05$). Platelet sayısını glomerülonefritli hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek, aradaki farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulduk ($p<0.005$).

6.SONUÇ

Çalışmamızda elde edilen verilere göre, GN'li hasta grubunda serum HA düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bulduk. Bu durumun GN'li hastalarda değişmiş ekstraselüler matriks regülasyonu ile ilgili olduğu kanaatine vardık. GN vakalarının çoğunda hümmoral ve hüccresel, immün mekanizmalar rol oynamaktadır. İmmünkompleksler, glomerüllere inflamatuvar hücrelerin yapışmasını, kompleman kaskadının aktivasyonunu sağlayarak veya glomerüler hücreleri aktive ederek vazoaktif maddelerin, sitokinlerin ve pıhtılaşma aktivatörlerinin salınımına yol açarak glomerüllerde hasara neden olabilmektedir. İnflamatuvar hücrelerden otakoidler, sitokinler (PDGF, TGF P, IGF, IL-1, IL-6, TNF α , MCP-1 (Monosit kemotaktik peptid) M-CSF (Makrofaj koloni stimulan faktör) İL-8, IFN γ (Gama interferon)) gibi solubl mediatörler salınır. Salınan bu maddeler glomerüllerin proliferasyonunu indükler, glomerül hücrelerinin sekretuar kapasitesitelerini değiştirir, glomerüler hücrelerde çeşitli reaksiyonlara ve ekstraselüler matrikste değişikliklere neden . ECM'in bir elemanıda HA olduğu için, GN'lerde bu destriktif hasar seyrinde meydana gelen inflamatuvar reaksiyonlar nedeniyle HA sentez ve salınımının artmış olduğunu düşünmekteyiz.

GN'li hastalarda hastalığın aktif döneminde serum HA düzeyi, remisyon ve

parsiyel remisyonadaki hastalara göre yüksektir. Bu durum, aktif dönemde GN patogenezinin sorumlu hücrelerden salgılanan mediatörlerin, remisyon ve parsiyel remisyonadaki hastalara göre yüksek oluşunun, HA düzeyini artırmasıyla açıklanabilir. Bu sonuçlara dayanarak serum HA düzeyi hastalığın başlangıç, orta şiddette veya, ileri evre olarak seyredip seyretmediğinin destekleyici bir belirteci olarak diğer testlerle beraber kullanılabilir.

Böbrek biyopsisi sonuçlarına dayanarak hastaları tanılarına göre gruplayacak olursak; farklı GN tipleri tanılarına alan hastaların serum HA düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık tespit etmedik. Bu nedenle serum HA düzeylerinin GN subtiplerini ayırmak için kullanılacak bir belirteç olmadığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, GN'li hastalarda serum HA düzeyinin, proteinüri, hematüri gibi diğer belirteçlerle beraber tanı ve tedavi aşamasında araştırılabilecek bir belirteç olabileceğini saptadık. Ayrıca serum HA düzeyinin hastalığın evrelendirilmesinde önemli bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz.

6.KAYNAKLAR

1. Weiner D. , Treatment of glomerulonephritis published: 11/27/2002
2. Akoğlu E. , Glomerülonefritlerde t hücrelerinin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin rolü, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Official Journal of the Turkish Nephrology, Association 1996;3:92-96
3. Parameswaran N, Spielman W.S, Pullen M., et al., mechanism of adrenomedullin-stimulated hyaluronic acid release in rat mesangial cells, :Eur J Pharmacol. 1999 Apr 16;370(3):313-8
4. Asselman M., verhulst A., Eddy S.V.B, Hyaluronan is apically secreted and expressed by proliferating or regenerating renal tubular cells, Kidney International, 2005, 68, 71–83

5. Dunlop M.E., Muggli E.E., Hyaluronan increases glomerular cyclooxygenase-2 protein expression in a p38 MAP-kinase dependent process, *Kidney International* 2002 61, 1729–1738
6. Human.Anatomy.205,<http://www.lakemichigancollege.edu/liberal/bio/anat/urin.html> 1.2.2009
7. Chmielewski C., Renal anatomy and overview of nephron function *Nephrology Nursing Journal*, April 2003
8. Stewart P . physiology of the kidney, Issue 9 ,1998 ,Article 6: Page 1 of 3
9. Onat T., Kaya E. Sözmen E, bölüm editörü İşlekel H., insan biyokimyası , Ankara, Palme yayıncılık, 2002, 37-38
10. Evgene B., Favci A.S.,Dennis L.K., Stephen L.H.,Dan L.L,Larry J.J., Harrison iç hastalıkları prensipleri Cilt 3, Sağlık Y., Ankara, Nobel kitabevi, 2004, syf 1572-1606
11. Mathieson P.W. , Glomerulonephritis : is it worth worrying about?, *Clinical medicine*, 2005, vol.5,3, 264-266
12. Macanovic M, Mathieson P., Primary glomerular disease, *Medicine*, 2007, Volume 35, Issue 9, Pages 489-496
13. Lau K.K.,Wyatt R.J., Glomerulonephritis, *Adolesc Med*, 2005, 67-85
14. Isbel M.N., Glomerulonephritis Management in general practice *Australian Family Physician*, 2005, Vol. 34, No. 11, November, 907-913
15. Altıparmak M.R, Pamuk E.G., Pamuk Ö.N. ve ark., Primer glomerülonefritli Olgularımızın özellikleri, 2001, *Journal of the Turkish Society of Nephrology*; 10(4): 249-253
16. Sayarlıoğlu H., Erkoç R., Topal C., Van ilindeki Glomerülonefritlerin Epidemiyolojisi:129 Vakanın Patolojik Bulguları, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2005;14 (1) 23-25
17. Akın D, Özmen Ş., Danış R., 2001-2007 Döneminde Nefrotik Sendromlu 152 Hastanın Analizi, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 2008;17 (2) 74-76
18. Clarkson R.M., M. Brenner M.B., Primer glomerüler hastalıklar, Koç M., Süleymanlar G., Pocket companion to brenner rector's the kidney, 7.baskı, Güneş tıp kitabevi, 2007, 175-239

19. Camcı L, Kılıç Z., Uçar B., Akut romatizmal ateş ile poststreptokoksik akut glomerulonefrit birlikteliği: Bir vaka takdimi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 217-220
20. Çetin E., Yıldız A. İç hastalıkları, birinci baskı, Ankara, mn medikal ve nobel basın yayın ticaret ve sanayi ltd şirketi, 2008, sy2864-2867
21. Weening J.J., D'agati D.V., Schwartz M.M. et al, The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited, J Am Soc Nephrol, 2004 15:241-250
22. Nong B.R., Huang F.Y., Chuang C.M., et al, Fifteen-year experience of children with Henoch-Schönlein purpura in southern Taiwan, 1991-2005, J Microbiol Immunol Infect., 2007; 40:371-376
23. Almeida J.L.J.; Campos L.M.A.; Paim L.B., et.al, Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors, J. Pediatr. (Rio J.), 2007, vol.83 no.Porto Alegre May/June
24. Sanders J.T.; Wyatt R.J., IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis, Current Opinion in Pediatrics April 2008 - Volume 20 - Issue 2 - p 163-170
25. Tetiker T., Mebranoproliferatif glomerulonefritte klinik, biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikler, uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları anabilimdalı , 1991
26. Zipfel PF, Heinen S, Józsi M, et al., Complement and diseases: defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases, Mol Immunol. , 2006 Jan;43(1-2):97-106
27. Çıtırık M., Men G., Özkan S.S. ve ark., Bir Olgu Nedeniyle Alport Sendromu, Türkiye Klinikleri J Ophthalmol, 2002, 11:219-223
28. Kazancıoğlu R., Korular D., Pınarbaşı B. ve ark., Alport sendromunun bir varyantı: epstein sendromu, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2002;1 l(4):238-241
29. Çetin E., Primer glomeruler hastalıklar, Arıkan H., Koç M., Akoğlu E., İç hastalıkları, birinci baskı, Ankara, mn medikal ve nobel basın yayın ticaret ve sanayi ltd şirketi, 2008, syf;2835-2837

30. Macanovic M., Lachmann P., The complement system in renal diseases Complement and Kidney Disease, March 2006, 10.1007/3-7643-7428-4_1,page;1-18
31. Eddy A.A., Molecular basis of renal fibrosis *Pediatr Nephrol* , 2000, 15:290–301
32. Noble W.P., Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair, *Matrix Biology* , January 2002, Volume 21, Issue 1 Pages 25-29
33. Şimsek G., Kemik defektlerinin iyileşmesinde hyaluronik asit ve heterojen kemik greftinin etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız-Diş-Çene Hastalıkları Ve Cerrahisi Anabilimdalı , 2004
34. JV Forrester , JM Lackie , Effect of hyaluronic acid on neutrophil adhesion ,*Journal of Cell Science*, 1981,Vol 50, Issue 1 329-344
35. Laurent T.C., Fraser J.R., Hyaluronan, 1992, *The FASEB Journal*, Vol 6, 2397-2404
36. Jun Z., Hill P.A., Lan H.Y., CD44 and hyaluronan expression in the development of experimental crescentic glomerulonephritis, *Clin Exp Immunol*, 1997, 108:69-77
37. Nazikoğlu A., Çakar A.N., CD44 ve organizmadaki CD44 bağımlı oluşumlar, *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37:142-148
38. What is Hyaluronan?, www.glycosan.com/what_hyaluronan.html, 2.3.2009
39. Scott J.E., Cummings C., Brass A.et.al, Secondary and tertiary structures of hyaluronan in aqueous solution, investigated by rotary shadowing-electron microscopy and computer simulation. Hyaluronan is a very efficient network-forming polymer, *Biochem J*. 1991 March 15; 274(Pt 3): 699–705
40. Hasselbalch H., Hovgaard D., Nissen N., Serum hyaluronan is increased in malignant lymphoma, *American Journal of Hematology*, 2006, Volume 50 Issue 4, 231-233
41. Schimmer B.B., Oertli B., Pasch T.,et al, Hyaluronan induces monocyte chemoattractant protein-1 expression in renal tubular epithelial cells, *Journal of the American Society of Nephrology*, 1998, Vol 9, 2283-2290

42. Woodrow G , Turney J.H, Davison H.M et al., Serum hyaluronan concentrations predict survival in patients with chronic renal failure on maintenance haemodialysis, *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11: 98-100
43. Tanaka Y., Kobayashi, M.,Makiyama Y.,et al., Role of interactions among endothelin-1, CD44, and hyaluronic acid in mouse mesangial cell proliferation, 2001, 1342-1751 (Print) 1437-7799
44. Akoğlu H., Altun B., Böbrek Hastalıklarında Tarama Testleri, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007, 3(38):8-18
45. Köken T., Renal İşlevlerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Laboratuar Yöntemleri Yardımıyla Böbrek Yetmezliğinin Erken Tanınması, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005, 1(38):77-82
46. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p5_lab_g4.htm,3.4.2009
47. MDRD GFR Calculator - (With SI Units), <http://mdrd.com>, 3.4.2009
48. http://www.corgenixonline.com/product_info.pdf/catalog%20hyaluronic%20acid.pdf, 3.2.2009
49. http://www.corgenixonline.com/ed_programs/ha%20test%20kit.pdf, 3.2.2009
50. Arıkan H., Akoğlu E., Glomerulonefritlerin Patogenezi, Yıl: 2006 Cilt: 2 Sayı:21 1-9
51. Sterzel RB., Schulze-Lohoff E., Weber M et al., Interactions between glomerular mesangial cells, cytokines, and extracellular matrix, 1992,*Journal of the American Society of Nephrology*, Vol 2, S126-S131
52. Sibalic V., Fan X., Loffing J., et al., Upregulated renal tubular CD44, hyaluronan, and osteopontin in kdkd mice with interstitial nephritis, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1997, Vol 12, Issue 7 1344-1353
53. Yung S, Tsang R C W, Leung J K H., et al., Increased mesangial cell hyaluronan expression in lupus nephritis is mediated by anti-DNA antibody-induced IL-1, *Kidney International*, 2006, 69, 272–280
54. Ito T.,Williams J.D.,Fraser D. et al., Hyaluronan attenuates transforming growth factor- β 1 –mediated signaling in renal proximal tubular epithelial cells, *American journal of pathology*, june 2004, vol 164, no 6

55. Stokes B.M., Hudkins L.K., Zaharia V., Up-regulation of extracellular matrix proteoglycans and collagen type I in human crescentic glomerulonephritis, *Kidney International*, 2001, 59, 532–542
56. Nishikawa K, Andres G, Bhan AK, Hyaluronate is a component of crescents in rat autoimmune glomerulonephritis, *Lab Invest.* 1993 Feb;68(2):146-53
57. Arhan M., Köksal A.S., Yüksel O. ve ark., Karaciger Fibrozisinin Değerlendirilmesinde Serum Hyaluronik Asit Düzeyinin Yeri, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007, 27:21-26
58. Yılmaz Ş., Bayan K., Tüzün Y. ve ark., Replacement of histological findings: serum hyaluronic acid for fibrosis, high-sensitive C-reactive protein for necroinflammation in chronic viral hepatitis, *International Journal of Clinical Practice*, 2007, Volume 61 Issue 3, Pages 438-443
59. Brown TJ, Laurent UB, Fraser JR, Turnover of hyaluronan in synovial joints: elimination of labelled hyaluronan from the knee joint of the rabbit, January 1, 1991 *Experimental Physiology*, 76, 125-134
60. Mezzano A.S., Droguett A.M., Burgos E.M., Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokines, and myofibroblasts in human membranous nephropathy, *Kidney International*, 2000, 57, 147–158
61. Duman C., Erden F., Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerine Yönelik Biyokimyasal Laboratuvar Verilerinin Kısa Yorumu
62. Düşünsel R., Klinik ve Laboratuvar Bulgular ışığında Akut Böbrek Yetmezliği Ayırıcı Tanısı, *Güncel pediatri*, 79-81
63. Çam H., Özkan Ç.H., Eritrosit sedimentasyon hızı, *Türk Pediatri Arşivi* 2002 37: 194-200
64. Zülfikar B., Nayır A., Böbrek Hastalıklarının Hematolojik Yönü ve Tedavisindeki Son Gelişmeler, *T. Klin. Tıp Bilimleri*, 1991, 11, 188-193