



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEMBRANÖZ GLOMERULONEFRİT VE FOKAL
SEGMENTAL GLOMERULOSKLEROZDA SOLUABLE
ÜROKİNAZ-TİP PLAZMİNOJEN RESEPTÖR VE
FOSFOLİPAZ A2 RESEPTÖR ANTİKORLARININ
GLOMERÜL HASARI VE KLİNİK BULGULAR İLE OLAN
İLİŞKİSİ**

Dr. Yasemin AYDINALP CAMADAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İbrahim KARAYAYLALI

ADANA-2018



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEMBRANÖZ GLOMERULONEFRİT VE FOKAL
SEGMENTAL GLOMERULOSKLEROZDA SOLUABLE
ÜROKİNAZ-TİP PLAZMİNOJEN RESEPTÖR VE
FOSFOLİPAZ A2 RESEPTÖR ANTİKORLARININ
GLOMERÜL HASARI VE KLİNİK BULGULAR İLE OLAN
İLİŞKİSİ**

Dr. Yasemin AYDINALP CAMADAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İbrahim KARAYAYLALI

**Bu tez Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından
TTU-2017-9324 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez dönemim boyunca bana göstermiş olduğu ilgi, hoşgörü ve sabrından dolayı tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. İbrahim Karayaylalı'ya,

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Güneşin doğmayı unuttuğu zorlu nöbet gecelerinde birbirimizden destek aldığımız, birlikte çalışmanın karşılıklı güven ve iyi niyet anlamına geldiği, tüm zorluklara rağmen beraber güzel anılar biriktirdiğim asistan arkadaşlarıma,

Her koşulda yanımda olan, varlıkları ile bana güç veren canım aileme,

Destegini her zaman hissettiğim; sonsuz anlayış, sabır ve sevgiyle yüreğime dokunan eşim Doğukan'a

Yürekten teşekkür ederim.

Dr Yasemin AYDINALP CAMADAN

ADANA, 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Glomerülonefritler.....	2
2.1.1.Glomerüler Anatomi ve Terminoloji.....	2
2.1.2.Membranöz Glomerülonefrit.....	4
2.1.2.1.Epidemiyoloji.....	4
2.1.2.2.Klinik Bulgular ve Prognoz	4
2.1.2.3.Patoloji.....	6
2.1.2.4.Etiyoloji.....	6
2.1.2.5. Patogenez ve Anti-PLA2R.....	8
2.1.3.Fokal Segmental Glomeruloskleroz.....	10
2.1.3.1.Epidemiyoloji.....	10
2.1.3.2.Klinik Bulgular.....	10
2.1.3.3.Etiyoloji	10
2.1.3.4.Histolojik varyantları.....	12
2.1.3.5.Patogenez ve Soluble Ürokinaz-Tip Plazminojen Reseptör.....	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1.İstatistiksel Analiz.....	16
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	53
EKLER.....	63
EK-1 Etik Kurul Kararı	63
ÖZGEÇMİŞ	64

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Sekonder membranöz glomerülonefrit nedenleri	7
Tablo 2. FSGS etiyolojik sınıflandırma.....	11
Tablo 3. Çalışmaya katılan hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi.....	18
Tablo 4. Hastaların çalışma gruplarına göre demografik özelliklerinin incelenmesi.....	18
Tablo 5. Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması.....	19
Tablo 6. Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre albümin, 24 saatlik proteinüri ve GFR değerlerinin karşılaştırılması	20
Tablo 7. Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo 8. Çalışmaya katılan hastalarda gruplara göre suPAR ve Anti-PLA2R parametrelerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo 9. Çalışmaya katılan hastalarda Anti-PLA2R ve suPAR ile yaş, cinsiyet, GFR, kreatinin, 24 saatlik proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve CRP korelasyonu.....	23
Tablo 10. Çalışmaya katılan hastalarda nefrotik düzeyde proteinüri olanlar ve non-nefrotik düzeyde proteinüri olanlar arasında suPAR ve Anti-PLA2R değerlerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 11. Çalışmaya katılan Membranöz Glomerülonefrit grubundaki hastalarda Anti-PLA2R ve suPAR ile yaş, cinsiyet, GFR, kreatinin, 24 saatlik proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve CRP korelasyonu.....	26
Tablo 12. Çalışmaya katılan FSGS grubundaki hastalarda Anti-PLA2R ve suPAR ile yaş, cinsiyet, GFR, kreatinin, 24 saatlik proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve CRP korelasyonu.....	28
Tablo 13. Çalışmaya katılan membranöz glomerulonefrit hastalarında primer ve sekonder gruplara göre biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 14. Çalışmaya katılan Membranöz glomerulonefrit hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına albümin, 24 saatlik proteinüri ve GFR değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 15. Çalışmaya katılan Membranöz glomerulonefrit hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 16. Çalışmaya katılan Membranöz glomerulonefrit hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına göre suPAR ve Anti-PLA2R parametrelerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 17. Primer membranöz glomerülonefrit grubunda Anti-PLA2R ile yaş, cinsiyet, GFR, kreatinin, 24 saatlik proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve CRP korelasyonu.....	33

Tablo 18. Çalışmaya katılan FSGS hastalarında primer ve sekonder gruplara göre biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 19. Çalışmaya katılan FSGS hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına albümin, 24 saatlik proteinüri ve GFR değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 20. Çalışmaya katılan FSGS hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 21. Çalışmaya katılan FSGS hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına göre suPAR ve Anti-PLA2R parametrelerinin karşılaştırılması	37
Tablo 22. Primer FSGS grubunda suPAR ile yaş, cinsiyet, GFR, kreatinin, 24 saatlik proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve CRP korelasyonu.....	38



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Çalışma gruplarına göre total protein düzeylerinin karşılaştırılması.....	19
Şekil 2. Çalışma gruplarına göre total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması.....	20
Şekil 3. Çalışma gruplarına göre albumin düzeylerinin karşılaştırılması.....	21
Şekil 4. Çalışma gruplarına göre lökosit düzeylerinin karşılaştırılması.....	22
Şekil 5: Membranöz glomerülonefrit grubunda nefrotik düzeyde proteinüri oranı.....	24
Şekil 6: FSGS grubunda nefrotik düzeyde proteinüri oranı.....	25
Şekil 7. Çalışma gruplarının etyolojilerine göre primer ve sekonder olarak karşılaştırılması.....	29
Şekil 8. Primer membranöz GN grubunda plazma Anti-PLA2R ile eGFR-MDRD arasındaki korelasyon grafiği.....	34
Şekil 9. Primer membranöz GN grubunda plazma Anti-PLA2R ile eGFR-MDRD6 arasındaki korelasyon grafiği.....	34
Şekil 10: Primer membranöz GN grubunda plazma Anti-PLA2R ile kreatinin arasındaki korelasyon grafiği.....	35
Şekil 11: Primer FSGS grubunda plazma suPAR ile yaş arasındaki korelasyon grafiği.....	39
Şekil 12: Primer FSGS grubunda plazma suPAR ile kreatinin arasındaki korelasyon grafiği.....	39
Şekil 13: Primer FSGS grubunda plazma suPAR ile eGFR-MDRD arasındaki korelasyon grafiği.....	40
Şekil 14: Primer FSGS grubunda plazma suPAR ile eGFR-MDRD6 arasındaki korelasyon grafiği.....	40
Şekil 15: Primer FSGS grubunda plazma suPAR ile eGFR-CKD-EPI arasındaki korelasyon grafiği....	41

KISALTMA LİSTESİ

ANCA	:Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor
Anti-PLA2R	:Fosfolipaz A2 reseptör antikorları
BSA	:Sığır serum albümini
BUN	: Kan üre azotu
CCr	: Kreatinin klirensi
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-reaktif protein
ÇÜTF	:Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
EBV	:Epstein-Barr Virus
eGFR	:Tahmini Glomerüler Filtrasyon hızı
EM	: Elektron mikroskopisi
ESRD	: Son dönem böbrek hastalığı
FSGS	:Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GBM	:Glomerüler bazal membran
GN	:Glomerülo nefrit
GPI	:Glikosilfosfatidilinizotol
HBV	:Hepatit B virüsü
HCV	:Hepatit C virüsü
HIV	:İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
IF	:İmmünflöresan
IFN	:İnterferon
IgA	:İmmunglobulin A
KLL	:Kronik lenfositik lösemi
NEP	: Nötral endopeptidaz
NSAID	:Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
SLE	:Sistemik Lupus Eritematozus
suPAR	:Soluble-ürokinaz tip plazminojen reseptör
THSD7A	:Trombospondin tip-1 domain 7A

TNF	:Tümör nekroz faktör
USRDS	:the United States Renal Data System



ÖZET

Membranöz Glomerulonefrit ve Fokal Segmental Glomerulosklerozda Soluble Ürokinaz-tip Pazminojen Reseptör ve Fosfolipaz A2 Reseptör Antikorlarının Glomerül Hasarı ve Klinik Bulgular İle Olan İlişkisi

Amaç: Membranöz glomerulonefrit (GN) ve fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) glomerulonefritlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Glomerüler podositlerde eksprese edilen Fosfolipaz A2 reseptör antikorları (Anti-PLA2R) primer membranöz glomerulonefrit patogenezinde önemlidir. Podositler de dahil olmak üzere birçok hücrede bulunan soluuble-ürokinaz tip plazminojen reseptör (suPAR) düzeyinin yüksek bulunması FSGS’de glomerül hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamız; Anti-PLA2R ve suPAR düzeylerinin membranöz GN ve FSGS patogenezindeki yerini saptamayı ve klinik parametreler ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Nefroloji polikliniğine başvuran böbrek biyopsisi ile tanısı konulmuş 20 membranöz GN ve 20 FSGS tanılı erişkin hasta aydınlatılmış onam formu ve etik kurul onayı alınarak çalışmamıza dahil edildi. Tedavi başlanmadan hastalardan alınan kan ve idrar örneklerinde Anti-PLA2R ve suPAR düzeyleri çalışıldı; hastaların eş zamanlı yaş, cinsiyet, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), kreatinin, 24 saatlik idrarda proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve C-reaktif protein (CRP) değerleri ile korelasyonu değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %52,5’u kadın, %47,5’u erkekti. Çalışmaya katılan kişilerin yaş ortalaması 42±16,0 yıldır. Membranöz GN grubunda ortalama albumin değeri FSGS grubuna göre düşük saptandı. Membranöz GN grubunda % 90, FSGS grubunda % 55 oranında hastada proteinüri nefrotik düzeydeydi. Gruplar arasında plazma ve idrar Anti-PLA2R ve suPAR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak Anti-PLA2R ve suPAR ile CRP, kreatinin, yaş, GFR arasında korelasyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda, Anti-PLA2R ve suPAR ile klinik ve laboratuvar bulguları arasında korelasyon olduğu görüldü. Ancak membranöz GN ve FSGS’de, Anti-PLA2R ve suPAR’ın önemini aydınlatmak için daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Membranöz glomerulonefrit, Fokal segmental glomeruloskleroz, Fosfolipaz A2 Reseptör Antikorları, Soluble Ürokinaz-tip Plazminojen Reseptör

ABSTRACT

The relationship of Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor and Phospholipase A2 Receptor Antibodies with Glomerular injury and Clinical Findings in Membranous Glomerulonephritis and Focal Segmental Glomerulosclerosis

Aim: Membranous glomerulonephritis (GN) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) constitute an important part of glomerulonephritis. Phospholipase A2 receptor antibodies (Anti-PLA2R) expressed in glomerular podocytes are important in the pathogenesis of primary membranous glomerulonephritis. High levels of soluble urokinase-type plasminogen receptor (suPAR) found in many cells, including podocytes, have been associated with glomerular injury in FSGS. Our study, aims to determine the role of anti-PLA2R and suPAR levels in the pathogenesis of membranous GN and FSGS and to evaluate their relationship with clinical parameters.

Material and Methods: 20 patients with membranous GN and 20 FSGS, were diagnosed with renal biopsy who presented to Nephrology outpatient clinic of our hospital were included in our study with informed consent form and ethics committee approval. Anti-PLA2R and suPAR levels were measured in blood and urine samples from patients before the treatment was started; the correlation between age, gender, glomerular filtration rate (GFR), creatinine, 24-hour urinary proteinuria, platelet, leukocyte, albumin, C-Reactive Protein (CRP) values were evaluated.

Results: % 52.5 of the patients were female and % 47.5 were male. The mean age of the participants was 42 ± 16.0 years. In the Membranous GN group, the mean albumin value was lower than the FSGS group. 90 % of patients in Membranous GN group and 55 % of patients in FSGS group had nephrotic-range proteinuria. No statistically significant difference was found between the groups in terms of plasma and urine anti-PLA2R and suPAR levels. However, Anti-PLA2R and suPAR levels were correlated with CRP, creatinin, age, and GFR.

Conclusion: Anti-PLA2R and suPAR levels were correlated with clinical and laboratory findings. However, to clarify the importance of Anti-PLA2R and suPAR in Membranous GN and FSGS, studies involving more patients are needed.

Keywords: Membranous glomerulonephritis, Focal segmental glomerulosclerosis, Phospholipase A2 Receptor Antibodies, Soluble Urokinase-type Plasminogen Receptor

1.GİRİŞ

Membranöz glomerülonefrit (GN) ve fokal segmentel glomerüloskleroz (FSGS) erişkin nefrotik sendromların önemli bir kısmını oluşturmaktadır.¹ Proteinüri, hipertansiyon, hipoalbuminemi, hematüri ile seyreden glomerülonefritler değişen düzeylerde böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır.² Membranöz GN ve FSGS primer olabileceği gibi enfeksiyonlar, ilaçlar, otoimmün hastalıklara sekonder de olabilir.^{3,4} Geniş bir klinik spektruma sahip olan glomerülonefritlerin patogenezi de oldukça karmaşıktır. Glomerüler podositlerde eksprese edilen transmembran bir reseptör olan Fosfolipaz A2 reseptör antikorları (anti-PLA2R), primer membranöz glomerulonefrit patogenezinde önemli bir yere sahiptir.⁵ Yapılan çalışmalarda dolaşımdaki anti-PLA2R seviyeleri ile klinik hastalık aktivitesi arasında güçlü bir korelasyon gösterilmiştir. Bu antikorların saptanması ve ölçülmesinin hastalık aktivitesinin ve tedavi etkinliğinin izlenmesi için bir araç sağlayabileceği önerilmektedir.⁶ Podositler de dahil olmak üzere birçok hücrede bulunan, glikozillenmiş bir protein olan soluuble-ürokinaz tip plazminojen reseptör (suPAR) düzeyinin yüksek bulunması glomerül hasarı ile ilişkilendirilmiştir.⁷ suPAR'ın FSGS'ye neden olabilecek dolaşımdaki bir faktör olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Dolaşımdaki suPAR'ın böbreklerdeki podosit $\beta 3$ integrini aktive ederek podosit hasarına, proteinüriye ve FSGS benzeri glomerülopatiye neden olduğunu gösterilmiştir.⁸

Bizim bu çalışmadaki amacımız; bildiğimiz kadarıyla bu bölgede ilk kez yapılacak olan Anti-PLA2R ve suPAR düzeylerinin membranöz GN ve FSGS patogenezindeki yerini saptamak ve klinik parametreler ile ilişkisini değerlendirmektir. Bu araştırma ile membranöz GN ve FSGS tanısında biyopsiye alternatif noninvaziv bir yöntem geliştirilebilir. Anti-PLA2R ve suPAR, membranöz GN ve FSGS aktivasyonunu değerlendirmede biyobelirteç olarak kullanılabilir. Bu biyobelirteçlerin hastalık patogenezinde yerinin saptanmasıyla birlikte bu molekülleri hedef alan tedavi seçenekleri geliştirilebilir, yüksek antikor düzeylerinin plazmadan temizlenmesi için aferez işlemleri uygulanabilir. Bu antikorların düzeylerinin monitorizasyonu, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde veya hastalık rekürrensini öngörülmesinde yol gösterici olabilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Glomerülonefritler

Dünyada ve ülkemizde son dönem böbrek yetmezliğine yol açan hastalıkların başında diyabetik ve hipertansif nefropatiyi de içeren glomerüler hastalıklar gelmektedir.⁹ Glomerüler hastalıklar primer ya da sistemik hastalıklara veya durumlara sekonder olarak gelişebilmektedir.¹⁰

Glomerüler yumakta ve böbreğin diğer bölümlerinde inflamasyona neden olan bir dizi immün aracılı bozukluğu kapsayan glomerülonefritler; asemptomatik hematüri ve/veya albuminüriden ani gelişen oligürük akut böbrek yetmezliğine kadar değişen bir klinik spektrum içinde kendini gösterebilmektedir.¹¹ Glomerülonefritler çoğu ülkede kronik böbrek hastalığı vakalarının yaklaşık % 20'sini oluşturur.⁹ Diyabet ve hipertansiyon gibi kronik böbrek hastalığının başlıca nedenlerinden farklı olarak, glomerülonefritler sıklıkla genç insanları etkiler ve hastaların çoğu yaşam boyu süren erken kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı yükünü taşırlar.¹²

Açıklanamayan proteinüri, hipoalbuminemi, ödem veya kilo alımı gibi nefrotik veya nefritik sendromun özellikleri ile başvuran tüm erişkin hastalarda glomerülonefritlerden şüphelenilmelidir. Glomerüler hastalık şüphesi olan hastalarda altta yatan patolojileri teşhis etmek için böbrek biyopsisi sıklıkla gereklidir.^{10,24}

2.1.1.Glomerüler Anatomi ve Terminoloji

Glomerül, böbreğin temel filtrasyon yapan birimidir. Her bir glomerül, aferent arteriollerin dallanmasıyla oluşan ve mesangium adı verilen yapısal bir matriks tarafından desteklenen bir kapiller yumaktan oluşmaktadır.¹³ Glomerüler bazal membran (GBM), dolaşımdaki makromoleküllerin geçişine hem büyüklük hem de yük seçici bir bariyer oluşturur.

Glomerülde podositler (viseral epitelyal hücreler) ve pariyetal epitelyal hücreler olmak üzere iki farklı epitelyal hücre tipi vardır.¹³ Podositler, glomerülün en büyük

hücreleridir. GBM sentezi ve tamiri, kapillerlere yapısal destek gibi görevleri vardır. Ayrıca filtrasyon fonksiyonunda ana komponenttir.^{14,15} Podositler hücre gövdesi, hücre uzantıları ve ayaksı çıkıntılar olmak üzere üç ana bölgeye sahiptirler.¹⁶ Ayaksı çıkıntılar arasında slit diyafram adı verilen silindirik şekilli yarıklar vardır. Bu yarıklar 30-50 nm genişlikte olup, kapiller geçirgenlik yani filtrasyon işleminde anahtar role sahiptirler.¹⁷ Glomerüller kapiller yumaklar, Bowman kapsülü adı verilen, böbrek tubülü ile devamlılık gösteren ve içine glomerüller kılcallardan gelen süzüntünün toplandığı ve böbrek tubülüne aktarıldığı bir fincan benzeri kese oluşturan tek bir paryetal epitelyal hücreler tabakası ile çevrilir.^{18,19}

Patolojik olarak tüm glomerülleri tutan lezyonlar diffüz olarak tanımlanır. Tipik olarak % 50'den az olmak üzere sadece bazı glomerüller etkilenmişse fokal olarak adlandırılır. Tek bir glomerül ele alındığında, tüm glomerüller yumağın tutulması durumunda global, sadece bir kısmı tutulmuşsa segmental olarak adlandırılır. Histolojik açıklamalar proliferatif, sklerozan ve nekrotizan terimlerini içerir. Proliferasyon baskın olarak mezangiumda, kapiller ve ekstrakapiller bölgede meydana gelebilir. Aynı zamanda kresent oluşumu olarak da bilinen ekstrakapiller proliferasyon; makrofajlar, fibroblastlar, proliferasyon epitel hücreleri ve Bowman boşluğundaki fibrin birikimi ile ilişkili lezyonlardır ve glomerüller kılcal duvarda ciddi hasarı gösteren glomerüller membranının rüptürünü temsil eder. Kontrolsüz glomerüller hastalığa eşlik eden interstisyel fibrozis, kötü prognostik bir işarettir.²⁰

Birçok mekanizma glomerüller disfonksiyona yol açar. Alport sendromundaki kollajen IV mutasyonları gibi temel bazal membran proteinlerini etkileyen genetik hastalıklarda podosit disfonksiyonu ortaya çıkabilir. Minimal değişim hastalığı ve fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) gibi hastalıklarda, dolaşım faktörlerinin podosit fonksiyonunu doğrudan etkilediği ve proteinüriye yol açtığı düşünülmektedir.²¹ Diabetes mellitus ve amiloidozda, glomerülusun ve mezangiumun kapiler döngülerinde normal veya anormal proteinin birikmesine bağlı olarak glomerülusun mekanik olarak bozulması söz konusudur. Bağışıklık mekanizmaları, membranöz glomerülopatide immün komplekslerin in situ oluşumunu²² veya Goodpasture hastalığında anti-GBM antikorlarının lokalize etkilerini içerir; Sistemik lupus eritematozus gibi durumlarda immün aracılı böbrek hasarı dolaşımdaki immün komplekslerin birikmesinden kaynaklanır.²³ Son olarak, aktive edilen nötrofiller ve makrofajlar antinötrofil

sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülit gibi hastalıklarda glomerülüsü doğrudan etkileyebilir.²⁴

2.1.2.Membranöz Glomerülonefrit

Diyabetik olmayan erişkinlerde nefrotik sendromun en sık görülen nedenlerinden biri olan Membranöz glomerülonefrit (GN), böbrek biyopsi tanılarının yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır.¹⁰

2.1.2.1.Epidemiyoloji

Dünyadaki nondiyabetik erişkinlerde idiyopatik nefrotik sendromun en sık nedeni olan primer membranöz GN, çoğu seride % 20 ile % 37 arasında bir oranda saptanmış olmakla birlikte bu oran 60 yaşın üzerindeki yetişkinlerde % 40'a kadar yükselmektedir.^{25,26} Muhtemelen çevre kirliliği ile ilişkili olarak Çin'de insidansın yükseldiği bildirilmiştir.²⁷

Amerika Birleşik Devletleri'nde, membranöz GN insidansı yaklaşık olarak 12 milyon olarak tahmin edilmektedir.²⁵ Hastaların yaş ortalaması 50-60 yaş arasındadır. 2:1 oranında erkek predominansı mevcuttur.^{25,28}

Amerika Birleşik Devletleri'nde membranöz GN'e bağlı ESRD insidansı yılda yaklaşık 1.9 milyon'dur.²⁵ Primer membranöz GN hastalarının sadece % 10-20'si ESRD'ye ilerlediğinden, gerçek insidans yılda 20 milyon kadar yüksek olabilir.^{25,29}

Ülkemizde primer glomerüler hastalıklar hakkında epidemiyolojik veriler sağlayan 1274 hastanın dahil edildiği, çok merkezli çalışmada; Türkiye'de en sık görülen primer glomerüler hastalığın membranöz GN (%28,8) olduğu saptanmıştır.¹

2.1.2.2.Klinik Bulgular ve Prognoz

Membranöz GN tanıli hastaların yaklaşık % 80'inde nefrotik sendrom bulguları ön plandadır. Geri kalanlar asemptomatik proteinüri için bir değerlendirme yapıldıktan sonra teşhis edilir.³⁰ FSGS'nin aksine, hipoalbüminemi yokluğunda şiddetli proteinüri nadir olarak görülmektedir. Altta yatan patoloji, subepitelyal birikimlerin tedrici

birikimine ve sonuçta meydana gelen podosit hasarına bağlı olduğundan, özellikle de kilo alma ve alt ekstremitte ödem gibi nefrotik sendromun özellikleri, minimal değişim hastalığı veya FSGS tutulumu olan hastalarda gözlenenden daha yavaş gelişir. Bu nedenle, hastalığın kesin başlangıcının, hasta veya klinisyen tarafından fark edilmesi zordur.³⁰ Proteinüri genellikle nonselektiftir.³¹ İdrar sedimenti genel olarak selim görünümündedir, sıklıkla oval yağ ve hyalen cisimcikler bulunur. Mikroskopik hematüri % 20-55, hipertansiyon % 20-40 olguda bulunur ve genellikle geç histolojik bulguların erken belirtisi olarak kabul edilmelidir. Böbrek biyopsisi yapıldığı esnada olguların % 7,5'unda böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edilmektedir. Akut böbrek yetmezliği yaygın değildir. Böbrek fonksiyonunda ani bir değişiklik saptandığında; eklenen kresentrik glomerulonefrit, agresif diürez, hipovolemiye bağlı akut böbrek yetmezliği, bilateral renal ven trombozu veya ilaçlara bağlı akut interstisyel nefrit gibi durumları araştırmak gerekir.^{32,33} Radyolojik olarak böbrek boyutları normal veya hafifçe büyüktür. Serum kompleman düzeyleri normaldir.³³ Şiddetli hiperlipidemi hemen hemen her zaman nefrotik sendromlu hastalarda tanıda bulunur, ancak genellikle subnefrotik proteinüri olan hastalarda yoktur.³⁰

Membranöz GN hastalarının yaklaşık üçte birinde spontan remisyon oluşmasına rağmen, hastaların % 30-40'ı 5-15 yıl içinde son dönem böbrek hastalığına doğru ilerlemektedir.³² Erkek olmak, 60 yaşın üzerinde olmak, tanı esnasında kreatinin değerinin >1,5 mg olması, biyopside tübülointerstisyel lezyonların % 20'den fazla olması prognozu belirleyen en önemli faktörlerdendir.³⁴ Nefrotik sendromu olan hastalarda prognoz, hafif proteinürisi olanlara göre daha kötüdür.³³

Geleneksel olarak, Toronto Risk Skoru idiopatik membranöz GN'de prognozu tahmin etmek için sık kullanılan bir araçtır. Zaman ortalamalı proteinüri (en yüksek 6 aylık proteinüri dönemi), kreatinin klirensi (CCr) ve 6 ay boyunca CCr'nin eğimine göre hesaplanan Toronto Risk Skoru, % 85-90 doğrulukla renal yetmezlik riski altındaki hastaları belirleyebilir. Ancak, Toronto Risk Puanının hesaplanması için uzun süreli gözlem gereklidir ve tedavi gecikebilir.³² Yapılan bir çalışmada β 2-mikroglobulin veya α 1-mikroglobulin'in üriner atılımı, membranöz GN prognozunu tahmin etmek için kullanılmış; Toronto risk puanı ile prognostik doğrulukları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır.³⁵

Çok merkezli bir prospektif çalışma, anti-PLA2R antikorunun prognostik değerlere sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. 12 ay sonra proteinüri remisyonu olan hastalar, çalışmaya dahil edildiğinde daha düşük anti-PLA2R antikor düzeyi saptanmış. Bu çalışmada anti-PLA2R antikor düzeyinin, proteinüri remisyonu için bağımsız bir risk faktörü olabileceği saptanmıştır.³⁶

2.1.2.3.Patoloji

Membranöz GN patolojik olarak glomerüler bazal membranın (GBM) subepitelyal yüzeyinde in-situ immün kompleks birikimi ile karakterize bir hastalıktır.³⁷ Membranöz GN'de histolojik olarak hücrel proliferasyon ve infiltrasyon olmaksızın bazal membranda kalınlaşma saptanır.³⁸ Işık mikroskopik incelemede GBM'da kalınlaşma izlenirken, elektron mikroskopik (EM) incelemede subepitelyal alanda elektron yoğun birikimler ve immünflöresan (İF) incelemede kapiller duvar boyunca granüler birikimler izlenir.^{39,40} Bu depozitler arasında kalan normal glomerül bazal membran kısımları özel boyalar yardımıyla karakteristik dikensi (spike) çıkıntılar şeklinde görülür.

2.1.2.4.Etiyoloji

Olguların yaklaşık % 80'i primer ve % 20'si sistemik hastalıklar veya diğer durumlarla ilişkili olarak karşımıza çıkmaktadır.³

Primer membranöz GN'e M tipi fosfolipaz A2 reseptörü (anti-PLA2R) (% 85), Trombospondin tip 1 domain 7A'ya (THSD7A) (% 3 -% 5) karşı oluşan antikorlar veya henüz tanımlanmamış mekanizmalar aracılık eder.^{25,29,41}

Sekonder membranöz GN ise HBV, HCV, HIV, parazitler (filariasis, schistosomiasis, sıtma), lepra, sifiliz, kist hidatik gibi enfeksiyöz nedenlere; solid tümörler (akciğer % 26, prostat % 15, kolon % 11) hematolojik (plazma hücreli diskraziler, non-Hodgkin lenfoma, KLL) % 14, mezotelyoma, melanom, feokromositoma, bazı iyi huylu tümörler gibi malignitelere; Sistemik lupus eritematozus, tiroiditler, diyabet, romatoid artrit, Sjögren sendromu, dermatomiyozit, miks bağ dokusu hastalığı, ankilozan spondilit, retroperitoneal fibrozis, renal allogreftler, Anti-glomerül bazal membran (Anti-GBM) hastalığı, IgAN, ANCA ilişkili vaskülit, IgG4 hastalığı, Maskeli IgG κ depozitleri ile maskelenmiş, membranöz benzeri glomerulopati gibi otoimmün hastalıklara; greft versus host hastalığı, otolog kök hücre

nakli, transplant/transplant glomerulopatide de nova membranöz nefropati gibi alloimmun hastalıklara; nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID) ve siklooksijenaz-2 inhibitörleri, altın, d-penisilamin, bucillamin, kaptopril, probenesid, sulindak, anti-TNFa, trimetadion, tiopronin gibi ilaçlara; civa, lityum, hidrokarbonlar, formaldehit, çevresel hava kirliliği (Çin), katyonik sığır serum albümine (BSA) (bebekler) ikincil gelişebilir (Tablo-1).

Tablo 1. Sekonder membranöz glomerülonefrit nedenleri

Enfeksiyonlar ^{25,29,42}	HBV, HCV, HIV, parazitler (filariasis, schistosomiasis, sıtma), lepra, sifiliz, kist hidatik, sarkoidoz
Maligniteler ^{25,43,44,45}	Solid tümörler (akciğer % 26, prostat % 15, kolon % 11) hematolojik (plazma hücreli diskraziler, non-Hodgkin lenfoma, KLL) % 14 mezotelyoma, melanom, feokromositoma; bazı iyi huylu tümörler
Otoimmun hastalıklar ^{25,29,42,46,47}	SLE, tiroiditler, diyabet, romatoid artrit, Sjögren sendromu, dermatomiyozit, miks bağ dokusu hastalığı, ankilozan spondilit, retroperitoneal fibrozis, renal allogreftler Anti-GBM hastalığı, IgAN, ANCA ilişkili vaskülit IgG4 hastalığı Maskeli IgG κ depozitleri ile maskelenmiş, membranöz benzeri glomerulopati
Alloimmun hastalıklar ^{3,25,48}	Greft versus host hastalığı Otolog kök hücre nakli Transplant/ transplant glomerulopatide de nova membranöz nefropati
İlaçlar ^{3,49}	NSAID'ler ve siklooksijenaz-2 inhibitörleri, altın, d-penisilamin, bucillamin, kaptopril, probenesid, sulindak, anti-TNFa, trimetadion, tiopronin Civa, lityum, hidrokarbonlar, formaldehit, çevresel hava kirliliği (Çin) Katyonik BSA (bebekler)

HBV:Hepatit B virüsü, HCV:Hepatit C virüsü, HIV:İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü, KLL:Kronik lenfositik lösemi, SLE:Sistemik Lupus Eritematozus, GBM:Glomerüler bazal membran, ANCA:Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor, NSAID:Non-steroid anti-inflatuar ilaçlar, TNF:Tümör nekroz faktör, BSA:Sığır serum albümini

2.1.2.5. Patogenez ve Anti-PLA2R

Membranöz GN'e yol açan patojenik mekanizmalar öncelikle deneysel bir hayvan çalışması olan Heymann nefriti modelinden aydınlatılmış olup, hem klinik hem de histolojik düzeyde insan hastalığına çok benzemektedir. Heymann nefritinin oluşmasından sorumlu antijenin gp330 veya Megalin olarak adlandırılan bir podosit membran glikoproteini olduğu anlaşılmıştır. Ancak insan podositlerinde ve membranöz GN'li hastaların böbrek biyopsilerinde immün birikimler içinde megalin varlığı gösterilememiştir.^{50,51} Megalin insan glomerülünde eksprese edilmemesine rağmen, fosfolipaz A2 reseptörü (PLA2R), trombospondin tip-1 domain 7A (THSD7A) ve nötral endopeptidaz (NEP) gibi başka antijenler insan membranöz GN patogenezinde rol oynamıştır.

Debiec ve ark.'ları, 2002 yılında Nötral endopeptidaz (NEP) eksikliği olan ve sensitize olmuş bir annenin membranöz GN tanısı alan bebeğinde Anti-NEP antikorlarını tespit etmişlerdir. Böylece Heymann antijeninin insandaki ilk benzerini tanımlayarak, membranöz GN patogenezinin anlaşılmasında anlamlı bir ilerleme sağlamışlardır.⁵²

Beck ve ark.'ları ise 2009 yılında glomeruler podositlerde eksprese edilen transmembran bir reseptör olan M-tipi PLA2R'yi primer membranöz GN'de majör antijen olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmada hastalardan alınan serum örneklerinin %70'inde Western blot yöntemi ile yeni bir protein bandı tespit etmişlerdir. Mass spektrometre ile yapılan çalışma sonucunda bu yeni proteinin M-tipi fosfolipaz A2 reseptörü (PLA2R) olduğunu ve hasta serumlarında bu reseptöre karşı gelişmiş Anti-PLA2R antikoru bulunduğunu tespit etmişlerdir. Sekonder nedenlere bağlı membranöz GN, diğer böbrek hastalıkları ve sağlıklı bireylere ait serum örneklerinde ise bu antikor tespit edilmemiştir. Membranöz nefropatisi olan hastalarda glomerüler depozitlerde saptanan immünoglobulin IgG4'tür. IgG4 aynı zamanda serumdaki Anti-PLA2R'nin yapısını tanımlamaktadır. Ayrıca Anti-PLA2R antikoru serum seviyeleri ile proteinüri seviyesi arasında da korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir.⁵

Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda antikor düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Antikoru kaybı ile proteinüride remisyon saptanırken antikoru yeniden saptanır hale gelmesi ile relaps arasında bir ilişki olduğu

gösterilmiştir.⁶ Başka bir çalışmada, düşük anti-PLA2R düzeyleri daha yüksek spontan remisyon oranıyla ilişkili saptanmıştır.⁵³ Diğer iki çalışmada, tedavi sonrası anti-PLA2R düzeyindeki azalmanın immünsüpresif tedaviye klinik yanıtı öngördüğü saptanmıştır.^{54,55} Başka bir çalışmada ise, tanı sonrasındaki iki yıl sürecinde daha yüksek saptanan anti-PLA2R düzeylerinin, takip eden beş yıllık süre boyunca böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın büyük ölçüde daha fazla ilerlemesini öngördüğü saptanmıştır.⁵⁶ Bu nedenle Anti-PLA2R düzey monitorizasyonunun hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için faydalı olabileceği öne sürülmüştür.⁵⁷

PLA2R için immünofloresan veya immünhistokimya ile böbrek biyopsi örneğini boyama, PLA2R ilişkili primer membranöz GN'i tanımlamak için başka bir test sağlar. Örnek olarak, dolaşımdaki anti-PLA2R duyarlılığının (% 57) nispeten daha düşük bildirildiği bir çalışmada, dolaşımdaki antikorlara sahip olmayan hastaların % 24'ünde, PLA2R antijeni, renal biyopside immün birikimler içerisinde immünofloresan ile tespit edildi.⁵⁸ Genel olarak, primer membranöz GN hastalarında dolaşımdaki anti-PLA2R antikorlarına göre, PLA2R için doku boyama yapılan çeşitli çalışmalarda oran % 69 ile % 84 arasında değişmekle birlikte daha duyarlıdır.¹⁰

İdiyopatik membranöz GN'li hastaların çoğunda dolaşımdaki anti-PLA2R ve/veya PLA2R böbrek immün birikimlerinin saptanması, hastalığın anlaşılmasında ileriye doğru büyük bir adım teşkil etmektedir. İmmünolojik olarak aktif idiyopatik membranöz GN'li bireylerde anti-PLA2R otoantikorlarının sensitivitesi ve spesifitesi, primer membranöz GN'in noninvaziv tanısı ve hastalık aktivitesinin izlenmesi için serolojik immünoassay gelişimini de sağlamıştır. Unutulmamalıdır ki, bu anti-PLA2R otoantikorlarının hastalık ile ilişkilendirilmesi nedensel bir rolün olduğunu gösterirken, henüz deneysel olarak doğrulanmamıştır.¹⁰

PLA2R gibi podositlerde eksprese edilen transmembran bir protein olan Trombospondin tip-1 domain 7A (THSD7A) ; anti-PLA2R antikorları için negatif olan idiyopatik membranöz GN'li hastaların % 10'una kadar sorumlu antijen olabilir.¹⁰ Ayrıca yapılan çalışmalarda THSD7A'nın, malignite ilişkili membranöz GN vakalarının patogenezinde de rol oynayabileceği öne sürülmüştür.⁴³

2.1.3.Fokal Segmental Glomerüloskleroz

Erişkinlerde ve çocuklarda nefrotik sendromun önemli bir nedeni olan Fokal segmental glomerüloskleroz(FSGS), böbrek biyopsilerinin mikroskopik incelemesinde bazı (fokal) glomerüllerin parçalarında (segmental) skleroz varlığı ile karakterizedir.^{59,60}

2.1.3.1.Epidemiyoloji

FSGS, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki idiyopatik nefrotik sendromlu yetişkinler arasında yaygın bir histopatolojik lezyon olup, tüm vakaların % 35'ini oluşturmaktadır, Afrikalı Amerikalılar arasında ise bu oran % 50'nin üzerindedir.⁵⁹ FSGS, aynı zamanda, Amerika Birleşik Devletleri'nde son dönem böbrek hastalığı (ESRD) olan hastalarda tanımlanan en yaygın primer glomerüler hastalıktır.⁶¹

Ülkemizde primer glomeruler hastalıklar hakkında epidemiyolojik veriler sağlayan çok merkezli bir çalışmada; FSGS sıklığı % 19,3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya göre FSGS, ülkemizde membranöz glomerulonefritten sonra ikinci en sık görülen primer glomeruler hastalıktır.¹

2.1.3.2.Klinik Bulgular

FSGS'li hastalar en sık olarak periferel ödem, hipoalbuminemi ve proteinüri ile karşımıza çıkar.^{62,63} Primer FSGS'li hastaların klinik özelliklerini değerlendiren çalışmalarda, nefrotik sendrom sıklığı % 70 ile 100 arasında saptanmıştır. Hematüri hastaların yaklaşık % 50'sinde, hipertansiyon ise yaklaşık % 20'sinde mevcuttur. Tanı sırasında hastaların % 25-50'sinde kreatinin yüksek saptanabilir.⁶²⁻⁶⁵ Obesite gibi hiperfiltrasyon ile ilişkili sekonder durumlarda proteinüri düzeyi daha düşük, albumin daha yüksek, ödem daha az bulunur.⁶⁶

2.1.3.3.Etiyoloji

FSGS etiyolojilerine göre primer, sekonder ve genetik olarak sınıflandırılır.⁶⁷ (Tablo1)

- En sık nefrotik sendromla kendini gösteren Primer veya İdiyopatik FSGS
- Genellikle non-nefrotik proteinüri ve böbrek yetmezliği ile ortaya çıkan sekonder FSGS ise; en yaygın olarak glomerüler hipertrofi veya hiperfiltrasyona

adaptif bir yanıt olarak gelişen FSGS'yi ifade eder.⁶⁸ Düşük doğum ağırlığı, böbrek displazisi, tek taraflı renal agenezi gibi konjenital nedenler; reflü nefropatisi, diyabetik böbrek hastalığı, cerrahi böbrek ablasyonu, kronik böbrek allograft nefropati gibi azalmış nefron kitlesi ile ilişkili bozukluklara, obezite, orak hücre hastalığı, siyanotik konjenital kalp hastalığı, sistemik hipertansiyon, renal vazo-oklüziv hastalıklara sekonder gelişebilir. FSGS'nin diğer sekonder nedenleri; ilaçları ve toksinleri (eroin, pamidronat, lityum, anabolik steroidler, interferon, sirolimus) ve viral enfeksiyonları (HIV, parvovirus B19, CMV, EBV) içerir ^{69,70} (Tablo 1).

Tablo 2. FSGS Etiyolojik Sınıflandırma

Sınıflandırma	Etiyoloji	Nedenler
Primer	?	İdiyopatik
Sekonder ^{69,70}	Glomeruler Hiperfiltrasyon, Adaptif yanıt	Azalmış nefron kitlesi - Konjenital (düşük doğum ağırlığı, böbrek displazisi, tek taraflı renal agenezi) - Kazanılmış nefron kaybı (Reflü nefropatisi, diyabetik böbrek hastalığı, cerrahi böbrek ablasyonu, kronik böbrek allograft nefropati) Normal renal kitle (obezite, orak hücre hastalığı, siyanotik konjenital kalp hastalığı, sistemik hipertansiyon, renal vazo-oklüziv hastalık)
	Viral enfeksiyon	HIV, parvovirus B19, CMV, EBV
	İlaçlar& Toksiner	Eroin, pamidronat, lityum, anabolik steroidler, interferon, sirolimus
Genetik ⁶⁹	Podosit gen bozuklukları	Nefrin, podosin, IFN2, a-aktinin-4, CD2AP, WT1; TRPC6; fosfolipaz Cε1

HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü, EBV: Epstein-Barr Virus,

CMV: Sitomegalovirüs, IFN: İnterferon

Ek olarak, spesifik olmayan bir sekonder FSGS paterni de önceki bir hasarlanmanın (aktive IgA nefropatisi, vaskülit ve lupus nefriti gibi) oluşturduğu skarlaşmadan kaynaklanabilir.

- FSGS'nin genetik nedenleri; erken çocukluk döneminde masif proteinüri ve nefrotik sendromla, ergenlik ya da erişkin dönemde daha düşük düzeyde proteinüri ile ortaya çıkabilir. Nefrin, podosin, IFN2, a-aktinin-4, CD2AP, WT1; TRPC6; fosfolipaz Cε1 gibi podosit gen bozuklukları FSGS'ye neden olabilir ⁶⁹ (Tablo1).

2.1.3.4.Histolojik varyantları

Columbia sınıflaması, ışık mikroskopisi incelemelerine göre FSGS lezyonlarını beş morfolojik varyant olarak tanımlamıştır.^{67,71}

- **FSGS Spesifiye Edilemeyen (NOS)**, genellikle klasik FSGS olarak adlandırılan en yaygın formdur. Işık mikroskopisinde bazı glomerüllerde segmental mezangial kollaps ve skleroz ile karakterizedir.⁷² Sklerotik değişiklikler ilk olarak jukstamedüller glomerüllerden başlar ve bu nedenle sadece korteks içeren yüzeysel biyopsilerde gözden kaçabilir. Hafif mezangial hipersellülerite ve kapiller lümenlerin hiyalin tortuları ile kısmi tıkanması sıklıkla görülür. Anormal glomerül kapiller permeabilite sonucunda plazma protein düzeyleri değişir.^{72,73} İmmünfloresan mikroskopide sklerotik lezyonlarda nonspesifik IgM ve kompleman (C3 ve değişken C1) bağlanması dışında immün depozit birikimi gözlenmez. IgM'nin mezangial depoziti çok zayıf olarak gözlenebilir.⁷²
- **Kollabe varyant;** Parvovirus B19 enfeksiyonu, ilaçlar, lupus, hemofagositik sendrom, HIV ile ilişkili olabileceği gibi, idyopatik de olabilir. Segmental hasarlanma yerine tüm glomerülün sklerozu ve kollapsı ile karakterizedir. Bu eşsiz patolojisi göz önüne alındığında bazı araştırmacılar bunun FSGS'nin bir varyantı yerine ayrı bir varlık olarak görülmesi gerektiğini iddia etmektedir. Kollabe FSGS sıklıkla FSGS NOS'dan daha şiddetli nefrotik sendrom ve daha fazla böbrek fonksiyon bozukluğu ile kendini gösterir. Tedaviye dirençlidir ve çoğu zaman son dönem böbrek yetmezliğine ilerler. Kollabe FSGS sıklıkla HIV ile enfekte hastalarda gözlenir ve Afrikanlarda kötü prognozludur.⁶⁸

- **Tip varyant:** Bu varyant proksimal tübüle yakın yerden orjin alır ve epitelyal hücre hasarı ile köpük hücre birikimi ile karakterizedir.⁷² İmmünfloresan mikroskopta sklerotik alanlar ve mezengium IgM ve C3 pozitif boyanır. Bazı araştırmacılar, bu varyantın minimal değişim hastalığının bir alt tipi olduğunu düşünmektedir.⁶⁸ Diğer FSGS varyantlarına göre; glukokortikoid tedavisine daha iyi yanıt verir.⁶⁴
- **Perihiler varyant:** Sklerotik glomerülün %50'sinden fazlasında perihiler skleroz ve hyalinozis vardır.⁷² İmmünfloresan ve elektron mikroskopik bulguları FSGS NOS ile benzerdir. Primer olabileceği gibi, böbrek agenezisi veya düşük nefron kitlesine karşı gelişen bir adaptif yanıt olarak artmış glomerüler kapiller basınç ile ilişkili süreçlere sekonder olarak daha sık görülür.⁶⁸
- **Sellüler Varyant:** En az bir glomerülde segmental endokapiller hiperselülariteye bağlı lümende daralma gözlenir. Diğer glomerüllerde klasik FSGS görüntüsü hakim olabilir.⁷²

2.1.3.5. Patogenez ve Soluble Ürokinaz-Tip Plazminojen Reseptör

Çeşitli patogenetik mekanizmalar hastalığın primer ve sekonder tipinde etkilidir. Podosit yapısındaki değişiklikler hastalığın temel ultrastrüktürel bulgusudur. Genetik mutasyonlar, dolaşan permeabilite faktörleri veya glomerül hipertansiyon ve hiperfiltrasyonu gibi maladaptif durumlar, FSGS hastalık spektrumu içinde benzer histolojik ve klinik sonuçlara neden olmaktadır.⁷⁴

Visseral epitelyal hücre ya da podosit hasarı primer FSGS 'nin patogenezinin sorumlu temel faktör gibi görünmektedir.^{75,76} Patojenik süreçte anahtar olay podosit hasarıdır ve podosit ayaksı çıkıntılarında silinme FSGS gelişiminde en erken patolojik bulgudur. Bununla birlikte, podositin bağımsız olarak parietal epitel hücrelerinin tutulumu da tarif edilmiştir.⁷⁷ Primer FSGS hastalarının çoğunluğunda, henüz kesin olarak belirlenmemiş, dolaşan permeabilite faktörlerinin bir sonucu olarak glomerüler hasar ortaya çıkabilir. Böbrek transplantasyonu sonrası primer FSGS olan hastalarda hızlı bir şekilde proteinüri tekrarlar. Bu hastalarda, reperfüzyondan birkaç dakika sonra podosit ayaksı çıkıntı düzleşmesi görülebilir.⁷⁸ Erken aşamada ışık mikroskopide glomerül genellikle normaldir. Transplantasyondan saatler-günler sonra FSGS'nin

karakteristik lezyonlarıyla birlikte belirgin proteinüri gelişir.⁷⁹ Posttransplant FSGS rekürrensi gelişen hastalarda plazmaferez ile tedavi sonrası proteinüri azalır.⁸⁰ FSGS'li hastalardan serumun sıçanlara uygulanması proteinüriye sebep olur.⁸¹ Geçirgenlik faktörlerinin anneden çocuğa transplasental geçişi, neonatal proteinüriye neden olur.⁸² Böbrek transplantasyonundan sonra tekrarlayan primer FSGS hastalarında ortaya çıkan bu klinik ve patolojik değişiklikler bu dolaşan permeabilite faktörlerinin varlığını desteklemektedir.

Wei ve arkadaşları ilk kez Soluable Ürokinaz-Tip Plazminojen Reseptör (suPAR)'ın FSGS patogenizde yer aldığı düşünülen dolaşımdaki permeabilite faktörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir. FSGS'li hastaların 2/3 ünde suPAR düzeyinin yüksek olduğu ve minimal değişim hastalığı, idiopatik MN ve preeklampside ise normal bulunduğu rapor edilmiştir. suPAR ın podosit üzerindeki $\beta 3$ integrine bağlanarak aktive ettiği ve bunun da podosit morfolojisini ve fonksiyonunu bozduğunu ileri sürmüşlerdir.⁸

uPAR, ürokinaz için hücrel reseptör olarak tanımlanmış olan, glikosilfosfatidilinizitol (GPI) ile bağlantılı, üç alanlı bir proteindir. Aynı zamanda integrinler de dahil olmak üzere diğer transmembran reseptörleri ile bağlantılı olarak çok yönlü bir sinyal orkestratörü olarak çalışmaktadır . uPAR, çözünebilir bir molekül (suPAR) olarak GPI kancalarının bölünmesiyle plazma membranından salınabilir. suPAR, glikozilasyon ve proteolitik bölünme derecesine bağlı olarak 20 ila 50 kDa arasında değişen boyutlarda dolaşımda bulunur.⁸³

suPAR, ayaksı çıkıntıların regülasyonunda ve GBM'a adezyonunda önemli bir rol oynayan podosit $\beta 3$ integrini uyarır.^{84,85} Bu uyarılma da proteinüri ve FSGS başlangıcına neden olur.⁸³ Renal hastalıkta yükselen suPAR düzeyleri, kemik iliği olgunlaşmamış miyeloid hücrelerinin aşırı senteziyle ilişkilendirilmiştir.⁸⁶

suPAR başka moleküller ile etkileşerek FSGS rekürrensini tetikleyebilir. Böbrek transplantasyonundan sonra tekrarlayan FSGS'li hastaların serumunda tespit edilen potansiyel patojenik bir antikor olan anti-CD40 otoantikoru ile suPAR'ın beraber verildiğinde podosit hasarı ve proteinüri yaptığının gösterilmesi; suPAR'ın böbrek hasarı yapmak için başka moleküller ile de işbirliği yapabileceğini düşündürmektedir.⁸⁷

Transplantasyon sonrası tekrarlayan FSGS tedavisinde yaygın olarak kullanılan plazmaferezin, serum suPAR düzeylerini ve podosit $\beta 3$ integrin aktivitesini azalttığı,

rekürren FSGS'li hastaların bir alt grubunda podosit hasarını iyileştirdiği gösterilmiştir.⁸⁸

İn vitro ve hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, FSGS'nin patogeneğinde suPAR için bir rol olduğunu düşündürse de, bir dizi çalışma primer FSGS'de suPAR'ın spesifik patojenik rolünü sorgulamıştır. Serum suPAR düzeyleri GFR ile ters orantılıdır. Primer FSGS'si bulunmayan GFR'si azalmış hastalarda suPAR seviyeleri yüksek saptanmıştır.⁸⁹ Plazma suPAR düzeyinin, FSGS'nin primer ve sekonder formları arasında kesin bir ayırım yapmak için kullanılamayacağı bildirilmiştir.⁹⁰ Diğer glomerüler hastalıklarda⁹⁰⁻⁹² ve proteinüri içermeyen bir dizi hastalıkta da artmış suPAR düzeyleri bildirilmiştir.⁹³⁻⁹⁷ suPAR'ın FSGS patogeneindeki rolünü açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

suPAR, fizyolojik olarak insan kanında düşük konsantrasyonlarda bulunur, nötrofil fonksiyonları ve kök hücre mobilizasyonunda önemli bir role sahiptir. Bazı malign neoplazmlarda (örneğin; over kanseri) ve HIV enfeksiyonlarında da artmış olabilir.⁸³

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Balcalı Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji polikliniğine başvuran böbrek biyopsisi ile tanısı konulmuş 20 membranöz glomerulonefrit ve 20 FSGS tanılı erişkin hasta aydınlatılmış onam formu alınarak kesitsel çalışmamıza dahil edildi. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (62. Nolu toplantı tarih 03.03.2017) alındı.

Hastalar biyopsi sonuçlarına göre membranöz glomerulonefrit ve FSGS olarak iki gruba ayrıldı. Daha sonra hastaların sekonder sebep saptanmayanları primer olarak kabul edildi. Böbrek biyopsi sonuçları ile tanı aldıktan sonra henüz tedavi başlanmadan hastalardan Anti-PLA2R ve suPAR için EDTA'lı tüplere kan ve jelsiz tüplere idrar örneği alındı. Eş zamanlı serum üre azotu (BUN), kreatinin, total protein, albumin, total kolesterol, C-reaktif protein (CRP), hemoglobin, lökosit, trombosit, 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı, spot idrarda kreatinin değerleri, hastaların yaşı, cinsiyeti not edildi. Hastaların Anti-PLA2R ve suPAR çalışılması için alınan kan örnekleri 15 dk, idrar örnekleri 20 dk 1000xg'de santrifüj edildi. Süpernatant kısmı alındı, numuneler çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Çalışma gününden bir gün önce örnekler oda sıcaklığına getirildi. Çalışma günü plazma ve idrar numunelerinde, suPAR ve PLA2R1 testleri ELİSA yöntemi ve Elabscience marka (Hubei, Çin) kitler kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar kantitatif olarak analiz edildi.

Membranöz glomerulonefrit ve FSGS tanılı hastalar birbirinin kontrol grubunu oluşturdu. Biyokimyasal ve hematolojik parametreler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerleri MDRD, MDRD6 ve CKD-EPI formülleri kullanılarak hesaplandı.⁹⁸

3.1.İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı analizler sunulurken kategorik verilerde sayı ve yüzde, ölçümsel verilerde ortalama, standart sapma (SD), minimum-maksimum ya da ortanca ve 25-75 persantil değerleri kullanılmıştır. Kategorik veriler Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu

histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Bağımsız gruplarda T Testi, normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. p-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir. Verilerin analizinde SPSS versiyon 17.0 programından yararlanılmıştır.



4.BULGULAR

Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Balcalı Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji polikliniğine başvuran, böbrek biyopsisi ile tanı alan, henüz tedavi başlanmamış 20 membranöz glomerülonefrit (GN) ve 20 FSGS tanılı erişkin hasta dahil edildi. Hastaların %52,5'u (21) kadın, %47,5'u (19) erkek idi. Çalışmaya katılan kişilerin ortalama yaşı $42 \pm 16,0$ yılı (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya katılan hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	19 (47,5)
	Kadın	21 (52,5)
Yaş (yıl)*		$42,0 \pm 16,0$

Ölçümsel verilerde n,% yerine ortalama $\pm$ standart sapma sunulmaktadır.

Çalışma gruplarına göre hastaların demografik özellikleri incelendiğinde Membranöz GN grubunda yaş ortalaması ($50,6 \pm 15,8$ yıl), FSGS grubuna göre ($33,9 \pm 11,3$ yıl) anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Gruplara göre cinsiyet dağılımı ise benzerdir (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların çalışma gruplarına göre demografik özelliklerinin incelenmesi

		FSGS	Membranöz GN	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	11 (55,0)	8 (40,0)	0,342 ^a
	Kadın	9 (45,0)	12 (60,0)	
Yaş* (yıl)		$33,9 \pm 11,3$	$50,6 \pm 15,8$	<0,001

Ölçümsel verilerde n,% yerine ortalama $\pm$ standart sapma sunulmaktadır. ^a Kikare testi, ^b Fisher testi

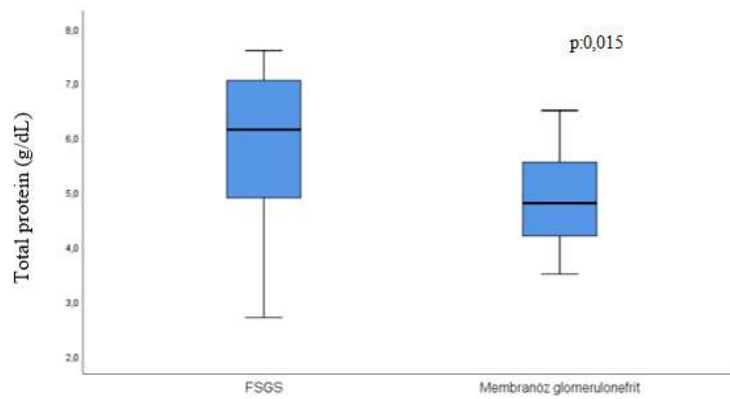
Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre biyokimya parametreleri karşılaştırılmıştır. Membranöz GN grubunda olanların ortalama ve persantil değerleri göz önüne alındığında total protein değeri [4,8 (4,2-5,6) g/dL], FSGS grubuna göre [6,2 (4,9-7,1) g/dL] düşük olduğu saptanmıştır (p:0,015) (Şekil 1). Membranöz GN grubunda olanların ortalama total kolesterol değeri [291,0 (251,0-338,0) mg/dL], FSGS grubuna göre [237,0 (171-311) mg/dL] yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,015) (Şekil 2) (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

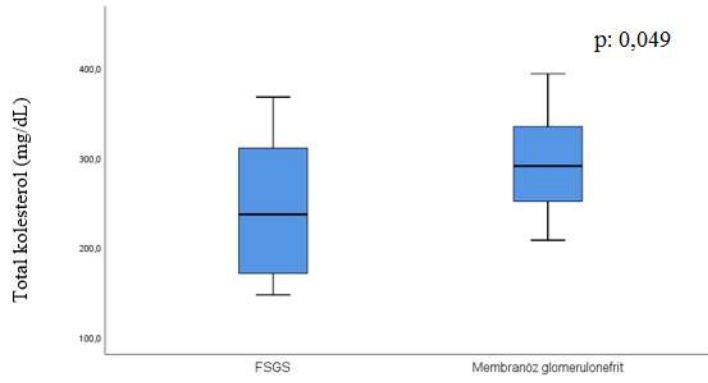
	FSGS(n=20)		Membranöz GN(n=20)		p*
	Ortanca	Persantil(25-75)	Ortanca	Persantil (25-75)	
BUN (mg/dL)	15,8	(9,5-20,7)	14,0	(10,5-23,0)	0,738
Kreatinin (mg/dL)	1,0	(0,5-1,9)	0,9	(0,7-1,1)	0,820
Total protein (g/dL)	6,2	(4,9-7,1)	4,8	(4,2-5,6)	0,015
Total kolesterol (mg/dL)	237,0	(171,0-311,0)	291,0	(251-338)	0,049
CRP (mg/dL)	0,6	(0,2-0,9)	0,4	(0,2-0,6)	0,503

*Mann whitney u testi. Ölçümsel verilerde Ortanca [Persantil (25-75)] sunulmaktadır.

BUN: Kan üre azotu, CRP: C-reaktif protein



Şekil 1. Çalışma gruplarına göre total protein düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 2. Çalışma gruplarına göre total kolesterol düzeylerinin karşılaştırılması

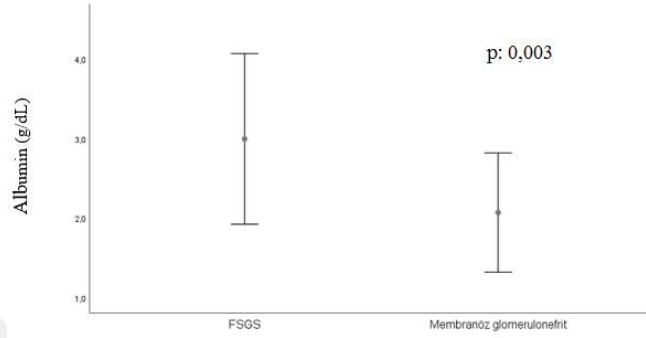
Tablo 6. Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre albümin, 24 saatlik proteinüri ve GFR değerlerinin karşılaştırılması

	FSGS(n=20)		Membranöz GN(n=20)		p*
	Ortalama±SS	(Min-Mak)	Ortalama±SS	(Min-Mak)	
Albumin (g/dL)	3,0±1,1	(0,8-4,5)	2,1 ±0,8	(0,9-3,4)	0,003
eGFR-MDRD (mL/min/1.73 m ²)	100,7±70,5	(13,6-273,0)	91,8 ±50,7	(20,0-257,8)	0,647
eGFR-MDRD6 (mL/min/1.73 m ²)	88,8±57,4	(13,1-178,9)	72,7 ±36,6	(13,7-164,5)	0,298
eGFR-CKD-EPI (mL/min/1.73 m ²)	87,6±47,2	(13,1-164,6)	87,1 ±35,3	(19,7-158,9)	0,967
24 saatlik proteinüri (mg/g)	5605±5641	(305-19937)	7733 ±3677	(1507-15450)	0,166

*Bağımsız gruplarda t testi, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum
eGFR: Tahmini Glomerüler filtrasyon hızı

Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre albümin, 24 saatlik proteinüri ve GFR değerleri karşılaştırılmıştır. Membranöz GN grubunda ortalama albumin değeri (2,1±0,8 g/dL), FSGS grubuna göre (3,0±1,1 g/dL) düşük olduğu saptanmıştır (p:0,003). Membranöz GN grubunda ortalama eGFR-MDRD (91,8±50,7 mL/min/1.73 m²), FSGS grubuna göre (100,7±70,5 mL/min/1.73 m²) daha düşük saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Membranöz GN grubunda ortalama eGFR-MDRD6 (72,7±36,6 mL/min/1.73 m²), FSGS grubuna göre (88,8±57,4 mL/min/1.73 m²) daha düşük saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Membranöz GN grubunda ortalama 24 saatlik proteinüri değeri (7733±3677 mg/g), FSGS grubuna göre

(5605±5641 mg/g) yüksek saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 6).



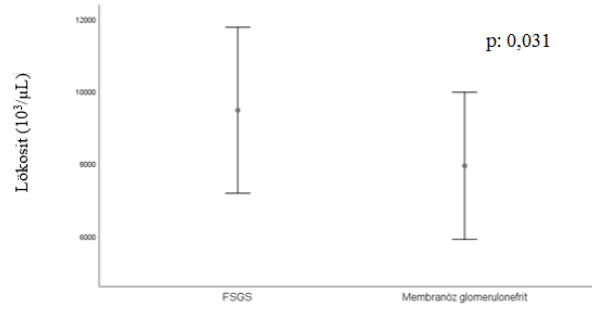
Şekil 3. Çalışma gruplarına göre albumin düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre hemogram parametreleri karşılaştırılmıştır. Membranöz GN grubunda ortalama lökosit değerinin ($7,944 \pm 2,030 \cdot 10^3/\mu\text{L}$), FSGS grubuna göre ($9,477 \pm 2,290 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) düşük olduğu saptanmıştır ($p:0,031$). Hemogloblin ve trombosit değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

	FSGS(n=20)		Membranöz GN(n=20)		p*
	Ortalama±SS	(Min-Mak)	Ortalama±SS	(Min-Mak)	
Hemogloblin (g/dL)	13,8±2,6	(8,3-17,2)	12,8 ±1,9	(9,4-16,0)	0,209
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	9,477±2,290	(4,390-14,220)	7,944 ±2,03	(4,440-13,33)	0,031
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	307,2±797,2	(177,0-491,0)	308,2 ±761,4	(181,0-492,0)	0,968

*Bağımsız gruplarda t testi, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum



Şekil 4. Çalışma gruplarına göre lökosit düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışmaya katılan hastalarda gruplara göre plazma ve üriner suPAR değerleri, üriner suPAR/üriner kreatinin oranı, plazma ve üriner Anti-PLA2R değerleri, üriner Anti-PLA2R/üriner kreatinin oranı karşılaştırılmıştır. FSGS grubunda ortalama ve persantil değerleri göz önüne alındığında plazma suPAR değerinin [9,9 (7,3-10,0) ng/mL], membranöz GN grubuna göre [7,9 (6,6-10,0) ng/mL] yüksek olduğu saptanmıştır. Membranöz GN grubunda ortalama üriner Anti-PLA2R değerinin [3,7 (0,1-10,0) ng/mL], FSGS grubuna göre [0,4 (0,1-5,5) ng/mL] yüksek olduğu saptanmıştır. Membranöz GN grubunda ortalama üriner Anti-PLA2R/üriner kreatinin oranı [3,2 (0,2-15,0) ng/mg], FSGS grubuna göre [0,5 (0,2-4,8) ng/mg] yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışmaya katılan hastalarda gruplara göre suPAR ve Anti-PLA2R parametrelerinin karşılaştırılması

	FSGS(n=20)		Membranöz GN(n=20)		
	Ortanca	Persantil (25-75)	Ortanca	Persantil (25-75)	p*
p-suPAR (ng/mL)	9,9	(7,3-10,0)	7,9	(6,6-10,0)	0,369
Ü-suPAR (ng/mL)	9,3	(7,4-10,0)	9,5	(7,0-10,0)	0,820
Ü-suPAR/Ü-Cr(ng/mg)	13,4	(9,2-17,4)	12,0	(7,5-23,6)	0,901
P-Anti-PLA2R (ng/mL)	1,4	(0,7-4,2)	1,7	(0,6-3,1)	0,445
Ü-Anti-PLA2R (ng/mL)	0,4	(0,1-5,5)	3,7	(0,1-10,0)	0,183
Ü-Anti-PLA2R / Ü-Cr (ng/mg)	0,5	(0,2-4,8)	3,2	(0,2-15,0)	0,247

*Mann whitney u testi, P:Plazma, Ü: Üriner, Cr:Kreatinin, suPAR:Soluable ürokinaz-tip plazminojen reseptör, Anti-PLA2R: Fosfolipaz A2 Reseptör Antikoru
Ölçümsel verilerde Ortanca [Persantil (25-75)] sunulmaktadır.

Tablo 9. Çalışmaya katılan hastalarda Anti-PLA2R ve suPAR ile yaş, cinsiyet, GFR, kreatinin, 24 saatlik proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve CRP korelasyonu

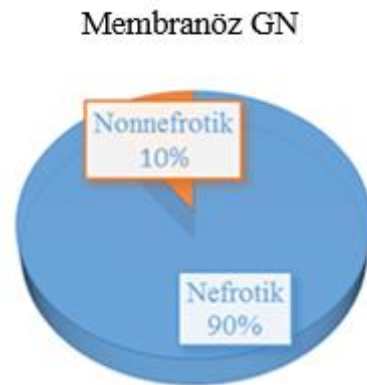
	P-Anti- PLA2R (ng/mL)	Ü-Anti- PLA2R (ng/mL)	Ü-Anti- PLA2R/ Ü-Cr (ng/mg)	P-suPAR (ng/mL)	Ü- suPAR (ng/mL)	Ü-suPAR /Ü-Cr (ng/mg)
(n=40)						
Yaş	r -0,379	0,364	0,378	-0,309	-0,285	-0,043
	p 0,016	0,021	0,018	0,053	0,075	0,795
Cinsiyet	r 0,141	-0,042	-0,050	0,076	0,080	0,178
	p 0,386	0,798	0,762	0,640	0,625	0,279
eGFR-MDRD (mL/min/1.73 m ²)	r 0,353	-0,299	-0,295	0,262	0,413	0,183
	p 0,026	0,061	0,068	0,102	0,008	0,265
eGFR-MDRD6 (mL/min/1.73 m ²)	r 0,372	-0,354	-0,347	0,279	0,437	0,197
	p 0,018	0,025	0,031	0,081	0,005	0,229
eGFR-CKD-EPI (mL/min/1.73 m ²)	r 0,377	-0,299	-0,303	0,293	0,430	0,179
	p 0,016	0,061	0,061	0,067	0,006	0,275
Kreatinin (mg/dL)	r -0,344	0,290	0,296	-0,240	-0,373	-0,193
	p 0,030	0,070	0,067	0,136	0,018	0,238
24 saatlik proteinüri (mg/g)	r -0,13	0,262	0,188	-0,195	-0,087	-0,223
	p 0,423	0,102	0,252	0,227	0,593	0,173
Trombosit (10 ³ /μL)	r 0,022	0,117	0,107	0,075	0,127	0,156
	p 0,895	0,471	0,517	0,647	0,436	0,344
Lökosit (10 ³ /μL)	r -0,064	0,124	0,087	-0,043	0,019	-0,052
	p 0,694	0,447	0,599	0,794	0,906	0,751
Albümin (g/dL)	r 0,060	-0,206	-0,150	0,050	0,067	0,126
	p 0,712	0,203	0,361	0,758	0,682	0,446
CRP (mg/dL)	r -0,356	-0,023	0,088	-0,332	-0,165	0,221
	p 0,036	0,898	0,619	0,051	0,345	0,209

Sperman korelasyon analizi

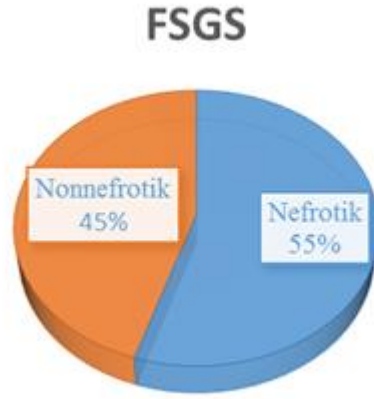
P:Plazma, Ü: Üriner, Cr:Kreatinin, suPAR:Soluable ürokinaz-tip plazminojen reseptör,
Anti-PLA2R: Fosfolipaz A2 Reseptör Antikoru, CRP: C-reaktif protein, eGFR:Tahmini glomerüler
filtrasyon hızı

Çalışmaya katılan hastalarda Anti-PLA2R ve suPAR değerleri ile yaş, cinsiyet, GFR, kreatinin, 24 saatlik proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve CRP korelasyonu incelenmiştir. Yaş ile plazma Anti-PLA2R arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:-0,379$, $p:0,016$). Yaş ile üriner Anti-PLA2R ve üriner Anti-PLA2R/üriner kreatinin arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır [sırasıyla ($r:0,364$, $p:0,021$), ($r:0,378$, $p:0,018$)]. eGFR-MDRD ile üriner suPAR ve plazma Anti-PLA2R arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır [sırasıyla ($r:0,413$, $p:0,008$), ($r:0,353$, $p:0,026$)]. eGFR-MDRD6 ile üriner suPAR ve plazma Anti-PLA2R arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır [sırasıyla ($r:0,437$, $p:0,005$), ($r:0,372$, $p:0,018$)]. eGFR-MDRD6 ile üriner Anti-PLA2R ve üriner Anti-PLA2R/üriner kreatinin oranı arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır [sırasıyla ($r:-0,354$, $p:0,025$), ($r:-0,347$, $p:0,031$)]. eGFR-CKD-EPI ile üriner suPAR ve plazma Anti-PLA2R arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır [sırasıyla ($r:0,430$, $p:0,006$) ($r:0,377$, $p:0,016$)]. Kreatinin ile üriner suPAR ve plazma Anti-PLA2R arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır [sırasıyla ($r:-0,373$, $p:0,018$), ($r:-0,344$, $p:0,030$)]. CRP ile plazma Anti-PLA2R arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r: -0,356$, $p:0,036$) (Tablo 9).

Çalışmamızda membranöz GN grubunda 18 hasta (%90) (Şekil 5), FSGS grubunda 11 hasta (%55) (Şekil 6) olmak üzere toplam 29 hastada nefrotik düzeyde proteinüri saptandı.



Şekil 5: Membranöz glomerülonefrit grubunda nefrotik düzeyde proteinüri oranı



Şekil 6: FSGS grubunda nefrotik düzeyde proteinüri oranı

Çalışmaya katılan hastalarda nefrotik düzeyde proteinüri olanlar ve non-nefrotik düzeyde proteinüri olanlar arasında suPAR ve Anti-PLA2R değerleri karşılaştırılmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$)(Tablo 10).

Tablo 10. Çalışmaya katılan hastalarda nefrotik düzeyde proteinüri olanlar ve non-nefrotik düzeyde proteinüri olanlar arasında suPAR ve Anti-PLA2R değerlerinin karşılaştırılması

	24 saatlik proteinüri				p*
	Non-nefrotik (n=11)		Nefrotik (n=29)		
	Ortanca	Persantil (25-75)	Ortanca	Persantil (25-75)	
P- suPAR (ng/mL)	10,0	(7,1 -10,0)	8,2	(6,6 -10,0)	0,353
Ü-suPAR (ng/mL)	9,1	(6,4 -10,0)	9,5	(7,6 -10,0)	0,835
Ü- suPAR/Ü- Cr (ng/mg)	13,1	(12,0 -16,6)	12,4	(6,8 -20,7)	0,528
P-Anti-PLA2R (ng/mL)	1,6	(1,1 -3,9)	1,4	(0,6 -3,6)	0,437
Ü-Anti-PLA2R (ng/mL)	0,5	(0,1 -2,2)	1,7	(0,1 -10,0)	0,419
Ü-Anti-PLA2R/Ü-Cr (ng/mg)	0,6	(0,2 -2,1)	1,9	(0,2 -14,7)	0,488

*Mann whitney u testi

P:Plazma, Ü: Üriner, Cr:Kreatinin, suPAR:Soluable ürokinaz-tip plazminojen reseptör,

Anti-PLA2R: Fosfolipaz A2 Reseptör Antikoru

Ölçümsel verilerde Ortanca [Persantil (25-75)] sunulmaktadır.

Tablo 11. Çalışmaya katılan Membranöz Glomerülonefrit grubundaki hastalarda Anti-PLA2R ve suPAR ile yaş, cinsiyet, GFR, kreatinin, 24 saatlik proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve CRP korelasyonu

		P-Anti- PLA2R (ng/mL)	Ü-Anti- PLA2R (ng/mL)	Ü-Anti- PLA2R/ Ü-Cr (ng/mg)	P-suPAR (ng/mL)	Ü-suPAR (ng/mL)	Ü-suPAR /Ü-Cr (ng/mg)
(n=20)							
Yaş	r	-0,317	0,086	0,157	-0,074	-0,467	-0,213
	p	0,174	0,719	0,521	0,757	0,038	0,381
Cinsiyet	r	0,248	0,009	-0,117	0,235	-0,091	0,058
	p	0,292	0,969	0,634	0,318	0,701	0,812
eGFR-MDRD (mL/min/1.73 m ²)	r	0,490	-0,349	-0,440	0,008	0,670	0,261
	p	0,028	0,132	0,059	0,974	0,001	0,280
eGFR-MDRD6 (mL/min/1.73 m ²)	r	0,561	-0,448	-0,530	0,074	0,640	0,244
	p	0,010	0,047	0,020	0,757	0,002	0,314
eGFR-CKD-EPI (mL/min/1.73 m ²)	r	0,459	-0,293	-0,394	0,045	0,662	0,239
	p	0,042	0,211	0,095	0,849	0,001	0,325
Kreatinin (mg/dL)	r	-0,572	0,404	0,565	-0,048	-0,525	-0,183
	p	0,008	0,077	0,012	0,839	0,017	0,454
24 saatlik proteinüri (mg/g)	r	-0,220	0,293	0,175	-0,270	0,209	-0,226
	p	0,352	0,210	0,473	0,249	0,377	0,351
Trombosit (10 ³ /μL)	r	0,175	-0,036	-0,083	0,053	0,220	0,217
	p	0,460	0,880	0,734	0,824	0,352	0,373
Lökosit (10 ³ /μL)	r	-0,030	0,016	-0,060	-0,209	-0,117	-0,246
	p	0,900	0,946	0,808	0,377	0,625	0,311
Albümin (g/dL)	r	0,104	-0,245	-0,251	0,094	0,073	0,116
	p	0,663	0,298	0,299	0,694	0,759	0,636
CRP (mg/dL)	r	-0,304	-0,127	-0,100	-0,471	-0,375	-0,179
	p	0,219	0,614	0,701	0,049	0,125	0,492

Sperman korelasyon analizi

P:Plazma, Ü: Üriner, Cr:Kreatinin, suPAR:Soluble ürokinaz-tip plazminojen reseptör,
Anti-PLA2R: Fosfolipaz A2 Reseptör Antikoru, eGFR:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Çalışmaya katılan membranöz GN grubundaki hastalarda Anti-PLA2R ve suPAR ile yaş, cinsiyet, GFR, kreatinin, 24 saatlik proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve CRP korelasyonu incelenmiştir. Yaş ile üriner suPAR arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:-0,467$, $p:0,038$). eGFR-MDRD ile üriner suPAR arasında pozitif yönde güçlü düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:0,670$, $p:0,001$). eGFR-MDRD ile plazma Anti-PLA2R arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:0,490$, $p:0,028$). eGFR-MDRD6 ile üriner suPAR arasında pozitif yönde güçlü düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:0,640$ $p:0,002$). eGFR-MDRD6 ile plazma Anti-PLA2R arasında pozitif yönde güçlü düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:0,561$, $p:0,010$). eGFR-MDRD6 ile üriner Anti-PLA2R arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:-0,448$, $p:0,047$). eGFR-MDRD6 ile üriner Anti-PLA2R/üriner kreatinin oranı arasında negatif yönde güçlü düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:-0,530$, $p:0,020$). eGFR-CKD-EPI ile üriner suPAR ile pozitif yönde güçlü düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:0,662$, $p:0,001$). eGFR-CKD-EPI ile plazma Anti-PLA2R arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:0,459$, $p:0,042$). Kreatinin ile üriner suPAR ve plazma Anti-PLA2R arasında negatif yönde güçlü düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır [sırasıyla ($r:-0,525$, $p:0,017$), ($r:-0,572$, $p:0,008$)]. Kreatinin ile üriner Anti-PLA2R/üriner kreatinin arasında pozitif yönde güçlü düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:0,565$, $p:0,012$). CRP ile Serum suPAR arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:-0,471$, $p:0,049$) (Tablo 11).

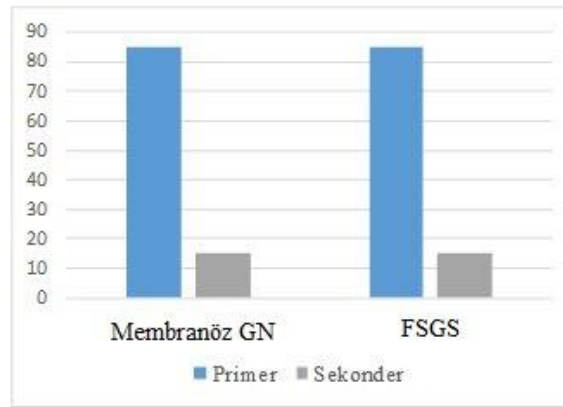
Tablo 12. Çalışmaya katılan FSGS grubundaki hastalarda Anti-PLA2R ve suPAR ile yaş, cinsiyet, GFR, kreatinin, 24 saatlik proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve CRP korelasyonu

(n=20)	P-suPAR (ng/mL)	Ü- suPAR (ng/mL)	Ü- suPAR /Ü-Cr (ng/mg)	P-Anti- PLA2R (ng/mL)	Ü-Anti- PLA2R (ng/mL)	Ü-Anti- PLA2R/ Ü-Cr (ng/mg)
Yaş	r -0,488	-0,207	0,166	-0,337	0,466	0,476
	p 0,029	0,380	0,483	0,146	0,038	0,034
Cinsiyet	r -0,027	0,247	0,357	0,078	-0,157	-0,079
	p 0,909	0,293	0,122	0,742	0,507	0,742
eGFR-MDRD (mL/min/1.73 m ²)	r 0,446	0,213	0,036	0,125	-0,186	-0,166
	p 0,049	0,368	0,880	0,600	0,431	0,485
eGFR-MDRD6 (mL/min/1.73 m ²)	r 0,449	0,299	0,087	0,140	-0,202	-0,174
	p 0,047	0,200	0,715	0,556	0,392	0,463
eGFR-CKD-EPI (mL/min/1.73 m ²)	r 0,466	0,239	0,038	0,140	-0,196	-0,174
	p 0,038	0,310	0,875	0,556	0,407	0,462
Kreatinin (mg/dL)	r -0,352	-0,216	-0,124	-0,121	0,156	0,110
	p 0,128	0,359	0,602	0,611	0,511	0,646
24 saatlik proteinüri (mg/g)	r -0,091	-0,359	-0,211	-0,092	0,141	0,108
	p 0,701	0,120	0,373	0,701	0,553	0,651
Trombosit (10 ³ /μL)	r 0,038	0,021	0,179	-0,198	0,249	0,252
	p 0,874	0,929	0,450	0,402	0,290	0,283
Lökosit (10 ³ /μL)	r -0,033	0,143	0,136	-0,183	0,474	0,438
	p 0,890	0,547	0,567	0,441	0,035	0,053
Albümin (g/dL)	r -0,126	0,058	0,096	-0,102	0,035	0,058
	p 0,596	0,808	0,689	0,668	0,882	0,808
CRP (mg/dL)	r -0,300	0,037	0,495	-0,429	0,291	0,406
	p 0,243	0,887	0,043	0,086	0,257	0,106

Sperman korelasyon analizi

P:Plazma, Ü: Üriner, Cr:Kreatinin, suPAR:Soluable ürokinaz-tip plazminojen reseptör,
Anti-PLA2R: Fosfolipaz A2 Reseptör Antikoru, eGFR:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Çalışmaya katılan FSGS grubundaki hastalarda Anti-PLA2R ve suPAR ile yaş, cinsiyet, GFR, kreatinin, 24 saatlik proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve CRP korelasyonu incelenmiştir. Yaş ile plazma suPAR arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,488$, $p:0,029$). Yaş ile üriner Anti-PLA2R arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:0,466$, $p:0,038$). eGFR-MDRD ile plazma suPAR arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:0,446$, $p:0,049$). eGFR-MDRD6 ile plazma suPAR arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:0,449$, $p:0,047$). eGFR-CKD-EPI ile plazma suPAR arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:0,466$ $p:0,038$). Lökosit ile üriner Anti-PLA2R arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r:0,474$, $p:0,035$) (Tablo 12).



Şekil 7. Çalışma gruplarının etyolojilerine göre primer ve sekonder olarak karşılaştırılması

Membranöz GN ve FSGS tanısı alan hastaların sekonder sebep saptanmayanları primer olarak kabul edildi. Membranöz GN grubunda 17 hasta (%85) primer membranöz GN, 3 hasta (%15) sekonder membranöz GN tanısı aldı (Şekil 7). Sekonder membranöz GN grubunda 1 hastada kemik tümörü, 1 hastada sık NSAİİ kullanımı öyküsü, 1 hastada bağ dokusu hastalığı mevcuttu. FSGS grubunda 17 hasta (%85) primer FSGS, 3 hasta (%15) sekonder FSGS tanısı aldı. Sekonder FSGS grubunda 1 hastada sürrenal neoplazi, 1 hastada hidronefroz ve atrofik böbrek, 1 hastada sistemik lupus eritematozus tanısı mevcuttu.

Membranöz GN hastalarında primer tanı grubunda ortanca ve persantil değerleri göz önüne alındığında CRP değeri [0,3 (0,2-0,6) mg/dL], sekonder tanı grubuna göre [1,1 (0,6-7,8) mg/dL] düşük saptanmıştır (p:0,039). Membranöz GN hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına göre BUN, kreatinin, total protein, total kolesterol değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışmaya katılan membranöz glomerulonefrit hastalarında primer ve sekonder gruplara göre biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

	Primer(n=17)		Sekonder (n=3)		p*
	Ortanca	Persantil (25-75)	Ortanca	Persantil(25-75)	
BUN (mg/dL)	14,0	(10,0-23,0)	14,0	(11,6-36,0)	0,689
Kreatinin (mg/dL)	0,9	(0,7-1,0)	1,1	(0,7-2,6)	0,358
Total protein (g/dL)	4,8	(4,1-5,2)	6,3	(4,6-6,5)	0,146
Total kolesterol (mg/dL)	301,5	(251,5-339,0)	269,0	(209,0-331,0)	0,421
CRP (mg/dL)	0,3	(0,2-0,6)	1,1	(0,6-7,8)	0,039

*Mann whitney u testi, Ölçümsel verilerde Ortanca [Persantil(25-75)] sunulmaktadır.
CRP: C-reaktif protein, BUN:Kan üre azotu

Tablo 14. Çalışmaya katılan Membranöz glomerulonefrit hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına albümin, 24 saatlik proteinüri ve GFR değerlerinin karşılaştırılması

	Primer (n=17)		Sekonder(n=3)		p*
	Ortalama ±SS	(Min-Mak)	Ortalama±SS	(Min-Mak)	
Albumin (g/dL)	2,0±0,7	(0,9-3,4)	2,2±1,0	(1,1-3,2)	0,716
eGFR-MDRD (mL/min/1.73 m ²)	96,8±51,8	(29,8-257,8)	63,5±39,4	(20,0-97,0)	0,307
eGFR-MDRD6 (mL/min/1.73 m ²)	75,7±36,6	(21,6-164,5)	56,1±39,0	(13,7-90,6)	0,407
eGFR-CKD-EPI (mL/min/1.73 m ²)	91,1±34,0	(29,2-158,9)	64,6±41,4	(19,7-101,3)	0,241
24 saatlik proteinüri (mg/g)	8114±3630	(3440-15450)	5575±3853	(1507-9170)	0,282

*Bağımsız gruplarda t testi, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Çalışmaya katılan membranöz GN hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına göre albumin, GFR, 24 saatlik proteinüri verileri karşılaştırılmış; aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 15. Çalışmaya katılan Membranöz glomerulonefrit hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

	Primer(n=17)		Sekonder(n=3)		p*
	Ortalama±SS	(Min-Mak)	Ortalama±SS	(Min-Mak)	
Hemoglobin (g/dL)	13,1±1,8	(9,5-16,0)	11,5±2,3	(9,4-14)	0,176
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	7,842±2,191	(4,440-13,330)	8,516±0,426	(8,070-8,92)	0,610
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	297,2±734,9	(181,0-492,0)	370,3±711,2	(322-452)	0,129

*Bağımsız gruplarda t testi, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum

Çalışmaya katılan membranöz GN hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına göre hemoglobin, lökosit, trombosit verileri karşılaştırılmış; aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Membranöz GN hastalarında primer tanı grubunda ortanca ve persantil değerleri göz önüne alındığında plazma Anti-PLA2R değeri [2,0 (0,5-3,6) ng/mL], sekonder tanı grubuna göre [1,1 (0,6-2,0) ng/mL] yüksek saptanmıştır; ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:0,689$). Membranöz GN hastalarında primer tanı grubunda ortanca üriner Anti-PLA2R değeri [2,3 (0,2-10,0) ng/mL], sekonder tanı grubuna göre [10,0 (0,0-10,0) ng/mL] düşük saptanmıştır; ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:0,842$). Çalışmaya katılan membranöz glomerulonefrit hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına göre üriner Anti-PLA2R/üriner kreatinin oranı, plazma suPAR, üriner suPAR, üriner suPAR/üriner kreatinin oranı verileri karşılaştırılmış; aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 16)

Tablo 16. Çalışmaya katılan Membranöz glomerulonefrit hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına göre suPAR ve Anti-PLA2R parametrelerinin karşılaştırılması

	Primer(n=17)		Sekonder(n=3)		p*
	Ortanca	Persantil (25-75)	Ortanca	Persantil (25-75)	
p-Anti-PLA2R(ng/mL)	2,0	(0,5-3,6)	1,1	(0,6-2,0)	0,689
Ü- Anti-PLA2R (ng/mL)	2,3	(0,2-10,0)	10,0	(0,0-10,0)	0,842
Ü Anti-PLA2R /Ü-Cr (ng/mg)	2,7	(0,3-14,7)	15,0	(0,0-33,8)	0,634
p-suPAR (ng/mL)	8,2	(6,8-10,0)	6,6	(6,6-7,2)	0,216
Ü-suPAR (ng/mL)	9,5	(6,4-10,0)	7,8	(7,7-10,0)	0,842
Ü-suPAR/Ü- Kreatinin (ng/mg)	11,6	(6,8-17,2)	28,8	(11,7-33,8)	0,109

*Mann whiney u testi, P:Plazma, Ü: Üriner, Cr:Kreatinin, suPAR:Soluble ürokinaz-tip plazminojen reseptör, Anti-PLA2R: Fosfolipaz A2 Reseptör Antikoru
Ölçümsel verilerde Ortanca [Persantil (25-75)] sunulmaktadır.

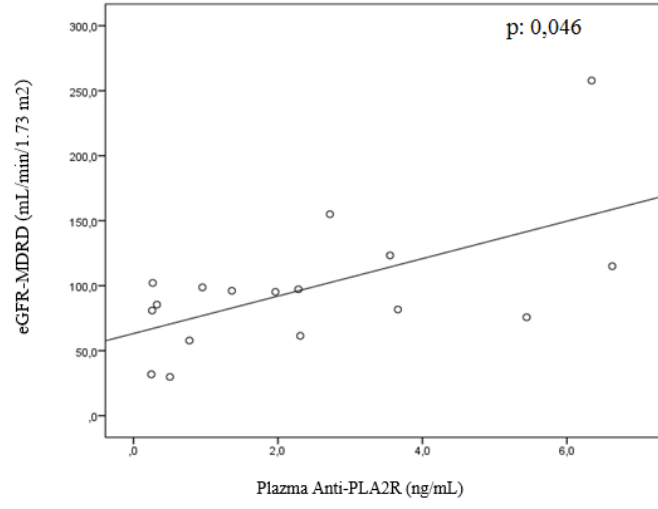
Çalışmaya katılan primer membranöz GN grubunda Anti-PLA2R ile yaş, cinsiyet, GFR, kreatinin, 24 saatlik proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve CRP korelasyonuna bakıldığında; plazma Anti-PLA2R ile eGFR-MDRD (Şekil 8) ve eGFR-MDRD6 (Şekil 9) değerleri arasında pozitif yönde orta derecede kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla p:0,046, p:0,014) Plazma Anti-PLA2R ile kreatinin arasında negatif yönlü orta derecede kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır (r:-0,573, p:0,016) (Şekil 10) (Tablo 17).

Tablo 17. Primer membranöz glomerülonefrit grubunda Anti-PLA2R ile yaş, cinsiyet, GFR, kreatinin, 24 saatlik proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve CRP korelasyonu

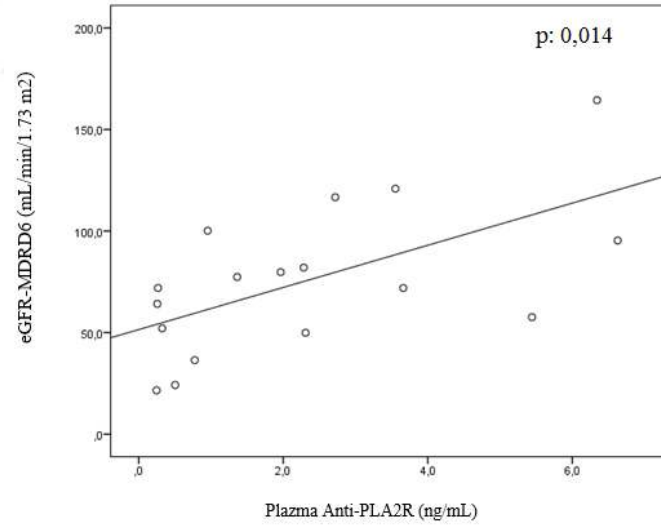
(n=17)		plazma-Anti- PLA2R (ng/mL)	Üriner- Anti- PLA2R (ng/mL)	Üriner Anti-PLA2R/ üriner kreatinin (ng/mg)
Yaş	r	-0,335	0,032	0,074
	p	0,189	0,903	0,787
Cinsiyet	r	0,244	0,125	0,014
	p	0,345	0,633	0,960
eGFR-MDRD (mL/min/1.73 m ²)	r	0,490	-0,215	-0,332
	p	0,046	0,406	0,208
eGFR-MDRD6 (mL/min/1.73 m ²)	r	0,581	-0,348	-0,459
	p	0,014	0,171	0,074
eGFR-CKD-EPI (mL/min/1.73 m ²)	r	0,466	-0,175	-0,306
	p	0,060	0,501	0,249
Kreatinin (mg/dL)	r	-0,573	0,212	0,43
	p	0,016	0,414	0,097
24 saatlik proteinüri (mg/g)	r	-0,248	0,188	0,056
	p	0,338	0,470	0,837
Trombosit (10 ³ /μL)	r	0,221	0,050	-0,059
	p	0,395	0,849	0,829
Lökosit (10 ³ /μL)	r	-0,086	0,139	0,044
	p	0,743	0,595	0,871
Albümin (g/dL)	r	0,054	-0,102	-0,118
	p	0,837	0,698	0,663
CRP (mg/dL)	r	-0,386	-0,085	-0,081
	p	0,156	0,764	0,782

Sperman korelasyon analizi

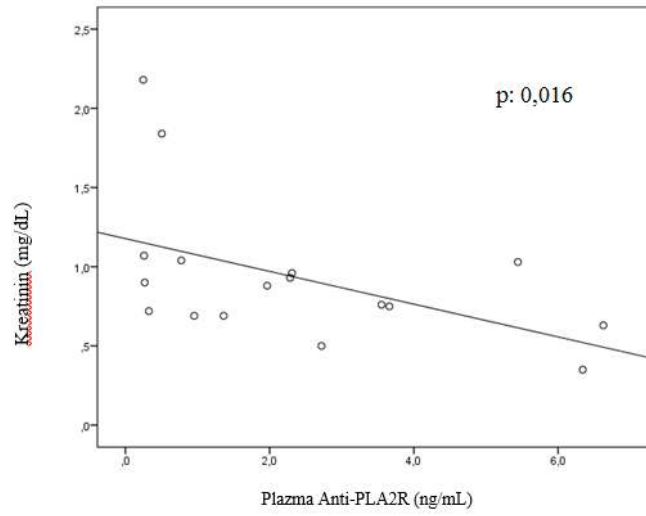
Anti-PLA2R: Fosfolipaz A2 Reseptör Antikoru, CRP:C-reaktif protein, eGFR:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı



Şekil 8. Primer membranöz GN grubunda plazma Anti-PLA2R ile eGFR-MDRD arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 9. Primer membranöz GN grubunda plazma Anti-PLA2R ile eGFR-MDRD6 arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 10: Primer membranöz GN grubunda plazma Anti-PLA2R ile kreatinin arasındaki korelasyon grafiği

FSGS hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına göre BUN, kreatinin, total protein, total kolesterol, CRP değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Çalışmaya katılan FSGS hastalarında primer ve sekonder gruplara göre biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması

	Primer(n=17)		Sekonder(n=3)		p*
	Ortanca	Persantil (25-75)	Ortanca	Persantil(25-75)	
BUN (mg/dL)	16,5	(10,0-20,0)	9,0	(7,8-22,0)	0,689
Kreatinin (mg/dL)	1,0	(0,6-2,0)	0,5	(0,5-1,7)	0,258
Total protein (g/dL)	5,9	(4,9-6,7)	7,0	(6,5-7,1)	0,179
Total kolesterol (mg/dL)	241,0	(171,0-311,0)	214,0	(154,0-368,0)	0,824
CRP (mg/dL)	0,6	(0,2-,9)	0,5	(0,2-1,0)	>0,999

*Mann whitney u testi, Ölçümsel verilerde Ortanca [Persantil (25-75)] sunulmaktadır.

CRP: C-reaktif protein, BUN:Kan üre azotu

Çalışmaya katılan FSGS hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına göre albumin, GFR, 24 saatlik proteinüri verileri karşılaştırılmıştır. FSGS hastalarından primer tanı grubunda olanlarda ortalama albumin değeri ($2,8 \pm 1,1$ g/dL), sekonder tanı grubunda olanlara göre ($3,9 \pm 0,2$ g/dL) düşük saptanmıştır ($p:0,001$). Ortalama eGFR-MDRD değeri primer tanı grubunda ($96,8 \pm 71,3$ mL/min/1.73 m²), sekonder gruba göre ($122,7 \pm 74,9$ mL/min/1.73 m²) daha düşük saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ortalama eGFR-MDRD6 değeri primer tanı grubunda ($83,4 \pm 55,6$ mL/min/1.73 m²), sekonder gruba göre ($119,7 \pm 70,0$ mL/min/1.73 m²) daha düşük saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ortalama eGFR-CKD-EPI değeri primer tanı grubunda ($85,4 \pm 47,5$ mL/min/1.73 m²), sekonder gruba göre ($100,6 \pm 52,9$ mL/min/1.73 m²) daha düşük saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Primer tanı grubunda ortalama 24 saatlik proteinüri değeri (5838 ± 5817 mg/g), sekonder grubuna göre (4284 ± 5340 mg/g) yüksek saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 19).

Tablo 19. Çalışmaya katılan FSGS hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına albümin, 24 saatlik proteinüri ve GFR değerlerinin karşılaştırılması

	Primer(n=17)		Sekonder(n=3)		p*
	Ortalama $\pm$ SS	(Min-Mak)	Ortalama $\pm$ SS	(Min-Mak)	
Albumin (g/dL)	$2,8 \pm 1,1$	(0,8-4,5)	$3,9 \pm 0,2$	(3,8-4,1)	0,001
eGFR-MDRD (mL/min/1.73 m ²)	$96,8 \pm 71,3$	(13,6-273,0)	$122,7 \pm 74,9$	(39,9-185,6)	0,571
eGFR-MDRD6 (mL/min/1.73 m ²)	$83,4 \pm 55,6$	(13,1-178,9)	$119,7 \pm 70,0$	(40,3-172,2)	0,325
eGFR-CKD-EPI (mL/min/1.73 m ²)	$85,4 \pm 47,5$	(13,1-164,6)	$100,6 \pm 52,9$	(42,1-145,2)	0,620
24 saatlik proteinüri (mg/g)	5838 ± 5817	(305-19937)	4284 ± 5340	(1102-1045)	0,672

*Bağımsız gruplarda t testi, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum
eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Çalışmaya katılan FSGS hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına göre hemoglobin, lökosit, trombosit verileri karşılaştırılmış; aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Çalışmaya katılan FSGS hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

	Primer(n=17)		Sekonder(n=3)		p*
	Ortalama±SS	(Min-Mak)	Ortalama ±SS	(Min-Mak)	
Hemoglobin (g/dL)	13,7±2,8	(8,3-17,2)	13,9±1,1	(13,1-15,2)	0,900
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	9691±2398	(4390-14220)	8266±1115	(7250-9460)	0,334
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	310,0±859,2	(177,0-491,0)	291,6±296,7	(264,0-323,0)	0,724

*Bağımsız gruplarda t testi, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum

Tablo 21. Çalışmaya katılan FSGS hastalarında primer ve sekonder tanı gruplarına göre suPAR ve Anti-PLA2R parametrelerinin karşılaştırılması

	Primer(n=17)		Sekonder(n=3)		p*
	Ortanca	Persantil (25-75)	Ortanca	Persantil (25-75)	
p-suPAR (ng/mL)	10,0	(7,4-10,0)	7,4	(6,2-10,0)	0,546
Ü-suPAR (ng/mL)	9,4	(7,6-10,0)	9,1	(7,1-9,9)	0,842
Ü-suPAR/Ü- Kreatinin (ng/mg)	13,7	(8,3-16,6)	13,1	(10,1-23,0)	0,765
p-Anti-PLA2R(ng/mL)	1,6	(0,8-4,6)	1,1	(0,6-3,9)	0,616
Ü- Anti-PLA2R (ng/mL)	0,3	(0,1-2,2)	0,5	(0,1-8,9)	0,765
Ü-Anti-PLA2R/ Ü-Kreatinin (ng/mg)	0,5	(0,2-2,1)	0,6	(0,2-28,6)	0,765

*Mann whiney u testi, P:Plazma, Ü: Üriner, Cr:Kreatinin, suPAR:Soluable ürokinaz-tip plazminojen reseptör, Anti-PLA2R: Fosfolipaz A2 Reseptör Antikoru
Ölçümsel verilerde Ortanca [Persantil (25-75)] sunulmaktadır.

FSGS hastalarında primer tanı grubunda ortanca ve persantil değerleri göz önüne alındığında plazma suPAR değeri [10 (7,4-10) ng/mL], sekonder tanı grubuna göre [7,4 (6,2-10) ng/mL] yüksek saptanmıştır; ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,546). Üriner suPAR, üriner suPAR/üriner kreatinin oranı, plazma Anti-PLA2R, üriner Anti-PLA2R, üriner Anti-PLA2R/üriner kreatinin oranı karşılaştırılmış; aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 21).

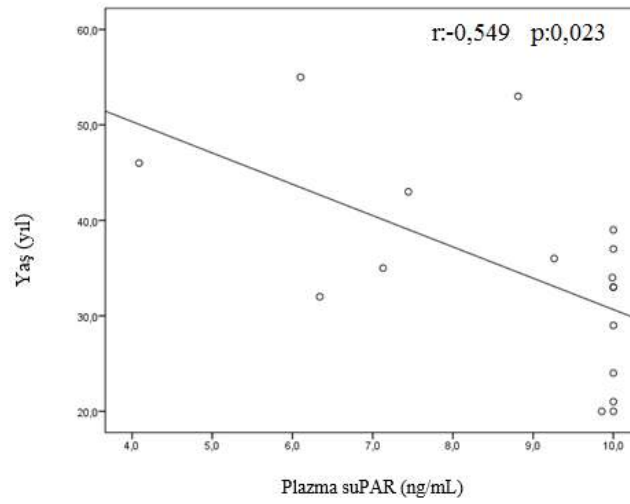
Tablo 22. Primer FSGS grubunda suPAR ile yaş, cinsiyet, GFR, kreatinin, 24 saatlik proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve CRP korelasyonu

(n=17)		plazma-suPAR (ng/mL)	Üriner- suPAR (ng/mL)	Üriner suPAR/ üriner kreatinin (ng/mg)
Yaş	r	-0,549	-0,103	0,063
	p	0,023	0,694	0,811
Cinsiyet	r	0,040	0,321	0,377
	p	0,879	0,209	0,136
eGFR-MDRD (mL/min/1.73 m ²)	r	0,735	0,234	-0,027
	p	0,001	0,365	0,918
eGFR-MDRD6 (mL/min/1.73 m ²)	r	0,730	0,304	0,022
	p	0,001	0,235	0,933
eGFR-CKD-EPI (mL/min/1.73 m ²)	r	0,734	0,244	-0,018
	p	0,001	0,346	0,944
Kreatinin (mg/dL)	r	-0,693	-0,274	-0,050
	p	0,002	0,286	0,848
24 saatlik proteinüri (mg/g)	r	-0,065	-0,316	-0,353
	p	0,805	0,217	0,165
Trombosit (10 ³ /μL)	r	-0,113	0,001	0,267
	p	0,667	0,996	0,300
Lökosit (10 ³ /μL)	r	-0,021	0,109	0,169
	p	0,937	0,677	0,516
Albümin (g/dL)	r	-0,006	0,160	0,048
	p	0,982	0,538	0,855
CRP (mg/dL)	r	-0,229	0,146	0,429
	p	0,431	0,618	0,126

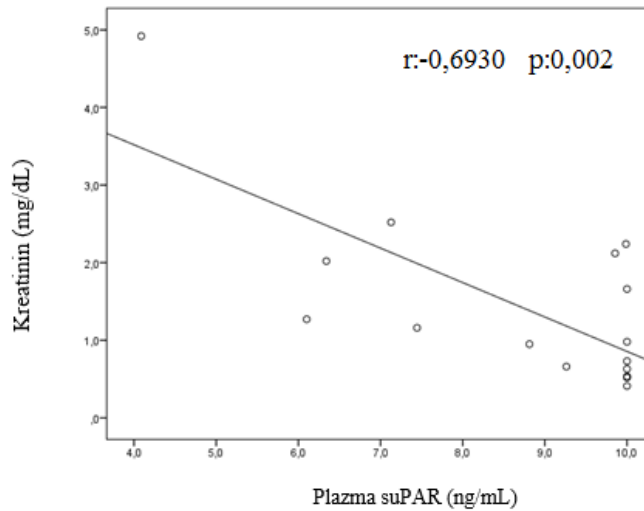
Sperman korelasyon analizi

suPAR: Soluble ürokinaz-tip plazminojen reseptör, CRP: C-reaktif protein, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

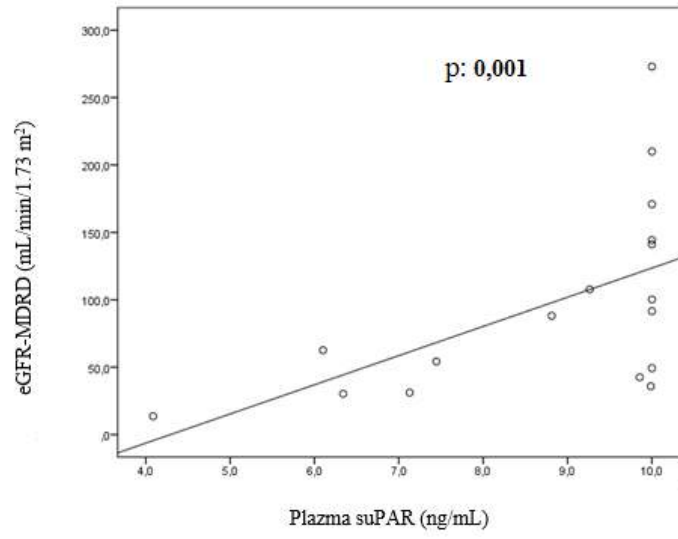
Çalışmaya katılan primer FSGS grubunda suPAR ile yaş, cinsiyet, GFR, kreatinin, 24 saatlik proteinüri, trombosit, lökosit, albümin ve CRP korelasyonuna bakıldığında; plazma suPAR ile yaş arasında negatif yönde orta derecede kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır ($r:-0,549$, $p:0,023$) (Şekil 11). Plazma suPAR ile kreatinin arasında negatif yönde orta derecede kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır ($r:-0,6930$, $p:0,002$) (Şekil 12). Plazma suPAR ve eGFR-MDRD, eGFR-MDRD6, eGFR-CKD-EPI değerleri arasında pozitif yönde kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır ($p:0,001$) (Şekil 13-15) (Tablo 22).



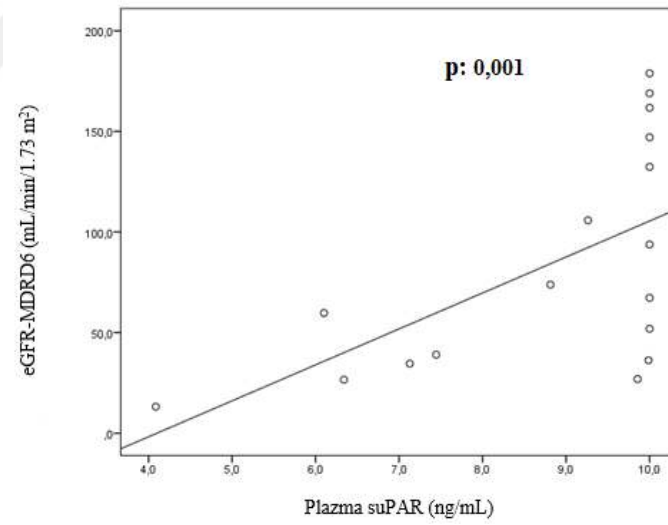
Şekil 11: Primer FSGS grubunda plazma suPAR ile yaş arasındaki korelasyon grafiği



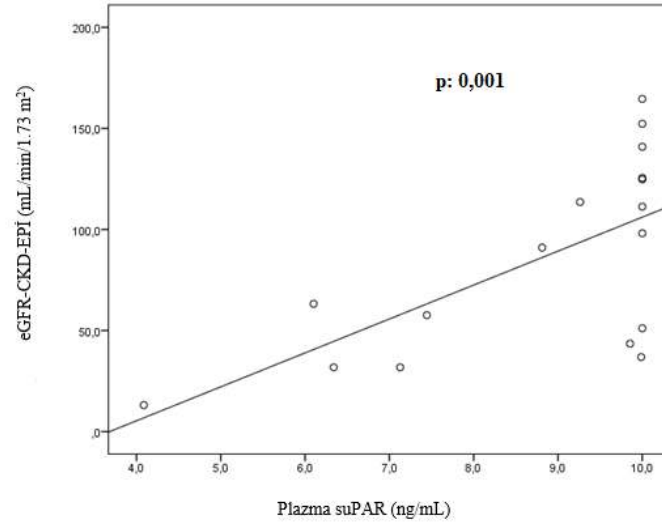
Şekil 12: Primer FSGS grubunda plazma suPAR ile kreatinin arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 13: Primer FSGS grubunda plazma suPAR ile eGFR-MDRD arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 14: Primer FSGS grubunda plazma suPAR ile eGFR-MDRD6 arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 15: Primer FSGS grubunda plazma suPAR ile eGFR-CKD-EPI arasındaki korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Yüksek morbidite ve mortalite ile birlikte son dönem böbrek yetmezliğinin prevalansındaki artış tüm dünyada endişe verici seviyelere ulaşmıştır. Kronik böbrek hastalığının erken teşhisi, son dönem böbrek yetmezliğine (ESRD) progresyon için risk faktörlerinin belirlenmesi ve tedavisi; hem hasta sağlığı hem de ülke ekonomisi için temel öneme sahiptir.¹ Oldukça kompleks bir patogeneze sahip olan glomerülonefritler, diyabet ve hipertansiyondan sonra son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. 2017 the United States Renal Data System (USRDS) verilerine göre, glomerülonefritler ESRD etiyolojilerinin %9,19'unu oluşturmaktadır.⁹⁹ Ülkemizde primer glomerulonefritlerden en sık membranöz GN görülürken, ikinci sırada FSGS yer almaktadır.¹ 2007-2015 yılları arasında kliniğimizde böbrek biyopsisi yapılan 442 hastanın değerlendirildiği bir tez çalışmasında histopatolojik tanılarda en sık olarak primer glomerülonefritler (% 59,5) saptanmıştır, primer glomerülonefritler içerisinde de FSGS ve Membranöz GN (% 14,3) en sık görülen alt tiplerdir. Çalışmaya alınan hastaların % 48,9'u kadın, % 51,1'i erkek, yaş ortalaması 43,09±15,09 yıl saptanmıştır.¹⁰⁰

Türkiye'de 25 merkezin katıldığı, primer glomeruler hastalıkların demografik ve klinik özelliklerini değerlendiren en geniş kapsamlı çalışmada hastaların % 55'ini erkekler, %45'ini kadınlar oluşturmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 40,8 ± 14,6 yıl saptanmıştır.¹ Membranöz GN ve FSGS hastalarından oluşan bizim çalışmamızda ise hastaların %52,5'u (21) kadın, %47,5'u (19) erkek idi. Çalışmaya katılan kişilerin ortalama yaşı, Türkiye ve kliniğimiz ortalamasına benzer şekilde 42 ±16,0 yıl saptandı.

Glomerülonefritlerin laboratuvar bulgularını hipoalbuminemi, proteinüri, hiperlipidemi, hematüri gibi nefrotik veya nefritik sendrom komponentleri oluşturur. Membranöz GN ve FSGS tanılı hastaların çoğunda nefrotik sendrom bulguları ön plandadır. Nefrotik sendrom ile takip edilen hastaların klinik ve biyokimyasal özelliklerini değerlendiren bir çalışmada, membranöz GN grubu 19 hasta (%38), FSGS grubu 16 hastadan (%32) oluşmaktadır. Bu çalışmada hipoalbuminemi en sık membranöz GN grubunda saptanmıştır (p<0,001). Hastalar hiperlipidemi ve proteinüri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte

hiperlipidemi ve proteinüri sıklığı en fazla membranöz GN grubunda bildirilmiştir.¹⁰¹ Bizim çalışmamızda ise literatüre benzer şekilde membranöz GN grubunda ortalama albumin değeri, FSGS grubuna göre düşük saptandı (p:0,003). Nefrotik sendromun diğer komponentleri açısından değerlendirildiğinde; membranöz GN grubunda ortalama Total kolesterol değeri, FSGS grubuna göre yüksek saptandı (p:0,015). Ortalama 24 saatlik proteinüri değeri Membranöz GN grubunda FSGS grubuna göre yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Primer membranöz GN hastalarında M-Tipi fosfolipaz A2 reseptörüne karşı gelişen otoantikorların saptanması ve suPAR'ın FSGS patogenizinde yer aldığı düşünülen dolaşımdaki permeabilite faktörü olarak ileri sürülmesiyle birlikte bu alanda önemli adımlar atılmıştır. Membranöz GN ve FSGS'de, Anti-PLA2R ve suPAR düzeylerinin hastalık aktivitesi ile olan ilişkisi, klinik parametrelerle korelasyonu ve patogenezdaki önemini saptamaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır.

Primer membranöz glomerulonefritte Anti-PLA2R antikorunu tanımlayan ilk araştırmacılar çalışmalarında Western Blot (WB) yöntemini kullanmışlardır. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda indirekt immünofloresan yöntemi ile de bu antikorlar çalışılmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ELISA yöntemi ile de antikor ölçümünün yapılabileceği gösterilmiştir.¹⁰² Yapılan çalışmalarda farklı yöntemler ve farklı cut-off değerleri kullanılmıştır. Primer membranöz GN tanılı hastaların % 65'inde antikor pozitifliği saptanan, ELISA yönteminin kullanıldığı bir çalışmada cut-off değeri 14 RU/ml olarak alınmıştır.¹⁰³ ELISA yönteminin kullanıldığı başka bir çalışmada ise cut-off değeri 20 U/ml olarak alınmıştır ve primer membranöz GN tanılı hastaların % 58'inde antikor pozitifliği saptanmıştır.¹⁰⁴ Bizim çalışmamızda da ELISA yöntemi kullanıldı. Çalışmamızda kullanılan kitler ile sonuçlar 0-10 ng/mL arasında olacak şekilde kantitatif olarak değerlendirildi. Primer membranöz GN hastalarında ortalama ve persantil değerleri göz önünü alındığında plazma Anti-PLA2R değeri 2,0 (0,5-3,6) ng/mL olarak saptandı. Bu değer, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sekonder tanı grubuna göre daha yüksekti.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda Anti-PLA2R otoantikorları, primer membranöz GN olan hastaların çoğunda tanımlanmıştır. Avrupa'da primer membranöz GN hastalarında anti-PLA2R prevalansını ve hastalık aktivitesini yansıtan klinik

parametrelerle ilişkisini saptamayı amaçlayan bir çalışmada 18 primer membranöz GN hastası değerlendirilmiştir. Bu hastaların % 77.8'inin PLA2R ile reaktif antikorlara sahip olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada antikor düzeyleri, hem klinik durum hem de proteinüri ile kuvvetli korelasyon göstermiştir. Anti-PLA2R seviyeleri remisyon sırasında anlamlı olarak azalırken relaps sırasında tekrar artmıştır.⁶ Bizim çalışmamızda ise 17 hasta primer membranöz GN grubunu oluşturunuyordu. Literatürdeki çalışmaların aksine bizim çalışmamızda anti-PLA2R düzeyi primer membranöz GN grubunda anlamlı yükseklikte saptanmadı. Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalarda hastaların bir bölümünde nefrotik düzeyde proteinüri, bir bölümünde ise non-nefrotik düzeyde proteinüri mevcuttur. Bizim çalışmamıza dahil olan primer membranöz GN tanılı hastaların tamamında nefrotik düzeyde proteinüri olduğu için bu ilişki gösterilemedi. Ayrıca bu durum çalışmamızda 10 ng/mL'nin üzerindeki tüm sonuçların 10 ng/mL olarak değerlendirilmesi ve sonuçların normal dağılım göstermemesi ile de ilişkilendirilebilir. Çalışmaya katılan primer membranöz GN grubunda Anti-PLA2R ile klinik ve laboratuvar değerlerinin korelasyonuna bakıldığında; plazma Anti-PLA2R ile GFR-MDRD ve eGFR-MDRD6 değerleri arasında pozitif yönde orta derecede kuvvetli bir korelasyon saptandı (sırasıyla $p:0,046$, $p:0,014$). Plazma Anti-PLA2R ile kreatinin arasında negatif yönlü orta derecede kuvvetli bir korelasyon saptandı ($r:-0,573$, $p:0,016$). Anti-PLA2R ile proteinüri ve albümin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Primer membranöz GN tanılı hastaların yaklaşık % 70-80'inde Anti-PLA2R pozitifliği mevcuttur. Membranöz GN tanılı Çin'li hastalarda Anti-PLA2R prevalansını saptamaya yönelik yapılan bir çalışmada, primer membranöz GN tanılı 60 hastadan 49 tanesinde Anti-PLA2R antikoru saptanırken, sekonder membranöz GN grubunda Lupus tanılı bir hastada, Hepatit-B enfeksiyonu olan bir hastada ve malignitesi olan 3 hastada Anti-PLA2R antikoru saptanmıştır.¹⁰⁵ Bu nedenle Anti- PLA2R antikoru pozitifliği yüksek oranda primer membranöz GN'i düşündürse de, hepatit virüsü enfeksiyonu, malignite, romatolojik ya da enflamatuar hastalıkların birlikteliğini dışlamamaktadır. Bizim çalışmamızda sekonder membranöz GN grubunda kemik tümörü olan bir hastada plazma Anti- PLA2R düzeyi 1.082 ng/mL, üriner Anti-PLA2R düzeyi ise 10 ng/mL'nin üzerinde saptanmıştır.

Membranöz GN hastalarında Anti-PLA2R antikorunun klinik yararını değerlendiren bir çalışmada, biyopsi ile tanı alan 100 membranöz GN hastası değerlendirilmiştir. Proteinüri 17 hastada non-nefrotik düzeyde, 35 hastada nefrotik düzeyde saptanmıştır. 48 hastada ise proteinüri ile ilgili veri bulunamamıştır. Non-nefrotik proteinüri olan grupta 3 hastada Anti- PLA2R pozitifliği saptanırken, nefrotik düzeyde proteinüri olan grupta 23 hastada antikor pozitifliği saptanmıştır. Antikor düzeylerinin artışı proteinüri ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁷ Bizim çalışmamızda membranöz GN grubunda 18 hastada, FSGS grubunda 11 hastada olmak üzere toplam 29 hastada nefrotik düzeyde proteinüri saptandı. Nefrotik ve non-nefrotik düzeyde proteinüri olan hastalar kıyaslandığında; Anti-PLA2R düzeyleri arasında farklılık saptanmadı.

Primer membranöz GN tanılı hastalarda serum anti-PLA2R antikorunun bulunması ile birlikte; anti-PLA2 membranöz GN tanısı, hastalık aktivitesinin izlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve prognoz tahmininde önem kazanmıştır. İdrar örneklerinin böbrekteki değişiklikleri ve böbrek hasarını kan örneklerinden daha fazla yansıttığı düşünülerek, üriner anti-PLA2R antikorunun primer membranöz GN'deki yeri araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada üriner anti-PLA2R antikoru düzeyi, primer membranöz GN grubunda (94.61 ± 187.57 RU/ml), sekonder membranöz GN grubuna göre (3.36 ± 2.38 RU/ml) yüksek saptanmıştır. Üriner anti-PLA2R ile serum anti-PLA2R düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Üriner anti-PLA2R'nin primer membranöz GN'de noninvaziv bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada üriner Anti-PLA2R düzeyi ile proteinüri arasında pozitif, albumin ile negatif korelasyon saptanmıştır.¹⁰⁶ Bizim çalışmamızda literatürün aksine üriner Anti-PLA2R düzeyleri ortanca ve persantil değerleri göz önünü alındığında sekonder membranöz GN grubunda [10,0 (0,0-10,0 ng/mL), primer membranöz GN grubuna göre [2,3 (0,2-10,0) ng/mL] yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmaya katılan membranöz GN grubunda eGFR-MDRD6 ile üriner Anti-PLA2R arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı ($r: -0,448$ $p: 0,047$). Üriner Anti-PLA2R düzeyleri ile proteinüri ve albumin arasında korelasyon saptanmadı.

Anti-PLA2R'nin prognostik değerini araştıran bir çalışmada yaş ile Anti-PLA2R antikoru arasında korelasyon saptanmamıştır.¹⁰⁷ Başka bir çalışmada Anti-PLA2R düzeyi düşük ve yüksek olan gruplar arasında hastaların yaşı kıyaslandığında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.¹⁰⁸ Bizim çalışmamızda hastaların yaşı ile plazma

Anti-PLA2R arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı ($r:-0,379$, $p:0,016$). Yaş ile üriner Anti-PLA2R ve üriner Anti-PLA2R/üriner kreatinin oranı arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı [sırasıyla ($r:0,364$, $p:0,021$), ($r:0,378$, $p:0,018$)].

Bir akut faz proteini olan CRP, enfeksiyon ve enflamasyona yanıt olarak yükselir. 6-12 saatte yükselmeye başlar, 19 saatte zirve yaparken diğer kan proteinleri ve hücresel bileşenlerden etkilenmez. Hastalıkların izleminde kullanılan güvenilir bir biyobelirteç olan CRP, glomerulonefritlerin de tanı testleri arasına dahil edilebilir.¹⁰⁹ Literatürde membranöz GN patogenezinde önemli bir yere sahip olan Anti-PLA2R antikoru ile CRP arasında korelasyonu değerlendiren bir çalışma bulunamadı. Ancak bizim çalışmamızda hastaların CRP ile plazma Anti-PLA2R düzeyleri arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır ($r: -0,356$, $p:0,036$).

Primer membranöz GN vakalarının çoğunluğu, podosit antijeni M-tipi fosfolipaz A2 reseptörüne (PLA2R) karşı oluşan oto-antikorlarla ilişkilidir. Membranöz GN'in bu alt grubu, hasta serumunda anti-PLA2R'nin tanımlanması veya böbrek biyopsi dokusunda glomerüler immün kompleksler içinde PLA2R antijeninin saptanmasıyla teşhis edilebilir.¹¹⁰ Primer membranöz GN tanılı 136 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların serum anti-PLA2R antikoru ve glomerüler PLA2R antijeni değerlendirilmiştir. Serum anti-PLA2R antikoru hastaların %58,8'inde pozitif , %41,2'sinde negatif saptanmıştır. Serum anti-PLA2R antikoru pozitif saptanan grubun %96,3'ünde glomerüler PLA2R antijeni pozitifdir. Serum anti-PLA2R antikoru negatif saptanan grubun ise %94,6'sında glomerüler PLA2R antijeni pozitif saptanmıştır. PLA2R'nin glomerüler birikimi, primer membranöz GN tanısında ek bir test olanağı sağlar. Serum anti-PLA2R antikoru negatif olan primer membranöz GN hastalarında böbrek biyopsi dokusunda glomerüler immün kompleksler içerisinde PLA2R antijeni saptanabilir.¹¹¹ Çalışmamızın en önemli eksikliklerinden biri, hastaların böbrek biyopsi preparatlarında PLA2R antijeninin değerlendirilememiş olmasıdır. Çalışmanın değerinin artması açısından önemli olsa da, beraberinde getireceği maliyet sorunu ve teknik yetersizlikler nedeniyle bu değerlendirme yapılamadı.

Birçok çalışma, anti-PLA2R antikorunun membranöz GN'te yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda Anti-PLA2R primer

membranöz GN hastalarında anlamlı yükseklikte saptanmadı. Ancak uygun hasta bulmanın zorluğu, farklı ölçüm yöntemleri ve teknik farklılıklar çalışmamıza çeşitli sınırlamalar getirdi.

FSGS sıklıkla proteinüri, hipertansiyon, böbrek yetmezliğine progresyon ve steroid tedavisine direnç ile karakterize glomerüler bir hastalıktır. Heterojen bir yapıya sahip olan bu hastalık primer olabileceği gibi; HIV enfeksiyonu, obezite, azalmış renal kitleye adaptif yanıt olarak sekonder gelişebilir.¹¹²

Primer FSGS hastalarında nefrotik sendrom kliniği ön plandadır. Sekonder FSGS hastalarında, primer olan grupla kıyaslandığında proteinüri daha düşük ve genellikle non-nefrotik aralıktadır. Albümin değerleri ise normale yakın ya da normal aralıktadır.³⁰ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde FSGS hastalarından primer tanı grubunda olanlarda ortalama albumin değeri ($2,8 \pm 1,1$ g/dL), sekonder tanı grubunda olanlara göre ($3,9 \pm 0,2$ g/dL) düşük saptandı ($p:0,001$) Primer tanı grubunda ortalama 24 saatlik proteinüri değeri (5838 ± 5817 mg/gün), sekonder tanı grubunda olanlara göre (4284 ± 5340 mg/gün) yüksek saptandı; ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yapılan bir çalışmada suPAR'ın FSGS patogenizde yer aldığı düşünülen dolaşımdaki permeabilite faktörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir. FSGS'li hastaların 2/3'ünde suPAR düzeyinin yüksek olduğu ve minimal değişim hastalığı, idiopatik MN ve preeklampside ise normal bulunduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada suPAR'ın FSGS ve proteinüriye neden olduğu gösterilmiştir.⁸³ Bizim çalışmamızda FSGS grubunda ortanca ve persantil değerleri göz önüne alındığında plazma suPAR düzeyi 9,9 (7,3-10,0) ng/mL saptandı. Membranöz GN grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Son zamanlarda dolaşımdaki artmış suPAR düzeylerinin FSGS'li hastalarda podosit hasarını tetikleyebileceği düşünülmektedir. Hem serum hem de üriner suPAR düzeyleri proteinüri ve albüminüri ile koreledir. suPAR transplantasyon sonrası tekrarlayan FSGS olgularında daha yüksek seviyelerde bildirilmiştir. Bir çalışmada, 6 tanısal gruba ayrılan 86 böbrek transplant adayında transplant öncesi üriner ve serum suPAR düzeyleri incelenmiştir. Transplantasyon sonrası tekrarlamayan primer FSGS, tekrarlayan FSGS, IgA nefropatisi, membranöz GN, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ve diyabetik nefropati olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca sağlıklı canlı böbrek vericileri

kontrol grubunu oluşturmıştır. Serum suPAR düzeyi, ileri derecede böbrek hastalığı olan tüm transplant adaylarında sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır ve hastalık teşhisini ayırt edemediği bulunmuştur. İleri renal hastalıkta, yükselmiş serum suPAR düzeyleri FSGS vakalarına özgü değildir. Serum ve üriner suPAR düzeyleri hem proteinüri hem de albüminüri ile korelasyon göstermiştir. Transplantasyon sonrası tekrarlayan FSGS olgularında, son dönem böbrek hastalığının diğer tüm nedenlerine kıyasla üriner suPAR düzeyleri yükselmiştir. Tekrarlayan FSGS olguları, diğer tüm olgulara göre daha yüksek proteinüriye sahiptir. Üriner suPAR'ın serum suPAR'a göre intrarenal ortamı daha iyi yansıttığı düşünülmektedir.¹¹³ FSGS vakalarının doğru tanımlanması ve transplant sonrası tekrarlama riski olanların öngürülebilmesi; bu hastaları daha agresif izlemek, transplant öncesi veya sonrası tedavi girişimlerini başlatmak açısından büyük önem taşımaktadır. Transplantasyon sonrası tekrarlama riski olan FSGS vakalarının belirlenmesinde üriner suPAR'ın rolünün daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Primer FSGS tanılı hastaların diğer glomerüler hastalıklar ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığını başka bir çalışmada; üriner suPAR düzeyleri primer FSGS grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Primer FSGS grubunda üriner ve serum suPAR düzeyleri korele saptanmıştır. Primer FSGS grubunda üriner suPAR düzeyleri; farklı histopatolojik varyantlar arasında karşılaştırılmıştır. Sellüler varyantı olan hastaların üriner suPAR düzeyi, tip varyantı olan hastalardan anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada primer FSGS grubunda üriner suPAR düzeyleri ile eGFR arasında korelasyon saptanmamıştır.¹¹⁴ FSGS ve membranöz GN tanılı hastalardan oluşan bizim çalışmamızda ise; gruplar arasında üriner suPAR düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak çalışmaya katılan tüm hastalar değerlendirildiğinde; üç farklı hesaplama yöntemi ile benzer şekilde, eGFR ile üriner suPAR arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Çalışmaya katılan membranöz GN grubu değerlendirildiğinde; üç farklı hesaplama yöntemi ile benzer şekilde eGFR ile üriner suPAR arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Çalışmaya katılan FSGS grubu değerlendirildiğinde; üç farklı hesaplama yöntemi ile benzer şekilde eGFR ile plazma suPAR arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Ancak FSGS grubunda, eGFR ile üriner suPAR arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca üriner suPAR düzeyleri proteinüri ile korele değildi. Literatürde üriner suPAR düzeylerinin

değerlendirildiği ilk çalışmalardan birinde; çalışmaya dahil edilen tüm hastalar transplantasyon adayıydı.¹¹³ Bizim çalışmamızda ise hastalar, henüz tedavi başlanmamış olsa da hastalık seyrinin farklı zamanlarındaydı. Ayrıca çalışmamızın eksikliklerinden biri de FSGS'nin histopatolojik tiplendirmesinin yapılamamasıydı. Hasta sayısı artırılarak ve subgrup analizleri yapılarak çalışmalarda daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Yüksek suPAR düzeyleri kronik böbrek yetmezliğine progresyon riski ile ilişkilendirilmiştir.¹¹⁵ suPAR'ın FSGS için klinik biyobelirteç olarak değerini sorgulayan bir çalışmada, suPAR konsantrasyonları, FSGS vakaları ve kronik böbrek yetmezliği tanılı kontrolleri arasında benzer saptanmıştır. FSGS hastalarının farklı eGFR'lere sahip olduğu göz önünde bulundurularak, bu çalışmada FSGS ve non-FSGS hastalarda suPAR ve eGFR arasındaki ilişki incelenmiştir. suPAR düzeyleri, eGFR değerleri gruplandırılarak kıyaslanmıştır. FSGS olmayan hastalarda eGFR, suPAR'ın en güçlü belirleyicisi olmuştur. FSGS hastalarında ise eGFR'si 1.73 m² başına 30ml/dk'nın altında olan hastalarda, suPAR hastaların % 95'inde cut-off değerini aşmıştır. Çalışmanın bütünü değerlendirildiğinde primer FSGS ve suPAR arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Bu nedenle, bu çalışma, altta yatan FSGS patolojisi için bir biyobelirteç olarak mutlak, eGFR-bağımsız, suPAR konsantrasyonunu desteklememektedir.⁸⁹ Bizim çalışmamızda ise primer FSGS grubunda plazma suPAR düzeyi, üç farklı hesaplama yöntemi ile de benzer şekilde eGFR değerleri arasında pozitif yönde kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır.

Biyopsi ile kanıtlanmış FSGS hastalarının iki kohort çalışmasında dolaşımdaki suPAR düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçülmüştür ve cut-off değeri olarak 3000 pg/mL kullanılmıştır. Bu hasta gruplarında % 84.3 ve % 55.3 oranında artmış suPAR düzeyleri bildirilmiştir, kontrol grupları ile kıyaslandığında FSGS hastalarında suPAR düzeyleri istatistiksel anlamlı yüksektir (p<0.0001). Bu çalışmalar, suPAR'ın FSGS'nin bağımsız bir biyolojik belirleyicisi olarak potansiyel rolünü ortaya koymaktadır.¹¹⁶ Biz çalışmamızda literatüre benzer şekilde ELİSA yöntemini kullandık. Çalışmamızda kullanılan kitler ile sonuçlar 0-10 ng/mL arasında olacak şekilde kantitatif olarak değerlendirildi ve cut-off değeri belirlenemedi. FSGS grubunda plazma suPAR düzeyi membranöz GN grubuna göre yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmalar arasındaki farklılıklardan biri de, örnek toplama protokolüdür. Yapılan çalışmalarda periferik venöz kan örnekleri farklı tüplere alınmıştır. Farklı çalışmalarda EDTA'lı tüpler, heparinli tüpler, protrombotik jel içeren hızlı serum tüpleri kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada numunelerinin toplanma özelliklerinin, suPAR konsantrasyonları üzerine etkisi 16 sağlıklı premenopozal kadında değerlendirilmiştir. Kuru tüplerde ve EDTA içeren tüplerde kan toplanmış ve işlemden önce farklı sürede, farklı sıcaklıklarda bekletilmiştir. Tüm suPAR ölçümleri ELISA ile gerçekleştirilmiştir. Numunelerin toplanmasından sonra 24 saate kadar geçen sürede bekletilen örneklerde suPAR konsantrasyonları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak işlem yapılmadan 20 °C'de 24 saatin, 4 °C'de ise 72 saatin üzerinde bekletilen örneklerde anlamlı şekilde daha yüksek suPAR seviyeleri bulunmuştur. Kan örneklerinde ölçülen suPAR değerleri, numunelerin saklanma ve kullanım prosedürlerine bağlıdır.¹¹⁷ Bizim çalışmamızda kan örnekleri EDTA'lı tüplere, idrar örnekleri jelsiz tüplere alındı ve bekletilmeden santrifüj edildi. Örneklerin toplanması ve santrifüj işlemi yapılması arasındaki süre açısından bizim çalışmamızda fark yoktu. Sonrasında çalışmada kullanılan kitin prospektüs bilgileri doğrultusunda süpernatant kısmı alınan örnekler çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Ancak örneklerin saklanma süreleri kaydedilmediği için, bu farkın suPAR düzeylerine etkisi değerlendirilemedi.

suPAR, immün hücre aktivasyonunu yansıtan bir biyobelirteç olarak kabul edilir. Birçok bağımsız araştırmada, kritik hastalarda yüksek suPAR düzeylerinin kötü prognoz gösterdiği saptanmıştır. Bakteriyemi, sepsis ve septik şok koşullarında yüksek suPAR düzeyleri bildirilmiştir.¹¹⁸ Yüksek plazma suPAR konsantrasyonu çeşitli hasta gruplarında artmış mortalite ile ilişkilidir ve suPAR'ın hastalığın şiddetini yansıtan bir inflamasyon belirteci olduğu düşünülmektedir. Yoğun bakım hastalarında plazma suPAR seviyelerinin mortalite ile ilişkisini saptamaya yönelik yapılan bir çalışmada; suPAR ile CRP, Kreatinin, lökosit değeri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon, suPAR ile albumin ve hemoglobin arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır.¹¹⁹ Hem CRP hem de suPAR akut faz cevabının bir parçası olarak yükselir. Ayrıca suPAR'ın HIV ile enfekte olan hastaların bağışıklık ve pro-enflamatuar durumu yansıttığı düşünülmektedir.¹²⁰ Yapılan bir çalışmada yüksek suPAR düzeyleri, HIV ile enfekte hastalarda myokard enfarktüsü riski ile ilişkilendirilmiştir. suPAR'ın bu hasta

grubunda miyokard enfarktüsünün yeni ve bağımsız bir prediktif göstergesi olabileceği düşünülmektedir.¹²¹

Primer FSGS tanılı hastalarda suPAR düzeylerini değerlendiren iki merkezin kohort çalışmasında, CRP değerleri kıyaslanmıştır. Enflamatuvar durumu belirlemek amacıyla çalışma gruplarında rastgele seçilen bir alt kümede, suPAR ölçümlerine paralel olarak CRP değerleri belirlenmiştir. Kontroller ile FSGS hastaları arasında fark saptanmamıştır. Ortalama CRP seviyeleri genellikle düşük saptanmıştır ve bu durum minimal inflamasyona işaret etmektedir. FSGS hastalarında CRP ve suPAR düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Eş zamanlı CRP düzeylerinin düşük olması ve kontrol grubundan farklı olmaması nedeniyle; FSGS hastalarında suPAR yüksekliği inflamasyon ile ilişkilendirilmemiştir.¹¹⁶ Bizim çalışmamızda FSGS grubunda suPAR ile CRP düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak çalışmamıza dahil edilen membranöz GN hastalarında CRP ile Serum suPAR düzeyi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($r:-0,471$, $p:0,049$). Literatürde membranöz GN hastalarında suPAR düzeyi ve CRP ilişkisi ile ilgili bir çalışma bulunamadı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Hastaların %52,5'u (21) kadın, %47,5'u (19) erkek idi.
- Çalışmaya katılan kişilerin ortalama yaşı $42 \pm 16,0$ yılıdır.
- Membranöz GN grubunda yaş ortalaması, FSGS grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Gruplara göre cinsiyet dağılımı ise benzerdi.
- Membranöz GN grubunda albumin değeri, FSGS grubuna göre düşük saptandı.
- Gruplar arasında Anti-PLA2R ve suPAR değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.
- Membranöz GN grubunda % 90, FSGS grubunda % 55 oranında hastada proteinüri nefrotik düzeydeydi.
- Primer Membranöz GN grubunda plazma Anti-PLA2R ile GFR arasında pozitif, kreatinin ile negatif korelasyon saptandı.
- Primer FSGS grubunda yaş ile plazma suPAR arasında negatif korelasyon saptandı.
- FSGS hastalarından primer tanı grubunda albumin, sekonder tanı grubuna olanlara göre düşük saptandı.
- Primer FSGS grubunda plazma suPAR ile GFR arasında pozitif, kreatinin ile negatif korelasyon saptandı.
- Maligniteye sekonder membranöz GN olan bir hastada üriner Anti-PLA2R düzeyi yüksek saptandı.
- Primer membranöz GN hastalarında Anti-PLA2R'nin serum düzeyi ile birlikte hastaların böbrek biyopsi preparatlarında PLA2R antijeni değerlendirilmesi tanı olasılığını artırabilir.
- Anti-PLA2R ve suPAR'ın membranöz GN ve FSGS'de öneminin belirlenmesi için, hasta sayısı artırılarak çalışmaların yapılması önerilir.

KAYNAKLAR

1. **Öztürk S, Sumnu A, Seyahi N, Güllülü M, Sipahioğlu M, Artan S. et al.** Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. *Int Urol Nephrol* **2014**;46:2347–2355.
2. **Radhakrishnan J, Glassock R J, Rovin BH, Lam AQ.** Glomerular disease: Evaluation and differential diagnosis in adults.
Erişim:(<https://www.uptodate.com/contents/glomerular-disease-evaluation-and-differential-diagnosis-in-adults#H1292164380>) 2018
Erişim tarihi:14.02.2018
3. **Couser WG.** Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* **2017**; 12(6): 983-997.
4. **Fervenza FC, Sethi S, Glassock RJ, Rovin BH, Lam AQ.** Epidemiology, classification, and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis.
Erişim:(<https://www.uptodate.com/contents/focal-segmental-glomerulosclerosis-epidemiology-classification-clinical-features-and-diagnosis>) 2018
Erişim tarihi:24.08.2018
5. **Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al.** M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* **2009**;361(1):11-21.
6. **Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, et al.** Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* **2011**; 6:1286.
7. **Sever S, Trachtman H, Wei C, Reiser J.** Is there clinical value in measuring suPAR levels in FSGS? *Clin J Am Soc Nephrol* **2013**;8(8): 1273-1275.
8. **Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, Maiguel D, et al.** Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* **2011**;17(8): 952-960.
9. **Floege J, Amann K.** Primary glomerulonephritides. *Lancet* **2016**; 387: 2036–48

10. **Beck L, Salant D, Glassock R, Fervenza F, Lam A Q.** Membranous nephropathy: Epidemiology, pathogenesis, and etiology. Erişim:(<https://www.uptodate.com/contents/membranous-nephropathy-epidemiology-pathogenesis-and-etiology>) 2018
Erişim tarihi:27.08.2018
11. **Chadban SJ, Atkins RC.** Glomerulonephritis. *The Lancet* **2005**; 365: 1797-1806
12. **Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL,et al .**Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* **2003**;108: 2154-2169
13. **Clapp WL, Croker BP.** The Kidney. In: Mills SE (ed). *Histology for Pathologist*. 3rd ed, Philadelphia, USA: Lippincott Williams&Wilkins, **2007**: 839-909.
14. **Jefferson JA, Alpers CE, Shankland SJ.** Podocyte biology for the bedside. *Am J Kidney Dis*. **2011**;58(5):835-45.
15. **Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M.** Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev*. **2003**;83(1):253-307.
16. **Takahashi-Iwanaga H.** Comparative anatomy of the podocyte: A scanning electron microscopic study. *Microsc Res Tech* **2002**;57(4):196-202.
17. **Gagliardini E, Conti S, Benigni A, Remuzzi G, Remuzzi A.** Imaging of the porous ultrastructure of the glomerular epithelial filtration slit. *J Am Soc Nephrol* **2010**;21(12):2081-
18. **Ellis EN, Mauer SM, Sutherland DE, Steffes MW.** Glomerular capillary morphology in normal humans. *Lab Invest* **1989**; 60:231.
19. **Dickinson BL.** Unraveling the immunopathogenesis of glomerular disease. *Clin Immunol* **2016**; 169:89.
20. **Öztürk S.** KDIGO Glomerulonefrit Klinik Uygulama Kılavuzu. Erişim:(<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-GN-TURKISH.pdf>) 2017
Erişim tarihi: 08.10.2018
21. **Ronco P, Debiec H.** Membranous nephropathy: A fairy tale for immunopathologists, nephrologists and patients. *Mol Immunol* **2015**; 68:57.
22. **Vinen CS, Oliveira DB.** Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J* **2003**; 79:206.

23. **Trachtman H, Bergwerk A, Gauthier B.** Isolated proteinuria in children. Natural history and indications for renal biopsy. *Clin Pediatr (Phila)* **1994**; 33:468.
24. **Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC.** Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Dis (Basel)* **2016**; 1:205.
25. **Cattran DC, Brenchley PE.** Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int.* **2017**; 91(3):566-574
26. **Ronco P, Debiec H.** Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet* **2015**; 385(9981):1983-92.
27. **Xu X, Wang G, Chen N, Lu T, Nie S, et al.** Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. *J Am Soc Nephrol* **2016**; 27:3739.
28. **De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC.** A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* **2017**; 28(2):421-430.
29. **Salant DJ, Cattran DC.** Membranous nephropathy. Chapter 20. In Floege J, Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th Ed., an imprint of Elsevier Inc., **2015**: 239–251
30. **Beck LH, Salant DJ, Glassock RJ, Fervenza FC, Lam AQ.** Membranous nephropathy: Clinical manifestations, pathology, and diagnosis.
Erişim:(<https://www.uptodate.com/contents/membranous-nephropathy-clinical-manifestations-pathology-and-diagnosis#H1187721619>) 2018
Erişim tarihi: 09.08.2018
31. **Shemesh O, Ross JC, Deen WM, Grant GW, Myers BD.** Nature of the glomerular capillary injury in human membranous glomerulopathy. *J Clininvest.* **1986**;77(3):868-77.
32. **Lai WL, Yeh TH, Chen PM, Chan CK, Chiang WC, Chen YM, et al.** Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Formos Med Assoc* **2015**; 114(2): 102-111
33. **Süleymanlar G.** *İç Hastalıkları Nefroloji*, 1. Baskı., Ankara: Nobel tıp kitapçevleri, **2008**: 154.
34. **Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al.** Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney INT* **2004**;65:1400-7
35. **Brand J. van den, Hofstra JM, Wetzels JF.** Prognostic value of risk score and urinary markers in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* **2012**; 7: 1242-1248
36. **Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA.** Phospholipase A₂ receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, **2014**; 25: 1357-1366

37. **Herrmann SM, Sethi S, Fervenza FC.** Membranous nephropathy: the start of a paradigm shift. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **2012**;21(2):203-10.
38. **Fogo AB, Lusco MA, Najafan B, Alpers CE.** AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy. *Am J Kidney Dis* **2015**; 66:e15.
39. **Markowitz GS, D'Agati VD.** Membranous Glomerulonephritis. In: Jennette JC, Silva FG, Olson JL, D'Agati VD (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 7th ed., Philadelphia, USA: Wolters Kluver, **2015**: 255-99.
40. **Chang A, Colvin RB.** Membranous Glomerulonephritis. In: Colvin RB, Chang A, 'Brad' Farris' BA, Kambham N, Cornell LD, Meehan SM et al (ed). *Diagnostic Pathology Kidney Diseases*. 1st ed., Canada, **2011**: 46-61.
41. **Sinico RA, Mezzina N, Trezzi B, Ghiggeri GM, Radice A.** Immunology of membranous nephropathy: from animal models to humans. *Clin Exp Immunol* **2016**; 183(2):157-65.
42. **Couser WG, Johnson RJ.** The etiology of glomerulonephritis: Roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int* **2014**; 86(5):905-14
43. **Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, Zahner G, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, Wenzel U, Janneck M, Steinmetz OM, Panzer U, Harendza S, Stahl RA.** A mechanism for cancer-associated membranous nephropathy. *N Engl J Med* **2016**; 374(20):1995-1996.
44. **Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, Martel P, Hill GS, Jacquot C, Rossert J.** Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* **2006**; 70: 1510–1517.
45. **Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, Ungprasert P, Stokes MB, Knight EL.** Prevalence of cancer in membranous nephropathy: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Nephrol* **2014**; 40: 29–35.
46. **Cattran D, Brenchley P.** Membranous nephropathy: thinking through the therapeutic options. *Nephrol Dial Transplant* **2017**; 32(suppl_1): i22–i29.
47. **Larsen CP, Ambuzs JM, Bonsib SM, Boils CL, Cossey LN, Messias NC, Silva FG, Wang YH, Gokden N, Walker PD.** Membranous-like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits. *Kidney Int* **2014**; 86(1):154-61
48. **Ponticelli C, Moroni G, Glassock RJ.** De novo glomerular diseases after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* **2014**; 9: 1479–1487.
49. **Hogan JJ, Markowitz GS, Radhakrishnan J.** Drug-induced glomerular disease: Immune-mediated injury. *Clin J Am Soc Nephrol* **2015**; 10: 1300–1310.

50. **Qugg RJ.** Why study membranous nephropathy in rats? *Kidney Int* **2003**; 64:2318.
51. **Farquhar MG, Sato A, Kerjaschk D, Orlando RA.** The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol* **1995**; 6:35.
52. **Debiec H, Guignon V, Mougenot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, et al.** Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* **2002**; 346(26):2053-60.
53. **Hofstra JM, Debiec H, Short CD, et al.** Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* **2012**; 23:1735.
54. **Ruggenent P, Debiec H, Ruggero B, et al.** Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts PostRituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* **2015**; 26:2545.
55. **Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al.** Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* **2011**; 22:1543.
56. **Kangcherla D, Gummadova J, McKenzie EA, et al.** Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict longterm outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* **2013**; 83:940.
57. **Hoxha E, Harendza S, Zahner G, et al.** An immunofluorescence test for phospholipase A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* **2011**; 26:2526–2532.
58. **Debiec H, Ronco P.** PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* **2011**; 364:689.
59. **Haas M, Meehan SM, Karrson TG, Spargo BH.** Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* **1997**; 30:621.
60. **Korbet SM, Gench RM, Borok RZ, Schwartz MM.** The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis* **1996**; 27:647.
61. **Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB.** Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* **2004**; 44:815.
62. **Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ.** Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* **2004**; 15:2169.
63. **Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM.** Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* **1995**; 25:534.

64. **Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, et al.** Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69:920.
65. **Sethi S, Zand L, Nasr SH, et al.** Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations. *Clin Kidney J* 2014; 7:531.
66. **Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, et al.** Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59:1498.
67. **D'Agati VD, Fogo AB, Brujn JA, Jennette JC.** Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:368.
68. **Fervenza FC, Sethi S, Glassock RJ, Rovin BH, Lam AQ.** Epidemiology, classification, and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis.
Erişim: (<https://www.uptodate.com/contents/focal-segmental-glomerulosclerosis-epidemiology-classification-clinical-features-and-diagnosis>) 2018
Erişim tarihi: 24.08.2018
69. **Jefferson JA, Shankland SJ.** The Pathogenesis of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21(5): 408–416.
70. **Kim JS, Han BG, Choi SO, Cha SK.** Secondary Focal Segmental Glomerulosclerosis: From Podocyte Injury to Glomerulosclerosis. *BioMed Research International* 2016; 2016,7
71. **D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ.** Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365:2398.
72. **D'Agati V.** Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol* 2003; 23:117.
73. **Rennke HG, Klen PS.** Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1989; 13:443.
74. **řengöl E, Eyileten T, Yenicesu M.** Fokal Segmental Glomerölöskleroz. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2009; 18: 147-151.
75. **Laurens WE, Vanrenterghem YF, Steels PS, Van Damme BJ.** A new single nephron model of focal and segmental glomerulosclerosis in the Munich-Wistar rat. *Kidney Int* 1994; 45:143.
76. **Rennke HG.** How does glomerular epithelial cell injury contribute to progressive glomerular damage? *Kidney Int Suppl* 1994; 45: 58.
77. **Dijkman H, Smeets B, van der Laak J, et al.** The parietal epithelial cell is crucially involved in human idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2005; 68:1562.

78. **Chang JW, Pardo V, Sageshima J, et al.** Podocyte foot process effacement in postreperfusion allograft biopsies correlates with early recurrence of proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis. *Transplantation* **2012**; 93:1238.
79. **Cheong HI, Han HW, Park HW, et al.** Early recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* **2000**; 15:78.
80. **Deegens JK, Andresdottr MB, Croockewt S, Wetzels JF.** Plasma exchange improves graft survival in patients with recurrent focal glomerulosclerosis after renal transplant. *Transpl Int* **2004**; 17:151.
81. **Le Berre L, Godfrin Y, Lafond-Puyet L, et al.** Effect of plasma fractions from patients with focal and segmental glomerulosclerosis on rat proteinuria. *Kidney Int* **2000**; 58:2502.
82. **Kemper MJ, Wolf G, Müller-Wiefel DE.** Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *N Engl J Med* **2001**; 344:386.
83. **Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al.** Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis *Nat Med.* **2011**;17(8):952-960.
84. **Wei C, Möller CC, Altintas MM, et al.** Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med* **2008**; 14:55.
85. **Shankland SJ, Pollak MR.** A suPAR circulating factor causes kidney disease. *Nat Med* **2011**; 17:926.
86. **Hahm E, Wei C, Fernandez I, et al.** Bone marrow-derived immature myeloid cells are a main source of circulating suPAR contributing to proteinuric kidney disease. *Nat Med* **2017**; 23:100.
87. **Delville M, Sigdel TK, Wei C, et al.** A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med* **2014**; 6:256ra136.
88. **Alachkar N, Wei C, Arend LJ, et al.** Podocyte effacement closely links to suPAR levels at time of posttransplantation focal segmental glomerulosclerosis occurrence and improves with therapy. *Transplantation* **2013**; 96:649.
89. **Meijers B, Maas RJ, Sprangers B, Claes K, Poesen R, Bammens B, Naesens M, Deegens JK, Dietrich R, Storr M, Wetzels JF, Evenepoel P, Kuypers D.** The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* **2014**; 85:636.
90. **Huang J, Liu G, Zhang YM, et al.** Plasma soluble urokinase receptor levels are increased but do not distinguish primary from secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* **2013**; 84:366.
91. **Wada T, Nangaku M, Maruyama S, et al.** A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int* **2014**; 85:641.

92. **Bock ME, Price HE, Gallon L, Langman CB.** Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels and idiopathic FSGS in children: a single-center report. *Clin J Am Soc Nephrol* **2013**; 8:1304.
93. **Almasi CE, Christensen IJ, Høyer-Hansen G, et al.** Urokinase receptor forms in serum from non-small cell lung cancer patients: relation to prognosis. *Lung Cancer* **2011**; 74:510.
94. **Zimmermann HW, Koch A, Seidler S, et al.** Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver Int* **2012**; 32:500.
95. **Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, et al.** Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care* **2012**; 16:R149.
96. **Pawlak K, Buraczewska-Buczko A, Mysliwiec M, Pawlak D.** Hyperfibrinolysis, uPA/suPAR system, kynurenines, and the prevalence of cardiovascular disease in patients with chronic renal failure on conservative treatment. *Am J Med Sci* **2010**; 339(1):5-9
97. **Lyngbæk S, Marott JL, Sehestedt T, Hansen TW, Olsen MH, Andersen O, Linneberg A, Haugaard SB, Eugen-Olsen J, Hansen PR, Jeppesen J.** Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP, and Framingham Risk Score. *Int J Cardiol* **2013**; 167:2904.
98. Calculate by QxMD, Nephrology, eGFR
Erişim: (<https://qxmd.com/calculate/>)
99. Chapter 1: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities. *American Journal of Kidney Diseases* **2018**; 71: 247-276
100. **Altunışık B.** 2007-2015 Yılları Arasında Kliniğimizde Böbrek Biyopsisi Yapılan Olguların Değerlendirilmesi. Uzmanlık, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türkiye, **2017**.
101. **Bilgin S, Özkök A, Köstek O, Başçı S, Özkanlı Ş, Odabaş AR.** Tedaviye Dirençli Primer Nefrotik Sendrom Hastalarının Klinik ve Biyokimyasal Özelliklerinin Böbrek Sağkalımı Üzerine Etkileri *Türk Neph Dial Transpl* **2017**; 26(1):79-85
102. **Li W, Zhao Y, Fu P.** Diagnostic Test Accuracy of Serum Anti-PLA2R Autoantibodies and Glomerular PLA2R Antigen for Diagnosing Idiopathic Membranous Nephropathy: An Updated Meta-Analysis *Front Med (Lausanne)* **2018**; 5: 101.
103. **Dou Y, Zhang L, Liu D, Wang C, Quan S, Ma S, et al.** The accuracy of the anti-phospholipase A2 receptor antibody in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a comparison of different cutoff values as measured by the ELISA method. *Int Urol Nephrol* **2016**; 48(6):845.
104. **Pang L, Zhang AM, Li HX, Du JL, Jiao LL, Duan N, Liu Y, Yu D.** Serum anti-PLA2R antibody and glomerular PLA2R deposition in Chinese patients with membranous nephropathy: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* **2017**; 96(24):e7218.

105. **Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, Salant DJ, Liu Z.** Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* **2011**; 22(6):1137-43.
106. **Wang Y, He YX, Diao TT, Wei SY, Qi WR, Wang CC, Song SM, Bi M, Li CM, Zhang CX, Hou YP, Wei QJ, Li B.** Urine anti-PLA2R antibody is a novel biomarker of idiopathic membranous nephropathy. *Oncotarget* **2018**; 9(1): 67–74.
107. **Pourcine F, Dahan K, Mihout F, Cachanado M, Brocheriou I, Debiec H, Ronco P.** Prognostic value of PLA2R autoimmunity detected by measurement of anti-PLA2R antibodies combined with detection of PLA2R antigen in membranous nephropathy: A single-centre study over 14 years. *PLoS One* **2017**; 12(3): e0173201.
108. **Timmermans SA, Abdul Hamid MA, Cohen Tervaert JW, Damoiseaux JG, van Paassen P.** Anti-PLA2R Antibodies as a Prognostic Factor in PLA2R-Related Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol.* **2015**; 42(1):70-7.
109. **Anis S.** Role of immunology laboratory in diagnosing renal diseases. *Clin Nephrol Res* **2018**; 2(1):26-31.
110. **VanBeek C, Haas M.** Anti-PLA2R-associated membranous nephropathy: a review with emphasis on diagnostic testing methods. *Clin Nephrol* **2015**; 84(1):1-9.
111. **Pang L, Zhang AM, Li HX, Du JL, Jiao LL, Duan N, Liu Y, Yu D.** Serum anti-PLA2R antibody and glomerular PLA2R deposition in Chinese patients with membranous nephropathy: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* **2017**; 96(24):e7218.
112. **Sever S, Trachtman H, Wei C, Reiser**corresponding **J.** Is There Clinical Value in Measuring suPAR Levels in FSGS? *Clin J Am Soc Nephrol* **2013**; 8(8): 1273–1275.
113. **Franco Palacios CR, Lieske JC, Wadei HM, Rule AD, Fervenza FC, Voskoboev N, Garovic VD, Zand L, Stegall MD, Cosio FG, Amer H.** Urine but not serum soluble urokinase receptor (suPAR) may identify cases of recurrent FSGS in kidney transplant candidates. *Transplantation* **2013**; 96(4):394-9.
114. **Huang J, Liu G, Zhang YM, Cui Z, Wang F, Liu XJ, Chu R, Zhao MH.** Urinary soluble urokinase receptor levels are elevated and pathogenic in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *BMC Med* **2014**;12:81
115. **Schaefer F, Trachtman H, Wühl E, Kirchner M, Hayek SS, Anarat A, Duzova A, Mir S, Paripovic D, Yilmaz A, Lugani F, Arbeiter K, Litwin M, Oh J, Matteucci MC, Gellermann J, Wygoda S, Jankauskiene A, Klaus G, Dusek J, Testa S, Zurowska A, Caldas Afonso A, Tracy M, Wei C, Sever S, Smoyer W, Reiser J.** Association of Serum Soluble Urokinase Receptor Levels With Progression of Kidney Disease in Children. *JAMA Pediatr* **2017**; 171(11):e172914.

116. **Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, McMahan JL, Radeva M, Heil KM, Trautmann A, Anarat A, Emre S, Ghiggeri GM, Ozaltin F, Haffner D, Gipson DS, Kaskel F, Fischer DC, Schaefer F, Reiser J.** Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* **2012**; 23(12):2051-9.
117. **Riisbro R, Christensen IJ, Høgdall C, Brünner N, Høgdall E.** Soluble urokinase plasminogen activator receptor measurements: influence of sample handling. *Int J Biol Markers* **2001**;16(4):233-9.
118. **Koch A, Tacke F.** Why high suPAR is not super - diagnostic, prognostic and potential pathogenic properties of a novel biomarker in the ICU. *Critical Care* **2011**; 15:1020.
119. **Haupt TH, Petersen J, Ellekilde G, Klausen HH, Thorball CW, Eugen-Olsen J, Andersen O.** Plasma suPAR levels are associated with mortality, admission time, and Charlson Comorbidity Index in the acutely admitted medical patient: a prospective observational study. *Crit Care* **2012**; 16(4): R130.
120. **Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, Iversen J, Haugaard SB.** Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol* **2008**; 80(2):209-16.
121. **Rasmussen LJ, Knudsen A, Katzenstein TL, Gerstoft J, Obel N, Jørgensen NR, Kronborg G, Benfield T, Kjaer A, Eugen-Olsen J, Lebech AM.** Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is a novel, independent predictive marker of myocardial infarction in HIV-1-infected patients: a nested case-control study. *HIV Med* **2016**; 17(5): 350–357.

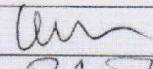
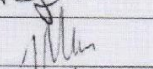
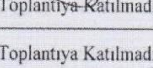
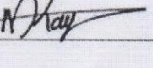
EKLER

Ek-1. Etik Kurul Kararı

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

Toplantı Sayısı	Tarih
62	3 Mart 2017

KARAR NO 31- İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. İbrahim Karayaylalı yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Yasemin Aydınalp tarafından yürütülmesi öngörülen, "Membranöz Glomerulonefrit ve Fokal Segmental Glomerulosklerozda Soluble Ürokinaz-Tip Plazminojen Reseptör ve Fosfolipaz A2 Reseptör Antikorlarının Glomerül Hasarı ve Klinik Bulgular ile Olan İlişkisi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

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

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Yasemin AYDINALP CAMADAN

Doğum Tarih ve Yeri : 16.04.1990 Mersin

Medeni Durumu : Evli

Adres : Çarkıpare M. Pine life Sitesi C blok K:13 D:26
Sarıçam/ADANA

Telefon : 0539 255 72 47

E.posta : yaseminaydinalp23@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yabancı Dil(ler) : İngilizce



