

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GLOMERULONEFRİT HASTALARINDAKİ SUPAR(SOLUBL-
UROKINASE-TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR)
DÜZEYLERİ İLE TEDAVİYE YANIT ARASINDAKİ İLİŞKİ:TEK
MERKEZ DENEYİMİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. KUBİLAY İŞSEVER**

ŞUBAT 2020

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GLOMERULONEFRİT HASTALARINDAKİ SUPAR(SOLUBL-
UROKINASE-TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR)
DÜZEYLERİ İLE TEDAVİYE YANIT ARASINDAKİ İLİŞKİ:TEK
MERKEZ DENEYİMİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. KUBİLAY İŞSEVER**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. HAMAD DHEIR**

ŞUBAT 2020

TEZ ONAYI

'Glomerulonefrit hastalarındaki suPAR(Solubl Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor) düzeyleri ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki:Tek merkez deneyimi ' isimli tez konusu SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu tarafından 12/09/2018 tarih ve 03 sayılı oturumda görüülen tez teklifi kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür.



BEYAN

Bu çalışma SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu'ndan 12/09/2018 tarih ve 03 sayılı oturumda görüŖülen tez teklifi kararı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 27/01/2020

Kubilay İşsever

İmza

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ihtisasım süresince bilgi ve deneyimleriyle beni doğru yola yönlendiren, tez yazım sürecinde de yine desteklerini sonuna kadar hissettiğim saygıdeğer tez danışmanım Doç. Dr. Hamad Dheir'e,

Asistanlık eğitimi sürecinde bizi engin tecrübeleri, teorik ve pratik bilgi ve becerileriyle aydınlatmalarının yanı sıra, özel hayatımızdaki sorunlarımızla da ilgilenerek bize bir baba şefkatiyle yaklaşan hocalarım Prof. Dr. Savaş Sipahi, Prof. Dr. Ali Tamer, Prof. Dr. Mustafa İhsan Uslan, Prof. Dr. Hakan Cinemre'ye,

4 yıl boyunca gülüyüz ve hoşgörülerıyla bizlere yeri gelince hocalık, yeri gelince abilik yapan Doç. Dr. Selçuk Yaylacı, Doç. Dr. Ceyhun Varım, Doç.Dr. İlhan Hacıbekiroğlu ve Doç. Dr. Ahmet Tarık Eminler'e,

Alçakgönüllülüğü ve gülüyüzünü bizden esirgemeyen Uzm. Dr. Cengiz Karacer ve Uzm. Dr. A. Bilal Genç'e,

4 yıl önce birlikte başladığımız asistanlık serüveninde iyi günde-kötü günde hep birlikte yürüdüğümüz değerli dostlarım Dr. Didar Şenocak, Dr. İlhan Yıldırım, Dr. Deniz Çekiç, Dr.Ahmed Cihad Genç ve Dr. Fevziye Türkoğlu Genç'e,

Birlikte uyum içinde çalıştığımız kliniğimizin değerli tüm uzman, asistan, personel ve hemşirelerine,

İyi bir hekim, erdemli bir insan,dürüst bir vatandaş olarak yetişebilmem için bana büyük emekler veren annem Huriye İşsever ve babam Mustafa İşsever'e,çok sevdiğim biricik kardeşim Ahmetcana,

Sevgisi ve desteğiyle benim bu zorlu 4 yıl süresince ayakta durmamı sağlayan birtanecik eşim Aysun İşsever'e ve 10 ay önce dünyamıza gelerek bana babalık mutluluğunu yaşatan kızım Toprak Lina İşsever'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Kubilay İşsever

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iv
TABLolar	vii
ŞEKİLLER.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	xi
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	3
1.1. BÖBREK	3
1.1.1. Böbreğin Anatomisi	3
1.1.2. Renal Parankimal Kan dolaşımı.....	5
1.1.3. Böbreğin Mikroskopik Anatomisi-Glomerül ve Çevresindeki Yapılar.....	5
1.2. GLOMERÜLONEFRİTLERE GENEL BAKIŞ	9
1.2.1. Türkiye’de Primer Glomerüler Hastalıklar; Güncel Durum	9
1.2.2. Primer Glomerüler Hastalıklarda İmmünopatogenez	13
1.2.2.1. Doğal ve Adaptif İmmün Sistemin Rolü	13
1.2.2.2. Nefritik ve Nefrotik Sendromlar	14
1.2.3. Glomerülonefritlerde Klinik ve Laboratuvar Bulgular	16
1.2.3.1. Klinik Tanımlamalar	16
1.2.3.2. Laboratuvar	17
1.2.3.3. Görüntüleme	19
1.2.3.4. NS Olan Hastaya Genel Yaklaşım.....	19
1.2.3.5. Primer Glomerülonefritler	22
1.2.4. Glomerülonefritlerde Patolojik Anatomik Bulgular	32
1.2.4.1. Mikroskopik Tanımlamalar	32
1.2.4.2. GN’lerde Sınıflama	34
1.3. SUPAR.....	37
1.3.1. suPAR Fonksiyonu ve Yapısı	37
1.3.2. İnflamasyonun ve Organ Hasarının Klinik Belirteci Olarak suPAR39	
1.3.3. suPAR’ın Prognostik Önemi.....	43
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	45
3. BULGULAR.....	48
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	59
KAYNAKLAR	68

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACEI	: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
AGN	: Akut Glomerulonefrit
AİA	: Asemptomatik İdrar Anomalileri
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ANA	: Antinükleer Antikor
ANCA	: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor
Anti-SM	: Anti-Smith
Anti-SSA/SSB	: Anti-Sjögren's Syndrome –Related Antigen A/B
ARB	: Angiotensin Receptor Blocker
ASO	: Antistreptolizin O
BAP	: Bilimsel Araştırma Projesi
BMI/VKİ	: Body Mass Index/Vücut Kitle İndeksi
c3/c4	: Kompleman $\frac{3}{4}$
C3GP	: C3 Glomerülopati
CMV	: Sitomegalovirüs
DDD	: Dense Deposit Disease
DM	: Diabetes Mellitus
dsDNA	: Double-stranded DNA
EBV	: Epstein-Barr Virus
e-GFR	: Estimated Glomerular Filtration Rate
EM	: Elektron Mikroskop
FSGS	: Fokal Segmental Glomerüloskleroz
g/dl	: Gram/Desilitre
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GN	: Glomerülonefrit
GPI	: Glycosylphosphatidylinositol
HİGN	: Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit
HT	: Hipertansiyon

IgAN	: İmmünoglobulin A Nefropatisi
IgG/IgM	: İmmünglobülin G ve M
IL-6	: İnterlökin-6
İF	: İmmünofloresan
İPKO	: İdrarda Protein/Kreatinin Oranı
İS	: İmmünsüpresif
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
kD/kDa	: Kilodalton
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Kres.GN	: Kresentik Glomerülonefrit
KVH	: Kardiyovasküler Hatalıklar
LAC	: Lupus Antikoagülan
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MDH	: Minimal Değişiklik Hastalığı
Mez.GN	: Mezengiyel Glomerülonefrit
MKGP	: Monoklonal Gammopati
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MN	: Membranöz Glomerülonefrit
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerulonefrit
NADP	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
nm	: Nanometre
NOS	: No Otherwise Specified
NS	: Nefrotik Sendrom
NSAİİ	: Non-steroid Antiinflatuar İlaç
P/K INDEX	: Protein/Kreatinin İndeksi
PCR	: Polimerase Chain Reaction
PCT	: Prokalsitonin
Pg/mL	: Pikogram/Mililitre
PGH	: Primer Glomerüler Hastalık
PLA2R	: Phospholipase A2 Receptor
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
RF	: Romatoid Faktör
RPGN	: Rapidly Progressive Glomerulonephritis

SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPIK	: Spot İdrarda Mikroprotein/Kreatinin Oranı
SuPAR	: Solubl Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor
T.Kol.	: Total Kolesterol
TIN	: Tübulointerstisyel Nefrit
TİT	: Tam İdrar Tetkiki
TND	: Türk Nefroloji Derneği
uPA	: Urokinase-like Plasminogen Activator



TABLolar

Tablo 1.1. Ülkelerin kayıt sistemi çalışmalarında sıklıklara göre PGH ve nefrotik sendrom nedenleri.....	10
Tablo 1.2. Türkiye’de yapılmış çalışmalar PGH ve nefrotik sendrom nedenleri.....	11
Tablo 1.3. TND veri tabanına kayıtlı hastalarda; her bir PGH’daki biyopsi endikasyonları	12
Tablo 1.4. Glomerüler hastalıklarda serum kompleman seviyesi	18
Tablo 1.5. NS ayırıcı tanısında önerilen başlıca tetkikler.....	20
Tablo 1.6. Sekonder Nefrotik Sendrom Nedenleri	21
Tablo 1.7. GN’lerde tromboembolik komplikasyon gelişiminin muhtemel mekanizmaları	23
Tablo 1.8. GN’lerde morfolojik ve etiyopatogenetik sınıflama	36
Tablo 3.1. Hastaların Demografik ve Klinik Bulguları	49
Tablo 3.2. Gruplara Göre SUPAR Düzeylerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 3.3. Dönemlere Göre Parametrelerin Karşılaştırılması	50
Tablo 3.4. İmmünsüpresif Tedavi Uygulanan Hastaların Dönemlere Göre Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	51
Tablo 3.5. Gruplara Göre Parametrelerin Karşılaştırılması.....	52
Tablo 3.6. BMI ile suPAR arasındaki ilişki	53
Tablo 3.7. BMI gruplarına göre suPAR düzeyleri.....	54
Tablo 3.8. Dönemlere ve gruplara göre hematüri varlığının karşılaştırması.....	54
Tablo 3.9. Dönemlere ve gruplara göre hematüri varlığının karşılaştırması.....	54
Tablo 3.10. Dönemlere ve gruplara göre hematüri varlığının karşılaştırması.....	55
Tablo 3.11. İmmünsüpresif Tedavi Uygulananlarda Ajanların Dağılımı.....	56

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Böbreğin anatomisi, komşulukları ve damar yapıları	3
Şekil 1.2.	Böbreğin damar yapıları.....	4
Şekil 1.3.	Böbreğin Damarsal ve Tubüler Yapıları	5
Şekil 1.4.	Nefronun Yapısı	8
Şekil 1.5.	TND yayınlanmamış güncel verilerine göre böbrek biyopsisiyle tanı konulan PGH'lerin yüzde dağılımı	12
Şekil 1.6.	Primer GN'lerin temel patogenetik mekanizmalarının özeti	15
Şekil 1.7.	Minimal değişiklik hastalığı glomerülopatisinin sıradan ışık mikroskopik görüntüsü.Glomerüler bazal membranlar incedir ve glomerüler hipersellülarite yoktur.....	23
Şekil 1.8.	Minimal değişiklik hastalığı. Elektron mikroskopisi viseral epitelin mikrovillöz dönüşümüyle birlikte ayaksı çıkıntılardaki yaygın silinmeyi gösteriyor.....	24
Şekil 1.9.	Fokal segmental glomerüloskleroz. A, klasik fokal segmental glomerülosklerozun ışık mikroskopisi. B, gümüş boyama ile kollapsing fokal segmental glomerülosklerozda glomerüler ağdaki kollaps	26
Şekil 1.10.	Membranöz nefropati. A, Hipersellüleritenin olmadığı ve glomerüler kapiller duvardaki kalınlaşmayı gösteren ışık mikroskopisi görüntüsü. B, gümüş boyama ile idiyopatik membranöz nefropatide epimembranöz depositler arasındaki bazal membran projeksiyonlar	28
Şekil 1.11.	Ig A nefropatisindeki mezengial proliferasyonun ışık mikroskopunda görünümü ve Ig A depolanmasının immünfloresan görünümü	30
Şekil 1.12.	Membranoproliferatif glomerülofritte, bazal membranda ayrılma ve glomerüler yumakta lobulasyonun görüldüğü gümüş boyama	32
Şekil 1.13.	uPAR ve suPAR'ın yapıları	37
Şekil 1.14.	suPAR alt gruplarının fonksiyonları ve uPAR'ı kesen enzimler	39
Şekil 1.15.	Çalışmalarda suPAR ile ilişkisi gösterilmiş olan hastalıklar	42
Şekil 2.1.	Standart eğri	46
Şekil 2.2.	Sonuçlarımızın oluşturduğu eğri-1	47
Şekil 2.3.	Sonuçlarımızın oluşturduğu eğri-2.....	47
Şekil 3.1.	Tedaviye Yanıt Verme Durumuna Göre Supar Düzeyleri (p=0,057)	57
Şekil 3.2.	Hasta Olma Durumuna Göre Supar Düzeyleri (p=0,001).....	57

GLOMERULONEFRİT HASTALARINDAKİ SUPAR(SOLUBL UROKINASE-TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR) DÜZEYLERİ İLE TEDAVİYE YANIT ARASINDAKİ İLİŞKİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

ÖZET

DAYANAK VE AMAÇ: suPAR (Soluble Uriokinase-type Plasminogen Activator Receptor), FSGS, nefrotik sendrom, proteinüri gibi glomerüler patolojilerden sepsis, kardiyovasküler hastalık, KBY ve otoimmün hastalıklara kadar pek çok inflamatuvar süreçte yükseldiği bildirilen önemli bir proteindir. suPAR'ın podosit üzerindeki $\beta 3$ integrine bağlanarak onu aktive ettiği ve bunun da podosit morfolojisini ve fonksiyonunu bozduğu ileri sürülmüştür. Özellikle de podosit hasarında yükseldiği tahmin edilen bu yeni belirtecin tam olarak hangi hastalıklar/durumlarda ne kadar yükseldiğinde anlamlı bir sonuç ifade ettiği konusunda henüz fikirbirliği oluşmamıştır. Çalışmamızda glomerulonefrit hastalarında suPAR seviyelerinin, tedaviye yanıt veren ile tedaviye yanıt vermeyen hastalar arasında anlamlı bir belirteç olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi nefroloji kliniği, glomerulonefrit polikliniğinde takipli, böbrek biyopsisi yapılan ve glomerüler patolojisi saptanan 117 glomerulonefrit tanılı hastadan ve 54 herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı bireyden (kontrol grubu) kan alındı. Santrifüj edildikten sonra serumları ayrılan kanlar çalışılana dek eksi 80 dolabında bekletildi. BAP kapsamında temin edilen kitlerle sayısı tamamlanan hasta ve kontrol grubunun kanları hastanemiz laboratuvarında çalışıldı ve suPAR sonuçları elde edildi. Hastaların demografik özellikleriyle birlikte klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Glomerulonefrit poliklinik hasta dosyalarından ve kontrol grubu laboratuvar sonuçlarından elde edilen veriler NCSS (Number Cruncher Statistical System, 2007, Kaysville, Utah, USA) programında değerlendirildi.

BULGULAR: 117 kişilik hasta grubumuzun %56,4'ü erkek cinsiyette olup ortalama yaş 49,6 ve ortalama izlem süresi 32,2 ay olarak saptandı. Ortalama proteinüri $3,17 \pm 2,63$ gr/gün, ortalama e-GFR $69,91 \pm 35,58$ ml/dk/1.73m² idi. En sık saptanan primer hastalık FSGS olurken bunu ikinci sırada Ig A nefropati, üçüncü sırada ise MPGN takip etti. Hasta grubunda suPAR seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken ($p=0,001$; $p<0,01$), tedaviye yanıt verme durumu ($p=0,057$; $p>0,05$) ve hastalığın şiddeti ($p=0,605$; $p>0,05$) ile suPAR seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki

saptanamamıştır. Bunun yanı sıra BMI ile suPAR seviyeleri arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,251;p>0,05$). Tüm hastalar değerlendirildiğinde hematüri varlığının tedaviye istatistiksel olarak anlamlı bir ölçüde yanıt verdiği görülürken ($p=0,02;p<0,05$), dirençli hasta grubu (immünsüpresif tedavi alan 54 hasta, hasta grubunun %46'sı) değerlendirildiğinde hematüri varlığının tedaviye yanıtı görülememektedir ($p=0,128;p>0,05$). Hasta grubunun ortalama BMI değeri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ($p=0,027;p<0,05$).İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda en sık kullanılan ajan prednizolon olmuştur (%96,2).

SONUÇ: suPAR değerinin glomerülonefritli hastayı sağlıklı kişiden ayırt edebildiği ancak, suPAR seviyeleri ile hastalık şiddeti ve tedaviye yanıt arasından bir ilişki olmadığı çalışmamızda gösterilmiştir. Çalışmamızın sonucunda suPAR molekülü, glomerülonefritli hastaların takibinde ve tedaviye yanıtlarını değerlendirmede faydalı bir biyobelirteç olarak değerlendirilmemiştir. Yine de, suPAR seviyeleri ile tanı, takip ve tedavi süreçleri arasındaki ilişkinin netleştirilebilmesi için daha büyük hasta gruplarıyla daha çok çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Glomerulonefrit ,suPAR, Böbrek Yetmezliği

THE RELATIONSHIP BETWEEN SUPAR (SOLUBLE UROKINASE-TYPE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR) LEVELS AND TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

SUMMARY

Background and Aims: suPAR (Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor) is an important protein which is reported to increase in broad range of inflammatory processes from glomerular pathologies such as FSGS, nephrotic syndrome and proteinuria to sepsis, cardiovascular diseases, chronic renal failure and autoimmune diseases. It is speculated that suPAR deteriorates podocyte morphology and function by attaching and activating the $\beta 3$ integrin on it. There is no consensus about at which concentrations and in which diseases its levels give significant results concerning this new biomarker predicted to increase especially in podocyte-damaging situations. We aimed to determine whether suPAR is a significant biomarker in glomerulonephritis for distinguishing patients with treatment response from patients without treatment response in our study.

Materials and Methods: Blood samples were collected from 117 patients with biopsy-proven glomerulonephritis who have been following up in Sakarya University Education and Research Hospital, nephrology department, glomerulonephritis policlinic and 54 healthy individuals without a known chronic disease (control group). After centrifuge procedure, serums of blood samples were separated and stored in minus 80 freezer until analyze process. When targeted numbers of groups reached, blood samples were analyzed with kits financed by Scientific Research Project Coordinatorship of Sakarya University in the laboratory of our hospital and suPAR level results were recorded. Clinical and laboratory data were recorded along with demographical informations. Data collected from patient files of glomerulonephritis policlinic and lab results of control group were analyzed in NCSS (Number Cruncher Statistical System, 2007, Kaysville, Utah, USA) program.

Results: For patient group consisting of 117 patients, 56,4% were male, mean age was 49,6 and mean follow up duration was 32,2 months. Mean proteinuria was $3,17 \pm 2,63$ gr/day and mean eGFR was $69,91 \pm 35,58$ ml/min/1.73m². The most commonly

diagnosed glomerular disease was FSGS followed by Ig A nephropathy and MPGN respectively. While suPAR levels were higher in patient group than control group ($p=0,001;p<0,01$), significant relationship of suPAR levels were found neither with treatment reponse status ($p=0,057;p>0,05$) nor with severity of disease ($p=0,605;p>0,05$). Besides, there was also no significant relationship between suPAR levels and BMI ($p=0,251;p>0,05$). When data of all patients were analyzed, hematuria was observed to respond the treatment significantly ($p=0,02;p<0,05$), but when data of patients with treatment-resistance (54 patients undergoing immunosuppressive treatment, 46% of the patient group) were analyzed, no treatment response of hematuria was observed ($p=0,128;p>0,05$). Mean BMI value of the patient group was higher than the control group ($p=0,027;p<0,05$). The most commonly used immunosuppressant agent among patients with treatment-resistance was prednisolone (%96,2).

Conclusion: It has been shown that suPAR levels can distinguish a patient with glomerulonephritis from a healthy individual whereas relationship of suPAR levels exist neither with treatment reponse status nor with severity of disease in our study. As a result of our study, suPAR molecule was not evaluated as an ‘useful biomarker’ for assessing the treatment response and follow up of patients with glomerulonephritis. Nevertheless, more studies with larger patient groups must be done in order to clarify the relationship of suPAR levels with diagnosis, follow up and treatment processes.

Key Words: Glomerulonephritis, suPAR, Renal Failure



GİRİŞ

Akut glomerulonefrit (AGN), glomerüldeki akut seyirli bir inflamasyonun oluşturduğu klinik bir sendromdur. Tipik başvuru bulguları makroskopik hematüri, hipertansiyon ve ödem üçlüsünden oluşur.¹ Ülkemizde 2010 yılı verilerine göre son dönem böbrek yetmezliğinin diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyondan (HT) sonra üçüncü sebebidir.² T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği (TND) 2017 ortak raporuna göre GN'ler hemodiyaliz hastalarının %6,0'ında, böbrek nakli hastalarının ise %11,7'sinde SDBY nedeni olarak gözükmektedir.³

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), şu an nüfusun yaklaşık %17'sinde böbrek fonksiyon bozukluğu veya proteinüri bulunmaktadır ve en sık olmasa da bunların çoğu glomerüler hastalıklardır. Glomerüler hasar, asemptomatik mikrohematüri ve albüminüriden hızlı ilerleyen oligürik böbrek yetmezliğine kadar değişen spektrumda kendini gösterebilmektedir. Glomerüler hastalıklar bazı hastalarda hastalığın başlangıcında masif sıvı birikimi ve ödemle ortaya çıkarken bazı hastalarda da sadece yavaş ve sinsi gelişen kronik böbrek yetmezliği belirti ve bulgularıyla ortaya çıkarlar.⁴

Dünya çapında yapılmış epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde en sık böbrek biyopsi endikasyonu genellikle NS iken ikinci sırayı AİA almaktadır. Hastalıkların sıklıklarına bakıldığında Avrupa ve Asya'da halen en sık görülen PGH, Ig A nefropatisidir. MN aynı zamanda Avrupa ülkelerinde en sık görülen NS nedeni iken, uzak doğu ülkelerinde MDH, ABD ve Brezilya'da ise FSGS en sık NS nedenidir. TND Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu'nun gerçekleştirdiği çok merkezli çalışmasının henüz yayınlanmamış güncel verilerine göre Türkiye'de en sık görülen PGH, IgAN'dir (%25,7). İkinci sırayı %25,6 ile MN, üçüncü sırayı %21,9 ile FSGS almaktadır. En sık biyopsi endikasyonu NS iken (%51,7), bunu AİA (%18,3) ve HİGN'in de dahil olduğu nefritik sendrom (%17,8) izlemektedir.³

Tedavide asemptomatik hastalarda tedavisiz izlem, >500-1000 mg/gün proteinürisi olan hastalarda ilk tercih olarak ACEI ya da ARB ve semptomatik, progrese vakalarda immünsüpresif ajanlar (Azatioprin, Steroid, Siklofosamid, Siklosporin, Rituximab vs.) ya da plazmaferez gibi yöntemler tercih edilebilir.

suPAR (Soluble Uriokinase-type Plasminogen Activator Receptor), molekülü ürokinaz plasminojen-tip aktivator reseptörünün çözünür formudur. suPAR proteini 20-50kD moleküler ağırlığa sahiptir. suPAR seviyesi immün sistemin aktivasyon seviyesi ile paralellik gösterir ve plazma, idrar, kan, serum ve serebrospinal sıvıda bulunabilir. suPAR'ın hastalık ciddiyetini,boyutunu ve agresifliğini gösteren bir biyomarker olabileceği belirtilmektedir.⁵⁻⁶

suPAR'ın başta sadece FSGS de yükseldiği tahmin edilmiş olsa da yapılan çalışmalar sonucu kanser, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 DM, enfeksiyöz hastalıklar,HIV ve mortalite gibi durumlarda da yüksek seviyeler saptanmıştır.⁷ suPAR seviyelerinin proenflamatuar biyobelirteçler olan tümör nekrozis alfa,lökosit sayımı ve C reaktif protein (CRP) ile paralellik gösterdiği saptanmıştır.⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹ Yapılan çalışmalarda FSGS li hastalarda diğer glomerülonefritli hasta grubuna göre (MN ve MDH vs.) suPAR seviyeleri daha yüksek saptanmıştır.Ayrıca nüks FSGS li hastaların transplant öncesi ve posttransplant nüks süreci boyunca daha yüksek suPAR seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir.¹²⁻¹³

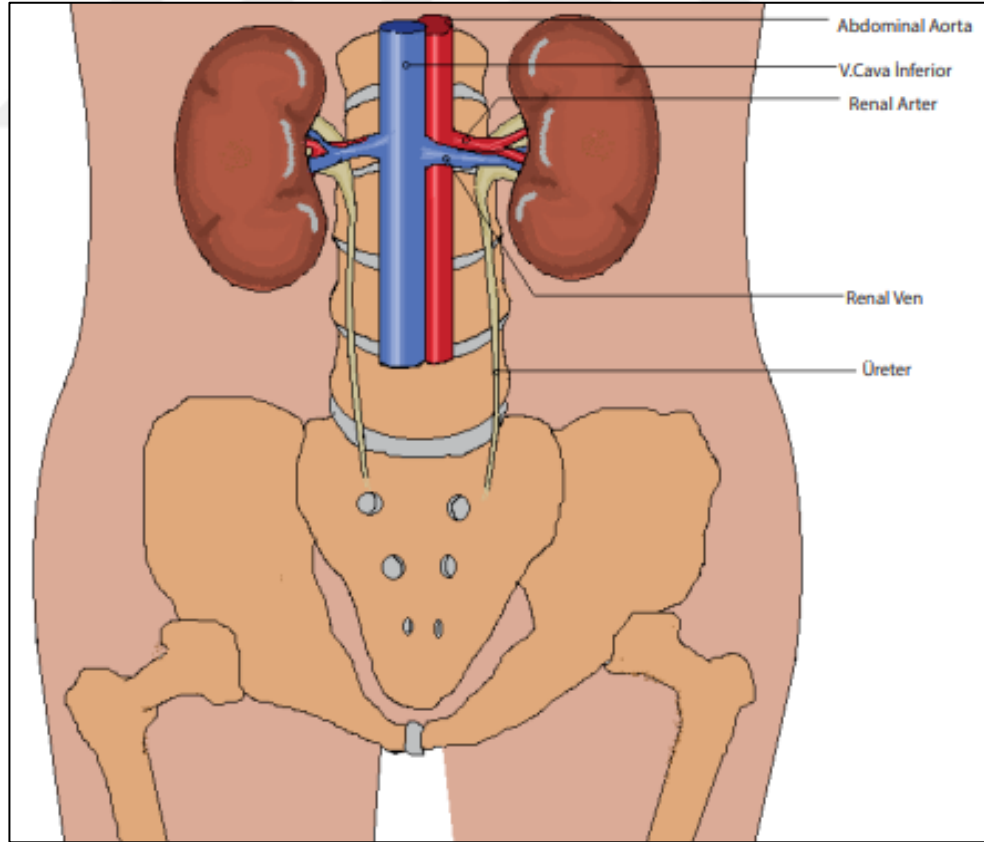
Tedaviye yanıt belirteci olarak da araştırılan suPAR ın FSGS li hastalarda steroide yanıt verenlerde steroide dirençli hastalara göre daha yüksek bulunduğu bildirilerek, primer FSGS li hastalarda tedavi öncesi suPAR seviyesi bakılmasının steroid tedavisine yanıt oranını öngörmemizi sağlayabileceği belirtilmiştir.¹⁴ Biz de çalışmamızda, FSGS'li hastalar da dahil tüm glomerulonefritli hastalarda suPAR seviyelerinin tedaviye yanıt veren ile tedaviye yanıt vermeyen hastalar arasında anlamlı bir belirteç olup olmadığı araştırmaya amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. BÖBREK

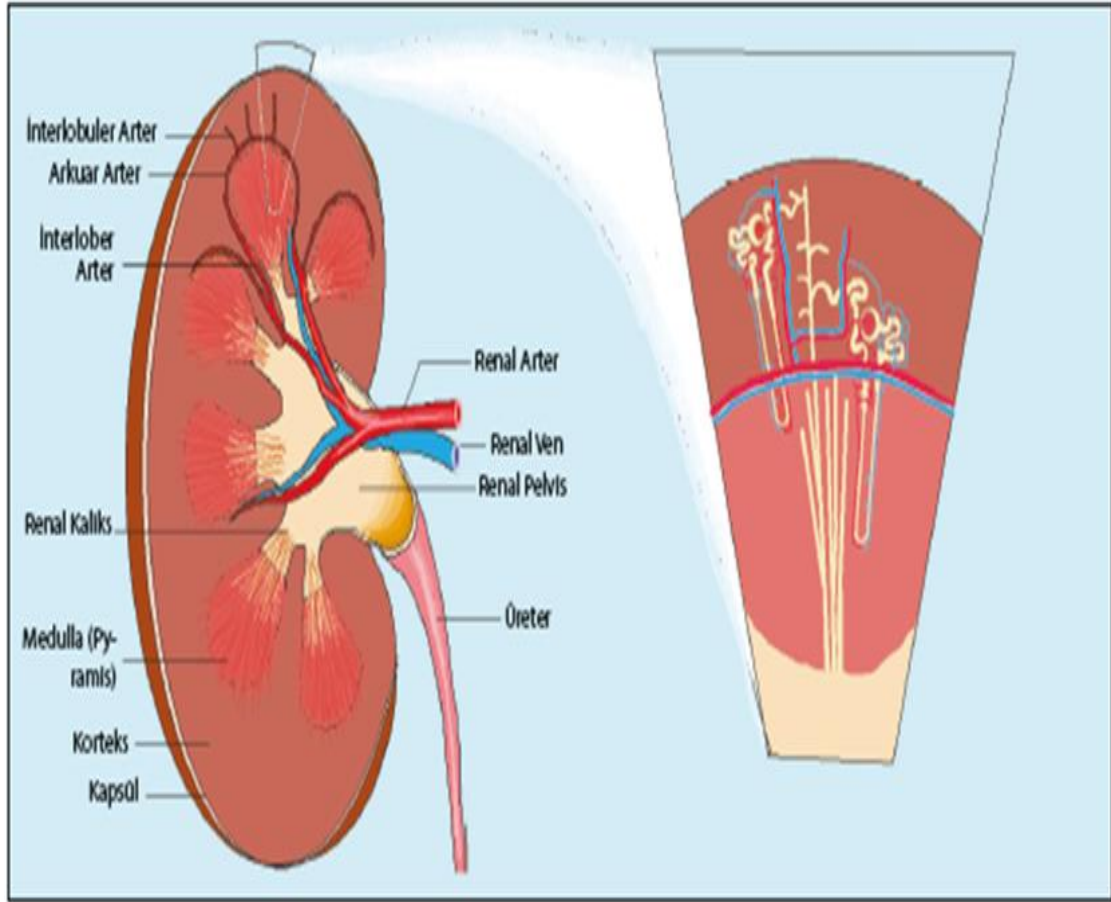
1.1.1. Böbreğin Anatomisi

Böbrekler retroperitoneal bölgede yerleşen kahverengi görünümdeki organlardır. Karın arka duvarına yaslanmış olup kolumna vertebralisin iki yanında ve psoas kasının lateralinde yerleşmişlerdir. Logitudinal uzunluğu yaklaşık 3 vertebra boyutunda olup genellikle 12. torakal vertebra ile 3. lomber vertebra aralığında uzanmaktadır. Sağ böbrek, üst komşuluğunda bulunan karaciğer nedeniyle biraz daha aşağı yerleşimlidir (Şekil 1.1.). Her iki böbrek hafif oblik pozisyonda durmaktadır. Yani üst polleri alt pollerine göre orta hatta daha yakındır. Longitudinal uzunluğu 12-13 cm, eni 6-7 cm ve ön arka genişliği 3 cm'dir. Sol böbrek sağ böbrekten 1 cm kadar daha uzundur ve ortalama ağırlıkları 150 gramdır.¹⁵



Şekil 1.1. Böbreğin anatomisi, komşulukları ve damar yapıları¹⁵

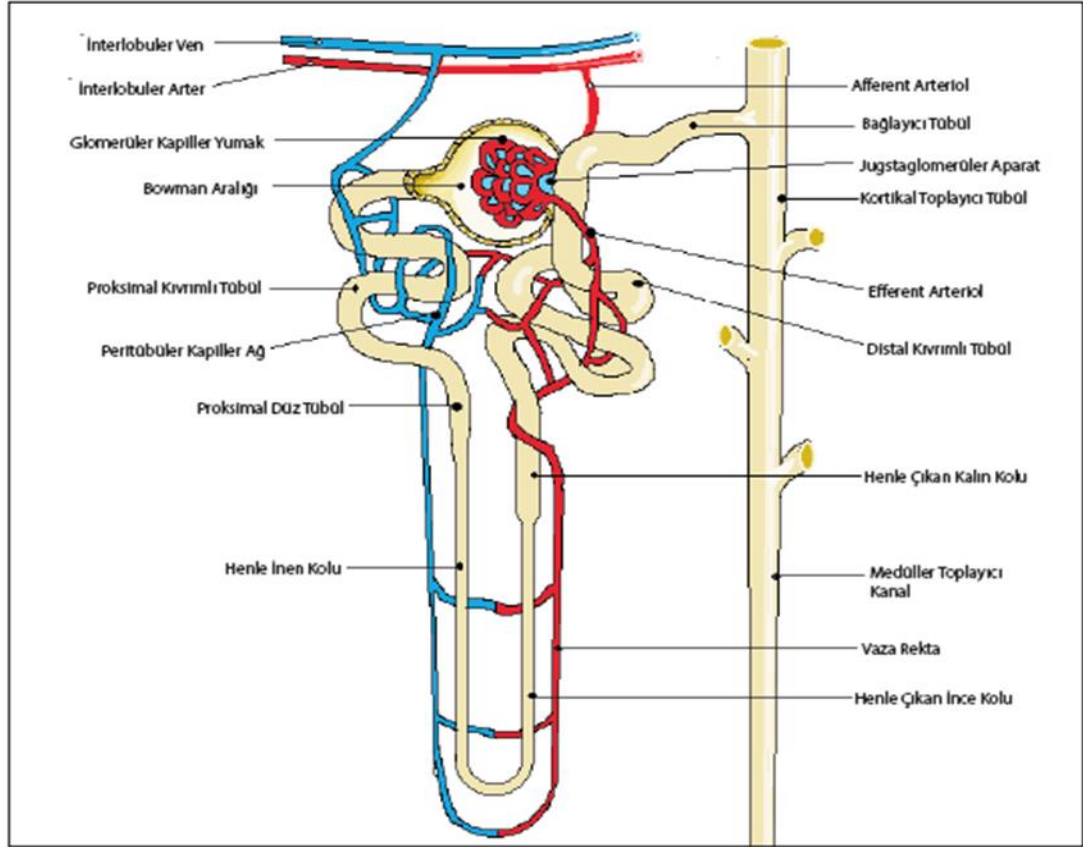
Böbreğin longitudinal kesiti alınacak olursa başlıca iki bölge dikkat çeker: Renal korteks ve renal medulla (Şekil 1.2.). Renal korteks; böbreğin en dış kısmında yerleşen ve daha koyu renkli görünen alandır. Burada glomerül adı verilen kapiller yumaklar yerleşmiştir. Glomerüller kapillerler, Bowman kapsülü denilen ve proksimal tübülün genişlemiş son kısmı olan yapıya gömülü halde olup, Bowman kapsülü ve glomerüller kapiller kompleksine Malpighi cisimciği adı verilmektedir. Her bir böbrekte ortalama olarak 1 milyon adet glomerül mevcuttur. Renal medulla ise 12-18 adet piramid şeklinde yapılar olarak görülür. Pyramis adı verilen bu yapılar 8-20 adet minör kaliks açılır. Pyramislerin minör kalikslere açıldığı yere papilla adı verilir. Piramid şeklindeki bu medulla alanlarının arasına uzanan korteks kısımlarına Bertini kolonları denir. Medulla, esasen glomerüllerin uzantısı olan tübüllerden oluşmuştur ve glomerül bulunmaz. Medullanın kan dolaşımı kortekse göre çok daha zayıf olup iskemik hasara oldukça duyarlıdır.¹⁵



Şekil 1.2. Böbreğin damar yapıları¹⁵

1.1.2. Renal Parankimal Kan dolaşımı

Böbrek parankimine giren renal arter dallarına interlobler arter adı verilir. İnterlobler arterler medulla-korteks sınırında yay çizen arkuat arterlere dönüşür (Şekil 1-2). Arkuat arterlerden kortekse dik olarak ayrılan interlobüler arterler glomerüler kapiller yumağı oluşturan afferent arter dallarını verir. Afferent arterler glomerüler kapiller yumağı oluşturduktan sonra efferent arter olarak glomerülü terk eder ve tübüler sistem etrafından medullanın derinliklerine inen düz kapillerleri, vaza rektaları oluştururlar. (Şekil 1.2. ve 1.3.). Vaza rektalar ise medullada bir U çizerek tekrar renal kortekse döner interlobüler ven, arkuat ven, interlobler ven ve renal ven olarak böbreği terk ederler.¹⁵



Şekil 1.3. Böbreğin Damarsal ve Tubüler Yapıları¹⁵

1.1.3. Böbreğin Mikroskopik Anatomisi-Glomerül ve Çevresindeki Yapılar

Böbrekler nefron adı verilen ve böbreğin fonksiyonel en küçük ünitesi olarak bilinen yapılardan oluşur (Şekil 1.3.). Her böbrekte kabaca 1 milyon adet nefron bulunur.

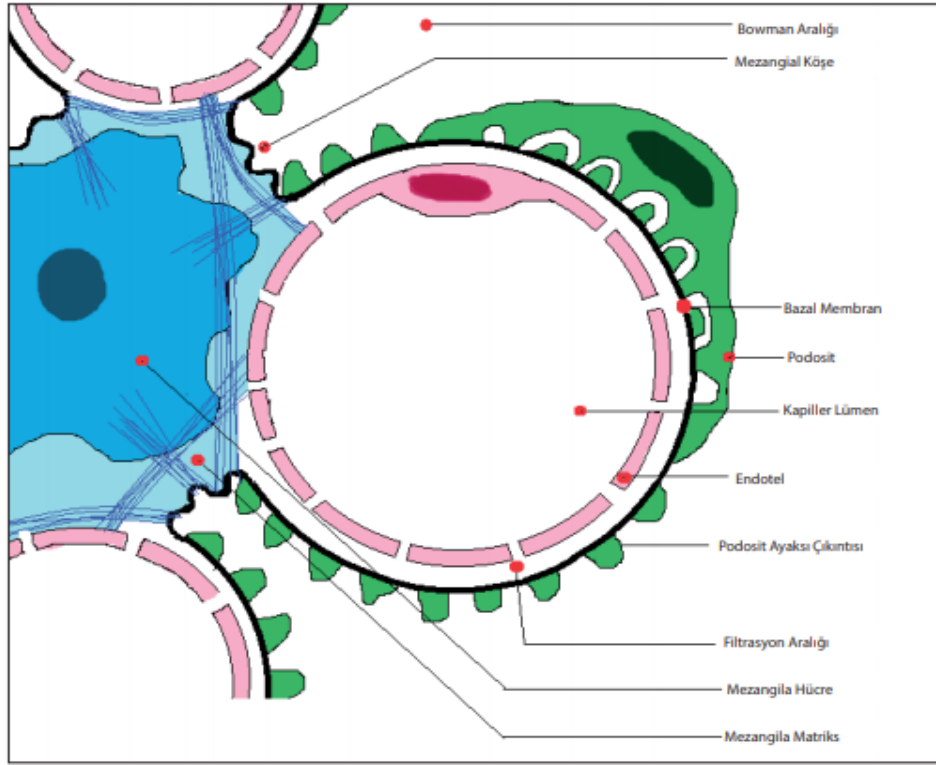
Böbrekte üç tip nefron vardır: Süperfisiyal, midkortikal ve jugstaglomerüler nefronlar. Nefronların %80-85'inin glomerülü korteksin orta ve dış katmanlarında yer alır. Bu nefronların henle kulpları daha kısadır. Nefronların %15 kadarının glomerülü ise korteks-medulla birleşim yerine yakın yerleşmiştir. Bu nefronlara jugstamedüller nefronlar denir ve bu nefronların henle kulpları daha uzundur (Şekil 1.2.).

Nefronlar başlıca iki kısımdan oluşur: Glomerül ve tübüler sistem. Glomerül; afferent arteriol ile efferent arteriol arasında bulunan özelleşmiş bir kapiller yumaktır. Glomerül, tübüler sistemin başlangıcı olan ve Bowman kapsülü denilen yapıya gömülü haldedir. Bu yapı bir balona gömülmüş bir topa benzetilebilir. Afferent arteriyol Bowman kapsülüne girdikten hemen sonra 3-5 adet dala ayrılır ve bu dallar glomerülün segmenter yapısını temsil eder. Bu dallar da karmaşık bir kapiller ağ olan glomerülü oluşturur. Afferent arteriyoller daha glomerülden ayrılmadan Bowman kapsülü içinde birleşerek efferent arteriyolu oluşturur ve kısa bir süre bu şekilde seyrettikten sonra Bowman kapsülünü terk eder. Afferent ve efferent arteriyol, duvarlarındaki düz kas hücreleri sayesinde çeşitli vazoaaktif uyanarlara cevap vererek kasılma özelliği gösterirler. Ayrıca lokal myojenik mekanizmalarla özellikle afferent arteriyol otonomik olarak kasılma yeteneğine sahiptir.

Glomerüler kapillerler özelleşmiş kan damarlarıdır. Tek katlı ince endotel hücrelerinden oluşurlar ve bu endotel hücreleri glomerüler bazal membran (GBM) tarafından sarılmıştır. Glomerüler kapillerler mezangium adı verilen destek dokusuna tutunmuş olup tüm bu yapı glomerüler bazal membran tarafından sarılmıştır (Şekil 1.4.). Bazal membranın dışında Bowman kapsülünün visseral yaprağı olarak da adlandırılan podosit adı verilen epitel hücreleri yer alır. Glomerüler kapillerler Bowman mesafesine bel vererek çıkıntı şeklinde bu alana uzanmaktadır. Kapillerin çevresinin büyük kısmı Bowman aralığına doğru çıkıntı yapmışken sadece küçük bir kısmı mezangiuma bakar. Kapillerlerin mezangiuma bakan bu kısmı bazal membran ile örtülü değildir. Komşu kapillerlerin arasında kalan içbükey açıya mezangial köşe adı verilir. Bir kapillerin iki mezangial köşesi mezangial hücreler ve matriksteki mikrofibril yapılarla birbirine ve diğer mezangial köşelere bağlanmıştır. Bu da ihtiyaç halinde mezangial kontraktile ile filtrasyonun değiştirilebileceğini göstermektedir. Kapillerlerin duvarı iç taraftan dışa doğru sırası ile endotel hücresi, glomerüler bazal membran ve podosit katlarından oluşur. Bu yapı filtrasyon membranı olarak bilinir (Şekil 1.4.).

Kapiller damarların içi tek sıralı endotel hücreleri ile döşeli olup bu hücreler büyük fenestralara (pencere) sahiptir. Endotel hücreleri sadece çift kat hücre zarından oluşacak kadar incedir ve fenestraları yaklaşık 50- 100 nm boyutundadır. Endotel hücreleri yüzeyi kuvvetli negatif özellikler gösteren podokaliksin ve negatif yüklü glikoproteinler ile kaplıdır. Glomerül bazal membranı, kapillerleri dıştan sarar. Sadece kapillerlerin mezangiumla ilişkili olan küçük bir kısmını açıkta bırakır. Bazal membranın elektron mikroskopisinde ayırt edilebilen 3 katmanı vardır. Endotel hücresi tarafında lamina rara interna, ortada daha açık renkli görünen elektron yoğun lamina densa ve en dışta (lateralde) epitel hücresi ile temasta olan lamina rara externadır. Glomerül bazal membranının esas yapısını vücudun diğer yerlerindeki bazal membranlarda olduğu gibi tip 4 kollajen oluşturur. Ayrıca Heparan sülfat, agrin ve perlekan gibi proteoglikanlar ile laminin de mevcuttur. Tüm bu proteoglikanlar GBM'nin kuvvetli negatif yüklü olmasına neden olurlar. Ayrıca, GBM'nin diğer bazal membranlardan önemli farklılıkları vardır. Diğer bazal membranlarda tip 4 kollojen alfa 1 ve 2 subünitlerinden oluşurken GBM alfa 3,4 ve 5 subünitleri içerir. Bu subünitlerin kodlandığı genlerdeki anormallikler Alport Sendromu gibi bazı konjenital glomerüler hastalıklardan sorumludur

Bazal membranın dışında visseral epitel hücreleri ya da diğer adıyla podositler bulunur. Podositler polarize hücrelerdir. Yani bazal membran tarafına bakan yüzeyleri ve Bowman aralığına bakan yüzeyleri farklıdır. Podositler kapiller damarları dıştan bir örümcek gibi sararken komşu podositler birbirlerine iç içe geçmiş parmaklara benzer şekilde organize olmuşlardır. Komşu podositler arasında oluşan aralığa filtrasyon aralığı adı verilir ve 30-40 nm genişliğindedir. Bu filtrasyon aralıkları slit diafram denilen proteinöz yapılarla örtülmüş durumdadır. Filtrasyon aralıklarının etkili alanı 14nm^2 (3.7×3.7 nm) olup albumin 3,6 nm'lik çapıyla bu aralıktan ancak geçebilmektedir. Ancak idrarda çok az miktarda albumin bulunur. Bu da filtrasyon membranının her katmanının negatif yüklü olmasından kaynaklanmaktadır. Podositlerin yüzeyi podoendin ve podokaliksin gibi kuvvetli negatif yüklü kalın bir proteoglikan tabaka ile örtülüdür. Podositler integrinler ve distroglikanlar denilen iki ayrı protein sistemi ile bazal membrana bağlanırlar. Bazal membranla temas eden ayaksı çıkıntılar hafifçe bazal membrana gömülüdürler. Hücre içi iskelet proteinleri olan aktin ve alfa aktinin



Şekil 1.4. Nefronun Yapısı¹⁷

ile bazal membran proteoglikanları, laminin 11, agrin ve kollojen birbirine bu proteinler yoluyla bağlanırlar. Bu bağlanmaya aracılık eden vinkulin, talin ve paxilin gibi aracı proteinler mevcuttur.

Filtrasyon membranını örten ve slit diafram denilen proteinöz yapıların bileşiminde Nefrin, Podosin, P kadherin, FAT ve NEPH gibi proteinler bulunur. Bu proteinlerin mutasyona bağlı eksikliklerinde konjenital nefrotik sendromlar görülmektedir.

Mezangium; mezangial hücreler ve mezangial matrixden oluşur. Mezangial hücreler poligonal şekilli olup hücre uzantıları mezangial köşelere uzanır. Kontraktil özellik de gösteren bu hücreler hem mezangial matrisi sentezler hem de sitokinlere yanıt vererek fagositik özellikler gösterir. Mezangial matris; kollojen, extraselüler matrix proteinleri ve bazı glikoproteinleri de içeren karışık yapıya sahiptir, mezangial hücreler arasını doldurur (Şekil 1.4.).

Bowman kapsülü proksimal tübülün uzantısı olup glomerül yumağını içine alır. Visseral yaprağı podositlerden, paryetal yaprağı ise yassı epitelden oluşmuştur. Filtre olan

plazma bowman aralığında birikir. Bowman kapsülünden sonra tubüler sistem boyunca ilerleyen ultrafiltrat idrarı oluşturur.¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸

1.2. GLOMERÜLONEFRİTLERE GENEL BAKIŞ

1.2.1. Türkiye’de Primer Glomerüler Hastalıklar; Güncel Durum

Primer glomerüler hastalıklar (PGH), SDBY’nin önemli nedenlerinden biridir. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği (TND) 2017 ortak raporuna göre GN’ler hemodiyaliz hastalarının %6’sında, böbrek nakli hastalarının ise %11,7’sinde SDBY nedeni olarak gözükmektedir. Ancak etiyojisi hipertansiyon olarak bildirilen SDBY hastalarının önemli bir kısmının kronik GN hastaları olduğu düşünülmektedir; bu nedenle bildirilen oranlar beklenenden daha düşük çıkmış olabilir.^{19,20}

Literatürdeki PGH epidemiyolojisine ilişkin çalışmalar genellikle ülkelerin GN çalışma gruplarının çabası ve renal biyopsi veri tabanlarından ortaya çıkmaktadır. Her veri tabanı bir açıdan ülkenin fotoğrafını çeker, diğer ülkelerle karşılaştırma imkanı sunar, tarama programlarını, tedavi seçeneklerini değiştirebilir ve akademik çalışmalara zemin hazırlar. Ülkemizde 2008 yılında TND bünyesinde kurulan ‘Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu’ tarafından ulusal glomerülonefrit veri tabanı oluşturulmuştur. Birçok merkez PGH hastalarının verilerini bu veri tabanı sistemine “online” olarak girmektedir. İlk veriler 2012 yılında yayınlanmıştır. Daha sonra veri tabanının güncellenmesi ile beraber yeniden veri girişine açılmış ve merkez sayısının artması ile birlikte olgu sayısı yaklaşık 4 bine ulaşmıştır.²⁰

Dünya çapında yapılmış epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde en sık böbrek biyopsi endikasyonu genellikle NS iken ikinci sırayı AİA almaktadır. Hastalıkların sıklıklarına bakıldığında Avrupa ve Asya’da halen en sık görülen PGH, IgAN. İkinci sık görülen PGH değişmekle birlikte Avrupa ülkelerinde genellikle MN yer almaktadır. MN aynı zamanda Avrupa ülkelerinde en sık görülen NS nedeni iken, uzak doğu ülkelerinde MDH, ABD ve Brezilya’da ise FSGS en sık NS nedenidir. ABD’de şu an nüfusun yaklaşık %17’sinde böbrek fonksiyon bozukluğu veya proteinüri bulunmaktadır ve bunların çoğu glomerüler hastalıklar nedeniyledir. Türkiye’nin de içinde olduğu ülkelerin kayıt sistemi çalışmalarına göre en sık görülen PGH ve NS nedenleri Tablo 1.1.’de sıralanmıştır.^{21,22,23,24,25,26,27,28,29,33,34,35,36}

Tablo 1.1. Ülkelerin kayıt sistemi çalışmalarında sıklıklara göre PGH ve nefrotik sendrom nedenleri¹⁹

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

MezGN: Mezangiyoproliferatif glomerülonefrit

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

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

Türkiye'de farklı merkezlerin kendi biyopsi sonuçlarını sundukları tek merkezli çalışmalardan çıkarılabildiği kadarı ile 2000 yılından önceki dönemde MPGN tip 1 ve 2, 2000 yılından sonra ise MN ve IgAN'nin daha sık olduğu söylenebilir (Tablo 1.2.). Hür ve arkadaşlarının çalışmasında ise FSGS ilk sırada yer almıştır. TND Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu'nun gerçekleştirdiği çok merkezli çalışmasının henüz yayınlanmamış güncel verilerine göre Türkiye'de en sık görülen PGH, IgAN'dir (%25.7). İkinci sırayı %25.6 ile MN, üçüncü sırayı %21.9 ile FSGS almaktadır. En sık biyopsi endikasyonu NS iken (%51.7), bunu AİA (%18.3) ve HİGN'in de dahil olduğu nefritik sendrom (%17.8) izlemektedir. TND veri tabanına kayıtlı hastalarda; her bir

PGH'daki biyopsi endikasyonları Tablo 1.3.'te sunulmuştur. Bu veri tabanında böbrek biyopsiyle tanı konan primer GN'lerin tanılarının yüzde dağılımı Şekil 1.5.'te verilmiştir. Bu konuda aynı veritabanının yayımlanmamış güncel verileriyle kıyaslandığında ülkemizde NS dışı sebeplerle biyopsi yapılma sıklığında yıllar içerisinde artış olduğu, bunun sonucunda IgAN saptanma sıklığının da arttığı görülmüştür.^{21,22,25,30,31,32}

Tablo 1.2. Türkiye'de yapılmış çalışmalar PGH ve nefrotik sendrom nedenleri¹⁹

Merkez	Yazar	PGH'nin görülme yüzdelerine göre sıralama			Nefrotik sendrom nedenlerinin yüzdelerine göre sıralama		
		1.	2.	3.	1.	2.	3.
İstanbul Tıp Fakültesi	Ecder ve ark.	IgAN	Kres. GN	MN	-	-	-
Ankara Numune EAH	Pişkinpaşa ve ark.	MN (%33)	FSGS (%18)	IgAN (%16)	-	-	-
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	Altıparmak ve ark.	MPGN	MN	IgAN	MN	MPGN	
Van YY Tıp Fakültesi	Sayarlıoğlu ve ark.	MPGN	MN	IgAN	-	-	-
Ege Tıp Fakültesi	Hür ve ark.	FSGS (%19.6)	MN (%17.5)	IgAN (%16.2)	MN	FSGS ve Kres GN	-
TND*	Ozturk ve ark.	MN (%28.8)	FSGS (%19.3)	IgAN (%17.2)	MN (%43.2)	FSGS (%19.7)	MDH (%10.3)
TND**	-	IgAN (%25.7)	MN (%25.6)	FSGS (%21.9)	-	-	-

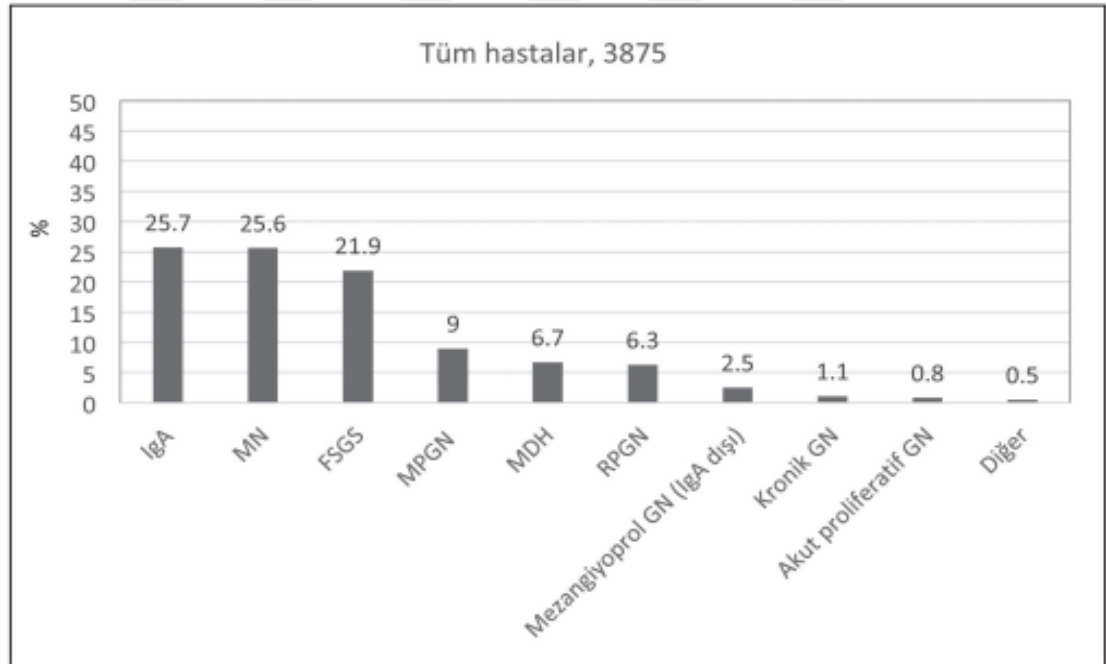
Türk Nefroloji Derneği Primer Glomerüler Hastalık Çalışma Grubunun *yayımlanmış verisi, ** henüz yayımlanmamış güncel verisi.

Tablo 1.3. TND veri tabanına kayıtlı hastalarda; her bir PGH'daki biyopsi endikasyonları¹⁹

Biyopsi Tanısı	Biyopsi Endikasyonu					
	AİA %	NS %	Mikst NS %	Nefritik Sendrom* %	Diğer %	Belirtilmemiş %
FSGS	13,4	61,0	7,3	13,8	2,8	1,6
IgAN	23,3	22,8	8,2	30,6	11,9	3,2
MDH	2,4	88,0	2,4	1,2	3,6	2,4
MN	5,2	84,2	3,8	2,7	3,0	1,1
MPGN tip 1	7,9	65,5	5,8	13,7	4,3	2,9
MPGN tip 2	0,0	48,0	16,0	24,0	8,0	4,0
HİGN	2,9	8,8	8,8	58,8	13,2	7,4

*HİGN dahil

Veriler TND Primer Glomerüler Hastalık veri tabanından alınmıştır.



Şekil 1.5. TND yayınlanmamış güncel verilerine göre böbrek biyopsisiyle tanı konulan PGH'lerin yüzde dağılımı

1.2.2. Primer Glomerüler Hastalıklarda İmmünopatogenez

Klinik, immünopatolojik ve deneysel veriler pek çok GN formunun immünolojik mekanizmalardan kaynaklandığını göstermektedir. Enfeksiyon, ilaç ve toksin maruziyeti gibi çeşitli tetikleyici faktörler, ortak yolaklar üzerinden benzer immün yanıtlar oluşturarak GN'ye neden olurlar. GN'ye sebep olan immün yanıtın doğasını bireyin immünogenetik fenotipi belirler. Glomerüler hastalıklarda hasar daha çok endotel, GBM ve podositin oluşturduğu filtrasyon bariyerinde görülür. Bu bariyer molekül boyutu ve elektrik yüküne göre selektif bir bariyer olarak çalışır ve her tabakası plazma ultrafiltratının oluşumunda özel bir rol üstlenir. Endotelde çok sayıda fenestre bulunduğundan sitokinler, kemokinler, antikorlar, kompleman ve 50-100 nm'den küçük çaplı diğer moleküller bu tabakayı geçebilir.^{37,38,39,40,41,42}

1.2.2.1. Doğal ve Adaptif İmmün Sistemin Rolü

Glomerüler hastalıktaki hücrel hasara hem doğal hem de adaptif immün sisteme ait elemanlar katkıda bulunur. Özellikle kompleman her üç aktivasyon yolağı ile glomerüler hastalıklarda hasar gelişiminde rol oynayabilir. Alternatif yolak kompleman C3 komponentinin spontan hidroliziyle, klasik yolak IgG veya IgM aracılığıyla, mannoz-bağlayan lektin yolağı dimerik IgA ile aktive olabilir. Bu olay glomerülü hücrel ve yapısal hasara açık hale getirir. Kompleman aktivasyonunun ikinci bir sonucu da oluşan terminal membran atak komplekslerinin (MAK) hücre membranında perforasyona yol açarak lizise sebep olmasıdır. Doğal immün sistemin verdiği hızlı yanıtın tersine, adaptif immün yanıt daha yavaş başlar, ortalama 5-7 gün sürer. T ve B lenfositleri ve onların soluble mediatörleri adaptif immün sistemi oluşturur. Yapıları, zamanlamaları ve etki mekanizmaları farklı olsa da doğal ve adaptif immün sistem uyum içinde çalışır. Doğal immünitede olduğu gibi adaptif immün hücreler de genellikle sağlıklı glomerüllerde bulunmazlar. Glomerüllerde immün hücrelerin ve mediatörlerinin bulunması enfeksiyonun ve gelişmekte olan patolojik olayın güçlü bir belirteçidir. Çapraz sunum diye adlandırılan özel bir yolakta dendritik hücreler, egzozen antijenleri MHC (major histocompatibility complex) Klas I molekülleri yoluyla CD8 T hücrelerine sunarlar. Aktivasyon sonrasında, CD8 T hücreleri sitotoksik T hücrelerine dönüşürler ki bunlar da glomerüler hasarda rol oynarlar. Diyabet ve amiloidoz gibi

sekonder glomerülonefritlerde ise glomerüler kapiller duvarda yapısal ve biyokimyasal değişiklikler oluşur.^{28,43,44,45,46}

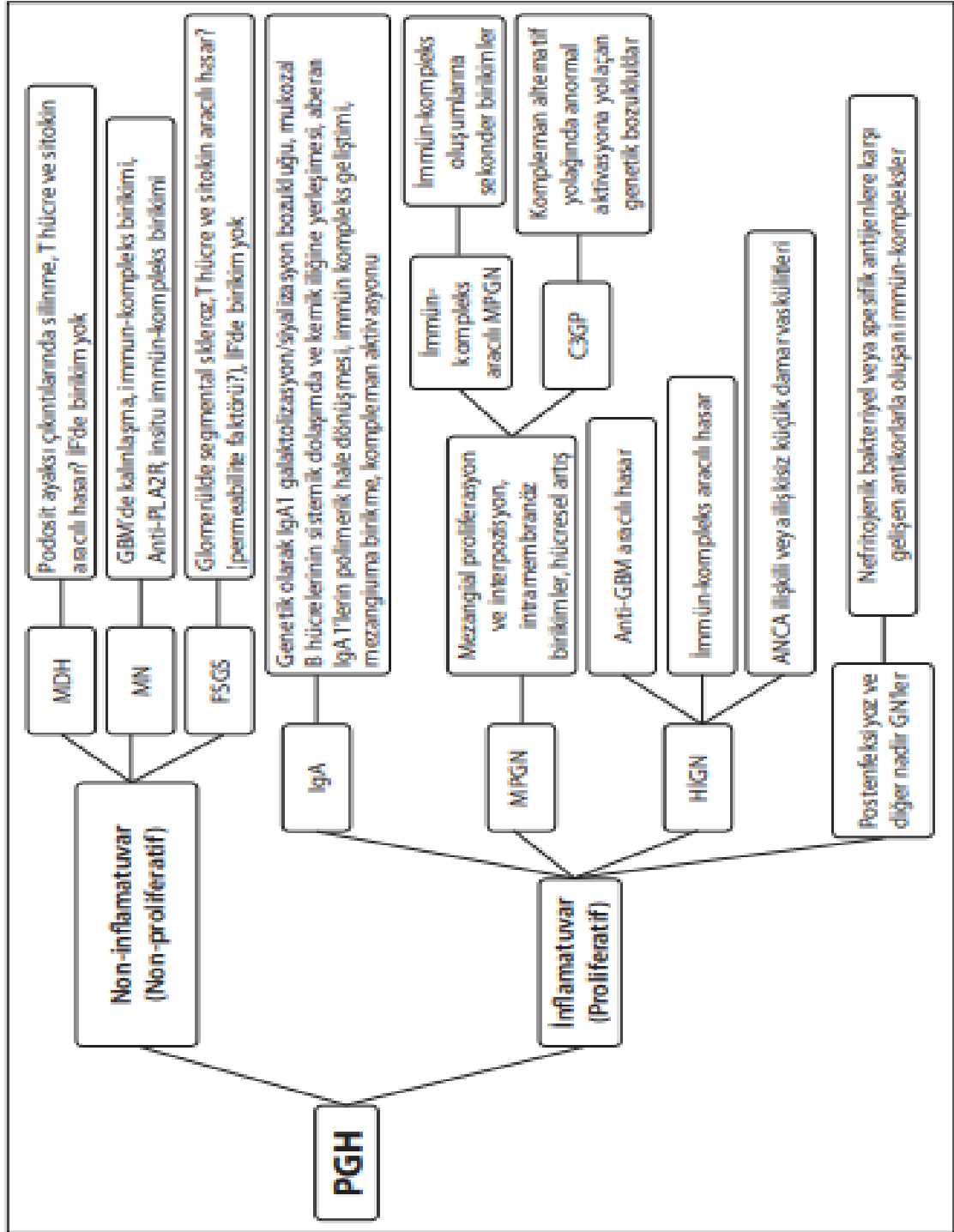
1.2.2.2. Nefritik ve Nefrotik Sendromlar

Nefritik ve nefrotik sendromlar, glomerüler yapılarda hasara yol açan immün mekanizmalara göre de sınıflandırılırlar. İmmün hasar, immün hücrelerin varlığına göre “inflamatuvar” veya “non-inflamatuvar” olarak ikiye ayrılır (bk. Şekil 1.6.). İnflamatuvar hasar daha çok nefritik sendromda rol alır ve bölgeye göç eden nötrofil ve makrofaj gibi hematopoietik hücrelere ve/veya proliferen glomerüler hücrelere bağlı olarak gelişen glomerüler hiperselülarite ile karakterize bir patolojidir. Bu efektör hücreler, trombozu, nekrozu, kresent formasyonunu ve HİGN gelişimini tetikleyebilirler. İmmün aracılıklı GN’in en sık görülen nedenleri arasında IgA nefropati, lupus nefriti ve postenfeksiyöz veya enfeksiyon ile ilişkili GN’ler sayılabilir.^{39,43,44,45,46}

Nefritik sendromun ana özelliği mezengial ve subendotelyal alanlarda antijen depozitlerinin olmasını takiben inflamatuvar hücrelerin bu bölgelere göç etmesidir. Egzojen non-renal antijenlerin pek çoğu mezengium ve subendotelyal alanda birikir ve burada dolaşımdaki antikorlara bağlanabilir, kompleman aktive olur. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu sonucu, mezengium ve subendotelyumda hızlıca toplanarak eksudatif lezyonlar gelişir. Mezengial hücreler glomerüler inflamasyonun başlamasında kritik bir rol oynarlar. Non-inflamatuvar hasar daha çok NS’de rol alır ve immün hücrelerin glomerülü infiltre etmediği bir immün-aracılıklı hasar nedeniyle oluşur. Bunun tipik örnekleri MDH, FSGS ve MN’dir. Glomerüle inflamatuvar hücrelerin toplanıp toplanmaması, primer olarak immün komplekslerin oluşup oluşmaması ve bu komplekslerin glomerülde birikip birikmemesine bağlıdır.^{41,43,44,45,47}

NS’de immün saldırının hedefi podosittir. Başlangıçtaki etki geçirgenliği artıran ve böylece masif proteinüriye neden olan GBM’nin bozulmasıdır. NS ile karşımıza çıkan glomerüler hastalıkların bir örneği MN’dir. Bu hastalıkta IgG antikorları insitu olarak podositlerde eksprese olan endojen renal antijenlere, örneğin M-tipi fosfolipaz A2 (PLA2 R), 7 A içeren trombospondin tip 1 domain (THSD7A) ve nötral endopeptidaza bağlanırlar. Podositlerde eksprese olan antijenlere antikorların bağlanması, komplemanın

aktive olmasına ve MAK'nin podosit membranı üzerinde sublitik konsantrasyonlarda birikmesine neden olur. Subepitelyal alanda kompleman birikimi tipik olarak



Şekil 1.6. Primer GN'lerin temel patogenetik mekanizmalarının özeti¹⁹

sublitiktir. Çünkü faktör H, CD55, MAK inhibitör proteini (CD59) ve membran kofaktör proteininin (CD46) koruyucu etkileri mevcuttur. MAK'nin sublitik miktarları prostaglandin ve proteazların salınımını uyarır ve NADPHoksidaz sistemini aktive eder,

ortamda oksijen radikalleri oluşur. Bu moleküller komşu GBM'yi parçalar ve endoplazmik retikulum stresini artırarak, nefrin redistribüsyonuna neden olup DNA'ya hasar vererek ve hücre döngüsünü durdurup apoptosise sebep olarak podositlerin tahribatına yol açar.^{37,47,48}

Subepitelyal alan çok özellikli bir alandır ve her ne kadar kompleman bu alanda aktive olsa da, NS ile prezente olan diğer glomerüler hastalıklarda ve MN'de oluşan lezyonlar noninflamatuvardır. Çünkü inflamatuvar hücreler vasküler alandan buraya geçemez. Bunun nedeni immün hücrelerin sağlam GBM'yi etkin bir şekilde geçememesidir. Ayrıca subepitelyumda üretilen C3a ve C5a, inflamatuvar hücreleri kapiller lümeninden buraya toplamaya yetecek kimyasal gradiente ulaşamaz. Sonuçta, subepitelyumda oluşan hasarın önemli bir kısmı terminal kompleman komponentleri olan MAK'nin podositler üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır.^{40,44,47,49}

1.2.3. Glomerülonefritlerde Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Glomerülonefritler (GN), klinik olarak çok farklı tablolarla karşımıza çıkabilen, tanı için çeşitli analizlerin yapıldığı ve böbrek biyopsisi ile kesin tanıya ulaşabildiğimiz bir grup hastalıktır. Hastalar, klasik olarak hiperlipidemi, hipoalbuminemi ve ödem tablosuyla prezente olurlar. Bu bölümde GN'nin kliniği ve laboratuvar yaklaşımları hakkında bilgi verilecektir.^{19,28}

1.2.3.1. Klinik Tanımlamalar

Asemptomatik İdrar Anomalileri (Asemptomatik hematüri ve/veya proteinüri): Belirgin bir şikayete neden olmayan, sıklıkla rutin incelemeler sırasında tespit edilen subnefrotik proteinüri ve hematüri olmasıdır.^{50,51,52}

Akut böbrek hasarı: Böbrek fonksiyonlarının aniden bozulmasıdır. İlk başvuru kliniği olabileceği gibi hastalık progresyonu, ilaç etkisi (non-steroid anti-inflamatuvar ilaç, ACEi/ARB, radyokontrast ajan, nefrotoksik ilaç vb.), dehidratasyon veya renal ven trombozu nedeniyle de olabilir.^{50,51,52}

Kronik böbrek yetmezliği: Böbrek fonksiyonlarının zaman içinde bozulmasıdır. İlk başvuru kliniği olarak ya da bilinen GN seyri süresince ortaya çıkabilir.^{50,51,52}

Nefrotik sendrom: 3.5 g/gün/1.73 m² (iPKO 3500 mg/g) ve üzerinde proteinüriyle birlikte ödem, hipoalbuminemi, hiperlipidemi ve lipidüri olması olarak tanımlanır. Sıklıkla MDH, MN veya FSGS'nin seyrinde görülen klinik tablodur.^{19,50,51,52}

Nefrotik Sendromun Tam Remisyonu: En az 1-2 hafta arayla tekrarlanmış iki değerlendirmede idrarda protein atılımı <0.3 g/gün (iPKO<300 mg/g) olması, eşlik eden normal serum albumin konsantrasyonu ve normal sKre.^{19,50,51,52,44,67}

Nefrotik Sendromun Kısmi Remisyon: En az 1-2 hafta arayla tekrarlanmış iki değerlendirmede idrarda protein atılımı 0.3-3.5 g/gün (iPKO300-3500 mg/g) aralığında olması ve en yüksek değerinin %50 veya daha fazla düşmesi, bunlara serum albumin konsantrasyonunda düzelme ve normale gelmesinin eşlik etmesi ve sKre stabil kalması.^{19,50,51,52,44,67}

Nefritik sendrom: 3.5 g/gün/1.73 m² (3500 mg/g)'den az proteinüri, hematüri, ödem, hipertansiyon, GFH'de azalma ile tanımlanır. Genellikle post-enfeksiyöz GN'ler, IgAN ve MPGN gibi inflamasyonun olduğu proliferatif GN'lerin seyrinde görülen klinik tablodur.^{50,51,52,55}

Hızlı ilerleyen GN (Kresentik Glomerülonefritler): Çok kısa sürede (günler haftalar) içerisinde böbrek fonksiyonlarında bozulma, proteinüri, HT, oligüri ve zengin idrar sedimenti ile seyreden ve histopatolojik karşılığı kresentik GN (glomerüllerin en az %50'sinde çeşitli aşamada kresent varlığı) olan tabloyu ifade eder. Primer GN seyrinde olabileceği gibi ANCA ilişkili vaskülit veya Goodpasture sendromu gibi durumlarda görülebilir.^{50,51,52}

1.2.3.2. Laboratuvar

Başvuruda tüm GN'li hastalara TİT, tam kan sayımı ve serum biyokimyasal analizleri yapılmalı. Tanı konulan vakalarda ise GN etiyojisine yönelik analizler de ayırıcı tanı için planlanmalıdır. Değerlendirmede öncelik anamnez, fizik muayene ve primer/sekonder nefrotik sendrom ayırıcı tanısına yönelik testlere verilmelidir.^{19,28}

Serum Biyokimya Analizi: Glukoz, üre, kreatinin, elektrolitler, total protein, albümin, lipit düzeyleri, LDH, transaminazlar, serum protein elektroforezi ve CRP düzeyleri değerlendirilmelidir.^{19,28,50,51,52}

Tam idrar analizi: İdrar çubuğu ile kimyasal, semi-kantitatif olarak proteinüri tayini yapılır. İdrar çubuğu sadece albümine duyarlıdır; ancak düşük miktarlarda albüminüriyi saptama şansı yoktur. Tam idrar analizi mutlaka mikroskopik inceleme ile tamamlanmalı; hematüri, lökositüri, silendirüri varlığı kaydedilmelidir.^{50,51,52,44,67,88}

Proteinüri: İdrarda 300 mg/gün üzerinde protein olmasıdır. Kantitatif olarak 24 saatlik idrarda proteinüri tayini ya da iPKO ile tayin edilebilir. Sabah ilk idrar ya da erken idrar tercih edilir. Ayrıca ileri yaş grubunda, olası paraproteinemilerin dışlanması için serum ve idrar immünelektroforezleri bakılması önerilmektedir.^{50,51,52,44,67}

Serolojik testler: GN düşünülen tüm hastalardan viral hepatit (HBs Ag, anti-HBc IgG, antiHCV, anti-HIV) ve otoimmün (ANA, ANCA, RF, serum C3 ve C4 analizleri) serolojilerin bakılması önerilmektedir. Pulmoner-renal sendrom ayırıcı tanısında anti-GBM antikor tayinini önerilmektedir. Ancak böbrek biyopsisi yapılan hastalarda İF ile tanı konabileceği için bu hastalarda kandan anti-GBM istenmeyebilir. Klinik duruma göre anti-GBM, anti-dsDNA, Parvovirüs B19-9, CMV PCR, EBV IgG ve IgM, Adenovirüs, ASO vb ek serolojiler istenebilir.^{28,50,51,52}

Tablo 1.4. Glomerüler hastalıklarda serum kompleman seviyesi²⁸

AZALMIŞ KOMPLEMAN SEVİYESİ İLE GİDEN HASTALIKLAR
Post-streptokokal glomerülonefrit
Subakut bakteriyel endokardit, viseral apse, şant nefriti
Sistemik lupus eritematozus
Kriyoglobülinemi
İdiopatik membranoproliferatif glomerülonefrit
NORMAL KOMPLEMAN SEVİYESİ İLE GİDEN HASTALIKLAR
Minimal değişiklik hastalığı
Fokal segmental glomerüloskleroz
Membranöz nefropati
IgA nefropati
Henoch Schönlein purpura
Anti-glomerüler bazal membran hastalığı
Pauci-immun hızla ilerleyen glomerülonefrit
Poliarteritis nodosa
Wegener Granülomatozu

Diğer analizler: İmkani olan MN'li hastalarda hem tanı anında hem de takipte anti-PLA2R istenmesini tavsiye edilmektedir. Primer MN'de %70-80 oranında pozitifdir. Anti-PLA2R negatif MN'lerde sekonder sebeplerin daha sıkı araştırılmasını önerilmektedir.^{56,57,58}

1.2.3.3. Görüntüleme

Proteinüri ile başvuran ve böbrek biyopsisi planlanan her hastaya, böbrek boyutları ve parankim yapılarını değerlendirmek üzere üriner sistem ultrasonografisi yapılmalıdır.^{50,51,52,59}

1.2.3.4. NS Olan Hastaya Genel Yaklaşım

Erişkin bir hastada ≥ 3.5 g/gün proteinüri (spot idrarda protein/kreatinin ≥ 3.5 g/gün), hipoalbuminemi (serum albumin ≤ 3.5 g/dl), ödem ve hiperlipidemi varlığında NS'den söz edilir. İdrarda oval yağ cisimciği bulunması tanıya yardımcıdır.^{19,28,55,59,60,61}

Böbrek biyopsisi etiolojinin kesin tanısı için gereklidir. İki böbreğin de boyutları normal olan ve obstrüktif nefropatisi olmayan NS hastalarına, sekonder sebep ortaya konamamışsa, böbrek biyopsisi önerilmektedir. Bununla beraber diyabetik retinopati ve nöropati gibi diyabetin mikrovasküler komplikasyonu saptanan diyabetik hastalarda, idrarda hücre silendir varlığı ve/veya böbrek fonksiyonların hızlı bozulduğu veya 5 yıldan kısa süreli diyabet hastalığı öyküsünün olduğu durumlarda diyabet dışı bir renal hastalık düşünülüp biyopsi yapılmalıdır. Benzer şekilde amiloidoz tanısını düşündüren bulguların varlığında (öykü, laboratuvar testleri) ilk önce damarlanması çok olmayan dokulardan (gingiva, karın cilt altı yağ dokusu aspirasyonu, rektum veya kemik iliği) dokulardan biyopsi yapılması daha güvenli olabilir.^{19,28,52,59,61}

NS tanısı konan bir hastada, hastanın öyküsü ve fizik muayenesi yanında ilaç veya toksin (NSAİİ, lityum, pamidronat, kokain, eroin, vb.) kullanımı ve ailede genç yaşta böbrek hastalığı varlığı (Alport sendromu, herediter FSGS veya Fabry hastalığı vb. açısından) mutlaka ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır. Ayrıca NS'nin sık görülen nedenleri tetkik edilmelidir. Bu amaçla ilk aşamada tüm hastalara Tablo 1.5. a'daki testlerin yapılması önerilmektedir.^{19,28,50,51}

İS tedavi planlanan hastalara tedavi öncesi latent veya aktif tüberküloz açısından değerlendirmede bulunulması, gerekli görülen hastalarda profilaktik tedavi verilmesi tavsiye edilmektedir. PGN’de bu konuda yerleşik bir yaklaşım ortaya konamamış olması sebebiyle bu durumdaki hastalara yaklaşım, merkezin kendi tutumuna göre, gerekirse bir enfeksiyon uzmanıyla işbirliği halinde yapılması uygun bir yaklaşım olabilir.^{19,51,52,62}

Tablo 1.5. NS ayırıcı tanısında önerilen başlıca tetkikler¹⁹

a. Her Hastaya İstenecekler	b. Seçilmiş Hastalara İstenecekler
<ul style="list-style-type: none"> • Tam idrar tetkiki • Kantitatif proteinüri tayini • Tam kan sayımı • Protrombin zamanı, aktive kısmi tromboplastin zamanı • Serum açlık kan şekeri (diyabeti biliniyorsa ayrıca HbA1c), üre, kreatinin, elektrolitler, transaminazlar • HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV, ANA, anti dsDNA, RF, kompleman düzeyleri (C3 ve C4), ASO, serum protein elektroforezi • Tüm batin USG ve renal USG • P-A akciğer grafisi 	<ul style="list-style-type: none"> • ANCA (HİGN varlığında) • Kriyoglobülinemi (hepatit C varlığında) • Ekokardiyografi (kalp yetersizliği kliniği) • Pulmoner emboli şüphesi (alt ekstremitte venöz Doppler USG ve/veya ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi veya böbrek fonksiyonları normale pulmoner BT anjiyografi) • Renal ven Doppler USG (renal ven trombozu gelişimi ihtimali) • Gözdibi incelemesi (diyabet, malign HT, vaskülit vb şüphesi) • Cilt altı yağ dokusu, gingiva, karın cilt altı yağ dokusu aspirasyonu, rektum veya kemik iliği biyopsisi (amiloidoz şüphesi) • Genetik hastalık şüphesi (Alport sendromu, herediter FSGS, Fabry hastalığı, C3GP vb düşündürülen bulgular varsa) • Anti-PLA2R: MN tanısında

Tablo 1.6. Sekonder Nefrotik Sendrom Nedenleri²⁸

SİSTEMİK HASTALIKLAR
Diyabetes mellitus
Sistemik lupus eritematozus ve diğer kollajen hastalıklar
Amiloidozis (AA, AL amiloidozu)
Vaskülitik-immünolojik hastalıklar (miks kriyoglobülinemi, Wegener granülomatozu, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, poliarterit, Henoch-Schönlein purpurası, sarkoidoz, Goodpasture hastalığı)
ENFEKSİYONLAR
Bakteriyel (post-streptokokal, konjenital ve sekonder sifiliz, subakut bakteriyel endokardit, serebral ventriküloatriyal şant nefriti)
Viral (Hepatit B, Hepatit C, HIV enfeksiyonu, enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirüs enfeksiyonu)
Parazitik (Malarya, toksoplazmozis, şistozomiyazis, filariyazis)
İLAÇLAR
Altın, civa, ağır metaller
Penisilamin
NSAİİ, siklooksijenaz-2 inhibitörleri dahil
Lityum
Parametadion, Trimetadion
Kaptopril
'Sokak' eroini
Diğerleri; probenesid, klorpropamid, rifampin, tolbutamid, fenindion, pamidronat
ALLERJENLER, BÖCEK ISIRMALARI, İMMÜNİZASYON, KANSERLER
Hodgkin lenfoma ve lösemiler/lenfomalar (minimal değişiklik hastalığı)
Solid tümörler (membranöz nefropati)
HEREDİTER VE METABOLİK HASTALIKLAR
Alport sendromu
Fabry hastalığı
Orak hücreli anemi
Konjenital (Fin tipi) nefrotik sendrom
Ailesel nefrotik sendrom
Nail-Patella sendromu
Parsiyel lipodistrofi
DİĞER
Hamilelikle ilgili (preeklampsi dahil)
Transplant rejeksiyonu
Serum hastalığı
Hızlanmış hipertansif nefroskleroz
Tek taraflı renal arter stenozu
Masif obezite-uyku apnesi
Reflü nefropatisi

1.2.3.5. Primer Glomerülonefritler

a. MDH: TND verilerine göre ülkemizde erişkin idiyopatik NS olan hastaların yaklaşık %10'undan MDH sorumludur (bk. Tablo 1.1.). Çocukluk çağının en sık görülen nefrotik sendrom tipidir. Podosit hasarı sonucu negatif yük bariyerinin kaybı ile albümin ağırlıklı proteinüri olur. NS kliniği vardır. Ig kaybı ve T hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı sistemik enfeksiyon, koagülopati nedeni ile trombozlar ile komplike olabilir. ABH, hematüri ve anüri durumunda bilateral renal ven trombozu akla gelmelidir. Şiddetli hipoalbuminemi (serum albümin düzeyi 2g/dl altında) olanlarda tromboz riski yüksektir ve antikoagülasyon önerilir (bk Tablo 1.7.). İdrar mikroskopisinde sıklıkla hücre yoktur.^{19,28,62,63,64,65,66}

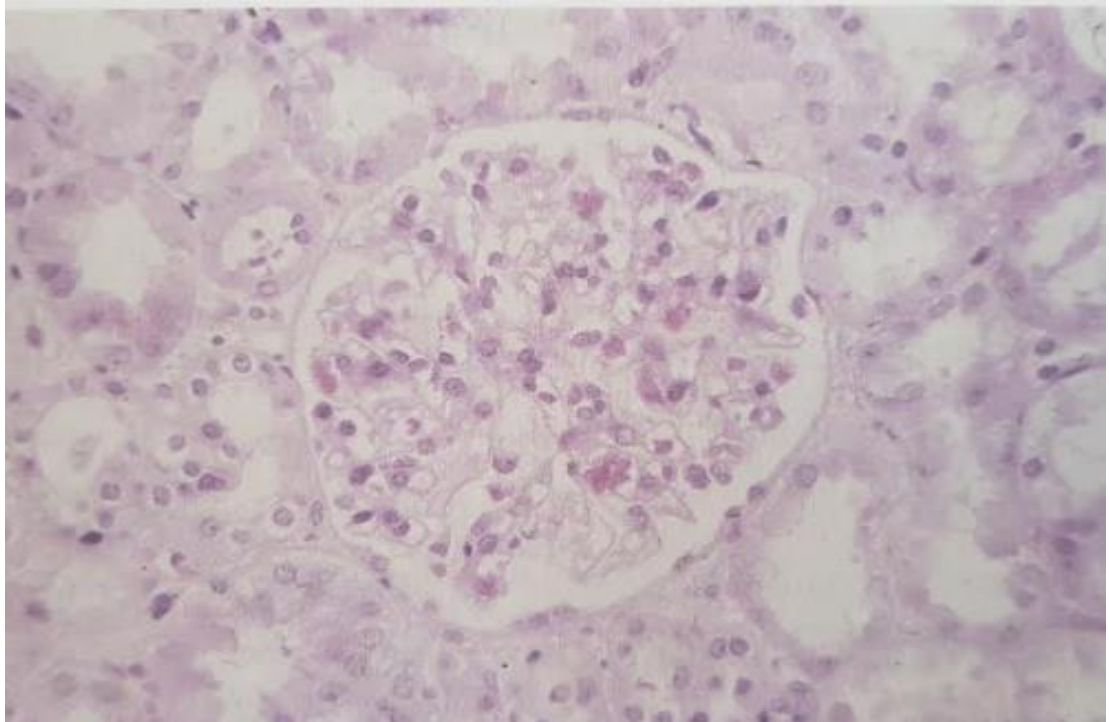
Sekonder MDH yapan nedenler başlıca ilaçlar (en sık NSAİİ), enfeksiyonlar, alerji ve neoplazilerdir. MDH saptanan erişkin hastalarda böbrek biyopsi örneklerinde İF incelemede herhangi bir parametrede (IgG, IgM, IgA, C3 ve C1q) yoğun bir birikim görülmesi başka bir tanıyı akla getirmelidir.^{28,66,67,68,69}

Özellikle öykü, klinik ve laboratuvar bulgularında sekonder MDH'a neden olabilecek enfeksiyon hastalıklarına dair bulgular varlığında (mikoplazma pnömonisi gibi) enfeksiyöz nedenler akla gelmelidir. Bununla beraber bölgesel olarak MDH'a yol açan enfeksiyon hastalığı (örn. Malarya) sıklığı artmış olduğunda yine enfeksiyöz etioloji gözden geçirilmelidir.^{68,69,70,71}

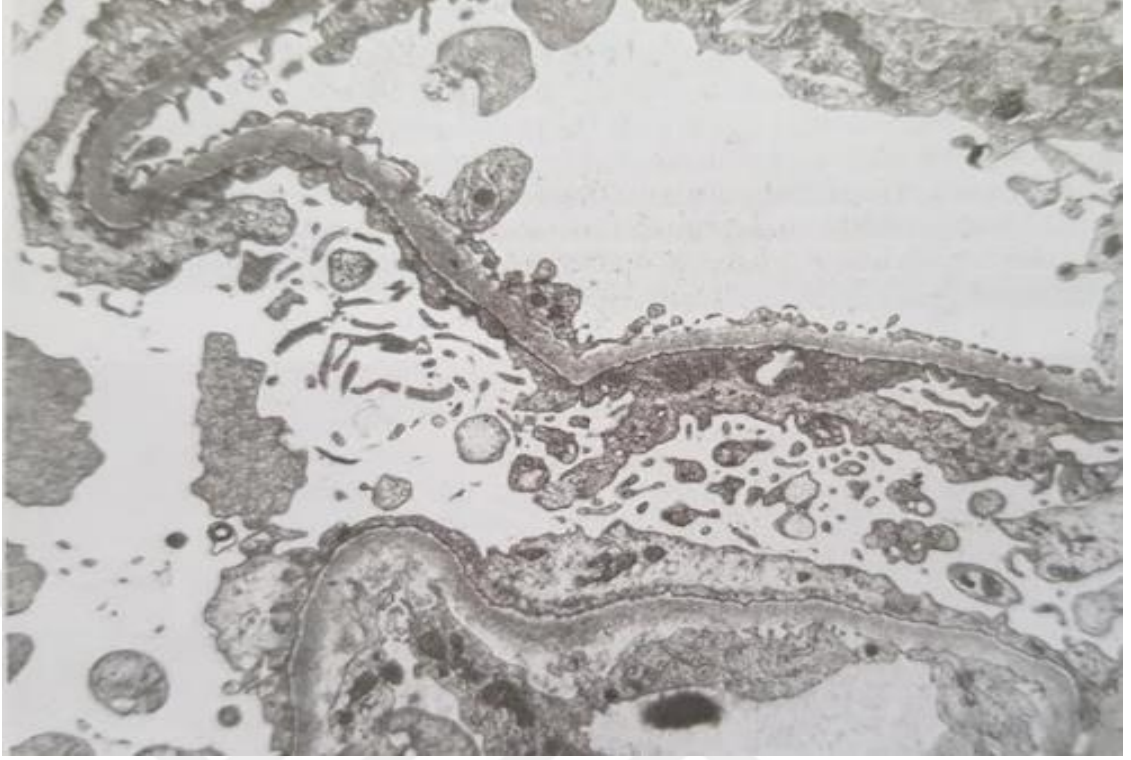
Neoplaziler açısından özellikle ileri yaş ve/veya yüksek riskli hastalarda öykü, fizik muayene ve temel laboratuvar testlerine göre tarama (P-A akciğer grafisi veya toraks BT, mammografi veya batin USG gibi) yapılabilir. Böbrek fonksiyonları bakımından MDH'nın prognozu mükemmeldir ve böbrek fonksiyonları azalan hastaların çoğunda daha sonra yapılan böbrek biyopsisinde FSGS saptanır. Bununla birlikte hastaların %50'den fazlasında relaps görülür ve %10-20 hasta steroid bağımlı olur.^{28,67,70,72}

Tablo 1.7. GN'lerde tromboembolik komplikasyon gelişiminin muhtemel mekanizmaları^{19,64,65}

<ul style="list-style-type: none">• Koagülasyon sisteminin aktivasyonu<ul style="list-style-type: none">o Endojen antikoagülasyon mekanizmalarında azalmao Fibrinolitik sistemin inhibisyonuo Glomerüler hemostatik sistemde değişimler
<ul style="list-style-type: none">• Hipoalbuminemiye bağlı tromboksan A2, faktör 5, faktör 8 ve von Willebrand faktörü artışı
<ul style="list-style-type: none">• Artmış fibrinojen ve kolesterol seviyesine bağlı trombosit aktivasyonu
<ul style="list-style-type: none">• Karaciğerden lipoprotein sentezinde artış
<ul style="list-style-type: none">• Tromboz önleyici mekanizmalarda değişimler<ul style="list-style-type: none">o Anti-trombin 3 kaybıo Protein-C artışı, aktif protein-S kaybıo Doku faktörü yolağı inhibitörü artışı
<ul style="list-style-type: none">• İnvasküler volüm azalmasına sekonder trombositoz ve eritrosit konsantrasyonunda veya yapısında bozulma
<ul style="list-style-type: none">• Glomerüler hemostaz sistemi sorunları; glomerül içi fibrin ve trombin birikimi
<ul style="list-style-type: none">• Diğer: Uzamış hareket kısıtlılığı, yeni geçirilmiş cerrahi, kanser, obezite, santal kateter varlığı, inme, kalp hastalığı, eşlik eden otoimmün hastalıklar, geçirilmiş tromboz ya da antifosfolipid antikör sendromu gibi tromboza yatkınlık oluşturabilecek durumların varlığı



Şekil 1.7. Minimal değişiklik hastalığı glomerülopatisinin sıradan ışık mikroskopik görüntüsü. Glomerüler bazal membranlar incedir ve glomerüler hipersellülarite yoktur.²⁸



Şekil 1.8. Minimal değişiklik hastalığı. Elektron mikroskopisi viseral epitelin mikrovillöz dönüşümüyle birlikte ayaksı çıkıntılardaki yaygın silinmeyi gösteriyor.²⁸

b. FSGS: Tüm dünyada prevalansı artmakla birlikte ülkemizde erişkin idiyopatik NS'li hastaların yaklaşık %20'sinden sorumludur (bk. Tablo 1.1.). FSGS insidansı bütün ırklarda gittikçe artmakla birlikte özellikle Afrikan-Amerikalılarda daha yaygındır. Sekonder sebeplerin dışlanması önemlidir. Geçirgenlik (permeabilite) faktörleri, genetik, viral etkenler ve glomerüler hiperfiltrasyon ile podosit hasarı vardır.^{28,73,74}

Patogeneizde geçirgenlik permeabilite faktörleri, genetik ve viral etkenler sorumlu tutulabilir. Bunlara bağlı olarak gelişen podosit hasarı ve glomerüler hiperfiltrasyon vardır.^{19,73,74}

Ülkemizde biyopsiyle tanı konulan hastalarda en sık başvuru tablosu %61 ile NS'dir (bk. Tablo 1.3.). SDBY riski genellikle yüksektir. Kantitatif proteinüri miktarı değişken olup proteinüri non-selektiftir. Şüphe duyulan olgularda genetik podosit defektleri araştırılabilir.^{19,20,75}

FSGS bir hastalık değildir, bir histolojik tanıdır. Primer (immünolojik) FSGS ve sekonder FSGS ayırımı tedavi ve prognoz açısından çok önemlidir. Sekonder FSGS nedenleri adaptif, enfeksiyonlar (özellikle HIV gibi viral enfeksiyonlar),

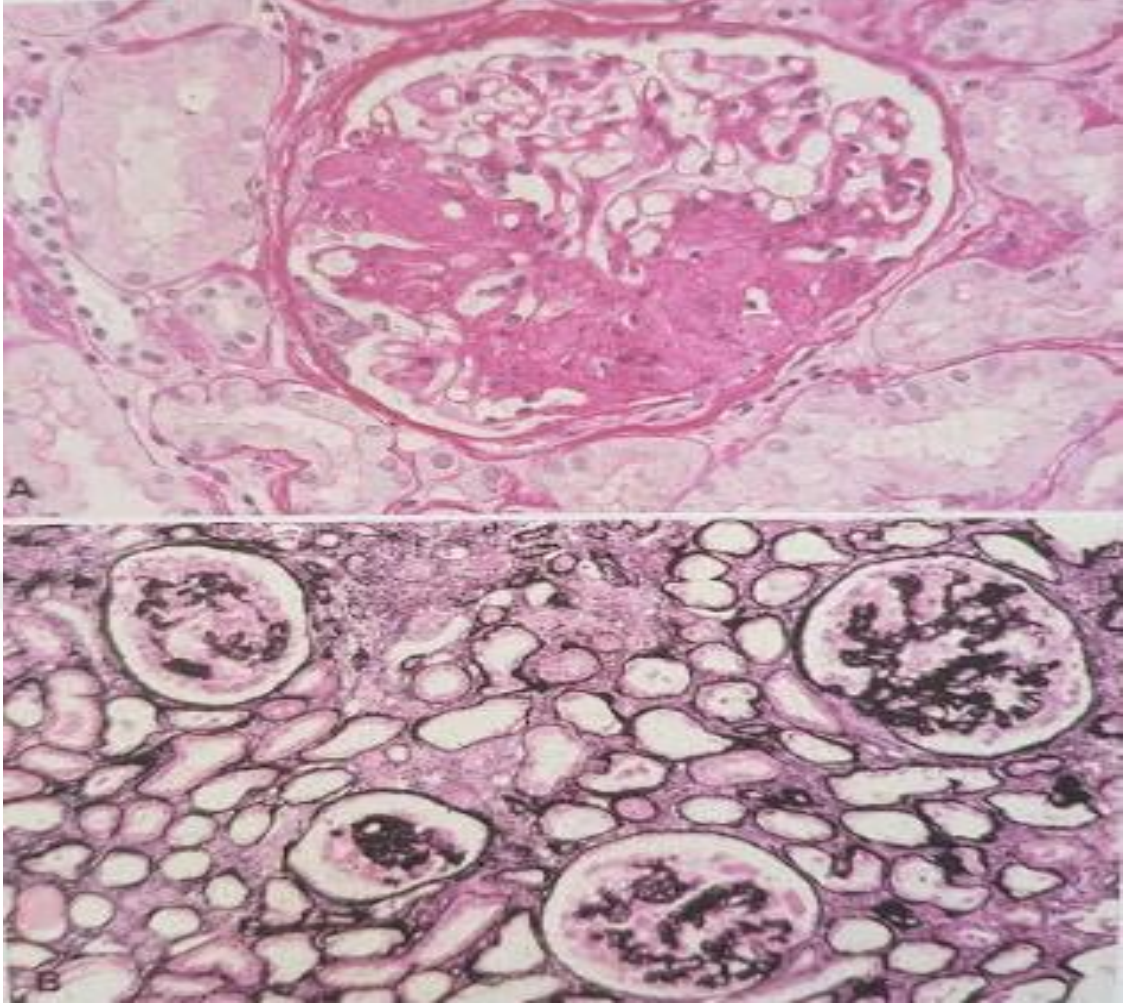
ilaçlar/toksinler, orak hücreli anemi, obezite, veziköüretoral reflü, genetik, tek böbrekli olma olarak özetlenebilir.^{28,76}

Tüm hastalarda ayrıntılı öykü alınmalı (aile öyküsü, ilaç/toksin kullanımı, uyku apne varlığı gibi), fizik muayene (obesite varlığı) yapılmalı, özellikle HIV varlığı araştırılmalıdır.^{73,74}

FSGS'nin histolojik tipleri, klasik (NOS), sellüler, perihilar, tip, kollapsing varyantlardır. Kollapsing variant varlığında virüsler (HIV, parvovirus B19) ve ilaç kullanımı (bifosfonatlar gibi) akla gelmelidir. Perihilar variant saptandığında adaptif FSGS ön planda düşünülmelidir. Eşlik eden glomerülomegali varlığında obesite ilişkili FSGS düşünülmelidir. Elektron mikroskopik incelenme yapılan vakalarda ayaksı çıkıntılarda yaygın (>%80) yapışıklık primer FSGS'yi düşündürür. FSGS'un histopatolojik tipleri epidemiyolojik, klinik ve prognostik açıdan farklılıklar gösterir. Örneğin 'tip' lezyonu nispeten iyi seyirliken 'kollapsing varyant' böbrek yetmezliğine daha hızlı ilerler.^{19,28,76,77}

Nefrotik düzeyde proteinürili bir FSGS hastasında NS'nin diğer kriterlerinin (hipoalbuminüri, ödem) de varlığı, bu FSGS'nin sekonder FSGS'den daha çok primer FSGS olduğunu düşündürür. Primer ve sekonder FSGS ayrımında EM'de ayaksı çıkıntılardaki silikleşmenin derecesi yardımcı olabilir.^{75,77}

Tedavi edilmemiş FSGS'un seyri genellikle proteinüride artış ve glomerüler filtrasyon hızında azalmadır. Sadece hastaların çok az bir kısmında kendiliğinden remisyon gerçekleşirken, tedavi edilmemiş hastaların çoğunluğunda 5 ile 20 yıl arasında SDBY gelişir.²⁸



Şekil 1.9. Fokal segmental glomerüloskleroz. A, klasik fokal segmental glomerülosklerozun ışık mikroskopisi. B, gümüş boyama ile kollapsing fokal segmental glomerülosklerozda glomerüller ağdaki kollaps

c. MN: Gelişmiş ülkelerde çoğunluğu idiyopatikdir. Ülkemizde erişkin idiyopatik NS'lerin %43.2'sinde MN saptanır (bk. Tablo 1.1.). Subepitelyal immün-kompleks birikimi ile oluşan otoimmün glomerüler hastalık olup ülkemizde %84.2'sinde başvuru kliniği NS şeklindedir (bk. Tablo 1.3.). Tanı sırasında GFH sıklıkla normaldir. Hiperlipidemi, tromboza eğilim, artmış kardiyovasküler hastalık riski söz konusudur. Serum albümin < 3 g/dL ise tromboz riski yüksektir.^{19,20,25,,60,64,65,78}

İdrar mikroskopisinde sıklıkla özellik beklenmez. Diğer serolojik ve virolojik testler primer MN'de negatiftir.^{50,55,78,79}

Primer MN hastalarının %70-80'inde podosit üzerinde anti-PLA2R vardır. Negatif olması primer MN'yi dışlamaz. Mezangiyal IgM birikimi olanlarda sekonder nedenler araştırılmalıdır.^{57,58,80}

MN tanısında primer ve sekonder MN ayırımı tedavi yaklaşımları açısından çok önemlidir. Sekonder MN yapan nedenler başlıca enfeksiyonlar, maligniteler, otoimmün hastalıklar ve ilaçlar/toksinlerdir.^{28,78,81}

Böbrek histopatolojisinde intraglomerüler inflamatuvar hücrelerin artışı durumunda sekonder nedenler (maligniteler dahil) akla gelmelidir. IgG subtiplerinin boyanması tanıya yardımcı olabilir. Primer MN'de IgG4 boyanması ön planda iken, IgG1-3 boyanmaları ikincil nedenleri akla getirmelidir. Elektron mikroskopik inceleme yapılabilen durumda endotel hücrelerinde tübüloretiküler yapılar (lupus) veya subendotelial ve mezangiyal elektron yoğun birikimler görülmesi sekonder MN düşündürmelidir.^{47,48,81,82,83,84,85,86}

Tüm hastalarda ANA, antidsDNA, RF, anti-Sm, anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorları bakılmalıdır (lupus membranöz nefropatisi, Sjögren sendromu). Hepatit B, C ve HIV varlığı için testler yapılmalıdır. Serum C3 ve C4 düzeyleri bakılmalıdır. Serum protein elektroforezi istenmeli ve yüksek riskli hastalarda (yaşlı ve klinik ve/veya laboratuvar bulgularına göre) serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi ve serum serbest kappa ve lambda düzeyleri ölçülmelidir.^{44,47,78,79}

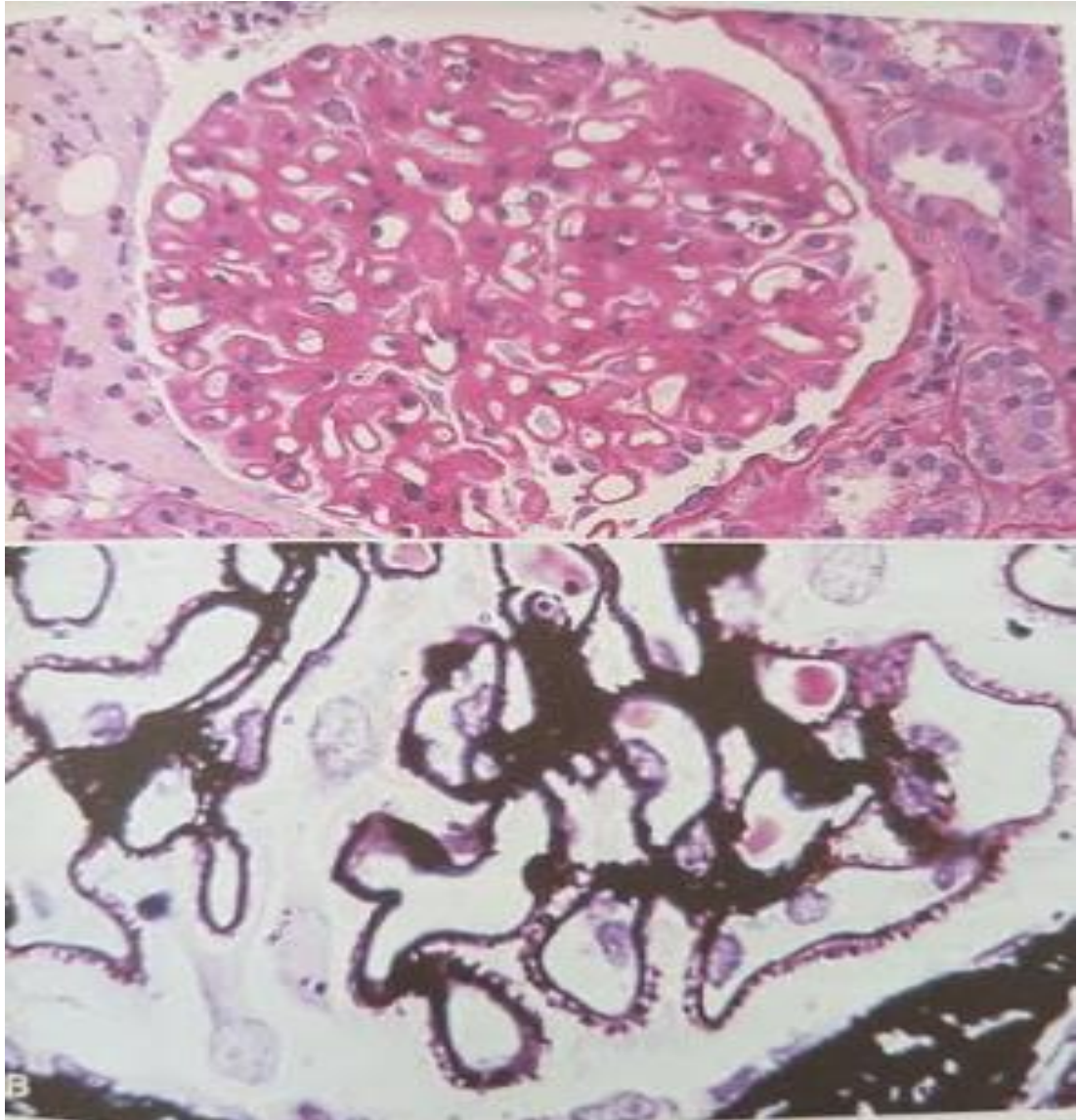
Özellikle 50 yaş üzerinde ve/veya yüksek riskli hastalarda kanser taraması yapılmalıdır (ör. sigara öyküsü olanlarda toraks BT incelemesi, erkeklerde PSA ve prostat muayenesi).^{87,88}

Tüm hastalarda, mümkünse, serum anti-PRA2R antikorları ELİSA ile ölçülmelidir. Pozitif olması MN varlığını gösterir. Anti-PRA2R antikorların varlığı sekonder nedenleri tamamiyle ekarte etmez. Dolayısıyla bu antikorların varlığında da sekonder nedenler (örn. serolojik testler ve görüntüleme ile) araştırılmalıdır.^{28,56,57,58,89,80}

Böbrek fonksiyonları normal olanlarda, sekonder nedenlerin non-invaziv testler ve görüntülemelerle ekarte edilmesi sonrası serum PLA2R antikorların varlığında böbrek biyopsisi yapılmadan MN tanısı konulması düşünülebilir. Bu yaklaşım böbrek biyopsisi

yapılmasına engel durumlarda (zorunlu antikoagulan kullanımı, hastanın onayının olmaması vb.) özellikle yardımcı olabilir.^{57,89,90}

Büyük serilerde, renal sağkalım 10 yılda %75'in üzerindedir ve kendiliğinden remisyon oranı %25-30'dur. Genellikle yaşlı hastalar, erkekler ve persistan ağır proteinürisi olan hastaların renal yetmezliğe ilerlemesi daha muhtemeldir ve bundan dolayı tedaviden fayda görürler.²⁸



Şekil 1.10. Membranöz nefropati. A, Hiper sellüleritenin olmadığı ve glomerüler kapiller duvardaki kalınlaşmayı gösteren ışık mikroskopisi görüntüsü. B, gümüş boyama ile idiyopatik membranöz nefropatide epimembranöz depositler arasındaki bazal membran projeksiyonlar²⁸

d. IgAN: Ig A nefropatisi tüm dünyada idiopatik glomerülofritlerin en sık görülen formu olup Avrupa ve Asya'nın bazı bölümlerinde primer glomerülofritlerin %15-40'ını kapsamaktadır. Ig A nefropatisi erkeklerde daha sık görülmekte ve 2. ve 3. Dekatlarda pik yapmaktadır.²⁸

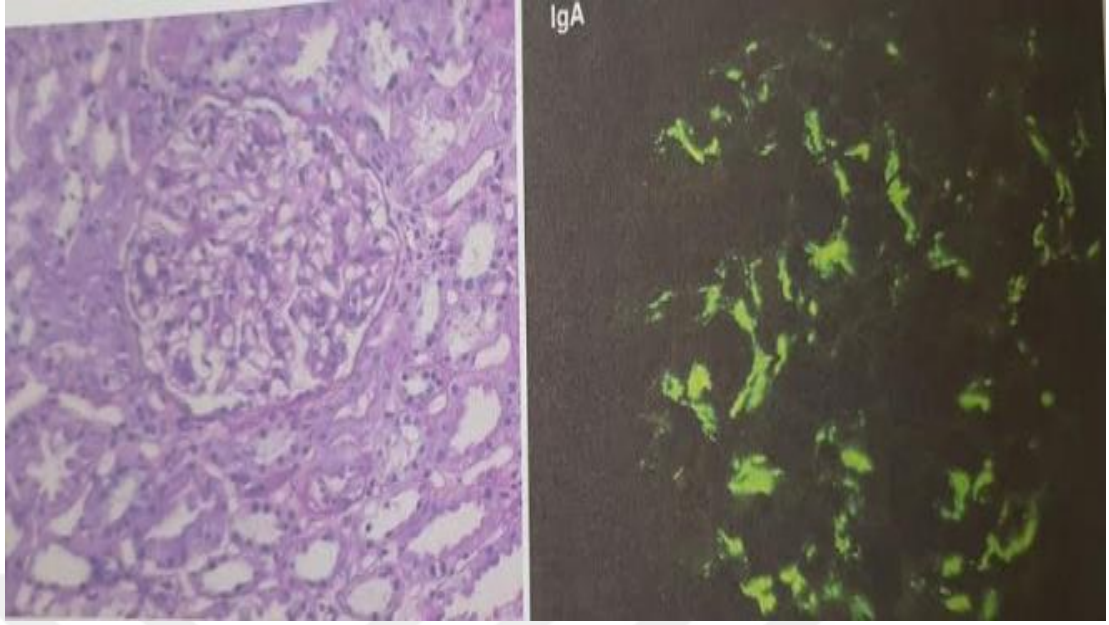
Galaktozilasyon defektli dolaşan IgA1'e karşı oluşan antikorların ikinci bir uyarı ile sentezlenmesi ve immün-kompleks birikimi ile ortaya çıkan mezangiyal IgA depolanması ile karakterli mezangiyoproliferatif bir GN'dir.^{91,92}

Genellikle AİA, NS veya nefritik sendrom bulgularıyla başvurmakla birlikte hastalar her türlü GN başvuru kliniği ile gelebilir. Hastaların 1/3'ünde serum IgA düzeyi yüksektir, ancak tanısız değeri yoktur.^{93,94}

IgA nefropatisi tanısı konan hastalarda sekonder IgA nefropatisi yapan nedenlerin sorgulanması tedavi yaklaşımları açısından önemlidir. IgA nefropatisiyle ilişkisi olduğu başlıca hastalıklar kronik karaciğer hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, bazı kronik bağırsak hastalıkları, ankilozan spondilit, bazı dermatolojik hastalıklar ve bazı lenfoid maligniteler olarak özetlenebilir. IgA nefropatisinin sekonder nedenlerinin ekarte edilmesi için ayrıntılı öykü alınması (alkol bağımlılığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, psöriasis, kronik enfeksiyon, ankilozan spondilit varlığı gibi), fizik muayene (siroz bulguları, psöriasis varlığı, lenfadenomegali) yapılması önerilir.^{95,96,97}

Tüm hastalarda rutin biyokimyasal, kan sayımı ve idrar analizine ek olarak hepatit B ve C ile HIV varlığı açısından uygun testler istenmelidir. Seçilmiş olgularda (ör. ileri yaşlı, globülin düzeyi yüksek olan veya hiperkalsemisi olanlarda veya böbrek biyopsisinde monoklonal hafif zincir birikimi olanlarda) serum protein elektroforezi, serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi ile serum serbest hafif zincir ölçümü istenmelidir. Özellikle klinik ve/veya biyopsi bulgularının varlığında özellikle hepatit C enfeksiyonu olanlarda kriyoglobülin tanısı için kriyoglobülin ölçümleri yapılmalıdır.^{92,95,96}

Hastalığın seyri değişkendir; bazı hastalarda on yıllarca GFR'de azalma olmazken, diğerleri nefrotik sendrom, hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine ilerleyebilmektedir. Ig A nefropatisinde kötü prognostik faktörler; geç yaşta başlaması, aşikar hematürinin olmaması, hipertansiyon varlığı, persistan 1gr/günden fazla proteinüri, erkek cinsiyet, artmış serum kreatininidir.²⁸



Şekil 1.11. Ig A nefropatisindeki mezengial proliferasyonun ışık mikroskopunda görünümü ve Ig A depolanmasının immünfloresan görünümü²⁸

e. MPGN ve C3GP: TND verilerine göre tüm erişkin idiyopatik NS biyopsilerin yaklaşık %13'ünde MPGN saptanır. Dünya genelinde de nadir görülen bir glomerüler bir hastalık olup, böbrek biyopsilerinin çok az bir kısmını oluşturur. İF boyanma özelliklerine göre immün-kompleks aracılı MPGN ve kompleman aracılı MPGN (C3 glomerülopatisi) olarak ikiye ayrılır. C3 glomerülopatisinin de (C3GP) C3 glomerülopatisi ve DDD olarak iki alt tipi vardır. AİA, üremik bulgular, NS, HT gibi çeşitli klinik bulgular görülebilir. NS nadirdir. Altta yatan hastalıkla ilişkili bulgular görülebilir.^{20,28,98,99}

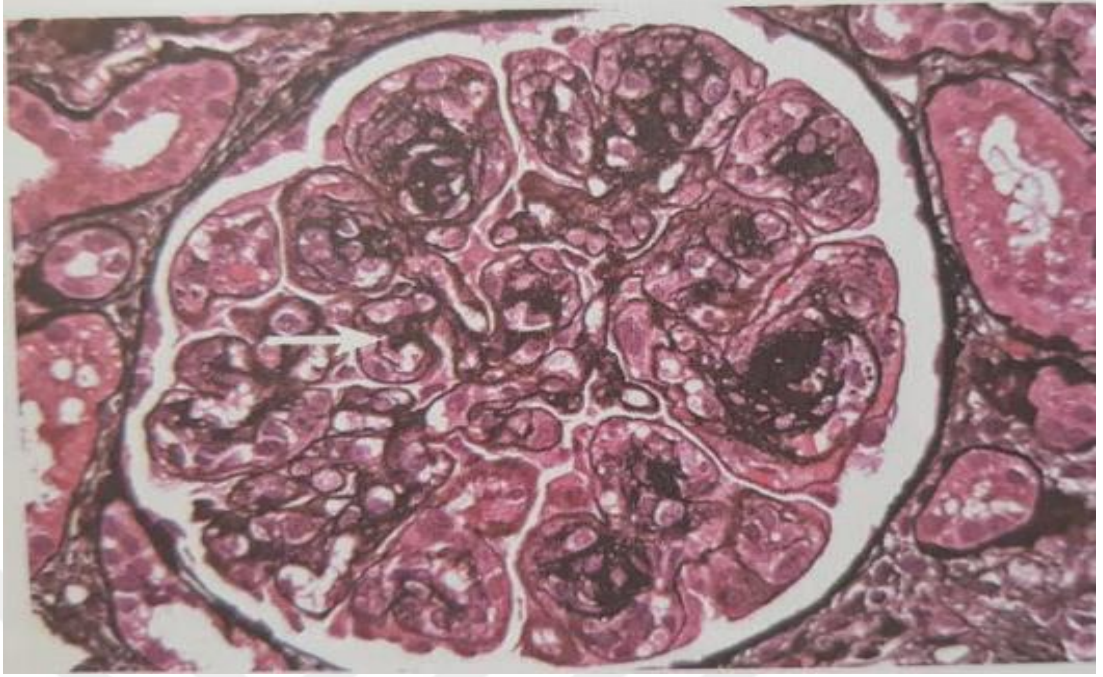
Hematüri ve/veya proteinüri, idrar mikroskopisinde aktif sediment bulguları, proteinüri, düşük GFH tespit edilebilir. Hipokomplementemi olabilir. İmmün-kompleks aracılı MPGN'de C3 ve C4, kompleman aracılı MPGN'de C3 düşük olabilir. Normal C3 düzeyleri C3GP'sini dışlamaz. Erişkin yaşta tanı koyulan MPGN'li hastalarda paraproteinemi açısından serum protein elektroforezi, serum ve idrar immünelektroforezi ve hafif zincir düzeylerinin incelenmesi önerilmektedir. Ayrıca diğer sekonder nedenler açısından serolojik incelemeler yapılmalıdır. C3 nefritik faktör DDD'de %80 pozitifdir. C3GP'de kompleman sistem defektleri açısından mümkün olan her hastada gerekli genetik incelemelerin yapılması tavsiye edilmektedir.^{19,99,100}

MPGN glomerüler hastalıklar içinde en sık ikincil nedenlere bağı gelişen GN'dir. Işık mikroskopisi MPGN paterni gösteren bir hastada patolojik bulgulara göre ayırıcı tanı İF'de Ig ve komplemanların (C3) boyanma paternlerine göre yapılmalıdır. C3GP olanlarda C3 düzeyi genelde devamlı düşüktür. Faktör H ve faktör B'ye karşı otoantikolar, properdin eksikliği, C3 nefritik faktör, kompleman faktör H mutasyonları, faktör I'da heterozigotik mutasyon, CD 46 (membran kofaktör protein)'da heterozigotik mutasyon, faktör H-ilişkili gendeki mutasyon saptanabilir. Bu nedenle ideal olanı hastayı kompleman mutasyon analizleri yapan bir merkeze yönlendirmektir.^{99,100,101,102}

İF incelemede belirgin Ig saptanan MPGN paternli hastalarda; kollejenozlar, enfeksiyon hastalıkları ve MKGP araştırılmalıdır. Bu açıdan tüm hastalardan hepatit B ve C için serolojik testler, C3, C4, ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB, RF testleri ile serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezi ve serum serbest hafif zincileri ölçümü yapılmalıdır.^{98,99}

MPGN paterni olup, İF'de Ig ve kompleman birikimi olmayanlarda trombotik anjiopatiler (düzelen hemolitik üremik sendrom/trombotik trombositopenik purpura, antifosfolipid sendromu, radyasyon nefriti, orak hücreli anemi, transplant glomerülopatisi) akla gelmelidir. Hiçbir ikincil neden bulunamayanlarda idiyopatik MPGN'den söz edilir.¹⁰¹

Birçok çalışmada, MPGN formlarının benzer klinik seyre ve prognoza sahip oldukları ve hastaların yarısının tanıdan itibaren on sene içerisinde SDBY'ne ilerlemekte olduğu bulunmuştur.²⁸



Şekil 1.12. Membranoproliferatif glomerülonefritte, bazal membranda ayrılma ve glomerüler yumakta lobulasyonun görüldüğü gümüş boyama²⁸

1.2.4. Glomerülonefritlerde Patolojik Anatomik Bulgular

Böbrek biyopsisi tanı koymak, tedaviyi planlamak, tedaviye cevabı izlemek ve klinik gidişi belirlemek amacıyla kullanılır. Farklı oluşum mekanizmalarının benzer morfolojik cevaplar ile karşımıza çıkması, hastalıkları birbirinden ayırmada güçlük yaratmaktadır. Ayrıca, hastalığı tanımlayıcı bulguya sahip az sayıda GN olması, ana lezyonu örtebilecek farklı bölümlerin tutulması, örneklenen dokunun sınırlı parankim alanını temsil etmesi ve ileri dönem hastalıkta kronik bulguların ortak oluşu nedeni ile de ayırıcı tanıda zorluklar yaşanabilmektedir. Doğru tanı için biyopsinin yeterliliği, dokuyu hazırlamada kullanılan tekniğin kalitesi ve hastaya ait klinik verilerden patoloğun haberdar olması önemlidir. Işık mikroskopik bulgular, İF ve EM bulguları ile birlikte yorumlanmalıdır. Tanı sürecinde değerlendiren patoloğun deneyimi ve güçlü klinikopatolojik iletişim de göz ardı edilemeyecek parametrelerdir.^{103,104,105}

1.2.4.1. Mikroskopik Tanımlamalar

- *Diffüz*: Glomerüllerin %50'sinden fazlasında lezyon varlığı
- *Fokal*: Glomerüllerin %50'sinden azında lezyon varlığı
- *Global*: Bir glomerülde yumağın %50'sini aşan lezyon varlığı

- *Segmental*: Bir glomerülde yumağın %50'sinden azında lezyon varlığı
- *Artmış mezangiyal matriks*: Glomerülde en az iki segmenti tutan, mezangiyal alanda iki mezangiyal hücre çekirdeği boyutunu aşan genişleme
- *Mezangiyal hipersellülarite*: Kapiller yumağın periferik segmentlerinde 3'ü geçen mezangiyal hücre nükleusu varlığı
- *Endokapiller hipersellülarite*: Glomerüler kapiller lümeni daraltan hücrelerin varlığı (endotel ve mezangiyal hücre artışı, lökositler)
- *Ekstrakapiller hipersellülarite*: Bowman boşluğunda artmış sellülarite, viseral veya parietal epitel hücrelerinde tek katı aşan sıralanma
- *Kresent*: Kollapsing ve sellüler varyant FSGS dışlanmak kaydıyla; Bowman boşluğunda %10'unu aşan ekstrakapiller hipersellülarite, sıklıkla Bowman boşluğuna fibrin eksüdasyonu ile birlikte (kronikleştikçe Bowman aralığında fibröz doku artışı ortaya çıkar)
- *Lobülasyon*: Afferent arteriyolün dikotom dallanmalarından oluşan glomerüler yumağın major subünitelerinin (lobüller) konsolide ekspansiyonu (hipersegmentasyon)
- *Karyoreksis*: Apoptotik, piknotik ve fragmente çekirdek
- *Fibrinoid nekroz*: Hücrelerin ve matriksin litik destrüksiyonu neticesinde asidofilik fibrinden zengin madde yığılması, sıklıkla GBM rüptürü ve infiltre eden lökositlerin apoptozu ile birlikte
- *Mezangiyoliz*: Paramezangiyal GBM'nin mezangiyal matriksten ayrılması ve kapiller anevrizma oluşumu veya mezangiyal matriksin erimesi
- *Hiyalen*: Parlak asidofilik ekstrasellüler materyal
- *Bazal membran duplikasyonu*: Glomerül kapiller bazal membranında çift kontur
- *Skleroz*: Mezangiyumu genişleten kollajenöz ekstrasellüler matriksin artışı, kapiller lümen obstrüksiyonu veya Bowman kapsülü ile yapışıklık beraberinde
- *Akut tübüler hasar*: Tübül bazal membranı kalınlaşmadan proksimal tübül hücrelerinde basıklaşma, fırçamsı kenar kaybı, dökülme veya nekroz
- *Tübüler atrofi*: Tübül çaplarında azalma ve bazal membranlarında kalınlaşma, kıvrımlanma
- *İnterstisyel fibrozis*: Tübülleri birbirinden ayırıştıran interstisyel ekstrasellüler kollajen matriks artışı.^{19,84,103,104,105,106,107}

1.2.4.2. GN'lerde Sınıflama

GN'ler gerek klinik gerekse morfolojik olarak farklı şekillerde sınıflandırılabilir (Tablo 1.8.). Klinik bulgulara göre yapılan sınıflama 3 ana gruptan oluşur:

- 1- Nefrotik sendrom oluşturanlar
- 2- Nefritik sendrom oluşturanlar
- 3- İzole üriner anomaliler ile seyredenler

Patoloji açısından bakıldığında, morfoloji esas olduğundan altta morfolojik paternler üzerinden hastalıklara yaklaşım listelenmiştir. Buna göre ışık mikroskopik olarak 8 ana paternden söz edilebilir:

1- Değişiklik yok ya da minimal

- a. Glomerül hastalığı yok
- b. Glomerül hastalığı var (ancak ışık mikroskopi normal)

Minimal değişiklik hastalığı

İnce glomerüler bazal membran hastalığı

- c. Hafif veya erken dönem glomerüler değişiklikler

(SLE nefriti - sınıf 1, IgA nefropatisi (M0, E0, S0), minimal değişim hastalığı benzeri C1q nefropatisi, Alport sendromu - erken dönem, amiloidoz - erken dönem, MN - evre 1)

2- Bazal membran kalınlaşması (mezangiyal artış ya da hücresellik olmaksızın)

- a. Membranöz nefropati (primer, sekonder)
- b. Trombotik mikroanjyopati
- c. Fibriller glomerülopati
- d. Preeklampsi / eklampsi

3- Bazal membran kalınlaşması ve mezangiyal artış (hücresellik yok ya da az)

- a. Diyabetik diffüz glomerüloskleroz
- b. Sekonder membranöz GN
- c. Yoğun birikim hastalığı
- d. Amiloidoz
- e. Monoklonal hafif / ağır/ hafif + ağır zincir depolanma hastalığı

f. Fibriller GN

4- Endokapiller veya mezangiyal hücresellik

- a. Fokal veya diffüz mezangiyoproliferatif GN
- b. Fokal veya diffüz endokapiller proliferatif GN
- c. Akut diffüz proliferatif postenfeksiyöz GN
- d. MPGN (İmmün kompleks ilişkili, C3GN, DDD)

5- Ekstrakapiller proliferasyon

- a. İmmün kompleks ilişkili kresentik GN
- b. Anti-GBM kresentik GN
- c. ANCA ilişkili kresentik GN
- d. FSGS kollapsing varyant

6- Lobüler ya da nodüler patern

- a. MPGN (İmmün kompleks ilişkili, C3GN, DDD)
- b. Diyabetik nodüler glomerüloskleroz
- c. Hafif / ağır / hafif + ağır zincir depolanma hastalığı
- d. Fibriller ve immünotaktoid GN
- e. Trombotik mikroanjiopati
- f. Amiloidoz

7- FSGS (hücre artışı olmaksızın)

- a. FSGS (primer, sekonder)
- b. Fokal GN'lerin sklerotik fazı
- c. Herediter nefrit (Alport)

8- İleri dönem diffüz global glomerüloskleroz

- a. Son dönem glomerül hastalıkları
- b. Son dönem damar hastalıkları
- c. Son dönem tübülointerstisyel hastalıklar

Sonuç olarak, GN'lerin klinik ortaya çıkış şekilleri gibi mikroskopik bulguları da çeşitlilik göstermektedir. Biyopsinin detaylı klinik bulgular eşliğinde, doğru yöntemle patoloji laboratuvarına ulaştırılması, uygun teknik işlemler ve doku takibi sonrasında

ışık mikroskopi ile İF ve elektron mikroskopinin birlikte kullanımı doğru tanıya ulaşmayı mümkün kılacaktır.19,38,39,84,103,104,105,106,107

Tablo 1.8. GN'lerde morfolojik ve etiopatogenetik sınıflama¹⁹

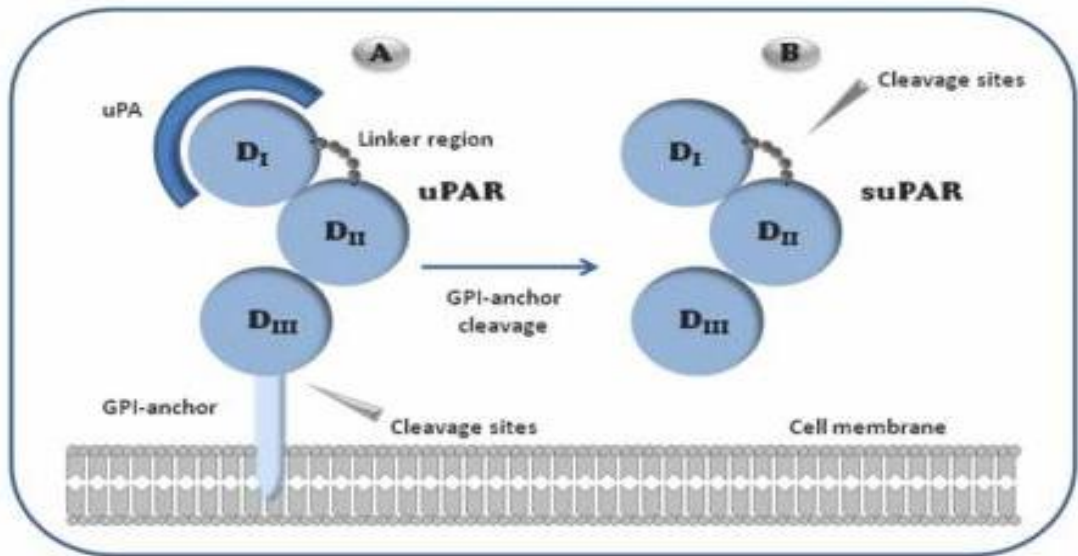
A. Primer	B. Sekonder
A1. Konjenital/Hereditör <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital NS (Fin tipi NS) • Diffüz mezangiyal skleroz • Hereditör nefrit (örn: Alport sendromu) • İnce bazal membran hastalığı (Benign familial hematurisi) 	B1. NS gösterenler <ul style="list-style-type: none"> Monoklonal hafif ve/veya ağır zincir ya da Ig birikim hastalıkları Fabry hastalığı Lipoprotein glomerülopatisi LAC yetersizliği HIV nefropatisi Amiloidoz
A2. Edinsel <ul style="list-style-type: none"> • A2a. Diffüz <ul style="list-style-type: none"> o Minimal değişiklik hastalığı o Proliferatif GN <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akut proliferatif GN ▪ Mezangiyoproliferatif GN (ör. IgAN) ▪ Ekstrakapiller proliferatif / Kresentik GN (ör. anti-GBM hastalığı, immün-kompleks MPGN, C3GN) ▪ DDD ▪ Kronik proliferatif GN o MN • A2b. Fokal <ul style="list-style-type: none"> o Fokal proliferatif GN o Fokal segmental glomerüloskleroz 	B2. Nefritik veya hızlı gidiş gösterenler <ul style="list-style-type: none"> • B2a. İmmün-kompleks aracılı <ul style="list-style-type: none"> SLE Henoch-Schönlein Purpurası Mikst konnektif doku hastalıkları Kriyoglobulinemi Goodpasture sendromu • B2b. Pauci-immün <ul style="list-style-type: none"> Granülomatozisli polianjitis (Wegener granülomatozisi) Mikroskopik polianjitis Eozinofilik granülomatozisli polianjitis (Churg-Strauss hastalığı) B3. İnfeksiyon ilişkili GNler <ul style="list-style-type: none"> Ör. Endokardit Şant nefriti B4. Vasküler hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> Trombotik mikroangiopati Anti-fosfolipid sendromu Kolesterol embolisi Skleroderma Nefroskleroz B5. Metabolik hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> Diyabet

1.3. SUPAR

1.3.1. suPAR Fonksiyonu ve Yapısı

uPAR (urokinase-type Plasminogen Activator Receptor) monositler, aktive T hücreleri, nötrofiller, tümör hücreleri, megakaryositler ve endotelyayl hücreler gibi pek çok hücre tipinde bulunan birçok-ligand reseptörüdür. Bu reseptör Lenfosit antijen 6 (Ly-6) protein süperaillesine ait olup 3 parçadan oluşur. D1-D2-D3 olarak adlandırılan bu parçalardan D3 olanı ile glikozil fosfatidilinositol bağı vasıtasıyla plazma hücre membranına bağlanır (Şekil 1.13.). uPAR herhangi bir hücre içi fonksiyon görecekt parçaya sahip olmadığından hücre içi sinyal yolağının işlemesi için diğer reseptör ve moleküllere bağımlıdır. uPAR'ın hücre adezyonu ve hücre göçündeki rolünün, uPA(urokinaz-type plasminogen activator, 'ürokinaz' olarak da bilinir), LRP1 (low density lipoprotein receptor-related protein 1), vitronektin ve integrin gibi yapılarla kurduğu kompleks bağlantılarla geliştiği düşünülmektedir.^{9,108,109,110,111,112,113,114,115}

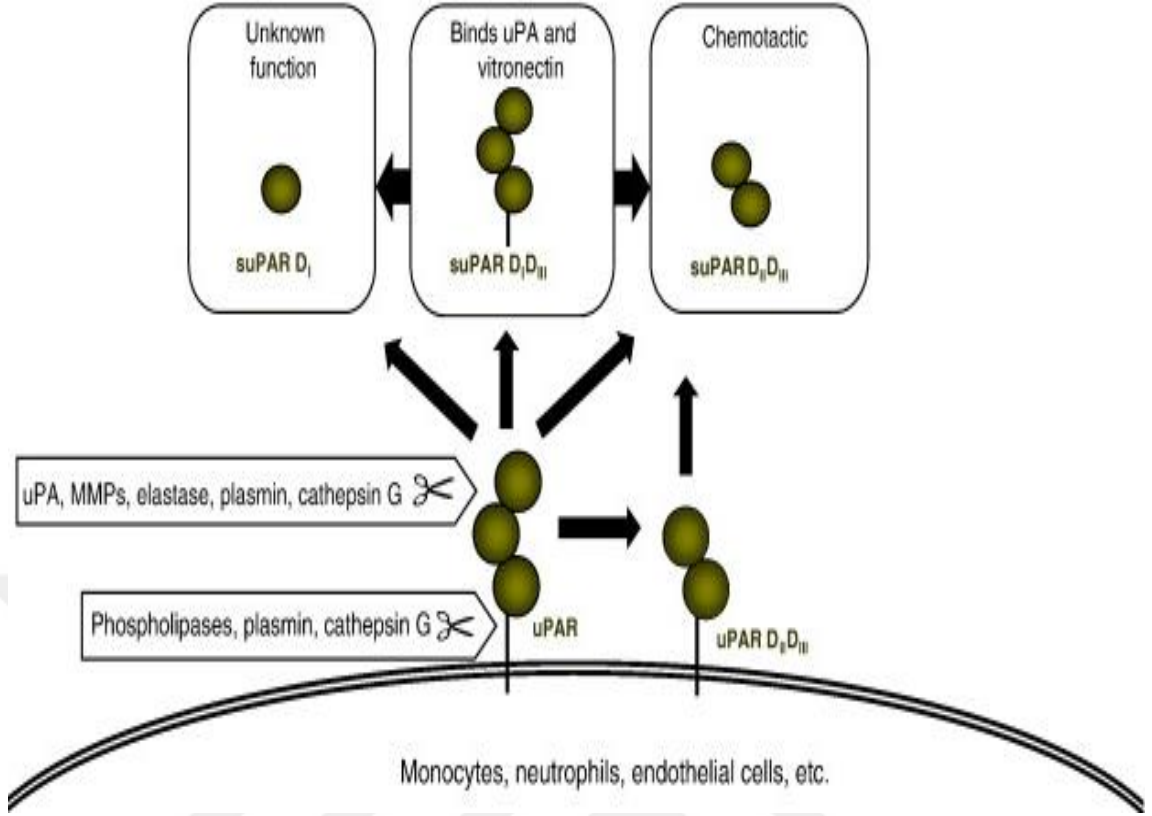
uPA'nın bağlanması uPAR'ın D1 parçası üzerinden gerçekleşir ve plazminojenin doku remodelinginde ve fibrinolizde önemli bir oynayan bir proteaz olan plazmine dönüştürülmesiyle sonuçlanır. uPAR ve integrinler arasındaki etkileşimler büyük olasılıkla D2 ve D3 parçaları yoluyla gerçekleşir. Bir ekstrasellüler matrix (ECM) proteini olan vitronektin, uPAR ile $\beta 3$ integrini köprüleyerek integrinler ve ECM arasında yakın ve sıkı bir bağ oluşturur.^{9,114,116,117}



Şekil 1.13. uPAR ve suPAR'ın yapıları¹¹⁸

uPAR'ın ekspresyonu temel olarak fibroblast büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, tümör nekrozis faktör ,interlökin-1 β ve IL-6 gibi büyüme faktörleri ve pro-inflamatuar sitokniler tarafından kontrol edilmektedir. Dolaşımdaki suPAR'ın büyük çoğunluğu plazma membranındaki uPAR' ın dökülmesiyle oluşur.¹¹⁹⁻¹²⁴ GPI bağlanma bölgesi olmaksızın uPAR sentezleyen özel bir mesajcı RNA keşfedilmiş olsa da bunun suPAR kaynağı olup olmadığı konusu henüz netlik kazanmamıştır.¹²⁵ suPAR' ın D1 ve D2 parçaları ile GPI çapasında proteolitik kesim bölgelerinin bulunması, üç muhtemel çözünür formun (sırasıyla tam uzunluk D1-D3, D2D3 ve D1) ve iki membrana bağlı formun (tam uzunluk ve D2D3) oluşmasına olanak tanır (Şekil 1.14.).⁹ uPA'nın kendisi,matrix metalloproteinazlar(MMPs) 3,12,19 ve 25, GPI'ya özel fosfolipaz D, nötrofil elastaz, plazmin ve katepsin G gibi enzimler suPAR'ın kesilmesinden sorumludur (Şekil 1.14.).¹²⁶⁻¹³⁰ uPAR'ın hücre membranından dökülmesinden sorumlu olduğu gösterilen faktörler; hücre-hücre kontağı, pro-inflamatuar sitokinlerin varlığı, bakteriyel lipopolisakkarid ve büyüme faktörleridir.^{109,131,132,133}

uPAR ve suPAR,moleküler ağırlıkları 55-60 kDa arası değişen oldukça glikozile proteinlerdir.^{134,135} suPAR'ın kesik D2D3 formu yaklaşık 40-45 kDa moleküler ağırlığa sahip iken D1 formunun ağırlığı 16 kDa civarındadır.¹³⁶ Farklı suPAR formlarının biyolojik fonksiyonları henüz net olarak anlaşılammıştır.⁹ D1 parçasının idrarda saptanıp kan ve diğer vücut sıvılarında tespit edilememesi mekanik açıdan bir sır teşkil etse de bu durumu proteinin hızlı serin proteinaz bağımlı yıkımı açıklayabilir.^{129,136} D2D3 formu, D1 ve D2 parçalarının bağlayıcı kısmında bulunan ve bu kısmın kesilmesi sonrası açığa çıkan SRSRY motifi nedeniyle farklı kemotaktik özelliklere sahiptir.¹³⁷ Bu formun kök hücre mobilizasyonunda ve lökosit hareketlerini yönlendirmede rol aldığı gösterilmiştir.^{110,138,139,140} Tam uzunluktaki suPAR hem uPA'ya hem de vitronektine bağlanma kapasitesine sahipken, hücreye bağlı uPAR'ın aksine uPA tarafından kesilememektedir.^{141,142,143} Bu farklılık nedeniyle suPAR'ın, hücreye bağlı uPAR'dan uPA ve vitronektini bünyesine katarak uPA-uPAR-vitronektin üçlüsü tarafından yönetilen proteoliz,hücre adezyonu ve göçünü inhibe ettiği iddia edilmektedir.^{9,144}



Şekil 1.14. suPAR alt gruplarının fonksiyonları ve uPAR'ı kesen enzimler⁹

1.3.2. İnflamasyonun ve Organ Hasarının Klinik Belirteci Olarak suPAR

Plazma hücre membranındaki uPAR ve dolaşımdaki suPAR seviyeleri çok geniş hastalık gruplarında araştırılmış olup suPAR; tüberküloz, HIV, sepsis ve kanser gibi hastalıklardaki prognostik değeri nedeniyle 'moleküler kristal top' olarak adlandırılmıştır. Dahası, bu molekülün tüm immün aktivasyonu ve sistemik inflamasyonu yansıttığı ortaya konmuştur. suPAR ayrıca çeşitli etiyojilere bağlı kronik karaciğer hastalığında fibrozisin potansiyel bir biyobelirteci olarak da ortaya atılmıştır.^{110,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153}

suPAR, plazma ve serumda rahatlıkla tespit edilebildiği gibi idrar, serebrospinal sıvı ve tükürükte de bulunur. Yaşlılarda ve kadın cinsiyette hafif yükselmiş seviyesiyle suPAR'ın kandaki seviyeleri, yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişkenlik gösterir. Ancak dolaşımdaki suPAR seviyeleri görece düşük bir sirkadyan dalgalanma gösterir ve vücut kitle indeksi ile hormon seviyelerinden bağımsızdır. Dahası, suPAR seviyelerinin defalarca tekrarlanan donma-çözünme döngülerinden sonra bile in vitro olarak oldukça

stabil kalması, klinik uygulamalardaki bir biyobelirteç adayı olarak pratik uygunluğunu arttırmaktadır.^{7,136,154,155,156,157,158,159,160}

suPAR, son zamanlarda primer FSGS'deki rolü ile oldukça dikkat çekmiştir. Bu durum, glomerüler bütünlükte hayati önemi olan podositlerin zarar görebilerek masif proteinüriye neden olması ile karakterizedir. Podositleri etkileyen genetik defektlerin var olduğu vakalar dışında FSGS'nin etiyojisi bilinmemektedir. Wei ve arkadaşları, $\beta 3$ integrin vasıtasıyla podosit uzantılarını yok eden suPAR'ın seviyelerinin, inflamasyondan bağımsız olarak FSGSli hastaların çoğunda yüksek saptanmasına dayanarak bu molekülün primer FSGS'ye yol açan faktörlerden biri olabileceğini belirtmiştir.^{12,161}

Böbrek hastalıklarında artmış suPAR seviyeleri kemik iliğindeki olgunlaşmamış myeloid hücrelerden aşırı üretime atfedilmiştir.¹¹ suPAR'ın bütün formları farelerde sklerotik lezyonlara neden olsa da hasarın boyutu ve zamanlaması suPAR'ın alt tipine göre değişkenlik göstermektedir.^{11,12,163,164} Bazı suPAR formlarına maruz kalan farelerde ayaksı çıkıntılarının kaybolması, hipersellüerite, mezangiyel genişleme, mezangiyoliz ve küme adezyonlar ile karakterize hızlı ilerleyici glomerülopati ve hızlı başlangıçlı albüminüri gelişmiştir.^{12,164} Farelere tam uzunluktaki suPAR molekülünün infüzyonu uygulanması sonucu podositlerdeki nefrinde downregülasyon ve proteinüri gelişmiştir.¹⁶⁵ Dahası, suPAR ile birlikte böbrek transplantasyonu sonrası nüks FSGS olan hastaların plazmalarında tanımlanmış potansiyel bir patojenik antikor olan anti-CD40 antikorunun infüzyonu farelerde daha büyük miktarlarda proteinüriye neden olmuştur.¹⁶⁶ Bu da suPAR'ın, renal hasara neden olurken başka moleküllerle koopere olabileceğini göstermiştir.¹⁶⁶ Transplantasyon sonrası gelişen nüks FSGS'nin tedavisinde sıklıkla kullanılan plazmaferezin, hastaların çoğunluğunda serum suPAR seviyeleri ve podosit beta-3 integrin aktivitesini düşürüp podosit silinmesini iyileştirdiği gösterilmiştir.¹⁶⁷

Ancak suPAR'ın FSGS'de iddia edilen patolojik aksiyonu ve rolü diğer çalışmalarla oldukça tartışmalı hale gelmiştir. Birçok çalışma FSGS ile diğer böbrek hastalıklarındaki suPAR seviyelerinde fark olmadığını ve suPAR seviyelerindeki yükselmenin daha çok azalmış glomerüler filtrasyon oranı ile açıklanabileceğini belirtmiştir.^{149,168-176} Yine suPAR seviyelerinin primer ile sekonder FSGS'nin kesin ayırımında kullanılamayacağı bildirilmiştir.¹⁷⁷ Başka glomerüler hastalıklarda ve

proteinürinin gelişmediği başka bir grup hastalıkta da suPAR seviyelerinin yükselebildiği gösterilmiştir.¹⁷⁷⁻¹⁸³ Bir çalışmada iyi tanımlanmış iki farklı rekombinant suPAR alttipinin vahşi farelere verilmesi suPAR'ın glomerülde birikimine neden olmuştur.¹⁶⁴ Ancak iki formda da bu birikim, artmış glomerüler proteinüriye ya da podosit yapısında değişime neden olmamıştır. Bu da artmış suPAR seviyelerine bağlı glomerüler birikimlerin kısa dönemde tek başına albüminüriye neden olmak için yetersiz olduğu ve glomerüler hasara neden olabmesi için ayların geçmesi gerekebileceğini göstermiştir.^{7,10,11,12,60,162,163}

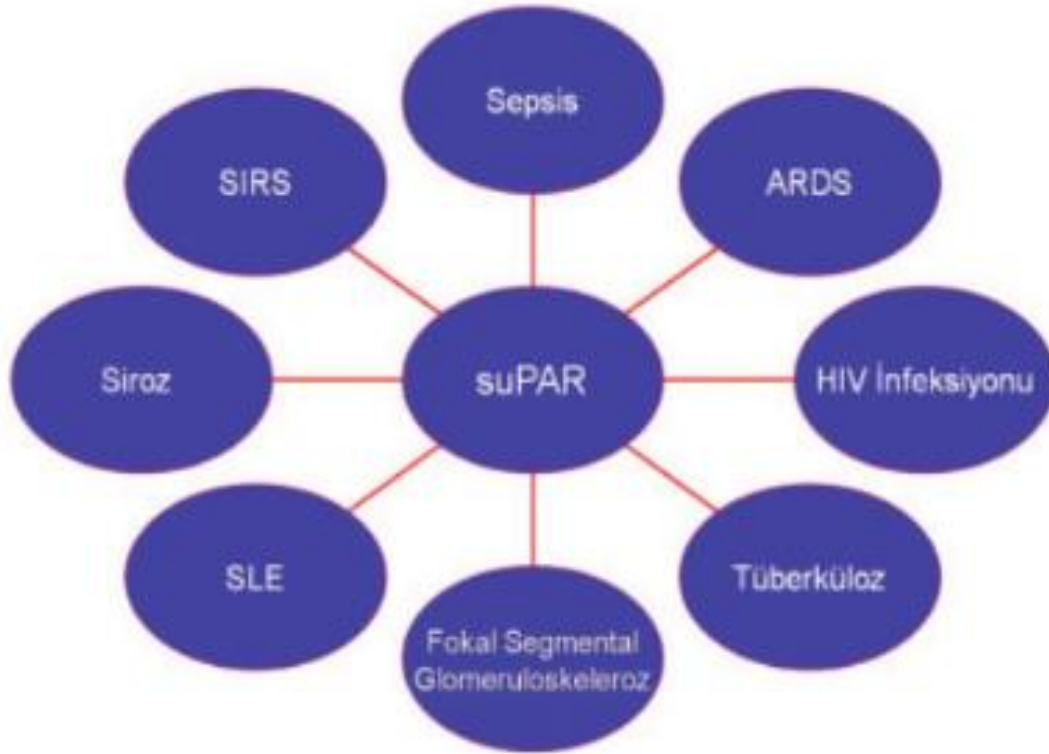
suPAR seviyelerinin inflamasyon komponenti barındıran hemen hemen bütün hastalıklarda yükseldiği, literatürde yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Acil servise enfeksiyon şüphesiyle başvuran 53 hasta üzerinde yapılan çalışmada yüksek suPAR seviyelerinin mortaliteyi ve şiddetli sepsise gidişi öngörebileceği saptanmıştır.¹⁸⁴ Pnömonokoksik pnömoni ve pürülan menenjitte sağkalımı öngörebildiği ile ilgili çalışmalar mevcuttur.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ HIV enfeksiyonları ve aktif pulmoner tüberkülozda, yüksek suPAR seviyelerinin azalmış sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ Aktif pulmoner tüberküloz tedavisinin başlangıcında ve tedavinin birinci ayında yüksek suPAR seviyelerinin yedi aylık tedavi sürecinde mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir.¹⁹¹

Kardiyovasküler hastalıklarda suPAR prognostik özelliklere sahiptir.¹⁹² İnsan karotis plağı ve plazma suPAR seviyeleri, kardiyak semptomları olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak, plak suPAR düzeyindeki artışın aterosklerotik plağın yırtılmaya eğilimi ile korelasyonu saptanmıştır.¹⁹³ ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünde suPAR'ın, tüm nedenlere bağlı mortalite ve tekrarlayan miyokard infarktüsü için stabil plazma belirteci olduğu gösterilmiştir.¹⁹⁴ suPAR, inflamasyonun rol oynadığı romatolojik hastalıklarda çalışılmış, aktif sistemik lupus eritematozusu olan hastaları tanımda etkin bir belirteç olarak kullanılabilmesi belirtilirken, ankilozan spondilitli hastalarda suPAR seviyelerinin inflamasyonu yansıtmadığı belirtilmiştir.¹⁹⁵⁻

196

Kanser hastalarında kan suPAR yüksekliği, hastalık şiddeti ve sağkalım için prognostik değere sahiptir.¹⁹⁷⁻¹⁹⁸ Sigara içicilerinde kan suPAR düzeyleri içmeyenlere oranla daha yüksektir. Sigara içicileri içinde daha yüksek seviyede suPAR düzeyleri olan kişilerde

akciğer kanseri görülme riski artmıştır.¹⁹⁶ Kronik karaciğer hastalıklarının tanısı, alkolik etioloji ayrımında, sirotik hastaların belirlenmesinde ve prognozun öngörülmesinde değerli bir belirteçtir. Dekompanse siroz hastalarında belirgin yüksek suPAR seviyeleri saptanmıştır. Yüksek suPAR seviyelerinin, mortalite ve transplantasyon gereksinimini tahmin etmede güçlü olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁹



Şekil 1.15. Çalışmalarda suPAR ile ilişkisi gösterilmiş olan hastalıklar¹⁸⁷

Serum suPAR düzeyi mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süreleri için öngördürücü bulunmuştur. Pulmoner suPAR düzeyi yanık hastalarında inhalasyon travması için diagnostik iken serum suPAR düzeyi prognostik olarak değerlendirilmiştir.¹⁹⁹ Serum ve asit sıvısı suPAR düzeylerinin karşılaştırıldığı dekompanse karaciğer sirozlu hastaların dahil edildiği çalışmada, serum suPAR düzeyleri yüksek tespit edilmiş ve bu yükseklik karaciğer yetersizliğinin ciddiyeti ve sistemik inflamasyonla korele saptamıştır. Spontan bakteriyel peritonitte asit sıvısı suPAR seviyesi yüksek bulunurken, serum suPAR bakteriyel enfeksiyon için bir gösterge olarak değerlendirilmemiştir ve asit sıvısı suPAR düzeyi serum suPAR düzeyi ile zayıf korelasyon göstermiştir. Çalışma sonucunda, serum ve asit suPAR düzeyleri

son dönem karaciğer hastalığı komplikasyonlarının ciddiyeti ile ilgili ayrı ama ilişkili prognostik bilgi sağladığı belirtilmiştir.²⁰⁰

1.3.3. suPAR'ın Prognostik Önemi

Biyokimyasal belirteçler, patolojik durumun tanısının yanında morbidite ve mortaliteyi öngörebilmek için kullanılırlar.¹⁸⁷ suPAR'ın, infeksiyöz olan ve olmayan, inflamasyonun yer aldığı birçok hastalık için prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir. Genel popülasyonda artmış suPAR seviyeleri kanser, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diabetes mellitus gelişme riskini arttırdığı için, kısalmış yaşam süresi ile ilişkilendirilmiştir.²⁰¹ Sepsiste kullanılan biyokimyasal belirteçler prognostik açıdan birçok kez değerlendirilmiştir.²⁰² Klasik belirteçlerden ateş, lökosit sayısı ve CRP hastalık şiddeti ve mortalite riskini öngörebilme açısından güvenilir değildirler.²⁰³ Prokalsitonin bu klasik belirteçlere göre üstünlüğe sahiptir ama ideal değildir.²⁰⁴ Kritik hastalarda PCT'nin prognostik değeri birçok kez gösterilmiş olmasına rağmen, yatış sırasında bakılan PCT'nin değeri sınırlıdır.²⁰⁵ suPAR genel olarak kullanılan belirteçlerle karşılaştırıldığında PCT'den bile daha iyi prognostik değere sahiptir. 132 bakteriyemik hastada suPAR seviyeleri, ölenlerde anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve lojistik regresyon analizi sonucunda yüksek suPAR düzeyleri mortalite için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Türkiye'de yapılan ve 30 AML hastasından suPAR seviyelerine bakıldığı bir çalışmada ise suPAR'ın AML hastalarında prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.²⁰⁶

suPAR'ın tedaviye yanıt belirteci olarak değerlendirildiği birkaç çalışma bulunmaktadır. Bunlardan birinde suPAR, çocukluk çağı tüberkülozunun tedavisinde değerlendirilmiş ve 2 aylık tedavi sonucundan suPAR seviyesinde herhangi bir azalma meydana gelmemiştir.²⁰⁷ Başka bir çalışmada ise suPAR'ın, KOAH hastalarında tedaviye yanıt belirteci ve KOAH akut alevlenmelerin prognozunu belirlemede yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.²⁰⁸ FSGS li hastalarda suPAR seviyeleri ile steroide yanıt arasındaki ilişkinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise steroid tedavisine duyarlı hastalardaki suPAR seviyelerinin duyarlı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu ve bunun steroide yanıtı öngörmeye anlamlı olabileceği bildirilmiştir.²⁰⁹

Literatüre bakıldığında da görüldüğü üzere suPAR'ın fonksiyonu ve kullanım alanları henüz tam olarak netleşmemiş olup ek çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Biz de çalışmamızda glomerulonefrit hastalarında suPAR seviyelerinin tedaviye yanıt veren ile tedaviye yanıt vermeyen hastalar arasında anlamlı bir belirteç olup olmadığını araştırmayı amaçladık.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

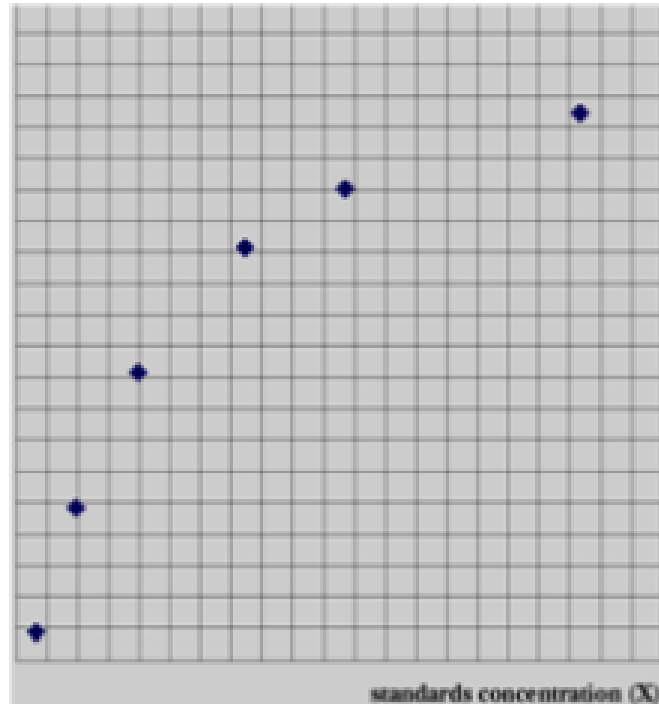
Önce Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı Polikliniğinde, düzenli olarak takibe gelen ve biyopsi kanıtı glomerulonefrit hastalarından aydınlatılmış onam formunu onaylayarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan ekstra bir tüp kan alındı. Bu kanlar aynı gün laboratuarda talimatlara uygun şekilde santrifüj edildi ve plazmaları eppendorflara numaralandırılarak eppendorf kabında eksi 80 derece dolabında saklandı.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayımız 119'e ulaştı. Hastaların biyopsi tanıları, demografik özellikleri, eşlik eden hatalıkları, boy ve kiloları, VKİ, ilaç kullanımları, bazal laboratuvar değerleri gibi bilgiler hem poliklinik vizitlerinde kendilerinden hem de takiplerinde kullanılan poliklinik dosyalarından elde edildi. Hastaların biyopsi tanılarını aldığı tarihte elde edilen laboratuvar verileri 'bazal değerler', hastaların suPAR için ekstra tüp kan alındığı tarihteki laboratuvar değerleri ise 'tedavi sonrası' değerleri olarak kabul edildi. İmmünyüpresif tedavi alan 54 hasta içerisinde tedavi sonrası durumu 'tam remisyon' ya da 'parsiyel remisyon' olanlar yanıt veren hastalar olarak kabul edildi. Takibimiz süresince diyaliz programına giren bir ve böbrek nakli olan bir olmak üzere toplamda iki hasta çalışma dışı bırakıldı ve hasta sayısı 117 oldu. Veriler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programına girildi.

Elde edilen demografik veriler ışığında benzer yaş ve cinsiyet ortalamalarına sahip 54 kişiden oluşan bir sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Bu gruptaki hastalar, herhangi bir kronik hastalığı ve düzenli ilaç kullanımı olmayıp polikliniğe non-spesifik şikayetlerle başvuran ve herhangi bir patolojik durum tespit edilemeyen, aydınlatılmış onam formunu imzalayarak çalışmamıza katılmayı kabul eden sağlıklı kişilerdi. Bu hastalardan da poliklinik ziyaretlerinde eş zamanlı diğer parametreler ve suPAR çalışılması için ekstra bir tüp kan alındı, santrifüj edildi ve plazmaları eppendorflara numaralandırılarak eksi 80 dolabında saklandı. Diğer parametreler laboratuvar verilerinden elde edilerek demografik veriler, boy, kilo, VKİ gibi değerler de yine NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programına girildi.

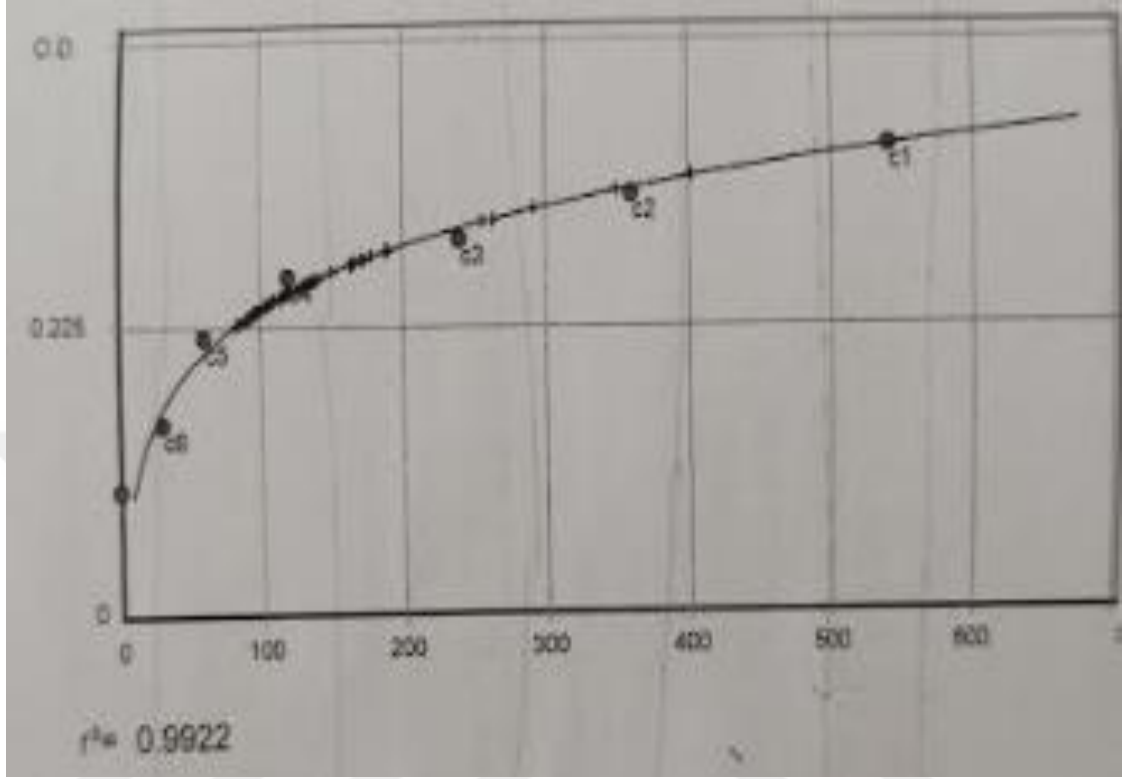
suPAR için alınan kanlar, kit prospektüsünde yazan talimatlara uygun olarak eksi 80 dolabından çıkarılarak oda sıcaklığında bekletildi.Çözünme ve ideal sıcaklığa gelişin ardından sıralandırma için numaralandırma yapıldı ve Plate'e dizildi. suPAR (SinoGeneClon Biotech Human Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) ELISA Kit, Çin Halk Cumhuriyeti) kiti kullanılarak tam otomatik mikro-ELİSA cihazında (Grifols, Triturus, İspanya) çalışılmıştır. Mikroeliza test prosedürü (pipetaj, inkübasyon, yıkama ve okuma işlemleri) üreticinin talimatları doğrultusunda uygulanmış olup, cut-off ve kalibrasyon eğrisi çıkarılarak sonuçta suPAR'ın serum düzeyleri kantitatif olarak ölçülmüştür. Sonuçlar, pg/mL olarak ölçülmüş ve rapor edilmiştir. suPAR'ın saptanma aralığı; 12 pg/mL - 360 pg/mL olarak prospektüsüne paralel olarak baz alınmıştır. Kullanılan kitin analitik duyarlılığı: 3 pg/mL'dir.

Çalıştığımız suPAR kitinin prospektüsünde sonuçların güvenilirliğinin değerlendirilmesi için yatay düzlemde standart konsantrasyon ve dikey düzlemde OD (optical density/optik yoğunluk) değerinin gösterildiği bir ideal eğri bulunmaktadır (Şekil 2.1). 2 ayrı tabakta çalıştığımız değerlerin ideal eğriye yakınlığı Şekil 2.2. ve Şekil 2.3. de gösterilmiştir.

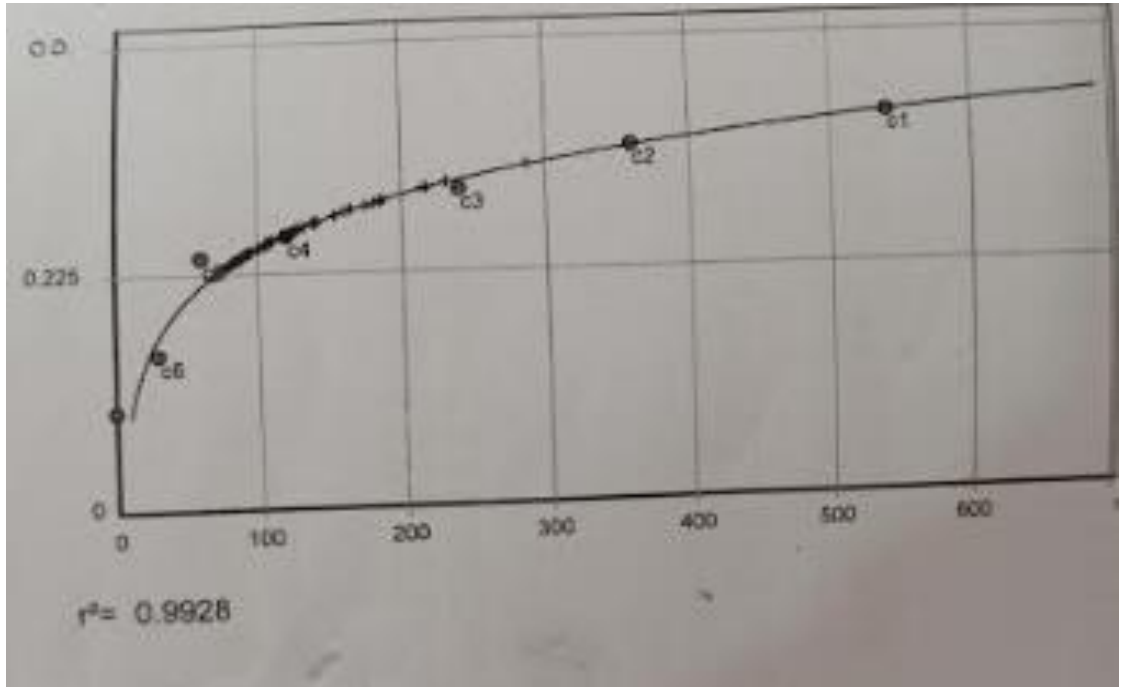


Şekil 2.1. Standart eğri

Son olarak suPAR değerlerinin de elde edilmesiyle istatistik programındaki veri seti tamamlandı ve istatistiksel değerlendirmeye geçildi.



Şekil 2.2. Sonuçlarımızın oluşturduğu eğri-1



Şekil 2.3. Sonuçlarımızın oluşturduğu eğri-2

3. BULGULAR

Hasta grubunda 117, kontrol grubunda 54 hasta değerlendirildi. Tablo 3.1.'deki değerlendirme hastaların bazal değerleri üzerinden yapılmıştır. Hasta grubunun %56,4'ünü erkek (n=66), %43,6'sını kadın hastalar oluşturdu. Hastaların ortalama yaşı 49,64 olarak saptanırken en genç hasta 21 en yaşlı hasta ise 97 yaşında idi. Hasta grubundaki ortalama vücut kitle endeksi, 28,13 kg/m² ile 'hafif kilolu' (overweight) sınıfında yer almıştır. Hastaların komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde 19 hastada Diabetes Mellitus (%16,4), 58 hastada hipertansiyon (%50) ve 8 hastada kardiyovasküler hastalık (%6,9) tanısı mevcut idi. Glomerulonefrit tanısı ile takip edilen hastalarda en çok rastlanan tanı %23,9 ile FSGS, ikinci sıklıkta %17,9 ile IgA nefropatisi, üçüncü sıklıkta ise %17,1 ile MPGN oldu. Bunları dördüncü sırada MGN ve beşinci sırada MLH takip ederken hastaların %28,2'sinde ise diğer tanılar (Wegener Glomerülonefriti, Henoch-Schonlein purpurası, Amiloidoz, kronik pyelonefrit, Diyabetik Nefropati, SLE nefriti, TIN, mesenjiyel glomerülonefrit, diffüz proliferatif glomerülonefrit, kresentik glomerülonefrit, IgM nefropatisi, c-ANCA vaskülit, hipertrofik nefroskleroz ve polianjitis/kresentik glomerulefrit) saptandı. Hastaların hastanede kalış süreleri minimum 0 maksimum 50 gün olmak üzere ortalama 8,3 gün olarak tespit edildi. Hastaların ortalama SPIK değeri 3,17±2,63 gr/gün, ortalama serum Albumin seviyesi 3,53±0,82 g/dl ve ortalama e-GFR değeri 69,91±35,58 idi. Hastaların ortalama serum total kolesterol düzeyi 248,14±91,84 mg/dl ve ortalama PTH düzeyi 101,19±82 pg/ml'dir. Hastaların izlem süresi 1 ile 232 ay arasında değişmekte olup ortalama 32,20 ± 38,60 ay olarak bulunmuştur.

Tablo 3.1. Hastaların Demografik ve Klinik Bulguları

		N=117
Cinsiyet (%; erkek/kadın)		56,4/43,6
Yaş (yıl, ort ±SD, aralık)		49,64±15,29 , 21-97
BMI (kg/m², ort ±SD, aralık)		28,13±5,32 , 17,7-40
DM (n, %)		19 (%16,4)
HT (n, %)		58 (%50)
KVH (n, %)		8 (%6,9)
Primer Hastalık n, (%)	FSGS	28 (%23,9)
	IgAn	21 (%17,9)
	MPGN	20 (%17,1)
	MGN	10 (%8,5)
	MLH	5 (%4,3)
	Diğer	33 (%28,2)
Hastane Kalış Süresi (gün, ort ±SD, aralık)		8,30±10,79 , 0-50
SPIK(gr/gün, ort ±SD, aralık)		3,17±2,63 ,0,42-14,14
Albümin(g/dl, ort ±SD, aralık)		3,53±0,82 , 1,3-4,8
e-GFR(ml/dk/1.73m², ort ±SD, aralık)		69,91±35,58 ,2,94-149
T.Kol.(mg/dl, ort ±SD, aralık)		248,14±91,84 ,63-640
PTH (pg/ml, ort ±SD, aralık)		101,19±82 ,16,8-516,5
İzlem süresi (ay,ort ±SD,aralık)		32,20± 38,60 ,1-232

Tablo 3.2. Gruplara Göre SUPAR Düzeylerinin Karşılaştırılması

İmmünesüpresif	<i>Yok</i>	63	182,58±149,52	83,6-540 (120)	0,605
Alım	<i>Var</i>	54	146,78±93,87	82,8-540 (118,5)	
Yanıt Verme	<i>Yok</i>	26	175,15±125,27	85,2-540 (127,5)	0,057
Durumu	<i>Var</i>	28	120,45±35,7	82,8-215 (108)	
Grup	<i>Kontrol</i>	54	119,67±70,53	68,9-540 (97,45)	0,001**
	<i>Hasta</i>	117	166,06±127,66	82,8-540 (119)	

^aMann-Whitney U Testi**p*<0,05***p*<0,001

İmmünesüpresif alım durumuna göre supar düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (*p*>0,05). Tedaviye yanıt verme durumuna göre (immünesüpresif tedavi alan 54 hasta içinde) supar düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte *p*=0,057 olduğundan anlamlılığa yakın bulunmuştur (*p*>0,05). Kontrol grubunun supar düzeyinin hasta olan gruba göre düşük olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*p*=0,001;*p*<0,01).

Tablo 3.3. Dönemlere Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

		Bazal Değer (<i>n</i> =117)	TS Değer (<i>n</i> =117)	^b <i>p</i>
SPIK (gr/gün)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	3,17±2,63 0,42-14,14 (2,25)	2,09±2,38 0,02-15,6 (1,3)	0,001**
P/K INDEX (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	1307,18±1514,88 44,25±10193,16 (858)	685,12±593,92 0,08-2715 (541)	0,001**
Albümin (g/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	3,53±0,82 1,3-4,8 (3,7)	4,46±0,94 1,1- 5 (4,1)	0,001**
Kreatinin (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	1,48±1,34 0,36-11,58 (1,23)	1,57±1,51 0,44-14,4 (1,19)	0,184
e-GFR (ml/dk/1.73m²)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	69,91±35,58 2,94-149 (66,65)	66,46±35,98 3,99-136 (65,25)	0,058
Ürik Asit (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	6,53±1,84 2-11,4 (6,7)	6,9±2,1 1,05-14,4 (7,2)	0,003**
Total Kolesterol (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	248,14±91,84 63-640 (233)	233,76±71,76 60-546 (227)	0,434
PTH (pg/ml)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	101,19±82 16,8-516,5 (80)	115,35±100,26 23,1-8150 (79,5)	0,347

^bWilcoxon Signed Rank Testi***p*<0,01

TS:Tedavi Sonrası

Hasta grubunda tedavi başarısını incelemek için yaptığımız testte bazal değerler ile tedavi sonrası laboratuvar değerlerini karşılaştırdık. Son ölçümde SPIK değerinin ilk ölçüme göre düşük olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001, p<0,01$). TS ölçümde P/K index değerinin bazal ölçüme göre düşük olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001, p<0,01$). TS ölçümde albümin değerinin bazal ölçüme göre yüksek olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001, p<0,01$). Kreatinin değeri dönemlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). e-GFR değeri dönemlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Ürik asit değerinin TS ölçümde bazal ölçüme göre yüksek saptanması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003, p<0,01$). Total kolesterol değeri dönemlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). PTH değeri dönemlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 3.4. İmmünesüpresif Tedavi Uygulanan Hastaların Dönemlere Göre Parametrelerinin Karşılaştırılması

		Bazal Değer (n=54)	TS Değer (n=54)	^bp
SPIK (gr/gün)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	3,90±2,82 0,46-10,46 (3,16)	1,86±2,48 0,05-15,6 (1,27)	0,001**
P/K INDEX (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	1596,2±1661,4 44,25-7390 (957,23)	601,83±583,14 1,4-2715 (417,15)	0,001**
Albümin (g/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	3,2±0,84 1,3-4,4 (3,55)	4,02±0,47 2,7- 5 (4,1)	0,001**
Kreatinin (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	1,73±1,81 0,41-11,58 (1,31)	1,77±1,99 0,5-14,4 (1,22)	0,664
e-GFR (ml/dk/1.73m²)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	67,13±36,42 2,94-137,1 (63,3)	65,54±37,13 3,99-136 (66,75)	0,605
Ürik Asit (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	6,29±1,92 2,4-11,4 (6,15)	6,78±2,13 1,05-11 (6,95)	0,009**
Total Kolesterol (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	268,32±104,15 143-640 (253)	243,5±59,6 131-401 (241,5)	0,365
PTH (pg/ml)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	104,93±72,71 16,8-348,2 (81,8)	98,73±90,34 23,1-497 (64,2)	0,188

^bWilcoxon Signed Rank Testi

** $p<0,01$

TS:Tedavi Sonrası

İmmünesüpresif tedavi uygulanan 54 hastanın bazal ve tedavi sonrası laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. TS ölçümde spik değerinin bazal ölçüme göre düşük

olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001, p<0,01$). TS ölçümde P/K index değerinin bazal ölçüme göre düşük olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001, p<0,01$). TS ölçümde albümin değerinin bazal ölçüme göre yüksek olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001, p<0,01$). Kreatinin değeri dönemlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). e-GFR değeri dönemlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). TS ölçümde ürik asit değerinin bazal ölçüme göre yüksek olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009, p<0,01$). Total kolesterol değeri dönemlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). PTH değeri dönemlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 3.5. Gruplara Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=54)	Hasta Grubu (n=117)	^bp
Yaş (n)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	45,83±15,26 19-75 (44)	49,71±15,47 21-97 (47)	N/S
Cinsiyet	<i>Kadın - n (%)</i> <i>Erkek - n (%)</i>	24 (44,4) 30 (55,6)	51 (42,9) 68 (57,1)	N/S
BMI (kg/m ²)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	26,13±4,19 18,30-37,10 (26,95)	28,13±5,32 17,70-40,00 (27,90)	0,027**
SPİK (gr/gün)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	0,12±0,12 0,01-0,90 (0,09)	3,17±2,63 0,42-14,14 (2,25)	0,001**
P/K INDEX (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	20,87±64,03 0,94 - 459,22 (7,50)	1307,18±1514,88 44,25-10193,16 (858)	0,001**
Albümin (g/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	4,33±0,31 3,20-5,10 (4,30)	3,52±0,81 1,20-4,80 (3,70)	0,001**
Kreatinin (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	0,72±0,16 0,38-1,14 (0,71)	1,48±1,34 0,36-11,58 (1,23)	0,001**
e-GFR (ml/dk/1.73 m ²)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	107,82±15,69 63,89-138,65 (109,34)	69,91±35,58 2,94-149 (66,65)	0,001**
Ürik Asit (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	4,96±1,33 2,50-8,10 (4,80)	6,53±1,84 2-11,40 (6,70)	0,001**
Total Kolesterol (mg/dl)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	196,41±41,68 121-285 (190,50)	248,14±91,84 63-640 (233)	0,001**
PTH (pg/ml)	<i>Ort±Ss</i> <i>Min-Max (Median)</i>	63,91±28,95 24,5-163 (54,40)	101,19±82,0 16,8-516,5 (80,0)	0,001**

^b Mann Whitney U Testi

** $p<0,01$

N/S:non-spesifik

Kontrol grubu ile hasta grubunun demografik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırıldığı tablo 3.5.'te kontrol grubunun yaş değeri 19 ile 75 arasında değişmekte olup ortalama $45,83 \pm 15,26$ bulunmuştur. Hasta grubunun yaş değeri 21 ile 97 arasında değişmekte olup ortalama $49,71 \pm 15,47$ bulunmuştur. Kontrol grubunun %55,6'sı (n=30) erkek, %44,4'ü (n=24) kadındır. Hasta grubunun %42,9'u (n=51) kadın, %57,1'i (n=68) erkektir. Kontrol grubunun BMI değeri 18,30 ile 37,10 arasında değişmekte olup ortalama $26,13 \pm 4,19$ kg/m² bulunmuştur. Hasta grubunun BMI değeri 17,70 ile 40 arasında değişmekte olup ortalama $28,13 \pm 5,32$ kg/m² bulunmuştur. Kontrol grubunun beden kitle indeksinin hasta olan gruba göre düşük olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,027; p<0,05). Hasta grubunun spik değerinin kontrol gruba göre yüksek olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001;p<0,01). Hasta grubunun P/K index değerinin kontrol gruba göre yüksek olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001;p<0,01). Hasta grubunun albümin değerinin kontrol gruba göre düşük olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001;p<0,01). Hasta grubunun kreatinin değerinin kontrol gruba göre yüksek olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001;p<0,01). Hasta grubunun e-GFR değerinin kontrol gruba göre düşük olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001;p<0,01). Hasta grubunun ürik asit değerinin kontrol gruba göre yüksek olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001;p<0,01). Hasta grubunun total kolesterol değerinin kontrol gruba göre yüksek olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001;p<0,01). Hasta grubunun PTH değerinin kontrol gruba göre yüksek olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

Tablo 3.6. BMI ile suPAR arasındaki ilişki

		BMI	SUPAR
BMI	r	1	
	p	-	
suPAR	r	,145	1
	p	0,251	-

Spearman's Korelasyon

****p<0,01**

Vücut kitle indeksi ile supar düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p=0,251>0,05$).

Tablo 3.7. BMI gruplarına göre suPAR düzeyleri

BMI(kg/m ²)	N	suPAR-Ort±S.s	Min-Max(Medyan)	^b p
18-21	8	177,9±156,86	92,7-540 (104)	
22-25	12	141,98±126,2	85,2-540 (106)	
26-29	20	154,11±101,61	86,4-402 (116,5)	0,382
30-34	19	165,98±139,93	83,6-540 (118)	
35 ve Üzeri	5	240,8±177,06	110-540 (178)	

^bKruskall-Wallis Testi

** $p<0,01$

Supar düzeyi, vücut kitle indeksi gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,382>0,05$). Hasta grubundan 64 kişinin BMI değeri ölçülebildi.

Tablo 3.8. Dönemlere ve gruplara göre hematüri varlığının karşılaştırması

<i>a. Hasta Grubu(n=117)</i>		<i>Tedavi Sonrası Hematüri</i>		p
		<i>Yok</i>	<i>Var</i>	
<i>Tedavi Öncesi Hematüri</i>	<i>Yok</i>	34 (%29,1)	9 (%7,7)	0,002**
	<i>Var</i>	29 (%24,7)	45(%38,5)	

^bMcNemar Testi

** $p<0,01$

Tablo 3.9. Dönemlere ve gruplara göre hematüri varlığının karşılaştırması

<i>b. İS Alan Grup(n=54)</i>		<i>Tedavi Sonrası Hematüri</i>		p
		<i>Yok</i>	<i>Var</i>	
<i>Tedavi Öncesi Hematüri</i>	<i>Yok</i>	14 (%25,9)	3 (%5,6)	0,128
	<i>Var</i>	21 (%38,9)	16 (%29,6)	

^bMcNemar Testi

** $p<0,01$

İS: İmmünsüpresif

Tablo 3.10. Dönemlere ve gruplara göre hematüri varlığının karşılaştırması

<i>c. Hasta ve Kontrol</i>		<i>Hematüri</i>		p
<i>Grup</i>		<i>Yok</i>	<i>Var</i>	0,001**
	<i>Kontrol(n=54)</i>	54 (%31,6)	0 (%0)	
	<i>Hasta(n=117)</i>	43 (%25,1)	74 (%43,3)	

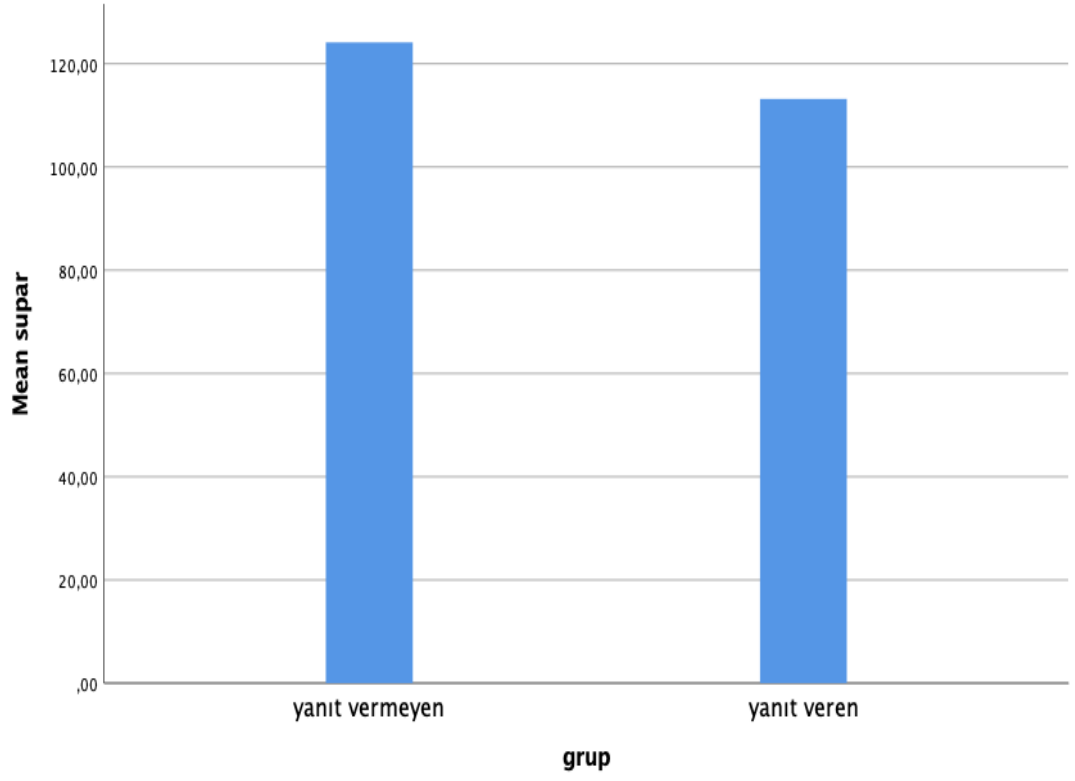
^bChi-Square Testi ** $p < 0,01$

Hematüri varlığının dönemlere ve gruplara göre karşılaştırmasının yapıldığı değerlendirilmede tam idrar tetkikinde erkek için 2 ve daha fazla, kadın için de 3 ve daha fazla sayıda eritrosit hücresinin saptanması hematüri olarak kabul edildi. Tablo 3.8.'de 117 kişilik hasta grubunda, 29 hastada tedavi öncesi hematüri varken tedavi sonrasında hematürinin kaybolması, istatistiksel olarak hematürinin anlamlı olarak düzelmesi olarak değerlendirildi ($p=0,002, p < 0,01$). Tablo 3.9.'da 117 hasta içerisinde immünsüpresif tedavilerden herhangi birini veya birkaçını almış olan 54 hastanın değerlendirmesi yapılmıştır. 21 hastanın tedavi öncesi hematürisi var iken tedavi sonrası iyileşmesi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,128, p > 0,05$). Son olarak tablo 3.10.'da hasta grubunun bazal hematüri verisiyle kontrol grubu kıyaslanmış ve kontrol grubunda hematüri oranının daha düşük olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001; p < 0,01$).

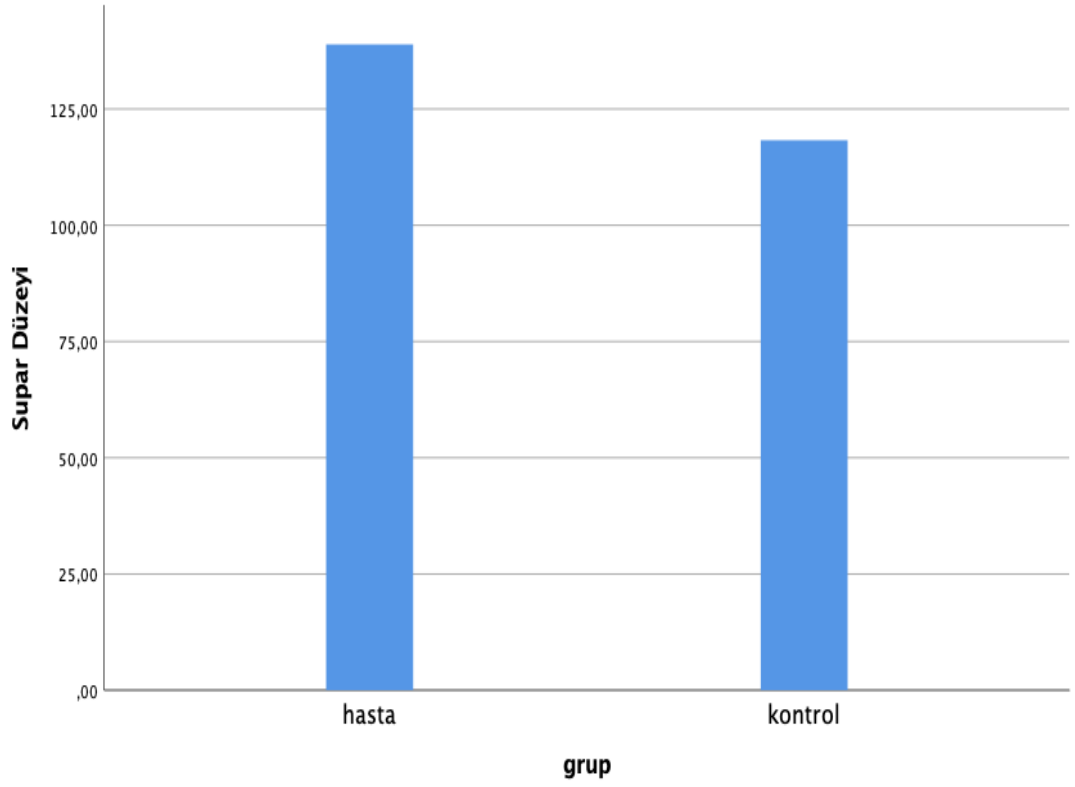
Tablo 3.11. İmmünsüpresif Tedavi Uygulananlarda Ajanların Dağılımı

	n=54	%
Azatioprin	12	22,6
Prednizolon	51	96,2
Siklosporin	16	30,2
Siklofosfamid	9	17,0
MMF	13	24,5
Tacrolimus	0	0,0
Plazmaferez	2	3,8
Rituximab	3	5,7

İmmünsüpresif tedavi uygulanan 54 hastada kullanılan ajanlara göre sıralama yapıldığında en çok kullanılan ajanın %96,2 ile steroidler (prednizolon) olduğu saptandı. İkinci sırada %30,2 ile siklosporin, üçüncü sırada %24,5 ile MMF, dördüncü sırada %22,6 ile azatioprin ve beşinci sırada %17 ile siklofosfamid yer aldı. En az kullanılan ajanlar ise %5,7 ile rituximab ve hiçbir hastada kullanılmamış olan tacrolimus oldu. İmmünsüpresif bir tedavi modalitesi olmayan plazmaferez ise sadece 2 hastada kullanıldı; ancak bu tedaviyi alan hastalar analizlerde immünsüpresif gruba dahil edildi.



Şekil 3.1. Tedaviye Yanıt Verme Durumuna Göre Supar Düzeyleri ($p=0,057$)



Şekil 3.2. Hasta Olma Durumuna Göre Supar Düzeyleri ($p=0,001$)

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin dönemsel karşılaştırmalarda normal dağılmayan veriler ise Wilcoxon Testi kullanıldı. Niceliksel verilerin bağımsız olan üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi, iki grubun karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin dönemsel karşılaştırmalarında ise Mc Nemar testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırmalarında Chi-square testi kullanıldı. Niceliksel verilerin ilişkisini belirlemek amacıyla Spearman's korelasyon kullanıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız glomerülonefritli hastalarda tedaviye yanıt ile hastalardaki suPAR seviyesinin karşılaştırıldığı Türkiye'deki ilk, dünyadaki de birkaç çalışmadan biridir.

Yapılan istatistiksel analiz sonucu, tedaviye yanıt alınanlarla alınmayanlar arasında suPAR seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Ancak bu analizde $p=0,057$ değeri 0,05 değerine yakın olduğu için bu sonuç, anlamlılığa yakın olarak da değerlendirilebilir. Literatüre bakıldığında suPAR'ın tanı, takip ve tedavideki yerinin araştırıldığı çalışmalarda genellikle tedaviye yanıt alınması ile suPAR seviyelerinin azaldığı bildirilmektedir. Alachkar ve arkadaşlarının bir çalışmasında transplantasyon sonrası nöks FSGS tanısıyla takip edilen hastalara plazmaferez ve rituximab tedavisinin uygulanması sonucu serum suPAR seviyelerinde azalma meydana geldiği bildirilmiştir.¹⁶⁷ Wei ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise Kuzey Amerika'dan 70 ve Avrupa'dan 94 primer FSGS li hasta grubunda 26 haftalık tedavi ve proteinürinin azalmasıyla suPAR seviyelerinin azaldığı ve tam remisyonda ise bu azalmanın daha da belirginleştiği bildirilmiştir.¹³

Diğer hastalıklarda suPAR'ın tedaviye yanıt ile ilişkisi değerlendirildiğinde; Türkiye'den Selçuk Kaya ve arkadaşları, hematolojik maligniteli hastalarda suPAR'ın, febril nötroopeninin erken aşamasında yükselen ve antibiyotik tedavisine yanıt ile gerileyen önemli bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir.²¹⁰ Başka bir çalışmada ise suPAR seviyelerinin KOAH alevlenmelerinde başarılı bir tedavinin ardından tedavi öncesine göre gerilediği bildirilmiştir.²⁰⁸ Schulman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise akciğer tüberkülozlu hastalarda yüksek suPAR seviyeleri başarısız tedavi ile ilişkilendirilmiştir.²¹¹ Yine Türkiye'den Erkut Nusta ve arkadaşlarının bir araştırmasında; 30 akut myeloid lösemili hastadan bakılan suPAR seviyelerinin, tam remisyona sağlananlarda diğer hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.²⁰⁶

Ancak azınlıkta da olsa literatürde suPAR seviyeleri ile tedaviye yanıt arasında bir ilişki olmadığı ya da beklenin aksine ters bir ilişki olduğu yönünde yayınlar da mevcuttur. 109 biyopsi tanımlı primer FSGS'li hastadan oluşan grupta yapılan bir çalışmada suPAR seviyelerinin, steroid tedavisine duyarlı olan hastalarda dirençli

olan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁴ Başka bir çalışmada ise çocukluk çağı tüberkülozu olan hastalarda bakılan suPAR seviyeleri incelendiğinde 2 aylık tedavi sonrası seviyelerde azalma olmadığı gibi yaş, beslenme durumu, pulmoner/ekstrapulmoner tbc oluşu ya da radyolojik özelliklerle de ilişki saptanamamıştır.²⁰⁷ Jirak ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada kalp yetmezlikli hastalara verilen Ivabradin tedavisine yanıt olarak bazı belirteçler takip edilmiş ve suPAR seviyelerinde tedavi öncesine göre değişiklik saptanamamıştır.²¹² Bizim araştırmamızda da bu sonuçlara benzer olarak glomerulonefritli hastalarda tedaviye yanıt ile suPAR seviyeleri arasında ilişki saptanamamıştır. Ancak yeniden vurgulamak gerekir ki p:0,057 değeri 0,05 değerine çok yakın olduğundan daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalarda sonuç farklı saptanabilir.

Çalışmamızda yapılan başka bir analizde ise immünsüpresif tedavi alan hastalardaki suPAR seviyeleri ile sadece semptomatik tedavi alan hastalardaki suPAR seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Bu da bize, suPAR'ın hastalığın seyrini ve şiddetini öngörmeye etkin bir biyobelirteç olmadığını düşündürmüştür. Hastalık şiddeti ile suPAR seviyesinin ilişkisini inceleyen literatürdeki çalışmalarını incelediğimizde, çoğunlukla hastalık şiddeti arttıkça suPAR seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Soltysiak ve arkadaşlarının bir araştırmasında, Lupus nefriti tanılı çocuklardaki suPAR seviyelerinin FSGS'li çocuklardaki seviyelere göre daha yüksek saptanmasının nedeni olarak, Lupus hastalığındaki multiorgan tutulumu ve inflamasyonun tüm vücuda yayılmış olması gösterilmiştir.²¹³ Başka bir çalışmada ise serum suPAR seviyeleri ile ANCA-glomerulonefritli hastalarda hastalığın şiddeti ve kresent formasyonu oluşumu arasında doğru orantı tespit edilmiştir.²¹⁴ Ahmed ve arkadaşlarının yaptığı ve 114 KBY'li hastadan suPAR seviyelerinin bakıldığı araştırmada da suPAR seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında korelasyon saptanmıştır.²¹⁵ Bizim çalışmamıza benzer olarak Ochocinska ve arkadaşlarının 43 nefrotik sendromlu çocuk hastayı değerlendirdikleri araştırmada, immünsüpresif kullanım durumu ve hastalığın klinik seyri ile suPAR seviyeleri arasından anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.²¹⁶

Sadece glomerulonefritli ya da nefrotik sendromlu hastalıklarda değil, başka birçok hastalıkta da suPAR ile klinik seyir arasındaki ilişki araştırılmıştır. Outinen ve

arkadaşlarının bir çalışmasında Puumala Hantavirüs enfeksiyonunun akut fazındaki 97 hastadan suPAR seviyeleri bakılmış ve hastalığın ciddiyeti ile doğru orantı saptanmıştır.²¹⁷ Ayrıca bu çalışmada suPAR'ın, hantavirüsün hücreye girişi için vazgeçilmez olan $\beta 3$ integrini aktive etmek suretiyle hastalık patogenezine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir.²¹⁷ Schulman ve arkadaşlarının yukarıda bahsedilen çalışmasında, suPAR'ın hastalık aktivitesi ile doğru orantılı bir ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir.²¹¹ Multipl myelomlu hastalarda yapılan başka bir çalışmada da suPAR seviyelerinin yüksekliğinin, progrese hastalık ve kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir.²¹⁸

suPAR ile yaşam biçimi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da literatürde mevcuttur. Örneğin Güney Afrika'da 1068 kişide yapılan geniş çaplı araştırmada, kötü yaşam alışkanlıklarına sahip ve işsiz olan insanlarda daha yüksek suPAR seviyelerine rastlanırken kardiyometabolik risk faktörleri arasında bağlantı kurulamamıştır.²¹⁹ Fiziksel aktivitenin suPAR ile ilişkisinin değerlendirildiği bir araştırmada, 133 kişilik fiziksel olarak inaktif hasta grubu içinden 80 kişilik bir gruba belli bir süre düzenli egzersiz yaptırıldıktan sonra 53 kişilik fiziksel olarak inaktif kontrol grubu ile suPAR düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark saptanamamıştır.²²⁰ Dahası, çocukluğun çağında yaşanan stres ve şiddete maruz kalan bireylerde, suPAR seviyeleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek saptanmıştır.²²¹ Çalışmamız, suPAR'ın hastalık şiddeti ile ilişkisinin saptanamadığı nadir çalışmalar arasında yerini almıştır.

Literatüre bakıldığında suPAR seviyelerinin sağlıklı kontrol grubunda, herhangi bir hastalık grubundan daha yüksek çıktığı bir çalışma bulunmamaktadır. suPAR'ın başta inflamatuvar süreçler olmak üzere birçok hastalıkta yükseldiğini göz önünde bulundurursak bu sonuçlar normal karşılanmalıdır. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hasta grupta suPAR seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda obezite ile glomerülopati arasında ciddi bir ilişki saptanmıştır. Artmış vücut kilosunun renal arterioloskleroza ve glomerüler büyüme üzerinden önce GFR'yi artırıp kronik süreçte ise azaltarak, zaman içinde proteinüriye ve hatta son dönem böbrek yetmezliğine yol açtığını gösteren çalışmalar

mevcuttur.²²²⁻²²⁵ Bizim hasta grubumuzda da BMI ortalama $28,13 \pm 5,32$ ile overweight (kilolu) sınıfında saptanmıştır. Herhangi bir hastalığı olmayanların oluşturduğu kontrol grubumuzda ortalama BMI'nin $26,13 \pm 4,19$ ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olması da kilo ile glomerülonefrit arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Çalışmamızda yapılan istatistiksel analizde, BMI ölçülebilen hastalarımızda bu parametre ile suPAR seviyeleri arasından herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Hatta BMI gruplara ayrılmış ve $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ ile en yüksek olan grupta dahi suPAR seviyeleri istatistiksel olarak diğer gruplardan daha yüksek saptanmamıştır. suPAR seviyelerinin kardiyovasküler hastalığın önceden tespit edilebilmesi için düşük seviyeli inflamasyon ile ilişkisinin incelendiği 2273 vakalık bir seride, KVH öyküsü olmayan hastalarda suPAR'ın BMI ve bel çevresi gibi antropometrik testlerle ilişkisinin olmadığı, endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz parametreleriyle ilişkisinin saptandığı bildirilmiştir.²²⁶ Türkiye'den 136 çocukta yapılan bir çalışmada suPAR'ın hastalardaki BMI ile ilişkisi saptanamamış, inflamatuvar bir biyobelirteç olarak yararlılığı gösterilememiş ve bu nedenle de obez çocuklarda ateroskleroz gelişme riskini öngörmeye kullanılamayacağı bildirilmiştir.²²⁷ Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde suPAR'ın obezite ile ilişkisinin anlaşılabilmesi için yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Çalışmadaki hasta grubumuzun demografik verilerini değerlendirdiğimizde yarısından biraz fazlasını erkek cinsiyetin oluşturduğunu görmekteyiz (%56,4). 18 yaşın üstündeki hastaların çalışmaya dahil edildiği bu hasta grubunda, en genç hastanın 21 en yaşlı hastanın 97 ve ortalama yaşın da 49,6 olduğunu göz önünde bulundurursak homojen bir yaş dağılımı olduğunu söyleyebiliriz. Türkiye'de yapılan ve 99 hastanın böbrek biyopsisi sürecinin incelendiği bir çalışmada glomerülonefrit tanısı konan hastaların %59,6'sı erkek ve %69,7'si 20-60 arası yaş grubunda bulunmuştur.²²⁸ Yine Türkiye'den başka bir çalışmada ise FSGS ve diğer primer GN'li 264 hastanın verileri incelenmiş ve yaş ortalaması sırasıyla 35 ve 45, erkek cinsiyet oranı da sırasıyla %55 ve %65 olarak saptanmıştır.²²⁹ Bu anlamda bakıldığında çalışmamızın hasta grubu, Türkiye'den yapılmış diğer çalışmalardaki hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet bakımından benzerlik göstermektedir.

Çalışma grubumuzun komorbid hastalıklarına gözetdiğimizde %50 ile hipertansiyon en sık görülen komorbidite iken bunu %16,4 ile diyabet ve %6,9 ile kardiyovasküler hastalıklar takip etmektedir. En sık görülen komorbiditenin hipertansiyon olması, nefritik sendrom kliniğine hipertansiyonun eşlik etmesi ile açıklanabilir. Amerika'da 31409 GN hastasının incelendiği bir çalışmada hastaların %45,4'ünde aterosklerotik kalp hastalığı, %49,7'sinde DM ve %86,5'inde HT saptanmıştır.²³⁰ Bu veride de görüldüğü üzere GN hastalarında en sık komorbiditenin HT olması bizim çalışmamızdaki veri ile de desteklenmiştir. Özellikle diyabetik nefropati ve hipertansif nefropati, bağımsız birer SDBY nedeni olduğundan bu komorbiditelerin glomerulonefritlerin bir sebebi mi yoksa sonucu mu olduğunu kestirmek oldukça güçtür.

Araştırmamızın önemli sonuçlarından biri de glomerulonefrit alt tiplerinin görülme sıklığı idi. Glomerulonefrit tanısı ile takip edilen hastalarımızda en çok rastlanan tanı %23,9 ile FSGS, ikinci sıklıkta %17,9 ile IgA nefropatisi, üçüncü sıklıkta ise %17,1 ile MPGN oldu. Bunları dördüncü sırada MGN ve beşinci sırada MLH takip ederken hastaların %28,2'sinde ise diğer tanılar (Wegener Glomerulonefriti, Henoch-Schonlein purpurası, Amiloidoz, kronik pyelonefrit, Diyabetik Nefropati, SLE nefriti, TIN, mesengiyel glomerulonefrit, diffüz proliferatif glomerulonefrit, kresentik glomerulonefrit, IgM nefropatisi, c-ANCA vaskülit, hipertrofik nefroskleroz ve polianjitis/kresentik glomerulefrit) saptandı. Ülkemizde birkaç farklı merkezden bildirilen prevalans çalışmalarında; İstanbul Tıp Fakültesi'nde IgA nefropatisi, Ankara Numune EAH'de MN, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde MPGN, Van YY Tıp Fakültesi'nde MPGN, Ege Tıp Fakültesi'nde FSGS ve TND Primer Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu verisinde MN ilk sırada yer almaktadır.¹⁹ Ege Tıp Fakültesi'nin çalışmasında ikinci sırada MN ve üçüncü sırada Ig A nefropatisi yer alması dolayısıyla bizim çalışmamıza en yakın çalışma oldu. Bu merkezlerden bildirilen çalışmaların hemen hepsinde IgA nefropatisi üçüncü sırada yer alırken bizim çalışmamızda az farkla da olsa ikinci sırada yer aldı.

Dünyadaki prevalans çalışmaları incelendiğinde ise Türkiye'de MN ilk sırada, FSGS ikinci, IgA nefropati üçüncü sırada yer alırken İtalya, İngiltere, Çekya, Japonya, Kuzey Kore ve Çin'de Ig A nefropati, Brezilya ve ABD'de ise FSGS'nin en sık

görülen PGH olduğu görülmektedir. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızdaki sonuçlar Türkiye'nin yanı sıra ABD ve Brezilya verileri ile de benzerlik göstermektedir. Ig A nefropatisinin endemik olduğu Asya ülkelerinde prevalansının %50'ye dek yükseldiği, Türkiye'de ise çalışmamızla uyumlu olarak % 17 civarında görüldüğü dikkat çekmektedir.¹⁹

Hastaların hastanede kalış süreleri minimum 0 maksimum 50 gün olmak üzere ortalama 8,3 gün olarak tespit edildi. Hastaların çoğunluğu bir ya da çoklu kez böbrek biyopsisi işlemi için hastaneye yatış çıkış işlemi gerçekleştirmişken, az bir kısmı ise immünesüpresif tedaviye bağlı enfeksiyon ve kreatinin progresyonu tedavisi almıştır. Takipte 117 hastanın hiçbirisi exitus olmamıştır. Hastaların izlem süresi 1 ile 232 ay arasında değişmekte olup ortalama $32,20 \pm 38,60$ ay olarak bulunmuştur. Bu sürenin 3 yıla yakın bir zaman olduğu düşünüldüğünde hastaların yeterince değerlendirilmesi için oldukça iyi bir süre olduğu söylenebilir.

Hastaların ortalama SPİK (proteinüriyi yansıtır) değeri $3,17 \pm 2,63$ gr/gün olarak saptanmıştır. 1274 GN hastasının dahil edildiği ve Türkiye'de çok merkezli verilerin elde edildiği bir çalışmada ortalama proteinüri $2,17$ gr/gün olarak saptanmıştır.²⁵ Bu açıdan çalışmamızdaki hastaların proteinürlerinin ortalama Türkiye verisine göre daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Hasta grubumuzun ortalama serum Albumin seviyesi $3,53 \pm 0,82$ g/dl ile yine aynı çalışmadaki ortalama Albumin değeri olan 3,2'ye benzerlik göstermektedir. Hastaların ortalama e-GFR değeri çalışmamızda $69,91$ ml/dk/1.73m² iken referans çalışmada $84,4$ ml/dk/1.73m² ve ortalama total kolesterol değeri çalışmamızda 248,14 iken referans çalışmada 261 olarak saptanmıştır. Hasta grubumuzun total kolesterol değeri Türkiye verilerine benzerlik gösterirken e-GFR değeri biraz daha düşük bulunmuştur.²⁵

KBY'li hastalarda sekonder hiperparatiroidi gelişmesi günümüzde iyi bilinen bir süreçtir. Hiperparatiroidinin şiddeti KBY'nin şiddeti ile doğru orantılıdır. 80 kişilik SDBY hastalarında yapılan bir çalışmada ortalama PTH değerleri prediyaliz grupta 195,7, periton diyalizi grubunda 478,4 ve hemodiyaliz grubunda ise 655,9 olarak saptanmıştır.²³¹ Hasta grubumuzun ortalama e-GFR değeri olan 69,9 'un Evre 2 KBY sınıfına tekabül ettiğini düşündüğümüzde buna paralel olarak ortalama PTH değerinin de 101,19 ile hafif yüksek saptanması, uyumlu bir sonuçtur.

Tablo 3.3.'te, 117 glomerülonefrit hastasının tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar parametrelerindeki kıyaslama yer almaktadır. Buradaki veriler ışığında tedavi öncesi ortalama 3,17 gr/gün olan proteinürinin tedavi sonrası 2,09 gr/güne gerilemesi ve yine tedavi öncesi ortalama 1307,18 mg/dl olan spik değerinin tedavi sonrası 685,12 mg/dl'ye gerilemesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde tedavinin başarılı olduğunu göstermektedir. Proteinürideki azalmaya paralel olarak ortalama albümin değerinin 3,53 g/dl'den 4,46'ya artış göstermesi, tedavimizdeki başarıyı istatistiksel olarak anlamlı kılmıştır. Kreatinin, total kolesterol ve PTH'da ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaması, hedeflenen düşüğe ulaşamadığını göstermektedir. Buna paralel olarak da e-GFR'de istenilen yükseliş sağlanamamış olsa da bu analizde p=0,058 saptanması tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir düşüş sağlandığını göstermektedir. Ayrıca, bu parametrelerin glomerülonefrit tedavisindeki yeri sekonderdir. En önemli belirteçler olan proteinürinin azalması ve albümin seviyesinin artış göstermesi tedavinin başarılı olarak değerlendirilmesi için yeterlidir. Ürik asit değerinin 6,53 mg/dl'den tedavi sonrası 6,9 mg/dl'ye yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, bu yükselişin sebebi tarafımızca glomerülonefritli hastaların tedavisinde ödem giderici olarak kullanılan furosemid etkisine sekonder olarak değerlendirilmiştir. Statin kullanması gerekli görülen hasta sayısının 20 (hasta grubunun %17'si) olması hastalardaki hiperlipideminin genel olarak çok ileri boyutta olmadığını göstermektedir.

Hematüri, nefritik sendromun tipik bir bulgusu olduğu gibi, nefrotik sendromda da saptanabilir. Hasta ve kontrol grubunun hematüri durumu da çalışmamızda analiz edilmiştir. Tam idrar tetkikinde erkek hastada her büyütme alanında 2 ve daha fazla, kadın hastada ise her büyütme alanında 3 ve daha fazla eritrosit saptanması 'hematüri' olarak kabul edildi. Hasta grubunun %63,2'sinde tedavi öncesi hematüri varlığı saptanmıştır. Kahramanmaraş'ta 90 glomerülonefrit hastasının değerlendirildiği çalışmada da hastaların %63'ünde nefritik idrar değişiklikleri, teleskopik idrar ya da izole hematüri saptanmıştır.² Hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası hematüri varlığını analiz ettiğimizde; hematürinin anlamlı bir şekilde gerilemesi tedavideki genel başarıyı göstermektedir. Ancak immünsüpresif tedavi alan, daha 'dirençli' hastaların oluşturduğu altgrup analiz edildiğinde, tedavi sonrası

hematürideki gerilemenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Bu hasta grubunda tedaviyle birlikte beklenen ‘hematürideki gerilemeyi’ yeterince elde edemediğimizi görmekteyiz. Son olarak da, hasta grubundaki hematüri oranının kontrol grubundaki hematüri oranından istatistiksel olarak fazla bulunması, tarafımızca beklenen bir sonuçtur.

Tablo 3.11.’de hasta grubumuzun içinden 54 kişiye uygulanan immünsüpresif tedavilerin dağılım yüzdeleri bildirilmiştir. En çok kullanılan ajanın %96,2 ile steroidler (prednizolon) olurken ikinci sırada %30,2 ile siklosporin, üçüncü sırada %24,5 ile MMF, dördüncü sırada %22,6 ile azatioprin ve beşinci sırada %17 ile siklofosfamid yer aldı. En az kullanılan ajanlar ise %5,7 ile rituximab ve hiçbir hastada kullanılmamış olan tacrolimus oldu. İmmünsüpresif bir tedavi modalitesi olmayan plazmaferez ise sadece 2 hastada kullanıldı; ancak bu tedaviyi alan hastalar analizlerde immünsüpresif gruba dahil edildi. 196 primer GN hastasının değerlendirildiği tek merkezli bir çalışmada hastalara tedavi olarak %39,8 oranında steroid, %33,7 oranında siklofosfamid, %11,2 oranında siklosporin, %7,6 ACEI ya da ARB, %6,6 oranında azatioprin ve %2 oranında MMF verildiği görülmüştür.²²⁹ Bizim çalışmamızda ACEI ya da ARB verilen hastaların tüm hastalara oranı ise %53’tür, diğer IS ajanların yüzdeleri 54 hastanın içinde değerlendirilmiştir. Çalışmamız, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yapılan bu çalışmayla kıyaslandığında, her iki çalışmada da en sık kullanılan immünsüpresif ajanın steroidler (prednizolon) olması dışında hem ACEI/ARB kullanım oranında hem de diğer IS ajanların kullanım oranlarında farklılıklar bulunmaktadır.

İmmünosüpresif kullanan 54 hastanın (seyri daha şiddetli olan hastalar) tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerindeki değişimin değerlendirildiği analizde sonuçlar tüm hastaların değerlendirildiği analizle benzerlik göstermektedir. Spik, p/k index ve albumin değerlerinde tedaviyle birlikte hedef değerlere istatistiksel olarak anlamlı bir yaklaşma görülürken, ürik asitte ise yine furosemid kullanımına sekonder olduğunu tahmin ettiğimiz bir yükseliş görüldü. Kreatinin, e-GFR, total kolesterol ve PTH değerlerinde ise tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı. Yukarıda da bahsedildiği üzere, IS alan hasta grubunu laboratuvar

parametrelerindeki yanıt açısından üm hasta grubundan ayıran tek özellik tedavi sonrasında hematüride istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmemesi idi.

Hasta grubu ve kontrol grubunun verileri karşılaştırıldığında, öncelikle hastaların yaşları ve kadın/erkek cinsiyet oranının hedeflendiği üzere benzer olduğunu görmekteyiz. Tahmin edildiği gibi hasta grubunun spik, index, kreatinin, ürik asit, total kolesterol ve PTH değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek, e-GFR ve albümin değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır. Burada en çok dikkati çeken parametre ise yukarıda bahsedildiği gibi, hasta grubunun BMI değerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olmasıdır.

Sonuç olarak; suPAR değerinin glomerülonefritli hastayı sağlıklı kişiden ayırt edebildiği ancak, suPAR seviyeleri ile hastalık şiddeti ve tedaviye yanıt arasından bir ilişki olmadığı çalışmamızda gösterilmiştir. Çalışmamızın sonucunda suPAR molekülü, glomerülonefritli hastaların takibinde ve tedaviye yanıtlarını değerlendirmede faydalı bir biyobelirteç olarak değerlendirilmemiştir. Yine de, suPAR seviyeleri ile tanı, takip ve tedavi süreçleri arasındaki ilişkinin netleştirilebilmesi için daha çok çalışmanın yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Akut Glomerülonefritler Meryem Benzer Sebahat Tülpar Çocuk Dergisi 16(1-2):1-10, 2016
- 2) Coşkun Yavuz Y, Sayarlıoğlu H, Altunören O, Doğan E, Bakariş S, Uçar MA. Kahramanmaraş İlindeki Glomerülonefritlerin Klinikopatolojik Değerlendirilmesi. Med Bull Haseki 2013;51:66-69.
- 3) Primer Glomerüler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi: Türk Nefroloji Derneği Ulusal Uzlaşı Raporu 2019 S:27
- 4) Goldman's Cecil Medicine 24. Baskı Türkçe Güneş Kitabevi S:761
- 5) Thunø, Maria; Macho, Betina; Eugen-Olsen, Jesper (2009). "SuPAR: The Molecular Crystal Ball". Disease Markers. 27 (3-4): 157-72. doi:10.1155/2009/504294. PMC 3835059. PMID 19893210.
- 6) M. Huang, A. P. Mazar, G. Parry, A. A.-R. "Higazi, A. Kuo and D. B. Cines. Crystallization of soluble urokinase receptor (suPAR) in complex with urokinase amino-terminal fragment (1-143)". Acta Crystallographica (2005): D61 (6), 697-700.
- 7) Eugen-Olsen, J. et al. "Circulating Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Predicts Cancer, Cardiovascular Disease, Diabetes and Mortality in the General Population." Journal of Internal Medicine (2010);268:296-308
- 8) Enocsson, Helena; Sjöwall, Christopher (15 April 2015). "Soluble urokinase plasminogen activator receptor—A valuable biomarker in systemic lupus erythematosus?". Clinica Chimica Acta. 444: 234-241. doi:10.1016/j.cca.2015.02.031. PMID 25704300.
- 9) Enocsson, Helena; Wetterö, Jonas; Skogh, Thomas; Sjöwall, Christopher (2013). "Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels reflect organ damage in systemic lupus erythematosus". Translational Research. 162 (5): 287-296. doi:10.1016/j.trsl.2013.07.003. PMID 23916811.

10) Sjöwall, C; Martinsson, K; Cardell, K; Ekstedt, M; Kechagias, S (2014). "Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are associated with severity of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease". *Translational Research*. 165 (6): 658–66. doi:10.1016/j.trsl.2014.09.007. PMID 25445207.

11) Hahm, E; et al. (Dec 2016). "Bone marrow-derived immature myeloid cells are a main source of circulating suPAR contributing to proteinuric kidney disease". *Nature Medicine*. 23 (1): 100–106. doi:10.1038/nm.4242. PMC 5405698. PMID 27941791.

12) Wei C, El Hindi S, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011;17:952e60.

13) Wei C, Trachtman H, Li J, et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:2051e6.

14) Relationship between Serum Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Level and Steroid Responsiveness in FSGS Furong Li, Chunxia Zheng, Yongzhong Zhong, Caihong Zeng, Feng Xu, Ru Yin, Qi Jiang, Minlin Zhou, Zhihong Liu *CJASN* Oct 2014, CJN.02370314; DOI: 10.2215/CJN.02370314

15) Türk Nefroloji Derneği Böbrek Fizyopatolojisi Kitabı 2017 Baskı ISBN: 978-605-85107-5-3 S:1-2-3-4

16) Gray's anatomy, 4 edisyon, Editor Susan Standring, 2008 churchill livingstone elsevier, section 8 chapter 74 1225-1242

17) The netter collection of medical illustrations, cilt 6 böbrekler üreterler ve mesane, Frank H Netter. Çev editör Kadri Anafarta, güneş tıp kitabevi.

2008....orjinal adı kidneys ureters and urinary bladder, yayınevi elsevier, yazar: frank h netter. Kadri anafata. Bölüm 1 Anatomi 3. strüktür ve embriyoloji. Sayfa 2-17

18) Comprehensive Clinical Nephrology, Türkçe çeviri.

- 19) Primer Glomerüler Hastalıkların Tanı ve Tedavisi: Türk Nefroloji Derneği Ulusal Uzlaşı Raporu 2019 S:1-39
- 20) Türkiye 2017 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu. İstanbul, Türkiye, 2018.<http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/TND-2017-Kayit-Sistemi-Verileri.pdf>
- 21) Ecdar SA, Kılıçaslan I, Ecdar T, et al. Beşyüz onüç böbrek biyopsisinin klinikopatolojik açıdan değerlendirmesi. İst Tıp Fak Derg 2005;68: 43-5.
- 22) Hur E, Taskin H, Bozkurt D et al. Adult native renal biopsy experience of Ege University for 12 consecutive years. BANTAO Journal 2010;8(1):22-9.
- 23) Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H et al.; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis and Working Group for Renal Biopsy Database, Japanese Society of Nephrology, Tokyo, Japan. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. Clin Exp Nephrol. 2011 Aug;15(4):493-503.
- 24) Swaminathan S, Leung N, Lager DJ et al. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. Clin J Am Soc Nephrol. 2006May;1(3):483-7.
- 25) Ozturk S, Sumnu A, Seyahi N, et al. Demographic and clinical characteristics of primary glomerular diseases in Turkey. Int Urol Nephrol. 2014 Dec;46(12):2347-55.
- 26) Haas M, Meehan SM, Karrison 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 Nov;30(5):621-31.

- 27) Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Sep;17(9):1594-602.
- 28) Goldman's Cecil Medicine 24. Baskı Türkçe Güneş Kitabevi S:761-770
- 29) Chang JH, Kim DK, Kim HW et al. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Aug;24(8):2406-10.
- 30) Altıparmak MR, Pamuk GE, Pamuk ON et al. Features of our patients with primary glomerulonephritis. *Turk Neph Dial Transpl* 2001;10(4):249-53.
- 31) Sumnu A, Gursu M, Ozturk S. Primary glomerular diseases in the elderly. *World J Nephrol*. 2015;4:263-70.
- 32) Pişkinpasa S, Dede F, Akoglu H et al. Clinicopathological Evaluation of the Kidney Biopsies: Our Center's Experience. *Turk Neph Dial Transpl* 2012;21(2):167-72.
- 33) Briganti EM, Dowling J, Finlay M et al. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Jul;16(7):1364-7.
- 34) Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP; Italian Immunopathology Group, Italian Society of Nephrology. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):890-4.
- 35) Malafrente P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN et al. Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Nov;21(11):3098-105.

- 36) McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Feb;26(2):414-30
- 37) Greka A, Mundel P. Cell biology and pathology of podocytes. *Annu Rev Physiol*. 2012;74:299-323.
- 38) Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet*. 2005 May21-27;365(9473):1797-806. Review.
- 39) Mathieson PW. Glomerulonephritis. *Semin Immunopathol*. 2007 Nov;29(4):315-6.
- 40) Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*. 2007 Jun;454(3):345-59. Review
- 41) Schlöndorff D, Banas B. The mesangial cell revisited: no cell is an island. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun;20(6):1179-87.
- 42) Miner JH. Renal basement membrane components. *Kidney Int*. 1999 Dec;56(6):2016-24. Review
- 43) Nangaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. *Clin Exp Nephrol*. 2005 Sep;9(3):183-91. Review
- 44) Quigg RJ. Complement and autoimmune glomerular diseases. *Curr Dir Autoimmun*. 2004;7:165-80. Review.
- 45) Mayadas TN, Tsokos GC, Tsuboi N. Mechanisms of immune complex-mediated neutrophil recruitment and tissue injury. *Circulation*. 2009 Nov17;120(20):2012-24. Review.

- 46) Tipping PG, Kitching AR. Glomerulonephritis, Th1 and Th2: what's new? *Clin Exp Immunol.* 2005 Nov;142(2):207-15. Review.
- 47) Borza DB. Alternative Pathway Dysregulation and the Conundrum of Complement Activation by IgG4 Immune Complexes in Membranous Nephropathy. *Front Immunol.* 2016 Apr 25;7:157. Review.
- 48) Haas M. IgG subclass deposits in glomeruli of lupus and nonlupus membranous nephropathies. *Am J Kidney Dis.* 1994 Mar;23(3):358-64.
- 49) Singh A, Satchell SC, Neal CR, McKenzie EA, Tooke JE, Mathieson PW. Glomerularendothelial glycocalyx constitutes a barrier to protein permeability. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Nov;18(11):2885-93.
- 50) Fogo AB, Kashgarian M (eds). *Diagnostic Atlas of Renal Pathology.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2017
- 51) Agarwal A, Haddad N, Hebert LA. Progression of kidney disease: diagnosis and management In: Molony DA, Craig JC (eds). *Evidencebased Nephrology*, 1st edn. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2008, pp 311– 322.
- 52) Kodner C. Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults. *Am Fam Physician.* 2016 Mar 15;93(6):479-85. Review
- 53) Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem.* 2005 Sep;51(9):1577-86. Review.
- 54) Guy M, Newall R, Borzomato J, Kalra PA, Price C. Use of a first-line urine protein-to-creatinine ratio strip test on random urines to rule out proteinuria in

patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009Apr;24(4):1189-93.

55) Hamadah AM, Gharaibeh K, Mara KC et al. Urinalysis for the diagnosis of glomerulonephritis: role of dysmorphic red blood cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Oct 6. doi: 10.1093/ndt/gfx274.

56) Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):11-21

57) Timmermans SA, Abdul Hamid MA, Cohen Tervaert JW, Damoiseaux JG, van Paassen P; Limburg Renal Registry. Anti-PLA2R Antibodies as a Prognostic Factor in PLA2R-Related Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol*. 2015;42(1):70-7.

58) Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, Zand L, Sethi S, Giesen C, Lieske JC, Fervenza FC. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int*. 2019 Feb;95(2):429-438. doi:10.1016/j.kint.2018.10.021. PubMed PMID: 30665573

59) Kelepouris E, Rovin BH. Overview of heavy proteinuria and the nephrotic syndrome. In Glassock RJ (Ed.). *UpToDate*. Retrieved March 2, 2018.

60) Radhakrishnan J, Appel AS, Valeri A, Appel GB. The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 1993 Jul;22(1):135-42

61) Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis*. 1987 Sep;10(3):157-71. Review.

62) International Society of Nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:142.

- 63) Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal-change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol* 1988;8:291–97
- 64) Barbano B, Gigante A, Amoroso A, Cianci R. Thrombosis in nephrotic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Jul;39(5):469-76.
- 65) Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation*. 2008 Jan 15;117(2):224-30.
- 66) Meyrier A. Acute kidney injury (AKI) in minimal change disease and other forms of nephrotic syndrome. In Glasscock RJ, Fervenza FC (Eds.). *UpToDate*. Retrieved March 2, 2018.
- 67) Korbet SM, William LW. Management of Adult Minimal Change Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 14, no. 6 (2019): 911-13.
- 68) Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J AmSoc Nephrol*. 2017 Feb 7;12(2):332-345. Review.
- 69) Waldman M, Crew RJ, Valeri A et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 May;2(3):445-53.
- 70) Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2192–2201.
- 71) Meyrier A, Radhakrishnan J. Etiology, clinical features, and diagnosis of minimal change disease in adults. In Glasscock RJ, Fervenza FC (Eds.). *UpToDate*. Retrieved March 2, 2018.

- 72) Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int.* 1986 Jun;29(6):1215-23.
- 73) Aggarwal N, Appel GB: Focal segmental glomerulosclerosis. Greenberg A *Primer on Kidney Diseases*. 5th ed 2009 Saunders Philadelphia 165-70
- 74) Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Mar 7;12(3):502- 517.Review.
- 75) Chapter 13: Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012;2:233-9.
- 76) 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 Aug;15(8):2169-77.
- 77) D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis.* 2004Feb;43(2):368-82.
- 78) Beck LH, Salant DJ. Causes and diagnosis of membranous nephropathy. In Glassock RJ, Fervenza FC (Eds.). *UpToDate*. Retrieved March 2, 2018.
- 79) 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.* 2017Feb;28(2):421-430. Review.
- 80) Davenport A, Maciver AG, Hall CL, MacKenzie JC. Do mesangial immune complex deposits affect the renal prognosis in membranous glomerulonephritis? *Clin Nephrol.* 1994 May;41(5):271-6.

- 81) Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Jun 7;12(6):983-997. Review. Erratum in: Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Sep 7;12(9):1528
- 82) 8. Kuroki A, Shibata T, Honda H, Totsuka D, Kobayashi K, Sugisaki T. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. Intern Med. 2002Nov;41(11):936-42.
- 83) . Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2005 May;16(5):1195-204.
- 84) Hemminger J, Nadasdy G, Satoskar A, Brodsky SV, Nadasdy T. IgG Subclass Staining in Routine Renal Biopsy Material. Am J Surg Pathol. 2016May;40(5):617-26.
- 85) Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy associated membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2004Mar;19(3):574-9.
- 86) Katz A, Fish AJ, Santamaria P, Nevins TE, Kim Y, Butkowski RJ. Role of antibodies to tubulointerstitial nephritis antigen in human anti-tubular basement membrane nephritis associated with membranous nephropathy. Am J Med. 1992Dec;93(6):691-8. Review.
- 87) Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D et al.;GN-PROGRESS Study Group. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. Kidney Int. 2006 Oct;70(8):1510-7.
- 88) Bjørneklett R, Vikse BE, Svarstad E et al. Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. Am J Kidney Dis. 2007 Sep;50(3):396-403.

- 89) Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;6(6):1286-91.
- 90) Kim YG, Choi YW, Kim SY, Moon JY, Ihm CG, Lee TW, Jeong KH, Yang SH, Kim YS, Oh YJ, Lee SH. AntiPhospholipase A2 Receptor Antibody as Prognostic Indicator in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol*. 2015;42(3):250-7.
- 91) Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the RenalPathology Society, Roberts IS, Cook HT, Troyanov S et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*. 2009 Sep;76(5):546-56.
- 92) . Welch TR, McAdams AJ, Berry A. Rapidly progressive IgA nephropathy. *Am J DisChild*. 1988 Jul;142(7):789-93.
- 93) Praga M, Gutierrez-Millet V, Navas JJ et al. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 1985 Jul;28(1):69-74.
- 94) Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2402-14.
- 95) Pouria S, Barratt J. Secondary IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2008Jan;28(1):27-37. Review
- 96) . Yeo CS, Barratt J. Immunoglobulin A Nephropathy and Related Disorders. Eds: Gilbert SJ, Weiner WD. *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases*, Seventh Edition, Elsevier Inc, 2018, p:198.
- 97) . Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017Apr 3;12(4):677-686. Review

- 98) . Appel GB, Cook HT, Hageman G et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. J Am Soc Nephrol. 2005 May;16(5):1392-403. Review
- 99) Masani N, Jhaveri KD, Fishbane S. Update on membranoproliferative GN. Clin JAm Soc Nephrol. 2014 Mar;9(3):600-8.
- 100) Kopel T, Salant DJ. C3 glomerulopathies: Dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. Lam AQ, ed. UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on Sep 2018)
- 101) Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, Sethi S. C3 glomerulonephritis with a severe crescentic phenotype. Pediatr Nephrol. 2017 Sep;32(9):1625-1633.
- 102) Little MA, Dupont P, Campbell E, Dorman A, Walshe JJ. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. Kidney Int. 2006 Feb;69(3):504- 11.
- 103) Amann K, Haas CS. What you should know about the work-up of a renal biopsy.Nephrol Dial Transplant. 2006 May;21(5):1157-61.
- 104) Medikal böbrek biyopsi kılavuzu, Patoloji Dernekleri Federasyonu, Nefropatoloji Çalışma Grubu; 2010. <http://www.turkpath.org.tr/files/nefropatoloji.pdf>
- 105) Agarwal SK, Sethi S, Dinda AK. Basics of kidney biopsy: A nephrologist's perspective. Indian J Nephrol. 2013 Jul;23(4):243-52.
- 106) Furness PN. Acp. Best practice no 160. Renal biopsy specimens. J Clin Pathol. 2000 Jun;53(6):433-8

- 107) Walker PD. The renal biopsy. Arch Pathol Lab Med. 2009 Feb;133(2):181-8. Review.
- 108) Vassalli JD, Baccino D, Belin D. A cellular binding site for the Mr 55,000 form of the human plasminogen activator, urokinase. J Cell Biol 1985;100:86-92
- 109) Nykjaer A, Moller B, Todd RF, 3rd, Christensen T, Andreasen PA, Gliemann J et al. Urokinase receptor. An activation antigen in human T lymphocytes. J Immunol 1994;152:505-16.
- 110) Pliyev BK, Menshikov MY. Release of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) by activated neutrophils in rheumatoid arthritis. Inflammation 2010;33:1-9.
- 111) de Bock CE, Wang Y. Clinical significance of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) expression in cancer. Med Res Rev 2004;24:13-39.
- 112) Wohn KD, Kanse SM, Deutsch V, Schmidt T, Eldor A, Preissner KT. The urokinase-receptor (CD87) is expressed in cells of the megakaryoblastic lineage. Thromb Haemost 1997;77:540-7.
- 113) Barnathan ES, Kuo A, Kariko K, Rosenfeld L, Murray SC, Behrendt N et al. Characterization of human endothelial cell urokinase-type plasminogen activator receptor protein and messenger RNA. Blood 1990;76:1795-806.
- 114) Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR. Nat Rev Mol Cell Biol 2010;11:23-36.
- 115) Czekay RP, Wilkins-Port CE, Higgins SP, Freytag J, Overstreet JM, Klein RM et al. PAI-1: An Integrator of Cell Signaling and Migration. Int J Cell Biol 2011;2011:562481.

116) Behrendt N, Ploug M, Patthy L, Houen G, Blasi F, Dano K. The ligand-binding domain of the cell surface receptor for urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem* 1991;266:7842-7.

117) Wei Y, Waltz DA, Rao N, Drummond RJ, Rosenberg S, Chapman HA. Identification of the urokinase receptor as an adhesion receptor for vitronectin. *J Biol Chem* 1994;269:32380-8.

118) Huai Q, et al. Structure of human urokinase plasminogen activator in complex with its receptor, *Science*. 2006 Feb 3;311(5761):656-9.

119) Reuning U, Bang NU. Regulation of the urokinase-type plasminogen activator receptor on vascular smooth muscle cells is under the control of thrombin and other mitogens. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1161-70.

120) Pepper MS, Sappino AP, Stocklin R, Montesano R, Orci L, Vassalli JD. Upregulation of urokinase receptor expression on migrating endothelial cells. *J Cell Biol* 1993;122:673-84.

121) Koolwijk P, van Erck MG, de Vree WJ, Vermeer MA, Weich HA, Hanemaaijer R et al. Cooperative effect of TNF α , bFGF, and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase activity. *J Cell Biol* 1996;132:1177-88.

122) Lund LR, Ellis V, Ronne E, Pyke C, Dano K. Transcriptional and post-transcriptional regulation of the receptor for urokinase-type plasminogen activator by cytokines and tumour promoters in the human lung carcinoma cell line A549. *Biochem J* 1995;310 (Pt 1):345-52.

123) Yoshida E, Tsuchiya K, Sugiki M, Sumi H, Mihara H, Maruyama M. Modulation of the receptor for urokinase-type plasminogen activator in macrophage-like U937 cells by inflammatory mediators. *Inflammation* 1996;20:319-26.

- 124) Florquin S, van den Berg JG, Olszyna DP, Claessen N, Opal SM, Weening JJ et al. Release of urokinase plasminogen activator receptor during urosepsis and endotoxemia. *Kidney Int* 2001;59:2054-61.
- 125) Pyke C, Eriksen J, Solberg H, Nielsen BS, Kristensen P, Lund LR et al. An alternatively spliced variant of mRNA for the human receptor for urokinase plasminogen activator. *FEBS Lett* 1993;326:69-74.
- 126) Hoyer-Hansen G, Ronne E, Solberg H, Behrendt N, Ploug M, Lund LR et al. Urokinase plasminogen activator cleaves its cell surface receptor releasing the ligand-binding domain. *J Biol Chem* 1992;267:18224-9.
- 127) Andolfo A, English WR, Resnati M, Murphy G, Blasi F, Sidenius N. Metalloproteases cleave the urokinase-type plasminogen activator receptor in the D1-D2 linker region and expose epitopes not present in the intact soluble receptor. *Thromb Haemost* 2002;88:298-306.
- 128) Wilhelm OG, Wilhelm S, Escott GM, Lutz V, Magdolen V, Schmitt M et al. Cellular glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D regulates urokinase receptor shedding and cell surface expression. *J Cell Physiol* 1999;180:225-35.
- 129) Beaufort N, Leduc D, Rousselle JC, Magdolen V, Luther T, Namane A et al. Proteolytic regulation of the urokinase receptor/CD87 on monocytic cells by neutrophil elastase and cathepsin G. *J Immunol* 2004;172:540-9.
- 130) Beaufort N, Leduc D, Rousselle JC, Namane A, Chignard M, Pidard D. Plasmin cleaves the juxtamembrane domain and releases truncated species of the urokinase receptor (CD87) from human bronchial epithelial cells. *FEBS Lett* 2004;574:89-94.
- 131) Mustjoki S, Sidenius N, Vaheri A. Enhanced release of soluble urokinase receptor by endothelial cells in contact with peripheral blood cells. *FEBS Lett* 2000;486:237-42.

- 132) Koch A, Zimmermann HW, Gassler N, Jochum C, Weiskirchen R, Bruensing J et al. Clinical relevance and cellular source of elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute liver failure. *Liver Int* 2014;In press; doi: 10.1111/liv.12512.
- 133) Chavakis T, Willuweit AK, Lupu F, Preissner KT, Kanse SM. Release of soluble urokinase receptor from vascular cells. *Thromb Haemost* 2001;86:686-93.
- 134) Nielsen LS, Kellerman GM, Behrendt N, Picone R, Dano K, Blasi F. A 55,000-60,000 Mr receptor protein for urokinase-type plasminogen activator. Identification in human tumor cell lines and partial purification. *J Biol Chem* 1988;263:2358-63.
- 135) Behrendt N, Ronne E, Ploug M, Petri T, Lober D, Nielsen LS et al. The human receptor for urokinase plasminogen activator. NH₂-terminal amino acid sequence and glycosylation variants. *J Biol Chem* 1990;265:6453-60.
- 136) Sidenius N, Sier CF, Blasi F. Shedding and cleavage of the urokinase receptor (uPAR): identification and characterisation of uPAR fragments in vitro and in vivo. *FEBS Lett* 2000;475:52-6
- 137) Fazioli F, Resnati M, Sidenius N, Higashimoto Y, Appella E, Blasi F. A urokinase-sensitive region of the human urokinase receptor is responsible for its chemotactic activity. *EMBO J* 1997;16:7279-86.
- 138) Selleri C, Montuori N, Ricci P, Visconte V, Carriero MV, Sidenius N et al. Involvement of the urokinase-type plasminogen activator receptor in hematopoietic stem cell mobilization. *Blood* 2005;105:2198-205.
- 139) Pliyev BK. Activated human neutrophils rapidly release the chemotactically active D2D3 form of the urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR/CD87). *Mol Cell Biochem* 2009;321:111-22.

140) de Paulis A, Montuori N, Prevete N, Fiorentino I, Rossi FW, Visconte V et al. Urokinase induces basophil chemotaxis through a urokinase receptor epitope that is an endogenous ligand for formyl peptide receptor-like 1 and -like 2. *J Immunol* 2004;173:5739-48.

141) Masucci MT, Pedersen N, Blasi F. A soluble, ligand binding mutant of the human urokinase plasminogen activator receptor. *J Biol Chem* 1991;266:8655-8.

142) Sidenius N, Andolfo A, Fesce R, Blasi F. Urokinase regulates vitronectin binding by controlling urokinase receptor oligomerization. *J Biol Chem* 2002;277:27982-90.

143) Hoyer-Hansen G, Pessara U, Holm A, Pass J, Weidle U, Dano K et al. Urokinase-catalysed cleavage of the urokinase receptor requires an intact glycolipid anchor. *Biochem J* 2001;3

144) Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers* 2009;27:157-72.

145) Sidenius N, Sier CF, Ullum H, Pedersen BK, Lepri AC, Blasi F et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood* 2000;96:4091- 5.

146) Sehestedt T, Lyngbaek S, Eugen-Olsen J, Jeppesen J, Andersen O, Hansen TW et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with subclinical organ damage and cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2011;216:237-43.

147) Sier CF, Stephens R, Bizik J, Mariani A, Bassan M, Pedersen N et al. The level of urokinasetype plasminogen activator receptor is increased in serum of ovarian cancer patients. *Cancer Res* 1998;58:1843-9.

148) Vasarhelyi B. Soluble urokinase plasminogen activator receptor, the candidate prophetic biomarker in severe inflammatory response syndrome. *J Intern Med* 2014;In press; doi: 10.1111/joim.12259.

149) Zimmermann HW, Koch A, Seidler S, Trautwein C, Tacke F. 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;32:500-9.

150) Andersen ES, Ruhwald M, Moessner B, Christensen PB, Andersen O, Eugen-Olsen J et al. Twelve potential fibrosis markers to differentiate mild liver fibrosis from cirrhosis in patients infected with chronic hepatitis C genotype 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:761-6.

151) Tuomi H, Kultti J, Danielsson J, Kangastupa P, Akerman K, Niemela O. Serum soluble urokinase plasminogen activator receptor in alcoholics: relation to liver disease severity, fibrogenesis and alcohol use. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;In press; doi: 10.1111/jgh.12639.

152) Berres ML, Schlosser B, Berg T, Trautwein C, Wasmuth HE. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor is Associated With Progressive Liver Fibrosis in Hepatitis C Infection. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:334-8.

153) Sjöwall C, Martinsson K, Cardell K, Ekstedt M, Kechagias S. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are associated with severity of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Transl Res* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2014.09.007> [in press].

- 154) Stephens RW, Pedersen AN, Nielsen HJ, Hamers MJ, Hoyer-Hansen G, Ronne E et al. ELISA determination of soluble urokinase receptor in blood from healthy donors and cancer patients. *Clin Chem* 1997;43:1868-76.
- 155) Garcia-Monco JC, Coleman JL, Benach JL. Soluble urokinase receptor (uPAR, CD 87) is present in serum and cerebrospinal fluid in patients with neurologic diseases. *J Neuroimmunol* 2002;129:216-23.
- 156) Gustafsson A, Ajeti V, Ljunggren L. Detection of suPAR in the Saliva of Healthy Young Adults: Comparison with Plasma Levels. *Biomark Insights* 2011;6:119-25.
- 157) 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;80:209-16.
- 158) Guan YM, Carlberg M, Bruse C, Carlstrom K, Bergqvist A. Effects of hormones on uPA, PAI-1 and suPAR from cultured endometrial and ovarian endometriotic stromal cells. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:389-97.
- 159) Riisbro R, Christensen IJ, Hogdall C, Brunner N, Hogdall E. Soluble urokinase plasminogen activator receptor measurements: influence of sample handling. *Int J Biol Markers* 2001;16:233-9.
- 160) Kofoed K, Schneider UV, Scheel T, Andersen O, Eugen-Olsen J. Development and validation of a multiplex add-on assay for sepsis biomarkers using xMAP technology. *Clin Chem* 2006;52:1284-93.
- 161) Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 2006;354:1387-401.

- 162) Fervenza, F.C., Sethi S., (2018) Focal segmental glomerulosclerosis: Pathogenesis R.J. Glassock, B.H. Rovin, A.Q. Lam (Eds.) , UpToDate Available from https://www.uptodate.com/contents/focal-segmental-glomerulosclerosis-pathogenesis?search=supar&source=search_result&selectedTitle=1~8&usage_type=default&display_rank=1#H2371712786
- 163) Spinale JM, Mariani LH, Kapoor S, et al. A reassessment of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in glomerular disease. *Kidney Int* 2015; 87:564.
- 164) Cathelin D, Placier S, Ploug M, et al. Administration of recombinant soluble urokinase receptor per se is not sufficient to induce podocyte alterations and proteinuria in mice. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:1662.
- 165) Alfano M, Cinque P, Giusti G, et al. Full-length soluble urokinase plasminogen activator receptor down-modulates nephrin expression in podocytes. *Sci Rep* 2015; 5:13647.
- 166) 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.
- 167) 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.
- 168) Meijers B, Maas RJ, Sprangers B, Claes K, Poesen R, Bammens B et al. The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2014;85:636-40.
- 169) Schlondorff D. Are serum suPAR determinations by current ELISA methodology reliable diagnostic biomarkers for FSGS? *Kidney Int* 2014;85:499-501.

- 170) Sinha A, Bajpai J, Saini S, Bhatia D, Gupta A, Puraswani M et al. Serum-soluble urokinase receptor levels do not distinguish focal segmental glomerulosclerosis from other causes of nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 2014;85:649-58.
- 171) Harita Y, Ishizuka K, Tanego A, Sugawara N, Chikamoto H, Akioka Y et al. Decreased glomerular filtration as the primary factor of elevated circulating suPAR levels in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1553-60.
- 172) Musetti C, Quaglia M, Cena T, Chiocchetti A, Monti S, Clemente N et al. Circulating suPAR levels are affected by glomerular filtration rate and proteinuria in primary and secondary glomerulonephritis. *J Nephrol* 2014;In press; doi: 10.1007/s40620-014-0137-1.
- 173) Meijers BK, Reiser J. Reassessing the Reassessment of suPAR in Glomerular Disease. *Front Med (Lausanne)* 2014;1:59.
- 174) Shankland SJ, Pollak MR. A suPAR circulating factor causes kidney disease. *Nat Med* 2011; 17:926.
- 175) Maas RJ, Deegens JK, Wetzels JF. Serum suPAR in patients with FSGS: trash or treasure? *Pediatr Nephrol* 2013; 28:1041.
- 176) Maas RJ, Wetzels JF, Deegens JK. Serum-soluble urokinase receptor concentration in primary FSGS. *Kidney Int* 2012; 81:1043.
- 177) 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.

178) 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.

179) 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.

180) 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.

181) 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.

182) 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; 339:5.

183) Lyngbæk S, Marott JL, Sehestedt T, et al. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP, and Framingham Risk Score. *Int J Cardiol* 2013; 167:2904.

184) R. Uusitalo-Seppälä R. Huttunen M. Tarkka J. Aittoniemi P. Koskinen A. Leino T. Vahlberg E. M. Rintala Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study *Journal of Internal Medicine* 03 July 2012
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02569.x>

- 185) Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, Obel N, Pedersen SS, et al. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with streptococcus pneumoniae bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:409-15
- 186) Ostergaard c, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis* 2004;36:14-19
- 187) Beliz Bilgili, İsmail Cinel Yoğun Bakım Hastalarında ‘Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR)’ın Önemi-Derleme Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi (2013)11: 33-39DOI: 10.4274/Tybdd.33042
- 188) Sidenius N, Sier CF, Ullum H, Pedersen BK, Lepri AC, Blasi F, et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood* 2000;96:4091-5.
- 189) Lawn SD, Myer L, Bangani N, Vogt M, Wood R. Plasma levels of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) and early mortality risk among patients enrolling for antiretroviral treatment in South Africa. *BMC Infect Dis* 2007;7:41.
- 190) Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer TK, Parner J, Aaby P, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea- Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:686-92
- 191) Rabna P, Andersen A, Wejse C, Oliveira I, Gomes VF, Haaland MB, et al. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS ONE* 2012;7:e43933

- 192) Lynqbaek S, Marrott JL, Sehestedt T, Hansen TW, Olsen MH, Andersen O, et al. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP and Framingham risk score. *Int J Cardiol* 2012 Aug 18. [Epub ahead of print]
- 193) Edsfeldt A, Nitulescu M, Grufman H, Grönberg C, Perrson A, Nilsson M, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with inflammation in the vulnerable human atherosclerotic plaque. *Stroke* 2012;43:3305-12
- 194) Lynqbaek S, Marrott JL, Moller DV, Christiansen M, Iversen KK, Clemmensen PM, et al. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Am J Cardiol* 2012;115:1756-63
- 195) Toldi G, Szalay B, Beko G, Bocskai M, Deak M, Kovacs L, et al. Plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels in systemic lupus erythematosus. *Biomarkers* 2012;17:758-63
- 196) Lanqkilde A, Hansen TW, Ladelund S, Linneberg A, Andersen O, Hauqaard SB, et al. Increased plasma soluble uPAR level is a risk marker of respiratory cancer in initially cancer-free individuals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:609-18.23.
- 197) Stephens RW, Nielsen HJ, Christensen IJ, Thorlacius-Ussing O, Sorensen S, Dano K, et al. Plasma urokinase receptor levels in patients with colorectal cancer: relationship to prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:869-74
- 198) Brunner N, Nielsen HJ, Hamers M, Christensen IJ, Thorlacius-Ussing O, Stephens RW. The urokinase plasminogen activator receptor in blood from healthy individuals and patients with cancer. *APMIS* 1999;107:160-7

- 199) Backes Y, Sluijs KF, Tuip de Boer AM, Hofstra JJ, Vlaar AP, Determann RM, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in patients with burn injuries and inhalation trauma requiring mechanical ventilation: an observational cohort study. *Critical Care* 2011;15:R270
- 200) Zimmermann HW, Reuken PA, Koch A, Bartneck M, Adams DH, Trautwein C, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is compartmentally regulated in decompensated cirrhosis and indicates immune activation and short-term mortality. *J Intern Med* 2013 Feb 21 (Epub ahead of print)
- 201) Pierraoks C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15
- 202) Hoenigl M, Raggam RB, Wagner J, Valentin T, Leitner E, Seeber K, et al. Diagnostic accuracy of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin. Biochem* 2013;46:225-9
- 203) Kofoed K, Anderson O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care* 2007;11:R3836.
- 204) Roldan AL, Cubellis MV, Masucci MT, Behrendt N, Lund LR, Danø K, et al. Cloning and expression of the receptor for human urokinase plasminogen activator, a central molecule in cell surface, plasmin dependent proteolysis. *EMBO J* 1990;9:467-74
- 205) Seppala RU, Huttunen R, Tarkka M, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study. *J Intern Med* 2012;272:247-56.

- 206) Erkut N1, Mentеше A, Özbaş HM, Ermantaş N, Sümer A, Örem A, Sönmez M. The Prognostic Significance of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor in Acute Myeloid Leukemia. *Turk J Haematol.* 2016 Jun 5;33(2):135-40. doi: 10.4274/tjh.2014.0405. Epub 2015 Aug 6.
- 207) Olivianto E, Sudarwati S, Nataprawira HM. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a biomarker of treatment response in childhood tuberculosis. *Int J Mycobacteriol.* 2019 Jul-Sep;8(3):262-266. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_52_19
- 208) AboEl-Magd GH, Mabrouk MM. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a measure of treatment response in acute exacerbation of COPD. *J Bras Pneumol.* 2018 Jan-Feb;44(1):36-41. doi: 10.1590/S1806-37562017000000151
- 209) Furong Li, Chunxia Zheng, Yongzhong Zhong, Caihong Zeng, Feng Xu, Ru Yin, Qi Jiang, Minlin Zhou, and Zhihong Liu Relationship between Serum Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Level and Steroid Responsiveness in FSGS *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 1903–1911, November, 2014
- 210) Kaya S, Köksal I, Mentеше A, Sönmez M, Sümer A, Yıldırım S.S., Yılmaz G, The Significance of Serum Urokinase Plasminogen Activation Receptor (suPAR) in the Diagnosis and Follow-Up of Febrile Neutropenic Patients With Hematologic Malignancies *Int J Infect Dis*, 17 (11), e1056-9 Nov 2013 PMID: 23742830 DOI: 10.1016/j.ijid.2013.04.004
- 211) Schulman H, Niward K, Abate E, Idh J, Axenram P, Bornefall A, Forsgren S, Jakobsson J, Öhring C, Kron M, Brudin L, Diro E, Getachew Kebede A, Paues J, Bruchfeld J, Wejse C1, Stendahl O, Schön T, Sedimentation rate and suPAR in relation to disease activity and mortality in patients with tuberculosis *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019 Nov 1;23(11):1155-1161. doi: 10.5588/ijtld.18.0634.

212) Peter Jirak , Dzeneta Fejzic , Vera Paar , Bernhard Wernly , Rudin Pistulli , Ilonka Rohm , Christian Jung , Uta C Hoppe , P Christian Schulze , Michael Lichtenauer , Atilla Yilmaz , Daniel Kretzschmar Influences of Ivabradine Treatment on Serum Levels of Cardiac Biomarkers sST2, GDF-15, suPAR and H-FABP in Patients With Chronic Heart Failure *Acta Pharmacol Sin*, 39 (7), 1189-1196 Jul 2018 PMID: 29239349 PMCID: PMC6289366 DOI: 10.1038/aps.2017.167

213) Sołtysiak J, Zachwieja J, Benedyk A, Lewandowska-Stachowiak M, Nowicki M, Ostalska-Nowicka D. Circulating suPAR as a biomarker of disease severity in children with proteinuric glomerulonephritis. *Minerva Pediatr*. 2019 Feb;71(1):4-11. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04461-3. Epub 2016 Apr 12.

214) Fujimoto K, Imura J, Atsumi H, Matsui Y, Adachi H, Okuyama H, Yamaya H, Yokoyama H. Clinical significance of serum and urinary soluble urokinase receptor (suPAR) in primary nephrotic syndrome and MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in Japanese. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Oct;19(5):804-14. doi: 10.1007/s10157-014-1067-x. Epub 2014 Dec 13.

215) Ahmed RM, Khalil MA, Ibrahim AH, Eid HM, Abdelbasset WK, Soliman GS. Clinical value of soluble urokinase type plasminogen activator receptors in chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Sep;98(38):e17146. doi: 10.1097/MD.00000000000017146.

216) Ochocińska A, Jarmużek W, Janas R. The clinical pattern of nephrotic syndrome in children has no effect on the concentration of soluble urokinase receptor (suPAR) in serum and urine. *Pol Merkur Lekarski*. 2018 Apr 23;44(262):183-187.

217) Outinen TK, Tervo L, Mäkelä S, Huttunen R, Mäenpää N, Huhtala H, Vaheri A, Mustonen J, Aittoniemi J. Plasma levels of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor associate with the clinical severity of acute Puumala hantavirus infection. *PLoS One*. 2013 Aug 21;8(8):e71335. doi: 10.1371/journal.pone.0071335. eCollection 2013.

218) Gian Matteo Rigolin , Alessia Tieghi, Maria Ciccone, Letizia Zenone Bragotti, Francesco Cavazzini, Matteo Della Porta, Barbara Castagnari, Rosanna Carroccia, Giovanni Guerra, Antonio Cuneo, Gianluigi Castoldi. Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as an Independent Factor Predicting Worse Prognosis and Extra-Bone Marrow Involvement in Multiple Myeloma Patients *Br J Haematol*, 120 (6), 953-9 Mar 2003 PMID: 12648064 DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04176.x

219) Shani Botha , Carla M T Fourie, Rudolph Schutte, Annamarie Kruger, Aletta E Schutte. Associations of suPAR With Lifestyle and Cardiometabolic Risk Factors *Eur J Clin Invest*, 44 (7), 619-26 Jul 2014 PMID: 24810168 DOI: 10.1111/eci.12278

220) Christopher Rohde , Christoffer Polcwiartek , Eivind Andersen , Torkel Vang , Jimmi Nielsen Effect of a Physical Activity Intervention on suPAR Levels: A Randomized Controlled Trial *J Sci Med Sport*, 21 (3), 286-290 Mar 2018 PMID: 28728886 DOI: 10.1016/j.jsams.2017.06.018

221) Line Jee Hartmann Rasmussen, Terrie E Moffitt, Louise Arseneault , Andrea Danese, Jesper Eugen-Olsen , Helen L Fisher , HonaLee Harrington , Renate Houts , Timothy Matthews , Karen Sugden , Benjamin Williams , Avshalom Caspi. Association of Adverse Experiences and Exposure to Violence in Childhood and Adolescence With Inflammatory Burden in Young People *JAMA Pediatr*, 1-11 2019 Nov 4[Online ahead of print]

222) Gigante A1, Giannakakis K2, Di Mario F3, Barbano B1, Rosato E1, Pofi R4, Di Paolo M5, Rocca AR6, Cianci R1. BMI, nephroangiosclerosis and glomerulonephritis: Is there any meeting point? *Nephrology (Carlton)*. 2018 Nov;23(11):991-996. doi: 10.1111/nep.13155

223). D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP, Levi M, Porrini E, Herman-Edelstein M, Praga M Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics

and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Aug;12(8):453-71. doi: 10.1038/nrneph.2016.75. Epub 2016 Jun 6

224) Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezène F, Berthoux F. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2001 Apr;37(4):720-7.

225) Praga M, Morales E The Fatty Kidney: Obesity and Renal Disease.. *Nephron.* 2017;136(4):273-276. doi: 10.1159/000447674. Epub 2016 Jul 15

226) Stig Lyngbæk , Thomas Sehestedt, Jacob L Marott, Tine W Hansen, Michael H Olsen, Ove Andersen, Allan Linneberg, Sten Madsbad, Steen B Haugaard, Jesper Eugen-Olsen, Jørgen Jeppesen CRP and suPAR Are Differently Related to Anthropometry and Subclinical Organ Damage Randomized Controlled Trial *Int J Cardiol,* 167 (3), 781-5 2013 Aug 10 PMID: 22459389 DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.040

227) Mustafa Kosecik , Pinar Dervisoglu , Mehmet Koroglu , Pinar Isguven , Bahri Elmas , Tayfur Demiray , Mustafa Altindis Usefulness of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as an Inflammatory Biomarker in Obese Children *Int J Cardiol,* 228, 158-161 2017 Feb 1 PMID: 27865178 DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.201

228) Ali Gürel, Bilge Aygen, Deccane Düzenci, Nusret Akpolat, Hüseyin Çeliker, Ayhan Doğukan Nefroloji Kliniğimizin Üç Yıllık Dönemde Erişkinlerde Ultrason Yardımlı Perkütan Böbrek Biyopsisi Deneyimi: Klinikopatolojik Bir Değerlendirme *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi* 2012, Cilt 26, Sayı 3, Sayfa(lar) 107-109

229) Yavuz Ayar, Alparslan Ersoy, Abdülmecit Yıldız, Ayşegül Oruç, Fatma Ezgi Can, Gökhan Ocakoğlu, Mustafa Güllülü, Dilay Demirayak, İsmail Bayrakçı, Hakan Düger, Tuğba Ocak, Bayram Korkut, Ahmet Bilgehan Şahin, Mustafa Akan, Eda Eylemer Fokal Segmental Glomerüloskleroz: Tek Merkez Deneyimi Med Bull Haseki 2016;54:137-43

230) Wetmore, J. B., Guo, H., Liu, J., Collins, A. J., & Gilbertson, D. T. (2016). The incidence, prevalence, and outcomes of glomerulonephritis derived from a large retrospective analysis. *Kidney International*, 90(4), 853–860. doi:10.1016/j.kint.2016.04.026

231) Düğeroğlu H., Öztürk Ü., Öztürk M., SON DÖNEM KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE PARATİROİD BEZLERİNİN ULTRASONOGROFİK BOYUTLARININ KALSİYUM METABOLİZMASI VE KEMİK DÖNGÜSÜ İLE İLİŞKİSİ VE ERİTROPOETİN TEDAVİSİNİN ROLÜ Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal 20:19-25/Ocak/2019